

Eficácia da neuroestimulação não invasiva para o tratamento de distúrbios motores na Doença de Parkinson

Efficacy of non-invasive neurostimulation for the treatment of motor disorders in Parkinson's disease

Eficacia de la neuroestimulación no invasiva para el tratamiento de los trastornos motores en la enfermedad de Parkinson

Eduardo Rocha¹, Elias de Oliveira Barboza¹, Cecília Farias de Figueiredo¹, Silva Kelly Jacques Sousa de Assis¹, Ana Clara Oliveira¹, Celina Cláudia Israel Sefer¹.

RESUMO

Objetivo: Verificar a eficácia da neuroestimulação não invasiva para o tratamento da Doença de Parkinson. **Métodos:** Tratou-se de uma revisão de literatura de caráter qualitativo nas bases de dados Lilacs, SciElo e Pubmed. Foram incluídas as pesquisas referentes a neuroestimulação para o alívio de sintomas motores da DP, nos últimos cinco anos. Foram excluídos artigos cujo tratamento visava a melhora de sintomas cognitivos isoladamente, assim como os trabalhos que abordassem simultaneamente o tratamento farmacológico e/ou cirúrgico e o uso da neuroestimulação para o tratamento de outros sintomas ou outras patologias. **Resultados:** Foram encontrados 194 artigos e selecionados 28 conforme os critérios de inclusão e 166 foram excluídos. Foram observados efeitos positivos na maioria desses estudos, porém não havia uniformidade dos protocolos utilizados. **Considerações finais:** Esta revisão de literatura permitiu compreender os efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva, estimulação transcraniana de corrente direta, estimulação transcraniana de corrente alternada e da estimulação *theta burst* nos distúrbios motores da DP. No entanto, não foi encontrada uniformidade nos protocolos utilizados nos estudos. Com isso, são necessários mais estudos clínicos e com protocolos uniformes para melhor avaliar os possíveis efeitos na neuroplasticidade motora.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Estimulação magnética transcraniana repetitiva, Estimulação transcraniana por corrente direta.

ABSTRACT

Objective: To verify the effectiveness of non-invasive neurostimulation for the treatment of Parkinson's Disease. **Methods:** This was a qualitative literature review in Lilacs, SciElo and Pubmed databases. Research on neurostimulation for the relief of motor symptoms of PD in the last five years was included. Articles whose treatment aimed to improve cognitive symptoms alone, as well as studies that simultaneously addressed pharmacological and/or surgical treatment and the use of neurostimulation for the treatment of other symptoms or other pathologies, were excluded. **Results:** 194 articles were found and 28 were selected according to the inclusion criteria and 166 were excluded. Positive effects were observed in most of these studies, but there was no uniformity in the protocols used. **Final considerations:** This literature review allowed us to understand

¹ Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém - PA.

the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation, direct current transcranial stimulation, alternating current transcranial stimulation and theta burst stimulation on PD motor disorders. However, no uniformity was found in the protocols used in the studies. Thus, further clinical studies and uniform protocols are needed to better assess the possible effects on motor neuroplasticity.

Keywords: Parkinson's disease, Repetitive transcranial magnetic stimulation, Transcranial direct current stimulation.

RESUMEN

Objetivo: Verificar la efectividad de la neuroestimulación no invasiva para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. **Métodos:** Esta fue una revisión cualitativa de la literatura en las bases de datos Lilacs, SciELO y Pubmed. Se incluyeron investigaciones sobre neuroestimulación para el alivio de los síntomas motores de la EP en los últimos cinco años. Se excluyeron los artículos cuyo tratamiento tuviera como único objetivo mejorar los síntomas cognitivos, así como los estudios que abordaran simultáneamente el tratamiento farmacológico y/o quirúrgico y el uso de la neuroestimulación para el tratamiento de otros síntomas u otras patologías. **Resultados:** Se encontraron 194 artículos y se seleccionaron 28 según los criterios de inclusión y 166 fueron excluidos. Se observaron efectos positivos en la mayoría de estos estudios, pero no hubo uniformidad en los protocolos utilizados. **Consideraciones finales:** Esta revisión de la literatura nos permitió comprender los efectos de la estimulación magnética transcraneal repetitiva, la estimulación transcraneal de corriente continua, la estimulación transcraneal de corriente alterna y la estimulación *theta burst* en los trastornos motores de la EP. Sin embargo, no se encontró uniformidad en los protocolos utilizados en los estudios. Por lo tanto, se necesitan más estudios clínicos con protocolos uniformes para evaluar mejor los posibles efectos sobre la neuroplasticidad motora.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, Estimulación magnética transcraneal repetitiva, Estimulación transcraneal de corriente continua.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurológico progressivo, no qual os neurônios produtores de dopamina da camada ventral da parte compacta da substância negra e do lócus ceruleus sofrem degeneração (MULLIN S e SCHAPIRA AHV, 2015). Tal afecção é idiopática e gera um conjunto de sintomas, especialmente motores, que impactam veementemente a qualidade de vida do paciente, a saber: rigidez muscular, bradicinesia/acinesia, tremor e instabilidade postural. Ademais, esta patologia mantém íntima relação com o envelhecimento fisiológico, através da própria senescência do Sistema Nervoso Central (SNC), gerando alterações de marcha e equilíbrio (MURDOCK C, et al., 2015).

A agregação anormal da proteína α -sinucleína tem sido associada à toxicidade para neurônios dopaminérgicos, que leva à neurodegeneração associada à DP. O estresse oxidativo, mutações genéticas de DP e superexpressão podem influenciar mudanças conformacionais e sua agregação (GIGUÈRE N, et al., 2018).

A redução da atividade do complexo mitocondrial 1 tem sido encontrada em pacientes com DP e o uso de seu inibidor (por exemplo, rotenona) tem sido relacionada a produção de danos mitocondriais (como diminuição do potencial mitocondrial, com liberação de citocromo c e ativação da cascata caspase e morte celular final) em modelos experimentais de DP. Características de disfunção mitocondrial, incluindo a mitofagia prejudicada, foram identificadas como resultado dos efeitos deletérios de certos genes relacionados à DP, como Parkin, PINK1 e DJ1. O dano mitocondrial pode promover o acúmulo de dopamina oxidada e reduzir a glucocerebrosidase, sugerindo que a dopamina é a ligação comum entre o acúmulo de α -sinucleína e o comprometimento lisossomal (GAGLIARDI R e TAKAYANAGUI OM, 2019).

Anormalidades da resposta imune inata e adaptativa têm sido destacadas em pacientes com DP, incluindo aumento de citocinas pró inflamatórias e população de células imunes alteradas (como monócitos e seus precursores). Isso é ainda apoiado por estudos de associação clínica que demonstram uma ligação entre doenças autoimunes e DP, evidências de ativação celular inflamatória (como microglia) em imagens moleculares e características de neuroinflamação em modelos experimentais de DP (GAGLIARDI R e TAKAYANAGUI OM, 2019).

Há evidências de ligação intestino-cérebro como um fator contribuinte na patogênese da DP, onde os nervos vagos agem como uma "rodovia" para a α -sinucleína agregada para transmitir do trato gastrointestinal até o tronco cerebral inferior (JANKOVIC J e TAN EK, 2020; BREEN DP, et al., 2019).

A priori, é essencial considerar a relevância epidemiológica desta afecção. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 1% da população acima de 65 anos seja acometida por essa doença. A projeção para 2030 é que 8 milhões de indivíduos com idade superior a 50 anos tenham a doença (WIRDEFELDT K, et al., 2011).

O caráter progressivo da DP, suas manifestações clínicas motoras e não motoras, além dos efeitos adversos tornam complexo o tratamento. Este deve visar à redução da progressão da doença (neuroproteção) e o controle dos sintomas (tratamento sintomático). São exemplos de fármacos utilizados na terapêutica a Levodopa (TEIVE HA, et al., 2016).

A estimulação cerebral surge como uma alternativa válida na terapêutica da DP (CHEN KS e CHEN R, 2019). A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) é um procedimento não-invasivo cujo princípio consiste em reorganizar a fisiologia cerebral por meio de estímulos magnéticos em regiões específicas do cérebro, mais precisamente nas células nervosas. Esta intervenção favorece mecanismos de plasticidade neuronal. No Parkinson, ela promove redirecionamento de pulsos no córtex motor estimulando a secreção de dopamina, otimizando a terapêutica e melhorando a psicomotricidade (NOOHI S e AMIRSALARI S, 2016).

Ademais, por se tratar de uma técnica mais confortável e segura, alguns profissionais estão fazendo uso de Estimulação Magnética Transcraniana estática (EMTe). No qual a estimulação é realizada sobre o córtex motor humano através da colocação de um ímã de terras raras (neodímio-ferro-boro ou samário-cobalto, podendo assim afirmar mudanças a níveis sinápticos (OLIVIERO A, et al., 2011). Logo, nesta técnica, os campos magnéticos estáticos não induzem correntes elétricas, e seus efeitos biológicos podem ser classificados de acordo com a intensidade do campo magnético (DESIDÉRIO DL, 2017).

A Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) utiliza impulsos elétricos repetitivos na qual quanto maior a frequência da EMTr, maior será a excitabilidade cortical. O padrão theta burst pode ser administrado de forma intermitente ou contínua. A Estimulação Transcraniana por Corrente Direta (ETCd) utiliza uma corrente elétrica contínua de baixa intensidade com a finalidade de facilitar ou inibir a atividade neuronal espontânea. A Estimulação Transcraniana por Corrente Alternada (ETCa) utiliza uma corrente bifásica na qual interage com a atividade oscilatória cerebral, gerada por atividade neural rítmica que ocorre nas bandas delta (0,5-3 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz) beta (14-30 Hz) e gama (30-80 Hz) (GAGLIARDI R e TAKAYANAGUI OM, 2019).

Por conseguinte, a estimulação cerebral tornou-se uma nova realidade com o advento de tecnologias e de conhecimentos de novos parâmetros de uso dos eletrodos. Esta técnica tem como vantagem o fato de poder ser bilateral, tendo benefícios, principalmente na inibição do núcleo subtalâmico (NST), melhorando as funções motoras e cognitivas do indivíduo (MATSUDA RH et al., 2019)

Considerando a importância da neuroestimulação não invasiva, é fundamental avaliar a sua efetividade para o alívio do prejuízo psicomotor fino em pacientes com DP, uma vez que os potenciais benefícios oferecidos por essas medidas podem, além de aliviar os sintomas motores, oferecer a possibilidade de redução da dose no tratamento medicamentoso e de efeitos adversos, além de fornecer uma opção a mais antes de uma intervenção cirúrgica.

Desta forma, a partir da análise dos benefícios da neuro estimulação, pode-se propor alternativas em estratégias de tratamento, o que poderá repercutir em melhores práticas intervencionistas no futuro. O objetivo da pesquisa foi realizar o levantamento bibliográfico para identificar os estudos sobre neuroestimulação não invasiva para tratamento dos sintomas motores na DP e sintetizar as informações a respeito da estimativa do efeito da neuroestimulação sobre os pacientes com DP.

MÉTODOS

O presente estudo se trata de uma revisão de literatura de caráter qualitativo, cujo foco foram estudos primários e secundários que descrevam a eficiência da neuro estimulação para o tratamento dos sintomas motores em pacientes com a doença de Parkinson. Para isso foram utilizadas as bases de dados Lilacs, SciELO e Pubmed, buscando, preferencialmente, artigos dos últimos cinco anos, com texto completo.

Para a realização da busca foram optados pelos descritores: doença de Parkinson, estimulação elétrica nervosa transcutânea, estimulação magnética transcraniana, estimulação transcraniana por corrente direta, tratamento, assim como seus correspondentes em outros idiomas segundo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH).

Dessa forma, a seguinte estratégia foi utilizada para a realização da pesquisa: (((Parkinson Disease[MeSH Terms]) AND (Treatment[MeSH Terms])) AND ((Transcranial Magnetic Stimulation[MeSH Terms]) OR (Transcranial Direct Current Stimulation[MeSH Terms]) OR (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation[MeSH Terms]))). Filtro temporal dos últimos 5 anos.

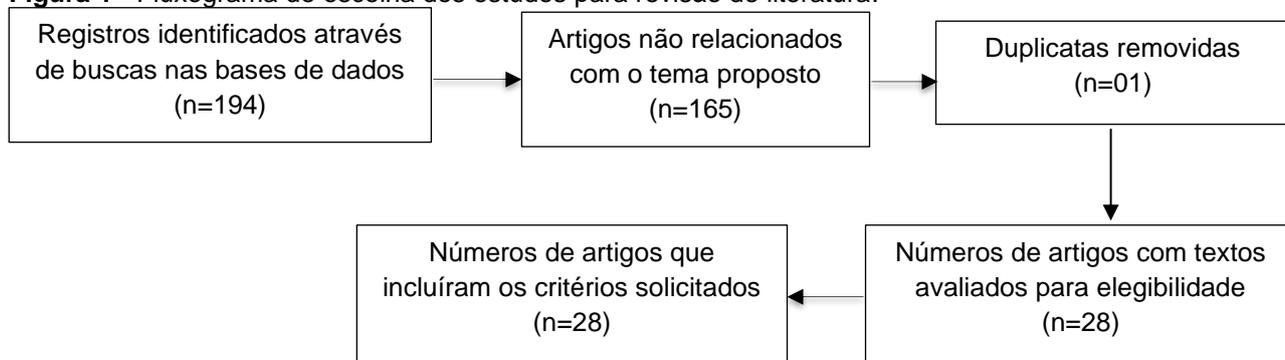
Foram incluídos na pesquisa os trabalhos referentes a neuroestimulação para o alívio de sintomas motores da DP, que se enquadrem nos parâmetros de temporalidade.

Foram excluídos artigos cujo tratamento visava a melhora de sintomas cognitivos isoladamente, assim como os trabalhos que abordassem simultaneamente o tratamento farmacológico e/ou cirúrgico. Além disso, não foram utilizados artigos que abordavam o uso da neuroestimulação para o tratamento de outros sintomas ou patologias, diferentes das relacionadas a doença de Parkinson e artigos duplicados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos na presente revisão, pretenderam descrever a efetividade da estimulação magnética transcraniana não invasiva nos sintomas motores dos pacientes acometidos com DP. Na busca realizada, nas bases de dados, foram encontrados 194 artigos pelos descritores e, destes, selecionados 28 conforme os critérios de inclusão e 166 foram excluídos, demonstrados na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de escolha dos estudos para revisão de literatura.



Fonte: Rocha E, et al., 2022.

Foram observados efeitos positivos na maioria desses estudos, porém não havia uniformidade dos protocolos utilizados. No **Quadro 1**, estão descritos os artigos incluídos e estão representados os resultados das principais abordagens da estimulação transcraniana não invasiva em portadores da DP.

Quadro 1 - Características dos estudos selecionados, quanto aos autores, ano de publicação, objetivos, tipos de estudos e resultados significativos

AUTORES	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS
GODEIRO C, et al. (2021)	Revisão sistemática	A estimulação não-invasiva pode ser benéfica para minimizar alguns sintomas em determinados distúrbios do movimento como a doença de Parkinson, o tremor essencial, a distonia e a ataxia
MISHRA RK e THRASHER AT (2021)	Duplo-cego e placebo	A estimulação transcraniana de corrente direta (ETCd) do córtex pré-frontal dorsolateral esquerda melhorou a dupla tarefa nos participantes com doença de Parkinson e o pico do efeito foi observado em quinze minutos após a cessação da estimulação
POL F, et al. (2021)	Revisão sistemática	A ETCd é uma abordagem de intervenção promissora para melhorar a marcha em pacientes com DP
SADLER CM, et al. (2021)	Controlado	Os resultados encontrados fornecem evidências de que o ETCd anodal aplicado sobre a área motora suplementar contribuiu para melhorias na cinemática de movimento do membro superior
CONCEIÇÃO NR, et al. (2021)	Ensaio Clínico Randomiza do duplo- cego	Dessa forma, foi observado que a associação entre a atividade aeróbica e a ETCd quando aplicado no cortex pré-frontal, pode favorecer desfechos positivos em relação à marcha, tempo de reação e a atividade da região.
NASCIMENTO LR, et al. (2021)	Ensaio clínico randomizado	Melhora da mobilidade e conseqüentemente mais confiança dos pacientes ao andar, reduzindo o medo de cair e as quedas.
LEE S e KIM MK (2021)	Ensaio clínico randomizado cego controlado por placebo	Demonstraram desfechos positivos para o grupo de estudo quando associado a treinamentos físicos, melhorando a função motora, equilíbrio e habilidade de locomoção.
KHEDR EM, et al. (2020)	Ensaio randomizado duplo-cego controlado por situação	A estimulação elétrica transcraniana é útil para a função motora e pode ter um pequeno efeito positivo na cognição.
HANOGLU L, et al. (2020)	Estudo randomizado	As comparações dos escores de motores da Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson (UPDRS) entre dois grupos produziram melhorias significativas na região pré-suplementar (pré-SMA) em comparação com a região do córtex motor primário (M1) (M1 p=0,14; p=0,01 pré-SMA p=0,01) que foram especialmente significativos para a bradicinesia (p=0,04) e itens relacionados à pontuação axial (p=0,01).
CHUNG CL, et al. (2020)	Ensaio randomizado duplo-cego, placebo controlado	A estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de 1 e 25Hz pode aumentar os benefícios do treinamento da marcha em esteiras e levar a melhoria motora de longo prazo até 3 meses após a intervenção.
LI S, et al. (2020)	Meta análise	A EMTr de alta e baixa frequência apresentou efeitos terapêuticos significativos na área motora.
SANNA A, et al. (2020)	Ensaio clínico	A estimulação contínua <i>Theta Burst</i> cerebelar foi usada como um protocolo inibidor da EMTr e reduziu significativamente a discinesias induzidas por levodopa quando comparado ao grupo placebo e houve diminuição dos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) sérico.
HORN MA, et al. (2020)	Ensaio clínico de curto prazo, randomizado, duplo-cego.	A estimulação <i>Theta Burst</i> foi efetiva na redução dos sintomas com efeitos importantes na bradicinesia e tremor.
XIE YJ, et al. (2020)	Meta-análise	Os resultados da meta-análise propõem o efeito favorável da EMTr no desempenho da marcha no curto prazo.
BERETTA VS, et al. (2020)	Revisão Sistemática	Foi observado que os estudos envolvendo os efeitos no sistema motor possuem uma amostragem pequena e não há uniformidade nos métodos empregados, tornando os achados inconsistentes.

AUTORES	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS
SONG IU, et al. (2020)	Controlado	A aplicação da ETCd pode melhorar o fluxo sanguíneo cerebral regional nos lóbulos frontal e parietal em pacientes com DP, sugerindo efeitos benéficos do ETCd na função cerebral.
SIMPSON MW e MAK M (2019)	Revisão de Literatura	Os autores não chegaram a uma conclusão, embora o método aparentemente melhore a função motora e o desempenho dos membros superiores na execução de atividades, apesar de haver efeitos insignificantes na dextreza manual e no tempo de reação.
KHEDR EM, et al. (2019)	Ensaio randomizado duplo cego controlado por situação	Melhora significativa na UPDRS III (26%) após três meses de seguimento e nos escores de disfagia; e redução do tempo de deglutição de sólidos, visto por videofluoroscopia
CHEN KS e CHEN R (2019)	Revisão de Literatura	A EMTr revelou excitabilidade cortical anormal e plasticidade em paciente com DP. Sessões consecutivas de EMTr de alta frequência no córtex motor apresentaram resultados promissores.
DEL FELICE A, et al. (2019)	Ensaio transversal, duplo cego, randomizado	A estimulação transcraniana de corrente alternada (ETCa) individualizado em paciente com DP melhorou o desempenho motor e cognitivo. Essas alterações estão associadas à redução das oscilações excessivas e rápidas do EEG.
ORRU G, et al. (2019)	Revisão sistemática	Apesar das evidências crescentes de que a ETCd pode melhorar os sintomas motores, os resultados mostraram que os protocolos ETCd para tratamento ainda não estão estabelecidos
BUENO MEB, et al. (2019)	Ensaio clínico Randomizado Duplo-cego	Não foi possível obter melhora nos sintomas motores apenas com curtos períodos de intervenção. Além disso, salienta que a região e o hemisfério estimulado do cérebro é importante uma vez que foram observadas melhoras em pacientes após estímulos na região do córtex motor primário, embora esse não fosse o ponto direto do trabalho.
LEE HK, et al. (2019)	Revisão Sistemática e Meta-Análise	Foi demonstrado benefícios pequenos a curto prazo, com melhores resultados entre os estudos que utilizaram múltiplas regiões do córtex motor e pré-frontal.
DAGAN M, et al. (2018)	Ensaio randomizado duplo-cego, placebo controlado	O desempenho sobre o congelamento do teste de incitação à marcha ($P = 0,010$), teste Timed Up and Go ($P = 0,006$), e o teste de Stroop ($P = 0,016$) melhoraram após a estimulação simultânea do córtex motor primário e do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo.
COHEN OS, et al. (2018)	Estudo randomizado duplo cego controlado	Embora o tratamento ETCd tenha apresentado algumas melhorias motoras, não foi possível demonstrar uma vantagem para o tratamento real sobre o placebo.
YANG C, et al. (2018)	Meta análise	Efeitos terapêuticos da EMTr na recuperação motora da doença de Parkinson (DP) foram relatados; no entanto, os protocolos desses estudos apresentaram grandes variações.
RIBEIRO AC, et al. (2017)	Ensaio clínico controlado e randomizado, duplo cego	O treinamento de marcha proporcionou muitos benefícios à mobilidade funcional, prejuízo motor, bradicinesia, equilíbrio e qualidade de vida. No entanto, não foram influenciadas pela estimulação, mas a ETCd parece prolongar os efeitos do treinamento de marcha.
MALLY J, et al. (2017)	Estudo randomizado	A frequência e a intensidade da estimulação de alguma forma se relacionam. A intensidade da mesma e idade do paciente são preditores para os efeitos da EMT repetitiva.

Fonte: Rocha E, et al., 2022.

A DP, sendo um distúrbio neurológico na qual os neurônios produtores de dopamina sofrem degeneração, tem caráter progressivo e impacto negativo na qualidade de vida em seus portadores (MULLIN S e SCHAPIRA AHV, 2015; MURDOCK C, et al., 2015).

A EMT consiste em um procedimento não invasivo de estímulos magnéticos em regiões específicas do cérebro e apresenta grande potencial para tratamento dos fenômenos motores (CHEN KS e CHEN R, 2019; GAGLIARDI R e TAKAYANAGUI OM, 2019).

No presente estudo, foi observado que os efeitos motores da EMT na DP foram submetidos a várias revisões e meta-análises. O mais recente deles foi uma revisão conduzida por Godeiro C, et al. (2021) na qual foi observado um grande potencial para o tratamento de distúrbios do movimento na DP. Outro, conduzido por Pol F, et al. (2021) utilizando a abordagem PRISMA avaliou 18 estudos referente a ETCd para tratamento da marcha em DP, e a mesma parece ter efeito positivo, porém a heterogeneidade é um desafio para uma real conclusão do procedimento. Li S, et al. (2020) em sua meta-análise relataram que a EMTr de alta e baixa frequência, na área motora, apresentou efeitos terapêuticos relevantes relacionados aos sintomas motores apresentados pelos pacientes.

Em contrapartida, Cohen OS, et al. (2018) não observaram melhorias motoras significativas e Simpson MW e Mak M (2019) não chegaram a uma conclusão sobre a eficácia da ETCd, embora o método aparentemente melhore a função motora e o desempenho dos membros superiores na execução de atividades, apesar de haver efeitos pouco relevantes na destreza manual e no tempo de reação.

No entanto, Yang C, et al. (2018), demonstraram efeitos positivos, através da EMTr em uma meta-análise, porém a variabilidade de protocolos foi uma das dificuldades encontradas. Beretta VS, et al. (2020), através de uma revisão sistemática, relataram que os estudos da ETCd sobre os efeitos no sistema motor apresentavam uma amostragem pequena e não havia uniformidade nos métodos empregados, tornando os achados inconsistentes para uma conclusão precisa sobre os benefícios da estimulação.

Contudo, Bueno MEB, et al. (2019) não observaram melhora nos sintomas motores apenas com curtos períodos de intervenção. No entanto, Lee HK, et al. (2019) e Xie YJ, et al. (2020), em meta-análise, relataram efeitos favoráveis com a ETCd a curto prazo.

Corroborando com o estudo acima, Mishra RK e Thrasher AT (2021), através de um estudo duplo cego controlado por placebo, avaliaram a ETCd em 20 pacientes com DP e foi apresentado resultados promissores relacionado a dupla tarefa com pico de efeito observado em 15 minutos após a estimulação.

Com relação a bradicinesia de membros superiores, Sadler CM, et al. (2021) avaliaram 13 pacientes em um estudo controlado, na qual a ETCd anodal sobre a área motora suplementar contribuiu para melhorar a cinemática do momento na realização de uma tarefa de reação simples do membro superior. Khedr EM et al. (2020) relataram que a EMTr tem efeito útil tanto para a função motora quanto para a cognitiva.

Ribeiro AC, et al. (2017), em um ensaio clínico randomizado duplo cego, observaram que a ETCd parecia prolongar os efeitos do treinamento de marcha do que quando realizada isoladamente.

Corroborando com o estudo, Dagan M, et al. (2018), em um ensaio randomizado duplo-cego, placebo controlado com 20 pacientes com DP, observaram efeitos positivos após a estimulação simultânea do córtex motor primário e do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, relacionados ao congelamento da marcha havendo melhora na incitação à marcha, no teste *Timed Up and Go* e no teste de *Stroop*.

A associação da ETCd com exercícios aeróbicos, em DP leve a moderado sob efeito da medicação levodopa, foi avaliada por Conceição NR, et al. (2021) em um ensaio clínico randomizado duplo cego com 20 pacientes que foram submetidos a cargas aeróbicas moderadas e personalizadas, e apresentaram resultados positivos relacionados com a variabilidade da marcha, da velocidade de processamento e controle executivo da mesma.

Em outro ensaio clínico randomizado, conduzido por Nascimento LR, et al. (2021), foi avaliada a marcha de 24 pacientes com DP utilizando a ETCd como suplemento a terapias físicas específicas para caminhada, a fim de reduzir as quedas dos pacientes com Parkinson. A ETCd foi utilizada 30 minutos por dia, 3 dias por

semana por quatro semanas, dividido em 12 sessões. Após a ETCd houve melhora da mobilidade e conseqüentemente mais confiança dos pacientes ao andar, reduzindo o medo de cair. Chung CL, et al. (2020) conduziram um estudo na qual em 51 pacientes com DP foram randomizados para receber 12 sessões de EMT nas frequências de 25Hz, 1Hz e placebo seguidos de treinamento em esteira e concluíram que a EMT pode proporcionar efeitos positivos sobre o treinamento da marcha em esteira e levar a melhoria motora de longo prazo até 3 meses após a intervenção.

Khedr EM, et al. (2019), em um ensaio clínico randomizado, demonstraram efeitos relevantes como melhora na UPDRS III (26%) após três meses de seguimento e nos escores de disfasia. Corroborando com os efeitos positivos da estimulação, Hanoğlu L, et al. (2020), em um estudo randomizado, demonstraram que a EMTr com 5Hz na região do córtex motor pré-suplementar foi significativa para a bradicinesia e itens relacionados à pontuação axial na UPDRS-III quando comparado com as regiões do córtex motor primário.

No entanto, Lee S e Kim MK (2021), avaliaram os efeitos da ETCd na função motora, habilidades de equilíbrio e marcha, com uma amostragem pequena (n=30), na qual utilizaram pacientes com Parkinson entre 50 e 75 anos, de ambos os gêneros, com instalação há mais de 3 meses, independentes para deambular, conscientes, orientados e em "ON" para a medicação, através de um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, por meio da UPDRS-III, demonstraram que a ETCd mostrou melhores desfechos positivos quando associada a outras terapias como fisioterapia.

A ETCa pode ser uma alternativa no desempenho motor e cognitivo de pacientes com DP (DEL FELICE A, et al., 2019). Outra possibilidade de tratamento é a EMT no modo *theta burst* que é uma variação da EMTr e pode induzir neuroplasticidade proporcionando uma curta duração da estimulação, baixa intensidade de pulso e melhorar a eficiência da EMTr podendo ser utilizada de forma contínua diminuindo a excitabilidade neuronal ou intermitente que aumenta a sua excitabilidade (SANNA A, et al., 2020).

Com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de um novo algoritmo de estimulação *Theta Burst*, Horn MA, et al. (2020) realizaram um ensaio de curto prazo, randomizado, duplo-cego, com estimulação *Theta Burst* alta ou baixa frequência em 17 pacientes com DP. Não houve eventos adversos com a estimulação e que a mesma de alta e baixa frequência foram eficazes na redução dos sintomas de DP com efeitos diferenciais na acinesia e tremor.

Pacientes com Doença de Parkinson (DP) experimentam flutuações motoras incômodas e Discinesias Induzidas por Tratamento com Levodopa (DITL). Sanna A et al. (2020) utilizaram a estimulação *Theta Burst* cerebelar (ETBc) como um protocolo inibidor de estimulação magnética transcraniana repetitiva para reduzir discinesias induzidas pela levodopa em pacientes com DP. Foi investigada a influência do polimorfismo val66met do gene fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na resposta terapêutica a ETBc e os níveis de soro de BDNF foram medidos antes e depois do tratamento. Onze pacientes foram expostos a uma sessão de ETBc e estimulação placebo (com uma semana de intervalo) após a administração de 125 % de sua dose matinal habitual de Levodopa e as DITL foram gravados em vídeo e avaliados em diferentes pontos de tempo (0, 15, 30, 45, 60, 90 min após Levodopa). A ETBc cerebelar reduziu significativamente as DITL e houve diminuição dos níveis de BDNF sérico.

A estimulação transcraniana de corrente direta (tDCS) poderia potencialmente complementar o armamento terapêutico atual, mas apenas alguns estudos investigaram os efeitos terapêuticos da ETCd em PD. Com isso, Song UI et al. (2019) investigaram os efeitos do tratamento repetido da ETCd sobre sintomas motores e Fluxo Sanguíneo Cerebral regional (FSC) em pacientes com DP utilizando tomografia computadorizada de emissão de fótons único (SPECT). Foram avaliados quatro pacientes com DP receberam a ETCd no córtex pré-frontal dorsolateral duas vezes por semana (ânodo F3/cátodo F4, 2 mA por 30 minutos) durante um período de 12 meses e os mesmos foram submetidos a exames cerebrais e avaliação motora clínica na linha de base e acompanhamento de 12 meses. Não houve alteração significativa da escala de gravidade motora, mas o SPECT de seguimento mostrou hiperperusão significativa no segmento medial do giro frontal superior esquerdo e no lobo parietal superior esquerdo em comparação com a linha de base ($P < .001$). Este estudo demonstrou que a aplicação da ETCd pode melhorar o FSC nos lóbulos frontal e parietal em pacientes com DP.

Com o objetivo de selecionar a frequência ideal com baixa intensidade para DP, Mally J, et al. (2017) incluíram no estudo 66 pacientes com DP, em uma investigação aberta, os pacientes selecionados aleatoriamente foram divididos em três grupos. Os efeitos da frequência de 1Hz (N=28), 5Hz (N=13) e 5+1Hz (N=25) em baixa intensidade sobre cada córtex pré-frontal dorsolateral e o tronco cerebral durante 7 dias foram comparados. Os pacientes foram acompanhados por seis meses. UPDRS, o teste de trilha e dupla tarefa foram aplicadas. Foram comparados pacientes com idade igual ou inferior 65 anos e naqueles com idade superior a 65 anos. Apenas 1Hz teve efeito na pontuação motora. Antes do estudo, os pacientes com idade igual ou inferior a 65 anos apresentaram escores totais de UPDRS de 30,3±16,9, após 1 mês: 17,8±8,9 $p<0,001$, após 6 meses 18,3±8,8 $p<0,001$. A melhora dos pacientes com idade superior a 65 anos foi observada após um mês ($p<0,01$). Este estudo chamou a atenção para a importância da intensidade de estimulação e idade como preditor do efeito do EMTr.

Apesar de evidências crescentes de que a EMT pode proporcionar efeitos positivos sobre o tratamento dos sintomas motores, protocolos eficazes para paciente com DP ainda não estão estabelecidos (ORRU G, et al., 2019; MALLY J, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, foi demonstrado que há evidências encorajadoras de que a neuroestimulação transcraniana não invasiva, com EMTr, ETCd, ETCa e *Theta Burst*, pode contribuir para melhorar os sintomas motores na DP, mas a eficácia terapêutica não é tão clara na literatura, pois não foi encontrada uniformidade nos protocolos utilizados nos estudos. Sugere-se que os métodos de estimulação transcraniana podem ter papel importante como terapia complementar para minimizar os sintomas motores aliados a outras terapias adotadas na prática clínica. No entanto, são necessários mais estudos clínicos com amostras maiores de pacientes com DP e com protocolos mais específicos para avaliar os possíveis efeitos positivos na neuroplasticidade após a EMT.

REFERÊNCIAS

1. BERETTA VS, et al. Transcranial direct current stimulation combined with physical or cognitive training in people with Parkinson's disease: a systematic review. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 2020; 17(1).
2. BREEN DP, et al. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: vagal highway or dead end? *Mov Disord.*, 2019; 34: 307-16.
3. BUENO MEB, et al. Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* [Internet], 2019; 696: 46-51.
4. CHEN KS, CHEN R. Invasive and Noninvasive Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Clinical Effects and Future Perspectives. *Clin Pharmacol Ther.*, 2019; 106(4): 763-775.
5. CHUNG CL, et al. Transcranial Magnetic Stimulation Promotes Gait Training in Parkinson Disease. *Ann Neurol.*, 2020; 88(5): 933-945.
6. COHEN OS, et al. Repetitive Deep TMS for Parkinson Disease: A 3-Month Double-Blind, Randomized Sham-Controlled Study. *J Clin Neurophysiol.*, 2018; 35(2): 159-165.
7. CONCEIÇÃO NR, et al. Aerobic Exercise Combined With Transcranial Direct Current Stimulation Over the Prefrontal Cortex in Parkinson Disease: Effects on Cortical Activity, Gait, and Cognition. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2021; 35(8): 717-28.
8. DAGAN M, et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 2018; 33(4): 642-646.
9. DEL FELICE A, et al. Personalized transcranial alternating current stimulation (tACS) and physical therapy to treat motor and cognitive symptoms in Parkinson's disease: A randomized cross-over trial. *Neuroimage Clin.*, 2019; 22: 101768.
10. DESIDÉRIO DL. Efeito de campos magnéticos estáticos e compensados na proliferação celular in vitro. 2017. 109f. Tese (Doutorado em Ciências Odontológicas Aplicadas: Biologia Oral) - Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, Bauru, 2017.
11. GAGLIARDI R, TAKAYANAGUI OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
12. GIGUÈRE N, et al. On cell loss and selective vulnerability of neuronal populations in Parkinson's disease. *Front Neurol.*, 2018; 19: 455.

13. GODEIRO C, et al. Use of non-invasive stimulation in movement disorders: a critical review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2021; 79(7): 630-646.
14. HANOGLU L, et al. Preliminary findings on the role of high-frequency (5Hz) rTMS stimulation on M1 and pre-SMA regions in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.*, 2020; 724: 134837.
15. HORN MA, et al. A New Stimulation Mode for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Theta Burst Stimulation. *Mov Disord.*, 2020; 35(8): 1471-1475.
16. JANKOVIC J, TAN EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2020; 91: 795-808.
17. KHEDR EM, et al. The Effect of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Advancing Parkinson's Disease With Dysphagia: Double Blind Randomized Clinical Trial. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019; 33(6): 442-452.
18. KHEDR EM, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive impairment in Parkinson's disease with dementia: pilot study. *Restor Neurol Neurosci.*, 2020; 38(1): 55-66.
19. LEE HK, et al. Does transcranial direct current stimulation improve functional locomotion in people with Parkinson's disease? A systematic review and meta-analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 2019; 16(1).
20. LEE S, KIM MK. The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Visual Cueing Training on Motor Function, Balance, and Gait Ability of Patients with Parkinson's Disease. *Medicina*, 2021; 57(11): 1146.
21. LI S, et al. Motor recovery and antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson disease: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99(18): e19642.
22. MALLY J, et al. Follow up study: The influence of rTMS with high and low frequency stimulation on motor and executive function in Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, 2017; 135: 98-104.
23. MATSUDA RH, et al. Estimulação magnética transcraniana: uma breve revisão dos princípios e aplicações. *Revista Brasileira De Física Médica*, 2019; 13(1): 49-56.
24. MISHRA RK, THRASHER AT. Transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex improves dual-task gait performance in patients with Parkinson's disease: A double blind, sham-controlled study. *Gait Posture*, 2021; 84: 11-16.
25. MULLIN S, SCHAPIRA AHV. Pathogenic Mechanisms of Neurodegeneration in Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*, 2015; 33(1): 1-17.
26. MURDOCK C, et al. Running Water Won't Freeze: How people with advanced Parkinson's disease experience occupation. *Palliative & Supportive Care*, Cambridge, 2015; 13(5): 1363-1372.
27. NASCIMENTO LR, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in addition to walking training on walking, mobility, and reduction of falls in Parkinson's disease: study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*, 2021; 22(1).
28. NOOHI S, AMIRSALARI S. History, studies and specific uses of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating epilepsy. *Iranian Journal of Child Neurology*, 2016; 10(1): 1-8.
29. OLIVIERO A, et al. Transcranial static magnetic field stimulation of the human motor cortex. *Journal of Physiology*, 2011; 589(20): 4949-4958.
30. ORRU G, et al. The effect of single and repeated tDCS sessions on motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review. *Arch Ital Biol.*, 2019; 157(2-3): 89-101.
31. POL F, et al. The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Transl Neurodegener.*, 2021; 10(1): 22.
32. RIBEIRO AC, et al. Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial. *Dev Neurorehabil.*, 2017; 20(3): 121-128.
33. SADLER CM, et al. Transcranial direct current stimulation of supplementary motor area improves upper limb kinematics in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.*, 2021; 132(11): 2907-2915.
34. SANNA A, et al. Cerebellar continuous theta burst stimulation reduces levodopa-induced dyskinesias and decreases serum BDNF levels. *Neurosci Lett.*, 2020; 716: 134653.
35. SIMPSON MW, MAK M. The effect of transcranial direct current stimulation on upper limb motor performance in Parkinson's disease: a systematic review. *Journal of Neurology*, 2019; 267(12): 3479-88.
36. SONG IU, et al. Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Parkinson's Disease: Clinical and Regional Cerebral Blood Flow SPECT Outcomes. *J Neuroimaging*, 2020; 30(2): 161-164.
37. TEIVE HA, et al. Sintomas e sinais motores e não motores incomuns no estágio inicial da doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr.*, 2016; 74(10): 781-4.
38. XIE YJ, et al. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Gait and Freezing of Gait in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.*, 2020; 101(1): 130-140.
39. YANG C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A Meta-analysis. *Brain Behav.*, 2018; 8(11): e01132.
40. WIRDEFELDT K, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*, 2011; 26(S1): 1-58.