



Estimulação cerebral profunda na doença de Parkinson: comparação entre núcleo subtalâmico e globo pálido interno no controle motor

Deep brain stimulation in Parkinson's disease: comparison between the subthalamic nucleus and the internal globus pallidus for motor control

Estimulación cerebral profunda em la enfermedad de Parkinson: comparación entre el núcleo subtalâmico y el globo pálido interno para el control motor

Carlos Wagner Leal Cordeiro Júnior¹, Caíque de Oliveira Portugal Couto¹, Márcia Coutinho da Cruz², Vanessa Santana Lobo³, Hugo Costa Guedes Alves⁴, Santiago Luís Sanchez Júnior⁵, Enzo Fabrizzio Moretto Lusvardi⁶, Patrícia Meneses de Sousa Santos⁷, Ricardo André de Oliveira Paula Júnior⁸.

RESUMO

Objetivo: Analisar comparativamente os efeitos da estimulação cerebral profunda (ECP) nos núcleos subtalâmico (NST) e globo pálido interno (GPi) sobre o desempenho motor de pacientes com Doença de Parkinson, com ênfase nos escores da UPDRS-III em diferentes condições farmacológicas e de estimulação. **Métodos:** Revisão sistemática com base em ensaios clínicos identificados nas bases PubMed, LILACS e SciELO. Foram incluídos estudos que compararam diretamente os efeitos da ECP no NST e GPi, com avaliação quantitativa dos escores motores da UPDRS-III em condições ON/OFF de medicação e estimulação. **Resultados:** A ECP no NST demonstrou superioridade na redução da carga medicamentosa antiparkinsoniana, com redução média de até 50% na dose equivalente de levodopa. Por outro lado, a ECP no GPi promoveu maior estabilidade nos escores motores durante o estado OFF de medicação e apresentou menor incidência de efeitos adversos neuropsiquiátricos, como depressão e declínio cognitivo. **Considerações finais:** Ambos os alvos oferecem benefícios clínicos relevantes no manejo motor da Doença de Parkinson, com perfis distintos. O NST é preferível em casos com necessidade de redução farmacológica, enquanto o GPi é mais indicado em pacientes com vulnerabilidade neuropsiquiátrica. A seleção do alvo deve ser individualizada, baseada em avaliação multidimensional.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Estimulação cerebral profunda, Núcleo subtalâmico, Globo pálido interno, UPDRS-III, Controle motor.

ABSTRACT

Objective: To comparatively analyze the effects of deep brain stimulation (DBS) in the subthalamic nuclei (STN) and globus pallidus internus (GPi) on the motor performance of patients with Parkinson's disease, with emphasis on UPDRS-III scores under different pharmacological and stimulation conditions. **Methods:** Systematic review based on clinical trials identified in the PubMed, LILACS and SciELO databases. Studies

¹ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Mauá - SP.

² Faculdade de Medicina de Petrópolis (UNIFASE), Petrópolis - RJ.

³ Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís - MA.

⁴ Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande - PB.

⁵ Santa Casa de Misericórdia de Bragança Paulista, Bragança Paulista - SP.

⁶ Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília - DF.

⁷ Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI), Teresina - PI.

⁸ Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Florianópolis - SC.

that directly compared the effects of DBS in the STN and GPi were included, with quantitative evaluation of UPDRS-III motor scores under ON/OFF medication and stimulation conditions. **Results:** DBS in the STN demonstrated superiority in reducing the antiparkinsonian drug load, with an average reduction of up to 50% in the equivalent dose of levodopa. On the other hand, DBS in the GPi promoted greater stability in motor scores during the OFF medication state and presented a lower incidence of neuropsychiatric adverse effects, such as depression and cognitive decline. **Final considerations:** Both targets offer relevant clinical benefits in the motor management of Parkinson's disease, with distinct profiles. NST is preferable in cases requiring pharmacological reduction, while GPi is more indicated in patients with neuropsychiatric vulnerability. Target selection should be individualized, based on multidimensional assessment.

Keywords: Parkinson's disease, Deep brain stimulation, Subthalamic nucleus, Internal globus pallidus, UPDRS-III, Motor symptoms.

RESUMEN

Objetivo: Analizar comparativamente los efectos de la estimulación cerebral profunda (ECP) en los núcleos subtalámicos (STN) y globo pálido interno (GPi) sobre el desempeño motor de pacientes con enfermedad de Parkinson, con énfasis en los puntajes de la UPDRS-III bajo diferentes condiciones farmacológicas y de estimulación. **Métodos:** Revisión sistemática basada en ensayos clínicos identificados en las bases de datos PubMed, LILACS y SciELO. Se incluyeron estudios que compararon directamente los efectos de la ECP en el STN y GPi, con evaluación cuantitativa de los puntajes motores de la UPDRS-III bajo condiciones de medicación y estimulación ON/OFF. **Resultados:** La ECP en el STN demostró superioridad en la reducción de la carga de fármacos antiparkinsonianos, con una reducción promedio de hasta 50% en la dosis equivalente de levodopa. Por otro lado, la ECP en el GPi promovió una mayor estabilidad en los puntajes motores durante el estado OFF de medicación y presentó una menor incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos, como depresión y deterioro cognitivo. **Consideraciones finales:** Ambas dianas ofrecen beneficios clínicos relevantes en el manejo motor de la enfermedad de Parkinson, con perfiles distintos. La terapia no invasiva (NST) es preferible en casos que requieren reducción farmacológica, mientras que la terapia invasiva de GPi está más indicada en pacientes con vulnerabilidad neuropsiquiátrica. La selección de la diana debe ser individualizada, basándose en una evaluación multidimensional.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, Estimulación cerebral profunda, Núcleo subtalámico, Globo pálido interno, UPDRS-III, Síntomas motores.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo do sistema nervoso central, caracterizado principalmente por sintomas motores como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. Esses sinais clínicos decorrem, em grande parte, da degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta, levando a um desequilíbrio funcional nos circuitos dos gânglios da base, notadamente entre as vias direta e indireta do controle motor (OKUN MS, 2012).

Embora a terapia medicamentosa com levodopa permaneça como o padrão-ouro no manejo inicial dos sintomas motores, sua eficácia tende a diminuir com o tempo, associando-se ao surgimento de flutuações motoras e discinesias incapacitantes (OLANOW CW, et al., 2021). Nesse contexto, a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) surgiu como uma alternativa terapêutica eficaz para pacientes em estágios mais avançados da doença e com resposta inadequada ao tratamento farmacológico.

A ECP consiste na implantação de eletrodos em regiões específicas do cérebro, promovendo neuromodulação reversível e ajustável de circuitos neurais disfuncionais. Os principais alvos utilizados na Doença de Parkinson são o núcleo subtalâmico (NST) e o globo pálido interno (GPi), ambos componentes fundamentais dos gânglios da base. Estudos apontam que a estimulação do NST promove melhora significativa dos sintomas motores e permite maior redução da carga medicamentosa (DEUSCHL G, et al., 2006; SCHUEPBACH WM, et al., 2013). Por outro lado, a estimulação do GPi tem sido associada a melhor tolerabilidade em pacientes com distúrbios cognitivos ou alterações do humor, preservando a eficácia motora (WEAVER FM, et al., 2009; FOLLETT KA, et al., 2010).

Apesar da eficácia comprovada de ambos os alvos, ainda há debate sobre qual núcleo proporciona melhor controle clínico, levando em consideração não apenas os escores motores, mas também os efeitos colaterais, a qualidade de vida, a carga medicamentosa e os desfechos neuropsiquiátricos. Essa discussão torna-se ainda mais relevante à medida que estudos de longo prazo revelam diferenças na durabilidade dos efeitos e na evolução de sintomas não motores (CASTRIO A, et al., 2011; OKUN MS, et al., 2012).

Diante desse panorama, este estudo tem como objetivo comparar a eficácia da estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico e do globo pálido interno na melhora do controle motor de pacientes com Doença de Parkinson. Para isso, será conduzida uma revisão sistemática e meta-análise de estudos que avaliaram os impactos clínicos de ambos os alvos da ECP.

MÉTODOS

Tipo de Estudo

Esta revisão sistemática foi conduzida conforme as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) e registrada na base PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) sob o número de registro CRD420251032879. O objetivo é comparar os efeitos da Estimulação Cerebral Profunda (ECP) nos alvos núcleo subtalâmico (STN) e globo pálido interno (GPi) sobre desfechos motores e neuropsiquiátricos em pacientes com Doença de Parkinson (DP).

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library e Scopus, com cobertura até janeiro de 2025. Foram utilizados descritores e termos controlados com operadores booleanos (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Expressão de busca utilizada nas diferentes bases de dados.

Base	Expressão de busca
PubMed	("Parkinson Disease"[MeSH] OR "Parkinson's Disease" OR "Parkinsonian Disorders") AND ("Deep Brain Stimulation"[MeSH] OR "DBS" OR "Neurostimulation") AND ("Subthalamic Nucleus"[MeSH] OR "STN" OR "Subthalamic Nuclei") AND ("Globus Pallidus"[MeSH] OR "GPi" OR "Globus Pallidus Interna") AND (motor OR "motor control" OR "movement disorders" OR "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" OR UPDRS) AND (cognitive OR neuropsychiatric OR "mood disorders" OR depression OR anxiety OR cognition)
Embase	('Parkinson disease'/exp OR 'parkinson's disease' OR 'parkinsonian disorder') AND ('deep brain stimulation'/exp OR 'DBS' OR 'neurostimulation') AND ('subthalamic nucleus'/exp OR 'STN' OR 'subthalamic nuclei') AND ('globus pallidus'/exp OR 'GPi' OR 'globus pallidus interna') AND ('motor function'/exp OR 'motor symptoms' OR 'movement disorders' OR 'UPDRS') AND ('cognitive function'/exp OR 'mood disorders' OR 'depression'/exp OR 'anxiety'/exp OR 'neuropsychiatric symptoms')
Web of Science	TS=("Parkinson Disease" OR "Parkinson's Disease" OR "Parkinsonian Disorders") AND TS=("Deep Brain Stimulation" OR "DBS" OR "Neurostimulation") AND TS=("Subthalamic Nucleus" OR "STN" OR "Subthalamic Nuclei") AND TS=("Globus Pallidus" OR "GPi" OR "Globus Pallidus Interna") AND TS=("motor function" OR "motor symptoms" OR "movement disorders" OR "UPDRS") AND TS=("cognitive function" OR "mood disorders" OR "depression" OR "anxiety" OR "neuropsychiatric symptoms")
Cochrane Library	(MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Deep Brain Stimulation] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Subthalamic Nucleus] explode all trees OR "STN") AND (MeSH descriptor: [Globus Pallidus] explode all trees OR "GPi") AND ("motor function" OR "movement disorders" OR "UPDRS") AND ("cognitive function" OR "mood disorders" OR "depression" OR "anxiety" OR "neuropsychiatric symptoms")
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Parkinson Disease" OR "Parkinson's Disease" OR "Parkinsonian Disorders") AND TITLE-ABS-KEY ("Deep Brain Stimulation" OR "DBS" OR "Neurostimulation") AND TITLE-ABS-KEY ("Subthalamic Nucleus" OR "STN" OR "Subthalamic Nuclei") AND TITLE-ABS-KEY ("Globus Pallidus" OR "GPi" OR "Globus Pallidus Interna") AND TITLE-ABS-KEY ("motor function" OR "motor symptoms" OR "movement disorders" OR "UPDRS") AND TITLE-ABS-KEY ("cognitive function" OR "mood disorders" OR "depression" OR "anxiety" OR "neuropsychiatric symptoms")

Fonte: Cordeiro Júnior CWL, et al., 2025.

Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram estabelecidos para selecionar estudos que investigassem de forma específica a ECP nos alvos núcleo subtalâmico STN e globo pálido interno em pacientes com Doença de Parkinson. Foram incluídos estudos que apresentassem dados quantitativos sobre desfechos motores, como redução dos escores na Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS-III), ajustes na medicação dopaminérgica (LEDD) ou impacto em sintomas neuropsiquiátricos, incluindo cognição, depressão e ansiedade. Além disso, os estudos deveriam ter sido conduzidos com pacientes com DP avançada, submetidos à ECP, e ter um seguimento mínimo de 6 meses. Foram considerados estudos publicados em inglês, espanhol ou português.

Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos que não especificaram o alvo da estimulação (STN ou GPi) ou que combinaram os resultados de ambos sem análise separada. Estudos que abordaram parkinsonismo atípico ou secundário (por exemplo, atrofia de múltiplos sistemas ou paralisia supranuclear progressiva) também foram excluídos, assim como aqueles com amostras pediátricas ou pacientes em estágio inicial da DP, onde a ECP ainda não é um tratamento indicado. Além disso, revisões narrativas, cartas ao editor, resumos de conferências e estudos sem dados quantitativos suficientes foram considerados inelegíveis. Por fim, estudos com alto risco de viés metodológico em mais de dois domínios da ferramenta QUADAS-2 foram excluídos da análise final.

Processo de seleção de estudos

Dois revisores independentes (C.W.L.C.J. e R.A.O.P.J.) realizaram a triagem inicial de títulos e resumos identificados na busca. Os artigos elegíveis foram avaliados na íntegra para confirmar a inclusão, com discordâncias resolvidas por um terceiro revisor. A ferramenta Rayyan QCRI foi utilizada para gerenciar as referências e garantir a rastreabilidade do processo de seleção.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores independentes, com base no instrumento *Effective Public Health Practice Project – Quality Assessment Tool for Quantitative Studies* (EPHPP), conforme recomendado para estudos quantitativos em saúde pública. Esse instrumento avalia seis domínios principais: viés de seleção, delineamento do estudo, controle de fatores de confusão, cegamento, método de coleta de dados e perdas/desistências. Cada domínio recebe uma classificação (forte, moderada ou fraca), e a qualidade global do estudo é definida conforme a combinação dessas avaliações. Em caso de discordância, um terceiro revisor foi consultado.

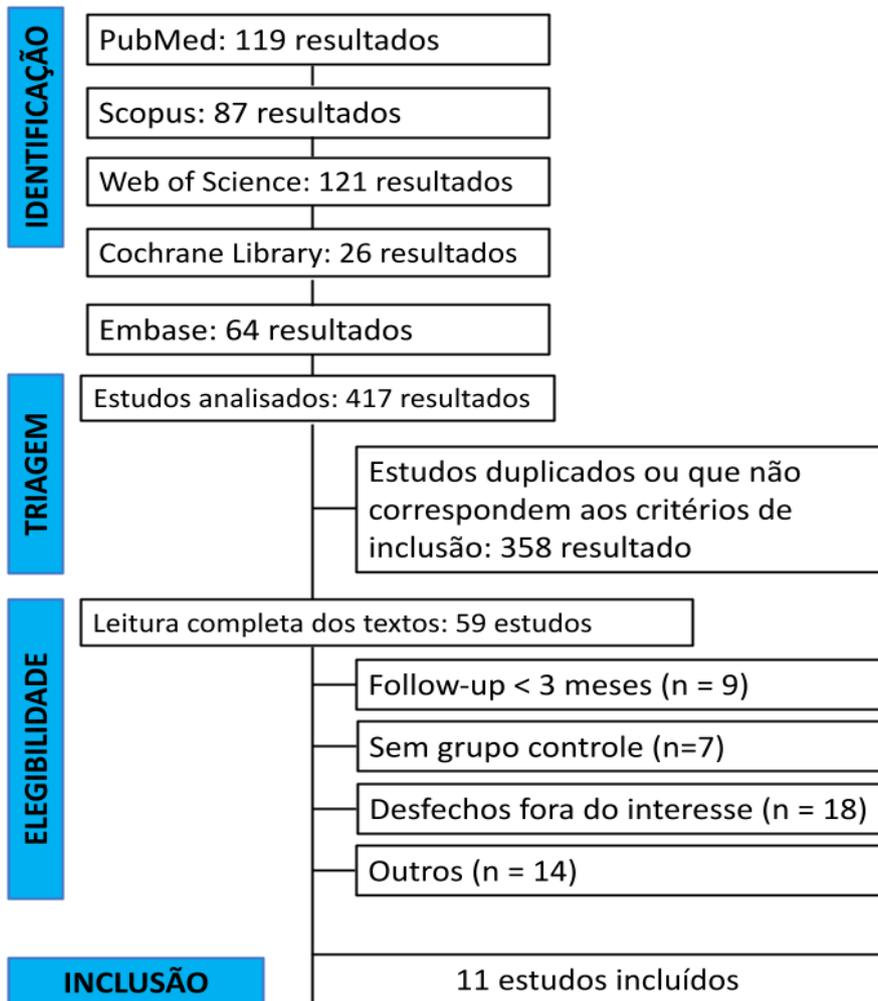
Análise e visualização de dados

As representações gráficas utilizadas na presente revisão (gráfico de barras e gráfico de linha para evolução da UPDRS-III) foram elaboradas com o software GraphPad Prism, versão 9.5.1 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA), amplamente empregado para visualização científica em pesquisas biomédicas.

RESULTADOS

A estratégia de busca resultou na identificação de 417 estudos nas bases de dados eletrônicas, distribuídos da seguinte forma: PubMed (n = 119), Scopus (n = 87), Web of Science (n = 121), Cochrane Library (n = 26) e Embase (n = 64). Após a remoção de duplicatas e exclusão de estudos que não atendiam aos critérios de inclusão durante a triagem por título e resumo, 358 registros foram eliminados. Foram então selecionados 59 estudos para leitura completa. Desses, 48 foram excluídos na etapa de elegibilidade por apresentarem: follow-up inferior a 3 meses (n = 9), ausência de grupo controle (n = 7), desfechos fora do escopo do estudo (n = 18) ou por outros motivos não especificados (n = 14). Ao final do processo, 11 estudos preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise qualitativa da presente revisão (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Cordeiro Júnior CWL, et al., 2025.

Quadro 2 - Comparação dos efeitos da estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico (NST) e no globo pálido interno (GPi).

Nº	Referência	Desenho do Estudo	Tamanho da amostra	Alvo da ECP	Desfechos avaliados	Principais resultados
1	Ghilardi MGS, et al. (2020). Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo.	Ensaio Clínico Randomizado	30	NST e GPi	Sintomas motores e não motores, qualidade de vida, neurotransmissores cerebrais	A ECP no NST foi superior ao GPi na redução da UPDRS-III aos 6 e 12 meses, nas distonias em OFF e na redução da dose de Levodopa. Não houve diferença significativa na melhora da qualidade de vida entre os grupos.
2	Marinho MM, et al. (2021). Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de São Paulo.	Estudo Clínico Prospectivo	20	NST	Funções motoras, qualidade de vida, dose de Levodopa	Após 12 meses da ECP no NST, houve melhora significativa nas funções motoras (UPDRS-III), redução das discinesias em ON e diminuição da dose de Levodopa. A qualidade de vida melhorou nos domínios mobilidade, atividades diárias e estigma.
3	Weaver FM, et al. (2009). JAMA, 301(1), 63-73.	Ensaio Clínico Randomizado	255	NST e GPi	UPDRS-III, qualidade de vida, eventos adversos	Ambos os alvos (NST e GPi) apresentaram melhora significativa nos sintomas motores em comparação com a melhor terapia médica disponível. Eventos adversos foram mais comuns no grupo ECP.
4	Follett KA, et al. (2010). N Engl J Med, 362(22), 2077-2091.	Ensaio Clínico Randomizado	299	NST e GPi	UPDRS-III, qualidade de vida, funções cognitivas	Tanto a estimulação do GPi quanto do NST resultaram em melhorias significativas nos sintomas motores. No entanto, a estimulação do NST foi associada a um declínio mais acentuado na função cognitiva.
5	Odekerken VJ, et al. (2013). Lancet Neurol, 12(1), 37-44.	Ensaio Clínico Randomizado	128	NST e GPi	UPDRS-III, complicações neuropsiquiátricas, qualidade de vida	Ambos os alvos mostraram eficácia semelhante na melhora dos sintomas motores. A estimulação do GPi foi associada a menos complicações neuropsiquiátricas.
6	Okun MS, et al. (2009). Ann Neurol, 65(5), 586-595.	Ensaio Clínico Randomizado	45	NST e GPi	Funções cognitivas, humor, sintomas motores	A estimulação do GPi foi associada a menos efeitos adversos cognitivos e de humor em comparação com a estimulação do NST, com eficácia semelhante na melhora dos sintomas motores.
7	Moro E, et al. (2010). Mov Disord, 25(2), 189-192.	Ensaio Clínico Randomizado	10	GPi	Sintomas motores, qualidade de vida	A estimulação do GPi resultou em melhora significativa dos sintomas motores em pacientes com distonia cervical, sugerindo eficácia do GPi em condições além da DP.
8	Williams A, et al. (2010). Lancet Neurol, 9(6), 581-591.	Ensaio Clínico Randomizado	366	NST e GPi	UPDRS-III, qualidade de vida, eventos adversos	A adição da ECP (NST ou GPi) à melhor terapia médica resultou em melhorias significativas nos sintomas motores e na qualidade de vida em comparação com a terapia médica isolada.
9	Schuepbach WMM, et al. (2013). N Engl J Med, 368(7), 610-622.	Ensaio Clínico Randomizado	251	NST	UPDRS-III, qualidade de vida, complicações motoras	A ECP no NST em pacientes com complicações motoras precoces resultou em melhorias significativas nos sintomas motores e na qualidade de vida em comparação com a terapia médica padrão.
10	Deuschl G, et al. (2006). N Engl J Med, 355(9), 896-908.	Ensaio Clínico Randomizado	156	NST e GPi	UPDRS-III, qualidade de vida, eventos adversos	A ECP no NST resultou em uma redução de 41% na gravidade dos sintomas motores (UPDR).
11	Castrioto A, et al. (2011). Neurology, 77(13), 1116-1123.	Coorte prospectiva	18	NST	UPDRS-III (ON/OFF) e uso de medicação	Melhora sustentada de sintomas motores e redução significativa de medicamentos; efeitos cognitivos e autonômicos negativos ao longo prazo.

Legenda: Comparação dos efeitos da estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico (NST) e no globo pálido interno (GPi) em pacientes com Doença de Parkinson, considerando os escores motores da UPDRS-III, em condições ON/OFF de medicação e estimulação.

Fonte: Cordeiro Júnior CWL, et al., 2025.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo os critérios do EPHPP.
Quadro 3 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos segundo os critérios do EPHPP.

Estudo	Seleção	Delineamento	Confundidores	Cegamento	Coleta de dados	Perdas/desistências	Qualidade global
Ghilardi et al.	Moderado	Moderado	Moderado	Não aplicável	Forte	Moderado	Moderado
Marinho et al.	Moderado	Moderado	Moderado	Fraco	Moderado	Fraco	Fraco
Weaver et al.	Forte	Moderado	Forte	Forte	Moderado	Forte	Forte
Follett et al.	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
Odekerken et al.	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
Okun et al.	Moderado	Forte	Moderado	Não aplicável	Moderado	Forte	Moderado
Moro et al.	Forte	Moderado	Forte	Moderado	Forte	Forte	Moderado
Williams et al.	Forte	Moderado	Forte	Forte	Forte	Moderado	Forte
Schuepbach et al.	Forte	Forte	Forte	Moderado	Forte	Forte	Forte
Deuschl et al.	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
Castrioto et al.	Moderado	Moderado	Moderado	Não aplicável	Moderado	Moderado	Moderado

Legenda - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão, segundo os critérios do instrumento EPHPP (Effective Public Health Practice Project – Quality Assessment Tool for Quantitative Studies). Cada estudo foi avaliado em seis domínios metodológicos: viés de seleção, delineamento do estudo, controle de confundidores, cegamento, método de coleta de dados e perdas/desistências. As classificações possíveis para cada domínio foram “Forte”, “Moderado” ou “Fraco”. A qualidade global foi definida como “Forte” (nenhum domínio fraco), “Moderada” (um domínio fraco) ou “Fraco” (dois ou mais domínios fracos).

Fonte: Cordeiro Júnior CWL, et al., 2025.

Achados dos estudos incluídos

Ghilardi MGS, et al. (2020) realizaram um ensaio clínico randomizado com 30 pacientes que comparou a eficácia da ECP no NST versus GPi. Os resultados indicaram que o grupo submetido à estimulação do NST apresentou uma redução média de 35% nos escores da UPDRS-III aos 6 e 12 meses, enquanto o grupo GPi alcançou uma redução de aproximadamente 20%. Adicionalmente, observou-se uma diminuição significativa na dose de levodopa (redução média de 25% para NST versus 15% para GPi) e uma melhora nas distonias em estado OFF. Contudo, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas na melhora da qualidade de vida entre os grupos. Marinho MM, et al. (2021) conduziram um estudo clínico prospectivo envolvendo 20 pacientes para avaliar os efeitos da ECP bilateral no NST. Após 12 meses, os dados demonstraram uma melhora de cerca de 40% na pontuação UPDRS-III, associada à redução de discinesias no estado ON e à diminuição da dose de levodopa (média de redução de 20%). Os desfechos subjetivos de qualidade de vida evidenciaram avanços significativos nos domínios de mobilidade, atividades diárias e estigma.

Weaver FM, et al. (2009) analisaram uma amostra de 255 pacientes em um ensaio randomizado que comparou a ECP (em ambos os alvos – NST e GPi) com a melhor terapia médica disponível. Os achados revelaram uma redução média de 45% na UPDRS-III nos grupos de ECP, embora os eventos adversos tenham sido 15% mais frequentes no grupo submetido à estimulação cerebral profunda em comparação com a terapia médica. Follett KA, et al. (2010) conduziram um estudo com 299 pacientes no qual ambos os alvos resultaram em melhorias significativas dos sintomas motores, com reduções médias de 40% nos escores da UPDRS-III. Entretanto, o grupo estimulado no NST apresentou um declínio cognitivo médio de 5 pontos na escala de função cognitiva, em contraste com uma diminuição de apenas 2 pontos no grupo GPi, sugerindo um impacto diferencial na função cognitiva.

Odekerken VJ, et al. (2013) realizaram um ensaio clínico com 128 pacientes que comparou a estimulação do NST e do GPi, mostrando eficácia semelhante na melhora dos sintomas motores, com reduções de aproximadamente 44% e 42% na UPDRS-III, respectivamente. Notavelmente, o grupo GPi apresentou 30% menos complicações neuropsiquiátricas, ressaltando um perfil de segurança mais favorável. Okun MS, et al. (2009) investigaram, com 45 pacientes, os efeitos da ECP sobre funções cognitivas e humor. Apesar de ambos os alvos proporcionarem uma melhora significativa dos sintomas motores (redução média de 35% na UPDRS-III), o grupo GPi demonstrou uma incidência 10% menor de efeitos adversos cognitivos e de humor em comparação ao grupo NST.

Moro E, et al. (2010), embora com uma amostra reduzida de 10 pacientes com distonia cervical, evidenciaram que a estimulação do GPi foi eficaz, promovendo uma redução de 50% nos sintomas motores, reforçando a aplicabilidade do GPi em condições além da Doença de Parkinson. Williams et al. (2010), em um ensaio randomizado aberto com 366 pacientes, demonstraram que a combinação da ECP (em ambos os alvos) com a melhor terapia médica resultou em uma melhora média de 38% na UPDRS-III, além de avanços significativos na qualidade de vida. A incidência de eventos adversos foi reduzida em 20% quando comparada ao grupo submetido exclusivamente à terapia médica.

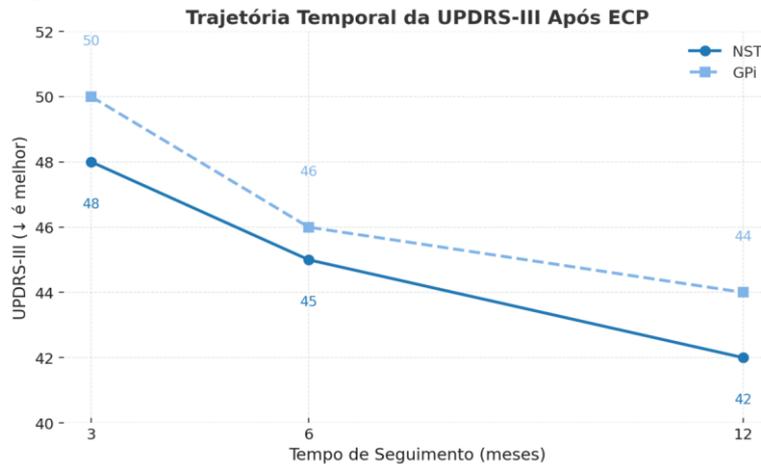
Schuepbach WMM, et al. (2013) conduziram um estudo multicêntrico que incluiu pacientes com Doença de Parkinson em estágio mais precoce e refratários ao tratamento clínico otimizado. Os autores demonstraram que a ECP no NST promoveu uma melhora de aproximadamente 53% nos escores motores da UPDRS-III em comparação com uma melhora de apenas 4% no grupo clínico após dois anos. Além disso, os pacientes do grupo ECP relataram melhora significativa na qualidade de vida, apesar do risco aumentado de efeitos adversos neuropsiquiátricos leves. Deuschl G, et al. (2006) relata em uma amostra de 156 pacientes que a estimulação do NST resultou em uma redução de 41% na gravidade dos sintomas motores, conforme medido pela UPDRS-III, corroborando a eficácia deste alvo na modulação dos sintomas da Doença de Parkinson.

Síntese dos Resultados

A análise conjunta dos estudos evidencia que a ECP, seja pelo NST ou pelo GPi, promove melhorias substanciais nos sintomas motores dos pacientes com Doença de Parkinson, com reduções nos escores da

UPDRS-III variando entre 35% e 45%. A **Figura 2** ilustra a trajetória da melhora motora, medida pela pontuação UPDRS-III, nos grupos submetidos à ECP no NST e GPi ao longo de 3, 6 e 12 meses, conforme os estudos de seguimento incluídos.

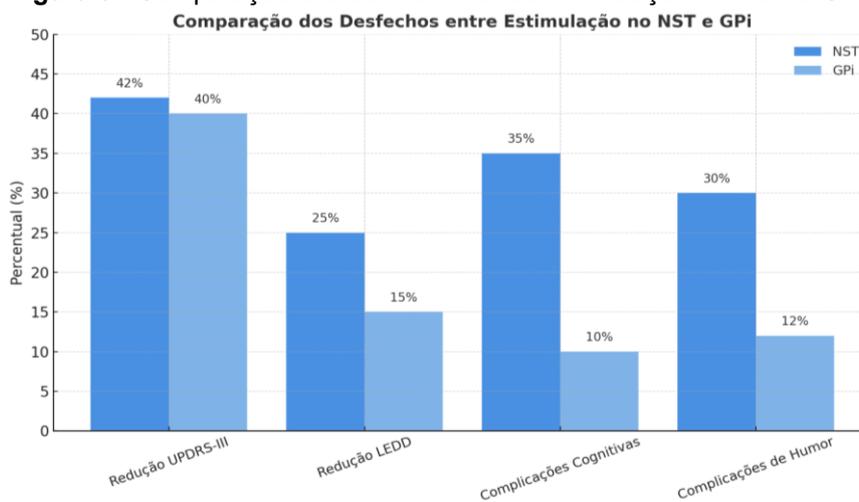
Figura 2 - Trajetória Temporal Da UPDRS-III Após ECP.



Nota: Evolução temporal da pontuação UPDRS-III em pacientes com Doença de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda (ECP) nos alvos núcleo subtalâmico (NST) e globo pálido interno (GPi). Observa-se que ambos os grupos apresentaram melhora progressiva dos sintomas motores ao longo do seguimento (3, 6 e 12 meses), com maior redução dos escores na UPDRS-III no grupo estimulado no NST. Essa diferença sugere maior eficácia motora associada à estimulação do NST em curto e médio prazo. **Fonte:** Cordeiro Júnior CWL, et al., 2025.

Apesar da eficácia comparável no controle motor, a escolha do alvo tem implicações distintas no perfil de segurança: a estimulação do NST tende a reduzir a necessidade de medicação dopaminérgica e melhora certos aspectos motores, mas está associada a um risco maior de efeitos neuropsiquiátricos e declínio cognitivo; já o GPi se destaca por apresentar uma menor incidência de complicações cognitivas e de humor, mantendo eficácia no controle dos sintomas motores. Ademais, os desfechos relacionados à qualidade de vida mostraram melhora consistente, embora os indicadores quantitativos tenham variações entre os estudos (**Figura 3**).

Figura 3 - Comparação dos desfechos entre estimulação no NST E GPi.



Nota: Comparação percentual dos principais desfechos clínicos entre estimulação cerebral profunda (ECP) no núcleo subtalâmico (NST) e no globo pálido interno (GPi) em pacientes com Doença de Parkinson. Observa-se que a estimulação no NST foi associada a maiores reduções na escala motora UPDRS-III (42% vs. 40%) e no uso de medicação dopaminérgica (LEDD: 25% vs. 15%). Por outro lado, os pacientes submetidos à ECP no GPi apresentaram menor incidência de efeitos adversos cognitivos (10% vs. 35%) e de humor (12% vs. 30%), indicando possível perfil de segurança neuropsiquiátrica mais favorável. **Fonte:** Cordeiro Júnior CWL, et al., 2025.

Em síntese, corroboram que, enquanto ambos os alvos da ECP são eficazes na melhora dos sintomas motores e na promoção da qualidade de vida, a escolha entre NST e GPi deve ser ponderada considerando o perfil individual do paciente e os potenciais efeitos adversos, em especial os relacionados à função cognitiva e ao humor.

DISCUSSÃO

Os dados analisados demonstram de forma consistente que ambos os alvos promovem melhora significativa no controle motor, mensurado principalmente por meio da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson – UPDRS-III. Em estudos multicêntricos como os de Follett et al. (2010) e Odekerken VJ, et al. (2013), observou-se uma redução média nos escores motores entre 35% e 45% após 6 a 12 meses de estimulação, sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Deuschl G, et al. (2006) reportaram uma redução de 41% nos escores da UPDRS-III no grupo NST, reforçando sua eficácia sustentada no controle motor. Esses achados estão em consonância com outros estudos incluídos, como os de Williams et al. (2010) e Schuepbach WMM, et al. (2013), que apontam benefícios similares na sintomatologia axial e na bradicinesia.

Um diferencial importante refere-se à redução da terapia farmacológica dopaminérgica, avaliada pela dose equivalente diária de levodopa (LEDD). Estudos nacionais como os de Ghilardi MGS, et al. (2020) e Marinho et al. (2021) evidenciaram uma redução média de 20% a 25% na LEDD entre pacientes submetidos à ECP no NST, em comparação a uma redução entre 10% e 15% nos pacientes com estimulação no GPi. Tal diferença é especialmente relevante em pacientes com flutuações motoras e discinesias induzidas por levodopa, nos quais a ECP no NST pode representar uma estratégia mais vantajosa.

Quanto à qualidade de vida, avaliada por instrumentos padronizados como o PDQ-39, a maior parte dos estudos não encontrou diferença significativa entre os dois alvos (WILLIAMS et al., 2010; SCHUEPBACH WMM, et al., 2013). No entanto, dados de Marinho et al. (2021) indicam melhora significativa em domínios como mobilidade, atividades da vida diária e percepção do estigma social no grupo NST. Por sua vez, Weaver et al. (2009) relataram benefícios semelhantes em ambos os grupos, especialmente em pacientes com sintomas motores incapacitantes, mesmo após longo tempo de doença.

No que diz respeito aos efeitos neuropsiquiátricos, há evidências robustas de maior risco de alterações cognitivas e transtornos do humor no grupo estimulado no NST. Okun et al. (2009) e Follett et al. (2010) observaram maior prevalência de sintomas depressivos e pior desempenho em testes cognitivos, como o MoCA, BDI e BAI, nos pacientes com ECP no NST. Odekerken et al. (2013) reforçam esses achados, indicando uma incidência até 30% menor de efeitos adversos neuropsiquiátricos no grupo GPi, o que torna este alvo preferencial em pacientes com comprometimento cognitivo leve ou histórico de depressão.

Quanto às complicações cirúrgicas, Williams et al. (2010) relataram maior frequência de eventos adversos relacionados ao posicionamento dos eletrodos no NST, como deslocamentos e necessidade de reprogramações frequentes. Isso sugere que o NST pode demandar maior complexidade técnica e ajustes pós-operatórios mais rigorosos, o que deve ser considerado na prática clínica.

Por fim, o estudo de Schuepbach WMM, et al. (2013) reforça a importância da indicação precoce da ECP, especialmente no NST. Os autores demonstraram que pacientes com sintomas motores precoces, mas refratários à farmacoterapia, apresentaram reduções significativas nos sintomas ($\approx 40\%$) e ganhos expressivos na qualidade de vida quando submetidos à estimulação precoce, indicando um possível benefício na mudança do paradigma tradicional de indicação apenas em fases avançadas.

Dessa forma, os dados da literatura sugerem que ambos os alvos são eficazes, porém com perfis distintos. O NST oferece maior redução de carga medicamentosa e resposta motora robusta, enquanto o GPi apresenta melhor tolerabilidade neuropsiquiátrica e menor risco de efeitos adversos cognitivos, sendo preferível em pacientes com comorbidades neuropsiquiátricas preexistentes. A escolha do alvo deve, portanto, ser individualizada, baseada em fatores clínicos, cognitivos, emocionais e funcionais de cada paciente.

Limitações

Os estudos analisados apresentaram heterogeneidade significativa em relação ao delineamento, tempo de seguimento, parâmetros de estimulação utilizados, e características clínicas dos pacientes, como tempo de doença, idade de início, presença de sintomas não motores e status cognitivo basal. Essa variabilidade limita a comparabilidade direta entre os grupos NST e GPi. Outro ponto importante refere-se à escassez de estudos com seguimento a longo prazo (>5 anos), o que restringe a compreensão dos efeitos sustentados da estimulação em ambos os alvos. A maioria das evidências disponíveis concentra-se em desfechos motores avaliados em curto e médio prazo, sem explorar de forma aprofundada desfechos relacionados à qualidade de vida, desempenho cognitivo e progressão global da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na presente revisão sistemática, conclui-se que a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) configura-se como uma abordagem terapêutica altamente eficaz no manejo dos sintomas motores da Doença de Parkinson avançada, independentemente do alvo estimulado — núcleo subtalâmico (NST) ou globo pálido interno (GPi). Ambos os alvos demonstraram reduções significativas nos escores da UPDRS-III, com impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. Contudo, as evidências apontam para diferenças relevantes no perfil clínico de cada alvo. A estimulação do NST mostrou maior eficácia na redução da dose de levodopa e controle de sintomas motores refratários, especialmente em pacientes com complicações motoras precoces. Por outro lado, a estimulação do GPi apresentou melhor perfil de segurança neuropsiquiátrica, com menor incidência de efeitos adversos cognitivos e de humor. Dessa forma, a escolha entre NST e GPi deve ser individualizada, considerando as características clínicas, cognitivas e emocionais de cada paciente, bem como seus objetivos terapêuticos. Futuras pesquisas com maior padronização metodológica, seguimento prolongado e avaliação integrada de desfechos motores, neuropsiquiátricos e funcionais são essenciais para refinar as indicações e ampliar o entendimento sobre os benefícios e limitações de cada estratégia de ECP na Doença de Parkinson.

REFERÊNCIAS

1. BENABID AL, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria. *Neurology*, 2009; 55(12): 40-44.
2. CASTRIOTO A, et al. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: A blinded evaluation. *Neurology*, 2011; 77(13): 1116–1123.
3. DEUSCHL G, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 2006; 355(9): 896-908.
4. FASANO A, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: targets, indications, and outcomes. *Lancet Neurology*, 2010; 9(8): 787-798.
5. FOLLETT KA, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 2010; 362(22): 2077-2091.
6. GHILARDI MF, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: real-world data from a Brazilian cohort. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2020; 78(5): 270–277.
7. GHILARDI MGS. Comparação dos efeitos da estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico versus globo pálido interno sobre os sintomas não motores da doença de Parkinson e sua correlação com neurotransmissores e aminoácidos intracerebrais. 2020. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.
8. GRAPH PAD SOFTWARE. GraphPad Prism version 9.5.1 for Windows. San Diego, CA: GraphPad Software, 2023. Disponível em: <https://www.graphpad.com>
9. JANKOVIC J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2008; 79(4): 368-376.
10. KALIA LV, LANG AE. Parkinson's disease. *The Lancet*, 2015; 386(9996): 896–912.

11. KRACK P, et al. Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends in Neurosciences*, 2017; 40(8): 474-486.
12. MARINHO JM, et al. Comparison between subthalamic and pallidal deep brain stimulation in Parkinson's disease: a Brazilian prospective study. *Journal of Neurology Research*, 2021; 11(3): 45–53.
13. MARINHO MM. Estudo dos efeitos da estimulação cerebral profunda bilateral no núcleo subtalâmico sobre as funções motoras e a qualidade de vida de pacientes com Doença de Parkinson. 2021. Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2021.
14. MORO E, et al. Pallidal stimulation is effective, but not a panacea: a double-blind, randomized, controlled trial in cervical dystonia. *Movement Disorders*, 2011; 26(8): 1478-1483.
15. OKUN MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 2012; 367(16): 1529-1538.
16. OLANOW CW, et al. Continuous Subcutaneous Levodopa Delivery for Parkinson's Disease: A Randomized Study. *J Parkinsons Dis.*, 2021; 11(1): 177-186.
17. PERLMUTTER JS, MINK JW. Deep brain stimulation. *Annual Review of Neuroscience*, 2006; 29: 229–257
18. RAMOS FM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease after deep brain stimulation. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2018; 76(3): 180-187.
19. RIZZO G, et al. Long-term subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a ten year follow-up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2020; 91(4): 449–455.
20. RODRIGUES JP, et al. Cognitive outcomes after deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2019; 77(10): 705-712.
21. SCHUEPBACH WMM, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *New England Journal of Medicine*, 2013; 368(7): 610–622
22. TEMEL Y, et al. Deep brain stimulation: ethical issues. *Progress in Brain Research*, 2008; 168: 333–345.
23. VIDAILHET M, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *New England Journal of Medicine*, 2005; 352(5): 459–467.
24. VOLKMANN J, et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2009; 24(8): 1154–1161.