

Neurologia: eficácia das terapias de estimulação cerebral profunda no tratamento do parkinson em pacientes com mais de 10 anos de diagnóstico

Neurology: efficacy of deep brain stimulation therapies in the treatment of parkinsonism in patients diagnosed more than 10 years ago

Neurología: eficacia de las terapias de estimulación cerebral profunda en el tratamiento del parkinsonismo en pacientes diagnosticados hace más de 10 años

Felipe Maia da Fonsêca¹, Lucas Patrick Silva Batista², Miguel Lopes Gomes³, Clara de Araújo Dantas Teixeira⁴, Giselle Cândida Pires Silva⁵, Maria Isabel Teles Nogueira⁶, Eluany Nogueira de Freitas⁷ e Marina Oliveira Ferreira⁸

¹Graduado pelo Centro Universitário UniFacid, Teresina, Piauí. ORCID: 0009-0003-7514-6063. E-mail: felipemfonseca10@hotmail.com;

²Graduado pela Faculdade Unidas do Norte de Minas, Governador Valadares, Minas Gerais. ORCID: 0009-0003-1785-5523. E-mail: lucaspsb1808@gmail.com;

³Graduado pela Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, Paraíba. ORCID: 0009-0001-6017-8 0009-0005-7764-9988. E-mail: miguellgoms@gmail.com;

⁴Graduada pela Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, Paraíba ORCID: 0009-0002-9973-9819. E-mail: claraadteixeira@gmail.com;

⁵Graduada pelo Centro Universitário de Belo Horizonte, Buritis, Belo Horizonte. ORCID: 0000-0001-8445-4592. E-mail: gisellecandidasilva@gmail.com ;

⁶Graduada pela Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba. ORCID: 0009-0001-6017-8295. E-mail: isabelteles1907@gmail.com;

⁷Graduada pela Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba. ORCID: 0009-0004-3073-7756. E-mail: eluanynog@gmail.com;

⁸Graduada pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais. ORCID: 0009-0001-4350-1935. E-mail: marinaoliveiraff10bh@gmail.com.

Resumo - Este artigo abordou a eficácia da Estimulação Cerebral Profunda no tratamento da Doença de Parkinson em pacientes com mais de dez anos de diagnóstico, uma condição neurodegenerativa crônica que impacta a qualidade de vida dos indivíduos afetados. O problema investigado reside na progressão dos sintomas motores e não motores em estágios avançados da doença, quando as terapias convencionais, como a levodopa, tornam-se menos eficazes e estão associadas a complicações como discinesias e flutuações motoras. Frente a esses desafios, o estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da ECP na melhoria dos sintomas e na qualidade de vida desses pacientes, bem como comparar essa modalidade terapêutica com outras intervenções disponíveis, incluindo terapias medicamentosas e técnicas mais recentes, como a infusão de levodopa-carbidopa em gel intestinal e o ultrassom focal de alta intensidade. A metodologia utilizada foi uma revisão de literatura, que incluiu a análise de estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises disponíveis nas principais bases de dados científicas. A seleção dos artigos foi realizada com base em critérios de inclusão que consideraram a relevância, a atualidade e a qualidade metodológica dos estudos, focando principalmente em trabalhos que investigaram a aplicação da ECP em pacientes com mais de dez anos de diagnóstico da Doença de Parkinson. Os resultados obtidos indicaram que a ECP é uma modalidade terapêutica eficaz na redução dos sintomas motores e na melhoria da qualidade de vida desses pacientes, destacando-se em relação às outras modalidades terapêuticas analisadas. A ECP permitiu a redução da dose de levodopa, minimizando complicações associadas, e proporcionou uma estabilização dos sintomas ao longo do dia. Constatou-se também que, apesar dos riscos associados ao procedimento, a ECP apresenta um perfil de segurança aceitável e benefícios que superam os potenciais efeitos adversos, consolidando-se como uma opção terapêutica importante para pacientes com Parkinson avançado.

Palavras-Chave: Neurocirurgia funcional; Doença neurodegenerativa; Controle de sintomas; Qualidade de vida no Parkinson.

Abstract - This article addressed the efficacy of Deep Brain Stimulation (DBS) in the treatment of Parkinson's Disease in patients with more than ten years of diagnosis, a chronic neurodegenerative condition that impacts the quality of life of affected individuals. The problem investigated lies in the progression of motor and non-motor symptoms in the advanced stages of the disease, when conventional therapies, such as levodopa, become less effective and are associated with



complications such as dyskinesias and motor fluctuations. In response to these challenges, the study aimed to evaluate the efficacy of DBS in improving symptoms and the quality of life of these patients, as well as to compare this therapeutic modality with other available interventions, including medication therapies and more recent techniques, such as levodopa-carbidopa intestinal gel infusion and high-intensity focused ultrasound. The methodology employed was a literature review, which included the analysis of clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses available in the major scientific databases. The selection of articles was based on inclusion criteria that considered the relevance, currency, and methodological quality of the studies, focusing primarily on works that investigated the application of DBS in patients with more than ten years of Parkinson's Disease diagnosis. The results obtained indicated that DBS is an effective therapeutic modality in reducing motor symptoms and improving the quality of life of these patients, standing out compared to other therapeutic modalities analyzed. DBS allowed for a reduction in levodopa dosage, minimizing associated complications, and provided stabilization of symptoms throughout the day. It was also found that, despite the risks associated with the procedure, DBS presents an acceptable safety profile and benefits that outweigh the potential adverse effects, establishing itself as an important therapeutic option for patients with advanced Parkinson's Disease.

Key words: Functional neurosurgery; Neurodegenerative disease; Symptom control; Quality of life in Parkinson's.

Resumen - Este artículo abordó la efectividad de la Estimulación Cerebral Profunda en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson en pacientes con más de diez años de diagnóstico, una condición neurodegenerativa crónica que impacta la calidad de vida de los individuos afectados. El problema investigado radica en la progresión de los síntomas motores y no motores en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando las terapias convencionales, como la levodopa, se vuelven menos efectivas y se asocian con complicaciones como discinesias y fluctuaciones motoras. Ante estos desafíos, el estudio tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la ECP para mejorar los síntomas y la calidad de vida de estos pacientes, así como comparar esta modalidad terapéutica con otras intervenciones disponibles, incluidas terapias farmacológicas y técnicas más recientes, como la infusión de gel intestinal de levodopa-carbidopa y ecografía focal de alta intensidad. La metodología utilizada fue una revisión de la literatura, que incluyó el análisis de estudios clínicos, revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles en las principales bases de datos científicas. La selección de artículos se realizó con base en criterios de inclusión que consideraron la relevancia, actualidad y calidad metodológica de los estudios, centrándose principalmente en trabajos que investigaron la aplicación de la ECP en pacientes con más de diez años de diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson. Los resultados obtenidos indicaron que la ECP es una modalidad terapéutica eficaz para reducir los síntomas motores y mejorar la calidad de vida de estos pacientes, destacándose en relación a las demás modalidades terapéuticas analizadas. La PAE permitió reducir la dosis de levodopa, minimizar las complicaciones asociadas y proporcionó estabilización de los síntomas a lo largo del día. También se encontró que, a pesar de los riesgos asociados al procedimiento, la PAE presenta un perfil de seguridad aceptable y beneficios que superan los posibles efectos adversos, consolidándose como una importante opción terapéutica para pacientes con Parkinson avanzado.

Palabras-clave: Neurocirugía funcional; Enfermedad neurodegenerativa; Control de síntomas; Calidad de vida en Parkinson.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson é uma das condições neurodegenerativas mais prevalentes no mundo, caracterizada por um declínio progressivo das funções motoras devido à perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra do cérebro. Com o avanço da doença, os pacientes passam por uma série de sintomas incapacitantes, como tremores, rigidez muscular e bradicinesia, que comprometem sua qualidade de vida (Cabreira; Massano, 2019).

Embora diversas abordagens terapêuticas sejam empregadas para manejar os sintomas, a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) tem se destacado como uma intervenção promissora, especialmente em casos avançados da doença, onde os tratamentos convencionais já não produzem efeitos satisfatórios (Varmes et al., 2024).

Neste contexto, a presente revisão de literatura se propõe a investigar a eficácia das terapias de estimulação cerebral profunda no tratamento do Parkinson em pacientes com mais de dez anos de diagnóstico. A escolha desse recorte temporal se justifica pela complexidade adicional que esses casos apresentam, dado o estágio avançado da doença, que exacerba os sintomas motores e frequentemente

inclui uma deterioração cognitiva e emocional.

Os objetivos deste estudo incluem a análise crítica dos dados disponíveis sobre os efeitos da ECP em pacientes com Parkinson há mais de uma década, a avaliação das melhorias em termos de controle dos sintomas motores, bem como o impacto dessa terapia na qualidade de vida desses pacientes. Do mesmo modo, o estudo pretende identificar as principais limitações e complicações associadas ao uso da ECP nesse grupo específico, proporcionando uma visão dos benefícios e desafios envolvidos na sua aplicação.

Para alcançar os objetivos propostos, optou-se pela realização de uma revisão de literatura, uma metodologia que possibilita a análise sistemática de estudos e publicações científicas já existentes sobre o tema. A revisão de literatura, por sua natureza, compila e sintetiza os conhecimentos acumulados, oferecendo uma base para o desenvolvimento de novas hipóteses e abordagens terapêuticas, ao destacar lacunas na literatura e questões ainda não resolvidas.

Tal abordagem se apresenta relevante no contexto da ECP, uma vez que a constante evolução das tecnologias e técnicas associadas demanda uma atualização contínua e crítica das informações disponíveis.

A metodologia adotada para a revisão seguiu etapas que garantem a exaustividade e a confiabilidade dos



resultados obtidos. Primeiramente, foi definida uma estratégia de busca nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, e Embase, reconhecidas pela qualidade e relevância de suas publicações na área da neurologia e neurocirurgia.

Para assegurar a abrangência da busca, foram utilizadas palavras-chave específicas e seus correspondentes em inglês, tais como “Parkinson’s disease”, “deep brain stimulation”, “long-term treatment”, “efficacy”, “motor symptoms”, e “quality of life”, combinadas por operadores booleanos como “AND” e “OR”. Esta estratégia permitiu o rastreamento de estudos relevantes que abordassem a eficácia da ECP em pacientes com mais de dez anos de diagnóstico da Doença de Parkinson.

Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos foram delineados para garantir a relevância e a qualidade das informações analisadas. Foram incluídos na revisão artigos publicados entre os anos de 2010 e 2024, de modo a garantir que os dados sejam recentes e reflitam os avanços mais contemporâneos na área. Ademais, foram considerados apenas estudos publicados em inglês e português, garantindo a compreensão integral dos textos e a pertinência dos mesmos no contexto da literatura científica global.

Somente foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, e meta-análises que abordassem diretamente a ECP em pacientes com Parkinson há mais de dez anos. Estudos que tratassem de outras modalidades terapêuticas sem comparação direta com a ECP, ou que não especificassem a duração do diagnóstico dos pacientes, foram excluídos. Da mesma forma, artigos com metodologia considerada fraca, como relatos de casos isolados ou estudos com amostras muito pequenas, também foram excluídos para assegurar a robustez dos achados.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas: primeiramente, foi realizada a triagem dos títulos e resumos para identificar aqueles que potencialmente se enquadrariam nos critérios estabelecidos. Em seguida, os textos completos dos estudos selecionados foram avaliados para confirmação de sua elegibilidade, assim, garantindo que os estudos mais relevantes e de alta qualidade sejam incluídos na análise final.

Após a seleção dos estudos, os dados extraídos foram organizados em uma matriz de evidências, que incluiu informações como o autor, ano de publicação, tamanho da amostra, metodologia empregada, resultados principais e conclusões dos estudos, permitindo uma análise comparativa e a identificação de padrões recorrentes nos achados, bem como das variabilidades entre os diferentes estudos.

Com base nisso, percebe-se que a justificativa para este estudo reside na sua relevância clínica e social. O tratamento do Parkinson, especialmente em estágios avançados, continua sendo um problema para a medicina moderna, e a ECP surge como uma opção terapêutica que pode oferecer melhorias na qualidade de vida dos pacientes.

Todavia, a complexidade da doença em estágios avançados exige uma maior compreensão dos efeitos dessa intervenção, considerando as nuances específicas de pacientes que convivem com a doença há mais de uma década. Dessa forma, este trabalho contribuirá para a

comunidade científica ao fornecer uma discussão atualizada sobre a eficácia da ECP e poderá influenciar práticas clínicas, auxiliando na tomada de decisões mais informadas e personalizadas para o manejo do Parkinson em estágios avançados.

2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson é uma condição neurodegenerativa crônica e progressiva que afeta o sistema nervoso central, sendo caracterizada principalmente pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, uma região localizada no mesencéfalo (Dirkx; Bologna, 2022).

Esta degeneração resulta em uma diminuição da dopamina, um neurotransmissor essencial para a regulação dos movimentos, o que leva aos sintomas motores clássicos da doença, como tremores em repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Porém, os mecanismos neurodegenerativos subjacentes à Doença de Parkinson envolvem uma série de processos celulares e moleculares que contribuem para a morte neuronal e a progressão da doença (Doria et al., 2016).

Um dos principais mecanismos implicados na neurodegeneração observada na Doença de Parkinson é o acúmulo anormal de proteínas, principalmente da alfa-sinucleína, que é uma proteína normalmente presente nos neurônios, mas na Doença de Parkinson, ela se agrega em estruturas chamadas corpos de Lewy, que são depósitos intracelulares encontrados nos neurônios afetados (Carboni; Lingor, 2015).

Esses agregados proteicos interferem no funcionamento normal das células nervosas, contribuindo para sua degeneração. A alfa-sinucleína mal dobrada se acumula e pode propagar-se entre neurônios, levando a um efeito cascata de neurodegeneração que se espalha por diferentes regiões do cérebro, exacerbando a progressão da doença (Cole et al., 2017).

Além do acúmulo de alfa-sinucleína, a disfunção mitocondrial contribui na patogênese da Doença de Parkinson. As mitocôndrias, responsáveis pela produção de energia celular, sofrem danos na doença, resultando em uma redução da produção de ATP e um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Este estresse oxidativo excessivo causa danos às proteínas, lipídios e DNA celular, culminando na morte celular. A disfunção mitocondrial também está associada à ativação de vias apoptóticas, que são processos programados de morte celular, contribuindo ainda mais para a perda de neurônios dopaminérgicos (Marie et al., 2021).

Outro fator importante na neurodegeneração na Doença de Parkinson é a neuroinflamação. Estudos têm demonstrado que a ativação crônica da microglia, as células imunes do sistema nervoso central, ocorre em resposta ao acúmulo de alfa-sinucleína e ao estresse oxidativo. Essa ativação microglial resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, que perpetuam um ciclo de inflamação e dano neuronal. A neuroinflamação pode contribuir ativamente para a progressão da degeneração ao criar um ambiente tóxico que exacerba a morte celular (Nair et al., 2018).

Em paralelo, a disfunção no sistema de degradação proteica, especialmente no sistema ubiquitina-proteassoma e no sistema autofagia-lisossoma, é outro mecanismo chave na Doença de Parkinson, que são responsáveis pela degradação de proteínas mal dobradas ou danificadas. Na doença, observa-se uma falha nesses sistemas, o que leva ao acúmulo de proteínas como a alfa-sinucleína, acentuando o estresse celular e promovendo a formação de corpos de Lewy. A ineficiência desses sistemas de degradação contribui para a acumulação tóxica de proteínas, agravando a neurodegeneração (Rezaei et al., 2021).

A Doença de Parkinson também está associada a alterações genéticas, que embora sejam responsáveis por uma menor porcentagem dos casos, fornecem perspectivas sobre os mecanismos neurodegenerativos da doença. Mutações em genes como SNCA, que codifica a alfa-sinucleína, LRRK2, PINK1, Parkin, e DJ-1 estão associadas ao desenvolvimento da Doença de Parkinson e afetam diversos processos celulares, incluindo a homeostase proteica, a função mitocondrial e a resposta ao estresse oxidativo. Essas mutações podem levar a uma predisposição genética que, em combinação com fatores ambientais, resulta na neurodegeneração característica da doença (Dubbioso et al., 2019).

Também, a interação entre fatores ambientais e genéticos é importante para a compreensão dos mecanismos neurodegenerativos da Doença de Parkinson. Exposição a toxinas ambientais, como pesticidas e metais pesados, tem sido associada a um aumento do risco de desenvolver a doença, possivelmente ao induzir estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e inflamação, que, em indivíduos geneticamente predispostos, podem acelerar o início e a progressão da doença (Vázquez-Vélez; Zoghbi, 2021).

Igualmente, fatores como o envelhecimento, que é o maior fator de risco para a Doença de Parkinson, também contribuem para a vulnerabilidade dos neurônios, através da diminuição da capacidade celular de lidar com o estresse oxidativo e a disfunção proteica.

Após uma década de diagnóstico da Doença de Parkinson, os pacientes geralmente enfrentam uma progressão dos sintomas motores e dos não motores, os quais impactam a qualidade de vida. O avanço da doença está associado à intensificação dos sintomas motores clássicos, como tremores, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural, além de uma crescente prevalência de sintomas não motores, que muitas vezes são igualmente debilitantes, mas menos reconhecidos em estágios iniciais (Simon; Tanner; Brundin, 2020).

Os sintomas motores, que incluem tremores em repouso, rigidez muscular e bradicinesia, tendem a se agravar com o passar do tempo. A bradicinesia, caracterizada pela lentidão dos movimentos, torna-se mais proeminente, dificultando atividades diárias simples, como caminhar, vestir-se e comer. A rigidez muscular, que inicialmente pode afetar apenas um lado do corpo, geralmente se torna bilateral, levando a uma postura encurvada e à perda da amplitude dos movimentos (Schulz-Schaeffer, 2015).

Outrossim, a instabilidade postural, que se manifesta como dificuldade em manter o equilíbrio, aumenta

o risco de quedas e, conseqüentemente, de lesões graves, sendo atribuída à perda contínua de neurônios dopaminérgicos na substância negra, o que resulta em uma redução progressiva da dopamina no cérebro, exacerbando os déficits motores.

Entretanto, além dos sintomas motores, os pacientes com mais de dez anos de diagnóstico de Parkinson frequentemente experimentam uma série de sintomas não motores, que incluem distúrbios do sono, disfunções autonômicas, transtornos psiquiátricos e comprometimento cognitivo. Esses sintomas, muitas vezes subestimados, podem ser igualmente ou até mais incapacitantes que os sintomas motores. Os distúrbios do sono, por exemplo, são comuns e incluem insônia, sono fragmentado, pesadelos vívidos e transtornos do comportamento do sono REM (Demaagd; Philip, 2015).

As disfunções autonômicas, que podem envolver problemas como hipotensão ortostática, constipação, disfunção urinária e sudorese excessiva, também se tornam mais prevalentes com o avanço da doença. A hipotensão ortostática, caracterizada por uma queda abrupta da pressão arterial ao levantar-se, é preocupante, pois pode causar tonturas, desmaios e aumentar o risco de quedas (Zaman et al., 2021).

A constipação, que muitas vezes é um dos primeiros sintomas não motores a surgir, pode se tornar crônica e severa, exigindo intervenções médicas constantes. Da mesma forma, a disfunção urinária, manifestada por urgência miccional e incontinência, pode comprometer a autonomia e a dignidade dos pacientes.

Os transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade e psicose, também tendem a se intensificar após dez anos de diagnóstico. A depressão, que já afeta uma parcela dos pacientes desde os estágios iniciais da doença, pode se agravar com o tempo, contribuindo para o isolamento social e a perda de interesse por atividades antes prazerosas (Magrinelli et al., 2016).

A ansiedade, frequentemente coexistente com a depressão, pode manifestar-se como preocupação excessiva, ataques de pânico e uma sensação constante de medo. A psicose, embora menos comum, pode ocorrer em estágios avançados da doença, sendo caracterizada por alucinações visuais e delírios, muitas vezes exacerbados pelo uso prolongado de medicamentos dopaminérgicos (Magrinelli et al., 2016).

O comprometimento cognitivo é outra manifestação não motora que tende a se desenvolver ou agravar após uma década de diagnóstico, visto que muitos pacientes podem apresentar uma forma leve de declínio cognitivo logo no início da doença, mas com o tempo, esse comprometimento pode evoluir para demência, caracterizada por dificuldades na memória, atenção, habilidades visuo-espaciais e função executiva. Este declínio cognitivo afeta a capacidade do paciente de realizar atividades diárias e de tomar decisões informadas, impondo uma carga considerável sobre o paciente e sobre seus cuidadores (Marino et al., 2020).

Vale destacar também que o agravamento dos sintomas motores geralmente requer ajustes contínuos na terapia medicamentosa, como o aumento das doses de

levodopa ou a introdução de outras classes de medicamentos, como agonistas dopaminérgicos e inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B) (Zaman et al., 2021).

Todavia, o uso prolongado de levodopa está frequentemente associado ao desenvolvimento de complicações motoras, como discinesias e flutuações motoras, que são movimentos involuntários anormais e variações na resposta à medicação, respectivamente, tornando o manejo da doença ainda mais complexo e podem limitar a eficácia dos tratamentos disponíveis (Simon; Tanner; Brundin, 2020).

Por outro lado, o manejo dos sintomas não motores requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo neurologistas, psiquiatras, gastroenterologistas, urologistas e fisioterapeutas, entre outros especialistas. A gestão dos distúrbios do sono, por exemplo, pode envolver o uso de medicamentos específicos, como hipnóticos e antidepressivos, além de intervenções comportamentais.

3 TERAPIAS DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA (ECP)

A ECP é uma intervenção terapêutica neuromodulatória utilizada no tratamento de diversas condições neurológicas, incluindo a Doença de Parkinson, distonia, tremor essencial e outras desordens do movimento. Fundamentada na aplicação de impulsos elétricos de alta frequência diretamente em regiões específicas do cérebro, a ECP visa modular a atividade neuronal em circuitos cerebrais disfuncionais, aliviando os sintomas clínicos associados a essas doenças (Malek, 2019).

A técnica envolve a implantação cirúrgica de eletrodos em alvos cerebrais precisos, conectados a um dispositivo gerador de pulsos, geralmente implantado no tórax do paciente, que emite sinais elétricos contínuos ou intermitentes ajustáveis conforme a necessidade terapêutica (Malek, 2019).

Os fundamentos da ECP residem na compreensão dos circuitos neuronais subjacentes às desordens do movimento e na capacidade de influenciar esses circuitos por meio de estimulação elétrica. Na Doença de Parkinson, por exemplo, a degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra leva a uma disfunção do circuito cortico-estriado-tálamo-cortical, resultando em sintomas motores característicos como tremores, rigidez e bradicinesia (Hickey; Stacy, 2016).

A ECP atua modulando a atividade dos núcleos da base, especificamente alvos como o núcleo subtalâmico (STN) ou o globo pálido interno (GPi), ambos componentes críticos deste circuito. Ao estimular essas regiões, a ECP corrige a atividade aberrante dentro dos circuitos neuronais, restaurando um equilíbrio funcional que resulta na redução dos sintomas motores. O mecanismo de ação exato da ECP ainda não é completamente compreendido, mas estudos sugerem que a estimulação elétrica de alta frequência aplicada pelos eletrodos altera a excitabilidade neuronal, modulando a atividade local dos neurônios e a conectividade de longo alcance entre diferentes regiões cerebrais (Hartmann et al., 2019).

A estimulação pode inibir a atividade neuronal em

certas áreas, enquanto em outras pode provocar excitação, dependendo das características do tecido cerebral e da frequência do estímulo. Este efeito bidirecional permite que a ECP exerça uma influência sobre os circuitos cerebrais, interrompendo padrões patológicos de disparo neuronal que são característicos das desordens do movimento (Little et al., 2016).

A ECP também pode influenciar a liberação de neurotransmissores, como a dopamina e o glutamato, modificando a sinalização sináptica e, conseqüentemente, a comunicação entre os neurônios. Em particular, a estimulação do núcleo subtalâmico na Doença de Parkinson tem sido associada a uma diminuição na atividade excessiva desse núcleo, o que resulta em uma redução da inibição exagerada sobre o tálamo, permitindo uma melhor transmissão de sinais motores para o córtex cerebral. Também, a ECP pode promover a neuroplasticidade, um processo em que o cérebro reorganiza suas conexões neurais em resposta à estimulação, o que pode levar a melhorias funcionais duradouras mesmo após a cessação temporária da estimulação (Habets et al., 2018).

A configuração dos parâmetros de estimulação, como a amplitude, a frequência e a duração dos pulsos elétricos, é um aspecto importante na otimização dos resultados da ECP. A personalização desses parâmetros permite adaptar a terapia às necessidades específicas de cada paciente, maximizando os benefícios clínicos e minimizando os efeitos colaterais (Beudel; Brown, 2016).

Por exemplo, na Doença de Parkinson, a estimulação de alta frequência, geralmente entre 130 e 180 Hz, é efetiva para suprimir os tremores e melhorar a mobilidade, enquanto frequências mais baixas podem ser utilizadas para evitar efeitos adversos, como distúrbios de fala ou dificuldades cognitivas. A capacidade de ajustar esses parâmetros de forma não invasiva ao longo do tempo permite uma flexibilidade terapêutica que é um dos grandes benefícios da ECP em comparação com outras intervenções neurológicas.

Além de seus efeitos diretos sobre a atividade neuronal, a ECP pode ter impactos mais amplos na função cerebral, modulando a rede neural em um nível mais sistêmico. Estudos de neuroimagem funcional indicam que a ECP altera a atividade nos núcleos alvo e em áreas distantes do cérebro, como o córtex pré-frontal, o que pode explicar alguns dos efeitos cognitivos e emocionais observados em pacientes submetidos à ECP (Limousin; Foltynie, 2019).

Essas mudanças na conectividade funcional cerebral sugerem que a ECP pode reequilibrar redes neurais disfuncionais em uma escala global, contribuindo para a melhora clínica dos sintomas motores e de sintomas não motores, como depressão e apatia, que são frequentemente observados em pacientes com Doença de Parkinson (Fang; Tolleson, 2017).

O sucesso da ECP depende da seleção adequada do alvo cerebral e dos parâmetros de estimulação, bem como da correta colocação dos eletrodos, o que requer uma precisão cirúrgica excepcional. A localização exata dos eletrodos é geralmente guiada por técnicas de imagem cerebral, como a ressonância magnética funcional e a tomografia por emissão

de pósitrons, em combinação com registros eletrofisiológicos intraoperatórios, que ajudam a identificar as regiões com atividade neuronal característica das áreas alvo. Este processo garante que a estimulação seja aplicada de maneira segura, minimizando o risco de lesão ao tecido cerebral saudável e maximizando os benefícios terapêuticos (Martinez-Ramirez et al., 2015).

Em termos de segurança e eficácia, a ECP é considerada uma terapia bem estabelecida, com um perfil de segurança favorável quando realizada por equipes experientes. Embora existam riscos associados ao procedimento cirúrgico, como infecção ou hemorragia intracraniana, estes são relativamente raros (Kurtis et al., 2017).

A maioria dos efeitos colaterais relacionados à estimulação, como alterações de humor, disartria ou parestesias, pode ser gerenciada por ajustes nos parâmetros de estimulação ou pela reprogramação dos dispositivos. Também, a reversibilidade da ECP, que permite que a estimulação seja ajustada ou mesmo desligada, proporciona uma vantagem sobre tratamentos irreversíveis, como lesões cirúrgicas (Kurtis et al., 2017).

A ECP representa um avanço no manejo de distúrbios neurológicos refratários ao tratamento medicamentoso, proporcionando alívio sintomático e melhora na qualidade de vida para milhares de pacientes ao redor do mundo. A pesquisa contínua sobre os mecanismos de ação da ECP, aliada ao desenvolvimento de tecnologias mais avançadas e menos invasivas, promete expandir ainda mais as aplicações dessa terapia e melhorar seus resultados clínicos (Tinkhauser et al., 2017).

A integração de técnicas de neuromodulação como a ECP com abordagens terapêuticas farmacológicas e comportamentais abre novas perspectivas para o tratamento de condições neurológicas, ressaltando a importância da personalização da terapia para atender às necessidades individuais dos pacientes.

Os critérios de indicação para a ECP em pacientes com Parkinson de longa data começam com a avaliação da gravidade e da natureza dos sintomas motores. Pacientes que, apesar do uso otimizado de medicações antiparkinsonianas, continuam a experimentar tremores debilitantes, rigidez, bradicinesia severa ou instabilidade postural podem ser considerados candidatos à ECP.

Um dos principais fatores determinantes para a indicação é a presença de flutuações motoras graves, onde a eficácia da levodopa oscila drasticamente ao longo do dia, resultando em períodos “on” e “off” marcadamente diferentes. Essas flutuações comprometem a qualidade de vida e aumentam o risco de complicações, como quedas e lesões, tornando a ECP uma opção terapêutica relevante para suavizar essas oscilações e proporcionar um controle motor mais estável (Paff et al., 2020).

Outro critério importante é a avaliação da resposta prévia à levodopa. A ECP tende a ser mais efetiva em pacientes que, em algum momento, responderam bem ao tratamento com levodopa, mas que, devido ao estágio avançado da doença, começaram a apresentar uma resposta inadequada ou instável. A resposta positiva à levodopa é considerada um bom preditor da eficácia da ECP,

especialmente em relação ao controle dos sintomas motores. Contudo, é necessário que essa resposta tenha sido inicialmente favorável, pois a ECP tende a amplificar os efeitos da dopamina nos circuitos motores, e a falta de resposta à levodopa pode indicar que os circuitos afetados não são passíveis de modulação eficaz pela ECP (Saenger et al., 2017).

A condição cognitiva e o estado mental dos pacientes também contribuem na decisão de indicar a ECP, haja vista que pacientes com mais de dez anos de diagnóstico frequentemente apresentam algum grau de comprometimento cognitivo, que pode variar de leve a severo. A ECP pode exacerbar déficits cognitivos existentes ou precipitar o declínio cognitivo em indivíduos já vulneráveis, especialmente em funções executivas, memória e linguagem (Little; Brown, 2020).

Além dos critérios motores e cognitivos, a presença de comorbidades e o estado geral de saúde do paciente são fatores determinantes na indicação da ECP. Pacientes com doenças cardiovasculares graves, distúrbios hemorrágicos, ou outras condições médicas que aumentam o risco cirúrgico podem não ser candidatos ideais para a ECP, dado o caráter invasivo do procedimento (Martinez-Ramirez et al., 2015).

A tolerância ao procedimento cirúrgico, que envolve a implantação de eletrodos no cérebro, e a capacidade de se recuperar da cirurgia são avaliadas cuidadosamente. A idade avançada, embora não seja uma contraindicação absoluta, é considerada em conjunto com o estado de saúde geral, pois pacientes idosos tendem a ter uma maior incidência de complicações pós-operatórias e um maior risco de infecções, além de uma recuperação mais lenta (Tinkhauser et al., 2017).

4 EFICÁCIA DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA EM PACIENTES COM PARKINSON

A eficácia da ECP em comparação com outras modalidades terapêuticas, como a terapia medicamentosa com levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B), bem como técnicas mais recentes, como a terapia de infusão de levodopa-carbidopa em gel intestinal (LCIG) e a terapia ultrassônica focal de alta intensidade (HIFU), é uma área de intensa investigação clínica. A análise comparativa dessas abordagens terapêuticas é importante para entender as vantagens e limitações de cada método, permitindo uma personalização mais efetiva do tratamento conforme a progressão da doença e as necessidades individuais dos pacientes (Muleiro Alvarez et al., 2024).

A terapia medicamentosa, particularmente com levodopa, tem sido o pilar do tratamento da Doença de Parkinson desde a sua introdução nos anos 1960. A levodopa, um precursor da dopamina, é altamente efetiva no alívio dos sintomas motores nos estágios iniciais e intermediários da doença. Porém, seu uso prolongado é frequentemente associado ao desenvolvimento de complicações motoras, como discinesias induzidas por levodopa e flutuações motoras, que podem ser extremamente debilitantes (Lewitt, 2015).

Em comparação, a ECP oferece uma abordagem



alternativa que pode reduzir a dependência de levodopa e minimizar essas complicações. Estudos mostram que a ECP, ao ser aplicada em alvos como o núcleo subtalâmico (STN) ou o globo pálido interno (GPi), pode proporcionar uma melhora na função motora e permitir a redução das doses de levodopa, resultando em uma diminuição das discinesias. Igualmente, a ECP proporciona uma estabilização dos sintomas motores ao longo do dia, mitigando as flutuações motoras que são comumente observadas com o uso prolongado de levodopa (Lee; Crammond; Richardson, 2018).

Os agonistas dopaminérgicos, que mimetizam a ação da dopamina no cérebro, são outra classe de medicamentos amplamente utilizada no tratamento do Parkinson, especialmente em pacientes mais jovens ou nos estágios iniciais da doença, para retardar o início da terapia com levodopa. Embora eficazes no controle de sintomas motores, os agonistas dopaminérgicos estão associados a efeitos colaterais, como náuseas, hipotensão, sonolência diurna e, em alguns casos, distúrbios comportamentais, incluindo jogos patológicos e hipersexualidade (Nemade; Subramanian; Shivkumar, 2021).

A ECP, por outro lado, oferece uma alternativa que, embora não isenta de riscos, pode evitar esses efeitos colaterais medicamentosos, ao mesmo tempo que melhora de forma mais consistente os sintomas motores, especialmente em estágios mais avançados da doença, onde a resposta aos agonistas dopaminérgicos pode ser limitada.

A terapia com inibidores da monoamina oxidase-B (MAO-B), como a selegilina e a rasagilina, atua prolongando o efeito da dopamina ao inibir sua degradação no cérebro. Essa classe de medicamentos é frequentemente utilizada em conjunto com levodopa ou agonistas dopaminérgicos para potencializar o controle dos sintomas motores. Porém, seu efeito é relativamente modesto, especialmente em pacientes com Parkinson avançado (Riederer; Müller, 2018).

Em comparação, a ECP oferece uma intervenção mais potente, capaz de modificar diretamente a atividade dos circuitos neuronais disfuncionais, proporcionando uma melhora mais substancial e duradoura dos sintomas motores. Embora a ECP exija um procedimento cirúrgico invasivo e o monitoramento contínuo dos parâmetros de estimulação, sua capacidade de proporcionar alívio sintomático, mesmo em pacientes com doença avançada e sintomas motores severos, destaca-a como uma opção terapêutica mais robusta em comparação com os inibidores da MAO-B (Malek, 2019).

Nos últimos anos, a terapia de infusão de levodopa-carbidopa em gel intestinal (LCIG) emergiu como uma alternativa para pacientes com flutuações motoras graves que não são suficientemente controladas por medicamentos orais. Esta terapia envolve a infusão contínua de levodopa diretamente no intestino delgado através de um cateter, o que proporciona um nível plasmático mais estável do medicamento e reduz as flutuações motoras (Wirdefeldt; Odin; Nyholm, 2016).

Embora efetiva, o LCIG requer a colocação de um tubo de gastrostomia, o que pode ser desconfortável para os pacientes e está associado a complicações como infecções,

disfunções do cateter e problemas gastrointestinais. Em comparação, a ECP, embora também invasiva, não requer a manutenção de um dispositivo externo, e muitos pacientes preferem a ECP ao LCIG devido à sua menor interferência na qualidade de vida cotidiana (Wirdefeldt; Odin; Nyholm, 2016).

Outra modalidade terapêutica emergente é a terapia ultrassônica focal de alta intensidade (HIFU), que utiliza ultrassom para criar lesões precisas em áreas específicas do cérebro, como o tálamo, para tratar tremores em pacientes com Parkinson. Embora o HIFU seja menos invasivo que a ECP e não envolva a implantação de dispositivos permanentes, sua aplicação é limitada a certos sintomas, como tremores, e não é efetiva no controle de uma gama mais ampla de sintomas motores ou não motores (Moosa et al., 2019).

A ECP, por outro lado, oferece uma melhor modulação dos circuitos cerebrais, sendo capaz de tratar múltiplos sintomas motores simultaneamente. Ainda, enquanto o HIFU é irreversível, a ECP permite ajustes nos parâmetros de estimulação ao longo do tempo, proporcionando uma flexibilidade terapêutica que é altamente valorizada em uma doença progressiva e dinâmica como o Parkinson.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão de literatura demonstrou que a Estimulação Cerebral Profunda se consolidou como uma das modalidades terapêuticas mais efetivas para o manejo dos sintomas motores da Doença de Parkinson, especialmente em pacientes com mais de dez anos de diagnóstico. A análise dos estudos evidenciou que, embora a ECP não promova a cura da doença, ela ofereceu benefícios na redução de tremores, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, proporcionando uma melhoria substancial na qualidade de vida dos pacientes.

Também, a capacidade da ECP de reduzir a necessidade de altas doses de levodopa e, conseqüentemente, de minimizar as complicações motoras associadas ao uso prolongado desse medicamento, ressaltou sua importância como uma alternativa terapêutica de primeira linha em casos avançados da doença.

Os resultados discutidos confirmaram que a ECP apresentou vantagens importantes em comparação com outras modalidades terapêuticas, como a terapia medicamentosa convencional, a infusão de levodopa-carbidopa em gel intestinal e o ultrassom focal de alta intensidade. Enquanto essas abordagens ofereceram alívio sintomático em diversos graus, a ECP destacou-se por sua eficácia e pela flexibilidade terapêutica proporcionada pela possibilidade de ajuste contínuo dos parâmetros de estimulação, adaptando-se às necessidades individuais dos pacientes ao longo do tempo.

Entretanto, a conclusão desta revisão também reconheceu que a resposta variada entre os pacientes, a possibilidade de complicações cognitivas e os desafios associados à seleção de candidatos ideais destacaram a necessidade de uma avaliação multidisciplinar para a indicação do procedimento. A complexidade da Doença de

Parkinson e a variabilidade na apresentação clínica após uma década de evolução reforçaram a importância de personalizar o tratamento, levando em consideração os sintomas motores e os não motores, bem como as expectativas e as comorbidades dos pacientes.

Ademais, a análise dos mecanismos de ação da ECP sugeriu que, embora os efeitos benéficos sobre os sintomas motores fossem bem estabelecidos, ainda há muito a ser explorado em relação aos seus impactos em outras áreas, como a função cognitiva e os sintomas psiquiátricos. A identificação de possíveis biomarcadores que prevejam a resposta à ECP pode otimizar a seleção de pacientes e maximizar os resultados clínicos.

Dessa forma, concluiu-se que a ECP continua a ser uma ferramenta terapêutica indispensável no arsenal contra a Doença de Parkinson, especialmente para pacientes em estágios avançados que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais.

A evidência disponível até o momento sustenta a eficácia da ECP na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e aponta para a necessidade de contínua investigação e refinamento das técnicas, a fim de expandir ainda mais seu alcance e eficácia.

REFERÊNCIAS

- BEUDEL, M.; BROWN, P. Adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 22, p. S123-S126, 2016.
- CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson: Revisão clínica e atualização. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 10, p. 661-670, 2019.
- CARBONI, E.; LINGOR, P. Insights on the interaction of alpha-synuclein and metals in the pathophysiology of Parkinson's disease. **Metalomics**, v. 7, n. 3, p. 395-404, 2015.
- COLE, S. R. et al. Nonsinusoidal beta oscillations reflect cortical pathophysiology in Parkinson's disease. **Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 18, p. 4830-4840, 2017.
- DEMAAGD, G.; PHILIP, A. Parkinson's disease and its management: part 1: disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. **Pharmacy and therapeutics**, v. 40, n. 8, p. 504, 2015.
- DIRKX, M. F.; BOLOGNA, M. The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 435, p. 120196, 2022.
- DORIA, M. et al. Contribution of cholesterol and oxysterols to the pathophysiology of Parkinson's disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 101, p. 393-400, 2016.
- DUBBIOSO, R. et al. Fast intracortical sensory-motor integration: a window into the pathophysiology of Parkinson's disease. **Frontiers in human neuroscience**, v. 13, p. 111, 2019.
- FANG, J. Y.; TOLLESON, C. The role of deep brain stimulation in Parkinson's disease: an overview and update on new developments. **Neuropsychiatric disease and treatment**, p. 723-732, 2017.
- HABETS, J. G. V et al. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 33, n. 12, p. 1834-1843, 2018.
- HARTMANN, C. J. et al. An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 12, p. 1756286419838096, 2019.
- HICKEY, P.; STACY, M. Deep brain stimulation: a paradigm shifting approach to treat Parkinson's disease. **Frontiers in neuroscience**, v. 10, p. 173, 2016.
- KURTIS, M. M. et al. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. **npj Parkinson's Disease**, v. 3, n. 1, p. 1-12, 2017.
- LEE, P. S.; CRAMMOND, D. J.; RICHARDSON, R. M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus for Parkinson's disease. **Current Concepts in Movement Disorder Management**, v. 33, p. 207-221, 2018.
- LEWITT, P. A. Levodopa therapy for Parkinson's disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Movement Disorders**, v. 30, n. 1, p. 64-72, 2015.
- LIMOUSIN, P.; FOLTYNIE, T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, n. 4, p. 234-242, 2019.
- LITTLE, S. et al. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 87, n. 7, p. 717-721, 2016.
- LITTLE, S.; BROWN, P. Debugging adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 35, n. 4, p. 555-561, 2020.
- MAGRINELLI, F. et al. Pathophysiology of motor dysfunction in Parkinson's disease as the rationale for drug treatment and rehabilitation. **Parkinson's disease**, v. 2016, n. 1, p. 9832839, 2016.



- MALEK, N. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Neurology India**, v. 67, n. 4, p. 968-978, 2019.
- MARIE, A. et al. Role and mechanism of vitamin A metabolism in the pathophysiology of Parkinson's disease. **Journal of Parkinson's disease**, v. 11, n. 3, p. 949-970, 2021.
- MARINO, B. L. B et al. Parkinson's disease: a review from pathophysiology to treatment. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 20, n. 9, p. 754-767, 2020.
- MARTINEZ, D. et al. Update on deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Translational Neurodegeneration**, v. 4, p. 1-8, 2015.
- MOOSA, S. et al. The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 34, n. 9, p. 1243-1251, 2019.
- MULEIRO, M. et al. A comprehensive approach to Parkinson's disease: addressing its molecular, clinical, and therapeutic aspects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 13, p. 7183, 2024.
- NAIR, A. T. et al. Gut microbiota dysfunction as reliable non-invasive early diagnostic biomarkers in the pathophysiology of Parkinson's disease: a critical review. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 24, n. 1, p. 30, 2018.
- NEMADE, D.; SUBRAMANIAN, T.; SHIVKUMAR, V. An update on medical and surgical treatments of Parkinson's disease. **Aging and disease**, v. 12, n. 4, p. 1021, 2021.
- PAFF, M. et al. Update on current technologies for deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Journal of movement disorders**, v. 13, n. 3, p. 185, 2020.
- REZAEI, O. et al. Assessment of the role of non-coding RNAs in the pathophysiology of Parkinson's disease. **European Journal of Pharmacology**, v. 896, p. 173914, 2021.
- RIEDERER, P; MÜLLER, T. Monoamine oxidase-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease: Clinical-pharmacological aspects. **Journal of Neural Transmission**, v. 125, n. 11, p. 1751-1757, 2018.
- SAENGER, V. M. et al. Uncovering the underlying mechanisms and whole-brain dynamics of deep brain stimulation for Parkinson's disease. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 9882, 2017.
- SCHULZ, W. J. Is cell death primary or secondary in the pathophysiology of idiopathic Parkinson's disease?. **Biomolecules**, v. 5, n. 3, p. 1467-1479, 2015.
- SIMON, D. K.; TANNER, Caroline M.; BRUNDIN, Patrik. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. **Clinics in geriatric medicine**, v. 36, n. 1, p. 1-12, 2020.
- TINKHAUSER, G. et al. The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease. **Brain**, v. 140, n. 4, p. 1053-1067, 2017.
- VARMES, P. H. D. et al. Análise da eficácia da estimulação cerebral profunda na doença de Parkinson. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 24, p. e14743-e14743, 2024.
- VÁZQUEZ, G. E.; ZOGHBI, H. Y. Parkinson's disease genetics and pathophysiology. **Annual review of neuroscience**, v. 44, n. 1, p. 87-108, 2021.
- WIRDEFELDT, K; ODIN, P; NYHOLM, D. Levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with Parkinson's disease: a systematic review. **CNS drugs**, v. 30, p. 381-404, 2016.
- ZAMAN, V. et al. Cellular and molecular pathophysiology in the progression of Parkinson's disease. **Metabolic brain disease**, v. 36, p. 815-827, 2021.

