

## ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Pedro Paulo Gusmão de Lima<sup>1</sup>

Ana Luiza Miranda Mendes<sup>2</sup>

Elizandra Paiva Lago<sup>3</sup>

Helena Martins Viol<sup>4</sup>

Maria Clara Ataíde Pereira Silva<sup>5</sup>

**RESUMO:** A Doença de *Parkinson* (DP) representa uma das principais doenças neurodegenerativas e é responsável por elevado impacto na qualidade de vida dos pacientes acometidos. Seu caráter é crônico e progressivo, sendo sintomas frequentes a bradicinesia, rigidez muscular, tremores de repouso e instabilidade postural, dentre uma vasta gama de outras manifestações clínicas. O tratamento convencional consiste no uso de medicações que têm como objetivo aumentar a disponibilização de dopamina ao SNC, como a Levodopa. No entanto, a terapia medicamentosa apresenta limitações como a diminuição da eficácia ao longo do tempo, efeitos colaterais e flutuações motoras. Nesse sentido, a Estimulação Cerebral Profunda (DBS, do inglês Deep Brain Stimulation), surge como uma opção terapêutica cirúrgica e tem demonstrado grande potencial em promover melhoria dos sintomas da DP, qualidade de vida aos pacientes acometidos e menor necessidade de uso de drogas. Dessa maneira, é importante conhecer esta modalidade terapêutica, seus riscos e benefícios, suas aplicações e implicações e aplicá-la se bem indicada, com o objetivo de ofertar saúde e conforto aos portadores da Doença de *Parkinson*.

1340

**Palavras-chave:** DBS. Doença de Parkinson. Estimulação cerebral profunda. Neurocirurgia.

**ABSTRACT:** Parkinson's Disease (PD) represents one of the main neurodegenerative diseases and is responsible for a significant impact on the quality of life of affected patients. Its nature is chronic and progressive, with common symptoms including bradykinesia, muscle rigidity, resting tremors, and postural instability, among a wide range of other clinical manifestations. Conventional treatment consists of using medications aimed at increasing the availability of dopamine to the central nervous system, such as Levodopa. However, drug therapy has limitations such as decreasing effectiveness over time, side effects, and motor fluctuations. In this context, Deep Brain Stimulation (DBS) emerges as a surgical therapeutic option and has shown great potential in improving PD symptoms, enhancing patients' quality of life, and reducing the need for drug use. Therefore, it is important to understand this therapeutic modality, its risks and benefits, its applications and implications, and apply it when well indicated, with the aim of providing health and comfort to individuals with Parkinson's Disease.

**Keywords:** DBS. Parkinson's disease. Deep brain stimulation. Neurosurgery.

<sup>1</sup>Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Minas – FAMINAS BH.

<sup>2</sup>Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Minas – FAMINAS BH.

<sup>3</sup>Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Minas – FAMINAS BH.

<sup>4</sup>Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Minas – FAMINAS BH.

<sup>5</sup>Acadêmica de Medicina pela UNIFENAS BH-

## INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva que afeta o sistema nervoso central globalmente, sendo predominante o acometimento motor. Atrás apenas da Doença de Alzheimer, a DP é a segunda principal doença neurodegenerativa, afetando cerca de 1% da população acima de 60 anos de idade, demonstrando prevalência crescente, sobretudo em países desenvolvidos, onde a expectativa de vida é mais alta, gerando preocupante comprometimento da qualidade de vida dos pacientes e dos familiares/cuidadores e dano generalizado ao conceito amplo de saúde. A clínica clássica da DP é marcada por bradicinesia, rigidez muscular, tremores de repouso e instabilidade postural, podendo ainda apresentar disfunção autonômica, distúrbios do sono, disartria, constipação intestinal, depressão e outros transtornos do humor, disfunção cognitiva e demência, esta última em estágios avançados da doença. (BUCUR e PAPAGNO, 2022; ANTONINI et al, 2022; SPINDLER et al, 2022).

A fisiopatologia não é totalmente elucidada, sendo mais determinante a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, uma região do cérebro crucial para o controle da motricidade que, estando danificada, compromete a regulação motora extrapiramidal, sendo marcante a inibição talâmica, com conseqüente inibição do córtex cerebral. Acredita-se estarem envolvidos na ocorrência desse dano a deposição de corpos de Lewy, o estresse oxidativo, fatores inflamatórios e carga genética. Dessa forma, ocorre redução na secreção de neurotransmissores dopaminérgicos no corpo estriado e desequilíbrio nos níveis de neurotransmissores dopaminérgicos e acetilcolinérgicos, provocando alteração entre as conexões dos gânglios da base e o córtex cerebral, levando às manifestações clínicas da Doença de Parkinson. (ZHU, et al 2023; MORTON, et al, 2024).

Os principais tratamentos convencionais para a Doença de Parkinson incluem medicamentos dopaminérgicos, como a levodopa, agonistas da dopamina e inibidores da monoamina oxidase-B (IMAO-B), que visam substituir ou prolongar a ação da dopamina no cérebro. Embora eficazes na redução dos sintomas motores, estes tratamentos apresentam limitações significativas, como a diminuição da eficácia ao longo do tempo, efeitos colaterais como discinesias (movimentos involuntários) e flutuações motoras. Nesse sentido, destaca-se a Estimulação Cerebral Profunda, foco

do presente trabalho, como uma opção viável e benéfica, oferecendo alívio sintomático duradouro e melhora na qualidade de vida para pacientes com DP avançada que não respondem adequadamente à terapia medicamentosa. A DBS, através da implantação de eletrodos em áreas específicas do cérebro, modula a atividade neuronal e ajuda a restabelecer o equilíbrio dos circuitos motores, reduzindo significativamente os sintomas motores e diminuindo a necessidade de medicamentos, com um perfil de efeitos colaterais relativamente controlável. (MAHAJAN, et al, 2020; FRANK, et al, 2022; SCHNITZLER, et al 2022).

## METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão da literatura. Para elaboração do mesmo, foram pesquisados artigos científicos na plataforma PubMed, utilizando o seguinte descritor: “dbs and parkinson”. Foram aplicados os filtros: Metanálises, Ensaio Clínico, textos completos e gratuitos, língua inglesa e data de publicação nos últimos 05 anos. Como resultados, obteve-se 73 artigos, sendo selecionados 12.

Os critérios de seleção contemplaram os artigos que correlacionavam diretamente a aplicabilidade da estimulação cerebral profunda nos quadros de Doença de Parkinson, com destaque a sua efetividade. Ademais, foram analisados por dois revisores, que optaram por aqueles que possuíam maior ênfase na temática e agregaram mais à presente discussão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Neurocirurgia para Estimulação Cerebral Profunda para a Doença de Parkinson é um procedimento altamente complexo que envolve várias etapas. Os pacientes são criteriosamente selecionados, sendo geralmente incluídos aqueles com DP que inicialmente não responderam aos medicamentos, mas ainda apresentam resposta positiva à levodopa. O procedimento começa com a inserção, guiada por estereotaxia, de eletrodos finos e isolados em áreas específicas do cérebro, como o núcleo subtalâmico (STN), o globo pálido interno (GPi) ou o núcleo ventral intermediário (VIM) do tálamo, dependendo dos sintomas predominantes. Utilizando imagens de ressonância magnética (IRM) e tomografia computadorizada (TC), além de registros de microeletrodos para mapear com precisão as áreas-alvo, os cirurgiões

garantem a colocação precisa dos eletrodos. Durante a cirurgia, os pacientes são geralmente acordados para permitir a avaliação dos efeitos da estimulação em tempo real. Após a colocação dos eletrodos, um pequeno gerador de impulsos elétricos, semelhante a um marcapasso, é implantado sob a pele no tórax, e os eletrodos são conectados a ele por meio de fios alocados no tecido subcutâneo. Este dispositivo envia impulsos elétricos de alta frequência que modulam a atividade neuronal nas áreas-alvo, aliviando assim os sintomas motores. A programação do neuroestimulador é ajustada individualmente em consultas subsequentes para melhorar os resultados. A DBS é uma opção para pacientes que, apesar de tratamentos farmacológicos intensivos, continuam a sofrer com tremores, fraqueza, bradicinesia e flutuações motoras, e que têm uma saúde geral suficientemente boa para suportar a cirurgia. (ANTONINI et al, 2022; SCHNITZLER, et al 2022; ZHU, et al 2023).

Em ensaio clínico conduzido por Hacker, et al, foi demonstrado benefícios motores a longo prazo, com amenização de tremores, rigidez, bradicinesias e discinesias com superioridade clínica da aplicação precoce da DBS associada às medicações padrão em comparação ao uso isolado das medicações. Além disso, foi observado que com a terapia cirúrgica, os pacientes necessitam de menores dosagens e complexidade medicamentosa. (HACKER, et al, 2020).

Spindler et al, destacaram em meta-análise que a DBS possibilitou benéficos resultados na redução de anormalidades posturais relacionadas à Doença de Parkinson. Dos pacientes estudados que foram submetidos ao tratamento, o resultado positivo foi relatado para 67,8% com camptocormia e 72,2% com síndrome de Pisa. Neste estudo, idade mais jovem e UPDRS-III (Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson) pré-operatório mais baixo foram encontrados como fatores preditivos positivos para um efeito positivo da DBS. Dessa forma, esta modalidade terapêutica pode ser uma opção de tratamento potencialmente eficaz para anormalidades posturais associadas à DP. No entanto, foi destacado que o nível de evidência é bastante baixo, e a definição do resultado pós-operatório é heterogênea entre os estudos, sendo necessários ensaios prospectivos maiores para dar uma recomendação mais clara. (SPINDLER et al, 2022).

Em revisão sistemática e meta-análise conduzida por Zhu et al, foi evidenciado com significância estatística que a aplicação da DBS-STN se associa à melhoria da

qualidade do sono em pacientes com DP, os quais, progressivamente e classicamente, demonstram preocupante e patológico comprometimento do mesmo. Foi relatado também importante melhora dos distúrbios motores e possibilidade de redução do uso de medicamentos, o que também favorece o sono por ser acompanhado por menores efeitos adversos advindos dos fármacos e pela maior estabilidade muscular a partir do tratamento cirúrgico. (ZHU, et al 2023).

Kehnemouyi, et al evidenciaram em ensaio clínico que a DBS foi capaz de melhorar significativamente o efeito de sequência da bradicinesia dos pacientes com DP, sugerindo tratar-se de terapia promissora para tal objetivo. Os pacientes submetidos à DBS mostraram redução notável na velocidade progressiva e amplitude dos movimentos repetitivos, que é característico do efeito sequência. (KEHNEMOUYI, et al, 2023).

Em forte estudo prospectivo, observacional e longitudinal conduzido por Jost et al, foi comparado o efeito das medicações padrão e da estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico sobre a qualidade de vida dos pacientes com DP, sendo incluídos nesta avaliação o Questionário de Doença de Parkinson 8 (PDQ-8), Escalas para Resultados na Escala Motora da Doença de Parkinson (SCOPA-M), Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), dose diária de levodopa, exames motores, entre outros. Como resultados, demonstraram que no acompanhamento por 05 anos, a DBS-STN proporcionou manutenção estável da qualidade de vida, enquanto que os pacientes que utilizavam apenas a terapia farmacológica, demonstraram declínio significativo. (JOST, et al, 2024).

Morton et al, conduziram em revisão sistemática e meta-análise avaliação acerca dos benefícios da DBS em relação ao equilíbrio dos portadores da DP. Como resultados, obtiveram em sua pesquisa que a DBS não resultou em melhoria significativa do equilíbrio desses pacientes, sendo que deixam claro que para a correta afirmação deste achado será necessário a execução de maiores e mais válidos ensaios clínicos. (MORTON, et al, 2024).

Hacker et al, discutem interessante avaliação econômica das opções terapêuticas da DP. Os custos com o tratamento cirúrgico são significativos, sendo relatado US\$63.848 para aplicação do DBS-STN e US\$26.653 para procedimentos de substituição de bateria. No entanto, este estudo observou que, com a redução da

necessidade de tratamento farmacológico após a estimulação cerebral profunda, ao longo de um curso de 15 anos de doença, pode-se obter uma economia de US\$104.958 com custos de medicamentos, o que favorece e destaca o benefício econômico da terapia com DBS para Doença de Parkinson. (HACKER, et al, 2021).

A DBS é exclusivamente reconhecida como uma terapia eficaz para a Doença de Parkinson, mas é importante também considerar cuidadosamente seu perfil de segurança, principais efeitos adversos e limitações, ainda que não supere os benefícios, quando bem indicada. Em termos de segurança, a DBS geralmente é bem tolerada, mas, como qualquer procedimento neurocirúrgico, apresenta riscos. As complicações cirúrgicas podem incluir infecções no local do implante, hemorragias intracerebrais e complicações relacionadas à anestesia. Embora esses eventos sejam raros, eles podem ocorrer em uma pequena porcentagem dos casos. Entre os efeitos adversos, podem ser observados distúrbios da fala, alterações no humor e comportamento, como depressão e impulsividade, e problemas cognitivos, especialmente em pacientes com comprometimento cognitivo preexistente. A estimulação cruzada ou o deslocamento dos eletrodos pode resultar em efeitos colaterais motores, como distonias ou movimentos anormais. Além disso, a bateria do neuroestimulador precisa ser energizada periodicamente, o que implica em novas cirurgias. Em termos de limitações, não é eficaz para todos os pacientes e é geralmente indicado para aqueles que ainda têm alguma relação com os medicamentos, mas apresentam flutuações motoras ou discinesias graves. Pacientes com sintomas não motores avançados ou demência avançada geralmente não são bons candidatos. Além disso, a DBS não afeta a progressão da Doença de Parkinson, sendo um tratamento sintomático que melhora a qualidade de vida, mas não altera o curso da doença. Portanto, a seleção criteriosa dos pacientes e o manejo pós-operatório são essenciais para maximizar os benefícios e minimizar os riscos associados. (BUCUR e PAPAGNO, 2022; SCHNITZLER, et al 2022; JOST, et al, 2024).

## CONCLUSÃO

A estimulação cerebral profunda, portanto, representa um avanço significativo no manejo da Doença de Parkinson, oferecendo uma alternativa eficaz para o controle dos sintomas motores e não motores, melhoria da qualidade de vida dos pacientes,

redução da necessidade de uso de fármacos e melhor perfil econômico a longo prazo, demonstrando evidentes benefícios que superam os riscos. Estudos futuros e ensaios clínicos adicionais são necessários para aprimorar a seleção dos pacientes, reduzir os riscos associados e melhorar os protocolos de tratamento, garantindo resultados cada vez mais positivos e seguros.

## REFERÊNCIAS

1. ANTONINI A, Pahwa R, Odin P, Isaacson SH, Merola A, Wang L, Kandukuri PL, Alobaidi A, Yan CH, Bao Y, Zadikoff C, Parra JC, Bergmann L, Chaudhuri KR. Comparative Effectiveness of Device-Aided Therapies on Quality of Life and Off-Time in Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2022 Dec;36(12):1269-1283. doi: 10.1007/s40263-022-00963-9. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36414908; PMCID: PMC9712309.
2. BUCUR M, Papagno C. Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: A Meta-analysis of the Long-term Neuropsychological Outcomes. *Neuropsychol Rev*. 2023 Jun;33(2):307-346. doi: 10.1007/s11065-022-09540-9. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35318587; PMCID: PMC10148791.
3. FRANK A, Bendig J, Schniewind I, Polanski WH, Sobottka SB, Reichmann H, Akgün K, Ziemssen T, Klingelhoefer L, Falkenburger BH. Serum neurofilament indicates that DBS surgery can cause neuronal damage whereas stimulation itself does not. *Sci Rep*. 2022 Jan 27;12(1):1446. doi: 10.1038/s41598-022-05117-x. PMID: 35087088; PMCID: PMC8795190.
4. HACKER ML, Turchan M, Heusinkveld LE, Currie AD, Millan SH, Molinari AL, Konrad PE, Davis TL, Phibbs FT, Hedera P, Cannard KR, Wang L, Charles D. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes. *Neurology*. 2020 Jul 28;95(4):e393-e401. doi: 10.1212/WNL.0000000000009946. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32601120; PMCID: PMC7455319.
5. HACKER M, Cannard G, Turchan M, Meystedt J, Davis T, Phibbs F, Hedera P, Konrad P, Charles D. Early subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease reduces long-term medication costs. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Nov;210:106976. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106976. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34666273; PMCID: PMC8608728.
6. JOST ST, Aloui S, Evans J, Ashkan K, Sauerbier A, Rizos A, Petry-Schmelzer JN, Gronostay A, Fink GR, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Silverdale M, Timmermann L, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Dafsari HS; International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group and EUROPAR. Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 Jan 2;7(1):e2352177. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.52177. PMID: 38236600; PMCID: PMC10797423.

7. KEHNEMOUYI YM, Petrucci MN, Wilkins KB, Melbourne JA, Bronte-Stewart HM. The Sequence Effect Worsens Over Time in Parkinson's Disease and Responds to Open and Closed-Loop Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *J Parkinsons Dis.* 2023;13(4):537-548. doi: 10.3233/JPD-223368. PMID: 37125563; PMCID: PMC10357155.
8. MAHAJAN UV, Ravikumar VK, Kumar KK, Ku S, Ojukwu DI, Kilbane C, Ghanouni P, Rosenow JM, Stein SC, Halpern CH. Bilateral Deep Brain Stimulation is the Procedure to Beat for Advanced Parkinson Disease: A Meta-Analytic, Cost-Effective Threshold Analysis for Focused Ultrasound. *Neurosurgery.* 2021 Feb 16;88(3):487-496. doi: 10.1093/neuros/nyaa485. PMID: 33295629; PMCID: PMC8190460.
9. MORTON A, Fraser H, Green C, Drovandi A. Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Improving Balance in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2024 Jun;186:242-251.e3. doi: 10.1016/j.wneu.2024.04.021. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38608807.
10. SCHNITZLER A, Mir P, Brodsky MA, Verhagen L, Groppa S, Alvarez R, Evans A, Blazquez M, Nagel S, Pilitsis JG, Pötter-Nerger M, Tse W, Almeida L, Tomycz N, Jimenez-Shahed J, Libionka W, Carrillo F, Hartmann CJ, Groiss SJ, Glaser M, Defresne F, Karst E, Cheeran B, Vesper J; PROGRESS Study Investigators. Directional Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Results of an International Crossover Study With Randomized, Double-Blind Primary Endpoint. *Neuromodulation.* 2022 Aug;25(6):817-828. doi: 10.1111/ner.13407. Epub 2022 Feb 2. PMID: 34047410.
11. SPINDLER P, Alzoobi Y, Kühn AA, Faust K, Schneider GH, Vajkoczy P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease-related postural abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2022 Oct;45(5):3083-3092. doi: 10.1007/s10143-022-01830-3. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35790655; PMCID: PMC9492622.
12. ZHU K, Peng S, Wu Y, Zhao Y, Lu Z. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves sleep in Parkinson disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023 Aug 11;102(32):e34509. doi: 10.1097/MD.00000000000034509. PMID: 37565888; PMCID: PMC10419437.