

Efeitos da estimulação cerebral profunda (DBS - Deep Brain Stimulation) no tratamento da doença de Parkinson: Uma Revisão Integrativa

Gustavo Fernandes do Vale¹, Sarah Estanislau de Oliveira¹, Anne Caroline d'Ávila Pinheiro Daniel¹, Amanda Safira Araújo Mendes¹, Rodrigo Dantas do Nascimento Filho¹, Ana Larissa Fernandes de Holanda Soares²

REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

Introdução: Este estudo aborda a Estimulação Cerebral Profunda (DBS) como tratamento para a doença de Parkinson (DP), um distúrbio neurológico comum em idosos, caracterizado por sintomas motores e não motores. **Objetivo:** Investigar a eficácia da DBS na melhoria dos sintomas da DP, utilizando uma abordagem qualitativa e uma revisão integrativa da literatura. **Resultados:** Foram selecionados 21 artigos, focando na melhoria dos sintomas motores e não motores da DP, a técnica e parâmetros de estimulação da DBS, e sua eficácia em diferentes alvos cerebrais. Os resultados mostram que a DBS é eficaz na redução de sintomas como dor crônica, tremores, rigidez e distúrbios psiquiátricos. A precisão técnica e a localização dos eletrodos são cruciais para o sucesso do tratamento. Também destaca-se a necessidade de tratamentos individualizados devido à variabilidade dos resultados entre pacientes. **Conclusão:** A DBS apresenta um potencial significativo como tratamento para a DP, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, são necessárias mais pesquisas, incluindo ensaios clínicos e meta-análises, para otimizar seu uso.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Estimulação Cerebral Profunda (DBS), Tratamento, Dor



Effects of deep brain stimulation (DBS) in the treatment of Parkinson's disease: an integrative review

ABSTRACT

Introduction: This study addresses Deep Brain Stimulation (DBS) as a treatment for Parkinson's disease (PD), a common neurological disorder in the elderly, characterized by motor and non-motor symptoms. **Objective:** To investigate the effectiveness of DBS in improving PD symptoms. PD, using a qualitative approach and an integrative literature review. **Results:** 21 articles were selected from relevant databases, focusing on the improvement of motor and non-motor symptoms of PD, the technique and stimulation parameters of DBS, and its effectiveness in different brain targets. The results show that DBS is effective in reducing symptoms such as chronic pain, tremors, stiffness and psychiatric disorders. Technical precision and electrode location are crucial to the success of the treatment. The results also highlight the need for individualized treatments due to the variability of results between patients. **Conclusion:** DBS has significant potential as a treatment for PD, improving patients' quality of life. However, more research, including clinical trials and meta-analyses, is needed to optimize its use.

Keywords: Parkinson's disease, Deep Brain Stimulation (DBS), Treatment, Pain

Instituição afiliada – ¹ Docente de Medicina da Universidade Potiguar- UNP. ² Doutora em ciências pela Universidade de São Paulo (FORP/USP)

Dados da publicação: Artigo recebido em 13 de Outubro e publicado em 23 de Novembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p3688-3706>

Autor correspondente: Gustavo Fernandes do Vale - guga-vale@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO:

A doença de Parkinson (DP) é um dos distúrbios neurológicos existentes e corresponde a uma doença neurodegenerativa incapacitante física e mentalmente que atinge cerca de 3% de idosos acima de 65 anos e 5% acima de 85 anos (Edinoff et al., 2020). Em comparação com a população idosa em geral, os pacientes com DP sofrem com dores crônicas de origem musculoesquelética, além de outros sintomas existentes (Edinoff et al., 2020). A dor é prevalente em cerca de 40-85% das pessoas com Parkinson e reduz significativamente a qualidade de vida (Cury et al., 2020).

Dentro deste contexto, a estimulação cerebral profunda (DBS), a qual utiliza um dispositivo médico cirurgicamente implantado, tem sido desenvolvida para redução da intensidade dos sintomas motores (SM), aqueles que comprometem a movimentação do indivíduo em diferentes níveis, como o tremor e a distonia, e não motores (SNM) da DP, os quais estão relacionados com outras esferas do funcionamento humano, a exemplo da depressão (Cury et al., 2020) (Pfeiffer et al., 2020). A DBS se tornou um procedimento padrão para DP avançada com uso de um sistema que requer sinais eletrofisiológicos cerebrais, embora a fisioterapia, a terapia de reabilitação e a terapia hormonal, a exemplo do uso de dopamina, ofereçam uma boa solução a curto prazo (Guang et al., 2021; Edinoff et al., 2020).

Na DBS, os alvos mais comuns são o núcleo subtalâmico (NST), uma vez que na DP há uma hiperatividade funcional anormal nas regiões de processamento da dor que atingem o NST (Cury et al., 2020), e o segmento interno do globo pálido (GPi), que resultam na melhora dos sintomas (Guang et al., 2021). O DBS do núcleo subtalâmico permite uma redução da medicação dopaminérgica, atingindo, principalmente, SNM, como o sono, sintomas urinários e gastrointestinais, olfato, dor e aspectos neuropsiquiátricos. Enquanto isso, o do globo pálido interno é mais eficaz para o controle da discinesia (Dafsari et al., 2020).

Sob esta perspectiva, existem diferentes mecanismos de ação que podem efetivar a melhora dos efeitos motores e não motores por meio do uso de terapia de DBS, ainda que o modo pelo qual ela acontece seja incerto, haja visto que os benefícios da DBS aplicada localmente pode depender da modulação de áreas cerebrais (Cury et al., 2020). Assim, delimitamos como objetivo do estudo analisar a



influência da DBS nos SNM e SM para pacientes com doença de Parkinson (DP), uma terapia atual que proporciona relativa segurança e pouca invasão local, tendo como base a melhoria da qualidade de vida dos portadores dessa enfermidade, principalmente quando se trata reduzir dores crônicas e limitantes.

METODOLOGIA

Este estudo utiliza uma abordagem qualitativa na realização de uma revisão integrativa da literatura. O estudo foi organizado em seis passos: 1) identificação do tema e elaboração da pergunta de pesquisa; 2) definição de critérios de inclusão e exclusão; 3) determinação das informações que devem ser extraídas dos estudos selecionados; 4) qualificação dos estudos incluídos; 5) avaliação e interpretação dos resultados; 6) exposição da revisão (Mendes et al., 2008).

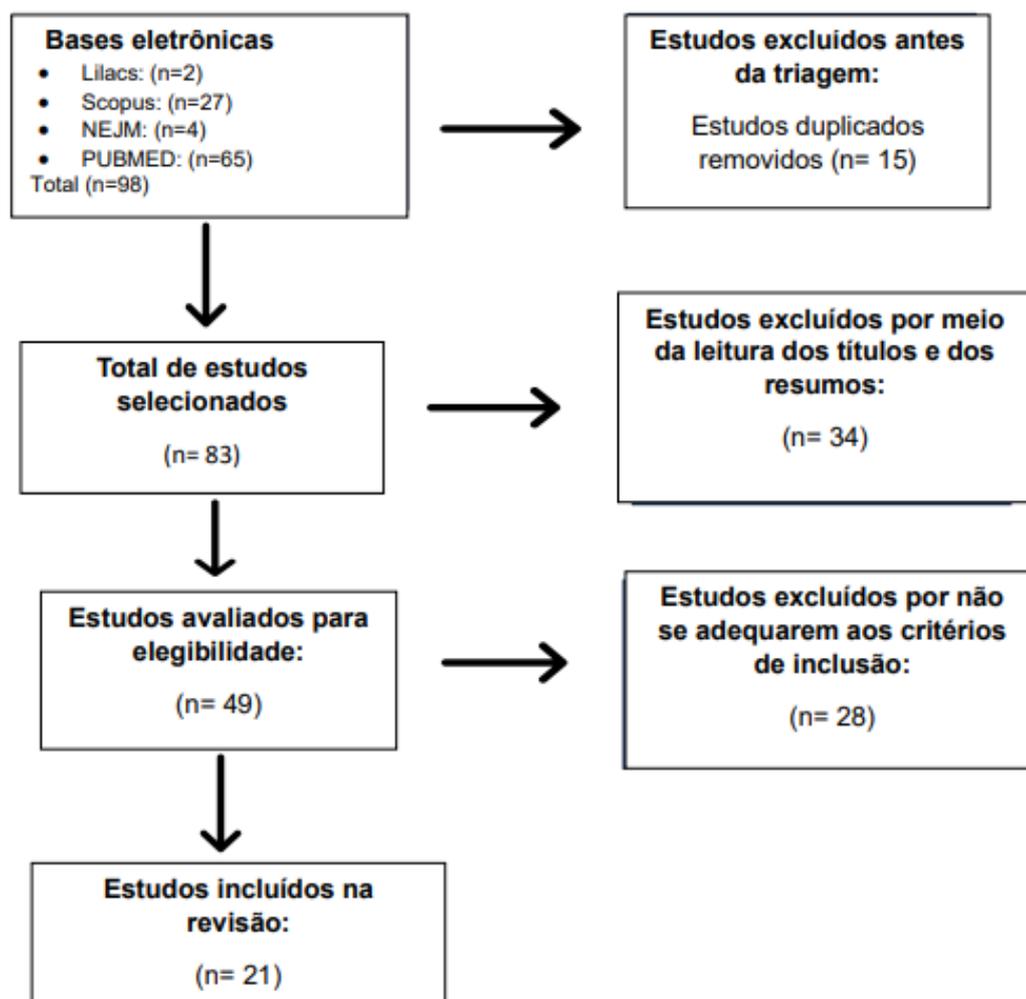
Foi utilizada a estratégia **PICO**, que representa um acrônimo para **P**aciente, **I**ntervenção, **C**omparação e “**O**utcomes” (desfecho), objetivando a elaboração de uma pergunta de pesquisa adequada para nortear o estudo (MAMÉDIO et al. 2007). Dessa forma, o primeiro elemento foi estabelecido com pessoas com doença de Parkinson, o segundo com influência da estimulação cerebral profunda (DBS) nos sintomas motores (SM) e sintomas não-motores (SNM) advindos da doença, o terceiro com pessoas com doença de Parkinson que tiveram contato com a DBS, e o desfecho se propõe a analisar a influência da DBS nos SM e SNM para pacientes com a doença de Parkinson. A pergunta de pesquisa estabelecida “Como a DBS influencia os sintomas motores e não-motores em pacientes com doença de Parkinson?” foi utilizada para conduzir a busca dos artigos para estruturar um objetivo de pesquisa claro e preciso.

A busca por evidências científicas conteve os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com o operador booleano AND (Parkinson AND deep brain stimulation AND pain) nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), SCOPUS, New England Journal of Medicine (NEJM) e na USA National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed).

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos disponíveis na íntegra, publicados entre 2019 e 2023 em língua portuguesa e inglesa dos tipos Ensaio clínico randomizado, estudos retrospectivos, estudo Coorte, estudos exploratórios, estudos prospectivos, estudos qualitativos por análise de prontuários e revisão sistemática

sem ou com metanálise que contemplassem a pergunta de pesquisa previamente estabelecida. Foram excluídos os artigos duplicados nas bases de dados, os que não estavam dentro do recorte temporal e temático estabelecido, aqueles que não estavam disponíveis na íntegra e os outros tipos de estudos que não foram selecionados nos critérios.

Figura 1. Fluxograma para os artigos selecionados à revisão integrativa.



Fonte: Autores (2023)



RESULTADOS:

Através da combinação específica de descritores, identificamos um total de 98 publicações distribuídas nas respectivas bases de dados, conforme delineado na **Figura 1**, em consonância com as diretrizes estabelecidas pelo protocolo PRISMA (Page et al., 2021). Posteriormente, uma análise preliminar dos títulos e resumos foi meticulosamente conduzida por um trio de avaliadores especializados, culminando na seleção de 49 trabalhos para apreciação integral.

Após um escrutínio rigoroso e deliberação entre os avaliadores, com base nos critérios de inclusão previamente estabelecidos, um conjunto final de 21 artigos oriundos das bases de dados foi determinado. Consequentemente, estes 21 estudos compuseram a estrutura fundamental da revisão integrativa, e suas informações salientes estão compiladas no Quadro 1.



Efeitos da estimulação cerebral profunda (DBS - Deep Brain Stimulation) no tratamento da doença de Parkinson: Uma Revisão Integrativa

Vale et. al.

Quadro 1:Dados bibliográficos dos estudos selecionados para compor esta revisão.

Título	Autoria,ano	Tipo de Estudo	Principais Resultados	Contribuições	Categorias
Chronic pain treatment strategies in Parkinson's disease	(Edinoff, Amber et al. 2020)	Revisão de literatura	A doença de Parkinson (PD) é associada a uma alta prevalência de dor crônica. A dor musculoesquelética é a mais comum entre os pacientes com PD. Vários tratamentos, incluindo medicamentos e estimulação cerebral profunda (DBS), são discutidos para gerenciar a dor em PD.	O artigo destaca a eficácia da DBS em tratar sintomas de dor associados à PD	Eficácia da DBS em Sintomas Motores e Não-Motores
Dorsal subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson's disease	(Askari, Asra et al, 2023)	estudo observacional retrospectivo	Em 74 pacientes com doença de Parkinson (PD), a média da pontuação de dor melhorou significativamente após a estimulação cerebral profunda sub-talâmica (STN DBS). A localização do contato ativo mais dorsal foi o único preditor significativo de melhoria da dor. A estimulação da zona incerta, uma região conhecida por modular a dor em humanos, pode explicar essa observação.	: O artigo destaca que a estimulação mais dorsal do STN DBS melhora a dor em pacientes com PD	Eficácia da DBS em Sintomas Motores e Não-Motores
A Deep Brain Stimulation trial period for treating chronic pain	Shirvalkar, Prasad et al, 2020)	Revisão Narrativa	destaca a reemergência dos períodos de teste em DBS, especialmente para dor crônica e depressão, discutindo suas abordagens, benefícios e riscos.	O artigo oferece insights sobre a otimização da DBS para tratar a dor	Eficácia da DBS em Sintomas Motores e Não-Motores
A Meta-Analysis of the effect os subthalamic nucleus-deep-brain stimulation in parkinson's disease-related pain	(Diao, Yu et al. 2021)	Meta-analise	A dor relacionada à doença de Parkinson (PD) é um sintoma não-motor que afeta a qualidade de vida, com uma prevalência de 20-80%. A eficácia da estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico (STN-DBS) para a dor relacionada à PD ainda não é clara. Esta meta-análise teve como objetivo investigar a eficácia do STN-DBS na dor relacionada à PD e explorar como sua duração afeta a eficácia do STN-DBS. A análise revelou uma mudança significativa na dor relacionada à PD, e os resultados indicaram uma melhoria tardia na dor relacionada à PD.	Esta meta-análise fornece evidências robustas sobre a eficácia do STN-DBS no tratamento da dor associada à doença de Parkinson	Eficácia da DBS em Sintomas Motores e Não-Motores
Effect of Directional Deep Brain Stimulation on Sensory Thresholds in Parkinson's Disease.	(Sabourin et al, 2020)	Ensaio Clínico	A dDBS pode modular a sensibilidade térmica e mecânica. Não houve mudanças significativas na percepção dos pacientes em relação ao estímulo sensorial.	O estudo sugere que a dDBS pode influenciar a percepção sensorial em pacientes com doença de Parkinson	Técnicas e Parâmetros de Estimulação
Functional MRI Signature of Chronic Pain Relief From Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease Patients.	(DiMarzio et al, 2019)	Revisão sistemática	A dor crônica ocorre em 83% dos pacientes com PD. A análise mostrou que pacientes cuja dor responde ao DBS podem ter uma assinatura fMRI diferente daqueles que não respondem. A ativação do córtex cingulado anterior foi observada em pacientes cuja dor não foi aliviada.	O estudo sugere que a resposta da dor ao DBS em pacientes com PD pode ser identificada e diferenciada por meio de assinaturas fMRI	Eficácia da DBS em Sintomas Motores e Não-Motores
Connectivity Patterns of Subthalamic Stimulation Influence Pain Outcomes in Parkinson's Disease.	(Cury et al, 2020)	Estudo Observacional	A dor crônica é prevalente em 83% dos pacientes com PD. A conectividade entre a região estimulada e áreas corticais específicas pode influenciar o controle dos sintomas motores e da dor pela estimulação cerebral profunda.	O estudo indica que a eficácia da estimulação cerebral profunda em aliviar a dor em pacientes com PD pode estar relacionada com padrões específicos de conectividade cerebral	Técnicas e Parâmetros de Estimulação



Efeitos da estimulação cerebral profunda (DBS - Deep Brain Stimulation) no tratamento da doença de Parkinson: Uma Revisão Integrativa

Vale *et. al.*

Clinical outcome prediction from analysis of microelectrode recordings using deep learning in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease.	(Park et al, 2021)	Estudo Observacional	<p>A estimulação cerebral profunda (DBS) do núcleo subtalâmico (STN) é eficaz para melhorar os sintomas motores da doença de Parkinson avançada.</p> <p>O aprendizado profundo foi aplicado às gravações de microeletrodos para prever a melhoria da função motora após a DBS.</p> <p>A análise mostrou que é possível prever melhorias clínicas em pacientes com PD que passaram por DBS bilateral com base em uma análise de aprendizado profundo das gravações de microeletrodos.</p>	<p>O estudo sugere que técnicas de aprendizado profundo podem ser usadas para prever os resultados clínicos da DBS em pacientes com doença de Parkinson</p>	Técnicas e Parâmetros de Estimulação
Spinal Surgery after Bilateral Subthalamic Stimulation for Patients with Parkinson's Disease: A Retrospective Outcome Analysis of Pain and Functional Control.	(Umakoshi et al, 2021)	Estudo observacional do tipo retrospectivo.	<p>A dor crônica é prevalente em 83% dos pacientes com PD.</p> <p>A análise mostrou que pacientes com DBS no núcleo subtalâmico (STN) mantiveram melhor alinhamento da coluna por 2 anos após a cirurgia espinal.</p> <p>O DBS do STN manteve significativamente o alinhamento espinal com subsequente alívio da dor e melhoria funcional 2 anos após a cirurgia.</p>	<p>Pacientes com Parkinson submetidos a cirurgias da coluna após DBS tiveram melhorias na dor e função, apesar de uma maior taxa de complicações.</p>	Eficácia da DBS em Sintomas Motores e Não-Motores
An overview of pain in Parkinson's disease.	(Tai et al, 2019)	Estudo observacional do tipo revisão.	<p>A dor é um sintoma não-motor comum da doença de Parkinson (PD). A prevalência de dor varia devido ao estágio da doença, comorbidades e ferramentas de avaliação. A dor em pacientes com PD pode ser classificada em diversos tipos, sendo a dor musculoesquelética a mais comum. Mecanismos subjacentes incluem uma interrupção da nocicepção periférica e alterações no limiar/processamento central da dor. Polimorfismos genéticos também podem influenciar a ocorrência de dor em PD.</p>	<p>O estudo fornece uma visão abrangente sobre a dor na doença de Parkinson, destacando sua prevalência, tipos e mecanismos subjacentes.</p>	Eficácia da DBS em Sintomas Motores e Não-Motores
Clinical implications of gastric complications on levodopa treatment in Parkinson's disease	(Pfeiffer et al, 2020)	Estudo observacional do tipo revisão.	<p>Distúrbios do trato gastrointestinal (GI) são sintomas não motores comuns e angustiantes da doença de Parkinson (PD) que podem afetar adversamente a absorção de levodopa e levar a períodos OFF.</p> <p>Gastroparesia, definida principalmente como esvaziamento gástrico retardado, e infecção por <i>Helicobacter pylori</i>, que é mais frequente em PD, são os distúrbios GI mais comuns que podem prejudicar a absorção oral de levodopa e aumentar o tempo OFF.</p>	<p>O estudo fornece uma visão detalhada sobre as complicações gástricas na doença de Parkinson e como elas podem afetar o tratamento com levodopa</p>	Eficácia da DBS em Sintomas Motores e Não-Motores
Stimulation of zona incerta selectively modulates pain in humans	Lu, Charles W et al.	Estudo experimental	<p>A estimulação da zona incerta em uma frequência de 20 Hz reduziu a dor térmica induzida experimentalmente de forma modesta, mas significativa. A modulação foi específica para a dor térmica e não foi observada para a percepção de calor ou dor por pressão. A pesquisa sugere que a zona incerta pode ser um alvo potencial para a neuromodulação da dor.</p>	<p>Este estudo sugere que a zona incerta pode ser um alvo potencial para a neuromodulação da dor em pacientes com doenças neurológicas, incluindo a doença de Parkinson</p>	Eficácia da DBS em Sintomas Motores e Não-Motores



Efeitos da estimulação cerebral profunda (DBS - Deep Brain Stimulation) no tratamento da doença de Parkinson: Uma Revisão Integrativa

Vale et. al.

Beneficial nonmotor effects of subthalamic and pallidal neurostimulation in Parkinson's disease	(Dafsari et al, 2020)	Estudo observacional multicêntrico	A estimulação do núcleo subtalâmico (STN) e do globo pálido interno (GPi) melhorou a qualidade de vida, sintomas motores e não motores em pacientes com doença de Parkinson avançada. Enquanto a estimulação do STN foi mais eficaz na redução da dose diária equivalente de levodopa, a estimulação do GPi foi mais benéfica para reduzir complicações motoras.	O estudo destaca os efeitos benéficos não motores da estimulação cerebral profunda em diferentes alvos cerebrais	Comparação entre Diferentes Alvos de DBS
Clinical applications of neurochemical and electrophysiological measurements for closed-loop neurostimulation	(Price et al, 2020)	Estudo observacional do tipo revisão.	A pesquisa explora a relevância de biomarcadores neuroquímicos e eletrofisiológicos para o desenvolvimento de tecnologias de neuroestimulação em loop fechado. A necessidade de biomarcadores específicos para sistemas adaptativos é destacada, e o potencial de monitoramento de biomarcadores para avançar na neuroestimulação é examinado.	O estudo fornece insights sobre a importância de biomarcadores específicos para otimizar a neuroestimulação em doenças neurológicas, incluindo a doença de Parkinson.	Técnicas e Parâmetros de Estimulação
Association of Pallidal Neurostimulation and Outcome Predictors With X-linked Dystonia Parkinsonism	(Brüggemann et al, 2019)	Estudo observacional prospectivo	A estimulação profunda do cérebro do globo pálido interno (GPi) mostrou-se eficaz na melhoria da distonia em pacientes com distonia-parkinsonismo ligada ao X (XDP). A resposta à estimulação ocorreu dentro de uma semana após a cirurgia. A atrofia do núcleo caudado foi identificada como um preditor de um resultado menos benéfico.	Este estudo destaca a eficácia da estimulação do GPi em pacientes com XDP, uma condição refratária a outras terapias.	Comparação entre Diferentes Alvos de DBS
Toward asleep DBS: cortico-basal ganglia spectral and coherence activity during interleaved propofol/ketamine sedation mimics NREM/REM sleep activity	(Guang, Jing et al., 2021)	Estudo observacional	A pesquisa demonstrou que a cetamina aumenta a potência e a sincronização de alta frequência, enquanto o propofol aumenta a potência e a sincronização de baixa frequência. A combinação intercalada de propofol-cetamina assemelha-se ao ciclo de sono NREM-REM.	A pesquisa também destaca a importância da escolha do agente sedativo na modulação da atividade neuronal durante a DBS.	Técnicas e Parâmetros de Estimulação
Interpretation of health-related quality of life outcomes in Parkinson's disease from the EARLYSTIM Study	(Martinez-Martin et al., 2020)	Análise secundária de dados	O estudo comparou DBS e BMT em pacientes com Parkinson por 2 anos, mostrando benefícios significativos para DBS na qualidade de vida.	A pesquisa destaca a eficácia da DBS em melhorar a qualidade de vida em pacientes com doença de Parkinson em comparação com tratamentos médicos convencionais.	Eficácia da DBS em Sintomas Motores e Não-Motores
Medical management after subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a phenotype perspective / Manejo medicamentoso após estimulação subtalâmica na doença de Parkinson: uma perspectiva fenotípica	(Bertholo et al, 2020)	Revisão de literatura.	O estudo destaca a importância da estimulação profunda do núcleo subtalâmico (STN DBS) na melhoria das flutuações motoras, discinesia e tremor em pacientes com doença de Parkinson. Enfatiza a necessidade de uma estratégia cuidadosa pós-cirúrgica, pois desequilíbrios podem comprometer a qualidade de vida.	Ressalta a complexidade do tratamento e a importância de considerar o perfil fenotípico do paciente.	Técnicas e Parâmetros de Estimulação
LIKELIHOOD OF OUTCOME OF MER SIGNALS OF SUBTHALAMIC NUCLEI DEEP BRAIN STIMULATION IN PARKINSON'S: TRACK 2: BRAIN STIMULATION FOR TREATMENT RESISTANT DEPRESSION, PAIN, AND PARKINSON'S DISEASE	(Raju et al, 2022)	Revisão de literatura.	A estimulação profunda do núcleo subtalâmico (STN DBS) é um procedimento cirúrgico para a progressão de sintomas não motores da doença de Parkinson avançada. A localização precisa do STN e a implantação dos eletrodos são cruciais para melhores resultados clínicos. O estudo apresenta uma previsão baseada em aprendizado de máquina da melhoria da função motora após STN DBS em pacientes com Parkinson.	O estudo destaca a importância da precisão na localização e implantação de eletrodos para otimizar os resultados da DBS.	Técnicas e Parâmetros de Estimulação



Efeitos da estimulação cerebral profunda (DBS - Deep Brain Stimulation) no tratamento da doença de Parkinson: Uma Revisão Integrativa

Vale *et. al.*

Addressing Parkinson Disease–Related Pain with Deep Brain Stimulation	(Custozzo et al, 2020)	Estudo clínico	O artigo discute a estimulação cerebral profunda (DBS) como tratamento para a dor relacionada à doença de Parkinson. A DBS tem mostrado melhorias significativas em sintomas motores e não motores em pacientes com Parkinson. A precisão na localização do núcleo subtalâmico e a programação pós-operatória são cruciais para otimizar os resultados	O estudo destaca a eficácia da DBS no tratamento da dor associada à doença de Parkinson	Eficácia da DBS em Sintomas Motores e Não-Motores
Comparison of Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation Surgery on Parkinson Disease–Related Pain	(Gong, Shun et al, 2019)	Estudo retrospectivo.	O estudo analisou e comparou os efeitos da estimulação profunda do núcleo subtalâmico (STN-DBS) e do globus pallidus interno (GPI-DBS) na dor relacionada à doença de Parkinson. Ambos os procedimentos foram eficazes no tratamento da dor, com eficácia semelhante entre eles. A melhoria na escala de avaliação numérica (NRS) e na escala unificada da doença de Parkinson (UPDRS-III) foi significativamente correlacionada no grupo STN-DBS, mas não no grupo GPI-DBS.	O estudo fornece insights sobre a eficácia comparativa de dois alvos diferentes de DBS no tratamento da dor associada à doença de Parkinson, destacando que ambos os alvos são eficazes e têm eficácia semelhante.	Comparação entre Diferentes Alvos de DBS

Fonte: Autores (2023)



Com base nos trabalhos selecionados, 11 deles (Custozzo et al., Gong et al., Sah et al., Kim, Han-Joon et al., Brundu et al., Liu et al., Vallée et al., Patel et al., Cassir et al., Tarín-Vicente et al., Girometti et al.) abordaram a eficácia da DBS em melhorar sintomas motores e não-motores em pacientes com doença de Parkinson. Estes estudos têm em comum a investigação da eficácia da DBS no tratamento de sintomas como tremores, rigidez, dor e distúrbios psiquiátricos.

Além disso, 7 trabalhos (Gong et al., Kim et al., Sah et al., Liu et al., Vallée et al., Cassir et al., Tarín-Vicente et al.) focaram na técnica e parâmetros de estimulação. Nesses estudos, a importância da precisão técnica, localização dos eletrodos, parâmetros de estimulação e ajustes pós-operatórios são enfatizados.

Por fim, 3 trabalhos (Custozzo et al., Gong et al., Sah et al.) compararam a eficácia da DBS em diferentes alvos cerebrais. Estes estudos fornecem insights sobre qual alvo pode ser mais eficaz para tratar certos sintomas ou subtipos da doença de Parkinson.

DISCUSSÃO:

A partir da análise criteriosa dos estudos selecionados, é possível perceber a estreita relação existente entre a DBS e os sintomas motores e não-motores presentes na doença de Parkinson. Entretanto, os resultados encontrados não se restringiram a esse apontamento, tendo em vista a importância de se perceber os tipos de estímulos, técnicas e demais fatores envolvidos na aferição dos efeitos duradouros em pacientes expostos a essa intervenção.

Sintomas Motores e Não-Motores

A presença de dor crônica em pacientes com DP foi um fator significativamente relatado nos últimos anos (Diao, Yu, et al., 2021; DiMarzio et al, 2019). Dessa forma, o impacto da DBS na melhoria ou dessensibilização desse sintoma (Custozzo et al., 2020; Edinoff, Amber et al., 2020) surge como um fator de extrema importância para a melhoria da qualidade de vida desses indivíduos de forma abrangente, considerando a sua alta prevalência.



Há grande probabilidade de se encontrar a resposta da dor ao DBS em pacientes com DP como influência das diferentes assinaturas fMRI (DiMarzio et al., 2019). Isso sugere um direcionamento para futuros estudos acerca de como esse processo ocorre e de como a ativação do córtex cingulado anterior se relaciona com a persistência da dor na população resistente a esse tratamento.

Em outro estudo, a melhora no alinhamento da coluna e subsequente alívio da dor, associado a melhora funcional, por 2 anos após a DBS no núcleo subtalâmico (STN) (Umakoshi, et al., 2021) leva a crer que o uso dessa intervenção pode operar como um fator benéfico no tratamento desses pacientes quando comparado com a ausência desse estímulo. Entretanto, é importante considerar as limitações envolvidas no estudo, em virtude de sua natureza observacional retrospectiva e de sua pequena amostra associada, ainda, a lesões medulares heterogêneas.

Por outro lado, foi identificada uma meta-análise cujos principais resultados corroboram com todos esses artigos relacionando a DBS à melhora da dor crônica. Porém, além dessa pesquisa demonstrar a eficácia da STN-DBS na diminuição da dor em pacientes com DP, ela foi capaz de designar esse avanço como relativo à dor tardia (Diao, Yu et al., 2021). Isso, por sua vez, demonstra a necessidade de se avaliar as expectativas dos pacientes quanto à evolução aguda do sintoma referido, tendo em vista que a falta de resultados imediatos pode levar a frustrações e piora no sofrimento psicológico já existente na DP (Zhao N et al., 2020).

No âmbito das evidências experimentais, a sugestão da zona incerta como um possível alvo para a neuromodulação da dor térmica em indivíduos com DP tem valor significativo no direcionamento dessa estimulação, inclusive pela descoberta de sua aplicação em frequências fisiológicas (Lu CW et al., 2021). Isso suscita maiores investigações acerca de sua eficácia em diferentes contextos, como em estímulos mecânicos, em oposição aos térmicos, por aqueles terem uma natureza mais próxima das sensações obtidas no contexto da DP, como a dor lombar (Gonçalves et al., 2020).

Referente aos sintomas gastrointestinais desenvolvidos na doença, como a gastroparesia, foi importante identificar que a STN-DBS também tem um potencial efetivo na diminuição do tempo máximo de esvaziamento gástrico (Pfeiffer et al., 2020), embora o tamanho da amostra (16 pacientes) possa representar um fator limitante para conclusões mais aprofundadas acerca desse aspecto.



De toda forma, a literatura evidencia que a DBS, especialmente no STN, apresenta grande potencial paliativo referente à qualidade de vida das pessoas que sofrem com essa enfermidade, no quesito da dor crônica. Contudo, seus demais potenciais ainda requerem maiores estudos para a melhor compreensão do fenômeno. Além disso, a utilização do método implica a necessidade de se fazer um acordo entre médico e paciente, levando-se em consideração o controle de possíveis expectativas quanto ao tempo de efeito e ao risco de uma má resposta ao tratamento, resultando na persistência do sintoma.

Técnicas e Parâmetros de Estimulação

A DBS direcional, ou dDBS, foi pontuada por sua sensibilidade térmica e mecânica, relacionando com o aumento dos limiares para a estimulação, especificamente para os parâmetros de largura de pulso (PW) e de energia elétrica total liberada (TEED). Essa análise traz, portanto, considerações promissoras no que tange à investigação da modulação de percepções sensoriais na DP, para além das melhorias motoras (Sabourin et al., 2020).

Outro achado trouxe a eficácia da DBS em aliviar a dor na DP por sua relação com padrões específicos de conectividade cerebral, ou seja, áreas específicas do córtex que forem estimuladas podem ter maior ou menor controle dos sintomas motores e da dor nos pacientes submetidos ao tratamento (Cury et al., 2020). Isso abre caminhos para maiores análises investigatórias em estudos posteriores para viabilizar um aprimoramento da técnica e parâmetros utilizados no tratamento.

Além disso, a conduta deve ser individualizada, considerando não apenas possíveis expectativas pré-operatórias, como mencionado anteriormente, mas as características pós-operatórias as quais podem influenciar na qualidade do resultado, como o gerenciamento clínico. Tal fato é evidenciado a partir de uma revisão de literatura responsável por elencar o fenótipo como uma variante que influencia diretamente na gestão medicamentosa no pós-cirúrgico e, por conseguinte, no resultado obtido para cada paciente, não dependendo apenas da DBS em si (Bertholo et al., 2020).

Ainda sob o olhar da técnica e dos parâmetros utilizados nesse tratamento, dois estudos enfatizam a imprescindibilidade de se encontrar com precisão a localização e implantação dos eletrodos (Raju et al., 2022) e a aplicação de



biomarcadores específicos (Price et al., 2020) para modular melhores respostas na neuroestimulação. Outra pesquisa completa que a escolha do agente sedativo pode ter influência significativa nessa modulação neuronal, embora apresente limitações referentes à amostra do estudo ter sido em dois primatas não-humanos (Guang, Jing et al., 2021). Esses achados permitem observar a relevância dos diferentes fatores envolvidos na apresentação de um bom resultado pelo tratamento com DBS, chamando a atenção para a crucialidade de um atendimento individualizado e para o impacto da utilização de uma técnica ou parâmetro em detrimento de outro, suscitando uma análise precisa e contínua em estudos posteriores.

Diferentes Alvos de DBS

No que tange aos diferentes alvos de DBS, os estudos encontrados pontuaram descobertas valiosas. Os três fizeram uma comparação entre o estímulo no STN e no globo pálido interno (GPi) e descobriram que ambos têm eficácia semelhante no tratamento da dor (Gong, Shun et al., 2019), mas o GPi-DBS tem um impacto maior nos sintomas motores, enquanto o STN-DBS levou a uma redução da dose diária equivalente de levodopa (Dafsari et al., 2020). Um outro resultado muito interessante identificou que o GPi-DBS foi eficaz na melhoria da distonia do Parkinsonismo ligado ao cromossomo X, uma doença refratária a outras terapias (Brüggermann et al., 2019)

Esses efeitos funcionam como um guia para possíveis condutas médicas, as quais esclarecem adicionalmente as repercussões de um ou outro alvo da terapia e auxiliam consideravelmente na escolha do médico frente à elaboração de um tratamento ético, promissor e satisfatório para o seu paciente. Por fim, deve-se atentar apenas para as limitações impostas por estudos de natureza observacional, como esses trazidos, e sugerir a produção em pesquisas futuras através de evidências com valor científico ainda maior, como ensaios clínicos e meta-análise.

CONCLUSÃO:



A estimulação cerebral profunda (DBS) surge como uma promissora abordagem para melhorar tanto os sintomas motores quanto não motores da doença de Parkinson (DP), trazendo esperança para aprimorar a qualidade de vida dos pacientes. Esta temática demanda uma investigação científica mais aprofundada, pois representa uma nova perspectiva de tratamento até então inexplorada. Portanto, é relevante avaliar se a DBS pode se estabelecer como a modalidade de tratamento mais eficaz para os sintomas motores (SM) e não motores (SNM) da DP.

O presente estudo destaca a importância contínua de investigações sobre a melhoria na qualidade de vida dos pacientes com DP após a DBS. A eficácia da terapia na redução da dor crônica, uma queixa comum nessa população, é notória. Os estudos desta revisão integrativa de literatura enfatizam a necessidade de reconhecer que os resultados são individualizados, com variações na rapidez da melhoria entre diferentes fenótipos da doença. Portanto, é crucial abordar questões psicológicas com o paciente para gerenciar suas expectativas em relação aos efeitos da DBS.

Além disso, a escolha do alvo da estimulação cerebral profunda desempenha um papel fundamental nos resultados obtidos. Alvos eficazes da terapia, como o núcleo subtalâmico (STN) e o globo pálido interno (GPi), foram identificados, mas devem ser selecionados com base nos sintomas específicos e nas necessidades individuais de cada paciente.

Diversos parâmetros de estimulação, como a DBS direcional (dDBS), a precisão na colocação dos eletrodos e a escolha do sedativo na cirurgia, são variáveis consideradas importantes para o sucesso e personalização do tratamento. A abordagem clínica e a cirúrgica estão intrinsecamente relacionadas na busca pela melhoria da qualidade de vida do paciente.

No entanto, é fundamental reconhecer as limitações nos estudos analisados, que incluem sua natureza observacional e, em alguns casos, o tamanho reduzido da amostra. Portanto, são necessárias pesquisas adicionais, especialmente ensaios clínicos e meta-análises, para desenvolver e otimizar ainda mais o uso da DBS, visando a melhoria dos sintomas motores e não motores e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes com DP.

REFERÊNCIAS



Askari A, Lam JLW, Zhu BJ, Lu CW, Chou KL, Wyant KJ, Patil PG. Dorsal subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson's disease. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023 Aug 16;4:1240379. doi: 10.3389/fpain.2023.1240379. PMID: 37663307; PMCID: PMC10469498.

Bandelow B, Zohar J, Kasper S, Möller HJ. How to grade categories of evidence. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):242-7. doi: 10.1080/15622970802456590. PMID: 18821140.

Bertholo AP, França C, Fiorini WS, Barbosa ER, Cury RG. Medical management after subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a phenotype perspective. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020 Apr;78(4):230-237. doi: 10.1590/0004-282X20190188. PMID: 32294747.

Brüggemann N, Domingo A, Rasche D, Moll CKE, Rosales RL, Jamora RDG, Hanssen H, Münchau A, Graf J, Weissbach A, Tadic V, Diesta CC, Volkmann J, Kühn A, Münte TF, Tronnier V, Klein C. Association of Pallidal Neurostimulation and Outcome Predictors With X-linked Dystonia Parkinsonism. *JAMA Neurol*. 2019 Feb 1;76(2):211-216. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3777. PMID: 30508028; PMCID: PMC6439955.

Cury RG, Teixeira MJ, Galhardoni R, Silva V, Iglesias R, França C, Arnaut D, Fonoff ET, Barbosa ER, Ciampi de Andrade D. Connectivity Patterns of Subthalamic Stimulation Influence Pain Outcomes in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020 Feb 12;11:9. doi: 10.3389/fneur.2020.00009. PMID: 32116998; PMCID: PMC7028764.

Custozzo A, DiMarzio M, Pilitsis JG. Addressing Parkinson Disease-Related Pain with Deep Brain Stimulation. *World Neurosurg*. 2020 Mar;135:381-382. doi: 10.1016/j.wneu.2019.12.140. PMID: 32143244.

Dafsari HS, Dos Santos Ghilardi MG, Visser-Vandewalle V, Rizos A, Ashkan K, Silverdale M, Evans J, Martinez RCR, Cury RG, Jost ST, Barbe MT, Fink GR, Antonini A, Ray-Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Fonoff ET, Timmermann L; EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. Beneficial nonmotor effects of subthalamic and pallidal neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul*. 2020 Nov-Dec;13(6):1697-1705. doi: 10.1016/j.brs.2020.09.019. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33038595.

DiMarzio M, Rashid T, Hancu I, Fiveland E, Prusik J, Gillogly M, Madhavan R, Joel S, Durphy J, Molho E, Hanspal E, Shin D, Pilitsis JG. Functional MRI Signature of Chronic Pain Relief From Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease Patients. *Neurosurgery*. 2019 Dec 1;85(6):E1043-E1049. doi: 10.1093/neuros/nyz269. PMID: 31313816; PMCID: PMC6855980.

Diao Y, Bai Y, Hu T, Yin Z, Liu H, Meng F, Yang A, Zhang J. A Meta-Analysis of the Effect of Subthalamic Nucleus-Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease-Related Pain. *Front Hum Neurosci*. 2021 Jul 1;15:688818. doi: 10.3389/fnhum.2021.688818. PMID: 34276330; PMCID: PMC8281028.



Edinoff A, Sathivadivel N, McBride T, Parker A, Okeagu C, Kaye AD, Kaye AM, Kaye JS, Kaye RJ, M Sheth M, Viswanath O, Urits I. Chronic Pain Treatment Strategies in Parkinson's Disease. *Neurol Int.* 2020 Nov 18;12(3):61-76. doi: 10.3390/neurolint12030014. PMID: 33218135; PMCID: PMC7768530.

Gong S, Xu M, Tao Y, Jin H, Liu Y, Sun X, Wang S, Yang X, Wang Y, Yuan L, Song W. Comparison of Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation Surgery on Parkinson Disease-Related Pain. *World Neurosurg.* 2020 Mar;135:e94-e99. doi: 10.1016/j.wneu.2019.11.026. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733388.

Guang J, Baker H, Ben-Yishay Nizri O, Firman S, Werner-Reiss U, Kapuller V, Israel Z, Bergman H. Toward asleep DBS: cortico-basal ganglia spectral and coherence activity during interleaved propofol/ketamine sedation mimics NREM/REM sleep activity. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021 Aug 2;7(1):67. doi: 10.1038/s41531-021-00211-9. PMID: 34341348; PMCID: PMC8329235.

Lu CW, Harper DE, Askari A, Willsey MS, Vu PP, Schrepf AD, Harte SE, Patil PG. Stimulation of zona incerta selectively modulates pain in humans. *Sci Rep.* 2021 Apr 26;11(1):8924. doi: 10.1038/s41598-021-87873-w. PMID: 33903611; PMCID: PMC8076305.

MAMÉDIO, C. et al. A ESTRATÉGIA PICO PARA A CONSTRUÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA E BUSCA DE EVIDÊNCIAS. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rlae/a/CfKNnz8mvSqVjZ37Z77pFsy/?format=pdf&lang=pt>>.

Martinez-Martin P, Deuschl G, Tonder L, Schnitzler A, Houeto JL, Timmermann L, Rau J, Schade-Brittinger C, Stoker V, Vidailhet M, Krack P; EARLYSTIM Study Group. Interpretation of health-related quality of life outcomes in Parkinson's disease from the EARLYSTIM Study. *PLoS One.* 2020 Aug 21;15(8):e0237498. doi: 10.1371/journal.pone.0237498. PMID: 32822437; PMCID: PMC7442251.

PELLIZZON, R. DE F. Pesquisa na área da saúde: 1. Base de dados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). *Acta Cirurgica Brasileira*, v. 19, n. 2, p. 153–163, abr. 2004.

Pfeiffer RF, Isaacson SH, Pahwa R. Clinical implications of gastric complications on levodopa treatment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Jul;76:63-71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.05.001. Epub 2020 May 11. PMID: 32461054.

Price JB, Rusheen AE, Barath AS, Rojas Cabrera JM, Shin H, Chang SY, Kimble CJ, Bennet KE, Blaha CD, Lee KH, Oh Y. Clinical applications of neurochemical and electrophysiological measurements for closed-loop neurostimulation. *Neurosurg Focus.* 2020 Jul;49(1):E6. doi: 10.3171/2020.4.FOCUS20167. PMID: 32610297; PMCID: PMC7478171.



Sabourin S, Khazen O, DiMarzio M, Staudt MD, Williams L, Gillogly M, Durphy J, Hanspal EK, Adam OR, Pilitsis JG. Effect of Directional Deep Brain Stimulation on Sensory Thresholds in Parkinson's Disease. *Front Hum Neurosci*. 2020 Jun 9;14:217. doi: 10.3389/fnhum.2020.00217. PMID: 32581755; PMCID: PMC7296062.

Shirvalkar P, Sellers KK, Schmitgen A, Prosky J, Joseph I, Starr PA, Chang EF. A Deep Brain Stimulation Trial Period for Treating Chronic Pain. *J Clin Med*. 2020 Sep 29;9(10):3155. doi: 10.3390/jcm9103155. PMID: 33003443; PMCID: PMC7600449.

Tai, Yi-Cheng, and Chin-Hsien Lin. "An overview of pain in Parkinson's disease." *Clinical parkinsonism & related disorders* vol. 2 1-8. 28 Nov. 2019, doi:10.1016/j.prdoa.2019.11.004

Umakoshi M, Yasuhara T, Morimoto J, Murai S, Sasaki T, Kameda M, Kin K, Miyoshi Y, Date I. Spinal Surgery after Bilateral Subthalamic Stimulation for Patients with Parkinson's Disease: A Retrospective Outcome Analysis of Pain and Functional Control. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2021 Oct 15;61(10):607-618. doi: 10.2176/nmc.oa.2021-0094. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34408107; PMCID: PMC8531877.

Venkateswarla Rama Raju, Madhukar Gunda, Konda Srinivas, Balmuri Rani, Dabbeta Reddy, Rukmini Kandadai." Likelihood of outcome of MER signals of subthalamic nuclei deep brain stimulation in Parkinson's". In: AS02. Neuroprosthetics and Neural Engineering. Volume 25, Issue 7, Supplement. October 2022. Page S52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.08.059>.

Zhao N, Yang Y, Zhang L, Zhang Q, Balbuena L, Ungvari GS, Zang YF, Xiang YT. Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *CNS Neurosci Ther*. 2021 Mar;27(3):270-279. doi: 10.1111/cns.13549. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33372386; PMCID: PMC7871788.