

Estimulação cerebral profunda como tratamento na doença de Parkinson

Deep brain stimulation as a treatment in Parkinson's disease

DOI:10.34119/bjhrv5n5-118

Recebimento dos originais: 23/08/2022

Aceitação para publicação: 19/09/2022

Iasmin Ilce de Marselha Rodrigues

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UNISALESIANO)

Endereço: Rod. Sen. Teotônio Vilela, 3821, Alvorada, Araçatuba - SP, CEP: 16016-500

E-mail: iaszmedc@gmail.com

Daniel Rodrigues Lemos Neto

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Olinda (FMO)

Endereço: Rua Dr. Manoel de Almeida Belo, 1333, Novo, Olinda - PE, CEP: 53030-030

E-mail: danieldede3@hotmail.com

Felipe de Oliveira Souza

Graduando em Medicina

Instituição: São Leopoldo Mandic

Endereço: Rua Dr. José Rocha Junqueira, 13, Ponte Preta, Campinas - SP, CEP: 13045-755

E-mail: felipesouzaaaa300@gmail.com

Jonathan Moreira Silva de Matos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Ceará (UFC)

Endereço: Rua Alexandre Baraúna, 949, Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, CEP: 60430-160

E-mail: jonathanmsdm@gmail.com

Joyce Milena Arrais de Melo

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Enfermagem e Medicina Nova Esperança (FACENE)

Endereço: Avenida Presidente Dutra, 701, Alto de São Manoel, Mossoró - RN,

CEP: 59628-000

E-mail: joyce-arrais@hotmail.com

Kamila Magalhães Souza

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário FG (UNIFG)

Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA,

CEP: 46430-000

E-mail: kamilamsouza012@gmail.com

Natacha da Silva Estevão Cáceres Marques

Graduanda em Medicina

Instituição: Fundação Dracense de Educação e Cultura (FUNDEC)

Endereço: Rua Bahia, 332, Metrópole, Dracena - SP, CEP: 17900-000

E-mail: natachamarquesadv@gmail.com

Mônica Isaura Corrêa

Médica graduada pela Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO - IMES)

Instituição: Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO - IMES)

Endereço: De Araujo, R. João Patrício Araújo, 179, Veneza, Ipatinga - MG, CEP: 35164-251

E-mail: monicaicorrea@hotmail.com

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo detalhar a utilização da estimulação cerebral profunda (ECP) como estratégia terapêutica no tratamento da doença de Parkinson (DP) avançada. O diagnóstico da DP tem crescido de forma alarmante nas últimas décadas, sendo, atualmente, a principal desordem do movimento e segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo. O tratamento farmacológico para essa doença é bem estabelecido, porém ineficaz ou insuficiente em algumas situações. Nessas condições, outros métodos terapêuticos para tratar as complicações motoras são indicados, entre eles a ECP, que é uma forma de neuromodulação onde eletrodos, conectados a um gerador de pulso, são cirurgicamente implantados em alvos específicos do cérebro permitindo a articulação dos padrões de condução do potencial de ação dos neurônios até determinadas regiões. Trata-se de um recurso terapêutico seguro e efetivo, melhorando disfunções motoras e reduzindo tremores, além de permitir o ajuste adequado para cada indivíduo, restringindo os efeitos colaterais associados à medicação. Ainda, assim, o desenvolvimento de mais pesquisas sobre o tema é de grande importância de forma a tornar esse tratamento mais acessível, com maior previsibilidade no longo prazo, além de reduzir os principais riscos associados.

Palavras-chave: doença de Parkinson, estimulação encefálica profunda, antiparkinsonianos.

ABSTRACT

The present study aimed to detail the use of deep brain stimulation (DBS) as a therapeutic strategy in the treatment of advanced Parkinson's disease (PD). The diagnosis of PD has grown at an alarming rate in recent decades, and is currently the main movement disorder and the second most common neurodegenerative disease in the world. Pharmacological treatment for this disease is well established, but ineffective or insufficient in some situations. In these conditions, other therapeutic methods to treat motor complications are indicated, including DBS, which is a form of neuromodulation where electrodes, connected to a pulse generator, are surgically implanted in specific brain targets allowing the articulation of action potential conduction patterns from neurons to certain regions. It is a safe and effective therapeutic resource, improving motor dysfunctions and reducing tremors, in addition to allowing the appropriate adjustment for each individual, restricting the side effects associated with the medication. Still, the development of more research on the subject is of great importance in order to make this treatment more accessible, with greater long-term predictability, in addition to reducing the main associated risks.

Keywords: Parkinson disease, deep brain stimulation, antiparkinson agents.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo crônico e progressivo que afeta cerca de 1% da população com idade superior a 55 anos de idade. O “parkinsonismo” é uma síndrome extrapiramidal que possui a DP como principal causa, sendo manifestada por meio do tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Recebe esse nome em honra ao médico inglês James Parkinson, o primeiro pesquisador a descrevê-la em 1817 (SABA *et al.*, 2021).

Segundo Kogan, McGuire e Riley (2019), a DP é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum, superada apenas pela doença de Alzheimer. A prevalência dessa patologia teve um aumento significativo nas últimas três décadas e ela surge, geralmente, entre a quinta e oitava décadas de vida, sendo mais frequente em homens.

A etiopatogênese da DP é baseada na interação entre genética e ambiente. É sugerido que eventos como traumatismos cranianos, exposição a pesticidas agrícolas e outras toxinas aumentam o risco de DP esporádica. Seu diagnóstico é feito mediante análise clínica do paciente, quando o mesmo apresenta combinações dos sinais motores cardinais mencionados anteriormente (CABREIRA; MASSANO, 2019).

A DP é considerada uma doença progressiva, cuja sintomatologia piora com o tempo, aumentando a necessidade do uso de fármacos. Em detrimento da ausência de marcadores biológicos, não se faz possível a realização do diagnóstico precoce e primário. No aspecto neuropatológico, possui a degeneração da substância negra como o principal achado, sendo responsável por causar sintomas motores e não motores que evoluem com prejuízo funcional e social ao indivíduo (MONTEMURRO *et al.*, 2022).

Os medicamentos sintomáticos devem ser utilizados com muita cautela, uma vez que podem causar diversos efeitos colaterais, principalmente em pacientes mais jovens. Sendo assim, o uso deve ser postergado até os sintomas estarem acentuados e começarem a causar incômodo nos hábitos normais do paciente. Contudo, foram desenvolvidos métodos terapêuticos para tratar as complicações motoras da DP quando os fármacos utilizados para o tratamento da DP não atingirem a sua eficácia. Dentre esses, cita-se a estimulação cerebral profunda (ECP) (POPPELEN *et al.*, 2021).

A ECP é realizada no núcleo subtalâmico e alguns trabalhos evidenciaram que essa terapia possui eficácia significativa em recuperar controle dos sintomas motores da DP e, conseqüentemente, garantir melhor qualidade de vida e bem-estar psicossocial (BEZDICEK *et al.*, 2022).

Assim, o objetivo do presente artigo é detalhar a ECP como estratégia terapêutica utilizada para o tratamento da doença de Parkinson avançada quando os medicamentos habituais não se apresentam tão eficazes, assim como abordar seus riscos e benefícios para o paciente e se os resultados auxiliam na qualidade de vida.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A DP é a principal desordem do movimento e segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, afetando cerca de 1-3% da população acima de 60 anos do mundo (WHO, 2020; LLIBRE-GUERRA *et al.*, 2022). Devido a sua heterogeneidade, com influência de fatores genéticos, ambientais e comportamentais, além de ser subdiagnosticada principalmente em países de baixa renda, é difícil estabelecer uma base epidemiológica completa sobre a doença, a qual varia em cada região e cultura (ASCHERIO; SCHWARZSCHILD, 2016).

As estimativas recentes apontam que, em 2019, a prevalência da DP o estava em torno de 8,5 milhões de pessoas, com uma incidência de mais de um milhão de casos no mundo, o que demonstra um aumento do número de casos por ano e corrobora com dados que sugerem que a prevalência da DP dobrou nos últimos 25 anos, tornando-a a desordem neurológica de crescimento mais rápida do mundo (DORSEY *et al.*, 2018; OU *et al.*, 2021). Ainda, em 2019, houve um aumento do número de pessoas incapacitadas pela doença, além do número de mortes por ela, sendo 5.8 milhões e 329.000 respectivamente (OU *et al.*, 2021; WHO, 2020).

O principal fator de risco para o desenvolvimento da DP é a idade, tendo em vista que a incidência aumenta após os 60 anos (SIMON; TANNER; BRUNDIN, 2019). Diversos outros fatores, entretanto, também podem interferir nesse aspecto e aumentar a incidência da doença, como a exposição a pesticidas, câncer, traumas cranianos, além doenças que afetam o nível inflamatório geral do paciente, como o diabetes, a hipertensão, a dislipidemia e a obesidade (ASCHERIO; SCHWARZSCHILD, 2016; SIMON; TANNER; BRUNDIN, 2019).

Além disso, a DP é uma doença que impacta não só o paciente e sua família, como também todo um sistema de saúde que utiliza recursos para o tratamento da doença e de suas consequências. Nos EUA, estima-se que em 2017 o custo da DP para o sistema de saúde tenha sido de 51.9 bilhões de dólares, aumentando os gastos de acordo com a severidade da doença, e com uma estimativa de que ela passe dos 70 bilhões de dólares até 2037 (YANG *et al.*, 2020). Um estudo brasileiro realizado por Bovolenta *et al.* (2020) estimou que, em 2017, apenas na cidade de São Paulo, o custo anual da DP foi cerca de 5.853,50 dólares por pessoa, causando um impacto que pode chegar a mais de 300 milhões de dólares por ano.

A DP é uma doença neurodegenerativa complexa devido aos diversos aspectos que convergem para o seu surgimento, como a neuroinflamação, a disfunção mitocondrial, a agregação anormal de a-sinucleína, e os defeitos nas vias de degradação, implicando em falhas na regulação lisossomal e na autofagia celular, e contribuindo ao acúmulo de substâncias nocivas ao tecido cerebral (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021; LIZAMA; CHU, 2021)

Esses mecanismos interagem e acarretam danos extensos e progressivos que provocam a morte de neurônios, em especial dos neurônios dopaminérgicos presentes na substância nigra pars compacta (SNpc) (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2019). Essa morte neuronal causa disfunção do equilíbrio fino das vias diretas e indiretas da motricidade e, portanto, perda da capacidade de responder corretamente aos comandos e *feedbacks* neurais, gerando assim a bradicinesia/acinesia (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021).

Outra característica neuropatológica marcante da DP é o surgimento de corpos de Lewy, inclusões intraneuronais compostas principalmente por a-sinucleína e ubiquitina (HENDERSON; TROJANOWSKI; LEE, 2019). Esse aparecimento se dá quando a a-sinucleína, uma proteína que acredita-se fazer parte da função sináptica e ter uma relação com proteínas associadas aos microtúbulos, como a proteína tau, entra em um desequilíbrio entre suas formas, devido a mecanismos de processamento errôneos (MEHRA; SAHAY; MAJI, 2019). Dessa forma, instaura um processo de agregação proteica que forma complexos que se depositam, preferencialmente, em certas regiões de acordo com o avanço da doença, e se disseminam com um padrão estilo príon, afetando assim, com o decorrer da doença, diversas outras áreas além da SNpc, e causando os variados sintomas vistos na DP, podendo inclusive levar a óbito (DE BONI *et al.*, 2022).

O entendimento desses processos é importante pois ajuda a escolher, de maneira mais efetiva, quais atos deverão ser utilizados nas terapêuticas aplicadas na DP. Nessa perspectiva, é ainda mais importante em terapias como a ECP que necessitam de uma maior precisão na sua aplicação para ser mais eficaz no tratamento e causar menos efeitos colaterais.

Para determinar o início do uso de fármacos no tratamento da DP é necessário avaliar o grau em que os sintomas interferem nas atividades e qualidade de vida dos pacientes. Existem quatro drogas principais, que são os inibidores da monoaminoxidase tipo B (MAO B), amantadina, agonistas dopaminérgicos e levodopa. A escolha de qual fármaco utilizar é feita de forma individualizada, com base nos sintomas e características expressa pela DP em cada paciente (TARSY; SPINDLER, 2022).

Inibidores da MAO B como selegilina, rasagilina e safinamida agem inibindo a ação da enzima monoaminoxidase B, resultando no aumento de dopamina extracelular na região do

estriado. Este medicamento tem a capacidade de melhorar sintomas motores e não motores (TAN; JENNER; CHEN, 2022). A amantadina tem efeito similar aos inibidores de MAO B, auxiliando na liberação de dopamina, porém não existem muitas pesquisas que comprovaram a eficácia desse fármaco, sendo visto apenas como possível tratamento em fases iniciais (SABA *et al.*, 2022).

Agonistas dopaminérgicos como pramipexol, ropinirol, rotigotina e apomorfinina são drogas que ativam receptores de dopamina e se mostraram eficazes contra flutuações motora e discinesias, mas faltam estudos que comprovem que a utilização destes medicamentos promove uma interrupção no avanço da DP ou até mesmo melhora na qualidade de vida dos pacientes (JANKOVIC; TAM, 2020).

Já nos casos em que a DP apresenta sintomas moderados ou graves, a levodopa é preferencialmente utilizada. A droga é um precursor na síntese de dopamina, apresentando uma eficácia significativa em sintomas motores dos pacientes. Estudo realizado por Cilia *et al.* (2020) mostrou que todos os pacientes após o uso da levodopa obtiveram melhora.

No entanto, como todos os fármacos, estes também podem apresentar efeitos colaterais. Sonolência, náuseas, cefaleia, confusão, alucinações e discinesias estão entre os efeitos mais comuns. Além disso, em situações onde discinesia e flutuações motoras não respondem ao tratamento com levodopa, outros métodos terapêuticos são indicados, entre eles a ECP (RADHAKRISHNAN, GOYAL, 2018).

A ECP é uma forma de neuromodulação onde eletrodos são cirurgicamente implantados em alvos específicos do cérebro. Esses eletrodos são conectados a um gerador de pulso permitindo a articulação dos padrões de condução do potencial de ação dos neurônios até determinadas regiões. A localização exata dessas regiões é obtida através de mapeamento estereotáxico, além de imagens obtidas por ressonância magnética e tomografia computadorizada. O objetivo é estimular eletricamente as áreas mais afetadas pela doença, de forma que se obtenha resultados reversíveis no cérebro e melhora dos sintomas (BERNARDO; RUBIRA; SILVINATO, 2018; KOKKONEN *et al.*, 2022; MONTEMURRO *et al.*, 2022).

Atualmente, a ECP é indicada para o tratamento de síndromes neurológicas e psiquiátricas, como tremor essencial, epilepsia e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Além disso, tem sido utilizada no tratamento de síndromes dolorosas como dor neuropática, cefaleia em salvas e está sob investigação para diversas outras doenças resistentes ao tratamento convencional, como Alzheimer, Síndrome de Tourette, anorexia e esquizofrenia (KOKKONEN *et al.*, 2022; KRAUSS *et al.*, 2020). Ademais, a ECP é comumente empregada para tratar os sintomas motores da DP (RACKI *et al.*, 2022).

Até o momento presente, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprova o núcleo subtalâmico (STN), globo pálido interno (GPI) e núcleo ventral intermediário do tálamo (Vim) como alvos para uso da ECP na DP, sendo os dois primeiros mais comumente usados e estudados. Entretanto, ainda não foi possível estabelecer o nível de superioridade entre eles, pois ambos apresentaram pontos negativos e positivos. O GPI, por exemplo, se mostrou mais eficaz quando relacionado às questões cognitivas e psiquiátricas, já o STN se mostrou mais adequado quando o objetivo era a redução importante das medicações na DP (MONTEMURRO *et al.*, 2022).

Entretanto, a grande diversidade nos perfis dos pacientes com DP dificulta a escolha adequada do alvo preciso a ser utilizado. Por isso, deve-se avaliar criteriosamente as preferências da equipe envolvida no procedimento, influência das discinesias e distonias na vida do indivíduo e risco de comorbidades cognitivas e psiquiátricas futuras (KOGAN; MCGUIRE; RILEY, 2019).

Uma grande vantagem da estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico (STN-ECP) para DP é a possibilidade de ajuste de parâmetros específicos como a frequência, amplitude, largura de pulso e polaridade do eletrodo. Dessa forma, é possível os médicos ajustarem individualmente cada parâmetro até encontrar o conjunto adequado para cada indivíduo, restringindo os efeitos colaterais indesejados. Até o momento, o mais comumente estudado é o STN-ECP de baixa frequência com aumento compensatório da amplitude com efeito a curto prazo, principalmente, sobre a marcha. Entretanto, ainda não se sabe o quanto deve ser esse aumento para cada paciente e se os benefícios se estendem a longo prazo (CONWAY *et al.*, 2019).

Assim, a ECP nos pacientes com DP é considerada um recurso terapêutico seguro e efetivo, melhorando disfunções motoras e reduzindo tremores sem os efeitos colaterais associados à medicação, sendo mais eficaz que qualquer outra terapia medicamentosa em pacientes com as queixas citadas. Dessa forma, indivíduos bem selecionados para serem acompanhados com a ECP, são a chave para alcançar melhores graus de sucesso em relação ao tratamento, com maior chance de melhora das funções desse mesmo parâmetro e melhor qualidade de vida ao doente (DE OLIVEIRA *et al.*, 2019; WONG *et al.*, 2019)

Karceski (2020) acompanhou pacientes com ECP em estágio inicial durante cinco anos. No estudo, os indivíduos foram separados em dois grupos: um sendo tratado apenas com terapia medicamentosa e outro com medicamento e ECP. Os resultados mostraram que os pacientes do segundo grupo precisaram menos da levodopa, além de terem experimentado menos tremores,

assim como após os cinco anos, eram muito menos propensos a precisar de polifarmácia para tratar a DP.

Destaca-se, ainda, nesta opção terapêutica, a possibilidade de reversão, preservação do tecido nervoso e ajuste do tratamento a qualquer momento, segundo a necessidade, o estágio da doença e do paciente, visando o máximo benefício e minimizando efeitos adversos (DE LUCCA *et al.*, 2022; LIMOUSIN; FOLTYNIE, 2019).

Porém, mesmo em vista dos benefícios citados, é importante apresentar os riscos e contra-propostas dessa escolha de tratamento. Além de ser um procedimento caro, destaca-se que o tratamento cirúrgico é altamente invasivo por ser necessário alcançar uma área muito delicada e profunda do cérebro do indivíduo. Há, ainda, a possibilidade dos pacientes apresentarem sintomas axiais, alterações comportamentais e contrações musculares espontâneas. Apesar da melhora dos sintomas no início do tratamento, a fala do paciente pode começar a apresentar-se tensionada, com intensidade reduzida, além de problemas de deglutição (BENTO *et al.*, 2019; DE LUCCA *et al.*, 2022; YADAV; NICOLELIS, 2017).

Ademais, apesar do tratamento cirúrgico, não é possível interromper a evolução da doença e seu uso à longa data (principalmente em pacientes crônicos), pode fazer com que o paciente desenvolva síndrome de abstinência e de trazer piora em sua qualidade de vida (LIMOUSIN; FOLTYNIE, 2019).

Apesar das complicações da cirurgia inicial serem raras, podem ser fatais, além de serem capazes de gerar problemas de mau funcionamento do dispositivo e falha nos eletrodos. Por conseguinte, apenas neurocirurgiões extremamente experientes e capacitados devem realizar o procedimento para implante dos eletrodos no indivíduo com DP (LIMOUSIN; FOLTYNIE, 2019; YADAV; NICOLELIS, 2017).

Como forma de contornar essas questões, novas formas de estimulação estão sendo estudadas com o intuito de tornar a terapia menos invasiva, mais precisa e eficaz (KRAUSS *et al.*, 2020). Técnicas não-invasivas de estimulação cerebral surgem como alternativas, como a estimulação elétrica transcraniana, estimulação transcraniana por corrente contínua, estimulação transcraniana por corrente alternada, estimulação transcraniana por corrente pulsada e estimulação transcraniana por ruído aleatório, as quais variam em aplicação e frequência (GANGULY *et al.*, 2020).

Além disso, a abordagem endovascular, com a utilização de dispositivos que possam estimular o cérebro, e o ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética, o qual consiste em causar desnaturação de proteínas e necrose ao focalizar feixes de ultrassom em regiões

específicas do cérebro, representam formas minimamente invasivas e que podem ser úteis, no futuro (MONTEMURRO *et al.*, 2022; NTETSIKA; PAPATHOMA; MARKAKI, 2021).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados apresentados, verificou-se que a complexidade da DP interfere na eficácia dos tratamentos propostos, mas, também, demonstra diversos alvos e caminhos que podem ser explorados para uma melhora da terapêutica atual, de forma a contribuir para a melhora da qualidade de vida dos indivíduos acometidos por essa doença. A ECP, como opção terapêutica na DP, tem proporcionado melhorias nas disfunções motoras, além de redução dos tremores sem efeitos colaterais associados à medicação. Entretanto, reforça-se a importância do desenvolvimento de mais pesquisas sobre o tema de forma a proporcionar opções terapêuticas ainda mais acessíveis à população acometida pela DP, com maior previsibilidade no longo prazo, além de reduzir os principais riscos associados aos tratamentos já existentes.

REFERÊNCIAS

- ASCHERIO, A.; SCHWARZSCHILD, M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **Lancet Neurol.** v. 15, n. 12, p. 1257–1272, nov. 2016.
- BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **Eur J Neurol.**, v. 27, n. 1, p. 27–42, nov. 2019.
- BAUMGARTNER, A. J. et al. Novel targets in deep brain stimulation for movement disorders. **Neurosurg Rev.**, v. 45, n. 4, p. 2593–2613, mai. 2022.
- BENTO, F. A. M. et al. Effect of overarticulation technique in voice and speech of individuals with Parkinson's disease with deep brain stimulation. **Audiol Commun Res**, v. 24, e2008, sep. 2019.
- BERNARDO, W. M.; RUBIRA, C.; SILVINATO, A. Deep brain stimulation in parkinson disease. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 65, n. 4, p. 541-546, mai. 2019.
- BEZDICEK, *et al.* The Instrumental Activities of Daily Living in Parkinson's Disease Patients Treated by Subthalamic Deep Brain Stimulation. **Front Aging Neurosci.**, v. 14, n. 886491, 2022.
- BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Parkinson's disease. **Lancet**, v. 397, n. 10291, p. 2284-2303, jun. 2021.
- BOUTET, A. *et al.* Predicting optimal deep brain stimulation parameters for Parkinson's disease using functional MRI and machine learning. **Nat Commun.**, v. 12, n. 1, p. 3043, may 2021.
- BOVOLENTA, T. *et al.* Average annual cost of Parkinson's disease in São Paulo, Brazil, with a focus on disease-related motor symptoms. **Clin Interv Aging.**, v. 12, p. 2095–2108, dec. 2017.
- BURNS, M. R. *et al.* Advances and Future Directions of Neuromodulation in Neurologic Disorders. **Neurol Clin.**, v. 39, n. 1, p. 71–85, feb. 2021.
- CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. **Acta Med Port.** v. 32, n. 10, p. 661-670, 2019.
- CILIA, R. *et al.* Natural history of motor symptoms in Parkinson's disease and the long-duration response to levodopa. **Brain**, Oxford, v. 143, n. 8, p. 2490–2501, aug, 2020.
- CONWAY, Z. J. *et al.* Alternate Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Parameters to Manage Motor Symptoms of Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. **Mov Disord Clin Pract.**, Hoboken, v. 6, n. 1, p. 17-26, nov. 2018.
- DE BONI, L. *et al.* Brain region-specific susceptibility of Lewy body pathology in synucleinopathies is governed by α -synuclein conformations. **Acta Neuropathol.**, v. 143, n. 4, p. 453–469, feb. 2022.
- DE LUCCA, M. E. T. *et al.* Quality of life of patients with Parkinson's disease: a comparison between preoperative and postoperative states among those who were treated with deep brain stimulation. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, v. 80, n. 4, p. 391–398, abr. 2022.
- DE OLIVEIRA, L. M. *et al.* Deep Brain Stimulation in Patients With Mutations in Parkinson's Disease-Related Genes: A Systematic Review. **Mov Disord Clin Pract.**, v. 6, n. 5, p. 359–368, jun. 2019.
- DORSEY, E. R. *et al.* Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet Neurol.**, v. 17, n. 11, p. 939–953, nov. 2018.

FREY, J. *et al.* Past, Present, and Future of Deep Brain Stimulation: Hardware, Software, Imaging, Physiology and Novel Approaches. **Front Neurol.**, v. 13, mar. 2022.

GANGULY, J. *et al.* Non-invasive Transcranial Electrical Stimulation in Movement Disorders. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, 5 jun. 2020.

HENDERSON, M. X.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M.-Y. α -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies. **Neurosci Lett.**, v. 709, p. 134316, set. 2019.

JANKOVIC, J.; TAN, E.K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 91, n. 8, p. 795-808, jun 2020.

KARCESKI, S. Parkinson disease. **Neurology**, v. 95, n. 4, p. e436–e438, jul. 2020.

KOGAN, M.; MCGUIRE, M.; RILEY, J. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. **Neurosurg Clin N Am.**, Philadelphia, v. 30, n. 2, p. 137-146, apr. 2019.

KOKKONEN, A. *et al.* Neurobiological effects of deep brain stimulation: A systematic review of molecular brain imaging studies. **Braz J Anesthesiol.**, Orlando, v. 260, p. 1-15, jul. 2022.

KRAUSS, J. K. *et al.* Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. **Nat Rev Neurol.**, London, v. 17, n. 2, p. 75-87, feb. 2021.

LIMOUSIN, P.; FOLTYNIE, T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. **Nat Rev Neurol**, v. 15, n. 4, p. 234–242, 18 feb. 2019.

LIZAMA, B. N.; CHU, C. T. Neuronal autophagy and mitophagy in Parkinson's disease. **Mol Aspects Med.**, v. 82, p. 100972, dec. 2021.

LLIBRE-GUERRA, J. J. *et al.* Prevalence of parkinsonism and Parkinson disease in urban and rural populations from Latin America: A community based study. **Lancet Reg Health Am.**, v. 7, p. 100136, mar. 2022.

MALVEA, A. *et al.* Deep brain stimulation for Parkinson's Disease: A Review and Future Outlook. **Biomed Eng Lett.**, v. 19, n. 12, p. 303 – 3016, apr. 2022.

MEHRA, S.; SAHAY, S.; MAJI, S. K. α -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. **Biochim Biophys Acta Proteins Proteom.**, v. 1867, n. 10, p. 890–908, out. 2019.

MONTEMURRO, N. *et al.* New Targets and New Technologies in the Treatment of Parkinson's Disease: A Narrative Review. **Int J Environ Res Public Health.**, v. 19, n. 14, p. 1-18, jul. 2022.

NTETSIKA, T.; PAPATHOMA, P.-E.; MARKAKI, I. Novel targeted therapies for Parkinson's disease. **Mol Med.**, v. 27, n. 1, feb. 2021.

OU, Z. *et al.* Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories from 1990 to 2019. **Front Public Health**, v. 9, dec. 2021.

PARASTARFEIZABADI, M.; KOUZANI, A. Z. Advances in closed-loop deep brain stimulation devices. **J Neuroeng Rehabil.**, v. 14, n. 1, p. 79, ago. 2017.

PERALTA, M.; JANNIN, P.; BAXTER, J. S. H. Machine learning in deep brain stimulation: a systematic review. **Artif Intell Med.**, v. 122, p. 102198, dec. 2021.

POPPELEN, *et al.* Combined and Sequential Treatment with Deep Brain Stimulation and Continuous Intrajejunal Levodopa Infusion for Parkinson's Disease. **J Pers Med.**, v. 11, n. 547, 2021.

RACKI, V. *et al.* Cognitive Impact of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Patients: A Systematic Review. **Front Hum Neurosci.**, Lausanne, v. 16, p. 1-9, may. 2022.

RADHAKRISHNAN, D. M.; GOYAL, V. Parkinson's disease: A review. **Neurol India**, v. 66, n. 7, p. 26-35, mar. 2018.

SABA, R. A. *et al.* Guidelines for Parkinson's disease treatment: consensus from the Movement Disorders Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology – motor symptoms. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 80, n. 3, p. 316-329, mar. 2020.

SIMON, D. K.; TANNER, C. M.; BRUNDIN, P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. **Clin Geriatr Med.**, v. 36, n. 1, p. 1–12, feb. 2020.

TAN, Y. Y.; JENNER, P.; CHEN, S. D.; Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future, **J Parkinsons Dis**, v. 12, n. 2, p. 477 – 493, Jan, 2022.

TARSY, D.; SPINDLER, M.A Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease?search=drogas%20dopaminergicas&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_tupe=default&display_rank=1. Acesso em: 29 de agosto de 2022.

TIERNEY, T. S. Deep brain stimulation foundations and future trends. **Front Biosci.**, v. 23, n. 1, p. 162–182, 2018.

WEERASINGHE, G. *et al.* Optimal closed-loop deep brain stimulation using multiple independently controlled contacts. **PLoS Comput Biol.**, v. 17, n. 8, p. e1009281, ago. 2021.

WONG, J. K. *et al.* STN vs. GPi deep brain stimulation for tremor suppression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. **Parkinsonism Relat Disord.**, v. 58, p. 56–62, jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics. 2020, Monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals.** Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332070>. Acesso em: 28 de agosto de 2022.

YADAV, A. P.; NICOLELIS, M. A. L. Electrical stimulation of the dorsal columns of the spinal cord for Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 32, n. 6, p. 820–832, mai. 2017.

YANG, W. *et al.* Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. **NPJ Parkinsons Dis.**, v. 6, n. 1, 9 jul. 2020.