



## ***Avanços na Estimulação Cerebral Profunda para o Tratamento da Doença de Parkinson: Eficácia e Resultados Clínicos***

Bárbara Nóbrega Claudino <sup>1</sup>, Ruth Diniz Carneiro Leão <sup>2</sup>, Lucas Diniz Carneiro Leão <sup>3</sup>, Tamara Kelly Dantas <sup>4</sup>, Iêda Rhayanne Barbosa Moura <sup>5</sup>, Aldo Moura dos Santos Filho <sup>6</sup>, Beatriz Teixeira Barros <sup>7</sup>, Myrielly de Holanda Torquato <sup>8</sup>, Leonardo Melo Freitas Jammal <sup>9</sup>, Luís Miguel Garcia de Castro <sup>10</sup>, Clara Beatriz Cesário de Oliveira <sup>11</sup>, Danielly Kerlly Silva de Azevedo <sup>12</sup>, Andréia Carmem Cunha Oliveira <sup>13</sup>, Ariana Lacerda Garcia <sup>14</sup>, Lavine Alves Correia <sup>15</sup>, Antunnes Fama Rufino <sup>16</sup>.

### **REVISÃO NARRATIVA**

#### **RESUMO**

A estimulação cerebral profunda (DBS) é uma intervenção neurocirúrgica amplamente reconhecida e utilizada no tratamento da Doença de Parkinson. Nesse contexto, envolve a inserção de eletrodos no cérebro para estimular áreas específicas com o objetivo de aliviar os sintomas motores da doença. Diante disso, este artigo revisa os avanços recentes na estimulação cerebral profunda (DBS) para o tratamento da Doença de Parkinson, com ênfase em sua eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes. A pesquisa foi realizada no indexador PubMed, utilizando os seguintes termos de busca: ("Deep Brain Stimulation" AND "Parkinson's Disease" AND efficacy AND "Clinical Outcome"). Os filtros aplicados incluíram ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Desse modo, os resultados da revisão indicam que a DBS é eficaz no controle dos sintomas motores da Doença de Parkinson e destacam que entre os seus avanços mais significativos estão: a Estimulação Cerebral Adaptativa (aDBS), o gerenciamento da DBS em ambiente domiciliar e a Estimulação Cerebral Profunda Direcional (dDBS). Esses procedimentos têm contribuído para melhorar os resultados clínicos e reduzir os efeitos adversos associados ao tratamento com DBS. No entanto, ainda existem desafios a serem enfrentados, como a personalização do tratamento, a programação precisa dos dispositivos e a implementação em larga escala. Portanto, a integração de novas tecnologias e a continuidade das pesquisas são essenciais para aprimorar a eficácia e a acessibilidade dos tratamentos disponíveis.

**Palavras-chave:** Estimulação Cerebral Profunda; Doença de Parkinson; Eficácia; Resultado Clínico.

# Advances in Deep Brain Stimulation for the Treatment of Parkinson's Disease: Efficacy and Clinical Outcomes

## ABSTRACT

Deep Brain Stimulation (DBS) is a widely recognized neurosurgical intervention used in the treatment of Parkinson's Disease. This procedure involves the insertion of electrodes into the brain to stimulate specific areas with the goal of alleviating the motor symptoms of the disease. In this context, this article reviews recent advances in Deep Brain Stimulation (DBS) for the treatment of Parkinson's Disease, focusing on its efficacy, safety, and impact on patient quality of life. The research was conducted using the PubMed database with the following search terms: ("Deep Brain Stimulation" AND "Parkinson's Disease" AND efficacy AND "Clinical Outcome"). Filters applied included clinical trials, meta-analyses, randomized controlled trials, and systematic reviews. The results of the review indicate that DBS is effective in controlling the motor symptoms of Parkinson's Disease and highlight that among its most significant advancements are: Adaptive Deep Brain Stimulation (aDBS), home-based DBS management, and Directional Deep Brain Stimulation (dDBS). These procedures have contributed to improving clinical outcomes and reducing adverse effects associated with DBS treatment. However, challenges remain, such as treatment personalization, precise device programming, and large-scale implementation. Therefore, the integration of new technologies and continued research are essential for enhancing the efficacy and accessibility of available treatments.

**Keywords:** Deep Brain Stimulation; Parkinson's Disease; Efficacy; Clinical Outcome

**Instituição afiliada** – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Universidade Potiguar, UNIFACISA, Centro Universitário Maurício de Nassau, Universidade potiguar (UNP), Faculdade de Medicina de Olinda (FMO)

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 14 de Julho e publicado em 04 de Setembro de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p930-941>

**Autor correspondente:** Bárbara Nóbrega Claudino [curriculosmedi@gmail.com](mailto:curriculosmedi@gmail.com)

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



## **INTRODUÇÃO**

A estimulação cerebral profunda (DBS) é uma intervenção neurocirúrgica amplamente reconhecida e utilizada no tratamento da Doença de Parkinson (DP), especialmente em casos avançados onde outras terapias se mostram inadequadas. Ela envolve a inserção de eletrodos no cérebro para estimular áreas específicas, com o objetivo de aliviar sintomas motores debilitantes. No entanto, a eficácia da DBS convencional pode ser limitada pela sua abordagem fixa e contínua, que não se adapta às flutuações dinâmicas na condição do paciente (AN, Q. et al, 2023).

Recentemente, a estimulação cerebral adaptativa (aDBS) surgiu como uma evolução promissora da DBS convencional. A aDBS ajusta a intensidade da estimulação em tempo real com base na atividade cerebral detectada, permitindo uma terapia personalizada e potencialmente mais eficaz. Esse método tem a vantagem de minimizar problemas comuns associados à DBS convencional, como estimulação excessiva ou insuficiente, e pode reduzir os efeitos colaterais adversos, além de ter um melhor controle do tremor parkinsoniano (LITTLE, S.; BROWN, P, 2020).

Apesar de seu potencial, a DBS ainda enfrenta desafios significativos. A tecnologia necessária para a sua implementação é complexa e requer um entendimento profundo do funcionamento cerebral, o que pode limitar sua disponibilidade e viabilidade em larga escala (AN, Q. et al, 2023). Para se ter uma boa resposta terapêutica devem ser realizadas diversas avaliações clínicas através de especialistas treinados, tornando o tratamento restrito apenas aos grandes centros médicos (DUFFLEY, G. et al, 2021). Outra questão é que, embora geralmente segura, a DBS apresenta riscos de infecção, de efeitos adversos neurológicos e de complicações relacionadas ao dispositivo. Além disso, ainda apresenta limitação ou nenhuma melhoria nos casos de parkinsonismos atípicos, o que destaca a necessidade de abordagens mais adaptativas (ARTUSI, C. A. et al, 2022).

Embora a utilização da DBS na terapêutica da DP seja bem difundida, a inconsistência nos resultados exige critérios de predição mais precisos para selecionar

os pacientes que irão obter os melhores benefícios. Recentes avanços na genética viabilizam ferramentas para investigar essa variabilidade, correlacionando os genótipos individuais com a resposta terapêutica. Este estudo revisou a literatura existente sobre a influência do fundo genético na eficácia da DBS. Em doze estudos foram identificados comparativos que analisaram os resultados da DBS em pacientes com diferentes mutações genéticas (como PRKN, LRRK2 e GBA) em comparação com aqueles sem a presença de mutações. Os estudos comprovaram a eficácia do DBS no controle dos sintomas motores, independentemente do status geneticamente, todavia algumas variações na resposta tenham sido percebidas.

Contudo, em decorrência das limitações nos dados disponíveis, as evidências atuais ainda são preliminares, evidenciando a necessidade de mais estudos bem projetados para escalar as diferenças genotípicas nos resultados da DBS. A revisão também identificou que a DBS continua eficaz a longo prazo com sintomas de tremor e rigidez, porém, a progressão da DP pode levar ao aumento da incapacidade devido a piora de sintomas resistentes à levodopa e ao declínio cognitivo. Logo, compreender a influência dos fatores genéticos pode ser crucial para personalizar o tratamento com DBS e melhorar os resultados para o paciente. (RIZZONE, M. G. et al 2018)

Na literatura recente sugere que a potência da atividade beta no núcleo subtalâmico (STN) pode ser um biomarcador valioso para otimizar a programação da DBS, contudo, poucos estudos indicaram que as variações nessa atividade estão diretamente relacionadas às mudanças na gravidade da doença (LITTLE, S.; BROWN, P, 2020). A revisão de Blider et al. (2023) mostra que a gestão das expectativas pré-operatórias alinhadas com a realidade dos resultados é essencial para melhorar a resposta terapêutica e o ajuste psicossocial dos pacientes. Desse modo, uma abordagem multidisciplinar é crucial para melhorar a eficácia do DBS na Doença de Parkinson e aprimorar a satisfação e o bem-estar dos pacientes (MAMELI, F et al, 2023).

Sendo assim, este artigo compara as abordagens de DBS convencional e aDBS, com foco em sua eficácia, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes. A análise inclui a discussão das limitações da DBS e as implicações das novas tecnologias e avanços na personalização do tratamento. Através dessa revisão, buscamos fornecer uma visão abrangente das perspectivas atuais e futuras na aplicação da estimulação cerebral profunda para a Doença de Parkinson.

## **METODOLOGIA**

Este estudo visa realizar uma revisão narrativa para avaliar os avanços da estimulação cerebral profunda para o tratamento da Doença de Parkinson, sua eficácia e resultados clínicos. A análise abrangerá estudos clínicos recentes, buscando sintetizar as evidências disponíveis sobre o tema. Serão incluídos estudos que envolvam pacientes diagnosticados com a Doença de Parkinson, de qualquer faixa etária e ambos os sexos. Serão considerados estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos transversais. Os artigos devem estar disponíveis em inglês ou português e abordar diretamente os avanços da estimulação cerebral profunda no tratamento dessa amostra estudada. Será considerado o período de publicação de 2014 até a presente data para garantir a inclusão dos estudos mais recentes.

Serão excluídos estudos que não se relacionem diretamente com o tema específico, bem como aqueles que não atenderem aos critérios de qualidade estabelecidos, como estudos com amostras pequenas, falta de grupo controle ou metodologia inadequada. A busca bibliográfica será realizada no PubMed utilizando o seguinte termo de busca: ("Deep Brain Stimulation" AND "Parkinson's Disease" AND efficacy AND "Clinical Outcome"). Os filtros aplicados incluirão ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Os resultados serão avaliados para garantir a inclusão dos estudos relevantes de acordo com os critérios estabelecidos. A pergunta do estudo foi: Quais foram os avanços da estimulação cerebral profunda para o tratamento da Doença de Parkinson?

Assim, a seleção dos estudos foi realizada. A partir dos termos de busca e filtros incluídos, foram encontrados 99 artigos, que passaram por uma triagem inicial: Todos os artigos identificados durante a busca bibliográfica foram avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos a partir da leitura dos títulos e resumos dos artigos. Dos 99 artigos, após a leitura do título e resumos, 16 foram incluídos no estudo, relevantes com base na triagem inicial, sendo selecionados para uma revisão mais detalhada. Os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão ou que não estavam diretamente relacionados ao tema foram excluídos. Dessa forma, os estudos incluídos passaram por um processo de avaliação da qualidade e síntese dos resultados.

## RESULTADOS

A Estimulação Cerebral Profunda (DBS) tem sido amplamente utilizada para tratar a Doença de Parkinson (DP) com sucesso significativo na redução dos sintomas motores. Estudos recentes reforçam a eficácia da DBS na redução dos sintomas motores e melhorando a qualidade de vida dos pacientes com DP. O trabalho de AN *et al.* (2023) destaca a evolução da DBS para a Estimulação Cerebral Adaptativa (aDBS), que ajusta a estimulação em tempo real com base na atividade cerebral. Essa abordagem oferece um tratamento mais personalizado e tem o potencial de melhorar a eficácia da DBS convencional ao reduzir os efeitos colaterais associados à estimulação estática.

No entanto, a aDBS enfrenta desafios significativos, como a necessidade de tecnologia avançada e conhecimento especializado para a sua implementação, o que pode limitar sua disponibilidade. Artusi *et al.* (2022) evidenciam que, enquanto a DBS convencional é bastante eficaz para a DP, sua eficácia para parkinsonismos atípicos, como a paralisia supranuclear progressiva e a atrofia de múltiplos sistemas, é variável. Isso ressalta a importância de adaptar o tratamento de acordo com as características individuais de cada paciente e a necessidade de uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios.

A programação da DBS tem mostrado ser um fator crucial na eficácia do tratamento. Binder *et al.* (2023) demonstraram que a programação baseada na potência beta do núcleo subtalâmico pode melhorar os resultados clínicos, oferecendo uma alternativa mais precisa em comparação com a programação guiada por imagem. Isso pode reduzir o tempo de programação e melhorar a resposta clínica ao tratamento, embora o estudo tenha limitações, como o tamanho da amostra e os efeitos a longo prazo ainda não totalmente compreendidos.

Duffley *et al.* (2021) abordam a viabilidade da gestão domiciliar da DBS, que pode expandir o acesso ao tratamento e reduzir os custos associados. A utilização de um sistema de suporte móvel para a programação do dispositivo tem mostrado resultados promissores, mas o estudo também revelou que cerca de 20% dos pacientes ainda necessitam de acompanhamento especializado. Isso destaca a necessidade de um

modelo de cuidados híbrido que combine o gerenciamento domiciliar com suporte clínico regular.

Long-term outcomes of DBS são analisados por Foltynie e Limousin (2019), que indicam que, apesar da eficácia geral, a progressão da DP pode levar a desafios adicionais. Os resultados mostram que a DBS continua a ser eficaz no controle de sintomas motores, mas a progressão da doença pode afetar a eficácia a longo prazo. Isso reforça a necessidade de ajustes contínuos na terapia e acompanhamento a longo prazo para manter os benefícios.

O impacto do fundo genético na resposta à DBS é discutido por Rizzone *et al.* (2019), que encontraram variações na eficácia da DBS com base em diferentes mutações genéticas. Embora a DBS seja eficaz independentemente do status genético, a compreensão desses fatores pode ajudar a personalizar o tratamento e melhorar os resultados. Contudo, a necessidade de mais estudos bem projetados é evidente para validar essas descobertas e entender melhor a influência dos fatores genéticos.

A DBS adaptativa, conforme abordado por Little e Brown (2020), tem se mostrado promissora em termos de economia de energia e redução de efeitos colaterais, mas ainda há incertezas quanto à sua eficácia comparada à DBS convencional. A necessidade de ensaios clínicos adicionais com algoritmos dinâmicos é crucial para validar a superioridade da aDBS e para otimizar os parâmetros de controle.

A introdução de técnicas como a DBS direcional (dDBS) oferece uma abordagem mais direcionada e potencialmente mais eficaz do que a DBS omnidirecional (oDBS). Ramanathan *et al.* (2023) mostram que, embora os benefícios da dDBS na janela terapêutica (TW) sejam encorajadores, muitos estudos ainda apresentam viés significativo. A dDBS pode melhorar a eficácia e a segurança, mas mais pesquisas são necessárias para confirmar essas vantagens de forma robusta.

Swann *et al.* (2018) exploram o uso da DBS adaptativa com base na detecção do córtex motor, o que demonstra eficácia semelhante à DBS convencional, com economia de energia e menor risco de efeitos colaterais. A possibilidade de ajustar a estimulação em tempo real representa um avanço na personalização do tratamento, mas a

viabilidade técnica e a necessidade de mais estudos são aspectos a serem considerados.

A estimulação do núcleo pedunclopontino (PPN), como revisado por Thevathasan *et al.* (2018), tem sido uma opção para pacientes com DP que não respondem bem à DBS do núcleo subtalâmico. Apesar dos resultados limitados, o PPN DBS pode ajudar em casos específicos de déficits motores axiais e melhorar o controle do congelamento de marcha. No entanto, mais dados são necessários para estabelecer a eficácia geral deste método.

A meta-análise realizada por Zou *et al.* (2023) compara a eficácia da DBS de pulso curto com a convencional, revelando que a DBS de pulso curto pode oferecer benefícios semelhantes com potencial para menor efeito adverso. Isso sugere que otimizar os parâmetros de DBS pode melhorar o controle dos sintomas e reduzir complicações, mas mais estudos são necessários para confirmar essas conclusões.

Em resumo, os avanços na DBS, incluindo a DBS adaptativa e a DBS direcional, oferecem novas perspectivas para o tratamento da DP. No entanto, desafios como a personalização do tratamento, a programação precisa e a implementação em larga escala ainda precisam ser abordados. A integração de novas tecnologias e a continuidade das pesquisas são essenciais para melhorar a eficácia e a acessibilidade dos tratamentos disponíveis.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base nas informações reunidas sobre a estimulação cerebral profunda no tratamento da Doença de parkinson, fica evidente que um desafio encontrado na DBS convencional é a dificuldade de personalização do tratamento, principalmente em pacientes atípicos ou em maior progressão da doença.

Esse desafio é o que se tenta solucionar em especial com a DBS adaptativa, a qual possibilita ajustar a estimulação em tempo real, com economia de energia e menor risco de efeitos colaterais, porém os dados ainda são limitados e é necessário a realização de mais estudos para elucidar melhor questões como eficácia e viabilidade.



## REFERÊNCIAS

AN, Q. et al. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease: looking back at the past decade on motor outcomes. *Journal of Neurology*, v. 270, n. 3, p. 1371-1387, mar. 2023. DOI: 10.1007/s00415-022-11495-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36471098/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

ARTUSI, C. A. et al. Deep brain stimulation for atypical parkinsonism: a systematic review on efficacy and safety. *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 96, p. 109-118, mar. 2022. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.03.002. Epub 2022 mar 9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35288028/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

BINDER, T. et al. Feasibility of local field potential-guided programming for deep brain stimulation in Parkinson's disease: a comparison with clinical and neuro-imaging guided approaches in a randomized, controlled pilot trial. *Brain Stimulation*, v. 16, n. 5, p. 1243-1251, set.-out. 2023. DOI: 10.1016/j.brs.2023.08.017. Epub 2023 ago 22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37619891/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

DUFFLEY, G. et al. Home health management of Parkinson disease deep brain stimulation: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, v. 78, n. 8, p. 972-981, 1 ago. 2021. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1910. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34180949/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

FOLTYNIE, T.; LIMOUSIN, P. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 15, n. 4, p. 234-242, abr. 2019. DOI: 10.1038/s41582-019-0145-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778210/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

KUUSIMÄKI, T. et al. Deep brain stimulation for monogenic Parkinson's disease: a systematic review. *Journal of Neurology*, v. 267, n. 4, p. 883-897, abr. 2020. DOI: 10.1007/s00415-019-09181-8. Epub 2019 jan 18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659355/>. Acesso em: 26 ago. 2024.



LITTLE, S.; BROWN, P. Debugging adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 35, n. 4, p. 555-561, abr. 2020. DOI: 10.1002/mds.27996. Epub 2020 fev 10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039501/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

MAMELI, F. et al. Role of expectations in clinical outcomes after deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Journal of Neurology*, v. 270, n. 11, p. 5274-5287, nov. 2023. DOI: 10.1007/s00415-023-11898-6. Epub 2023 jul 30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37517038/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

MAHLKNECHT, P. et al. How does deep brain stimulation change the course of Parkinson's disease? *Movement Disorders*, v. 37, n. 8, p. 1581-1592, ago. 2022. DOI: 10.1002/mds.29052. Epub 2022 mai 12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35560443/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

POZZI, N. G.; ISAIAS, I. U. Adaptive deep brain stimulation: retuning Parkinson's disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*, v. 184, p. 273-284, 2022. DOI: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00015-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35034741/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

RAMANATHAN, P. V.; SALAS-VEGA, S.; SHENAI, M. B. Directional deep brain stimulation - a step in the right direction? A systematic review of the clinical and therapeutic efficacy of directional deep brain stimulation in Parkinson disease. *World Neurosurgery*, v. 170, p. 54-63.e1, fev. 2023. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.11.085. Epub 2022 nov 23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36435384/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

RIZZONE, M. G. et al. Genetic background and outcome of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 64, p. 8-19, jul. 2019. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.08.006. Epub 2018 ago 9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30121162/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

SWANN, N. C. et al. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease using motor cortex sensing. *Journal of Neural Engineering*, v. 15, n. 4, p. 046006, ago. 2018. DOI: 10.1088/1741-2552/aabc9b. Epub 2018 mai 9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29741160/>.



Acesso em: 26 ago. 2024.

THEVATHASAN, W. et al. Pedunclopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a clinical review. *Movement Disorders*, v. 33, n. 1, p. 10-20, jan. 2018. DOI: 10.1002/mds.27098. Epub 2017 set 28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960543/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

WANG, H. et al. A meta-analysis of the pedunclopontine nucleus deep-brain stimulation effects on Parkinson's disease. *Neuroreport*, v. 27, n. 18, p. 1336-1344, 14 dez. 2016. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000697. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27779555/>. Acesso em: 26 ago. 2024.

ZOU, X. et al. Efficacy of short pulse and conventional deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*, v. 44, n. 3, p. 815-825, mar. 2023. DOI: 10.1007/s10072-022-06484-z. Epub 2022 nov 16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36383263/>. Acesso em: 26 ago. 2024.