

Uso de Estimulação Cerebral Profunda (DBS) para o tratamento da Doença de Parkinson: uma revisão integrativa de literatura

Use of Deep Brain Stimulation (DBS) for the treatment of Parkinson's disease: an integrative literature review

Uso de Estimulación Cerebral Profunda (DBS) para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: una revisión integrativa de la literatura

Recebido: 01/06/2022 | Revisado: 11/06/2022 | Aceito: 12/06/2022 | Publicado: 24/06/2022

Francisco Edes da Silva Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0426-1852>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: edfesp@yahoo.com.br

Bárbara Ferreira de Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0520-0330>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: advbarabarabrito@gmail.com

Bárbara Queiroz de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

Camilla Ariete Vitorino Dias Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4224-480X>
Universidade Nove de Julho, Brasil
E-mail: bdracamillasoes@uni9.edu.br

Carlos Antônio da Silva Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8102-9125>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: c4rlos7unior@gmail.com

Cynthia Moraes Alvim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8460-5856>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: dracynthiaalvim@gmail.com

Diândria Mendonça Martins do Prado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6149-2454>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: diandriamed@gmail.com

Luciana Fernanda Pereira Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7283-8609>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: lucianafpl12@gmail.com

Maria Laís Sousa Alencar Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7735-622X>
Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: lays-alencar2013@hotmail.com

Paulo da Costa Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5106-8505>
Centro Universitário do Maranhão, Brasil
E-mail: paulo7ca@gmail.com

Resumo

Introdução: a Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum e tem vindo a aumentar a sua prevalência nas últimas décadas. A estimulação cerebral profunda (DBS) é um tratamento estabelecido para a doença de Parkinson (DP) grave, distonia e tremor, e tem um papel emergente em uma série de outras condições neurológicas e neuropsiquiátricas. No entanto, sua adoção generalizada é atualmente limitada pelo custo, efeitos colaterais e eficácia parcial. **Objetivo:** explicar e descrever o método de Estimulação Cerebral Profunda para o controle e tratamento da Doença de Parkinson. **Metodologia de busca:** trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, através do acesso online nas bases de dados PubMed, Scielo, CDSR, Google Scholar, BVS e EBSCO, no mês de setembro de 2021. **Resultados e discussão:** a DBS consegue interagir com as redes neurais patológicas de forma que ora estimule, ora iniba certas vias a fim de eliminar ou subjugar o circuito indesejado nas

alças dos gânglios basais, esse mecanismo ficou conhecido como “bloqueio” da rede doente. A estimulação controlada reduz essa hiperatividade e conseqüentemente retira o ruído restabelecendo a transmissão de informação neural e conseqüente retorno controle do movimento. Considerações finais: o tratamento consiste na estimulação elétrica em diversas regiões do cérebro, por anos sem interrupção. A corrente elétrica utilizada é muito pequena, feita em pontos estratégicos do cérebro por meio de implante dos eletrodos, que são, na sua maioria, profundos.

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

Abstract

Introduction: Parkinson's Disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease and its prevalence has increased in recent decades. Deep brain stimulation (DBS) is an established treatment for severe Parkinson's disease (PD), dystonia and tremor, and has an emerging role in a number of other neurological and neuropsychiatric conditions. However, its widespread adoption is currently limited by cost, side effects, and partial effectiveness. **Objective:** to explain and describe the Deep Brain Stimulation method for the control and treatment of Parkinson's Disease. **Search methodology:** this is a descriptive narrative review of the literature, through online access to PubMed, Scielo, CDSR, Google Scholar, BVS and EBSCO, in September 2021. **Results and discussion:** DBS can interact with pathological neural networks in a way that either stimulates or inhibits certain pathways in order to eliminate or subdue the unwanted circuit in the basal ganglia loops, this mechanism became known as “blocking” of the diseased network. Controlled stimulation reduces this hyperactivity and consequently removes the noise, reestablishing the transmission of neural information and consequent return control of the movement. **Final considerations:** the treatment consists of electrical stimulation in several regions of the brain, for years without interruption. The electrical current used is very small, made at strategic points in the brain by implanting electrodes, which are mostly deep.

Keywords: Neurosurgery; Deep brain stimulation; Parkinson's disease.

Resumen

Introducción: La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común y su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas. La estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) es un tratamiento establecido para la enfermedad de Parkinson (EP, por sus siglas en inglés) grave, la distonía y el temblor, y tiene un papel emergente en otras afecciones neurológicas y neuropsiquiátricas. Sin embargo, su adopción generalizada actualmente está limitada por el costo, los efectos secundarios y la efectividad parcial. **Objetivo:** explicar y describir el método de Estimulación Cerebral Profunda para el control y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. **Metodología de búsqueda:** se trata de una revisión narrativa descriptiva de la literatura, mediante acceso en línea a PubMed, Scielo, CDSR, Google Scholar, BVS y EBSCO, en septiembre de 2021. **Resultados y discusión:** DBS puede interactuar con redes neuronales patológicas de manera que estimula o inhibe ciertas vías para eliminar o someter el circuito no deseado en los bucles de los ganglios basales, este mecanismo se conoció como "bloqueo" de la red enferma. La estimulación controlada reduce esta hiperactividad y en consecuencia elimina el ruido, restableciendo la transmisión de información neuronal y conseqüente retorno del control del movimiento. **Consideraciones finales:** el tratamiento consiste en estimulación eléctrica en varias regiones del cerebro, durante años sin interrupción. La corriente eléctrica utilizada es muy pequeña, realizada en puntos estratégicos del cerebro mediante la implantación de electrodos, en su mayoría profundos.

Palabras clave: Neurocirugía; Estimulación cerebral profunda; Enfermedad de Parkinson.

1. Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum e tem vindo a aumentar a sua prevalência nas últimas décadas. Surge geralmente entre os 50 e os 80 anos de idade, com um pico na sétima década de vida. É uma doença com maior incidência no sexo masculino (1.4 para 1.0). Apesar de existirem estudos que indicam o fator genético como responsável pelo surgimento da doença em alguns casos, 90% das vezes não existe causa genética identificável pelo que 90% dos casos são atribuídos a outros fatores, como ambientais e epigenéticos. A evidência indica que o traumatismo craniano, a exposição a pesticidas agrícolas e a outras toxinas como o manganésio levam a um risco aumentado de doença de Parkinson esporádica. Na DP, ocorre perda de neurónios dopaminérgicos da substância cinza e ocorre acumulação anormal de alfa-sinucleína agregada nos tecidos cerebrais, pertencendo, por isso, ao grupo das sinucleinopatias (Aum et al., 2021).

A estimulação cerebral profunda (DBS) é um tratamento estabelecido para a doença de Parkinson (DP) grave, distonia e tremor, e tem um papel emergente em uma série de outras condições neurológicas e neuropsiquiátricas. No entanto, sua adoção generalizada é atualmente limitada pelo custo, efeitos colaterais e eficácia parcial. Em muitos distúrbios cerebrais, por exemplo, TP, os sintomas variam a cada momento, dependendo de fatores como carga cognitiva e motora e terapia

medicamentosa concomitante. Se fosse viável rastrear essas flutuações com um sinal de feedback adequado e estimular apenas quando necessário, seria possível melhorar a eficácia terapêutica preservando a vida da bateria e limitando os efeitos colaterais. Um estudo recente em primatas não humanos sugeriu que o DBS controlado de forma adaptativa, disparado por feedback dos picos de um único neurônio cortical motor, foi ainda mais eficaz do que a estimulação contínua de alta frequência padrão em um modelo de DP (Rammo et al., 2021).

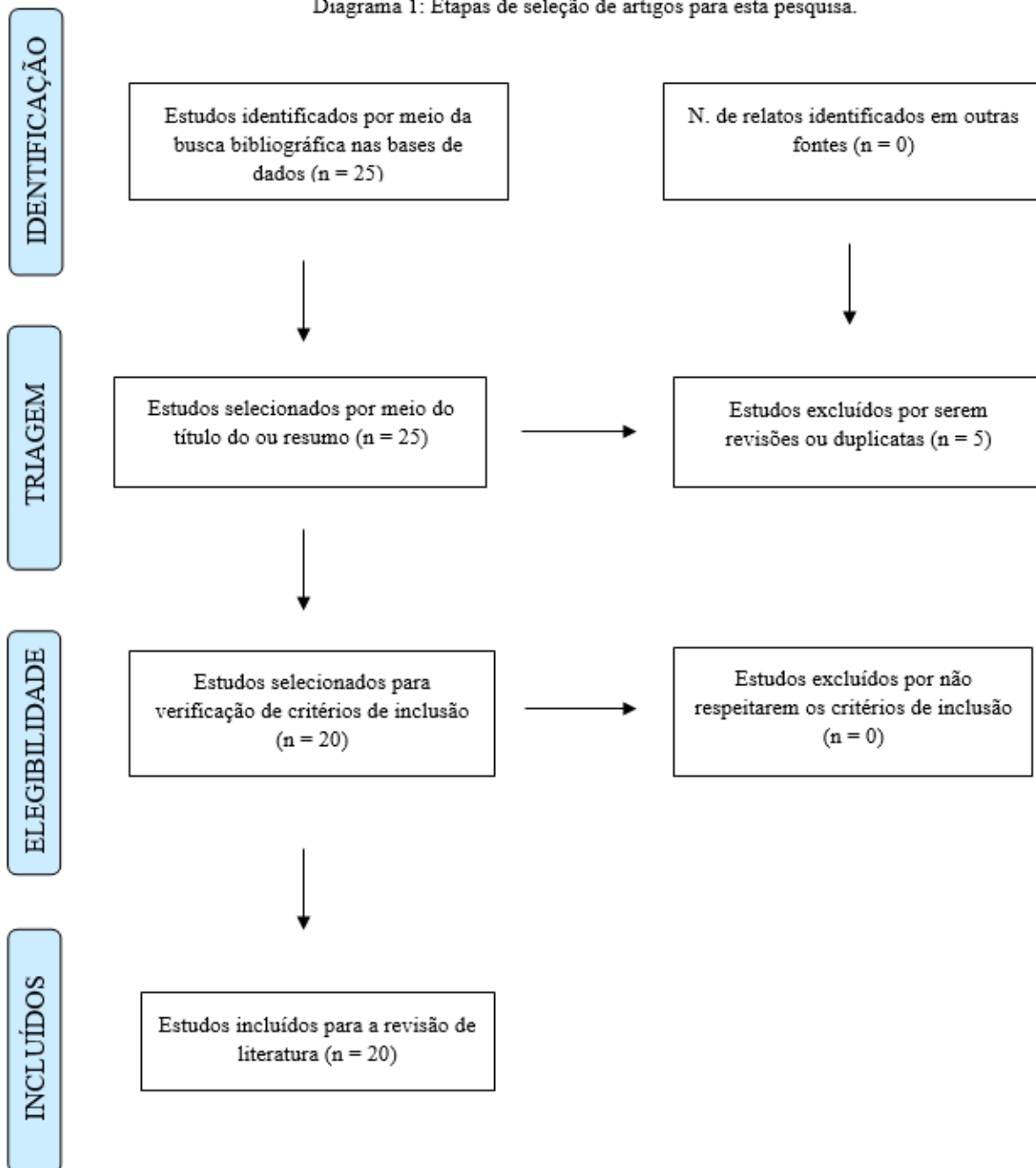
No desenvolvimento de DBS adaptativo (aDBS) para uso clínico, dois desafios devem ser superados. Primeiro, o sinal de feedback deve ser robusto ao longo do tempo. Em segundo lugar, a intervenção neurocirúrgica no cérebro deve ser minimizada para limitar os riscos cirúrgicos, preferencialmente usando apenas um único local cirúrgico. Uma possível solução para esses problemas é registrar o potencial de campo local (LFP) diretamente do eletrodo estimulador e usá-lo como sinal de feedback para controlar quando a estimulação é fornecida (Kogan et al., 2019). Desse modo, este estudo tem como objetivo explicar e descrever o método de Estimulação Cerebral Profunda para o controle e tratamento da Doença de Parkinson.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, em que se buscou responder objetivo explicar e descrever o método de Estimulação Cerebral Profunda para o controle e tratamento da Doença de Parkinson. A pesquisa foi realizada por meio do acesso online nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO *Information Services*, no mês de setembro de 2021. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS), em português: "*estimulação cerebral*", "*doença de Parkinson*", "*tratamento*", "*neurocirurgia*" e em inglês: "*brain stimulation*", "*Parkinson's disease*", "*treatment*", "*neurosurgery*".

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2012 a 2022, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não se relacionassem com a temática proposta. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Após leitura criteriosa das publicações, 5 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Assim, totalizaram-se 20 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima, conforme elucidado pelo Diagrama 1.

Diagrama 1: Etapas de seleção de artigos para esta pesquisa.



Fonte: Autores, 2021.

3. Resultados e Discussão

3.1 Mecanismo de ação do DBS

Inicialmente, é interesse abordar a base para a etiologia dos sinais e sintomas da Doença de Parkinson (DP), logo, os níveis moleculares de dopamina se encontram abaixo do esperado nos terminais nigroestriatais dos gânglios da base. Desse modo, essa deficiência ocasiona em anormalidades nos circuitos talamocorticais de gânglios basais amplamente segregados, o que causa uma interrupção da atividade da rede a jusante no tálamo, no córtex e no tronco cerebral, assim, a DBS integraria esses sistemas que foram afetados de forma a aproximar o máximo possível da normalidade (Ramirez-Zamora et al., 2018). A

DBS estimula algumas áreas da rede global corticobasal gânglios-tálamo-cortical, sendo que o núcleo subtalâmico (STN) e o globus pallidus interno (GPi) são as modalidades mais comuns da DBS (Malek et al., 2019; Rammo et al., 2021).

Segundo o Wang et al. (2020), trabalhos experimentais no STN, mostraram que a DBS consegue interagir com as redes neurais patológicas de forma que ora estimule, ora iniba certas vias a fim de eliminar ou subjugar o circuito indesejado nas alças dos gânglios basais, esse mecanismo ficou conhecido como “bloqueio” da rede doente. A estimulação seria auxiliada por um gerador de pulso implantável (IPG), o qual produziria uma corrente elétrica, enquanto a inibição seria ocasionada por uma dissociação dos sinais de entrada e saída dos gânglios da base, resultando na interrupção do fluxo de informações anormais.

De acordo com Aum et al. (2018), em alguns experimentos a fim de identificar os alvos primários de DBS, foi concluído que os axônios, em vez dos corpos celulares, provavelmente, eram mais afetados pela estimulação elétrica. Dessa forma, a modelagem de cabos multicompartimentais, que trata a transmissão do sinal através de unidades neuronais discretas, aplicada aos neurônios de relé tálamo-cortical, revelou uma redução da atividade na região somatossensorial, mas um aumento na saída de disparo axonal, que foi encontrado para ser sincronizado com os estímulos.

3.2 Técnica cirúrgica

Durante a cirurgia, o paciente normalmente se encontra acordado, paralelamente a isso, é utilizada uma estrutura estereotáxica ajustada ao redor da cabeça desse, a qual é seguida por imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética, que integram espacialmente a estrutura a partir de um programa de software, a fim de fornecer coordenadas do cérebro e calcular possíveis trajetórias da sonda, o que auxilia na precisão do alvo (1 mm) (Pedrosa et al., 2013). Diante disso, o núcleo ventral intermediário do tálamo (VIM) é um alvo para o tremor essencial e o parkinsoniano, porém não é eficaz em outras características motoras, como bradicinesia e rigidez, por esse motivo, os alvos mais comuns são o STN e o GPi, pois eles integram mais particularidades motoras (Malek et al., 2019).

De acordo com Liu et al. (2020), comumente se obtém a verificação neurofisiológica por meio de gravação de microeletrodos (MER) no intraoperatório seguida de uma estimulação de teste de eletrodo DBS intracraniana (macroestimulação) para avaliar os benefícios e efeitos colaterais da estimulação elétrica. Com isso, é possível orientar o posicionamento final do eletrodo, a partir de avaliações da resposta clínica, como a melhora dos sintomas como rigidez, tremor e efeitos colaterais pela DBS, o que envolveria acordar o paciente da anestesia cerca de 1 ou 2 horas. Contudo, há uma divergência de literatura acerca desse despertar, pois alguns estudos mostram que não utilizar dessa técnica poderia diminuir o tempo operatório e também reduzir as chances de hemorragia cerebral profunda intraoperatória (Habets et al., 2018; İbrahimoglu et al., 2020).

Em relação aos benefícios e prejuízos das diferentes técnicas cirúrgicas, um paradoxo relevante seria a questão da vigília e sedação durante a cirurgia (Castner et al., 2018). Embora a anestesia geral ter menor probabilidade de hemorragia, a anestesia local se mostra efetiva em relação à maior precisão na colocação do eletrodo, menores complicações com a própria forma de anestesiá-lo, redução do tempo de internação hospitalar, entre outros (Mehanna et al., 2013). Além disso, segundo uma meta-análise sinalizada no estudo de Houeto et al. (2012), há uma melhora dos sintomas motores nos pacientes submetidos a STN DBS em relação a GPi DBS, no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Ou seja, a lógica de direcionar estruturas específicas dentro dos gânglios da base, como o núcleo subtalâmico (STN) ou o segmento interno do globo pálido (GPi) é fortemente apoiada pelo conhecimento atual da fisiopatologia dos gânglios da base, que é derivado de extenso trabalho experimental e que fornece a base teórica para a terapia cirúrgica na DP (Kogan et al., 2019). Em particular, o STN avançou para o alvo mundial mais utilizado para DBS no tratamento da DP, devido à melhora acentuada de todos os sintomas cardinais da doença. Além disso, as discinesias no período menstrual são reduzidas em paralelo

com uma redução acentuada da dose diária equivalente de levodopa após STN-DBS (Okun et al., 2012). O sucesso da terapia depende em grande parte da seleção dos pacientes candidatos apropriados e da implantação precisa do eletrodo de estimulação, o que requer um pré-direcionamento por imagem cuidadoso e uma extensa exploração eletrofisiológica da área-alvo (Schüpbach et al., 2015). Apesar do sucesso clínico da terapia, os mecanismos fundamentais da estimulação de alta frequência ainda não estão totalmente elucidados (Silveri et al., 2012). Há uma grande quantidade de evidências de dados experimentais e clínicos de que a frequência de estimulação representa um fator chave com relação ao efeito clínico do DBS (Abboud et al., 2014; Krack et al., 2013).

Curiosamente, a estimulação de alta frequência imita os efeitos funcionais da ablação em várias estruturas cerebrais. As principais hipóteses para o mecanismo de estimulação de alta frequência são: (1) bloqueio de despolarização da transmissão neuronal através da inativação de canais iônicos dependentes de voltagem, (2) interferência de informações pela imposição de um padrão de alta frequência acionado por estimulação eferente, (3) inibição sináptica por estimulação de aferentes inibitórios para o núcleo alvo, (4) falha sináptica por depleção de neurotransmissores induzida por estimulação. Como a hiperatividade do STN é considerada um marco funcional da DP e há evidências experimentais de excitotoxicidade glutamatérgica mediada pelo STN em neurônios da substância negra pars compacta (SNc), o STN-DBS pode reduzir o drive glutamatérgico, levando à neuroproteção. Mais estudos serão necessários para elucidar se STN-DBS realmente proporciona uma desaceleração da progressão da doença (Odekerken et al., 2013; Asahi et al., 2014).

4. Considerações Finais

O DBS é aplicado por eletrodos muito delicados e por isso não danifica nem lesa o tecido cerebral. Em vez disso, bloqueia os sinais defeituosos que causam tremores e outros sintomas. Na doença de Parkinson, pela falta de dopamina, existe dificuldade na comunicação entre as estruturas cerebrais que, em rede, controlam o movimento. Essa alteração causa hiperatividade de certos núcleos cerebrais comparados a um ruído ou interferência como ocorre na transmissão de rádio e telecomunicações. A estimulação controlada reduz essa hiperatividade e conseqüentemente retira o ruído restabelecendo a transmissão de informação neural e conseqüente retorno controle do movimento. Assim, o tratamento consiste na estimulação elétrica em diversas regiões do cérebro, por anos sem interrupção. Além disso, a corrente elétrica utilizada é muito pequena, feita em pontos estratégicos do cérebro por meio de implante dos eletrodos, que são, na sua maioria, profundos. Portanto, pode-se concluir que os pacientes com DP submetidos à técnica de estimulação cerebral profunda subtalâmica apresentam importante melhora da qualidade de vida, sendo um grande adjuvante no combate à Doença de Parkinson.

Referências

- Abboud, R. H., et al. (2014). Rastreamento de Estimulação Cerebral Profunda Abrangente e Multidisciplinar para Pacientes de Parkinson: Não há espaço para “atalhos”. *Prática Clínica de Distúrbios do Movimento*, 11 (4), 336-341.
- Asahi, N. T., et al. (2014). Impacto da estimulação subtalâmica bilateral nas funções motoras/cognitivas na doença de Parkinson. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 54 (7), 529-536.
- Aum, D. J., et al. (2021). Estimulação cerebral profunda: fundamentos e tendências futuras. Tese de Doutorado em Medicina – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1-176.
- Castner, J. E., et al. (2018). Efeitos da estimulação cerebral profunda subtalâmica na geração de substantivos/verbos e seleção de alternativas concorrentes na doença de Parkinson. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79 (6), 700-705.
- Habets, J. G. V., et al. (2018). An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 33 (12), 1834–1843.
- Houeto, V. J. L., et al. (2012). Distúrbios comportamentais, doença de Parkinson e estimulação subtalâmica. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72 (6), 701-707.
- İbrahimoglu, O., et al. (2020). The Experiences of Patients with Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease: Challenges, Expectations, and Accomplishments. *Acta Medica Academica*, 49 (11), 36–43.

- Kogan, M., et al. (2019). Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurosurgery Clinics of North America*, 30 (2), 137–146.
- Krack, A. P., et al. (2013). Seguimento de cinco anos de estimulação bilateral do núcleo subtalâmico na doença de Parkinson avançada, *The New England Journal of Medicine*, 349 (20), 1925-1934.
- Liu, Z., et al. (2020). General anesthesia versus local anesthesia for deep brain stimulation in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 97 (6), 381–390.
- Malek, N. (2019). Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurology India*, 67 (6), 968 – 978.
- Mehanna, R., et al. (2013). Estimulação cerebral profunda na doença de Parkinson. *Neurodegeneração translacional*, 2 (22), 1-9.
- Odekerken, T. V. J., et al. (2013). Núcleo subtalâmico versus estimulação cerebral profunda bilateral do globo pálido para a doença de Parkinson avançada (estudo NSTAPS): um estudo controlado randomizado. *Lancet Neurol.*, 12 (1), 37–44.
- Okun, M. S., et al. (2012). Doença de Parkinson DBS: O que, quando, quem e por quê? Chegou a hora de adaptar os alvos de DBS. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10 (12), 1847-1857.
- Pedrosa, D. J., et al. (2013). Revisão: gestão da doença de Parkinson. *Doença e Tratamento Neuropsiquiátrico*, 9 (7), 321-340.
- Ramirez-Zamora, A., et al. (2018). Globus pallidus interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease a review. *JAMA Neurology*, 75 (3), 367–372.
- Rammo, R., et al. (2021). The Need for Digital Health Solutions in Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease in the Time of COVID-19 and Beyond. *Neuromodulation*, 24 (2), 331–336.
- Schüpbach, N. V. M., et al. (2015). Estimulação do núcleo subtalâmico na doença de Parkinson: um acompanhamento de 5 anos, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76 (12), 1640-1644.
- Silveri, N. M. C., et al. (2012). Efeitos da estimulação do núcleo subtalâmico na nomeação e leitura de substantivos e verbos na doença de Parkinson. *Neuropsicologia*, 50 (8), 1980–1989.
- Wang, J., et al. (2020). Comparison of Awake and Asleep Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: A Detailed Analysis Through Literature Review. *Neuromodulation*, 23 (4), 444–450.