



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

NATHÁLIA CABRAL BERGAMASCO TORTATO

PROGRAMAÇÕES AVANÇADAS DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA EM
NÚCLEO SUBTALÂMICO PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE MARCHA E
INSTABILIDADE POSTURAL NOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON:
REVISÃO SISTEMÁTICA

CURITIBA

2023

NATHÁLIA CABRAL BERGAMASCO TORTATO

PROGRAMAÇÕES AVANÇADAS DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA EM
NÚCLEO SUBTALÂMICO PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE MARCHA E
INSTABILIDADE POSTURAL NOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON:
REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde.

Orientador(a): Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

Coorientador: Dr. Renato Puppi Munhoz

CURITIBA

2023

T699 Tortato, Nathália Cabral Bergamasco
Programações avançadas de estimulação cerebral profunda em núcleo subtalâmico para tratamento de distúrbios de marcha e instabilidade postural nos pacientes com doença de Parkinson: revisão sistemática [recurso eletrônico] / Nathália Cabral Bergamasco Tortato. – Curitiba, 2023.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive
Coorientador: Prof. Dr. Renato Puppi Munhoz

1. Doença de Parkinson. 2. Estimulação encefálica profunda. 3. Núcleo subtalâmico. 4. Marcha. I. Teive, Hélio Afonso Ghizoni. II. Munhoz, Renato Puppi. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.



TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **NATHALIA CABRAL BERGAMASCO TORTATO** intitulada: "**PROGRAMAÇÕES DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA EM NÚCLEO SUBTALÂMICO PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE MARCHA E INSTABILIDADE POSTURAL NOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO SISTEMÁTICA.**", que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 07 de Junho de 2023.

Assinatura Eletrônica

07/06/2023 18:07:58.0

RENATO PUPPI MUNHOZ

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

07/06/2023 12:27:22.0

LEONARDO ALMEIDA FRIZON

Avaliador Externo (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CAJURU)

Assinatura Eletrônica

12/06/2023 09:48:44.0

MARIANA MAGDALENA MOSCOVICH

Avaliador Externo (UNIVERSITÄTSKLINIKUM SCHLESWIG-HOLSTEIN
/ KIEL)

Assinatura Eletrônica

07/06/2023 11:44:03.0

HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho à minha doce filha Gabi, que veio ao mundo para me mostrar o amor mais verdadeiro. Não haverá projeto mais desafiador e recompensador do que lhe ver crescer com seu sorriso cativante. Você é minha razão de viver.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Fátima e Leonildo, por terem me guiado e amparado por tantas vezes ao longo dessa caminhada. Por não medirem esforços para que eu tivesse a melhor educação e oportunidades possíveis. Por serem meu porto seguro e meus exemplos em todos os âmbitos dessa vida.

Ao meu amado Alexandre, meu companheiro de vida, que sempre me apoiou e me incentivou a aceitar novos desafios, acreditando em mim quando eu mesma titubeava. Que me inspira a evoluir como profissional, pessoa e, agora, também como mãe. Amo muito você.

Ao meu irmão Bruno, que sempre foi meu exemplo de determinação e que se faz presente sempre em minha vida mesmo que distante.

Agradeço meu orientador Hélio Teive, por ter me acolhido desde minha chegada a Curitiba, me dado novos desafios e, ter dividido comigo parte de seu conhecimento sobre neurologia e medicina.

Ao meu coorientador Renato Puppi, por ter me guiado com tamanha paciência e dedicação nesse projeto. Por ter me ensinado, mesmo em diferentes fusos, tanto sobre estimulação cerebral profunda. Serei eternamente grata.

Ao meu amigo Gustavo Ribas, por ter dividido as angústias e desafios dos anos de fellowship. E, também, por encarar esse projeto comigo, realizando a leitura e a seleção dos artigos da revisão sistemática em conjunto.

Ao Professor Diancarlos Andrade por ter aceito o desafio de me auxiliar na metodologia da revisão e ter feito todas as análises estatísticas, sempre de forma tão cordial.

Agradeço a minha sócia e amiga Marina Farah, por me receber de forma tão carinhosa quando cheguei em Curitiba e ter me mostrado o encantador mundo da estimulação cerebral profunda. Por dividir comigo seu conhecimento e experiência, e agora também, os novos sonhos e desafios futuros.

Aos meus colegas de profissão e amigos Adriana Moro, Alexandre Novick e Leonardo Frizzon que me inspiram como profissionais e com os quais eu tenho a honra de dividir a empreitada da vida profissional na busca de um cuidado individualizado aos pacientes.

À minha grande amiga Fernanda Borghi, que sempre me incentivou no caminho da pesquisa e me motivou a não desistir nos momentos de desespero. Por ter nos dado

o exemplo mais puro de persistência, nos mostrando que tudo é possível e, que viver o amor ao lado dos nossos é o maior privilégio dessa vida.

“O progresso depende do nosso cérebro. A parte mais importante do nosso cérebro, aquilo que é neocortical, deve ser usado para ajudar os outros e não apenas a fazer descobertas.” (MARIE CURIE)

“O cuidado é um ato de amor e compaixão que alimenta a alma e transforma a vida.” (NELSON MANDELA)

RESUMO

Os distúrbios graves da marcha e do equilíbrio na doença de Parkinson (DP) são observados em até 80% dos pacientes em estágios avançados da doença com impacto importante sobre a qualidade de vida. Atualmente várias abordagens estão sob investigação, a fim de abordar a necessidade terapêutica dos distúrbios de marcha refratários ao tratamento dopaminérgico e à estimulação cerebral profunda convencional de núcleo subtalâmico (ECP de NST). Seu tratamento continua sendo uma das questões mais desafiadoras, em parte porque não tem sido possível definir um claro mecanismo fisiopatológico subjacente. O objetivo principal deste estudo é revisar sistematicamente a eficácia das técnicas de programação de ECP de NST no tratamento de distúrbios da marcha em pacientes com DP avançada. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Embase e Lilacs, abrangendo estudos publicados de 2008 até dezembro de 2022. A estratégia de busca levantou 621 artigos, dos quais 27 foram selecionados. Foram identificadas 5 técnicas de abordagem da ECP de NST para tratamento dos distúrbios de marcha e instabilidade postural, sendo: estimulação com baixa frequência; estimulação da porção ventral do NST com intuito de estimular concomitantemente a substância nigra; interleaving; estimulação assimétrica e um estudo sobre PW curto. A meta-análise foi possível com 18 artigos e revelou alta heterogeneidade entre os estudos, sendo que apenas a ECP com baixa frequência obteve resultado positivo, significativamente, nos desfechos escore total de UPDRS-III e FOG-Q quando os pacientes foram avaliados em associação ao efeito da terapia dopaminérgica. A estimulação com baixa frequência de NST foi a terapia com mais desfechos benéficos. Apesar dos resultados desta revisão sistemática não respaldar a elaboração de diretrizes clínicas definitivas devido a heterogeneidade entre os estudos disponíveis, a análise descritiva sugere que abordagens de estimulação não convencionais podem ser consideradas uma opção viável para pacientes com distúrbios de marcha que não apresentam resposta satisfatória à terapia dopaminérgica e aos parâmetros tradicionais de ECP de NST.

Palavras-chave: Doença de Parkinson 1; estimulação cerebral profunda 2; núcleo subtalâmico,3; distúrbios de marcha 4; congelamento de marcha 5.

ABSTRACT

Severe gait and balance disturbances in Parkinson's disease (PD) are observed in up to 80% of patients in advanced stages of the disease, with a significant impact on quality of life. Currently, several approaches are under investigation to address the therapeutic need for gait disturbances refractory to dopaminergic treatment and conventional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS). Treating these disturbances remains one of the most challenging issues, partly due to the lack of a clear underlying pathophysiological mechanism. The main objective of this study is to systematically review the efficacy of STN-DBS programming techniques in treating gait disturbances in patients with advanced PD. Searches were conducted in the PubMed, Embase, and Lilacs databases, covering studies published from 2008 to December 2022. The search strategy yielded 621 articles, of which 27 were selected. Five STN-DBS approach techniques for treating gait and postural instability disturbances were identified: low-frequency stimulation, stimulation of the ventral portion of the STN to simultaneously stimulate the substantia nigra, interleaving, asymmetric stimulation, and a study on short pulse width. Meta-analysis was possible with 18 articles and revealed high heterogeneity among the studies, with only low-frequency STN-DBS showing significantly positive results in the outcomes of total UPDRS-III score and FOG-Q when patients were evaluated in conjunction with the effect of dopaminergic therapy. Low-frequency STN stimulation was the therapy with the most beneficial outcomes. Although the results of this systematic review do not support the development of definitive clinical guidelines due to heterogeneity among the available studies, the descriptive analysis suggests that unconventional stimulation approaches may be considered a viable option for patients with gait disturbances who do not respond satisfactorily to dopaminergic therapy and traditional STN-DBS parameters.

Keywords: Parkinson's disease 1; deep brain stimulation 2; subthalamic nucleus 3; gait disturbances 4; freezing of gait 5.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA	28
FIGURA 2 – PARÂMETROS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA	31
FIGURA 3 – VISÃO GERAL DO NÚCLEO SUBTALÂMICO E ESTRUTURAS VIZINHAS.....	35
FIGURA 4 – PRISMA 2020 FLUXOGRAMA PARA NOVAS REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	47
FIGURA 5 – IDADE DOS PARTICIPANTES NOS SUBGRUPOS DE ESTUDOS OFF E ON	52
FIGURA 6 – TEMPO DE DOENÇA DE PARKINSON DOS PARTICIPANTES NOS SUBGRUPOS DE ESTUDOS OFF E ON	53
FIGURA 7 – VISÃO DAS ESTRUTURAS VENTROMEDIAIS DO NÚCLEO SUBTALÂMICO	60
FIGURA 8 – PARADIGMAS DE ESTIMULAÇÃO: <i>INTERLEAVING</i>	62
FIGURA 9 – ESTIMULAÇÃO <i>INTERLEAVING</i>	63
FIGURA 10 – DESFECHO UPDRS-III TOTAL NO SUBGRUPO ON.....	66
FIGURA 11 – DESFECHO FOG-Q NO SUBGRUPO ON	67
FIGURA 12 – FLUXOGRAMA PARA ABORDAGEM DOS DISTÚRBIOS DE MARCHA E EQUILÍBRIO NA DOENÇA DE PARKINSON COM ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA EM NÚCLEO SUBTALÂMICO	74

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA COM BASE NO ACRÔNIMO PICO.....	43
QUADRO 2 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA COM A FERRAMENTA NOS	48

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	50
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DAS INTERVENÇÕES E DESFECHOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	54
TABELA 3 – ANÁLISE DESCRITIVA DOS DESFECHOS DE CADA ESTUDO	71

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

CGI	- <i>Clinical Global Impression</i>
CM	- Congelamento de marcha
DBS	- <i>Deep brain stimulation</i>
DCSR	- Distúrbio Comportamental do Sono REM
DP	- Doença de Parkinson
FoG	- <i>Freezing of gait</i>
GPi	- Globo pálido interno
GPLs	- Geradores de padrão locomotor central
HFS	- <i>High Frequency stimulation</i> (estimulação de alta frequência)
LEDD	- <i>L-dopa equivalent daily dose</i> (dose equivalente dopaminérgico diário)
LFS	- <i>Low Frequency stimulation</i> (estimulação de baixa frequência)
MICC	- <i>Multiple independent current-controlled technology</i>
MSS	- <i>Multi Stim Set</i>
NC	- Núcleo cuneiforme
NMDA	- N-metil-D-aspartato
NPP	- Núcleo pedúnculo pontino
NST	- Núcleo subtalâmico
PDQ-39	- <i>Parkinson's Disease Questionnaire</i>
PSP	- Paralisia supranuclear progressiva
PW	- <i>Pulse width</i> (largura de pulso)
RLM	- Região locomotora do mesencéfalo
SNr	- Substância nigra pars reticulata
SWS	- <i>Stand-Walk-Sit Test</i>
TEED	- <i>Total electrical energy delivered</i> (energia elétrica total entregue)
TUG	- <i>Timed Up and Go Test</i>
UPDRS	- <i>Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	DISTÚRBIOS DA MARCHA E INSTABILIDADE POSTURAL NA DOENÇA DE PARKINSON	19
1.1.1	Festinação	20
1.1.2	Congelamento de marcha	20
1.1.3	Quedas e instabilidade postural	22
1.1.4	Fisiopatologia dos distúrbios de marcha	23
1.1.5	Tratamento dos distúrbios da marcha e instabilidade postural.....	25
1.2	ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NA DOENÇA DE PARKINSON	27
1.3	OBJETIVOS	32
1.3.1	Objetivo geral	32
1.3.2	Objetivos específicos.....	32
1.4	JUSTIFICATIVA.....	32
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	34
2.1	NÚCLEO SUBTALÂMICO	34
2.1.1	Efeitos da estimulação cerebral profunda em núcleo subtalâmico	36
2.2	EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA CONVENCIONAL EM NÚCLEO SUBTALÂMICO NA MARCHA E EQUILÍBRIO	39
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	43
3.1	PERGUNTA DA PESQUISA	43
3.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	44
3.3	BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	44
3.4	ESTRATÉGIA DE PESQUISA.....	44
3.5	SELEÇÃO DE ESTUDO.....	45
3.6	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA.....	45
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
4	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	46
4.1	SELEÇÃO DE ESTUDOS	46
4.2	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA.....	47
4.3	PARTICIPANTES	49
4.4	INTERVENÇÕES	54

4.4.1	Estimulação cerebral profunda de baixa frequência.....	57
4.4.2	Estimulação da porção ventral do núcleo subtalâmico (estimulação concomitante da substância nigra).....	60
4.4.3	Estimulação <i>interleaving</i>	62
4.4.4	Estimulação cerebral profunda assimétrica.....	63
4.4.5	Estimulação com PW curto.....	64
4.5	META-ANÁLISE.....	65
4.6	DISCUSSÃO.....	68
4.6.1	Fluxograma para programação de ECP de NST para distúrbios de marcha e equilíbrio.....	72
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
	REFERÊNCIAS.....	76
	ANEXO 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS PUBMED..	88
	ANEXO 2 – ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS EMBASE..	90
	ANEXO 3 – ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS LILACS	92

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum após a doença de Alzheimer (Kalia & Lang, 2015), caracterizada pela associação de sintomas motores e não motores. Foi descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817 e melhor caracterizada por Jean-Martin Charcot. É incomum em pacientes jovens abaixo de 50 anos de idade, com prevalência de aproximadamente 0,5 a 1% entre aqueles de 65 a 69 anos, atingindo pico entre 85 e 89 anos de idade com prevalência em torno de 1-3% entre as pessoas acima de 80 anos (Armstrong & Okun, 2020). Estima-se que em 2040 cerca de 12 milhões de pessoas ao redor do mundo serão portadoras de DP (Dorsey & Bloem, 2018).

Trata-se de uma doença com etiologia multifatorial e, embora uma pequena proporção de pacientes com DP tenha uma causa monogênica, a maioria dos casos provavelmente não está associada a uma anormalidade genética específica. Em vez disso, é provável que o risco de DP seja em parte determinado por uma combinação de fatores de suscetibilidade poligênica. As influências ambientais também podem contribuir para o risco de DP, embora a relação entre o desenvolvimento da doença e fatores externos como exposição a pesticidas continue sendo mal compreendida.

A DP, do ponto de vista patológico, é caracterizada pela perda da inervação dopaminérgica nigro-estriatal, embora a neurodegeneração não se limite apenas aos neurônios dopaminérgicos da *substantia nigra* (SNr), mas também envolve células localizadas em outras regiões incluindo o déficit de sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. O marcador patológico da DP é o corpo de Lewy, uma inclusão neuronal que consiste em grande parte de agregações de proteína, principalmente, de α -sinucleína. Acredita-se que outros processos estejam envolvidos, com vários estudos sugerindo que o acúmulo anormal de proteínas, disfunção mitocondrial e neuroinflamação desempenha um papel no início e na progressão da DP. No entanto, a relação entre esses caminhos ainda não está clara (Kalia & Lang, 2015).

O modelo mais citado para explicar a progressão neuropatológica da DP é a hipótese de Braak (Braak et al., 2003). Com base nos padrões de depósito de corpos de Lewy, esse grupo concluiu que o processo degenerativo na DP começa nas regiões caudais do tronco cerebral, progredindo no sentido caudo-rostral em

uma sequência cronologicamente previsível de seis estágios. O primeiro estágio de DP envolve depósito em núcleo olfatório anterior e núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo e vago. O estágio 2 consiste em envolvimento bulbo-pontino (núcleo da rafe, núcleo reticular gigantocelular e do complexo lócus ceruleus). Nessas fases, os pacientes são considerados assintomáticos ou pré-sintomáticos, embora possam apresentar algumas características não motoras precoces, principalmente autônomas (por exemplo, constipação), olfativa e disfunções relacionadas ao sono. No estágio 3 existe comprometimento da parte compacta da SNr do mesencéfalo. Nesta fase, a patologia também se estende ao lócus coeruleus e à amígdala, atingindo posteriormente o córtex límbico temporal no estágio 4. Durante as etapas 3 e 4, as características motoras típicas da DP começam a se manifestar. Finalmente, durante as etapas 5 e 6, a característica principal é o envolvimento de todas as áreas de neocórtex, incluindo o córtex pré-frontal e as áreas sensoriais e motoras primárias. Clinicamente, acredita-se que isso se traduza em DP grave com problemas significativos de marcha e demência.

As características clínicas historicamente associadas à DP são a combinação de bradicinesia e mais um dos sinais motores cardeais (tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural). As manifestações motoras da DP são consequentes à perda progressiva de neurônios da parte compacta da SNr. A degeneração nesses neurônios é irreversível e resulta na diminuição da produção de dopamina, acarretando alterações funcionais no circuito dos núcleos da base. Uma vez que a progressão neuropatológica resulta na perda de aproximadamente metade das células na SNr, os sinais motores e sintomas da DP aparecem.

No entanto, a DP também está associada a diversos sintomas não motores que muitas vezes precedem os sintomas motores constituindo a fase pré-motora ou prodrômica que pode surgir entre 12 e 14 anos antes do diagnóstico (Postuma et al., 2012). Sintomas prodrômicos estão associados à patologia cerebral da DP inicial, período durante o qual a neurodegeneração começou, mas os sinais motores que permitem o diagnóstico clássico ainda não estão definidos. Com o surgimento da neurodegeneração no sistema nervoso autônomo periférico e/ou no bulbo olfatório, espalhando-se pelo sistema nervoso central afetando as estruturas do tronco cerebral inferior antes de envolver a SNr como proposto por Braak et al. (Braak et

al., 2003), podemos explicar a presença de tais sintomas em pacientes com DP antes do início dos sintomas motores.

Os sintomas sensitivos incluem hiposmia (ocorrendo em mais de 90% dos indivíduos com DP), distúrbios visuais (22%-78%), disfunção somatossensorial e dor (30%-85%). Os sintomas autonômicos incluem constipação, hipotensão ortostática e disfunção urinária (por exemplo, noctúria, urgência e aumento de frequência urinária), cuja ocorrência aumenta com a progressão da doença. Sintomas neuropsiquiátricos incluem ansiedade (60%), apatia (60%) e depressão (35%) (Armstrong & Okun, 2020; Kalia & Lang, 2015).

Esses sintomas não são específicos da DP, mas quando ocorrem, indicam um risco maior de diagnóstico subsequente (Berg et al., 2015). O distúrbio comportamental do sono REM (DCSR), particularmente se identificado na polissonografia, está fortemente associado a esse aumento. Mais de 90% dos indivíduos com DCSR idiopático eventualmente desenvolve uma doença neurodegenerativa relacionada à alfa-sinucleína, geralmente DP ou uma condição relacionada (demência com corpos de Lewy ou atrofia de múltiplos sistemas) (Galbiati et al., 2019). Estima-se que 30% a 50% dos parkinsonianos têm DCSR (Howell & Schenck, 2015). Demonstrações diretas de valor preditivo variam entre as manifestações, mas há evidências de que a hiposmia, DCSR, constipação e depressão são potenciais marcadores prodrômicos. Com base na prevalência das manifestações em doenças precoces, a sensibilidade máxima provavelmente está presente para hiposmia (80%-90% afetada), seguida por disfunção autonômica (50%-80%, dependendo do marcador) e DCSR (40%). Com a provável exceção do DCSR (até 65% de risco), a especificidade de todos os marcadores de sintomas clínicos é provavelmente baixa (Postuma et al., 2012).

Evidências crescentes sugerem que a DP pode apresentar-se em subtipos heterogêneos que levam às implicações no diagnóstico, no prognóstico e na resposta esperada ao tratamento. A classificação inicial, focada em características motoras (Fereshtehnejad & Postuma, 2017; Thenganatt & Jankovic, 2014), recentemente foram complementadas por abordagens de agrupamento baseadas também nos sintomas não motores (Fereshtehnejad & Postuma, 2017). Uma classificação consiste em 3 grupos na DP: predominantemente motor leve (com início em idade mais jovem, sintomas motores sutis, progressão lenta, boa resposta

à medicação); intermediário (idade intermediária no início, resposta moderada a boa aos medicamentos); difuso/maligno (sintomas motores básicos acompanhados de DCSR, comprometimento cognitivo leve, hipotensão ortostática, resposta insuficiente ao levodopa e progressão rápida) (De Pablo-Fernández et al., 2019; Fereshtehnejad et al., 2017). Desses, a forma predominante motora leve é a mais comum (49%-53%), seguida pela forma intermediária (35%-39) (De Pablo-Fernández et al., 2019; Fereshtehnejad et al., 2017). Ainda permanece incerta se essa classificação é a melhor abordagem, além de que indivíduos com DP não são categorizados rotineiramente na prática clínica. Dessa forma, deve-se reconhecer que existem diversas apresentações da DP e essas categorias podem ser úteis para o aconselhamento de portadores em relação à variabilidade nos sintomas, responsividade dos medicamentos e progressão.

À medida que a doença progride os sintomas motores pioram associado ao início de complicações adicionais e à terapia dopaminérgica de longo prazo. Em um estágio avançado da doença, sintomas motores e não motores podem se tornar resistentes aos medicamentos atuais. Os principais tipos de complicações motoras do tratamento com levodopa são as flutuações do rendimento terapêutico (como deterioração do fim de dose ou *wearing-off* e fenômeno ON/OFF) e as discinesias. O *wearing-off* é o tipo mais comum de flutuação motora e caracteriza-se basicamente pelo encurtamento do efeito do levodopa, o que é atribuído à capacidade progressivamente decrescente de armazenagem da dopamina nas vesículas sinápticas pelos neurônios dopaminérgicos acometidos. Pode começar no primeiro ano de tratamento, entretanto é mais comum após 3 ou 4 anos de DP.

O fenômeno ON/OFF ocorre quando o paciente passa bruscamente de períodos de completa imobilidade (período OFF) para um estado de mobilidade, muito frequentemente acompanhado de discinesias (período ON). Os períodos de OFF melhoram com a próxima dose de medicação e podem ocorrer dentro de 2 anos após o início do levodopa, mas sua prevalência aumenta ao longo do tempo. Estão associados à incapacidade funcional e podem incluir sintomas motores e não motores (Chou et al., 2018).

Por fim, as discinesias podem manifestar-se como qualquer tipo de movimento anormal como coreia, atetose, distonia, discinesia orofacial e mioclonia. Estima-se que 40% dos indivíduos com DP experimentam discinesias após 4 a 6

anos de tratamento com levodopa, tipicamente em pico de dose (Ahlskog & Muentner, 2001). Embora a discinesia seja grave em apenas 3% dos indivíduos com DP tratada com levodopa (11% dos indivíduos com discinesias), a presença da mesma exige alterações de medicamentos em mais de 60% dos indivíduos com essa característica, devido a constrangimento ou interferência na funcionalidade das atividades diárias (Turcano et al., 2018).

Sintomas não motores são comuns no início da DP, mas também progridem e se tornam mais desafiadores de gerenciar. Eles têm um impacto significativo na qualidade de vida e na independência dos pacientes e, contribuem fortemente para a incapacidade física prevendo admissão em casas de acolhimento (Martinez-Martin et al., 2011). Sintomas autonômicos podem ser difíceis de tratar como hipotensão ortostática causando problemas significativos. A probabilidade acumulada de demência na DP é de 46% aos 10 anos (Williams-Gray et al., 2013), ocorrendo em 83% dos pacientes após 20 anos de diagnóstico (Iranzo et al., 2013). A psicose ocorre em aproximadamente 40% dos indivíduos com DP, geralmente em estágios avançados.

A DP avançada é caracterizada por períodos de OFF graves, discinesias, comprometimento cognitivo, apatia, alucinações, sonolência diurna excessiva, disfunção autonômica, disfagia moderada a grave, disartria moderada a grave, deficiências posturais e de equilíbrio, congelamento da marcha (breves episódios repentinos em que uma pessoa é incapaz de mover os pés para a frente apesar de tentar andar), quedas recorrentes e incapacidade que requerem ajuda para atividades de vida diária. Tais sintomas avançados geralmente têm pouco ou nenhum benefício com a terapia com levodopa porque as alterações que causam a disfunção estão fora das vias dopaminérgicas (Luquin et al., 2017). A progressão esperada é variável. Em uma avaliação clínico-patológica dos 3 subtipos propostos, o grupo difuso/maligno teve tempo médio desde o diagnóstico até o primeiro marco (como quedas regulares, dependência de cadeira de rodas, demência ou institucionalização) de 3,5 anos, em comparação com 8,2 anos para a forma intermediária e 14,3 anos para a forma predominante motora leve (De Pablo-Fernández et al., 2019).

1.1 DISTÚRBIOS DA MARCHA E INSTABILIDADE POSTURAL NA DOENÇA DE PARKINSON

Na DP, os distúrbios da marcha estão entre os sintomas mais incapacitantes porque limitam significativamente a mobilidade e, muitas vezes, resultam em quedas e lesões associadas. Além disso, a taxa de ocorrência e gravidade aumentam progressivamente (Nonnekes et al., 2015; Shoushtarian et al., 2011).

O comprometimento da marcha é uma condição em evolução e diferentes padrões de distúrbios de marcha podem ser detectado ao longo da progressão da doença, como: amplitude reduzida do balanço pendular do braço durante a marcha, redução do ritmo da locomoção, baixa velocidade, comprimento de passo reduzido, passos curtos e hesitantes (festinação), aumento do componente da marcha com suporte em dois membros, aumento da inclinação do tronco, fragmentação de curvas (em bloco), hesitação no início da marcha, congelamento da marcha e redução do equilíbrio e do controle postural (Shah et al., 2020).

Alterações específicas precoces incluem amplitude reduzida do balanço do braço, redução da velocidade da marcha e maior assimetria entre os membros. Embora algumas medidas cinéticas sejam ocasionalmente alteradas em indivíduos na fase inicial, a lentidão anormal da marcha é o único sintoma que tem sido consistentemente relatado em comparações com grupos entre indivíduos saudáveis e pacientes com DP (Ebersbach et al., 2013).

Contração muscular prejudicada, rigidez e instabilidade postural contribuem para a redução da propulsão do membro dianteiro, que, por sua vez, pode afetar negativamente a velocidade e o comprimento do passo. Em particular, o comprimento do passo reduzido parece ser uma característica específica da marcha na DP (Yang et al., 2008). Observações baseadas em sensores mostraram que o aumento na variabilidade da marcha reflete o aumento de sua instabilidade, que pode ser detectada no início da doença e pode ser um marcador útil da progressão da DP (Baron et al., 2018).

Em estágios mais avançados, os distúrbios de marcha muitas vezes tornam-se cada vez mais complexos, incluindo virada em bloco, festinação e desequilíbrio; contribuindo com a incapacidade e diminuição da qualidade de vida. Na maioria dos pacientes com DP avançado, nem distúrbios de marcha nem problemas de equilíbrio

podem ser suficientemente controlados pelo tratamento medicamentoso ou estimulação cerebral profunda (ECP). A falta de receptividade à medicação dopaminérgica sugere o envolvimento de vias não dopaminérgicas responsáveis pelo controle da marcha e equilíbrio.

1.1.1 Festinação

A festinação durante a caminhada é clinicamente definida como passos pequenos e rápidos na tentativa de manter o centro de gravidade entre os pés enquanto o tronco está inclinado para a frente involuntariamente (Grabli et al., 2013). Pode preceder um episódio de congelamento, com o pisar tornando-se rapidamente mais curto e mais rápido até culminar em um bloqueio completo da marcha.

1.1.2 Congelamento da marcha

O congelamento da marcha (CM) foi definido como uma ruptura transitória episódica da marcha que normalmente dura alguns segundos e está associado a uma sensação única: os pacientes sentem que seus pés estão colados ao chão, fazendo com que eles permaneçam no lugar, apesar de fazer um esforço significativo para superar o bloqueio motor e seguir em frente (Bloem et al., 2004; Giladi & Nieuwboer, 2008; Grabli et al., 2013).

Vários tipos de CM foram descritos, acompanhados por fenômenos característicos, como hesitação inicial e congelamento no alvo. Existem três tipos com base no padrão de movimento das pernas: (i) arrastar os pés com passos curtos, (ii) tremor no local e (iii) acinesia completa, sendo que a acinesia completa é menos comum do que os outros tipos (Schaafsma et al., 2003). Embora a maioria dos casos de CM ocorra quando o efeito da medicação está diminuído, e seja aliviado com a administração de dopamina, existem tipos menos comuns, como o CM "pseudo-ON", que ocorre durante um estado aparentemente de resposta à medicação, mas melhora com dopamina adicional, e o verdadeiro CM em estado de resposta à medicação, que é induzido pela estimulação dopaminérgica (Espay et al., 2012). É importante destacar que há pouca evidência para explicar a fisiopatologia subjacente a esses subtipos, e é aconselhável evitar especulações excessivas.

O CM não é específico de DP, pode ser também encontrado em outros distúrbios degenerativos como PSP, atrofia de múltiplos sistemas e demência com corpúsculos de Lewy; assim como em lesões focais de várias estruturas cerebrais (tronco cerebral, gânglios da base, área motora suplementar e regiões subcorticais dos lobos frontais) (Grabli et al., 2013). Na DP está associado com a gravidade da doença e o tratamento com levodopa a longo prazo, embora possa ocorrer no início do curso e em pacientes não tratados.

No estudo DATATOP (Giladi et al., 2001), ensaio clínico conduzido na década de 1980 com o objetivo de avaliar a eficácia de selegilina (inibidor da monoaminoxidase B) e a suplementação de tocoferol (vitamina E) que envolveu pacientes com DP em estágio inicial e foi conduzido por um período de 10 anos, o CM foi pouco frequente (7,1%) e raramente levou a quedas na fase inicial de DP; sua frequência, porém, subiu para 23,6% após 18 meses de observação. Tal estudo também evidenciou que CM acomete aproximadamente um quarto dos pacientes após 4 anos de DP, sendo que o risco de desenvolver foi aumentado em pacientes que iniciaram a doença com distúrbios de marcha e instabilidade postural, rigidez, bradicinesia e alteração de fala. Em contraste, tremor na fase inicial diminuiu consideravelmente o risco de CM subsequente. No final do acompanhamento, CM não estava mais associado com acinesia e hipertonia, mas correlacionado com outros sinais axiais (como alteração de fala e desordem de equilíbrio) sugerindo que esses sintomas são, no mínimo, parcialmente, independente da acinesia (Giladi et al., 2001).

Quando o CM ocorre durante a iniciação da marcha, caracteriza-se por ajustes posturais antecipatórios repetidamente ineficazes e leva a uma falha de iniciação da marcha e, às vezes, à queda. Também pode ocorrer enquanto os pacientes estão andando, quando há uma diminuição abrupta do comprimento do passo e aumento da frequência de passo com variabilidade passo-a-passo que precedem um completo bloqueio da marcha e quedas. Outra característica importante é a ocorrência de um tremor rápido e irregular nos joelhos (Moore et al., 2008). O congelamento da marcha é muitas vezes desencadeado por circunstâncias características como uma meia volta, um obstáculo ou espaços com uma passagem estreita (como passar por uma porta), estímulos visuais ou auditivos inesperados; assim como fadiga, situações estressantes, ansiedade e, geralmente, melhora com

estímulos visuais (por exemplo, marcas no chão) ou sinalização auditiva (sons rítmicos).

Paradoxalmente, correr e pedalar são realizadas mais facilmente do que a marcha habitual. O congelamento também é observado em outros planos motores, como em tarefas motoras bimanuais repetitivas (por exemplo, escrita) ou durante o discurso. De acordo com este conceito, CM pode ser visto como uma forma extrema de acinesia.

1.1.3 Quedas e instabilidade postural

Em pacientes com DP, as quedas induzem um risco aumentado de mortalidade e morbidade principalmente relacionadas a fraturas no quadril e lesões na cabeça. São, portanto, uma fonte de grande incapacidade que leva à dependência, institucionalização, má qualidade de vida e medo residual de cair. A incidência de quedas em DP é variável entre os diferentes estudos disponíveis, com risco de 51-68% de queda por ano em pacientes com DP (Grabli et al., 2013). Em pesquisas prospectivas, a incidência de quedas em pacientes com DP durante um acompanhamento de 1 ano foi quase 70%, e quedas recorrentes ocorreram em aproximadamente 50% (Bloem et al., 2004; Moore et al., 2008). Os fatores de risco para quedas são histórico de queda anterior, medo de cair, duração da DP e gravidade, postura anormal, comprometimento cognitivo, diminuição do balanço do braço (uni ou bilateral), presença de discinesia e tratamento antiparkinsoniano (Kerr et al., 2010).

Quedas ocorrem principalmente durante as mudanças de postura, em particular durante uma meia curva ou enquanto realizam atividades que requerem uma dupla demanda de tarefas (cognitiva ou motora) (Grabli et al., 2013). Para realizar duas tarefas ao mesmo tempo, um paradigma conhecido como interferência de dupla tarefa, é particularmente complexo em pacientes com DP por causa de dois efeitos independentes influenciando a marcha: o primeiro é uma redução no desempenho da marcha associada à idade e não relacionada com patologia, e o segundo é um efeito específico da DP devido a um déficit de coordenação de dupla tarefa interferindo com o controle postural. Este último sugere redução da estabilidade e capacidade de adaptação dos pacientes com DP sob condições de dupla tarefa (Rochester et al., 2014). Os resultados do balanço do braço fornecem

uma medida sensível de declínio na função de marcha na DP sob condições de dupla tarefa. Por outro lado, um dos recursos mais representativos de marcha parkinsoniana, a velocidade reduzida, não é específico da doença (Mirelman et al., 2019).

Por fim, alguns autores relataram déficits proprioceptivos e vestibulares em DP, que podem participar da ocorrência de distúrbios do equilíbrio (Jacobs et al., 2006). À beira leito a instabilidade postural é avaliada rotineiramente com o teste de retropulsão (*pull test*, item 30 da UPDRS parte III). No entanto, a variabilidade existe em sua execução e a reprodutibilidade é baixa, bem como sua sensibilidade à detecção precoce (Munhoz & Teive, 2014; Munhoz et al., 2004). Além disso, o resultado dos testes clínicos para instabilidade postural não está relacionado ao risco de quedas (Wood et al., 2002).

1.1.4 Fisiopatologia dos distúrbios de marcha

As redes neuronais envolvidas na locomoção têm sido extensivamente estudadas em animais. Elas são hierarquicamente organizadas e incluem: (i) os níveis mais baixos da rede, incluindo o sistema musculoesquelético e o sistema nervoso periférico; (ii) em nível espinhal os geradores de padrão locomotor central (GPLs) compostos por grupos organizados de interneurônios gerando atividade motora rítmica automática e alternada dos membros (padrão motor básico para pisar); (iii) várias áreas locomotoras localizadas em diferentes níveis no tronco cerebral que controlam os GPLs, e são caracterizadas por sua capacidade de produzir ação locomotora quando eletricamente ou farmacologicamente estimuladas. Estas são a região locomotora do NST, a RLM e o tegmento pontino caudal. A RLM, localizada na formação reticular e composta pelo núcleo pedúnculo pontino (NPP) e núcleo cuneiforme (NC), é a área locomotora conhecida por ser a mais relevante em DP; (iv) finalmente essas áreas locomotoras são moduladas por sistemas de controle de nível mais alto, incluindo o dopaminérgico e outros sistemas modulatórios, os gânglios da base e o córtex pré-frontal (por meio de um feedback via sistemas sensoriais aferentes: os sistemas somestésico, vestibular e visual) (Grabli et al., 2013).

A fisiopatologia subjacente aos distúrbios da marcha na DP, em particular no CM, é complexa e envolve disfunção de várias estruturas supraespinais na rede locomotora, incluindo os gânglios da base. O grau de disfunção dos gânglios da base em um indivíduo com DP não é igualmente distribuído em toda a rede locomotora, a perda da inervação dopaminérgica é maior no putâmen posterior (Okun, 2012), uma região que está associada ao controle do comportamento automatizado. Em contraste, a inervação dopaminérgica no estriado rostromedial, uma região que está principalmente envolvida na produção de movimentos direcionados a metas, é relativamente poupada (Ferraye et al., 2008). Traduzida para marcha, isso significa que pacientes com DP podem ter dificuldades para andar de forma automática (ou seja, sem prestar atenção conscientemente a ela). Como consequência, os pacientes devem confiar progressivamente em um controle direcionado a metas de sua marcha. Esse controle é possível na presença de um claro estímulo externo, visto que os pacientes encontram dificuldade em gerar movimentos internos (ou seja, produzir movimentos idênticos na ausência de uma sugestão externa) (Lin et al., 2020).

Associado aos distúrbios dos gânglios da base, disfunções em outras partes da rede locomotora, incluindo regiões corticais (como córtex frontal envolvido com função executiva), tronco cerebral e mesencéfalo, também contribuem para distúrbios da marcha na DP. Vários estudos têm mostrado que a RLM está implicada no controle da marcha e equilíbrio em mamíferos e na locomoção em humanos. Mais especificamente, a disfunção colinérgica do NPP, localizado na RLM, provavelmente desempenha um papel crucial no aparecimento de sintomas axiais em DP. Estudos pós-morte mostraram que o grau de perda neuronal colinérgica dentro do PPN em pacientes com DP está correlacionada com o nível de perda dopaminérgica e, principalmente, com a ocorrência de quedas. Outros sistemas neuronais, incluindo o lócus coeruleus, o núcleo da rafe, o cerebelo e o córtex cerebral, também podem estar envolvidos (Grabli et al., 2013).

O comprometimento da marcha em níveis mais altos da rede locomotora pode resultar da disfunção da via indireta córtex pré-frontal-núcleo subtalâmico-núcleo pedunculopontino, como descrito para pacientes com PSP. Em contraste, a via locomotora direta e estereotipada do córtex motor primário para a medula espinal e cerebelo mostra aumento da atividade nesses pacientes (Ebersbach et al., 2013; Zwergal et al., 2013).

O declínio cognitivo, a falta de atenção e a sonolência diurna excessiva podem influenciar negativamente a marcha e o equilíbrio. Essas características estão comumente presentes em estágios avançados da DP e estão relacionados ao depósito de corpos de Lewy e ao acúmulo β -amilóide mais pronunciado no córtex (Müller et al., 2013). Na DP expressões volitivas e emocionais dos processos de movimento são seriamente afetadas, além da perturbação dos processos de movimento automático, como ajuste do tônus muscular postural antes da iniciação da marcha e movimentos rítmicos durante a caminhada. Esses pacientes também sofrem de rigidez muscular e instabilidade postural, o que também pode causar redução da capacidade de adaptação da caminhada a diversos ambientes. Estudos neurofisiológicos e clínicos têm sugerido a importância das conexões basais gânglios com o córtex cerebral e o sistema límbico na expressão de comportamentos volitivos e emocionais.

Os mecanismos cerebrais subjacentes do CM não foram completamente elucidados, mas alterações observadas durante a análise fisiológica da marcha podem fornecer pistas importantes. Alterações do ritmo e da simetria da marcha, assim como da coordenação bilateral na pisada são observado em pacientes com DP com episódios de CM no período ON (Plotnik & Hausdorff, 2008). O papel dos estímulos perceptivos (como portas) como gatilho para CM também sugere que um defeito perceptivo pode contribuir para o prejuízo motor.

1.1.5 Tratamento dos distúrbios da marcha e instabilidade postural

Distúrbios da marcha representam um desafio relevante em DP porque a resposta a longo prazo à medicação dopaminérgica e à ECP do NST não é satisfatória para a maioria dos pacientes. A otimização do regime de drogas dopaminérgicas permanece a principal opção de tratamento. Em estágios iniciais, a marcha é muitas vezes consideravelmente melhorada pela suplementação de dopamina com medicações como levodopa e agonistas dopaminérgicos. Entretanto, distúrbios de marcha complexos em estágios avançados de DP são, muitas vezes, muito menos responsivos ao tratamento farmacológico padrão. Em pacientes com flutuações de resposta, distúrbios complexos da marcha podem ocorrer exclusivamente no estado de OFF ou durante ambos períodos ON e OFF. Em uma

pequena proporção de pacientes, CM só ocorre no estado ON, esses pacientes experimentam deterioração da marcha, apesar do melhor controle de outros sintomas motores (Espay et al., 2012).

Em todos os casos, testes com terapia dopaminérgica são o primeiro passo para o tratamento farmacológico dos distúrbios de marcha. Ainda não há estabelecido uma estratégia de tratamento para problemas de marcha refratários à estimulação dopaminérgica.

Conforme a sugestão de que estes distúrbios de marcha complexos aparecendo no estágio avançado da doença baseiam-se no envolvimento de sistemas não dopaminérgicos, diferentes abordagens terapêuticas foram estudadas, incluindo:

1. Metilfenidato. O potencial terapêutico do metilfenidato tem sido investigado, visto sua ação inibitória nos transportadores de dopamina e noradrenalina pré-sinápticos, particularmente no estriado e córtex pré-frontal (Moreau et al., 2012).
2. Memantina. A depleção dopaminérgica induz uma hiperatividade glutamatérgica no cérebro em geral, mas particularmente no NST cujas vias eferentes projetam-se para o NPP. É sabido que a memantina diminui essa hiperatividade glutamatérgica nos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e tem mostrado melhorar a locomoção em ratos. Em um estudo que avaliou o impacto da droga nos sintomas axiais em DP avançado, apenas efeitos leves sobre força muscular axial foram revelados, sem melhoria do equilíbrio e estabilidade postural (Moreau et al., 2013).
3. Anticolinesterásicos. A perda de neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert e no NPP em pacientes com DP, e em suas projeções para o lobo frontal contribuí para a deterioração da cognição. Tal deficiência colinérgica pode impactar direta e negativamente o equilíbrio e, ao prejudicar a atenção, contribuir para aumento do risco de quedas como observado em pacientes com demência e pacientes idosos expostos à medicação anticolinérgica. Em um estudo randomizado e controlado, 23 pacientes com DP apresentaram uma redução de aproximadamente 25% na frequência de quedas com o uso de donepezila 10mg/dia. No entanto, este efeito parecia ser atribuído

principalmente a um subgrupo de pacientes com quedas muito frequentes (Chung et al., 2010).

Por fim, os programas de reabilitação voltados à marcha e ao equilíbrio são amplamente utilizados na prática clínica com boa resposta. Com uma abordagem que visa estratégias compensatórias, principalmente envolvendo pistas sensoriais para melhorar a hipocinesia da marcha e CM, assim como técnicas para restaurar o comportamento motor deficiente, incluindo a iniciação e a amplitude dos passos. O exercício pode também reduzir a frequência de quedas (Ebersbach et al., 2013).

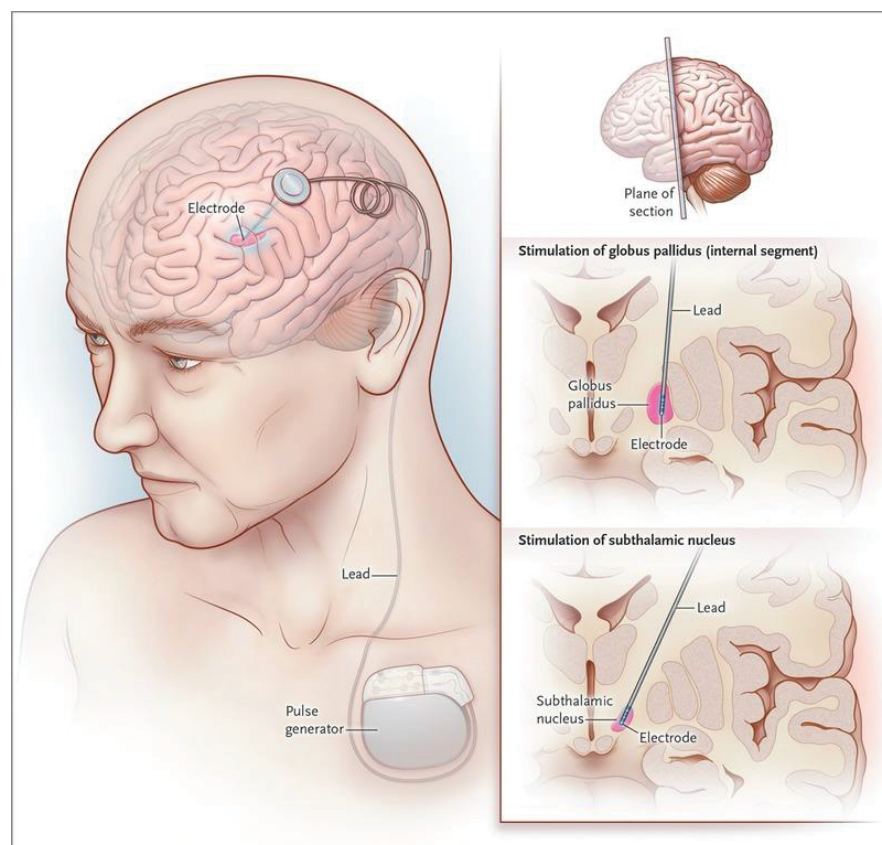
1.2 ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NA DOENÇA DE PARKINSON

O tratamento cirúrgico para a DP teve sua origem antes da introdução do levodopa, por meio de cirurgias ablativas, e ressurgiu após a era medicamentosa devido às dificuldades encontradas no manejo clínico de certos pacientes. Essa retomada foi impulsionada pelo avanço das técnicas cirúrgicas, maior compreensão da fisiopatologia da doença e do circuito dos núcleos da base. A ECP é um tratamento cirúrgico amplamente estabelecido e eficaz quando indicado corretamente para a DP. Inicialmente, foi historicamente utilizada para localizar a área a ser lesada em um alvo funcional específico e, posteriormente, evoluiu para se tornar um procedimento alternativo, ajustável e reversível em relação à cirurgia ablativa. Em contraste com tais técnicas de lesão de fibras palidofugais ou núcleos talâmicos, as vantagens da ECP são adaptabilidade para cada paciente levando em consideração suas queixas que variam ao longo da progressão da doença, reversibilidade, menos dano tecidual e a opção de realizar cirurgia bilateral sem um aumento significativo de efeitos adversos (Hartmann et al., 2019).

A ECP é composta por um gerador de pulso, cabos de extensão e um par de eletrodos (Vide Figura 1). O sistema é gerenciado através de uma programadora que atua no gerador de pulso por telemetria. O princípio básico do funcionamento da ECP é de que o corpo do neurônio e seus axônios são excitáveis por meio de um estímulo elétrico. Estudos teóricos e eletrofisiológicos forneceram evidências de que os mecanismos subjacentes da ECP são bastante mediados pela ativação dos axônios, enquanto os corpos dos neurônios são menos propensos a serem

excitados por causa do maior limiar de ativação (McIntyre et al., 2004). O estímulo elétrico funcionará à medida que for capaz de despolarizar a membrana neuronal e assim gerar ou modular um potencial de ação. A maioria dos potenciais de ação surge na origem do axônio (cone de implantação), sua propagação obedece ao princípio do “tudo ou nada” (vencer o limiar do potencial de membrana) e, no geral, segue o fluxo do cone de implantação para as terminações axonais (denominado sentido ortodrômico). Pode haver um potencial de ação que se propague em direção inversa, do axônio para o corpo do neurônio (sentido antidrômico).

FIGURA 1 – SISTEMA DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA



FONTE: Okun et al.(2012)

A estimulação, possivelmente, causaria um efeito inibitório sobre o corpo neuronal (teoria inibitória) e um efeito excitatório sobre as fibras (teoria excitatória). Acredita-se que a ativação antidrômica produza efeitos preferenciais sobre os feixes aferentes do NST e a ortodrômica sobre os eferentes. O efeito cumulativo da transmissão ortodrômica para as células eferentes depende da relação das fibras excitatórias e inibitórias ativadas pela ECP de alta frequência, levando à inibição de

regiões com predomínio de aferência GABAérgica, como NST e globo pálido interno (GPi). Da mesma forma, ECP de alta frequência do NST leva à ativação de fibras eferentes excitatórias para o GPi e SNr, enquanto a ECP de GPi reduz a atividade do tálamo através de eferentes inibitórios (Hartmann et al., 2019).

O resultado final depende da composição dos elementos neuronais inibidos e estimulados com o surgimento de uma dissociação dos sinais de entrada e saída do NST ou GPi, o que interromperia a atividade de sincronização de ondas β (13-30Hz) presentes no NST de pacientes com DP (hipótese de ruptura). O aumento da atividade oscilatória na faixa β é um achado característico em DP e está correlacionado com bradicinesia e rigidez. Por sua vez, a melhora motora após administração de levodopa é acompanhada de supressão de tal atividade β excessiva. Além da atividade β patológica, o tremor da DP está associado com aumento da atividade sincronizada nos gânglios da base, tálamo e regiões motoras do córtex cerebral. A ECP é capaz de interromper essa atividade oscilatória patológica, e portanto, tem um potencial em neuromodular a atividade elétrica local (alvo) e distante (estruturas corticais, por exemplo), agindo nos circuitos anormais responsáveis por parte dos sintomas vistos na DP, assim como na distonia e tremor essencial (Hartmann et al., 2019). Além do efeito elétrico, a ECP atua na liberação de neurotransmissores e na plasticidade neuronal. O mecanismo de ação completo ainda é desconhecido.

Os desfechos individuais dos pacientes dependem de vários fatores e requer uma tomada de decisão complexa, incluindo uma adequada seleção do paciente, seleção do melhor método cirúrgico, do alvo cerebral, das configurações de programação, do manejo clínico adequado, além da idade, benefício esperado pelo paciente, e talvez do genótipo da DP, entre outros.

As principais queixas dos pacientes encaminhados para a cirurgia de ECP são sintomas de OFF, discinesias e tremor refratários ao tratamento medicamentoso. A resposta pré-operatória ao levodopa foi universalmente aceita como o melhor preditor do resultado para resposta à ECP. Com exceção do tremor refratário ao levodopa, espera-se que todos os sinais motores que melhoram com o levodopa antes da cirurgia melhorem no pós-operatório. Os pacientes candidatos à ECP são, em sua maioria, pacientes que apresentam complicações motoras a despeito do tratamento medicamentoso, resultando em redução da qualidade de

vida. Apenas cerca de 10-20% dos pacientes com DP serão candidatos ao tratamento com ECP.

O sucesso do tratamento com ECP começa pela seleção adequada do paciente, que deve ser feita de forma padronizada em centros especializados em distúrbios do movimento, através de um processo de seleção abrangente, incluindo teste de sobrecarga ao levodopa, exame de neuroimagem e avaliações neuropsicológica e psiquiátrica, com o objetivo de obter os melhores resultados clínicos e minimizar riscos de efeitos adversos. Dessa forma, as indicações cirúrgicas mais comuns para o implante de ECP são: (i) complicações motoras apesar do tratamento medicamento otimizado (como discinesias incapacitantes, fenômeno OFF imprevisíveis, tempo de OFF maior ou igual a 3 horas por dia e/ou flutuações motoras incapacitantes), (ii) tremor refratário e (iii) intolerância medicamentosa. E os critérios de inclusão são: DP há pelo menos 4 anos, resposta ao teste de sobrecarga ao levodopa maior que 35%, ausência de declínio cognitivo importante ou doença psiquiátrica grave e condições socioeconômicas para realização do acompanhamento médico regular.

Uma revisão baseada em evidências da Sociedade Internacional de Distúrbios do Movimento revelou que ECP é eficaz no controle de sintomas motores e de complicações motoras da DP (Fox et al., 2011). Grandes ensaios randomizados controlados comparando ECP com a terapia medicamentosa exclusiva mostraram consistentemente um aumento diário no período ON sem discinesia, melhora da qualidade de vida, e redução dos escores de incapacidade motora com ECP (Bertholo et al., 2019).

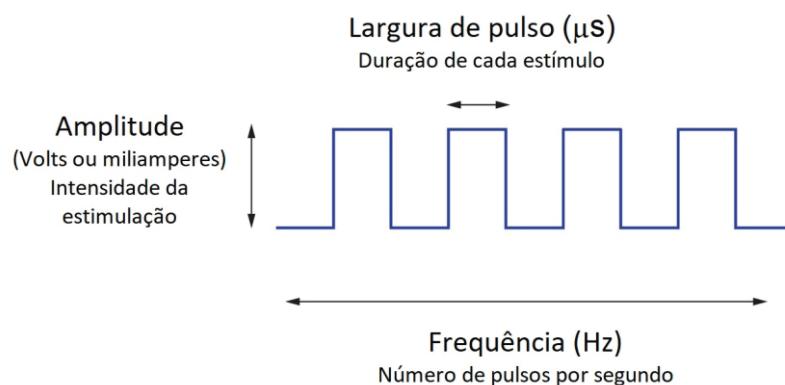
Os principais alvos cirúrgicos na DP são a porção dorsolateral do NST e o GPi. Até o momento, não há consenso quanto à superioridade de qualquer um desses alvos, ambos eficazes na melhora dos sintomas motores com benefício sustentado a médio e a longo prazo. Apesar do benefício à longo prazo, os sintomas axiais e a qualidade de vida tendem a piorar mais rápido, enquanto a melhora do tremor é sustentada a longo prazo em todos os alvos (NST, GPi e tálamo). É válido lembrar que a ECP é um tratamento sintomático e que a doença continua progredindo patologicamente.

Os sintomas que respondem ao tratamento dopaminérgico tendem a apresentar melhora com a cirurgia; em outras palavras, a dimensão e tipo de resposta ao levodopa pode refletir a resposta à ECP). Assim, há melhora do

congelamento de marcha que ocorre apenas no estado OFF, mas não do congelamento que não responde à terapia dopaminérgica. Além disso, sintomas relacionados ao eixo axial (como distúrbios de marcha, instabilidade postural, alterações na fala e disfagia) podem melhorar, não responder ao tratamento ou até mesmo piorar com a ECP, sendo estes sintomas que tendem a perder o benefício da estimulação ao longo dos anos. Após 5-8 anos, cerca de 35% dos pacientes apresentam piora na instabilidade postural e no décimo ano de acompanhamento, aproximadamente 50%. Em torno de 56% dos pacientes experimentam piora na fala um ano após o implante de ECP. A estimulação também pode induzir alterações na fala, marcha e CM, indicando a necessidade de que estes sinais e sintomas sejam, portanto, avaliados cuidadosamente no pré-operatório, incluindo seu perfil de resposta ao levodopa.

A estimulação convencional utilizada para a DP consiste, inicialmente, na configuração monopolar do melhor contato com base no teste individualizado de cada um deles. Esse teste é realizado quando o dispositivo de ECP é ativado, a fim de identificar o contato que apresenta a janela terapêutica mais ampla, ou seja, o que possui menor limiar para os efeitos terapêuticos e maior limiar para os efeitos adversos. A estimulação é iniciada com uma frequência de 130Hz, largura de pulso de 60 μ s e amplitude aumentada gradualmente conforme a melhora clínica observada no exame neurológico. (Figura 2).

FIGURA 2 – PARÂMETROS DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA



FONTE: Zauber et al. (2015).

LEGENDA: Amplitude, amplitude (intensidade do estímulo elétrico); Pulse width, largura de pulso (tempo de duração do estímulo elétrico); Rate, frequência (número de pulsos por segundo).

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste estudo é sintetizar as melhores evidências disponíveis sobre a efetividade das técnicas avançadas de programação de ECP em NST para tratamento dos distúrbios da marcha nos pacientes com DP avançada.

1.3.2 Objetivos específicos

Responder as seguintes perguntas: (i) existem abordagens não convencionais dentro do campo de neuromodulação, com ECP de NST, eficazes para o tratamento dos distúrbios de marcha e instabilidade postural nos pacientes com DP?, (ii) quais abordagens (programações) avançadas de ECP de NST existem para o tratamento de distúrbios de marcha e instabilidade postural nos pacientes com DP?, (iii) quais são as eficácias relativas das programações citadas? e (iv) qual a programação avançada de ECP de NST mais eficaz para o tratamento dos distúrbios de marcha e instabilidade postural na DP?.

Além disso, diante dessa revisão sistemática, estruturar um algoritmo de manejo da ECP de NST para tais complicações axiais de difícil manejo.

1.4 JUSTIFICATIVA

Condições neurológicas são sabidamente fontes de incapacitação e a prevalência da DP aumenta mais rapidamente do que outras doenças que afetam o sistema nervoso (Armstrong & Okun, 2020). Em 2016 mais de 6 milhões de indivíduos em todo o mundo tiveram um diagnóstico da DP, 2.4 vezes mais que em 1990. Com o envelhecimento populacional, tanto a prevalência quanto a incidência da DP devem aumentar mais de 30% até 2030, o que resultará em custos diretos e indiretos tanto na sociedade quanto na economia como um todo (Chen et al., 2001; Nussbaum & Ellis, 2003). Além disso, o declínio cognitivo, a perda de reflexos

posturais ou o CM podem desenvolver durante o acompanhamento a longo prazo, independentemente do controle persistente e sustentado de sintomas motores como tremor, rigidez, bradicinesia e discinesia induzida por drogas. Distúrbios graves da marcha e do equilíbrio na DP ocorrem em até 80% dos pacientes em estágios avançados da doença com impacto importante sobre a qualidade de vida (Hamani et al., 2005), englobando um amplo padrão de manifestações clínicas (contínuas e episódicas).

A ECP do NST é uma terapia reconhecida na abordagem de flutuações motoras, discinesia e na qualidade de vida em pacientes adequadamente selecionados com DP. Em relação aos sintomas motores, com base nas previsões atuais de resultados, espera-se que os pacientes com DP melhorem em média 50% nos escores UPDRS-III em seis meses a dois anos após a cirurgia. No entanto, os sintomas axiais, apesar de atingirem uma melhora média de até 57% durante o primeiro ano após a cirurgia, são esperados 6% piores após oito anos em comparação com a avaliação pré-operatória, o que pode ser explicado pela contínua progressão do processo degenerativo subjacente (França et al., 2022).

A grande maioria dos pacientes apresenta resultados satisfatórios quanto aos sintomas motores e distúrbios de marcha por um longo período após a cirurgia utilizando estratégias de programação convencionais da ECP. No entanto, alguns pacientes requerem estratégias diferentes para obter melhora sintomática, seja logo após a cirurgia ou alguns anos depois. Nestes casos são empregadas técnicas avançadas de programação, várias das quais estão atualmente sob investigação; porém essas abordagens continuam sendo desafiadoras, em parte por serem empíricas, não terem sido definidas sob um claro mecanismo fisiopatológico e pela falta de resultados homogêneos e conclusivos derivados de revisões sistemáticas e diretrizes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

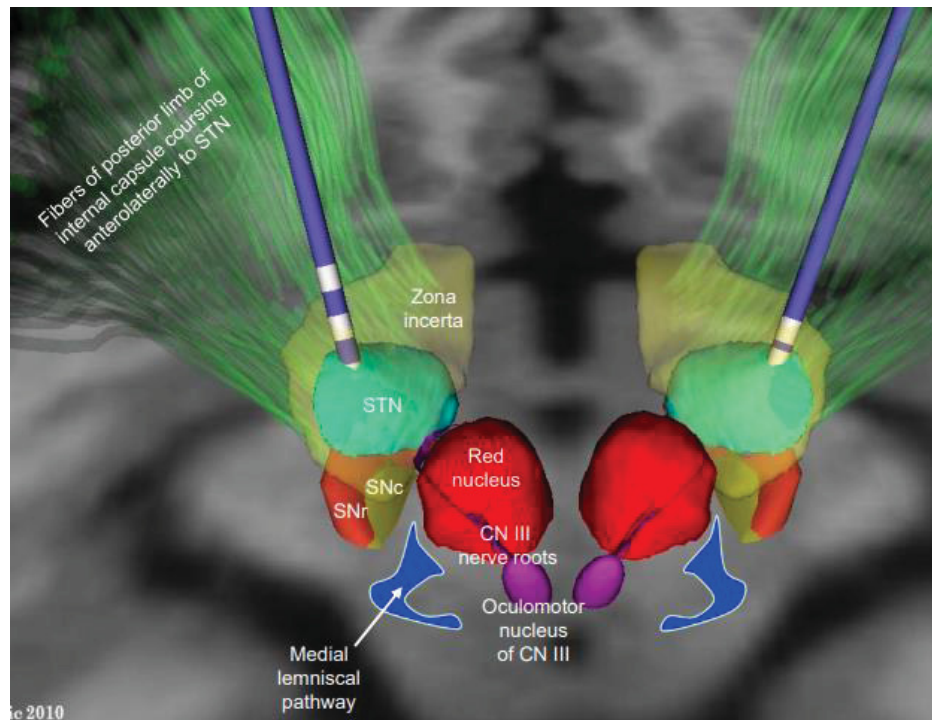
2.1 NÚCLEO SUBTALÂMICO

O NST é atualmente o principal alvo no tratamento da DP, sendo também utilizado para o tratamento das distonias e do transtorno obsessivo-compulsivo. O NST é um núcleo pequeno em forma de lente, com um volume aproximado de 40mm³, que se encontra próximo à junção do diencéfalo e do mesencéfalo. Desempenha um papel fundamental nos circuitos córtex-núcleos da base-tálamo. É subdividido em 3 regiões com suas próprias funções e conexões: parte sensório-motora (região dorsolateral), parte límbica (região medial) e parte associativa (região ventromedial).

Os neurônios do NST são glutamatérgicos e enviam projeções excitatórias para as vias de saída dos núcleos da base: GPi e SNr. As vias aferentes para o NST chegam através do córtex (via glutamatérgica, excitatória) e através do GPi (via GABAérgica, inibitória). O NST está localizado em uma posição estratégica, bem cercado por substância branca relacionados com a entrada e saída dos gânglios da base. Um estudo recente constatou que a via palidofugal (que conecta o globo pálido com o tálamo, NST, NPP e SNr) está localizada principalmente dorsal ao NST, e a via nigroestriatal foi localizada ventrolateral ao NST (Avecillas-chasin & Honey, 2019).

A maioria dos efeitos colaterais de ECP pode ser entendida como resultado da corrente espalhando-se em regiões cerebrais adjacentes ao alvo. O NST é uma estrutura relativamente pequena e oval com uma estreita relação anatômica com outros núcleos e tratos, incluindo: a cápsula interna (lateral e anterior), a SNr (ventral), o núcleo rubro (medial), as fibras do nervo oculomotor (ventromedial), o campo H1 de Forel (mediodorsal), os núcleos talâmicos sensoriais (dorsal), a zona incerta (ZI) e as fibras cerebelo-rubro-talâmica (medial, dorsal e posterior), e o hipotálamo (anterior) (Koeglsperger et al., 2019). (Vide Figura 3).

FIGURA 3 – VISÃO GERAL DO NST E ESTRUTURAS VIZINHAS



FONTE: 3D Brain Anatomy, Medtronic (2010)

Não está claro onde a estimulação nas proximidades do NST é ideal para benefício clínico. A presunção tem sido que os efeitos benéficos estão relacionados à estimulação de estruturas intrínsecas ao NST, sendo a região dorsolateral a tida comumente como a região mais eficaz para os sintomas motores da DP. No entanto, outros grupos relataram que o contato mais eficaz fica dorsal e medialmente ao NST na região das fibras palidofugais e da ZI. Outros grupos ainda relataram o alvo ideal como sendo a junção entre a parte dorsolateral do NST e a região dorsomedial a ele (Plaha et al., 2006).

A ZI já foi considerada como um alvo em procedimentos cirúrgicos para tratamento de vários distúrbios hipercinéticos. É constituída por uma coleção heterogênea de células originárias do tálamo ventral, cujas funções ainda não estão bem estabelecidas. Evidências clínica e experimental apontam para um envolvimento da ZI na fisiopatologia da DP, por meio de: (i) hiperatividade na zona lateral da ZI, uma região predominantemente GABAérgica, foi relatada em ratos^{V-56}; (ii) hiperatividade experimental de neurônios da ZI resultou em mudanças comportamentais e movimentos anormais em ratos^{V-57}; (iii) Benazzouz et al. mostrou que estimulação de alta frequência na ZI reverteu degeneração dopaminérgica na

SNr e GPI em um grau semelhante ao induzido pela estimulação de alta frequência do NST (Thobois et al., 2006).

Estudos neuroquímicos demonstraram que a ZI tem interconexões glutamatérgicas preferenciais com ambas as partes da SNr e NPP (Thobois et al., 2006). Projeções glutamatérgicas do NPP e da medula espinal estão relacionados em particular com o início da caminhada. Esta função também pode ser modulada por projeções diretas da ZI à medula espinal; assim, a ZI pode influenciar as funções motoras através de uma projeção direta para a medula espinal ou por meio do NPP. Projeções de neurônios inibitórios para o tronco cerebral inferior e medula espinal foram descritas no polo caudal da ZI e, também, podem ser implicadas no controle motor. Os dados são coerentes com a hipótese de que a propagação atual ou estimulação direta da ZI poderia explicar parte do efeito da estimulação cerebral do NST.

Próximo a região da ZI encontra-se o campo H de Forel, o qual juntamente com suas proximidades compõem um complexo de fibras palidofugais, cerebelotalâmicas e palidomencefálicas. O feixe de fibras palidotalâmicas projeta-se predominantemente para os núcleos talâmicos ventrais anterior e posteriores, enquanto as fibras cerebelares terminam preferencialmente no núcleo ventral intermédio do tálamo. Estes núcleos talâmicos projetam-se para áreas corticais motora, pré-motora e motora suplementar. As fibras palidomesencefálicas projetam-se para RLM e provavelmente estão envolvidas em funções motoras axiais (Godinho et al., 2019).

2.1.1 Efeitos da estimulação cerebral profunda em núcleo subtalâmico

O papel da ECP da substância branca adjacente ao NST na DP foi estudada por Vecillas-Chasin e colaboradores (Vecillas-chasin & Honey, 2019) que evidenciaram que as regiões que induziram melhora significativa no tremor foram dorsal, anterior e medial e, para melhora da rigidez, dorsal e lateral. Quanto à melhora da bradicinesia a região mais funcional do NST foi sua extensão ventrolateral. O foco significativo para redução de dose equivalente de levodopa diária (LEDD) encontrado foi também a região ventrolateral do NST. A via palidofugal foi principalmente responsável pelas regiões preditivas de melhora

máxima na rigidez e no tremor; enquanto a via nigroestriatal foi envolvida nos focos preditivo de redução máxima de medicação dopaminérgica e melhora da bradicinesia. Tal estudo postulou que a modulação da via nigroestriatal aumentaria a facilitação dos gânglios da base para a execução do movimento e a modulação da via palidofugal aumentaria a inibição do movimento indesejado. Este conceito também explicaria a melhora das discinesias com a estimulação dorsal do NST.

Caire e colaboradores (Caire et al., 2013) definiram três mecanismos, possivelmente concomitantes, como sendo responsáveis pela eficácia da ECP no NST: (1) efeitos na região antero-dorso-lateral do NST: a estimulação de alta frequência pode bloquear a atividade anormal de neurônios SNT e produzir uma nova atividade artificial impulsionado pela ativação direta da membrana neuronal; (2) efeitos na ZI: os bons resultados obtidos por Plaha et al. (Plaha et al., 2006) com estimulação de alta frequência na ZI apoia a observação de que esta estrutura pode estar diretamente implicado nos efeitos da estimulação, seja por estimulação direta ou por meio de difusão atual. Sua eficácia como alvo de estimulação poderia ser explicada pelo conexões glutamatérgicas existentes dentro da SNr e NPP; (3) efeitos sobre os tratos de substância branca, especialmente influenciando as conexões entre NST e o GP.

A ECP do NST promove a melhora das flutuações motoras e dos sintomas motores, assim como, indiretamente, a redução das discinesias devido à redução medicamentosa. Vários estudos de médio e longo prazo confirmaram que a ECP em NST melhora as flutuações motoras, as discinesias e os sintomas motores da DP, com efeito menos consistente na bradicinesia. Há benefício prolongado da rigidez (60-70% no primeiro ano) e do tremor, enquanto o benefício inicial da bradicinesia reduz com o tempo. No primeiro ano após a cirurgia, há uma redução de cerca de 30-50% do LEDD, levando, conseqüentemente, a redução dos custos e dos efeitos colaterais decorrentes do tratamento medicamentoso como as discinesias. O NST por si não possui um efeito antidiscinético apreciável e pode até induzi-las. Na maioria dos casos, a ocorrência de discinesia induzida por ECP é um sinal de bom prognóstico indicando que a localização ideal do eletrodo foi alcançada.

Além dos sintomas motores, a ECP do NST pode ajudar no controle de alguns sintomas não-motores. É observado uma melhora do padrão do sono e dos sintomas disautonômicos (aparentemente com menor efeito sobre a disautonomia cardiovascular). Pode também haver uma melhora da dor, particularmente durante

os períodos de OFF. Os sintomas responsivos à terapia dopaminérgica tendem a melhorar com a cirurgia. Dessa forma, há uma melhora do CM que ocorre no período OFF, mas não do congelamento não responsivo à terapia dopaminérgica. Os sintomas axiais como instabilidade postural, alteração da fala e disfagia podem melhorar, não responder ou piorar com a ECP, sendo os sintomas que mais perdem o efeito terapêutico no decorrer dos anos. Após 5-8 anos 35% dos pacientes tratados com ECP de NST apresentam piora da instabilidade postural, chegando a cerca de 50% no 10º ano.

A disartria é o efeito colateral mais comum induzido pela estimulação do NST. Em cerca de 56% dos pacientes há uma piora da fala um ano após o implante da ECP. Wertheimer e colegas (Thobois et al., 2006) pesquisaram o impacto dos distúrbios da fala de uma grande coorte de indivíduos com DP, dos quais 231 apresentavam implante de ECP no NST e 471 foram recebendo outros tratamentos. Este estudo revelou que 69% dos pacientes cirúrgicos relataram piora da fala definitivamente após a ECP, e 52% desses pacientes afirmaram que este efeito adverso induzido por estimulação foi inesperado (não discutido previamente pela equipe médica assistente). Os distúrbios mais comuns relatados foram baixo volume (hipofonia), perda da entonação com discurso monótono e fala arrastada. Esses pacientes também relataram significativamente mais dificuldades com as pessoas compreendê-los, e maior redução na comunicação e socialização (Disease & Moro, 2014). Os mecanismos pelos quais a ECP em NST pode piorar diretamente a fala são inúmeros, mas são predominantemente relacionados com a localização anatômica do eletrodo. A redução da inteligibilidade da fala parece estar relacionada a uma localização medial do eletrodo dentro do NST, com a estimulação se espalhando para as radiações do lemnisco medial ou o trato talamocerebelar. Disartria também pode estar relacionada a uma estimulação da região lateral dentro do NST, com elétrica corrente estimulando a perna posterior da cápsula interna.

A estimulação da cápsula interna está entre os principais possíveis efeitos colaterais da ECP no NST, sendo eles contrações musculares (membros, tronco e em face), geralmente da região periocular; disartria; desvio do olhar conjugado (resultado da estimulação das projeções frontais do olhar conjugado que estão localizadas na perna posterior da cápsula interna). Outros possíveis efeitos colaterais da ECP do NST são: ataxia apendicular e de marcha (quando a corrente elétrica atinge fibras cerebelares em direção ao tálamo); diplopia por adução do

olhar (por estimulação da porção medial ao NST onde se localizam as fibras do nervo oculomotor); parestesias (resultam da estimulação o lemnisco medial devido a extensão da estimulação para a região mais posterior ao NST); sintomas autonômicos como sudorese, mal-estar, tontura e calor (devido ao espraiamento da corrente para o núcleo rubro e o hipotálamo, localizados ventralmente ao NST) e efeitos adversos cognitivos como redução da fluência verbal e da velocidade do pensamento (se devem ao estímulo da região medial do próprio NST).

Também são relatados aumento da incidência de sintomas neuropsiquiátricos com a estimulação do NST, principalmente nos primeiros meses após a cirurgia. Os sintomas hiperdopaminérgicos (como a hipomania, o transtorno de controle de impulsos) são os mais frequentes em: pacientes que fazem uso de altas doses de medicações dopaminérgicas, em especial os agonistas dopaminérgicos; sexo masculino; idade jovem; antecedente de transtorno de controle de impulso e quando os contatos mais ventrais são estimulados. Em contrapartida, a retirada muito rápida das medicações dopaminérgicas pode gerar sintomas hipodopaminérgicos, como depressão, apatia e ansiedade.

2.2 EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA CONVENCIONAL EM NÚCLEO SUBTALÂMICO NA MARCHA E EQUILÍBRIO

A seleção e a modulação da marcha (iniciação, terminação, velocidade, direção e orientação espacial) são realizadas nos níveis mais altos do sistema nervoso. A locomoção é controlada pela interação afinada de tais circuitos neurais e pode ser estudada avaliando sua atividade oscilatória (Arnulfo et al., 2018). Neste quadro, o papel dos gânglios da base é mal definido, mas seu envolvimento na locomoção é claramente sugerido pela presença de comprometimento da marcha em doenças neurológicas onde o funcionamento dos mesmos é alterado, como na DP. Em particular, o NST é um nó essencial da rede locomotora supraespinhal, sendo conectado ao córtex na área motora suplementar e projetando-se diretamente ao RLM através dos núcleos de saída dos gânglios basais (ou seja, GPI e SNr). O NST é ativo durante a marcha e a modulação de sua atividade com ECP no RLM impacta o desempenho da marcha.

O efeito de cada alvo da ECP usado para tratar pacientes com DP foi avaliado nos distúrbios de marcha e equilíbrio. Tanto estudos de acompanhamento a curto e

longo prazos indicam que a estimulação de alta frequência do núcleo intermédio ventral do tálamo (VIM) não tem efeito sobre distúrbios de marcha e equilíbrio (Grabli et al., 2013). A estimulação de alta frequência no GPi pode levemente melhorar apenas o déficit postural dopa-responsivo e CM, mas este efeito desaparece em 3 a 4 anos. Enquanto a estimulação bilateral de alta frequência do NST foi eficaz em distúrbios de marcha levodopa-responsivos em pacientes com DP. Já em outro estudo de metanálise dos efeitos a longo prazo da ECP sobre a marcha e instabilidade postural revelou que, independentemente do alvo selecionado, a ECP não melhorou as características no mesmo grau que os sintomas motores cardeais, e que ECP de GPi pode preservar marcha e postura melhor do que ECP de NST (Rossi, 2018).

Estudos que demonstraram que ECP de NST melhorou as manifestações cardeais da DP, incluindo marcha e instabilidade postural, evidenciaram melhoria da amplitude de ajustes posturais antecipatórios e da capacidade de frear ativamente a fase de queda do centro de gravidade. A melhoria também foi significativa na redução da duração da fase antecipatória e das oscilações posturais, com redução de quedas. Uma análise secundária do estudo EARLYSTIM (Barbe et al., 2020), um grande estudo randomizado e controlado que avaliou o efeito da ECP de NST em pacientes que tiveram complicações motoras por não mais de 3 anos e duração média da doença de 7,5 anos, demonstrou que a estimulação convencional do NST tem um impacto positivo na ocorrência de CM e uma variedade de outros parâmetros de marcha em pacientes com DP responsivos ao levodopa em um acompanhamento de 2 anos. O grupo de ECP foi comparado a um grupo controle que seguiu com tratamento medicamentoso otimizado e apresentou melhora do CM em 60% dos pacientes no início do estudo versus 27% do grupo controle. No entanto, em ambos os grupos de tratamento, a proporção de pacientes que desenvolveram CM ao longo de 24 meses, possivelmente devido à progressão da doença, foi a mesma, afetando aproximadamente 12% dos casos. Com base nos dados obtidos por meio da escala UPDRS-III, este estudo demonstrou que, nos primeiros dois anos de tratamento, a estimulação de alta frequência do NST resultou em melhoras diretas nos sinais axiais mensurados pelos itens relacionados à postura, instabilidade postural, marcha e capacidade de levantar-se de uma cadeira, quando comparados aos resultados obtidos com ECP de NST e medicação OFF. O

estudo ainda observou que a redução média da gravidade do CM atribuída à ECP de NST foi de 56%, valor bastante semelhante à redução de 42% observada em outros cinco estudos de coorte sobre os efeitos da estimulação convencional do NST em CM, sendo que nestes os pacientes apresentaram maior duração de doença e maior idade no início comparados com o EARLYSTIM (Kim R. et al., 2019; Krack P. et al., 2003; Krause M. et al., 2004; Davis J.T. et al., 2006; Li J. et al., 2015).

No entanto, os benefícios observados para os sintomas axiais da DP com a ECP de NST de alta frequência diminuem a longo prazo. Uma revisão sistemática revelou que antes da cirurgia houve uma redução de 68% nos escores de marcha (UPDRS item 30) no estado de medicação-ON em comparação com o estado sem medicação. Em comparação com o período medicação-OFF, no pós-operatório o estado medicação-OFF e estimulação-ON melhorou o escore da marcha em 56% após 6 meses, 64% após 12 meses, 48% após 24 meses e 40% após 5 anos (Hamani et al., 2005). Isso pode ocorrer devido a diferentes mecanismos responsáveis pelos sintomas axiais da DP, às outras manifestações motoras, com o possível envolvimento de sistemas não dopaminérgicos, bem como outras regiões cerebrais, por exemplo, o NPP.

Entende-se que deficiências de marcha e equilíbrio são influenciadas de forma semelhante por levodopa e ECP de NST, mas variáveis como localização do eletrodo, parâmetros de estimulação, tratamento médico e progressão da doença influenciam fortemente os resultados pós-cirúrgicos. Cury et al descreveram quatro distúrbios principais da marcha/equilíbrio que podem ser observados após ECP de NST: 1) comprometimento da deambulação secundário a um efeito associado à lesão do implante do eletrodo, que pode ser transitório ou permanente; 2) efeitos adversos induzidos por estimulação devido à propagação da corrente nas estruturas circundantes, como a cápsula interna; 3) deficiências da marcha responsivas ao levodopa, para as quais espera-se que aumentos na medicação e na energia de estimulação ajudem, mas discinesia problemática pode limitar a terapia; e 4) problemas de marcha resistentes à medicação dopaminérgica e às estratégias clássicas de neuroestimulação. Os últimos são comumente devidos à progressão do DP e às vezes podem ser melhorados com estratégias avançadas de programação ECP (Guimarães & Cury, 2022).

Em resumo, uma piora paradoxal da marcha e da bradicinesia raramente pode ocorrer em pacientes com DP após cirurgia de ECP em NST. As principais

características são uma dissociação entre o agravamento da bradicinesia e da marcha por um lado e a melhora da discinesia, tremor, e rigidez, por outro lado. Outra característica é a ocorrência desses sintomas logo após a cirurgia, após um aumento na intensidade da estimulação ou após uma mudança dos contatos estimulados. Na prática clínica, se um paciente se queixa de piora na marcha no pós-cirúrgico, aconselha-se verificar o efeito da estimulação sobre a bradicinesia contralateral e sobre a marcha, não apenas no período sem medicação, mas também sob efeito da medicação. Uma melhora na rigidez ou tremor na condição de “medicação-OFF” pode levar à seleção de um contato que inversamente induz a piora da bradicinesia no período de “medicação-ON”. Se a piora da marcha é reversível pela estimulação, é aconselhável analisar a localização precisa dos eletrodos por causa deste efeito colateral com eletrodos mal posicionados ou que migraram de sua posição original (Fleury et al., 2016).

3 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia da pesquisa foi baseada nas recomendações para revisões sistemáticas e metanálises dispostas no PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses) e contemplou as seguintes recomendações: formular pergunta de revisão; definir critérios de inclusão e exclusão; localizar e selecionar os estudos; avaliar a qualidade metodológica; extrair os dados; sintetizar e analisá-los, avaliar a qualidade da evidência.

3.1 PERGUNTA DA PESQUISA

A pergunta do trabalho foi baseada no acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e desfecho) e única para todas as bases de dados, conforme Tabela 1. Sendo as estratégias de busca adaptadas a cada plataforma: Medline (via Pubmed), Embase e LILACS.

QUADRO 1 – FORMULAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA COM BASE NO ACRÔNIMO PICO

P (Participantes)	Portadores de DP, que apresentem distúrbios de marcha e/ou instabilidade postural, com implante de marcapasso de ECP de NST.
I (Intervenção)	Diferentes programações avançadas (ou não convencionais) da ECP de NST.
C (Comparador)	Programação convencional da ECP de NST (Alta frequência, simétrica e PW 60µs).
O (Desfechos)	Melhora clínica dos padrões motores: escala UDPRS-III, questionário FOG-Q (freezing of gait questionnaire), parâmetros de marcha (via testes TUG, SWS, acelerômetros e/ou esteiras)

A população alvo foi pacientes portadores de DP, com distúrbios de marcha, com implante de ECP em NST e de ambos os gêneros. Os critérios de exclusão

foram: diagnóstico de Parkinsonismo Atípico, ECP em alvo diferente do NST e relato de caso.

A intervenção terapêutica foi norteada pelas diferentes programações avançadas da ECP de NST, tendo como comparador a programação convencional da ECP de NST (ou seja, estimulação simétrica, de alta frequência e com largura de pulso de 60 μ s).

Os desfechos avaliados foram os parâmetros da marcha (velocidade da marcha, comprimento do passo, cadência), o questionário de CM (FOG-Q), melhora na percepção da qualidade de vida do paciente (escala PDQ), o escore total e os itens axiais da escala UPDRS (Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson), variando de acordo com a metodologia dos estudos analisados.

3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi elaborada com o objetivo de reunir o maior número possível de estudos das principais bases de dados sobre o assunto. Sendo assim foram selecionadas as seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed), Embase e LILACS. A estratégia de busca de cada base de dados na íntegra consta nos anexos 1, 2 e 3.

3.3 BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A procura pelos artigos foi realizada nas bases de dados supracitadas, utilizando os dados de estratégia de busca e realizada por dois pesquisadores independentes.

A análise dos trabalhos foi realizada em duas etapas distintas, utilizando o gerenciador de revisão sistemática Rayyan. Inicialmente os dois revisores, de maneira individual e independente, avaliaram os textos apenas por título e resumo dos mesmos. Os trabalhos que foram incluídos apenas por um avaliador foram novamente revisados por um terceiro avaliador, o qual decidiu pela inclusão ou exclusão do mesmo. A segunda etapa de avaliação consistiu na leitura na íntegra dos artigos científicos, também de forma independente por dois avaliadores.

3.4 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Uma busca sistemática foi realizada de agosto de 2022 a janeiro de 2023 por meio das seguintes três bases de dados gratuitas: PubMed, Embase e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Todos os termos selecionados (termos MeSH) foram escritos combinando a sintaxe apropriada para cada banco de dados descritos nos Anexos 1,2 e 3.

3.5 SELEÇÃO DE ESTUDO

Dois revisores independentes realizaram separadamente a seleção dos estudos para garantir a consistência dos resultados. Após extração dos registros dos três bancos de dados, as duplicatas foram excluídas utilizando o software Rayyan (<https://www.rayyan.ai>). Foi, então, realizado a leitura dos títulos e resumos dos estudos e a exclusão daqueles que apresentavam temas não relacionados. Após esse processo de triagem preliminar, os artigos foram lidos na íntegra e aqueles que seguiram os critérios de elegibilidade e, não possuíam critérios de exclusão, foram incluídos nesta revisão.

3.6 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA

A análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada de forma independente por dois revisores usando a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), a qual é uma ferramenta padronizada que pode ser usada nas Revisões Cochrane para estudos de intervenções.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O programa estatístico R.Cran. versão 4.1.0 (2021-05-18) foi utilizado a fim de comparar a eficácia de diferentes terapias. Diferenças médias e intervalos de confiança de 95% para as variáveis são apresentados como Forest Plot, com o teste Qui-quadrado empregado para avaliar a significância e I^2 usado para avaliar a magnitude da heterogeneidade entre os estudos.

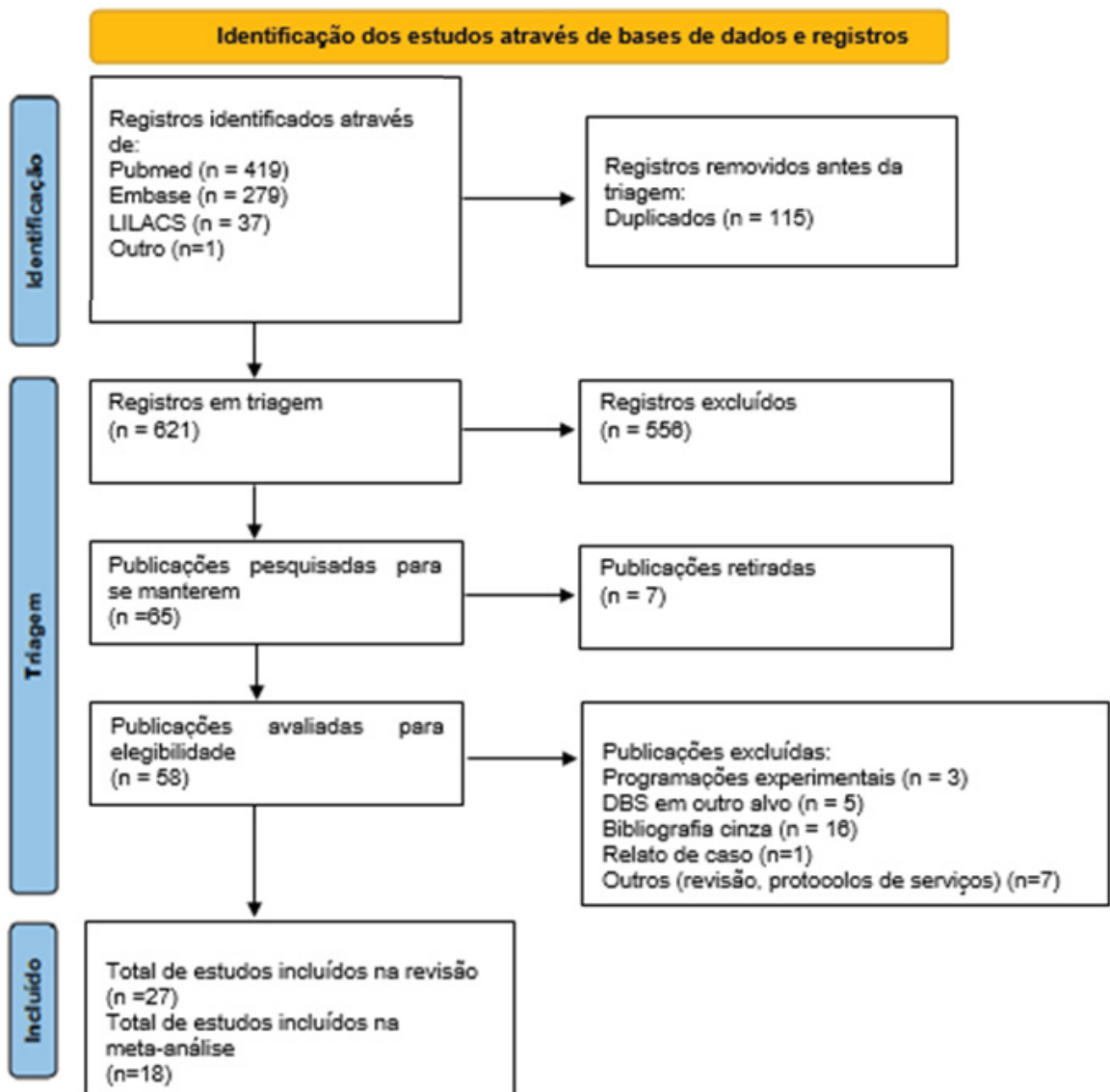
4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

A busca sistemática identificou um total de 735 registros nas três bases de dados, sendo 419 da Pubmed, 279 da Embase e 37 da LILACS. A esse foi somado um artigo advindo de indicação de especialista, somando 736 artigos. Desses, 115 foram removidos por estarem duplicados, resultando em 621. Após a leitura dos títulos e resumos, 556 foram excluídos por não atenderem os critérios de elegibilidade e 7 por não encontrar o artigo completo, totalizando 65 estudos. Assim, dos 58 estudos lidos na íntegra, 31 foram excluídos e 27 publicações foram incluídas nesta revisão, sendo 14 ensaios clínicos randomizados, 1 ensaio clínico não randomizados, 10 séries de casos, 1 estudo caso-controle e 1 estudo transversal. (Vide Figura 4).

Dos trinta e um estudos excluídos, dezesseis o foram por serem resumos de congressos ou comentários (literatura cinza; 3 estudos avaliaram técnicas de programação ainda em caráter experimental (como frequência alternada ou variável); cinco estudos avaliaram pacientes com implante de ECP em outro alvo além do NST (2 artigos estudaram implante de NST e GPi, 3 artigos com implante em NPP) e, por fim, 7 artigos foram excluídos por outros motivos como revisão e protocolo de serviço.

FIGURA 4 – PRISMA 2020 FLUXOGRAMA PARA NOVAS REVISÕES SISTEMÁTICAS



FONTE: Elaborado pela autora (2023).

4.2 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA

Após o processo de avaliação da qualidade metodológica, é possível classificar a qualidade geral de cada estudo incluído como “Boa”, “Regular” ou “Ruim”, de acordo com o número de estrelas atribuídas. Sharmin et al. (Sharmin et al., 2017) sugeriram que uma pontuação para qualidade “Boa” requer três ou quatro estrelas na dimensão de seleção, uma ou duas na dimensão de comparabilidade e duas ou três estrelas na dimensão exposição/resultado. Uma pontuação de qualidade “Regular” requer duas estrelas na dimensão de seleção, uma ou duas

estrelas na comparabilidade e duas ou três estrelas na exposição/resultados. Enquanto o escore de qualidade “Ruim” reflete zero ou uma estrela na dimensão seleção, ou zero estrela na comparabilidade, zero ou uma estrela na dimensão exposição/resultado. Pontos de corte também têm sido sugeridos na literatura. McPheeters et al. (McPheeters et al., 2012) propuseram que uma pontuação NOS de sete estrelas ou mais pode ser considerada de “boa” qualidade.

Todos os seguintes ensaios (n = 27) foram avaliados com a Escala de Newcastle-Ottawa: 26 receberam uma classificação geral de "boa" e 1 "regular". Dezoito totalizaram 7 estrelas, oito pontuaram 8 estrelas e 1 obteve 6 estrelas, vide Quadro 2. A maioria dos estudos falhou na representatividade da coorte exposta (n=12), na avaliação cega (n=12) e no tempo de acompanhamento (n=12), já outros na adequação do acompanhamento de coortes (n=9).

QUADRO 2 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA COM A FERRAMENTA NOS

Estudos	Itens								Pontuação	Qualidade
	Seleção				Comp.	Desfecho				
	1	2	3	4	1	1	2	3		
Annic et al. 2014	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA
Conway et al. 2021	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA
Dayal et al. 2018	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA
Fasano et al. 2011	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA
Giulio et al. 2019	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA
Karl et al. 2019	-	*	-	*	*	*	*	*	6/9	REGULAR
Karl et al. 2020	-	*	*	*	*	*	*	*	7/9	BOA
Lizarraga et al. 2022	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9	BOA
McNelly et al. 2011	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA
Moreau et al. 2008	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA
Phibbs et al. 2014	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA
Ramdhani et al. 2015	-	*	*	*	*	*	*	*	7/9	BOA
Ricchi et al. 2011	*	*	*	*	*	*	*	-	7/9	BOA
Sara Meoni et al. 2019	*	*	*	*	*	*	*	-	7/9	BOA
Scholten et al. 2017	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA

Estudos	Itens								Pontuação	Qualidade
	Seleção				Comp.	Desfecho				
	1	2	3	4	1	1	2	3		
Sidiropoulos et al. 2013	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9	BOA
Syed Zafar et al. 2021	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9	BOA
Tandra et al. 2020	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA
Vallabhajosula et al. 2015	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA
Valdeoriola et al. 2019	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9	BOA
Vijaratnam et al. 2021	-	*	*	*	*	*	*	*	7/9	BOA
Villadóniga et al. 2022	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9	BOA
Wagner et al. 2022	*	*	*	*	*	*	-	*	7/9	BOA
Weiss et al. 2013	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9	BOA
Xie et al. 2018	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9	BOA
Xie et al. 2014	*	*	*	*	*	*	*	*	8/9	BOA
Zibetti et al. 2016	*	*	*	*	*	*	*	-	7/9	BOA

FONTE: Elaborado pela autora (2023).

4.3 PARTICIPANTES

O ano de publicação dos 27 estudos variou de 2008 a 2022. A maioria dos estudos foi unicêntrico e todos os artigos escritos em inglês. O tempo de acompanhamento do tratamento ativo variou de minutos durante a própria consulta médica até 2 anos.

O número total de participantes incluídos na presente revisão foi de 553, sendo 164 mulheres e 376 homens (apesar de um artigo não constar informações sobre o gênero, o sexo masculino foi predominante – 67,9%). A média de idade dos participantes foi de 63,20 anos (com intervalo de predição de 62.51-63.90), a média de anos de DP foi 14,89 anos (com intervalo de predição de 10.29-20.54) e a média de tempo de ECP foi de 5,4 anos (intervalo de predição 5.14 - 5.68). A dose diária equivalente de levodopa entre os participantes foi de 908,63mg (intervalo de predição 848.66 – 972.84). Os detalhes dos 27 artigos estão descritos na tabela 1.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Citação	Intervenção	Tipo de estudo	Amostra	Gênero (M/F)	Idade em anos (média(SD))	Duração da doença em anos (média(SD))	Tempo de DBSem anos (média(SD))	LEDD (média(SD))
Annic et al. 2014	Baixa frequência	Série de casos	22	10/12	NC	NC	NC	NC
Conway et al. 2021	Baixa frequência	ECR	14	12/2	69.6 (7.5)	12 (6.2)	4 (2.4)	NC
Giulio et al. 2019	Baixa frequência	Série de casos	24	16/8	NC	16.41	7.1	748.41
Moreau et al. 2008	Baixa frequência	ECR	13	NC	NC	NC	NC	NC
Phibbs et al. 2014	Baixa frequência	ECR	20	16/4	62	12.5	NC	NC
Ramdhani et al. 2015	Baixa frequência	Série de casos	5	5/0	67.6	13.6	NC	NC
Ricchi et al. 2011	Baixa frequência	Série de casos	11	8/3	NC	NC	4.5 (1.4)	757 (262)
Sidiropoulos et al. 2013	Baixa frequência	Série de casos	45	35/10	59.5 (7.8)	17.8 (5.7)	39.5 (27.8)*	NC
Tandra et al. 2020	Baixa frequência	Série de casos	40	29/11	55.4 (10.7)	13.12 (6.41)	3.58 (2.4)	NC
Vallabhajosula et al. 2015	Baixa frequência	Série de casos	19	16/3	61.8 (9)	13.6 (4.2)	NC	717.16
Vijjaratnam et al. 2021	Baixa frequência	ECNR	20	15/5	NC	15.7 (3.9)	NC	NC
Xie et al. 2018	Baixa frequência	ECR	11	9/2	68.5	14.2 (5.7)	3.5	1270 (472)
Xie et al. 2015	Baixa frequência	ECR	7	6/1	64 (8)	12.9 (4.9)	4.4 (4.9)	1007 (402)
Zibetti et al. 2016	Baixa frequência	Série de casos	50	32/18	59.6 (6.4)	13.3 (4.8)	NC	1402.5 (640.9)
McNelly et al. 2011	Estimulação ventral	ECR	23	19/4	62 (9)	15 (6)	NC	NC
Scholten et al. 2017	Estimulação ventral	ECR	12	11/1	63.7 (10.4)	15.1 (3.2)	34.7 (29)*	483 (327)
Valldeoriola et al. 2019	Estimulação ventral	ECR	6	5/1	59.1	16.1	NC	1250 (427)

Citação	Intervenção	Tipo de estudo	Amostra	Gênero (M/F)	Idade em anos (média(SD))	Duração da doença em anos (média(SD))	Tempo de DBSem anos (média(SD))	LEDD (média(SD))
Villadóniga et al. 2022	Estimulação ventral	ECR	10	6/4	56.8 (5.6)	NC	NC	NC
Wagner et al. 2022	Estimulação ventral	Série de casos	12	11/1	66.5 (7.6)	14.8 (4.7)	4.0 (3.8)	NC
Weiss et al. 2013	Estimulação ventral	ECR	12	9/3	65 (8.9)	17.6 (5.2)	31.3 (24.4)*	649.5
Karl et al. 2019	Interleaving	Estudo transv.	76	47/29	65.9 (7)	8.3 (6.5)	6.9 (4.3)	657.5 (491.8)
Karl et al. 2020	Interleaving	ECR	20	14/6	63.9 (6.1)	19.3 (7.6)	6.4 (3.8)	448 (315.3)
Syed Zafar et al. 2021	Interleaving	Série de casos	19	12/7	59.8 (8.6)	14.6 (4.7)	NC	531 (295.7)
Fasano et al. 2011	Estimulação assimétrica	ECR	13	10/3	63.5 (8.4)	15.4 (4.5)	42.1 (38.3)*	645 (405)
Lizarraga et al. 2022	Estimulação assimétrica	ECR	22	7/15	NC	NC	NC	NC
Sara Meoni et al. 2019	Estimulação assimétrica	ECR	12	8/4	66.8 (4.5)	15 (5)	5.5 (0.6)	846 (640)
Dayal et al. 2018	PW curto	Série de casos	15	8/7	55 (8)	14 (4)	NC	NC

FONTE: Elaborado pela autora (2023).

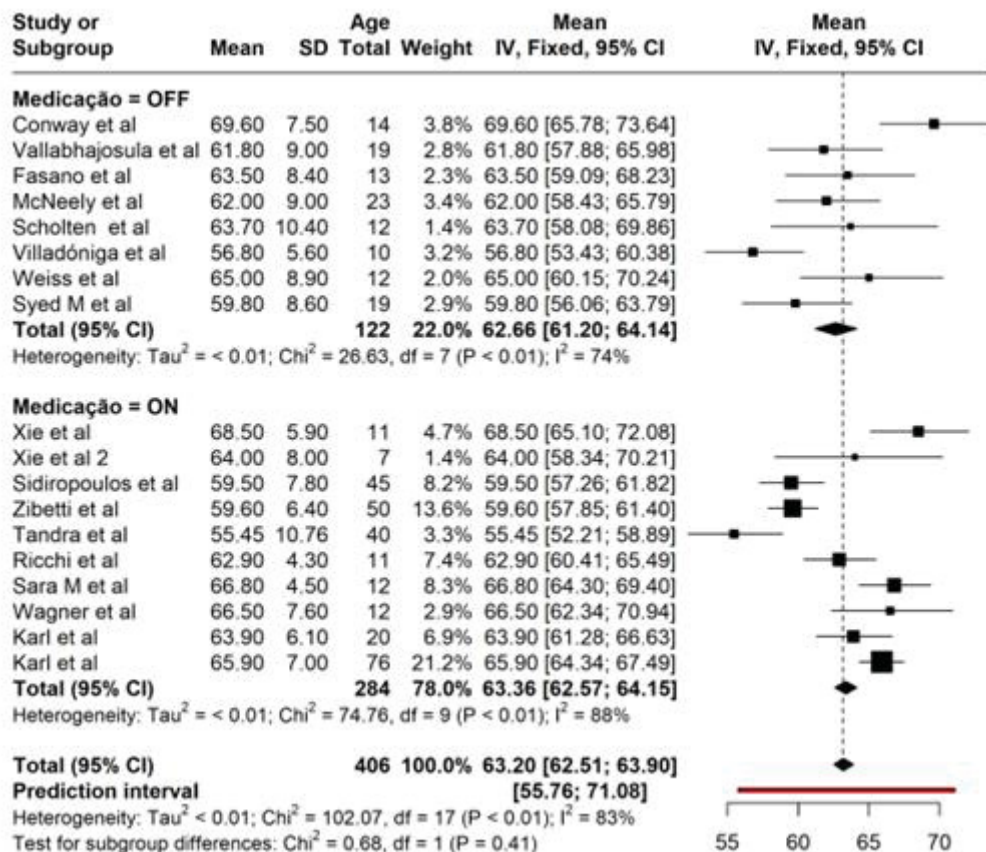
LEGENDA: M, masculino; F, feminino; SD, desvio padrão; LEDD, dose diária equivalente de levodopa; ECR, ensaio clínico randomizado; ECNR, ensaio clínico não randomizado; NC, nada consta.

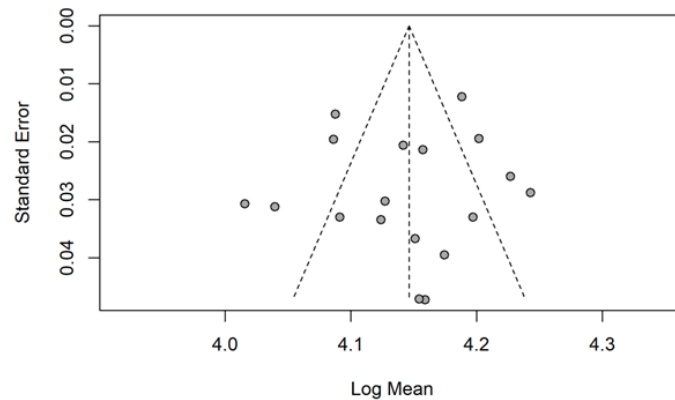
*média do tempo de DBS em meses.

Dos 27 estudos analisados, 12 artigos investigaram o efeito da estimulação cerebral com o paciente no estado OFF da medicação, enquanto outros 12 avaliaram os pacientes no estado ON da medicação, isto é, sob o efeito das medicações dopaminérgicas em suas doses habituais. Além disso, dois artigos examinaram os mesmos pacientes em ambos os momentos, e um único artigo não abordou essa informação. Devido ao impacto direto desta informação (estar ou não

sob efeito da medicação dopaminérgica) no exame físico e nas escalas clínicas aplicadas, o que modifica os desfechos avaliados em cada intervenção, a análise dos estudos permitiu organizar os dados em dois subgrupos: um grupo com estudos que analisaram os desfechos com os pacientes sob o efeito das medicações dopaminérgicas (subgrupo ON) e outro grupo com estudos que avaliaram os pacientes sem efeito das medicações, em média com 12 horas de suspensão das mesmas (subgrupo OFF). Os artigos de Vijiaratnam et al. e Valldeoriola et al. (Valldeoriola et al., 2019; Vijiaratnam et al., 2021), por avaliarem a mesma coorte em dois momentos referentes ao efeito da medicação, foram considerados "duplicados" e incluídos nas análises dos subgrupos ON e OFF. As figuras 5 e 6 apresentam as distribuições dos dados epidemiológicos e clínicos entre os subgrupos, revelando uma significativa heterogeneidade entre eles, exceto em relação ao tempo de doença no subgrupo OFF no qual o teste I^2 foi menor que 40% mostrando baixa heterogeneidade.

FIGURA 5 – IDADE DOS PARTICIPANTES NOS SUBGRUPOS DE ESTUDOS OFF E ON

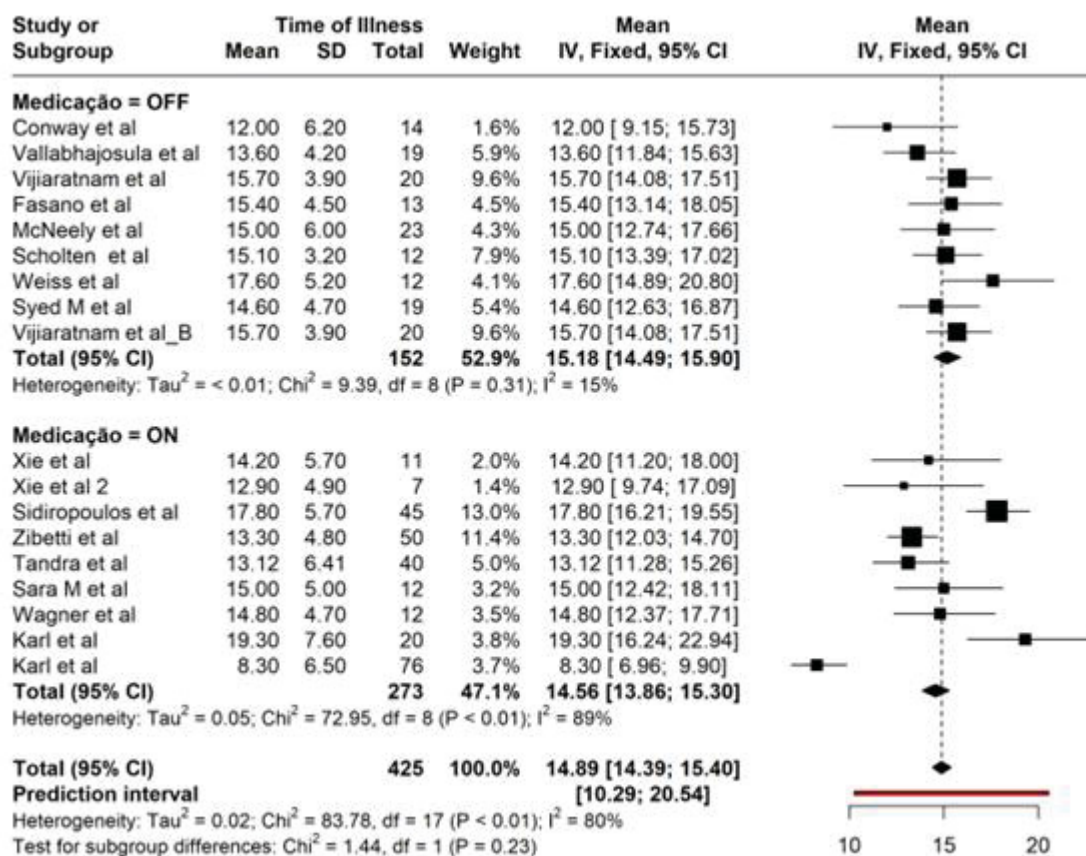


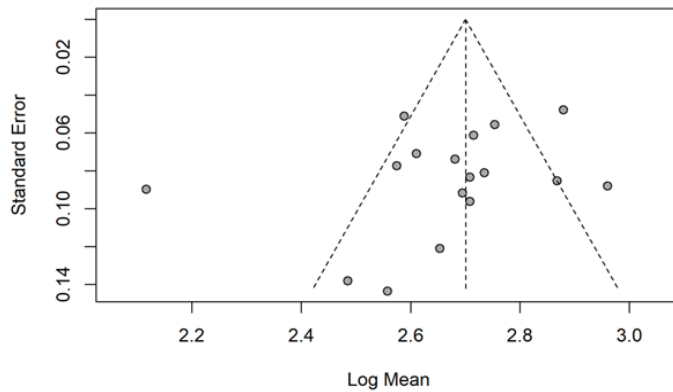


FONTE: Elaborado pela autora (2023).

LEGENDA: Florest Plot e Funnel e bias Plot calculado pelo programa estatístico R.Cran version 4.1.0 (2021-05-18)

FIGURA 6 – TEMPO DE DOENÇA DE PARKINSON DOS PARTICIPANTES NOS SUBGRUPOS DE ESTUDOS OFF E ON





FONTE: Elaborado pela autora (2023).

LEGENDA: Florest Plot e Funnel e bias Plot calculado pelo programa estatístico R.Cran. version 4.1.0 (2021-05-18)

4.4 INTERVENÇÕES

Dentre os artigos analisados foram identificadas 5 técnicas de abordagem da ECP do núcleo subtalâmico para tratamento dos distúrbios de marcha e instabilidade postural, sendo: 14 estudos de estimulação com baixa frequência; 6 estudos de estimulação da porção ventral do NST com intuito de estimular concomitantemente a SNr; 3 estudos da técnica *interleaving*; 3 estudos sobre estimulação assimétrica e um estudo sobre largura de pulso (PW do inglês *pulse width*) curta. Os resultados clínicos avaliados e uma visão geral de cada artigo podem ser encontrados na Tabela 2.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DAS INTERVENÇÕES E DESFECHOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Citação	Intervenção	Característica intervenção	Duração tratamento	Desfechos primários	Desfechos secundários	Resultados
Annic et al. 2014	Baixa frequência	60 ou 80Hz, com manutenção do TEED, em OFF-med	60min	UPDRS-III total	Comparou SWS com fatores preditivos	Sem diferença estatística nos desfechos primários
Conway et al. 2021	Baixa frequência	60hz, com manutenção do TEED, em OFF-med	60 min	UPDRS-III total/ pull test, SWS, parâmetros de marcha-acelerômetro	Estabilidade postural dinâmica	Sem diferença significativa nos resultados de marcha temporal e avaliação clínica. Melhora parcial na estabilidade postural e ritmicidade da marcha

Citação	Intervenção	Característica intervenção	Duração tratamento	Desfechos primários	Desfechos secundários	Resultados
Giulio et al. 2019	Baixa frequência	40-60-80-100-120-140Hz, em ON-med	30min	Parâmetros de marcha - acelerômetro	UPDRS-III	Melhora significativa nos desfechos primários na frequência ideal de cada paciente
Moreau et al. 2008	Baixa frequência	60Hz e alta voltagem, em OFF-med	60 min	SWS, UPDRS-III	NC	Melhora significativa do SWS (com baixa frequência e alta voltagem), mas não do UPDRS-III
Phibbs et al. 2014	Baixa frequência	60Hz, com manutenção do TEED, em OFF-med	60 min	UPDRS-III, SWS, parâmetros de marcha	NC	Sem diferença significativa nos desfechos primários
Ramdhani et al. 2015	Baixa frequência	60Hz, com manutenção do TEED, em ON-med	4,4 meses*	UPDRS-III	NC	Melhora dos itens axial e CM da UPDRS, mas sem diferença significativa
Ricchi et al. 2011	Baixa frequência	80Hz, com manutenção do TEED, em ON-med	3 horas e 1-5-15 meses	UPDRS-III e SWS	CGI-I	Melhora significativa no SWS-tempo e número de passos apenas na avaliação imediata (3h)
Sidiropoulos et al. 2013	Baixa frequência	80Hz, com manutenção do TEED, em ON-med	11,5 dias*	UPDRS-III, autorrelato	NC	Sem melhora significativa nos sintomas axiais (UPDRS-III)
Tandra et al. 2020	Baixa frequência	60-90-130-180Hz, sem manter o TEED, em ON-med	20 min	SWS, FOG score	NC	45.2% teve melhora significativa do SWS e 42.9% do FOG-s nas frequências 60 ou 90Hz
Vallabhajosula et al. 2015	Baixa frequência	60Hz, sem manter o TEED, em OFF-med	10 min	UPDRS-III total e marcha, parâmetros de marcha	Controle postural dinâmico e estático	Melhora significativa dos parâmetros de marcha comparado ao ECP-OFF e sem diferença entre 60 e 130Hz
Vijjaratnam et al. 2021	Baixa frequência	80Hz, com manutenção do TEED, em ON e OFF-med	60 min e 15 dias	UPDRS-III total/axial, PDQ, SWS, TMT, FOG-Q	UPDRS voz/ tremor	Melhora UPDRS total (ON-agudo e OFF-subagudo), SWS (agudo-ON e OFF e subagudo-ON), UPDRS axial e TMT (ON e OFF ambos momentos)
Xie et al. 2018	Baixa frequência	60Hz, sem manter o TEED, em ON-med	30min e 14.5 meses*	UPDRS-III total/axial, FOG-Q, SWS	UPDRS-III tremor, avaliação de deglutição	Melhora dos desfechos primários nas duas avaliações, com diferença menor na segunda (p<0.05)
Xie et al. 2015	Baixa frequência	60Hz, sem manter o TEED, em ON-med	30min e 1,5-2 meses	UPDRS-III total/axial, FOG-Q, SWS	UPDRS-III bradicinesia/rigidez/ tremor, avaliação de deglutição	Melhora significativa dos desfechos primários (p<0.05)
McNelly et al. 2011	Estimulação ventral	SNr isolada, ECP unilateral, em OFF-med	60 min	UPDRS-III total, parâmetros de marcha	Estabilidade postural (miniBESTest)	Sem diferença significativa nos desfechos primários e

Citação	Intervenção	Característica intervenção	Duração tratamento	Desfechos primários	Desfechos secundários	Resultados
Scholten et al. 2017	Estimulação ventral	SNr isolada, em OFF-med	20 min	UPDRS-III, Parâmetros de marcha	NC	secundários Sem diferença significativa nos desfechos primários e secundários
Valdeoriola et al. 2019	Estimulação ventral	NST+SNr (MICC), em ON e OFF-med	3 meses	FOG-Q, UPDRS-III total/axial/marcha, TUG	TMT	Melhora nos desfechos primários – sem análise estatística quantitativa
Villadóniga et al. 2022	Estimulação ventral	NST+SNr, MICC, em OFF-med	4 semanas	Parâmetros de marcha	NC	Melhora significativa nos ciclos de marcha (golpe de calcanhar, contato do pé, impulsão e balanço)
Wagner et al. 2022	Estimulação ventral	NST+SNr (interleaving), em ON-med	45 min	Parâmetros de marcha	NC	Melhora significativa no desfecho primário
Weiss et al. 2013	Estimulação ventral	NST+SNr (interleaving, em OFF-med)	3 semanas	UPDRS-III, FOG-Q, CAPSIT	PDQ, Berg Balance Scale	Sem diferença estatística nos desfechos primários e secundários
Karl et al. 2019	Interleaving	IL com redução de 50% na frequência, em ON-med	3 meses e follow-up 22 meses*	CGI-C	NC	Sem diferença significativa no desfecho primário
Karl et al. 2020	Interleaving	IL com redução de 50% na frequência, em ON-med	1 mês	UPDRS-III total, FOG-q, parâmetro de marcha (TUG)	CGI-C	Melhora significativa nos desfechos primários
Syed Zafar et al. 2021	Interleaving	IL com redução de 50% na frequência, em OFF-med	3 meses	UPDRS-III total e marcha, SWS	NC	Melhora significativa nos desfechos primários, exceto no item número de passos do SWS
Fasano et al. 2011	Estimulação assimétrica	Redução 30% na A do DBS-NST contralateral ao pior lado motor, em OFF-med	30-60min	Parâmetros de marcha	NC	Melhora significativa da frequência e duração do CM
Lizarraga et al. 2022	Estimulação assimétrica	Redução 50%A de um lado ECP (D/E)	21-28 dias	Parâmetros de marcha, UPDRS-III total/axial, FOG-Q	Mini-BESTest, UPDRS-PIGD	Sem diferença significativa nos desfechos primários e secundários
Sara Meoni et al. 2019	Estimulação assimétrica	Redução 30% na A da ECP de NST contralateral ao pior lado motor, em ON-med	12 semanas	UPDRS-III total, FOG-Q, parâmetros de marcha	PDQ	Sem diferença significativa nos desfechos primários e secundários
Dayal et al. 2018	PW curto	PW 30 μ s	Durante consulta	Avaliar janela terapêutica	Velocidade de marcha, fala	Melhora significativa do tempo de marcha cronometrada (10 metros)

FONTE: Elaborado pela autora (2023).

LEGENDA: SWS, Stand-Walk-Si Test; TMT, Tinetti Mobility Test; mini-BESTest, Balance Evaluation Systems Test of dynamic balance; MICC, multiple independent current-controlled technology.

*média

4.4.1 Estimulação cerebral profunda de baixa frequência

É sabido que a ECP modula a atividade de determinado núcleo através de eletrodos implantados e, assim, interrompe as oscilações patológicas de bandas α (8-12Hz), β (12-30Hz) e γ (30-100Hz) dentro das conexões do córtex e gânglios da base (Su et al., 2018). Estimulação com frequências inferiores a 100Hz (principalmente 60 ou 80Hz) é considerada estimulação de baixa frequência (*low-frequency stimulation* ou LFS) e com frequências superiores a 100Hz (principalmente 130 ou 150Hz) é considerada estimulação de alta frequência (*high-frequency stimulation* ou HFS). Essas duas categorias apresentam diferentes efeitos terapêuticos dos sintomas motores da DP.

Quatorze estudos avaliaram o benefício na marcha da ECP de NST com baixa frequência, sendo 8 séries de casos, 5 ensaios clínicos randomizados e 1 ensaio clínico não randomizado.

Quanto à metodologia, todos os estudos compararam os efeitos clínicos da estimulação basal de alta frequência, ou seja, acima de 100Hz com os efeitos clínicos da estimulação de baixa frequência; alguns, ainda, compararam com o estado de ECP desligado (o que não foi alvo dessa discussão). Os valores de baixa frequência utilizados foram 60Hz na maioria dos estudos (8 artigos), 80Hz em 3 artigos, um artigo entre 80 a 100Hz, outro artigo com 60 ou 80Hz e, por fim, um artigo que avaliou redução da frequência a cada 20Hz (40, 60, 80, 100 e 120Hz). Destes, 7 estudos otimizaram a amplitude/voltagem da estimulação ao reduzir a frequência, com intuito de preservar a energia elétrica total entregue (TEED do inglês “total electrical energy delivered”), 6 não modificaram outro parâmetro da estimulação além da frequência e 1 artigo não citou a respeito do TEED.

Os desfechos primários usados principalmente para avaliar a eficácia da técnica de baixa frequência da ECP de NST na marcha foram: os itens “axial”, “marcha” e o teste de retropulsão da escala UPDRS-III, o escore total da UPDRS-III, a escala de congelamento de marcha (FOG-Q do inglês “Freezing of gait questionnaire”) e avaliações de marcha variadas conforme cada metodologia, sendo

na maioria testes como *Timed Up and Go* (TUG) e *Stand-Walk-Sit Test* (SWS). Como desfechos secundários, os que prevaleceram foram a escala de qualidade de vida em pacientes com doença de Parkinson (PDQ) e a escala de impressão clínica global (CGI, *clinical global impression*).

Do total de estudos analisados, 9 artigos obtiveram resultados positivos com diferença significativa em pelo menos um desfecho primário utilizado quando comparado a intervenção baixa frequência com a convencional de alta frequência. Xie et al. (2018) demonstrou que a estimulação a 60 Hz resultou em redução do tempo necessário para completar o teste de caminhada SWS e diminuição da percepção de dificuldade ao caminhar no FOG-Q durante a avaliação subaguda. Além disso, observou-se melhoria nos escores totais da escala UPDRS-III e nos itens relacionados aos sintomas axiais e bradicinesia. Outros estudos também obtiveram melhorias nas medidas de marcha como (Vijiaratnam et al., 2021), (Conway et al., 2021), (Ramdhani et al., 2015), (Tandra et al., 2020) e (Giulio et al., 2019), sendo importante destacar que este último grupo explorou uma ampla gama de frequências da ECP de NST com o objetivo de encontrar a frequência de estimulação ótima aguda para cada paciente, a qual variou consideravelmente na amostra, não seguindo uma distribuição simples de frequência bimodal (alta versus baixa frequência), mas sim distribuída continuamente de 60 a 140 Hz.

Moreau et al. (Moreau et al., 2008) obtiveram os melhores resultados no teste SWS em relação ao tempo de conclusão, número de passos e episódios de CM, com a estimulação com baixa frequência e alta voltagem, comparado com a alta frequência (com voltagem habitual ou alta). Em relação aos escores do UPDRS III, não houve diferença entre 60 e 130 Hz. Após 8 meses, o benefício clínico da marcha com baixa frequência ainda era satisfatório em 85% (11) dos pacientes, embora tivesse sido necessário aumentar ligeiramente a dose diária de levodopa (em aproximadamente 200 mg/dia) para alcançar os mesmos benefícios clínicos para os sintomas apendiculares. (Moreau et al., 2008)

Vallabhajosula et al. (Vallabhajosula et al., 2015) evidenciou melhora nas medidas de marcha com a frequência baixa de forma significativa estatisticamente apenas quando comparou os resultados com o estado inicial com o aparelho de ECP desligado, em confrontação com o estado de estimulação de alta frequência não obteve diferença estatística. Outros 5 estudos não encontraram diferenças significativas entre as estimulações de alta e baixa frequência ((Annic et al., 2014),

(Zibetti et al., 2016), (Phibbs et al., 2014), (Sidiropoulos et al., 2013) e (Vallabhajosula et al., 2015)). Apesar disso, alguns desses estudos registraram algum benefício com a intervenção, como no estudo de Conway et al. (Conway et al., 2021) que embora não tenham sido encontradas diferenças significativas nas medidas de marcha temporal com a frequência baixa, houve melhora nas medidas avançadas de ritmicidade da marcha. Da mesma forma, o estudo de Sidiropoulos et al. (Sidiropoulos, 2015) não mostrou melhora significativa no escore UPDRS-III, mas 28,9% dos participantes relataram benefício transitório na marcha e no equilíbrio. Annic et al. (Annic et al., 2014) embora não tenha encontrado diferença significativa na média do escore UPDRS total da amostra, constatou que os pacientes que responderam à estimulação de baixa frequência apresentavam idade mais avançada, fenótipo axial grave cinco anos após a cirurgia e uma menor resposta ao levodopa, conforme observado pela pontuação na escala UPDRS-III antes e após um ano do implante do ECP, sugerindo esses itens como fatores preditores do benefício da ECP de baixa frequência.

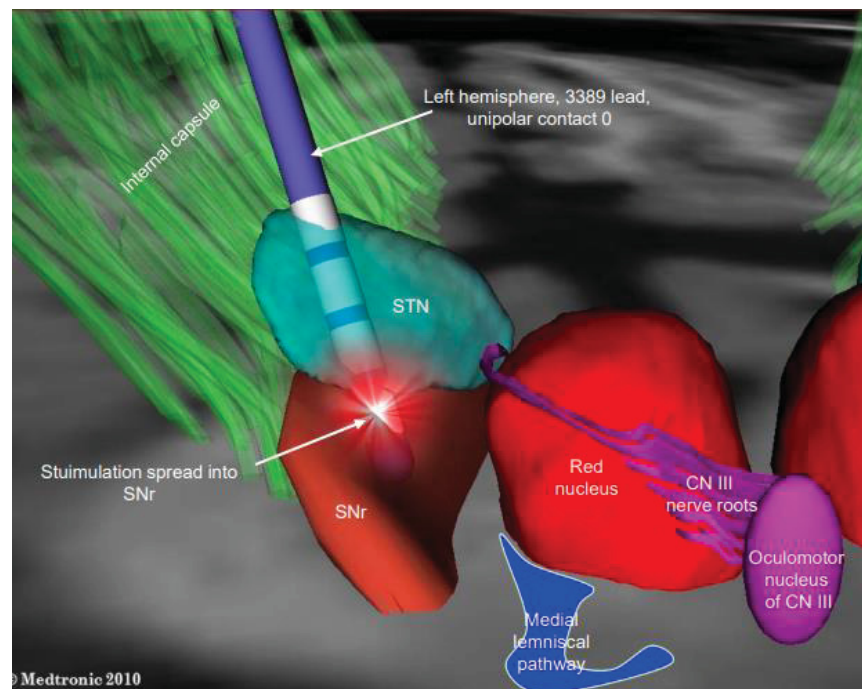
A maioria dos estudos que tiveram pacientes que interromperam a estimulação com baixa frequência teve como motivo em comum o agravamento dos sinais apendiculares e, menos frequentemente, a falta de benefício clínico ou a piora de sinais axiais. Quanto ao tempo de duração do benefício analisado, no estudo de Xie et al (Xie et al., 2018) os benefícios mostraram-se significativamente ou marginalmente reduzidos na segunda avaliação clínica realizada após uma média de 14,5 meses, embora a estimulação a 60 Hz ainda tenha apresentado melhores resultados em todas as medidas quando comparada à estimulação a 130 Hz. Isso sugere um benefício persistente, porém com eficácia decrescente a longo prazo da estimulação de baixa frequência. Já Zibetti et al. (Zibetti et al., 2016) evidenciou que esses benefícios são comumente perdidos em algumas semanas, no entanto, a taxa de progressão ao longo do tempo dos desempenhos motor e axial foi significativamente mais lento durante o LFS em comparação com o período anterior com HFS. Outro estudo conduzido por Ricchi et al (Ricchi et al., 2012) observou uma melhora significativa na marcha, medida pelo teste SWS, imediatamente após a mudança da frequência de estimulação para 80 Hz, sem piora dos sintomas segmentares da DP em 11 pacientes testados. Em 3 dos 11 pacientes, a frequência teve que ser alterada de volta para 130 Hz após 1 mês devido ao controle dos sintomas motores; os demais pacientes continuaram com a frequência de 80Hz ao

longo dos 15 meses. No entanto, a melhora na marcha não foi mais detectável nos testes de acompanhamento realizados após 1, 5 e 15 meses.

4.4.2 Estimulação da porção ventral do NST (estimulação concomitante da SNr)

A SNr é um alvo alternativo utilizado na ECP para alterações de marcha, localizada ventral e medialmente ao NST, vide Figura 7 (Koeglsperger et al., 2019). A estimulação deste alvo demonstrou melhora dos sintomas axiais e do controle postural durante a marcha, apesar de não apresentar efeito sobre sintomas motores cardeais. O mecanismo de ação para explicar esse efeito específico pode ser uma modulação da rede não-dopaminérgica descendente que liga a SNr ao RLM (Grabli et al., 2013).

FIGURA 7- VISÃO DAS ESTRUTURAS VENTROMEDIAIS DO NÚCLEO SUBTALÂMICO



FONTE: 3D Brain Anatomy, Medtronic (2010).

Seis artigos avaliaram a estimulação da porção ventral do NST, com intuito de estimular concomitantemente a SNr. Cinco ensaios clínicos randomizados e 1 série de casos, sendo que 4 avaliaram os pacientes no estado OFF de medicação, 1 no estado ON e outro avaliou os pacientes com e sem efeito da medicação dopaminérgica.

Quanto a metodologia, 4 estudos ((Valdeoriola et al., 2019), (Villadóniga et al., 2022), (Wagner et al., 2022) e (Weiss et al., 2013)) avaliaram a estimulação combinada do NST com SNr, sendo os dois primeiros estudos via múltiplos estímulos independentes por tecnologia controlada por corrente (MICC do inglês *multiple independent current-controlled technology*), no qual os novos geradores de pulsos elétricos implantáveis permitem induzir intensidades diferentes de corrente em contatos distintos, garantindo otimização dos parâmetros de estimulação e minimização dos efeitos adversos. Os outros dois estudos utilizaram a técnica de *interleaving* ou *multi stim set* (MSS). Os demais artigos avaliaram a estimulação isolada da SNr em comparação com a estimulação do NST convencional por meio da estimulação dos contatos mais ventrais (implantados abaixo do ponto comissural no sentido rostro-caudal em direção a SNr ou zona de fronteira entre NST e SNr, confirmados pelas imagens pós-operatórias).

Os estudos que avaliaram a estimulação isolada de SNr apresentaram resultados favoráveis nos desfechos ao comparar com o estado de ausência de estimulação. No entanto, não foi observada diferença significativa nos desfechos ao comparar a estimulação da região dorsal do NST com a estimulação da região ventral do SNr. Scholten et al. (Scholten et al., 2017) ainda evidenciou que a estimulação isolada da SNr não modulou as medidas espaciais da marcha, mas pode afetar a modulação da integração temporal da marcha, aumentando a simetria do balanço. Além disso, descobriu que pacientes com posição do contato caudal mais medial tiveram melhora da regularidade dos padrões de marcha.

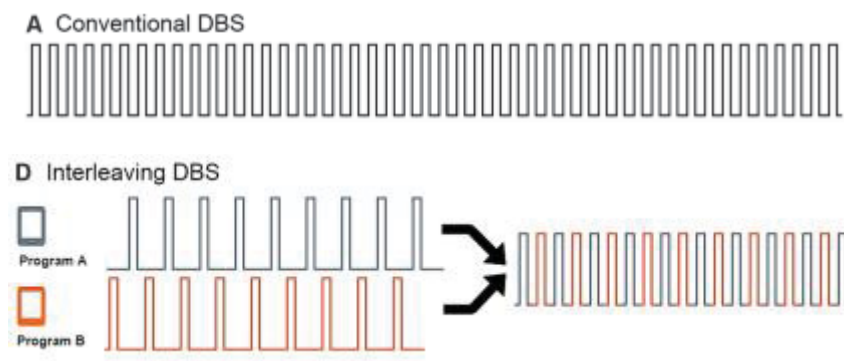
Valdeoriola et al. e Villadóniga et al. (Valdeoriola et al., 2019; Villadóniga et al., 2022) obtiveram resultados positivos, mostrando que essa estimulação combinada produziu uma melhora sustentada nos distúrbios da marcha associados à DP. Villadóniga et al mostraram que existe uma diferença na porcentagem de etapas efetivas na análise neurofisiológica da marcha, havendo uma diferença significativa entre a situação pré e pós-cirúrgica com relação a porcentagem de ciclos completos da marcha com uma sequência de marcha normal (independentemente do tipo de estimulação: ECP de NST ou combinado NST e SNr). Além disso, houve diferença estatisticamente significativa na melhora entre esses dois tipos de estimulação, com melhores resultados quando usado o paradigma combinado NST e SNr.

Wagner et al. (Wagner et al., 2022) também evidenciou que a estimulação combinada de NST e SNr levou a uma redução na variabilidade do passo em comparação com a estimulação convencional do NST, estatisticamente significativo para perna mais afetada dos pacientes, sugerindo um efeito modulatório da ECP do NST e SNr na integração temporal da marcha em pacientes com DP. Achados estes relevantes, visto que tantos os parâmetros espaço-temporais da marcha, como a porcentagem de ciclos completos na marcha refletem biomarcadores indiretos para o fenômeno clínico de congelamento da marcha e sua modulação por ECP desempenha um papel importante na melhora clínica dos pacientes com DP.

4.4.3 Estimulação *Interleaving*

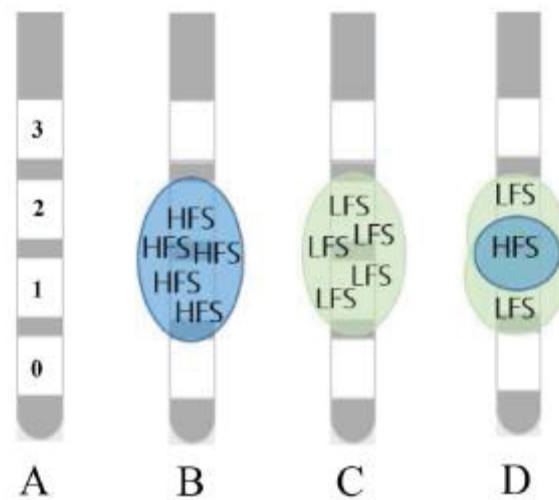
Três estudos avaliaram o benefício da estimulação combinada de baixa frequência (redução média de 50%, equivalente a 90Hz) e alta frequência (185Hz), conhecida por “interleaving” para sintomas axiais refratários às técnicas convencionais de alta frequência (HFS). Nessa intervenção dois programas de baixa frequência sobrepostos são aplicados em cada eletrodo, com a sobreposição da área focada em torno do contato ideal. Como resultado, esta área recebe estimulação de alta frequência para controle dos sintomas apendiculares e a área não sobreposta recebe estimulação de baixa frequência, potencialmente reduzindo o comprometimento da marcha/equilíbrio e da fala. (Vide Figuras 8 e 9).

FIGURA 8 – PARADIGMAS DE ESTIMULAÇÃO: *INTERLEAVING*



FONTE: Wong et al. (2021).

LEGENDA: A, estimulação convencional monopolar e de alta frequência; D, *interleaving*.

FIGURA 9 – ESTIMULAÇÃO *INTERLEAVING*

FONTE: Karl et al. (2019).

LEGENDA: A, contatos do eletrodo; B, estimulação bipolar de alta frequência; C, estimulação bipolar de baixa frequência; D, *interleaving*.

Karl et al. (Karl et al., 2020) evidenciaram melhorias em CM e equilíbrio com a estimulação *interleaving* em comparação com seu convencional de alta frequência (185Hz). Isso foi confirmado por vários tipos de medidas, incluindo teste cronometrado (Time-Up and Go, TUG), relatório da impressão clínica do paciente (CGI-S), questionário FoG, escala PDQ-39 e avaliação cega do examinador (escala UPDRS-III). (Bichun et al., n.d.; Karl et al., 2020)

Zafar et al. (Zafar et al., 2021) mostraram uma redução significativa no número de episódios de congelamento em 30 minutos em comparação com a linha de base. O tempo necessário para completar SWS também melhorou apesar de não haver alteração no número de passos dados para completar a tarefa.

4.4.4 Estimulação cerebral profunda assimétrica

Considerando que a dominância hemisférica é bem estabelecida para o controle motor apendicular em humanos, a evidência de dominância no controle motor axial ainda é escassa. Na DP o início unilateral dos sintomas motores apendiculares correspondem com a neurodegeneração assimétrica predominantemente afetando os circuitos nigroestriatais contralaterais. Com a

progressão da doença instalam-se sintomas motores bilaterais e sintomas axiais, porém a assimetria apendicular inicial geralmente persiste. Além disso, há evidências de dominância hemisférica para disfunção motora axial em alguns desses pacientes.

Há também evidências que sustentam a lateralização da disfunção motora axial em DP, que inclui disartria, disfagia, CM, distúrbios de marcha e instabilidade postural. Pacientes com DP e predomínio dos sintomas apendiculares à esquerda no início obtiveram um maior risco de desenvolver CM em uma grande coorte de 250 pacientes (razão de risco 1,55) (Giladi et al., 2001). Isso sugere que a DP predominante do hemisfério direito está associada mais frequentemente e precocemente com distúrbios de marcha.

Diante disso, três ensaios clínicos randomizados estudaram os efeitos sobre a função motora axial e marcha da ECP lateralizada ou assimétrica. Fasano et al e Meoni et al (Fasano et al., 2011; Meoni et al., 2019) estudaram tal assimetria reduzindo a amplitude na ECP contralateral à perna com a melhor passada, enquanto Lizarraga et al (Lizárraga et al., 2022) estudaram a redução de 50% na amplitude do eletrodo direito e, após, do esquerdo.

Fasano et al. (Fasano et al., 2011) mostrou que reduzir a amplitude (tensão) de estimulação no lado contralateral à perna com maior comprimento do passo melhora a frequência e a duração do congelamento da marcha, através da normalização da simetria e coordenação da marcha, inicialmente aumentada pela estimulação bilateral do NST. Já os demais estudos não resultaram em mudanças significativas em parâmetros da marcha como velocidade e na pontuação do FOG-Q. (Lizárraga et al., 2022; Meoni et al., 2019).

4.4.5 Estimulação com PW curto

Dayal et al (Dayal et al., 2018) evidenciou em 2018 que a janela terapêutica (TW) da estimulação usando uma configuração de largura de pulso curta de $30\mu\text{s}$ é significativamente maior do que no PW padrão de $60\mu\text{s}$. A magnitude desse aumento é maior do que duas vezes e é consistente em todos os contatos de um dado eletrodo. Como desfecho secundário, obteve no teste de caminhada cronometrada de 10 metros uma pequena, mas significativa, melhora em configurações curtas de PW. No entanto, dada a magnitude da diferença de tempos

entre as duas condições de PW, uma análise mais detalhada da marcha com medidas de resultados objetivas sensíveis, bem como a impressão subjetiva do paciente a longo prazo precisam ser examinados para comprovar qualquer benefício clinicamente significativo.(Dayal et al., 2018)

4.5 META-ANÁLISE

Uma das primeiras considerações ao pensar no desenvolvimento de uma terapia eficaz para distúrbios de marcha, especialmente para CM, é como medir o próprio sintoma. A declaração de consenso atual descreve o fenômeno do CM como breves e intermitentes períodos em que a pessoa experimenta uma redução significativa ou ausência de progressão ao andar, apesar de ter a intenção de se locomover para a frente. Essa definição foi baseada em uma proposta anterior que afirmava que o CM é caracterizado por episódios temporários (com duração de alguns segundos) nos quais a pessoa é incapaz de dar passos efetivos (Cui & Lewis, 2021). No entanto, embora essas definições sejam úteis na prática clínica, elas não capturam totalmente a complexidade do CM e não estabelecem critérios objetivos que possam ser aplicados de forma generalizada em avaliações objetivas, o que reflete na diversidade dos desfechos utilizados nos estudos desta revisão.

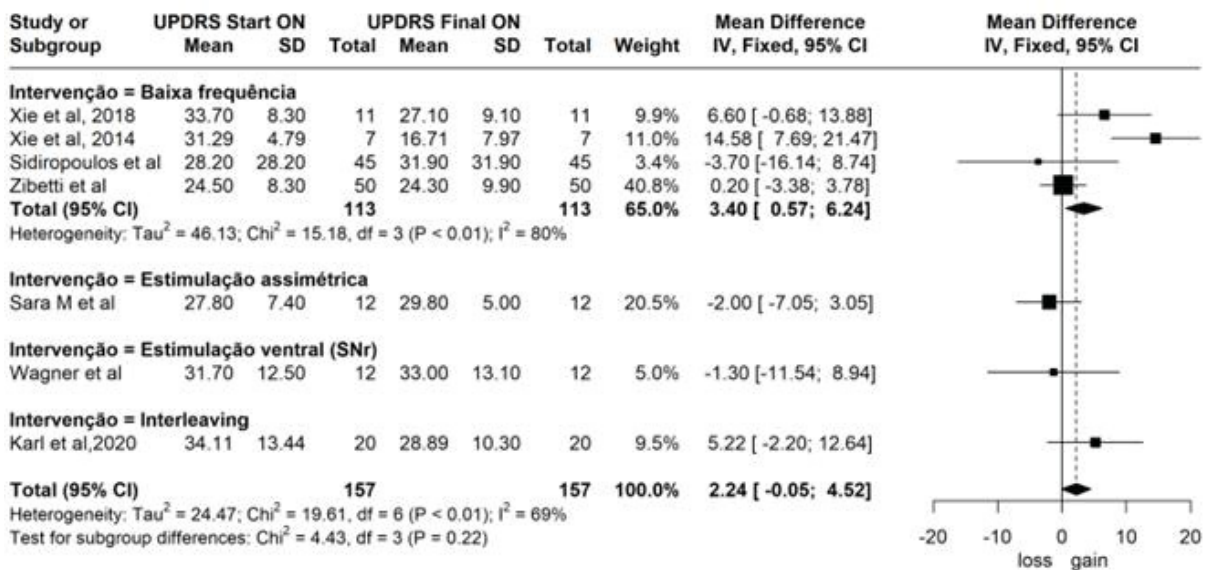
Dado o amplo espectro de metodologias e desfechos utilizados na avaliação do benefício nos distúrbios de marcha, assim como dados computados em medidas distintas (não cabíveis de comparações) apenas 18 artigos foram considerados adequados para a meta-análise (McNelly et al., 2011; Zafar et al., 2021; Vallabhajosula et al., 2015; Conway et al., 2021; Vijjaratnam et al., 2021; Meoni et al., 2019; Xie et al., 2015; Xie et al., 2018; Ricchi et al., 2012; Weiss et al., 2013; Karl et al., 2020; Tandra et al., 2020; Wagner et al., 2022; Fasano et al., 2011; Scholten et al., 2017; Valldeoriola et al., 2019; Ramdhani et al., 2015; Sidiropoulos et al., 2013). Foram utilizados instrumentos distintos para avaliar o efeito da marcha e equilíbrio, porém o escore total da escala UPDRS-III foi o mais utilizado (66,6% dos estudos), seguido do escore axial da escala UPDRS-III (usado em 33,3% dos estudos). A meta-análise dos estudos foi realizada com base nos subgrupos ON e OFF e os dados foram avaliados usando o modelo de efeitos fixos.

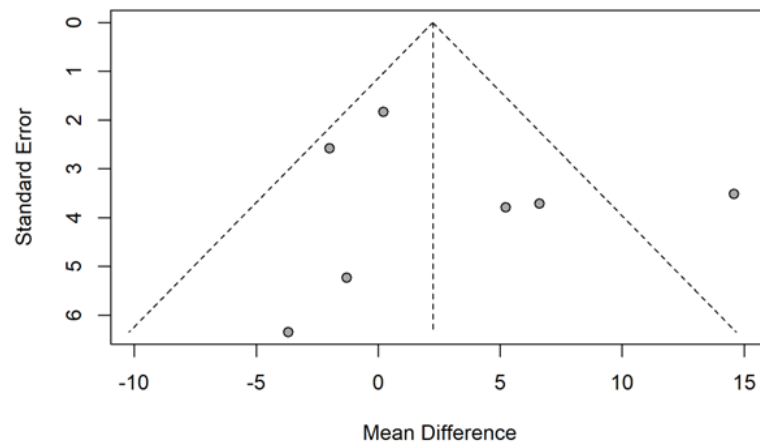
Do subgrupo OFF (10 artigos), os desfechos comuns utilizados foram: escala UDPRS- escore total (4 artigos), UPDRS-III item axial (2 artigos) e os

parâmetros de marcha: velocidade (4 artigos) e comprimento da passada (2 artigos). Ao analisar cada desfecho separadamente, nenhuma análise apresentou diferença significativa estatisticamente entre as intervenções, além de evidenciar alta heterogeneidade entre as intervenções. (p-valor >0.05 e $I^2 > 40\%$).

No subgrupo ON, 10 artigos foram analisados de acordo com os desfechos: escala UDPRS- escore total (8 artigos), UPDRS-III item axial (4 artigos), questionário FOG-Q (4 artigos), teste SWS- tempo para completar o teste (5 artigos). Quando analisado isoladamente o desfecho UPDRS-III escore total, a estimulação de baixa frequência foi a única intervenção dentre as demais (estimulação ventral, estimulação assimétrica e *interleaving*) cuja média dos estudos mostrou uma melhora significativa, com redução média de 3.40 pontos (IC 95% 0,57-6,24; $p < 0.05$). Vide Figura 10.

FIGURA 10 – DESFECHO UPDRS-III TOTAL NO SUBGRUPO ON



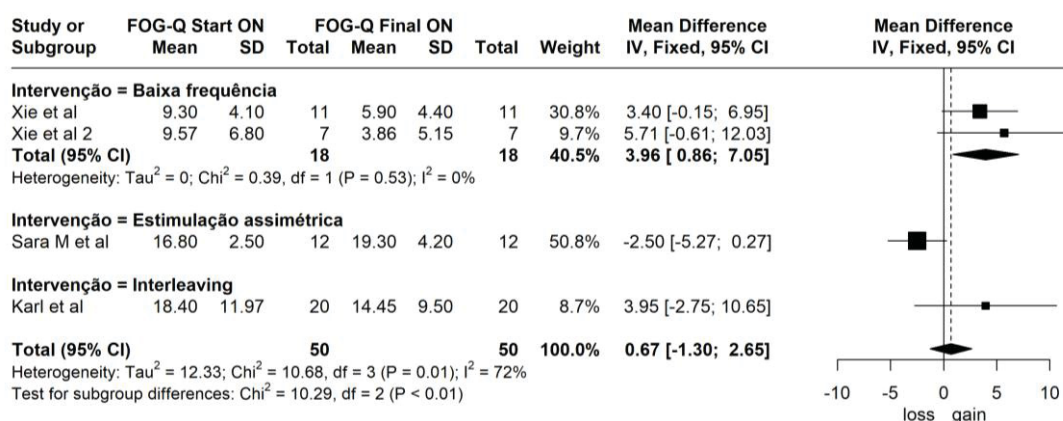


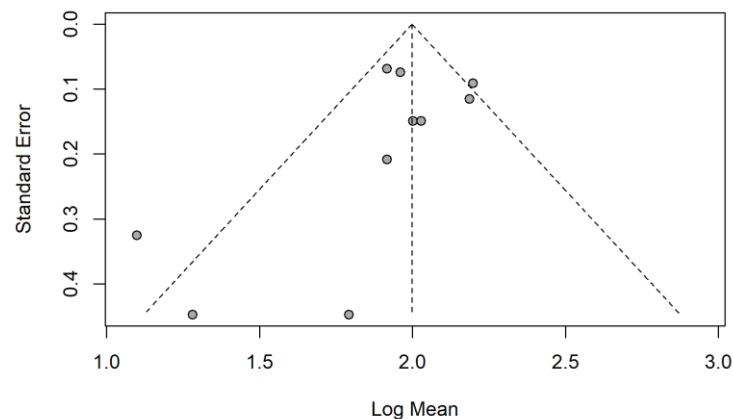
FONTE: Elaborado pela autora (2023).

LEGENDA: Florest Plot e Funnel e bias Plot calculado pelo programa estatístico R.Cran. version 4.1.0 (2021-05-18)

Ainda analisando o subgrupo ON, em relação ao desfecho questionário de FoG (FOG-Q), novamente, a estimulação de baixa frequência se mostrou benéfica, levando a redução média de 3,96 pontos (IC 95% 0,86-7,05; $p=0.53$), com melhora significativa enquanto os estudos de estimulação assimétrica e de interleaving não tiveram diferenças estatisticamente significativas. Vide Figura 11.

FIGURA 11 – DESFECHO FOG-Q NO SUBGRUPO ON





FONTE: Elaborado pela autora (2023).

LEGENDA: Florest Plot e Funnel e bias Plot calculado pelo programa estatístico R.Cran. version 4.1.0 (2021-05-18)

4.6 DISCUSSÃO

Este estudo incorpora dados provenientes de 27 estudos, dos quais 15 são ensaios clínicos (envolvendo 553 pacientes), e realiza uma revisão sistemática do tratamento da marcha na DP por meio de diferentes programações de ECP em NST.

Os resultados deste estudo revelaram que a estimulação de baixa frequência é a opção mais eficaz para melhorar a marcha na DP quando combinada com o uso de medicamentos dopaminérgicos. Por outro lado, nenhuma intervenção demonstrou diferença significativa durante o período sem a influência dos medicamentos.

A estimulação de baixa frequência mostrou-se superior na melhora dos sintomas motores, conforme avaliado pela escala UPDRS-III, e pode aprimorar a marcha, como evidenciado pela melhora nos escores do questionário de congelamento de marcha (FOG-Q).

Diversos estudos apresentaram melhorias estatisticamente significativas nos desfechos relacionados à marcha em comparação com a estimulação padrão do NST (monopolar, alta frequência e largura de pulso de 60 μ s). No entanto, devido à alta heterogeneidade desses estudos, quando comparados entre si, as diferenças observadas não alcançaram significância estatística.

Nossos achados são consistentes com a maioria dos estudos anteriores sobre as programações de ECP em NST para distúrbios de marcha e equilíbrio, uma

vez que a estimulação de baixa frequência tem sido a programação mais investigada até o momento com esse propósito. Uma meta-análise examinou sistematicamente se as configurações alternativas de ECP de NST influenciaram a eficácia terapêutica no controle dos sintomas motores da DP. Dos 21 estudos incluídos, 17 investigaram o efeito de frequências alternativas de estimulação, cinco analisaram amplitudes de estimulação alternativas e dois examinaram mudanças na largura de pulso. Com base nos dados disponíveis, as meta-análises foram realizadas apenas para frequências alternativas de estimulação. A análise da heterogeneidade entre os estudos incluídos indicou uma variabilidade significativa entre eles, e, de acordo com a estrutura GRADE, as evidências agregadas a partir dos estudos de meta-análise foram classificadas como de qualidade muito baixa devido a riscos significativos de viés (Conway et al., 2019). No entanto, não foram encontrados estudos que comparassem as diferentes programações possíveis de ECP do núcleo subtalâmico especificamente para a marcha.

A fim de confirmar a eficácia de qualquer tratamento, é essencial realizar uma avaliação precisa e objetiva do CM e outros distúrbios relacionados à marcha. No entanto, isso se torna extremamente desafiador devido à natureza imprevisível do CM, que ocorre com maior frequência em ambientes domésticos, onde a marcha é mais automática e natural. Nas configurações clínicas, a marcha é orientada para um objetivo específico, o que dificulta a ocorrência dos episódios de CM. Além do fato de não estar claro se as diferentes manifestações do CM compartilham os mesmos mecanismos subjacentes, a maioria dos pacientes apresenta padrões mistos de CM, o que torna difícil determinar se essas manifestações são comparáveis para fins de avaliação em estudos de intervenção, assim como se a medida mais apropriada seria comparar o impacto de um novo tratamento no tempo total de congelamento ou se cada componente do CM (por exemplo, períodos de hesitação inicial, festinação) deve ser avaliado separadamente. (Cui & Lewis, 2021).

Dois questionários foram desenvolvidos anteriormente para avaliar o CM: o Questionário de CM (FOG-Q) e o Novo questionário de CM (NFOG-Q). Embora ambos tenham sido validados em grandes grupos de pacientes e comparados a avaliações subjetivas de cuidadores e médicos, estudos posteriores demonstraram que as classificações subjetivas de gravidade do CM usando tais questionários não se correlacionam bem com o número real ou a duração dos episódios de

congelamento, que foram objetivamente medidos a partir de gravações em vídeo de tarefas de caminhada, como TUG e SWS.

Vários instrumentos foram utilizados em ambientes laboratoriais para quantificar o CM, como acelerômetros, plataformas de força sob os pés e eletromiografia de superfície dos membros inferiores. Esses instrumentos, juntamente com algoritmos específicos, foram capazes de detectar o congelamento de forma automatizada, porém ainda não foram amplamente validados para avaliar o congelamento da marcha em contextos fora do ambiente de pesquisa. A avaliação visual do CM a partir de vídeos por avaliadores independentes ainda é considerada o padrão-ouro para avaliar a gravidade do congelamento em pacientes com DP. (Cui & Lewis, 2021) No entanto, essa abordagem é morosa e não representa fielmente o que ocorre no contexto diário do paciente.

Devido à variabilidade dos estudos e à diversidade dos desfechos clínicos utilizados para avaliar as intervenções nos distúrbios de marcha, o que impossibilitou a realização de uma análise estatística abrangente, optamos por realizar uma análise descritiva dos 27 artigos inicialmente selecionados. Com base na literatura relacionada às medidas de avaliação de marcha em pacientes com DP mencionadas anteriormente, atribuímos diferentes ponderações aos resultados obtidos em cada estudo, com o objetivo de conduzir uma análise prática e desenvolver um fluxograma que auxilie no manejo dessas condições desafiadoras.

Neste contexto, atribuiu-se o valor de peso 3 aos desfechos relacionados com parâmetros de marcha avaliados por diversos instrumentos, tais como acelerômetros, plataformas e esteiras, bem como aos dados obtidos nos testes SWS TUG, que incluem o tempo de conclusão do percurso, o número de passos e o número de episódios de CM. O peso 2 foi designado ao desfecho representado pelos itens isolados axial e de marcha da escala UPDRS-III (escala preenchida pelo médico após a realização de exame físico direcionado aos aspectos que avaliam a marcha e o equilíbrio). Por fim, o peso 1 foi atribuído à pontuação total da escala UPDRS-III, levando em consideração que ela engloba itens que não estão diretamente associados ao esforço da marcha, o que poderia introduzir um viés em nossa análise. Além disso, foram atribuídos pesos 1 ao FOG-Q, o qual é preenchido pelo próprio participante com base em sua percepção clínica, e à escala CGI-C preenchida pelo avaliador diante a impressão clínica de melhora de cada paciente. A Tabela 3 apresenta uma descrição detalhada dos pesos atribuídos aos desfechos

que apresentaram diferença estatisticamente significativa. Nota-se que os desfechos que foram negativos ou que não apresentaram significância estatística receberam a nota 0.

TABELA 3 – ANÁLISE DESCRITIVA DOS DESFECHOS DE CADA ESTUDO

Estudos	Parâmetros de marcha	Teste SWS	UPDRS-III axial	UPDRS-III marcha	UPDRS-III total	FOG-Q	CGI-C	ESCORE FINAL
ESTIMULAÇÃO DE BAIXA FREQUÊNCIA								
Annic et al. 2014	-	-	-	-	0	-	-	0
Conway et al. 2021	0	0	-	-	0	-	-	0
Di Giulio et al. 2019	0	-	-	-	-	-	-	0
Moreau et al. 2008	-	3	0	0	0	-	-	3
Phibbs et al. 2014	0	0	0	0	0	-	-	0
Ramdhani et al. 2015	-	-	0	0	-	0	-	0
Ricchi et al. 2011	-	3	0	0	0	-	-	3
Sidiropoulos et al. 2013	-	-	0	0	-	-	-	0
Tandra et al. 2020	-	3	-	-	-	1	-	4
Vallabhajosula et al. 2015	0	-	0	0	0	-	-	0
Vijjaratnam et al. 2021	-	3	2	-	1	-	-	6
Xie et al. 2018	-	3	2	-	1	1	-	7
Xie et al. 2015	-	3	2	-	1	1	-	7
Zibetti et al. 2016	-	-	0	0	0	-	-	0
ESTIMULAÇÃO NST VENTRAL								
FValdeoriola et al. 2019	-	0	0	0	0	0	-	0
McNelly et al. 2011	0	-	-	-	0	-	-	0

Estudos	Parâmetros de marcha	Teste SWS	UPDRS-III axial	UPDRS-III marcha	UPDRS-III total	FOG-Q	CGI-C	ESCORE FINAL
Scholten et al. 2017	0	-	-	-	0	-	-	0
Villadóniga et al. 2022	3	-	-	-	-	-	-	3
Wagner et al. 2022	3	-	-	-	-	-	-	3
Weiss et al. 2013	-	-	-	-	0	0	-	0
INTERVEALING								
Karl et al. 2019	-	-	-	-	-	-	1	1
Karl et al. 2020	-	3	-	-	1	1	1	5
Syed M et al. 2021	-	3	-	2	1	-	-	6
ESTIMULAÇÃO ASSIMÉTRICA								
Sara Mi et al. 2019	0	-	-	-	0	0	-	0
Fasano et al. 2011	3	-	-	-	-	-	-	3
Lizarraga et al. 2022	0	-	0	-	0	0	-	0
PW BAIXO								
V Dayal et al. 2018	3	-	-	-	-	-	-	3

FONTE: Elaborado pela autora (2023).

Neste sentido, a intervenção que obteve a pontuação mais elevada em relação aos desfechos foi a estimulação de baixa frequência, com um total de 30 pontos. Em seguida, a estimulação *interleaving* obteve 12 pontos, ocupando a segunda posição. Em terceiro lugar, a estimulação ventral do NST alcançou 6 pontos. Por fim, tanto a estimulação assimétrica quanto a estimulação com PW curto receberam 3 pontos cada, ocupando a quarta posição.

4.6.1 Fluxograma para programação de estimulação cerebral profunda de núcleo subtalâmico para distúrbios de marcha e equilíbrio

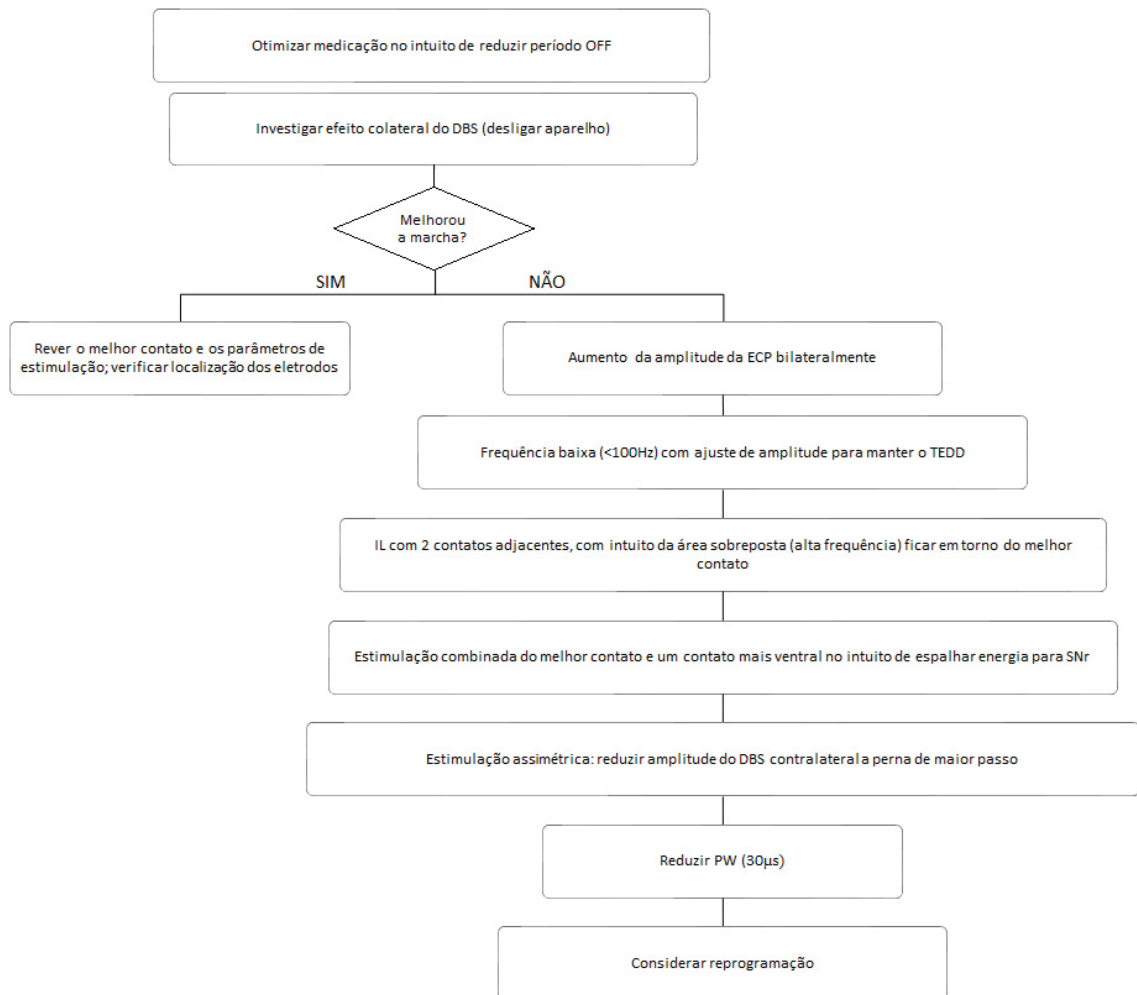
Diante os resultados desse estudo, descrevemos uma estratégia prática para solucionar problemas de marcha em pacientes com DP e ECP de NST, revisando os parâmetros de estimulação.

Se as anormalidades da marcha forem refratárias à otimização da terapia medicamentosa, afim de reduzir o período total de OFF, é recomendado a avaliação das estratégias de programação da ECP. Inicialmente é aconselhado investigar a possibilidade do distúrbio de marcha ser efeito do espraçamento de energia para regiões vizinhas ao NST, como a cápsula interna; para isso sugere-se desligar o aparelho. Se houver melhora da marcha com DBS desligado, uma varredura entre os contatos pode elucidar qual é o “culpado”. Se a marcha permanecer alterada mesmo com a ECP desligada, o aumento da amplitude de estimulação bilateralmente pode auxiliar. (Guimarães & Cury, 2022; Munhoz & Albuainain, 2023; Picillo et al., 2016)

No caso o distúrbio de marcha não responda às estratégias descritas anteriormente, os seguintes refinamentos na programação podem ser considerados benéficos. A utilização da estimulação de baixa frequência (<100Hz), com redução gradual para determinar a frequência mais adequada para cada paciente e ajuste da amplitude para manter a energia entregue (TEDD). A estimulação *interleaving*, mantendo a área de alta frequência (área sobreposta das duas áreas de baixa frequência) em torno do melhor contato, com o objetivo de melhorar os sintomas motores com a estimulação de alta frequência e aprimorar a marcha com as áreas adjacentes de baixa frequência. A estimulação combinada do NST e SNr pode ser benéfica, seja por meio da estimulação *interleaving* ou ao estimular o contato mais ventral em conjunto com o melhor contato.

Caso não haja benefício com os refinamentos mencionados anteriormente, a estimulação assimétrica pode ser utilizada para tratar passos assimétricos, reduzindo a amplitude da ECP contralateral à perna com melhor comprimento de passo. Por fim, a redução da largura de pulso pode ser tentada, embora seja importante ressaltar a possibilidade de piora dos sintomas motores. Vide Figura 12.

FIGURA 12 – FLUXOGRAMA PARA ABORDAGEM DOS DISTÚRBIOS DE MARCHA E EQUILÍBRIO NA DOENÇA DE PARKINSON COM ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA EM NÚCLEO SUBTALÂMICO



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática permite dizer que existem abordagens não convencionais eficazes de ECP de NST para o tratamento de distúrbios de marcha e instabilidade postural nos pacientes com DP, identificando cinco programações avançadas distintas, dentre elas: a estimulação com baixa frequência, a estimulação da porção ventral do NST com intuito de estimular concomitantemente a SNr, a técnica *interleaving*, a estimulação assimétrica e a estimulação com PW curto.

A meta-análise realizada revelou uma alta heterogeneidade entre os estudos analisados, destacando a necessidade de uma abordagem mais uniforme na avaliação dos possíveis benefícios das programações avançadas de ECP de NST nos distúrbios de marcha e equilíbrio.

A ECP de NST com baixa frequência foi a terapia não convencional com mais desfechos benéficos, significativos estatisticamente, podendo proporcionar benefícios (especialmente de curto prazo) para pacientes com sintomas motores axiais significativos e CM, associado ao efeito da terapia dopaminérgica. As demais programações avançadas da ECP de NST (estimulação ventral de NST, *interleaving*, estimulação assimétrica e PW curto) não se mostraram com diferença significativa entre si, em relação seu benefício nos distúrbios da marcha e equilíbrio e, portanto, não foi possível identificar qual programação é a mais eficaz.

Dessa forma, em vista da literatura disponível até o momento desta revisão, os resultados não respaldam a elaboração de diretrizes clínicas definitivas. Contudo, a análise descritiva sugere que abordagens de estimulação não convencionais podem ser consideradas uma opção viável para pacientes com distúrbios de marcha que não apresentam resposta satisfatória à terapia dopaminérgica e aos parâmetros tradicionais de ECP de NST.

REFERÊNCIAS

- Ahlskog, J. E., & Muentner, M. D. (2001). Frequency of Levodopa-Related Dyskinesias and Motor fluctuations.pdf. *Movement Disorders*, 16(3), 448–458. <https://doi.org/10.1002/mds.1090>
- Annic, A., Moreau, C., Salleron, J., Devos, D., Delval, A., Dujardin, K., Touzet, G., Blond, S., Destée, A., & Defebvre, L. (2014). Predictive factors for improvement of gait by low-frequency stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(3), 413–420. <https://doi.org/10.3233/JPD-130337>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Arnulfo, G., Pozzi, G., Palmisano, C., Leporini, A., Canessa, A., Brumberg, J., Pezzoli, G., Matthies, C., Volkmann, J., & Isaias, I. U. (2018). *Phase matters: A role for the subthalamic network during gait*. 1–19.
- Avecillas-chasin, J. M., & Honey, C. R. (2019). *Modulation of Nigrofugal and Pallidofugal Pathways in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease*. 0(0), 1–11. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz544>
- Barbe, M. T., Tonder, L., Krack, P., Debû, B., Schüpbach, M., Paschen, S., Dembek, T. A., Kühn, A. A., Fraix, V., Brefel-Courbon, C., Wojtecki, L., Maltête, D., Damier, P., Sixel-Döring, F., Weiss, D., Pinsker, M., Witjas, T., Thobois, S., Schade-Brittinger, C., ... Deuschl, G. (2020). Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Movement Disorders*, 35(1), 82–90. <https://doi.org/10.1002/mds.27892>
- Baron, E. I., Miller Koop, M., Streicher, M. C., Rosenfeldt, A. B., & Alberts, J. L. (2018). Altered kinematics of arm swing in Parkinson's disease patients indicates declines in gait under dual-task conditions. *Parkinsonism and Related Disorders*, 48, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.12.017>
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1600–1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>

- Bertholo, A. P., Fran, C., Fiorini, W. S., Barbosa, E. R., & Cury, R. G. (2019). *Medical management after subthalamic stimulation in Parkinson ' s disease: a phenotype perspective*. 1–8.
- Bichun, J. A. K., Leo, O., & Metman, V. (n.d.). *A Novel Dual-Frequency Deep Brain Stimulation Paradigm for Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.8203493>
- Bloem, B. R., Hausdorff, J. M., Visser, J. E., & Giladi, N. (2004). Falls and freezing of Gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement Disorders*, *19*(8), 871–884. <https://doi.org/10.1002/mds.20115>
- Braak, H., Del, K., Rüb, U., Vos, R. A. I. De, Jansen, E. N. H., & Braak, E. (2003). *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson ' s disease*. *24*, 197–211.
- Caire, F., Ranoux, D., Guehl, D., Burbaud, P., & Cuny, E. (2013). *REVIEW ARTICLE - FUNCTIONAL A systematic review of studies on anatomical position of electrode contacts used for chronic subthalamic stimulation in Parkinson ' s disease*. 1647–1654. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1782-1>
- Chen, R. C., Chang, S. F., Su, C. L., Chen, T. H. H., Yen, M. F., Wu, H. M., Chen, Z. Y., & Liou, H. H. (2001). Prevalence, incidence, and mortality of PD: A door-to-door survey in Ilan County, Taiwan. *Neurology*, *57*(9), 1679–1686. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1679>
- Chou, K. L., Stacy, M., Simuni, T., Miyasaki, J., Oertel, W. H., Sethi, K., Fernandez, H. H., & Stocchi, F. (2018). The spectrum of “off” in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism and Related Disorders*, *51*, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.001>
- Chung, K. A., Lobb, B. M., Nutt, J. G., & Horak, F. B. (2010). Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology*, *75*(14), 1263–1269. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f6128c>
- Conway, Z. J., Silburn, P. A., Perera, T., O'Maley, K., & Cole, M. H. (2021). Low-frequency STN-DBS provides acute gait improvements in Parkinson's disease: a double-blinded randomised cross-over feasibility trial. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, *18*(1). <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00921-4>
- Conway, Z. J., Silburn, P. A., Thevathasan, W., Maley, K. O., Naughton, G. A., &

- Cole, M. H. (2019). Alternate Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Parameters to Manage Motor Symptoms of Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. In *Movement Disorders Clinical Practice* (Vol. 6, Issue 1, pp. 17–26). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12681>
- Cui, C. K., & Lewis, S. J. G. (2021). Future Therapeutic Strategies for Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15(November), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.741918>
- Davis J.T., Lyons K.E., Pahwa R. (2006). Freezing of gait after bilateral sub-thalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clin NeurolNeurosurg*; 108:461–464.
- Dayal, V., Grover, T., Limousin, P., Akram, H., Cappon, D., Candelario, J., Salazar, M., Tripoliti, E., Zrinzo, L., Hyam, J., Jahanshahi, M., Hariz, M., & Foltynie, T. (2018). The effect of short pulse width settings on the therapeutic window in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(2), 273–279. <https://doi.org/10.3233/JPD-171272>
- De Pablo-Fernández, E., Lees, A. J., Holton, J. L., & Warner, T. T. (2019). Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, 76(4), 470–479. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4377>
- Disease, P., & Moro, E. (2014). after deep brain stimulation. *Nature Publishing Group*, 10(10), 550–552. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.167>
- Ebersbach, G., Moreau, C., Gandor, F., & Defebvre, L. (2013). *Clinical Syndromes : Parkinsonian Gait Gait in Early to Middle Stages of PD*. 28(11), 1552–1559. <https://doi.org/10.1002/mds.25675>
- Espay, A. J., Fasano, A., Van Nuenen, B. F. L., Payne, M. M., Snijders, A. H., & Bloem, B. R. (2012). “On” state freezing of gait in Parkinson disease: A paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology*, 78(7), 454–457. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182477ec0>
- Fasano, A., Herzog, J., Seifert, E., Stolze, H., Falk, D., Reese, R., Volkmann, J., & Deuschl, G. (2011). Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Movement Disorders*, 26(5), 844–851. <https://doi.org/10.1002/mds.23583>
- Fereshtehnejad, S. M., & Postuma, R. B. (2017). Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(4). <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0738-x>

- Fereshtehnejad, S. M., Zeighami, Y., Dagher, A., & Postuma, R. B. (2017). Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: Biomarkers and longitudinal progression. *Brain*, *140*(7), 1959–1976. <https://doi.org/10.1093/brain/awx118>
- Ferraye, M. U., Debû, B., & Pollak, P. (2008). Deep brain stimulation effect on freezing of gait. *Movement Disorders*, *23*(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1002/mds.21975>
- Fleury, V., Pollak, P., Gere, J., Tommasi, G., Romito, L., Combescure, C., Bardinet, E., Chabardes, S., Momjian, S., & Krainik, A. (2016). *Subthalamic Stimulation May Inhibit the Beneficial Effects of Levodopa on Akinesia and Gait*. *00*(00), 1–9. <https://doi.org/10.1002/mds.26545>
- Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S. Y., Ravina, B., Seppi, K., Coelho, M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C. G., & Sampaio, C. (2011). The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*(SUPPL. 3), 2–41. <https://doi.org/10.1002/mds.23829>
- França, C., Carra, R. B., Diniz, J. M., Munhoz, R. P., & Cury, R. G. (2022). Deep brain stimulation in Parkinson's disease: state of the art and future perspectives. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *80*, 105–115. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S133>
- Galbiati, A., Verga, L., Giora, E., Zucconi, M., & Ferini-Strambi, L. (2019). The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Medicine Reviews*, *43*, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.09.008>
- Giladi, N., McDermott, M. P., Fahn, S., Przedborski, S., Jankovic, J., Stern, M., & Tanner, C. (2001). Freezing of gait in PD: Prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*, *56*(12), 1712–1721. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.12.1712>
- Giladi, N., & Nieuwboer, A. (2008). Understanding and treating freezing of gait in Parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Movement Disorders*, *23*(SUPPL. 2), 423–425. <https://doi.org/10.1002/mds.21927>
- Giulio, I. Di, Kalliolia, E., Georgiev, D., Peters, A. L., Voyce, D. C., Akram, H., Foltynie, T., Limousin, P., & Day, B. L. (2019). Chronic subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: Optimal frequency for gait depends on stimulation site and axial symptoms. *Frontiers in Neurology*, *10*(FEB).

- <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00029>
- Godinho, F., Magnin, M., Reis, P., Costa, C., Oliveira, M. O. De, & Rocha, M. S. (2019). *Stereotactic Lesion in the Forel ' s Field H : A and Nonmotor Symptoms , Neuropsychological Functions and Quality of Life in Parkinson Disease*. 0(0), 1–10. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz039>
- Grabli, D., Karachi, C., Welter, M., Lau, B., Hirsch, E. C., Vidailhet, M., François, C., & Pierre, U. (2013). *Normal and pathological gait*. 83(10). <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302263.Normal>
- Guimarães, T. G., & Cury, R. G. (2022). Troubleshooting Gait Problems in Parkinson's Disease Patients with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(2), 737–741. <https://doi.org/10.3233/JPD-212771>
- Hamani, C., Ph, D., Richter, E., Ph, D., & Al, E. T. (2005). *B ILATERAL S UBTHALAMIC N UCLEUS S TIMULATION FOR*. 56(6), 1313–1324. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000159714.28232.C4>
- Hartmann, C. J., Schnitzler, A., Fliegen, S., Groiss, S. J., & Wojtecki, L. (2019). *An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson ' s disease*. 1–20. <https://doi.org/10.1177/https>
- Howell, M. J., & Schenck, C. H. (2015). Rapid eyemovement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease. *JAMA Neurology*, 72(6), 707–712. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4563>
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., Sanchez-Valle, R., Vilaseca, I., Lomeña, F., Vilas, D., LLadó, A., Gaig, C., & Santamaria, J. (2013). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: An observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(5), 443–453. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70056-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70056-5)
- Jacobs, J. V., Horak, F. B., Van Tran, K., & Nutt, J. G. (2006). An alternative clinical postural stability test for patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 253(11), 1404–1413. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0224-x>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Karl, J. A., Ouyang, B., Goetz, S., & Metman, L. V. (2020). A Novel DBS Paradigm for Axial Features in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Study.

- Movement Disorders*, 35(8), 1369–1378. <https://doi.org/10.1002/mds.28048>
- Kerr, G. K., Worringham, C. J., Cole, M. H., Lacherez, P. F., Wood, J. M., & Silburn, P. A. (2010). Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*, 75(2), 116–124. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e7b688>
- Kim R., Kim H.J., Shin C. et al. (2019). Long-term effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurosurg*. <https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS18350>.
- Koeglsperger, T., Palleis, C., Hell, F., Mehrkens, J. H., & Bötzel, K. (2019). *Deep Brain Stimulation Programming for Movement Disorders: Current Concepts and Evidence-Based Strategies*. 10(May), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00410>
- Krack P., Batir A., Van Blercom N. et al. (2003) Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*;349:1925–1934
- Krause M., Fogel W., Mayer P., Kloss M., Tronnier V. (2004). Chronic inhibition of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*; 219:119–124.
- Li J., Zhang Y., Li Y. (2015). Long-term follow-up of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Chinese Parkinson's disease patients. *Br J Neurosurg*; 29:329–333.
- Lin, F., Wu, D., Lin, C., Cai, H., Chen, L., Cai, G., Ye, Q., & Cai, G. (2020). Pedunculopontine Nucleus Deep Brain Stimulation Improves Gait Disorder in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurochemical Research*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-02962-y>
- Lizárraga, K. J., Gnanamanogaran, B., Al-Ozzi, T. M., Cohn, M., Tomlinson, G., Boutet, A., Elias, G. J. B., Germann, J., Soh, D., Kalia, S. K., Hodaie, M., Munhoz, R. P., Marras, C., Hutchison, W. D., Lozano, A. M., Lang, A. E., & Fasano, A. (2022). Lateralized Subthalamic Stimulation for Axial Dysfunction in Parkinson's Disease: A Randomized Trial. *Movement Disorders*, 37(5), 1079–1087. <https://doi.org/10.1002/mds.28953>
- Luquin, M. R., Kulisevsky, J., Martinez-Martin, P., Mir, P., & Tolosa, E. S. (2017). Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study). *Parkinson's Disease*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4047392>

- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., & Chaudhuri, K. R. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*(3), 399–406. <https://doi.org/10.1002/mds.23462>
- McIntyre, C. C., Grill, W. M., Sherman, D. L., & Thakor, N. V. (2004). Cellular Effects of Deep Brain Stimulation: Model-Based Analysis of Activation and Inhibition. *Journal of Neurophysiology*, *91*(4), 1457–1469. <https://doi.org/10.1152/jn.00989.2003>
- Meoni, S., Debû, B., Pelissier, P., Scelzo, E., Castrioto, A., Seigneuret, E., Chabardes, S., Fraix, V., & Moro, E. (2019). Asymmetric STN DBS for FOG in Parkinson's disease: A pilot trial. *Parkinsonism and Related Disorders*, *63*, 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.032>
- Mirelman, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T. D., Giladi, N., Hamilton, J. L., Hass, C. J., Hausdorff, J. M., Pelosin, E., & Almeida, Q. J. (2019). Gait impairments in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *18*(7), 697–708. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30044-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30044-4)
- Moore, S. T., MacDougall, H. G., & Ondo, W. G. (2008). Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience Methods*, *167*(2), 340–348. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.08.023>
- Moreau, C., Defebvre, L., Destée, P. A., Bleuse, S., Clement, F., Blatt, J. L., Krystkowiak, P., & Devos, D. (2008). *STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease*. www.neurology.org
- Moreau, C., Delval, A., Defebvre, L., Dujardin, K., Duhamel, A., Petyt, G., Vuillaume, I., Corvol, J. C., Brefel-Courbon, C., Ory-Magne, F., Guehl, D., Eusebio, A., Fraix, V., Saulnier, P. J., Lagha-Boukbiza, O., Durif, F., Faighel, M., Giordana, C., Drapier, S., ... Devos, D. (2012). Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: A multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, *11*(7), 589–596. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70106-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70106-0)
- Moreau, C., Delval, A., Tiffreau, V., Defebvre, L., Dujardin, K., Duhamel, A., Petyt, G., Hossein-Foucher, C., Blum, D., Sablonnière, B., Schraen, S., Allorge, D., Destée, A., Bordet, R., & Devos, D. (2013). Memantine for axial signs in Parkinson's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study.

- Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84(5), 552–555.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303182>
- Müller, M. L. T. M., Frey, K. A., Petrou, M., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Albin, R. L., & Bohnen, N. I. (2013). β -amyloid and postural instability and gait difficulty in Parkinson's disease at risk for dementia. *Movement Disorders*, 28(3), 296–301.
<https://doi.org/10.1002/mds.25213>
- Munhoz, R. P., & Albuainain, G. (2023). Deep brain stimulation: new programming algorithms and teleprogramming. In *Expert Review of Neurotherapeutics*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2208749>
- Munhoz, R. P., & Teive, H. A. (2014). Pull test performance and correlation with falls risk in Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(8), 587–591.
<https://doi.org/10.1590/0004-282X20140082>
- Nonnekes, J., Snijders, A. H., Nutt, J. G., Deuschl, G., Giladi, N., & Bloem, B. R. (2015). *Freezing of gait: a practical approach to management*. 4422(15), 1–11.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00041-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00041-1)
- Nussbaum, R. L., & Ellis, C. E. (2003). *Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease*.
- Okun, M. S. (2012). Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 367(16), 1529–1538.
<https://doi.org/10.1056/NEJMct1208070>
- Phibbs, F. T., Arbogast, P. G., & Davis, T. L. (2014). 60-Hz frequency effect on gait in Parkinson's disease with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neuromodulation*, 17(8), 717–720. <https://doi.org/10.1111/ner.12131>
- Picillo, M., Lozano, A. M., Kou, N., Puppi Munhoz, R., & Fasano, A. (2016). Programming Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: The Toronto Western Hospital Algorithms. *Brain Stimulation*, 9(3), 425–437.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.02.004>
- Plaha, P., Patel, N. K., & Gill, S. S. (2006). *Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism*. 1732–1747. <https://doi.org/10.1093/brain/awl127>
- Plotnik, M., & Hausdorff, J. M. (2008). The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(SUPPL. 2), 444–450.
<https://doi.org/10.1002/mds.21984>

- Postuma, R. B., Aarsland, D., Barone, P., & Burn, D. J. (2012). *Identifying Prodromal Parkinson's Disease: Pre-Motor Disorders in Parkinson's Disease Pathophysiologic Basis for Clinical Markers of Prodromal PD Olfaction*. 27(5), 617–626. <https://doi.org/10.1002/mds.24996>
- Ramdhani, R. A., Patel, A., Swope, D., & Kopell, B. H. (2015). Early Use of 60 Hz Frequency Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease: A Case Series and Review. In *Neuromodulation* (Vol. 18, Issue 8, pp. 664–669). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/ner.12288>
- Ricchi, V., Zibetti, M., Angrisano, S., Merola, A., Arduino, N., Artusi, C. A., Rizzone, M., Lopiano, L., & Lanotte, M. (2012). Transient effects of 80 Hz stimulation on gait in STN DBS treated PD patients: A 15 months follow-up study. *Brain Stimulation*, 5(3), 388–392. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.07.001>
- Rochester, L., Galna, B., Lord, S., & Burn, D. (2014). The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson's disease. *Neuroscience*, 265, 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.041>
- Rossi, M. (2018). *Challenges in PD Patient Management After DBS: A Pragmatic Review*. 5(May 2017), 246–254. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12592>
- Scholten, M., Klemt, J., Heilbronn, M., Plewnia, C., Bloem, B. R., Bunjes, F., Krüger, R., Gharabaghi, A., & Weiss, D. (2017). Effects of subthalamic and nigral stimulation on gait kinematics in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 8(OCT). <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00543>
- Shah, S. A., Ricci, L., & Lazzaro, V. Di. (2020). *Gait Analysis in Parkinson's Disease: An Overview of the Most Accurate Markers for Diagnosis and Symptoms Monitoring*.
- Shoushtarian, M., Murphy, A., & Iansek, R. (2011). *Examination of Central Gait Control Mechanisms in Parkinson's Disease Using Movement-Related Potentials*. 26(13), 2347–2353. <https://doi.org/10.1002/mds.23844>
- Sidiropoulos, C. (2015). Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology*, 85(6), 557. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001823>
- Sidiropoulos, C., Walsh, R., Meaney, C., Poon, Y. Y., Fallis, M., & Moro, E. (2013). Low-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation for axial symptoms in advanced Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 260(9), 2306–2311. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6983-2>

- Su, D., Chen, H., Hu, W., Liu, Y., Wang, Z., & Wang, X. (2018). Frequency-dependent effects of subthalamic deep brain stimulation on motor symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of controlled trials. *Scientific Reports*, September, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32161-3>
- Tandra, S., Kandadai, R., Peddisetty, R., Babu, K., Prabha, T., Jabeen, S., Meena, A., & Borgohain, R. (2020). The effect of dual tasking and deep brain stimulation frequency parameters on gait in advanced Parkinson's disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 23(3), 308–312. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_11_19
- Thenganatt, M. A., & Jankovic, J. (2014). Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurology*, 71(4), 499–504. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6233>
- Thobois, S., Magnin, M., Guenot, M., Xie, J., Salvetti, A., Mertens, P., Wertheimer, P., Pinel, B., Garcia-larrea, F. G. Æ. M. M. Æ. L., Mertens, P., & Salvetti, A. (2006). ORIGINAL COMMUNICATION Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease Anatomical and electrophysiological localization of. 1347–1355. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0222-z>
- Turcano, P., Mielke, M. M., Bower, J. H., Parisi, J. E., Cutsforth-Gregory, J. K., Ahlskog, J. E., & Savica, R. (2018). Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease A population-based cohort study. *Neurology*, 91(24), E2238–E2243. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006643>
- Vallabhajosula, S., Haq, I. U., Hwynn, N., Oyama, G., Okun, M., Tillman, M. D., & Hass, C. J. (2015). Low-frequency versus high-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation on postural control and gait in parkinson's disease: A quantitative study. *Brain Stimulation*, 8(1), 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.011>
- Valdeoriola, F., Muñoz, E., Rumià, J., Roldán, P., Cámara, A., Compta, Y., Martí, M. J., & Tolosa, E. (2019). Simultaneous low-frequency deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata and high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus to treat levodopa unresponsive freezing of gait in Parkinson's disease: A pilot study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 60, 153–157. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.09.008>
- Vijjaratnam, N., Girges, C., Wirth, T., Grover, T., Preda, F., Tripoliti, E., Foley, J., Scelzo, E., MacErollo, A., Akram, H., Hyam, J., Zrinzo, L., Limousin, P., & Foltynie, T. (2021). Long-term success of low-frequency subthalamic nucleus

- stimulation for Parkinson's disease depends on tremor severity and symptom duration. *Brain Communications*, 3(3).
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab165>
- Villadóniga, M., Cabañes-Martínez, L., López-Viñas, L., Fanjul, S., Del Álamo, M., & Regidor, I. (2022). Combined Stimulation of the Substantia Nigra and the Subthalamic Nucleus for the Treatment of Refractory Gait Disturbances in Parkinson's Disease: A Preliminary Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(8).
<https://doi.org/10.3390/jcm11082269>
- Wagner, J. R., Schaper, M., Hamel, W., Westphal, M., Gerloff, C., Engel, A. K., Moll, C. K. E., Gulberti, A., & Pötter-Nerger, M. (2022). Combined Subthalamic and Nigral Stimulation Modulates Temporal Gait Coordination and Cortical Gait-Network Activity in Parkinson's Disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.812954>
- Weiss, D., Walach, M., Meisner, C., Fritz, M., Scholten, M., Breit, S., Plewnia, C., Bender, B., Gharabaghi, A., Wächter, T., & Krüger, R. (2013). Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain*, 136(7), 2098–2108. <https://doi.org/10.1093/brain/awt122>
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84(11), 1258–1264. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>
- Wood, B. H., Bilclough, J. A., Bowron, A., & Walker, R. W. (2002). Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: A prospective multidisciplinary study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 72(6), 721–725.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.72.6.721>
- Xie, T., Bloom, L., Padmanaban, M., Bertacchi, B., Kang, W., Maccracken, E., Dachman, A., Vigil, J., Satzer, D., Zadikoff, C., Markopoulou, K., Warnke, P., & Kang, U. J. (2018). Long-term effect of low frequency stimulation of STN on dysphagia, freezing of gait and other motor symptoms in PD. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 89(9), 989–994.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318060>
- Yang, Y. R., Lee, Y. Y., Cheng, S. J., Lin, P. Y., & Wang, R. Y. (2008). Relationships between gait and dynamic balance in early Parkinson's disease. *Gait and*

- Posture*, 27(4), 611–615. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2007.08.003>
- Zafar, S., Rajan, R., Krishnan, S., Kesavapisharady, K., & Kishore, A. (2021). Interleaved Stimulation for Freezing of Gait in Advanced Parkinson's Disease. *Neurology India*, 69(2), 457–460. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.314570>
- Zibetti, M., Moro, E., Krishna, V., Sammartino, F., Picillo, M., Munhoz, R. P., Lozano, A. M., & Fasano, A. (2016). Low-frequency Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease: Long-term Outcome and Predictors. *Brain Stimulation*, 9(5), 774–779. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.017>
- Zwergal, A., La Fougère, C., Lorenzl, S., Rominger, A., Xiong, G., Deutschenbaur, L., Schöberl, F., Linn, J., Dieterich, M., Brandt, T., Strupp, M., Bartenstein, P., & Jahn, K. (2013). Functional disturbance of the locomotor network in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 80(7), 634–641. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318281cc43>

ANEXO 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS MEDLINE/PUBMED

#1 Search: (Idiopathic Parkinson's Disease) OR (Lewy Body Parkinson's Disease) OR (Parkinson's Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease) OR (Idiopathic Parkinson Disease) OR (Lewy Body Parkinson Disease) OR (Primary Parkinsonism) OR (Parkinsonism, Primary) OR (Paralysis Agitans) OR (Parkinson Disease) OR "Parkinson Disease"[Mesh]

#2 Search: (Brain Stimulations, Deep) OR (Deep Brain Stimulations) OR (Stimulation, Deep Brain) OR (Stimulations, Deep Brain) OR (Brain Stimulation, Deep) OR (Electrical Stimulation of the Brain) OR (Deep Brain Stimulation) OR "Deep Brain Stimulation"[Mesh]

#3 Search: (Nucleus, Subthalamic) OR (Subthalamic Nucleus of Luys) OR (Luys Subthalamic Nucleus) OR (Body of Luys) OR (Luys Body) OR (Nucleus Subthalamicus) OR (Subthalamicus, Nucleus) OR (Corpus Luysi) OR (Luysi, Corpus) OR (Nucleus of Luys) OR (Luys Nucleus) OR (subthalamic nucleus) OR (STN) OR (STN-DBS) OR "Subthalamic Nucleus"[Mesh]

#4 Search: (Gait Disorder, Neurologic) OR (Neurologic Gait Disorder) OR (Neurologic Gait Disorders) OR (Neurologic Locomotion Disorders) OR (Locomotion Disorders, Neurologic) OR (Locomotion Disorder, Neurologic) OR (Neurologic Locomotion Disorder) OR (Neurologic Ambulation Disorders) OR (Ambulation Disorders, Neurologic) OR (Ambulation Disorder, Neurologic) OR (Neurologic Ambulation Disorder) OR (Gait Dysfunction, Neurologic) OR (Gait Dysfunctions, Neurologic) OR (Neurologic Gait Dysfunction) OR (Neurologic Gait Dysfunctions) OR (Duck Gait) OR (Gait, Duck) OR (Gait Disorder, Sensorimotor) OR (Gait Disorders, Sensorimotor) OR (Sensorimotor Gait Disorders) OR (Sensorimotor Gait Disorder) OR (Gait, Athetotic) OR (Athetotic Gait) OR (Gait, Broadened) OR (Broadened Gait) OR (Gait, Drop Foot) OR (Drop Foot Gait) OR (Foot Gait, Drop) OR (Gait, Festinating) OR (Festinating Gait) OR (Gait, Frontal) OR (Frontal Gait) OR (Gait, Hemiplegic) OR (Hemiplegic Gait) OR (Gait,

Hysterical) OR (Hysterical Gait) OR (Gait, Reeling) OR (Reeling Gait) OR (Gait, Rigid) OR (Rigid Gait) OR (Gait, Scissors) OR (Scissors Gait) OR (Gait, Shuffling) OR (Shuffling Gait) OR (Shuffling Gaits) OR (Gait, Spastic) OR (Spastic Gait) OR (Gait, Stumbling) OR (Stumbling Gait) OR (Gait, Unsteady) OR (Unsteady Gait) OR (Gait, Widebased) OR (Widebased Gait) OR (Marche a Petit Pas) OR (Rapid Fatigue of Gait) OR (Charcot Gait) OR (Charcot Gaits) OR (Gait, Charcot) OR (Gaits, Charcot) OR (Charcot's Gait) OR (Charcots Gait) OR (Gait, Charcot's) OR (Gait Disorders) OR (Gait Disturbances) OR (Gait Symptoms) OR "Gait Disorders, Neurologic"[Mesh]

#5 Search: (Posture Equilibrium) OR (Equilibrium, Posture) OR (Posture Equilibriums) OR (Balance, Postural) OR (Postural Equilibrium) OR (Equilibrium, Postural) OR (Posture Balance) OR (Balance, Posture) OR (Posture Balances) OR (Musculoskeletal Equilibrium) OR (Equilibrium, Musculoskeletal) OR (Postural Control) OR (Control, Postural) OR (Postural Controls) OR (Posture Control) OR (Control, Posture) OR (Posture Controls) OR (Postural Instability) OR "Postural Balance"[Mesh]

#6 Search: (Freezing of gait) OR (FOG)

#7 Search: #1 and #2 and #3

#8 Search: #7 and #4

#9 Search: #7 and #5

#10 Search: #7 and #6

#8 or #9 or #10

ANEXO 2 – ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS EMBASE

('parkinson disease'/exp OR (parkinson AND disease, AND lewy AND body)
 OR (parkinson AND disease, AND idiopathic) OR
 (idiopathic AND parkinson AND disease) OR
 (lewy AND body AND parkinson AND disease) OR (primary AND parkinsonism) OR
 (parkinsonism, AND primary) OR (paralysis AND agitans) OR
 (parkinson AND disease)) OR () OR ('deep brain stimulation electrode'/exp OR
 (brain AND stimulations, AND deep) OR (deep AND brain AND stimulations) OR
 (stimulation, AND deep AND brain) OR (stimulations, AND deep AND brain) OR
 (brain AND stimulation, AND deep) OR
 (electrical AND stimulation AND of AND the AND brain) OR
 (deep AND brain AND stimulation)) OR () OR ('subthalamic nucleus'/exp OR
 (nucleus, AND subthalamic) OR (subthalamic AND nucleus AND of AND luys) OR
 (luys AND subthalamic AND nucleus) OR (body AND of AND luys) OR
 (luys AND body) OR (nucleus AND subthalamicus) OR
 (subthalamicus, AND nucleus) OR (corpus AND luysi) OR (luysi, AND corpus) OR
 (nucleus AND of AND luys) OR (luys AND nucleus) OR (subthalamic AND nucleus)
 OR stn OR 'stn dbs') OR () OR ('neurologic gait disorder'/exp OR
 (gait AND disorder, AND neurologic) OR (neurologic AND gait AND disorder) OR
 (neurologic AND gait AND disorders) OR
 (neurologic AND locomotion AND disorders) OR
 (locomotion AND disorders, AND neurologic) OR
 (locomotion AND disorder, AND neurologic) OR
 (neurologic AND locomotion AND disorder) OR
 (neurologic AND ambulation AND disorders) OR
 (ambulation AND disorders, AND neurologic) OR
 (ambulation AND disorder, AND neurologic) OR
 (neurologic AND ambulation AND disorder) OR
 (gait AND dysfunction, AND neurologic) OR (gait AND dysfunctions, AND neurologic)
 OR (neurologic AND gait AND dysfunction) OR
 (neurologic AND gait AND dysfunctions) OR (duck AND gait) OR (gait, AND duck)
 OR (gait AND disorder, AND sensorimotor) OR

(gait AND disorders, AND sensorimotor) OR (sensorimotor AND gait AND disorders)
 OR (sensorimotor AND gait AND disorder) OR (gait, AND athetotic) OR
 (athetotic AND gait) OR (gait, AND broadened) OR (broadened AND gait) OR
 (gait, AND drop AND foot) OR (drop AND foot AND gait) OR
 (foot AND gait, AND drop) OR (gait, AND festinating) OR (festinating AND gait) OR
 (gait, AND frontal) OR (frontal AND gait) OR (gait, AND hemiplegic) OR
 (hemiplegic AND gait) OR (gait, AND hysterical) OR (hysterical AND gait) OR
 (gait, AND reeling) OR (reeling AND gait) OR (gait, AND rigid) OR (rigid AND gait)
 OR (gait, AND scissors) OR (scissors AND gait) OR (gait, AND shuffling) OR
 (shuffling AND gait) OR (shuffling AND gaits) OR (gait, AND spastic) OR
 (spastic AND gait) OR (gait, AND stumbling) OR (stumbling AND gait) OR
 (gait, AND unsteady) OR (unsteady AND gait) OR (gait, AND widebased) OR
 (widebased AND gait) OR (marche AND a AND petit AND pas) OR
 (rapid AND fatigue AND of AND gait) OR (charcot AND gaits) OR
 (gaits, AND charcot) OR (charcot AND gait) OR (charcots AND gait) OR
 (gait, AND charcot) OR (gait AND disorders) OR (gait AND disturbances) OR
 (gait AND symptoms)) OR ('freezing of gait'/exp OR (freezing AND of AND gait)
 OR fog) OR ('postural instability'/exp OR (postural AND instability)) OR ('crossover
 procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim)
 OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR
 ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND
 [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR
 ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND
 [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim))

ANEXO 3 – ESTRATÉGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS LILACS

(parkinson disease) AND (deep brain stimulation) OR (DBS) AND (subthalamic nucleus) OR (STN)