

USO DA NEUROIMAGEM FUNCIONAL COMO PREDITOR DE RESPOSTA CLÍNICA À ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PRECOCE NA DOENÇA DE PARKINSON

Anna Karolina Rodrigues de Oliveira¹

Anna Luiza Oliveira Mendes²

Hallison Severino Barbosa³

Sabrina Aparecida Mota Dias⁴

Prof. Dr. Guilherme Venâncio Símaro⁵

RESUMO

A estimulação cerebral profunda (DBS), especialmente quando aplicada precocemente, tem demonstrado efeitos positivos na regulação de circuitos neurais comprometidos pela Doença de Parkinson, com impacto direto na melhora dos sintomas motores. Técnicas de imagem como PET, SPECT, RM e fMRI têm contribuído significativamente para identificar padrões de atividade cerebral associados a essa resposta clínica, revelando alterações funcionais tanto no local da estimulação quanto em regiões conectadas, como os gânglios da base, tálamo, córtex motor e cerebelo. Essas ferramentas permitem observar mudanças no metabolismo cerebral e na conectividade entre áreas envolvidas no controle motor, auxiliando não apenas no diagnóstico e monitoramento da doença, mas também na seleção de pacientes que podem se beneficiar mais da DBS. A integração entre dados clínicos e neuroimagem funcional reforça o potencial da neuromodulação personalizada, ampliando a compreensão dos mecanismos terapêuticos e promovendo avanços na abordagem dos distúrbios do movimento.

Palavras-Chave: Doença de Parkinson; Estimulação Cerebral; Neurorradiologia.

ABSTRACT

Deep brain stimulation (DBS), especially when applied early, has shown positive effects in regulating neural circuits impaired by Parkinson's Disease, with a direct impact on improving motor symptoms. Imaging techniques such as PET, SPECT, MRI, and fMRI have significantly contributed to identifying patterns of brain activity associated with this clinical response, revealing functional alterations both at the stimulation site and in connected regions, such as the basal ganglia, thalamus, motor cortex, and cerebellum. These tools allow for the observation of changes in brain metabolism and connectivity between areas involved in motor control, aiding not only in the diagnosis and monitoring of the disease but also in the selection of patients who may benefit most from DBS. The integration of clinical data and functional neuroimaging reinforces the potential of personalized neuromodulation, enhancing the understanding of therapeutic mechanisms and promoting advances in the approach to movement disorders.

Keywords: Parkinson's disease; Neuromodulation; Neuroradiology.

¹ Anna Karolina Rodrigues de Oliveira - Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.

² Anna Luiza Oliveira Mendes - Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.

³ Hallison Severino Barbosa - Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.

⁴ Sabrina Aparecida Mota Dias - Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Atenas.

⁵ Guilherme Venâncio Símaro - Professor orientador do Centro Universitário Atenas.

INTRODUÇÃO

A Estimulação Cerebral Profunda (DBS) começou a ser utilizada no tratamento da Doença de Parkinson no final da década de 1980, inicialmente na França, como alternativa a cirurgias que envolvem a remoção ou destruição de áreas do cérebro responsáveis pelos movimentos. Isso iniciou a partir do uso da DBS no núcleo subtalâmico (STN), que demonstrou melhora significativa nos sintomas motores em pacientes refratários ao tratamento medicamentoso. Desde então, a técnica se consolidou como uma das principais abordagens cirúrgicas para casos avançados de Doença de Parkinson (DP), especialmente na presença de flutuações ou alterações motoras e de movimentos involuntários que eram induzidos pela medicação de tratamento, a levodopa (BENABIB, et al, 1991).

A partir disso, a Estimulação Cerebral Profunda (DBS) representa uma alternativa terapêutica consolidada para pacientes com DP, principalmente nas fases avançadas da doença. A técnica cirúrgica consiste na implantação de eletrodos em estruturas profundas do cérebro, como o núcleo subtalâmico, com o objetivo de modular circuitos neurais disfuncionais e melhorar os sintomas motores (OKUN, 2012).

Entretanto, estudos recentes demonstraram que a realização da DBS em estágios mais precoces da doença, antes da intensificação dos sintomas motores incapacitantes, pode resultar em benefícios ainda mais significativos. Entre eles destacam-se a melhora da qualidade de vida, maior controle dos sintomas motores e menor exposição prolongada aos efeitos adversos dos medicamentos dopaminérgicos, como a levodopa (SCHUEPBACH et al., 2013).

Apesar desse avanço, nem todos os pacientes apresentam resposta clínica satisfatória à DBS. Os critérios atuais de indicação, como o tempo de evolução da doença, a presença de flutuações motoras e a resposta à levodopa, ainda não são suficientemente precisos para dizer com segurança se o paciente irá responder bem ao tratamento. Logo, foram necessárias implementações de novas ferramentas para complementar essa avaliação pré-operatória (DEUSCHL et al., 2006).

Assim, surgiram as técnicas de neuroimagem funcional, como a ressonância magnética funcional (fMRI) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), que se tornaram recursos importantes no diagnóstico e acompanhamento da DP, por avaliarem atividade cerebral, e se tornarem potenciais instrumentos para a DBS precoce. A partir disso, foi possível investigar padrões neurais que se associam a desfechos clínicos positivos (HORN et al., 2017; TAHMASIAN et al., 2015).

Dessa forma, a neuroimagem funcional pode se tornar uma aliada na prática clínica, contribuindo para uma seleção mais precisa dos candidatos à DBS precoce, mesmo em estágios em que não iniciaram os sintomas típicos da doença. A identificação de biomarcadores neurais poderá favorecer uma abordagem mais personalizada, segura e eficaz (FOX et al., 2014).

METODOLOGIAS DO ESTUDO

O projeto consiste em uma revisão de literatura, ou seja, estudo que busca análise e descrição do que já é conhecido pela comunidade científica para responder as hipóteses decorrentes do estudo. Classifica-se como uma revisão integrativa buscando analisar diferentes tipos de estudos na literatura para integrar os resultados. As fontes de dados do projeto serão de artigos científicos disponíveis no Scielo, Google Acadêmico, Pub Med, LILACS e Web of Science.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A Doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa crônica e progressiva que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC), sendo caracterizada por sintomas motores, como tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Ela causa uma degeneração dos neurônios na região da Substância Negra e nela há produção de um neurotransmissor chamado dopamina, que é responsável por controles

motores suaves e coordenados. Quando ocorre degeneração desses neurônios a queda de dopamina provoca esses sintomas motores característicos da doença. Além disso, com o avanço da doença, surgem também complicações não motoras, como distúrbios cognitivos e afetivos (OKUN, 2012).

A partir disso, o tratamento medicamentoso da Doença de Parkinson é, inicialmente, bastante eficaz no controle dos sintomas motores, especialmente com o uso da levodopa, que é o principal fármaco utilizado. Ela age como um precursor da dopamina, compensando sua degradação no cérebro e proporcionando melhora significativa na rigidez, bradicinesia e tremores. No entanto, com o passar dos anos, muitos pacientes desenvolvem flutuações motoras (como o fenômeno "liga-desliga") e discinesias (movimentos involuntários), que tornam seu controle mais difícil com o uso de medicamento. Por isso, embora seja o tratamento de primeira escolha nos estágios iniciais, a resposta à medicação tende a se tornar instável em fases mais avançadas da doença, abrindo espaço para terapias como a Estimulação Cerebral Profunda.

Com isso, a DBS tornou-se uma eficaz alternativa para esses casos. Inicialmente era recomendada apenas para pacientes com DP avançada ou refratária ao tratamento clínico, mas diversos estudos têm demonstrado uma ótima aplicabilidade de maneira mais precoce, uma vez que, se refere à realização da cirurgia antes do agravamento funcional severo, permitindo melhor controle da doença e potencial retardamento de sua progressão clínica (SCHUEPBACH et al., 2013). Essa ideia foi baseada em evidências de que o sistema nervoso pode estar mais receptivo à neuromodulação em fases menos degeneradas.

Entretanto, a resposta à DBS varia significativamente entre os pacientes. Mesmo aqueles considerados bons candidatos clínicos podem não apresentar a melhora esperada. Isso motivou a busca soluções, entre elas a neuroimagem funcional, que tem a ideia de prever a eficácia da DBS antes da cirurgia (FOX et al., 2014).

Uma dessas soluções se baseia na Ressonância Magnética Funcional (fMRI). Ela visualiza a atividade cerebral e alterações dela mesmo em repouso, como relacionados à linguagem, memória, atenção e emoção. Já a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) pode identificar alterações no metabolismo cerebral e na função dopaminérgica.

Essas ferramentas têm se mostrado promissoras para prever a resposta clínica de pacientes com DP à DBS, especialmente quando indicada em estágios precoces da doença. Esses exames permitem analisar a atividade e a conectividade de regiões cerebrais envolvidas no controle motor, como o núcleo subtalâmico e o córtex motor. Estudos sugerem que padrões específicos de atividade cerebral antes da cirurgia podem estar associados a melhores resultados clínicos após a implantação do DBS. Dessa forma, a neuroimagem funcional pode contribuir para selecionar candidatos com maior chance de benefício, individualizando o tratamento e potencializando os efeitos da intervenção precoce (LOO et al., 2021).

Apesar do grande potencial da neuroimagem funcional, seu uso ainda não é amplamente incorporado à prática clínica. As principais limitações incluem o custo, a disponibilidade de equipamentos e a falta de padronização nos protocolos de imagem. No entanto, com maior refinamento das técnicas e validação dos achados, essas ferramentas poderão compor os critérios de seleção para DBS precoce de forma rotineira (FOX et al., 2014; HORN et al., 2017).

Portanto, o uso da neuroimagem funcional representa um avanço promissor no processo de seleção de pacientes para DBS, especialmente em estágios iniciais da Doença de Parkinson, permitindo estratégias terapêuticas mais seguras, eficazes e individualizadas.

3 desenvolvimento

3.1 Os principais padrões de atividade cerebral associados à boa resposta clínica à DBS precoce

A estimulação cerebral profunda (DBS) é uma técnica avançada que consiste em implantar eletrodos em áreas específicas do cérebro para ajudar a regular circuitos neurais que estão funcionando de forma inadequada. Esses eletrodos são colocados com precisão cirúrgica em regiões cerebrais como no núcleo subtalâmico e globo pálido interno, principalmente, dependendo da condição clínica tratada.

A ideia é aplicar pulsos elétricos de alta frequência para ajustar a comunicação entre os neurônios nessas áreas, o que pode aliviar sintomas de doenças neurológicas como Parkinson ou distúrbios do movimento que também estão relacionados à doença. No início, a DBS era vista como uma espécie de “lesão virtual”, já que seus efeitos lembravam os de cirurgias ablativas, como a melhora da dor. Mas com o tempo, descobriu-se que ela vai muito além: pode aumentar a atividade elétrica local, melhorar o fluxo sanguíneo cerebral e intensificar o metabolismo da glicose em regiões específicas do cérebro. Logo, a DBS pode ativar ou silenciar áreas cerebrais de forma bastante precisa, o que gera um impacto direto na melhora dos sintomas (LIMOUSIN, et al. 1997).

As técnicas de imagem cerebral têm avançado significativamente na investigação da Doença de Parkinson, oferecendo recursos valiosos tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento da progressão da doença. Métodos como a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), SPECT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único) e Ressonância Magnética Funcional (fMRI) se destacam por sua alta sensibilidade na detecção de alterações dopaminérgicas no corpo estriado, sendo úteis inclusive em estágios pré-clínicos, que é de suma importância para tratamento precoce, embora ainda pouco acessíveis devido ao alto custo e à complexidade dos exames. Já a Ressonância Magnética (RM), amplamente utilizada na prática clínica, permite avaliar com precisão estruturas cerebrais e excluir causas secundárias de parkinsonismo, como tumores ou hidrocefalia. Apesar de sua alta resolução e versatilidade, os achados obtidos por esse exame no diagnóstico diferencial das síndromes parkinsonianas ainda apresentam variabilidade entre os estudos (VERDOLIN, et al. 2004).

Sendo assim, elas têm desempenhado um papel cada vez mais relevante na investigação das síndromes parkinsonianas. A R.M., amplamente utilizada na prática clínica, permite visualizar com alta precisão estruturas como a substância negra e os núcleos da base. Alterações na espessura da porção compacta da substância negra e na intensidade de sinal do putâmen são observadas em pacientes com DP e outras formas de parkinsonismo, embora esses achados não sejam exclusivos. Ela também é essencial para excluir causas estruturais de parkinsonismo, como tumores ou hidrocefalia (AMARAL, 2021).

Além disso, a PET e o SPECT são considerados os métodos mais sensíveis para detectar alterações funcionais na DP. Ambos avaliam a atividade dopaminérgica no corpo estriado, região diretamente afetada pela degeneração neuronal. Além do diagnóstico, essas técnicas têm se mostrado úteis para identificar sinais precoces da doença e acompanhar sua progressão (SAWLE, et al.).

Já a fMRI tem ganhado destaque por sua capacidade de mapear a conectividade entre diferentes regiões cerebrais. Em pacientes com DP, esse exame permite observar padrões de hipoatividade durante o movimento e hiperatividade em repouso, especialmente em áreas como a área motora suplementar e o córtex pré-motor. Esses padrões podem ser modificados pela estimulação cerebral profunda (DBS), oferecendo insights sobre os efeitos da intervenção em redes neurais compensatórias (VERDOLIN, et al. 2004).

Com o avanço dessas tecnologias, os exames de imagem não apenas auxiliam no diagnóstico, mas também fornecem informações valiosas sobre os mecanismos da doença e a resposta a tratamentos. A integração entre RM estrutural, fMRI funcional e PET metabólico representa uma abordagem promissora para compreender melhor as síndromes parkinsonianas e personalizar o cuidado clínico.

3.2 Implicações clínicas do uso de neuroimagem funcional como critério de seleção

A estimulação cerebral profunda (DBS) tem se consolidado como uma abordagem terapêutica eficaz para pacientes com Doença de Parkinson avançada, especialmente quando os medicamentos já não oferecem controle satisfatório dos sintomas motores. No entanto, os efeitos da DBS vão além da melhora clínica imediata. Estudos recentes com técnicas de neuroimagem funcional, como PET e fMRI, revelam que a estimulação não atua apenas no ponto de aplicação — como o núcleo subtalâmico (STN) — mas também provoca alterações em regiões cerebrais conectadas, influenciando redes motoras e cognitivas de forma ampla (FUKUDA, et al. 2004).

Essas mudanças são observadas por meio de variações no fluxo sanguíneo cerebral (CBF) e no metabolismo da glicose (CMR_{glc}), que refletem a reorganização funcional do cérebro após a DBS. Pacientes submetidos à estimulação do STN, por exemplo, apresentam aumento da atividade em estruturas profundas como os gânglios da base e o tálamo, ao mesmo tempo em que há redução da hiperatividade em áreas corticais sensório-motoras e no cerebelo. Clinicamente, isso se traduz em maior fluidez dos movimentos, redução da rigidez muscular e melhora na coordenação motora — aspectos que impactam diretamente a qualidade de vida (NASSER, et al. 1993).

A neuroimagem funcional também mostra que a DBS pode normalizar padrões alterados de ativação cerebral, como a hipoatividade durante o movimento e a hiperatividade em repouso, especialmente em regiões como a área motora suplementar e o córtex pré-motor. Essa regulação dinâmica parece ser dependente da tarefa realizada e da região estimulada, o que sugere que os efeitos clínicos da DBS são modulados por circuitos específicos. Em alguns casos, a estimulação pode ativar ou inibir áreas cerebrais de forma seletiva, contribuindo para o equilíbrio funcional entre redes motoras e compensatórias (SUZANMEIRE, et al. 1999).

Apesar dos avanços, é importante reconhecer que nem todas as alterações observadas por neuroimagem correspondem diretamente à atividade neuronal. Aumentos no metabolismo em uma região podem refletir a inibição de outra, e nem sempre essas interações são captadas com precisão pelas técnicas atuais. Por isso, a interpretação clínica dos exames deve considerar o contexto funcional e sintomático do paciente, além de comparar os efeitos da DBS em diferentes alvos cerebrais para entender quais redes estão envolvidas na resposta terapêutica (FUKUDA, et al. 2004).

Sendo assim, a DBS não apenas melhora sintomas motores, mas também promove uma reorganização funcional do cérebro, com efeitos que se estendem por redes neurais interconectadas. A integração entre achados clínicos e dados de neuroimagem funcional permite compreender melhor os mecanismos da neuromodulação e oferece caminhos para personalizar o tratamento, ajustando parâmetros de estimulação conforme o perfil de cada paciente. Essa abordagem representa um avanço significativo na medicina de precisão aplicada aos distúrbios do movimento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crescente integração entre estimulação cerebral profunda e neuroimagem funcional tem ampliado significativamente nossa compreensão sobre os efeitos da DBS na Doença de Parkinson. Mais do que uma intervenção localizada, a DBS promove uma reorganização ampla das redes neurais, com repercussões clínicas que vão além do alívio motor. O uso de exames como PET, fMRI e RM permite visualizar essas transformações em tempo real, revelando padrões de ativação e compensação que ajudam a entender por que alguns pacientes respondem melhor ao tratamento. Essa abordagem não apenas fortalece o raciocínio clínico, como também abre caminho para estratégias mais personalizadas, baseadas na dinâmica funcional do cérebro de cada indivíduo. Ao reconhecer a complexidade dos circuitos envolvidos e a variabilidade entre os pacientes, a medicina de precisão se torna uma aliada essencial na evolução do cuidado neurológico. Além disso, a neuroimagem funcional desponta como uma ferramenta promissora na estratificação pré-operatória de pacientes candidatos à DBS precoce. A identificação de padrões específicos de conectividade e metabolismo cerebral pode auxiliar na previsão de desfechos clínicos, reduzindo a variabilidade dos resultados terapêuticos. Pacientes que apresentam maior preservação de circuitos cortico-estriatais e tálamo-corticais, por exemplo, tendem a demonstrar respostas mais robustas à neuromodulação. Dessa forma, a aplicação integrada desses biomarcadores de imagem contribui para decisões clínicas mais assertivas, diminuindo riscos e otimizando os benefícios do procedimento.

Outro ponto relevante é que a neuroimagem funcional possibilita o monitoramento longitudinal das alterações induzidas pela DBS, permitindo ajustes individualizados nos parâmetros de estimulação. A observação de mudanças na atividade de redes motoras e não motoras ao longo do tempo oferece subsídios para compreender a plasticidade neural envolvida na resposta terapêutica. Esse acompanhamento dinâmico

favorece intervenções mais precisas, que consideram a progressão da doença e a adaptação do sistema nervoso à estimulação crônica, ampliando a eficácia do tratamento a longo prazo.

A incorporação desses recursos tecnológicos também impulsiona o entendimento dos efeitos da DBS sobre sintomas não motores, frequentemente negligenciados, como alterações cognitivas, emocionais e autonômicas. Estudos de neuroimagem têm demonstrado que a modulação de circuitos límbicos e associativos pode explicar parte das melhoras observadas em humor, motivação e qualidade de vida. Assim, a DBS deixa de ser vista apenas como uma terapia voltada ao controle motor, passando a ser compreendida como uma intervenção de alcance sistêmico dentro das redes cerebrais integradas.

Por fim, a consolidação da neuroimagem funcional como preditor de resposta clínica reforça a transição para um modelo de neuromodulação personalizada. A combinação entre dados clínicos, genéticos e de imagem tende a refinar cada vez mais a seleção de candidatos, o planejamento cirúrgico e o acompanhamento pós-operatório. Essa perspectiva integrada não apenas eleva o padrão de cuidado na Doença de Parkinson, mas também estabelece bases para aplicações futuras da DBS em outros transtornos neurológicos, consolidando a interface entre tecnologia, neurociência e medicina de precisão.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, L. Secondary Neurodegeneration: A General Approach to Axonal and Transaxonal Degeneration. Disponível em: <https://www.academia.edu/129079264/Secondary_Neurodegeneration_A_General_Approach_to_Axonal_and_Transaxonal_Degeneration>. Acesso em: 28 set. 2025.
- BENABID, A. L. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet*, p. 403–406, 1991.
- DEUSCHL, G. et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, v. 355, n. 9, p. 896–908, 2006.
- FOX, M. D. et al. Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 111, n. 41, p. E4367-75, 2014.
- FUKUDA, M. et al. Thalamic stimulation for parkinsonian tremor: correlation between regional cerebral blood flow and physiological tremor characteristics. *NeuroImage*, v. 21, n. 2, p. 608–615, fev. 2004.
- HORN, A. et al. Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Annals of neurology*, v. 82, n. 1, p. 67–78, 2017.
- LIMOUSIN, P. et al. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, v. 42, n. 3, p. 283–291, 1 set. 1997.
- LOO, C. et al. Role of functional neuroimaging in predicting response to deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 92, n.5, p. 538–545, 2021.
- NASSER, et al. Estimulação cerebral contínua (DBS) talâmica para controle do tremor. Disponível em: <<https://repositorio.unifesp.br/items/142df9a8-5ac4-46f4-b41f-4c68911401fb>>.
- OKUN, M. S. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*, v. 367, n. 16, p. 1529–1538, 2012.
- SCHUEPBACH, W. M. M. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *The New England journal of medicine*, v. 368, n. 7, p. 610–622, 2013.
- SAWER GV, et al. Separating Parkinson's disease from normality: discriminant function analysis of fluordopa F 18 positron tomography data. *Arch Neurol* 1994;51:237-43.
- SUZANMEIRE N. MINNATI HANNUCH; MEIRE ARGENTONI; ANA CLÁUDIA PICCOLO. *Neurology. Revista Neurociências*, v. 2, n. 1, p. 29–43, 31 out. 1999.
- TAHMASIAN, M. et al. A systematic review on the applications of resting-state fMRI in Parkinson's disease: Does dopamine replacement therapy play a role? *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, v. 73, p. 80–105, 2015.
- VEDOLIN, L.; MARCHIORI, E.; RIEDER, C. Avaliação da doença de Parkinson pela ressonância magnética. *Radiologia Brasileira*, v. 37, n. 2, p. 83–90, abr. 2004