



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS ARARANGUÁ
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FISIOTERAPIA

KRISTINE LUIZA GAIO

**EFICÁCIA DA ELETROESTIMULAÇÃO NÃO INVASIVA DO NERVO VAGO NOS
DESFECHOS RELACIONADOS A MARCHA NA DOENÇA DE PARKINSON:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Araranguá

2023

KRISTINE LUIZA GAIO

**EFICÁCIA DA ELETROESTIMULAÇÃO NÃO INVASIVA DO NERVO VAGO NOS
DESFECHOS RELACIONADOS A MARCHA NA DOENÇA DE PARKINSON:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão do Curso II de Graduação em
Fisioterapia do Centro de Saúde Da Universidade Federal
de Santa Catarina como requisito para a obtenção do
título de Bacharel em Fisioterapia

Orientadora: Prof^ª. Dra. Daniela Pacheco dos Santos
Hauptenthal

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Poliana Penasso.

Araranguá

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Gaio, Kristine Luiza
EFICÁCIA DA ELETROESTIMULAÇÃO NÃO INVASIVA DO NERVO
VAGO NOS DESFECHOS RELACIONADOS A MARCHA NA DOENÇA DE
PARKINSON : REVISÃO SISTEMÁTICA / Kristine Luiza Gaio ;
orientadora, Daniela Pacheco dos Santos Hauptenthal,
coorientadora, Poliana Penasso, 2023.
18 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá,
Graduação em Fisioterapia, Araranguá, 2023.

Inclui referências.

1. Fisioterapia. 2. Doença de Parkinson. 3. Marcha. 4.
Eletroestimulação do Nervo Vago. I. Hauptenthal, Daniela
Pacheco dos Santos . II. Penasso, Poliana. III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Fisioterapia. IV. Título.

RESUMO

Introdução: Atualmente, a doença de Parkinson (DP) é definida como uma doença degenerativa crônica manifestada por sintomas motores e não motores causados pela degeneração das células produtoras de dopamina localizadas na região da substância negra. O comprometimento da marcha é frequentemente relatado como um dos primeiros sinais presentes no paciente com DP. Os sintomas mais comuns são passos curtos e irregulares que levam à instabilidade postural. O nervo vago é uma parte importante do sistema nervoso. Ele ajuda a regular o tônus autônomo pois tem conexões aferentes e eferentes. Estudos experimentais demonstraram a eficácia do uso de estimulação não invasiva do nervo vago, sendo uma possível intervenção não farmacológica que apresenta um potencial de melhorar a marcha, a cognição, a fadiga e a função autonômica. **Objetivo:** identificar, avaliar e sintetizar as evidências disponíveis para a eficácia da eletroestimulação auricular do nervo vago para melhorar as características da marcha em pacientes com DP. **Métodos:** Foi realizada uma busca eletrônica de artigos indexadas nos bancos de dados Pubmed, Embase, LILACS, Scopus e Web of Science. Os estudos foram avaliados de forma independente por dois revisores e relatados usando o diagrama de fluxo PRISMA. **Resultados:** Depois de realizada as estratégias de busca nas bases eletrônicas citadas, foram identificadas 115 referências. Mas apenas 5 estudos de ensaios clínicos foram selecionados para essa revisão. **Conclusão:** a eletroestimulação auricular do nervo vago pode ser uma abordagem promissora para melhorar os sintomas motores e as características da marcha em pacientes com DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Marcha; Eletroestimulação não Invasiva; Nervo Vago.

ABSTRAT

Introduction: Currently, PD is defined as a chronic degenerative disease manifested by motor and non-motor symptoms caused by the degeneration of dopamine-producing cells located in the substantia nigra region. Gait impairment is often reported as one of the early signs present in Parkinson's disease patients. The most common symptoms include short and irregular steps leading to postural instability. The vagus nerve is an important part of the nervous system. It helps regulate autonomic tone as it has afferent and efferent connections. Experimental studies have demonstrated the effectiveness of non-invasive vagus nerve stimulation, representing a potential non-pharmacological intervention with the ability to improve gait, cognition, fatigue, and autonomic function. **Objective:** To identify, assess, and synthesize the best available evidence for the efficacy of auricular vagus nerve electrostimulation in improving gait characteristics in Parkinson's patients. **Methods:** An electronic search of articles indexed in Pubmed, Embase, PubMed, LILACS, Scopus, and Web of Science databases was conducted. Studies were independently evaluated by two reviewers and reported using the PRISMA flow diagram. **Results:** After implementing search strategies in the mentioned electronic databases, 115 references were identified. However, only 5 clinical trial studies were selected for this review. **Conclusion:** AVENS may be a promising approach to improving motor symptoms and gait characteristics in PD patients.

Keywords: Parkinson's Disease; Gait; Non-Invasive Electrostimulation; Vagus Nerve.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVO	7
3. MÉTODOS.....	7
3.1 Protocolo e Registro	7
3.2 Critérios de elegibilidade	7
3.2.1 Critérios de inclusão	8
3.2.2 Critérios de exclusão	8
3.3 Fontes de informação e estratégia de busca	8
3.4 Seleção de estudos.....	8
3.5 Processo de coleta de dados	9
3.6 Análise de viés	9
4. RESULTADOS	9
5. DISCUSSÃO	12
6. CONCLUSÃO.....	15
REFERÊNCIAS	16

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) teve sua primeira descrição feita em 1817, na Inglaterra, por James Parkinson, e foi denominada como "Paralisia Agitante", definida como "Movimento involuntário trêmulo, com força muscular diminuída, em partes não ativas" (Berrios, 2016). No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a DP é definida atualmente como uma doença degenerativa crônica que se manifesta por sintomas motores e não motores e ocorre devido à degeneração de células produtoras de dopamina situadas em uma região do cérebro chamada substância negra. Os sintomas cardinais da doença são compostos por bradicinesia, tremores de repouso, rigidez muscular e alterações posturais (Monteiro *et al.*, 2016). A redução de velocidade e amplitude dos movimentos são consideradas as características mais incapacitantes relacionadas às atividades funcionais.

O comprometimento da marcha é frequentemente relatado como um dos primeiros sinais presentes no paciente com DP. Os sintomas mais comuns são passos curtos e irregulares que levam à instabilidade postural. Outras características incluem uma largura de passo mais estreita, comprimento de passada mais curto, dificuldade para iniciar e finalizar a caminhada, transpor obstáculos e mudar de direção. Esses sinais podem levar a algumas ocorrências específicas relacionadas à doença, como o congelamento da marcha, festinação (que são passos rápidos e curtos), e principalmente podem levar a quedas, reduzindo a qualidade de vida dos indivíduos afetados (Bueno *et al.* 2017; Kleiner *et al.*, 2015).

O nervo vago é uma parte importante do sistema nervoso, pois ajuda a regular o tônus autônomo, tendo conexões aferentes e eferentes (Gurel *et al.*, 2019). A estimulação vagal foi usada pela primeira vez no final do século XIX no tratamento da epilepsia (Yuan; Silberstein, 2015) e posteriormente no tratamento da depressão resistente à medicação. A estimulação do nervo vago pode ser realizada de forma invasiva por meio de dispositivo implantável de estimulação ou de forma não invasiva por meio de dispositivo de estimulação transcutâneo (Nicholson *et al.*, 2017).

Estudos experimentais demonstram a efetividade do uso da estimulação não invasiva do nervo vago. Em ratos que receberam injeção sistêmica de neurotoxina noradrenérgica DSP-4, imitando a degeneração da doença de Parkinson, observou-se um aumento na locomoção, visto o benefício sobre os neurônios do Locus Cerúleo (LC), principal noradrenérgico do SNC, retardando sua degeneração (Farrand *et al.*, 2017). Em ratos treinados associados à estimulação do nervo vago, ocorreu o aumento nas áreas corticais em comparação aos ratos não treinados, indicando que a estimulação do nervo vago potencializa os fenômenos neuroplásticos, podendo

estar relacionada à melhora das atividades executivas e de controle inibitório (Sigurdsson *et al.*, 2021).

A eletroestimulação não invasiva do nervo vago é, portanto, uma possível intervenção não farmacológica que apresenta potencial para prover melhora da marcha, da cognição, da fadiga e da função autonômica. No entanto, mais pesquisas são necessárias para estabelecer as bases neurofisiológicas envolvidas nos resultados obtidos em pacientes com DP. Os mecanismos potenciais que explicam tais efeitos incluem o aumento da transmissão colinérgica, a redução da neuroinflamação e o aumento da liberação de neurotransmissores. Estudos controlados por simulação de múltiplas doses são necessários para determinar a prova de conceito e a viabilidade da estimulação do nervo vago (VNS) na DP (Sigurdsson *et al.*, 2021).

É evidente que há necessidade de ampliar o escopo de tais descobertas para criar evidências que poderão nortear a escolha terapêutica. Até onde sabemos, não há nenhuma revisão sistemática publicada que responda se há eficácia da eletroestimulação não invasiva do nervo vago na marcha na DP e redução nos episódios de congelamento. Sendo assim, busca se responder a seguinte pergunta de pesquisa: “A eletroestimulação auricular traz benefícios a marcha em paciente com diagnóstico de doença de Parkinson?”

2. OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática é identificar, avaliar e sintetizar as evidências disponíveis para a eficácia da eletroestimulação auricular do nervo vago para melhorar as características da marcha em pacientes com DP, fornecendo embasamento para futuras pesquisas sobre a aplicação da estimulação vagal na DP.

3. MÉTODOS

3.1 Protocolo e Registro

O protocolo de revisão sistemática baseado no PRISMA foi elaborado e registrado no Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o número de registro CRD42023464944.

3.2 Critérios de elegibilidade

3.2.1 Critérios de inclusão

A sigla PICO foi utilizada para criar a pergunta de pesquisa dessa revisão sistemática, na qual: P: indivíduos com diagnóstico de doença de Parkinson; I: eletroestimulação auricular do nervo vago; C: Grupo controle O: Melhora nas características da marcha. Os critérios de inclusão resumiram-se em apenas estudos clínicos randomizados, indexados nas bases de dados selecionadas, sem recorte de tempo, nos idiomas português, espanhol e inglês, cujo título e/ou resumo preenchessem a produção científica a respeito da eletroestimulação não invasiva do nervo vago na Doença de Parkinson.

3.2.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram: publicações em forma de teses, dissertações, monografias, livros, carta-resposta, artigo de opinião, publicados em anais de congressos ou editoriais e artigos que não se relacionassem com o tema ou estudos que não foram realizados com humanos.

3.3 Fontes de informação e estratégia de busca

Foi realizada uma busca eletrônica de artigos indexados nos bancos de dados Pubmed, Embase, LILACS, Scopus e Web of Science. Para garantir o controle de vocabulário e identificação de palavras correspondentes, utilizou-se o Medical Subject Heading Terms (Mesh Terms) e o Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Foram elaborados três grupos de descritores, estes foram combinados pelo método booleano OR e AND: (Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea) AND (Estimulação do Nervo Vago) AND (Doença de Parkinson) OR (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation) OR (Vagus Nerve Stimulation) OR (Parkinson Disease) OR (Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea) OR (Estimulación del nervio vago) OR (Enfermedad de Parkinson).

3.4 Seleção de estudos

Os estudos foram avaliados de forma independente por dois revisores e relatados usando o diagrama de fluxo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A avaliação foi realizada por meio de três etapas de leitura. Na primeira etapa foram lidos os títulos dos artigos, na segunda realizada a leitura dos resumos, e na terceira e última etapa da leitura, foi realizada a leitura completa do artigo. Os estudos válidos foram então avaliados quanto à sua qualidade antes de qualquer recuperação de informação. Quaisquer divergências que surgiram entre os revisores foram resolvidas com a opinião de um terceiro revisor.

3.5 Processo de coleta de dados

Foram coletadas informações sobre autor, ano de publicação, tamanho de amostra, método, parâmetros e resultados dos estudos.

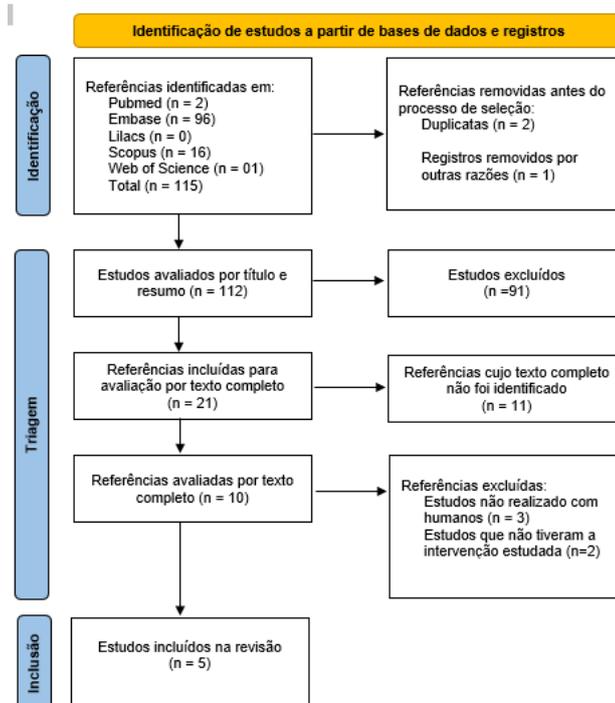
3.6 Análise de viés

Os dois revisores verificaram independentemente cada artigo selecionado para minimizar vieses. Todos os artigos selecionados foram julgados pela sua qualidade com base na pontuação da ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI), composta por nove perguntas que avaliam tanto a estrutura da amostra até como foi avaliado o desfecho e se a análise de dados teve uma amostra suficiente (Landeiro, 2022).

4. RESULTADOS

Depois de realizada as estratégias de busca nas bases eletrônicas citadas, foram identificadas 115 referências, como mostra a figura 1.

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos artigos durante o processo de revisão sistemática



Fonte: Autor (2023).

Inicialmente foram excluídos 2 artigos por se tratarem de estudos duplicados e 1 artigo classificado como artigo de opinião. Após essa primeira exclusão, os títulos e resumos dos 112

artigos foram lidos pelos dois revisores, sendo excluídos 91 artigos que não se enquadravam no assunto da pesquisa. Em seguida, foi feita a avaliação dos 21 artigos restantes de acordo com os critérios de exclusão e inclusão propostos no presente estudo. Foram excluídas 11 pesquisas, cujo o principal motivo foi não apresentarem o texto completo. Os 10 artigos restantes foram avaliados na íntegra e 5 incluídos na revisão sistemática; dos artigos excluídos nesta etapa, três eram estudos realizados com ratos e dois foram excluídos por não realizarem a intervenção de interesse deste estudo.

Os 5 estudos na amostra final foram caracterizados por autor e ano, amostra, método e parâmetros (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos sobre a eletroestimulação não invasiva na doença de Parkinson.

Autor e Ano	Amostra	Método	Parâmetro	Resultado
ZHANG, et al. 2023	26 Pacientes com DP foram alocados aleatoriamente.	Dois eletrodos em forma ponto modificado forneceram a estimulação às conchas da cimba da orelha esquerda.	Frequência: 20Hz, largura de pulso: 500 μ s. 60 segundos ligado e 10 segundos desligado, por 30 min. 2x por dia por 7 dias.	Após sete dias de terapia com taVNS, os pacientes com DP revelaram melhorias significativas em várias características da marcha, incluindo comprimento do passo, velocidade do passo, comprimento do passado, variabilidade do comprimento do passo, ciclo da marcha e período de apoio duplo.
LENCH, et al. 2023	30 pacientes com DP.	Eletrodos de clipe de ouvido colocados na parede anterior do canal auditivo esquerdo. Os pacientes ficaram em decúbito dorsal e imóveis. 1h/dia, 10 dias no total distribuído por 2 semanas	Frequência 25Hz, largura de pulso: 500 μ s. 60 segundos ligados e 30 segundos desligados. Intensidade 200%.	Não foram observadas melhorias significativas ou agravamento dos sintomas motores globais. A bradicinesia e o tremor podem ser melhorados pela estimulação em um subconjunto de pacientes.
MARANO et al. 2022	12 pacientes com DP	Administrado no trago interno esquerdo (intervenção) e no lóbulo da orelha (controle).	Frequência: 20Hz, largura de pulso: 600 μ s. Repetidos a cada 4,5 minutos durante 30 minutos (6 ciclos).	Neste estudo, a eletroestimulação melhorou alguns parâmetros da marcha dependentes da dopamina (por exemplo, comprimento da passada).
MONDAL, et al. 2021	36 pacientes que conseguiam andar de forma independente e contínua por pelo menos 30 metros sem apoio e com capacidade de girar 180° no local.	Avaliados 4 vezes durante um período de 12 semanas. A intervenção foi realizada em 3 horários pré-especificados todos os dias: (1) dentro de 1 hora após o despertar; (2) 6–8 h após o primeiro tratamento; e (3) 6–8 h após o segundo tratamento	Baixa tensão (máximo de 24 V) com uma saída de corrente máxima de 60 mA. Rajadas de 1 ms de onda senoidal de 5 kHz repetidas a 25 Hz. Período de estimulação de 2 min distribuído entre 5 a 10 min de intervalo.	A capacidade da eletroestimulação do nervo vago de reduzir significativamente as citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de necrose tumoral-alfa, aponta para um papel anti-inflamatório, enquanto o aumento do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro sérico parece implicar a neuroplasticidade. Os efeitos observados nos níveis antioxidantes também podem apontar para ações modificadoras da doença.
MORRIS, et al. 2019	29 pacientes com DP	Intervenção no lado esquerdo do pescoço.	Os participantes do grupo ativo receberam uma dose única (120 segundos). Rajadas de 1 ms de onda senoidal de 5 kHz repetidas a 25 Hz. Tensão máxima: 24 V. Intensidade máxima 60 mA	Características da marcha resistente à dopa podem melhorar com a Eletroestimulação não invasiva

Fonte: Produção do próprio autor, 2023.

5. DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão sistemática foi analisar as melhores evidências disponíveis para a eficácia da eletroestimulação auricular do nervo vago para melhorar as características da marcha na doença de Parkinson. A eletroestimulação não invasiva do nervo vago apresentou resultados promissores nos principais parâmetros da marcha, incluindo velocidade de caminhada e comprimento do passo.

O estudo de Mondal et al. (2021) analisou 36 indivíduos que possuíam diagnóstico da DP, com uma faixa de gravidade da doença leve a moderada, conforme definido pelos critérios do Banco de Cérebros do Reino Unido. Esses participantes foram randomizados em dois grupos: 17 indivíduos que receberam eletroestimulação não invasiva e 19 no grupo de controle. Na análise pré e pós-intervenção, observou-se um aumento de 16% na velocidade da marcha, um aumento de 11% no comprimento do passo e uma diminuição de 16% no tempo do passo no grupo de intervenção. No grupo de controle, as mudanças não foram significativas. Além disso, os escores do questionário de congelamento da marcha (FOG-Q) foram melhores no grupo de intervenção. Houve um progresso significativo na Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson III, indo de um score de 50,81 para 44,29 após a aplicação da estimulação não invasiva, indicando que houve uma melhora na pontuação dos sintomas motores. Além das medidas objetivas, os pesquisadores também usaram análise de vídeo para avaliar a marcha do indivíduo, embora o tempo de giro tenha sido melhor visualmente após a intervenção apenas o número de passos dados durante a rotação foi estatisticamente significativo.

No estudo randomizado realizado por Morris et al. (2019), que teve como objetivo analisar alterações na marcha resistentes à dopamina, foram selecionados 15 participantes que receberam uma única dose da estimulação do nervo vago (VNS). A marcha foi medida uma hora antes e após a estimulação, por meio de uma caminhada de 2 minutos em um ritmo confortável, na fase “ON” da medicação. No grupo de controle, também composto por 15 participantes, foi utilizado um dispositivo idêntico ao da intervenção, que entregou um estímulo elétrico que não ativou o nervo vago. Tanto o tempo do passo quanto a variabilidade do comprimento do passo diminuíram nos participantes do grupo que receberam a intervenção, enquanto no grupo de controle houve um aumento no comprimento do passo. Com base neste estudo exploratório, podemos compreender que as características da marcha resistentes à dopamina melhoram com a VNS.

Zhang et al. (2023) observou tanto a intervenção da eletroestimulação na marcha quanto na atividade cortical dos pacientes, visto que os comprometimentos da marcha em indivíduos

com Parkinson já vêm sendo associados à atividade do córtex pré-frontal. Isso ocorre porque em pacientes com DP sem alteração, o córtex pré-frontal dorsolateral e pré-frontal são mais ativos durante a caminhada em comparação a indivíduos saudáveis, o que gera anormalidades nas vias e, conseqüentemente, problemas na marcha. Como forma de compensação neural, há uma ativação do córtex somatossensorial para compensar essa deficiência motora. A terapia de eletroestimulação ajuda a remodelar essa atividade somatossensorial, reduzindo a necessidade de ativação compensatória excessiva durante a marcha, tornando-a mais eficiente, e assim, melhorando a marcha (Ranchet et al., 2020; Karadimas et al., 2020). Os autores alocaram aleatoriamente 26 pacientes em um grupo controle, onde os eletrodos foram fixados na mesma posição do outro grupo, mas sem liberar a corrente, e um grupo intervenção que recebeu a estimulação duas vezes ao dia com a intensidade definida através do valor máximo que o paciente pode tolerar sem sentir dor. A avaliação da marcha foi feita pelo teste Timed Up and Go (TUG) e foram contabilizados o valor médio e a variabilidade do comprimento do passo, velocidade e comprimento da passada, ciclo da marcha, duração média e velocidade média do giro. Simultaneamente, as características da marcha tiveram uma melhora significativa após 7 dias de terapia com a estimulação transcutânea auricular do nervo vago (ETANV), além de que as respostas do córtex somatossensorial foram significativamente diminuídas, o que acreditam estar relacionado com essa melhora no comprometimento da marcha.

Assim como os demais estudos, Marano, et al. (2022), apresentou resultados favoráveis da ETANV, melhorando alguns parâmetros da marcha dependentes da dopamina, como, o comprimento da passada, que foram analisados através do teste Timed Up and Go. Os 12 indivíduos passaram por uma estimulação real e uma estimulação de controle, como resultado, as duas estimulações mostraram uma melhora nas pontuações da UPDRS parte III e na Escala Visual Analógica (EVA), possivelmente devido ao efeito placebo. Contudo, ambas as escalas tiveram uma propensão maior após a estimulação real do que na estimulação controle.

O ensaio de Lenche al. (2023) é destacado, pois é o único dos cinco estudos que não apresentou resultados significativos nos sintomas motores da DP. Embora não tenha havido uma melhora aguda ou subaguda na função motora dos pacientes tratados com ETANV, observou-se uma variação considerável nas respostas dos pacientes, isso sugere que a resposta à estimulação pode ser influenciada pela variabilidade na estrutura e função cerebral. Além disso, o estudo não considerou os efeitos da estimulação na fadiga e nas medidas cognitivas gerais, mas observou um declínio na fluência verbal em um dos grupos de intervenção. Ainda que a duração da estimulação tenha sido maior do que em outros três outros ensaios, o tempo de estimulação foi menor, uma hipótese para isso é que existem pesquisas mostrando que um

estímulo elétrico mais longo pode induzir mudanças mais duradouras devido à neuroplasticidade e adaptação (Carson, R; Buick, A, 2019). A estimulação elétrica pode impulsionar a plasticidade neural em circuitos motores danificados, levando a melhorias significativas na função motora (Peng et al., 2021). Sendo assim, mesmo que não tenha diminuído a gravidade dos sintomas motores, ainda podemos destacar a vantagem da melhora da bradicinesia e do tremor em alguns dos pacientes.

Foram analisadas semelhanças e diferenças entre os cinco estudos, onde quatro artigos apresentaram dados de indivíduos com idade semelhante, classificados nos estágios leve a moderado da doença de Parkinson, com base na escala Hoehn e Yahr (2 e 3). Uma observação uniforme foi identificada nos critérios de inclusão e exclusão adotados pelos estudos, sugerindo uma abordagem consistente na seleção da amostra. A maioria dos estudos utilizou um padrão comum de escalas de avaliação, com quatro deles empregando tanto o UPDRS III quanto Hoehn e Yahr. No entanto, um dos artigos não forneceu dados suficientes para uma análise significativa.

Os resultados predominantes foram na melhora na marcha, enquanto as pontuações dos testes avaliados permaneceram relativamente inalteradas. Por outro lado, uma disparidade significativa entre os estudos foi observada no protocolo de avaliação sob condições de medicação, onde a avaliação em modo "on" da medicação foi realizada em todos, exceto em um estudo (LENCH et al. 2023) que optou por conduzir a avaliação em modo "off". Este último não apresentou resultados significativos, sugerindo a influência crítica do estado medicamentoso na eficácia das intervenções analisadas. Essas discrepâncias destacam a necessidade de considerar cuidadosamente as condições de avaliação em estudos futuros sobre a DP, enfatizando a importância da padronização dos protocolos para uma interpretação precisa dos resultados.

Esta revisão não está isenta de limitações, sendo relevante destacar que estas não decorrem apenas de possíveis vieses em alguns artigos, mas também da limitação no número de estudos publicados sobre o tema. Embora os resultados apresentados ainda sejam incipientes, a intenção desta revisão é esclarecer as evidências disponíveis, proporcionando uma visão mais esclarecedora da base de conhecimento atual. Este trabalho visa não apenas fornecer um resumo dos resultados presentes na literatura, mas também servir como base para estruturas futuras de pesquisa, baseando-se nas evidências atualmente disponíveis para direcionar pesquisas mais aprofundadas e robustas.

6. CONCLUSÃO

Com base nessa revisão sistemática da literatura existente, a eletroestimulação não invasiva do nervo vago pode ser uma abordagem promissora para melhorar os sintomas motores e as características da marcha em pacientes com DP. No entanto, a variabilidade nas respostas, nos protocolos de aplicação e a necessidade de uma investigação mais aprofundada dos princípios fundamentais salientam a importância de uma investigação mais contínua nesta área. Além disso, estudos futuros poderiam se concentrar em explorar ainda mais os benefícios da ETANV, considerando diferentes variáveis, como duração da estimulação, para otimizar os resultados do tratamento em pacientes com DP.

REFERÊNCIAS

- Carson RG, Buick AR. Neuromuscular electrical stimulation-promoted plasticity of the human brain. *J Physiol*. 2021;599(9):2375-2399. doi:10.1113/JP278298
- Farrand AQ, Helke KL, Gregory RA, Gooz M, Hinson VK, Boger HA. Vagus nerve stimulation improves locomotion and neuronal populations in a model of Parkinson's disease. *Brain Stimul*. 2017;10(6):1045-1054. doi:10.1016/j.brs.2017.08.008
- German E. Berrios. Introdução à “Paralisia agitante”, de James Parkinson (1817). *Rev. latinoam. psicopatol. fundam*. Vol. 19(1):114-121. DOI: 10.1590/1415-4714.2016v19n1p114.9
- Gurel NZ, Gazi AH, Scott KL, Wittbrodt MT, Shah AJ, Vaccarino V, Bremner JD, Inan OT. Timing Considerations for Noninvasive Vagal Nerve Stimulation in Clinical Studies. *AMIA Annu Symp Proc*. 2020 Mar 4;2019:1061-1070.
- Karadimas SK, Satkunendrarajah K, Laliberte AM, et al. Sensory cortical control of movement. *Nat Neurosci*. 2020;23(1):75-84. doi:10.1038/s41593-019-0536-7
- Kleiner A, Galli M, Gaglione M, Hildebrand D, Sale P, Albertini G, Stocchi F, De Pandis MF. The Parkinsonian Gait Spatiotemporal Parameters Quantified by a Single Inertial Sensor before and after Automated Mechanical Peripheral Stimulation Treatment. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:390512. doi: 10.1155/2015/390512.
- Lench DH, Turner TH, McLeod C, et al. Multi-session transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for Parkinson's disease: evaluating feasibility, safety, and preliminary efficacy. *Front Neurol*. 2023;14:1210103. Published 2023 Jul 18. Doi:10.3389/fneur.2023.1210103
- Marano M, Anzini G, Musumeci G, Magliozzi A, Pozzilli V, Capone F, Di Lazzaro V. Transcutaneous Auricular Vagus Stimulation Improves Gait and Reaction Time in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2022 Oct;37(10):2163-2164. doi: 10.1002/mds.29166. Epub 2022 Jul 21.
- Mondal, B., Choudhury, S., Banerjee, R. *et al*. ARTIGO RETRATADO: A estimulação não invasiva do nervo vago melhora os biomarcadores clínicos e moleculares da doença de Parkinson em pacientes com congelamento da marcha. *npj Parkinson Dis*. 7 , 46 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00190-x>
- Monteiro, E. P., Wind, L. B., Martinez, F. G., Pagnussat, A. S. & Peyré-Tartaruga, L. A. Aspectos biomecânicos da locomoção de pessoas com doença de Parkinson: revisão narrativa. *RBCE* 39, 450–457. <https://doi.org/10.1016/j.rbce.2016.07.003> (2017).
- Morris, R., Yarnall, AJ, Hunter, H., Taylor, J.-P., Baker, MR e Rochester, L. (2019), Estimulação não invasiva do nervo vago para direcionar o comprometimento da marcha na doença de Parkinson. *Desordem de Mov*, 34: 918-919. <https://doi.org/10.1002/mds.27664>

Nicholson WC, Kempf MC, Moneyham L, Vance DE. The potential role of vagus-nerve stimulation in the treatment of HIV-associated depression: a review of literature. **Neuropsychiatr Dis Treat**. 2017 Jun 28;13:1677-1689. doi: 10.2147/NDT.S136065.

Peng X, Hickman JL, Bowles SG, Donegan DC, Welle CG. Innovations in electrical stimulation harness neural plasticity to restore motor function. **Bioelectron Med (Lond)**. 2018 Dec;1(4):251-263. doi: 10.2217/bem-2019-0002. Epub 2019 Apr 24.

Sigurdsson H.P., Raw R., Hunter H., Baker M.R., Taylor J.-P., Rochester L., Yarnall A.J. Non-invasive vagus nerve stimulation in Parkinson's disease: Current status and future prospects. **Expert Rev. Med. Devices**. 2021;18:971–984.

ueno MEB, Andrello AC dos R, Terra MB, Santos HBC dos, Marquioli JM, Santos SMS. Comparação de três intervenções fisioterapêuticas com ênfase na marcha de indivíduos com doença de Parkinson. *Fisioter mov* [Internet]. 2017Out;30(4):691–701

Yuan, H. and Silberstein, S.D. (2016), Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. Headache, 56: 259-266. <https://doi.org/10.1111/head.12650>

Zhang, H , Cao, Xy , Wang, Ln , et al. A estimulação transcutânea do nervo vago auricular melhora a marcha e a atividade cortical na doença de Parkinson: um estudo piloto randomizado. **Neurociências do SNC Ther**. 2023; 00 : 1 - 12 . doi: [10.1111/cns.14309](https://doi.org/10.1111/cns.14309)