MARIA EDUARDA BRANDÃO BUENO

EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA COMBINADA À FISIOTERAPIA NA MARCHA E EQUILÍBRIO DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Londrina
2023

MARIA EDUARDA BRANDÃO BUENO

EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA COMBINADA À FISIOTERAPIA NA MARCHA E EQUILÍBRIO DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Pitágoras Unopar [UNOPAR]), como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Suhaila Mahmoud Smaili

Londrina
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

BUENO, MARIA EDUARDA BRANDÃO.
EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA COMBINADA À FISIOTERAPIA NA MARCHA E EQUILÍBRIO DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO / MARIA EDUARDA BRANDÃO BUENO. - Londrina, 2023.
114 f. : il.

Orientador: SUHAILA MAHMOUD SMAILI.
Tese (Doutorado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2023.
Inclui bibliografia.

1. DOENÇA DE PARKINSON - Tese. 2. ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA - Tese. 3. NEUROMODULAÇÃO NÃO INVASIVA - Tese. 4. MODALIDADES DE TRATAMENTO - Tese. I. SMAILI, SUHAILA MAHMOUD. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação. III. Título.

CDU 615.8

MARIA EDUARDA BRANDÃO BUENO

EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA COMBINADA À FISIOTERAPIA NA MARCHA E EQUILÍBRIO DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Pitágoras Unopar [UNOPAR]), como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências da Reabilitação.

BANCA EXAMINADORA

_____
Profa. Dra Suhaila Mahmoud Smaili
Universidade Estadual de Londrina

_____
Prof. Dr. Felipe Arruda Moura
Universidade Estadual de Londrina

_____
Prof. Dr. Daniel Gomes da Silva Machado
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

_____
Profa. Dra. Ana Raquel Rodrigues Lindquist
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

_____
Prof. Dra. Vanessa Suziane Probst
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, 11 de maio de 2023.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me confortar e sustentar, especialmente durante esses 5 anos de doutorado, para passar por todos os obstáculos e concluir mais este ciclo.

Agradeço a minha família, em especial aos meus pais Osmaldo e Andrea, pelas oportunidades que me foram dadas para que eu trilhasse esse caminho e por me fazer sempre valorizar a educação. Agradeço ao meu marido Matheus, pelo apoio diário, carinho, amor, compreensão e incentivo, que foram essenciais nesses anos de doutorado. Também o agradeço por me dar um dos maiores presentes da minha vida, que é minha enteada Giovana, que enche minha vida de amor, carinho e alegria. Agradeço ao meu irmão João Vitor, pela parceria, atenção e cuidado para comigo, às minhas cunhadas, sogros, tios, tias, primos e primas, que sempre me incentivaram e valorizaram o caminho que trilhei nesses últimos anos.

Agradeço a minha orientadora, professora Suhaila, pela maestria com que me conduziu neste processo, de forma tão inteligente, humana, paciente e empática, por me incentivar em todos os momentos e acreditar em mim sempre, em alguns momentos até mais do que eu mesma. Agradeço por ter tido a oportunidade de aprender tanto com uma profissional e pesquisadora excelente, e tenho certeza de que grande parte da profissional e pessoa que eu me tornei são reflexo de todos esses anos juntas. Não existem palavras que consigam expressar o tamanho da gratidão que eu sinto e a honra que foi ter sido sua orientada em mais essa etapa da minha vida. Agradeço ao professor Felipe, por ter disponibilizado o laboratório de marcha para nossas coletas, e por estar sempre disponível para nos auxiliar em tudo, desde o desenvolvimento das rotinas do Matlab até o aceite para participar como membro da minha banca, se mantendo sempre presente e acessível.

Agradeço aos meus colegas do GPFIN pela companhia diária, por todas as trocas que tivemos, pelo carinho e respeito que sempre mantivemos em nossas relações e por toda ajuda na confecção desta tese. Agradeço especialmente as minhas amigas Marcelle e Natália, que ingressaram comigo no doutorado, e além de profissionais dedicadas, proativas e inteligentes, são pessoas maravilhosas e dividiram comigo todas as alegrias, frustrações e receios, e me deram todo o suporte necessário para finalizar esta etapa da minha vida. Agradeço aos pacientes do GPFIN pela confiança em nosso trabalho, disponibilidade e carinho.

Agradeço aos membros da banca, pela prontidão em colaborar com esta tese e pela imensurável contribuição para a melhora de nosso trabalho.

“O êxito da vida não se mede pelo caminho que
você conquistou, mas sim pelas dificuldades
que superou no caminho”.

Booker T. Washington

BUENO, Maria Eduarda Brandão. **Efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua combinada à fisioterapia na marcha e equilíbrio de indivíduos com doença de Parkinson: ensaio clínico randomizado.** 2023. 114 páginas. Tese de doutorado (Ciências da Reabilitação) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2023.

RESUMO

Introdução: Devido a heterogeneidade dos estudos envolvendo a utilização da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) em indivíduos com doença de Parkinson (DP), ainda não está claro se a ETCC melhora a função motora nessa população, bem como se o tratamento combinado da ETCC com fisioterapia é superior ao tratamento da ETCC ou da fisioterapia isoladamente. Objetivo: Verificar a efetividade da ETCC combinada à fisioterapia na melhora da marcha e equilíbrio de indivÍduos com DP. Metodologia: Foram realizados dois ensaios clínicos randomizados, com os grupos alocados da seguinte forma: 1) No primeiro estudo, em que foi verificado o efeito agudo da ETCC associado a fisioterapia, 50 indivíduos foram alocados em quatro grupos (ETCC ativa aplicada em Cz + fisioterapia; ETCC ativa aplicada em C3-Cz-C4 + fisioterapia; ETCC sham + fisioterapia; e Palestra educacional + fisioterapia). Foi realizada uma única sessão de intervenção conforme a distribuição dos grupos, e a corrente foi aplicada por 20 minutos com intensidade de 2Ma. 2) No segundo estudo, foram realizadas dez sessões de intervenção, com 42 individuos randomizados em três diferentes grupos (ETCC ativa aplicada em C3-Cz-C4 + fisioterapia; ETCC sham + fisioterapia; Palestra educacional + fisioterapia). A corrente foi aplicada por 20 minutos com intensidade de 2Ma. Os dois estudos apresentaram protoloco de avaliação semelhante, com análise de marcha e equilíbrio realizadas por meio de sistema 3D de análise de movimento. Na análise biomecânica da marcha, foram realizadas três condições: marcha normal, marcha com dupla tarefa e marcha com obstáculo. Para a análise do equilíbrio, foram utilizadas as seguintes posições: Romberg com olhos abertos e olhos fechados, e Tandem com olhos abertos e olhos fechados. No primeiro estudo, as avaliações foram realizadas em três momentos: pré-intervenção, pós-intervenção (imediatamente após o término da intervenção) e follow-up (24 horas após o término da intervenção). Já no segundo estudo, as avaliações foram realizadas em dois momentos: pré-intervenção e pós-intervenção (um dia após o término das dez sessões). Resultados: Nos dois estudos não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para todas as variáveis de marcha e equilíbrio quando considerada a interação tempo (pré-intervenção, pós-intervenção e follow-up) vs. grupo (ETCC real, ETCC sham ou Educação). Conclusão: Não foi verificado efeito agudo após aplicação de uma sessão de ETCC ativa sobre áreas motoras combinada à fisioterapia na melhora da marcha e equilíbrio de indivíduos com DP, quando comparada com ETCC sham ou palestra educacional. Adicionalmente, não foi verificado efeito adicional da ETCC a longo prazo após aplicação de um protocolo de dez sessões combinadas à fisioterapia nestes mesmos desfechos.

Palavras-chave: Estimulação transcraniana por corrente contínua. Estimulação não-invasiva. Doença de Parkinson. Modalidades de fisioterapia. Marcha. Equilíbrio.

BUENO, Maria Eduarda Brandão. **Effectiveness of transcranial direct current stimulation combined with physical therapy on gait and balance in individuals with Parkinson's disease: a randomized controlled trial.** 2023. 114 pages. Thesis of doctorate degree (Post-graduation program in Rehabilitation Sciences) – State University of Londrina, Londrina-PR, 2023.

ABSTRACT

Introduction: Due to the heterogeneity of studies involving the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) in individuals with Parkinson's disease (PD), it is still unclear whether tDCS improves motor function in this population, as well as whether the combined treatment of tDCS with physical therapy is superior to tDCS treatment alone or physical therapy alone. Objective: To verify the effectiveness of tDCS combined with physiotherapy on gait and balance in individuals with PD. Methodology: Two randomized clinical trials were carried out, with the groups allocated as follows: 1) In the first study, in which the acute effect of tDCS combined with physiotherapy was verified, 50 individuals were allocated into four groups (active tDCS applied in Cz + physical therapy; active tDCS applied in C3-Cz-C4 + physical therapy; sham tDCS + physical therapy; and educational lecture + physical therapy). A single intervention session was carried out according to the distribution of the groups, and the current was applied for 20 minutes with an intensity of 2mA. 2) In the second study, ten intervention sessions were performed, with 42 individuals randomized into three different groups (active tDCS applied in C3-Cz-C4 + physiotherapy; sham tDCS + physiotherapy; educational lecture + physiotherapy). The current was applied for 20 minutes with an intensity of 2mA. The two studies presented a similar evaluation protocol, with gait and balance analysis performed using a 3D movement analysis system. In the biomechanical gait analysis, three conditions were performed: normal gait, dual-task gait and obstacle gait. For balance analysis, the following positions were used: Romberg with eyes opened and eyes closed, and Tandem with eyes opened and eyes closed. In the first study, assessments were performed at three stages: pre-intervention, post-intervention (immediately after the end of the intervention) and follow-up (24 hours after the end of the intervention). In the second study, the evaluations were carried out in two moments: pre-intervention and post-intervention (one day after the end of the ten sessions). Results: In both studies, no statistically significant differences were found for all gait and balance variables when considering the time interaction (pre-intervention, post-intervention and follow-up) vs. group (active tDCS, sham tDCS, or Education). Conclusion: There was no acute effect after the application of an active tDCS session on motor areas combined with physiotherapy in improving gait and balance in individuals with PD, when compared to sham tDCS or educational lecture. Additionally, no addicional effect of long-term tDCS was verified after applying a protocol of ten sessions combined with physiotherapy in these same outcomes.

Key words: Transcranial direct current stimulation. Non-invasive brain stimulation. Parkinson's disease. Physical therapy modalities. Gait. Balance.

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

Figura 1 – Sintomas clínicos e tempo de progressão da doença de Parkinson 08
Figura 2 – Modelo fisiopatológico da marcha normal e da marcha com *freezing*....10
Figura 3 – Regiões cerebrais associadas com o controle da marcha em indivíduos com DP 11
Figura 4 – Dispositivos para avaliação da marcha 14
Figura 5 – Análise cinemática da marcha.....14
Figura 6 – Modelo biomecânico com marcadores retrorreflexivos nos pontos anatômicos.....15
Figura 7 – Avaliação do equilíbrio na plataforma de força.....19
Figura 8 – Oscilação corporal nos planos AP e ML.....20
Figura 9 – Eletrodo implantado por estimulação cerebral profunda 23
Figura 10 – Aparelho de estimulação transcraniana por corrente contínua 28

Quadro 1 – Recomendações para a prática clínica fisioterapêutica.....27

ARTIGO 1

Figura 1 – Fluxograma do estudo.....36

ARTIGO 2

Figura 1 – Posicionamento dos eletrodos conforme modelagem computacional....60
Figura 2 – Fluxograma do estudo.....61
Figura 3 – Valores referentes ao deslocamento, amplitude ânteroposterior e amplitude médiolateral dos três grupos nos momentos pré e pós-intervenção.....62
Figura 4 – Valores referentes ao desvio ânteroposterior e desvio médiolateral dos três grupos nos momentos pré e pós-intervenção. 63

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 – Characteristics of the participants 34
Tabela 2 – Normal gait performance pre and post-interventions and after 24 hours (follow up).....35
Tabela 3 – Dual task gait performance pre and post-interventions and after 24 hours (follow up).....35
Tabela 4 – Obstacle gait performance pre and post-interventions and after 24 hours (follow up).....36

ARTIGO 2

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos participantes dos três grupos 64
Tabela 2 – Valores referentes às variáveis da marcha normal dos três grupos nos momentos pré e pós-intervenção.....65
Tabela 3 – Valores referentes às variáveis da marcha com dupla tarefa dos três grupos nos momentos pré e pós-intervenção 66
Tabela 4 – Valores referentes às variáveis da marcha com obstáculo dos três grupos nos momentos pré e pós-intervenção 67
Material suplementar 68
Tabela 1 – Valores referentes ao Δ (valores pós-intervenção menos valores pré-intervenção) na condição de marcha normal.....68
Tabela 2 – Valores referentes ao Δ (valores pós-intervenção menos valores pré-intervenção) na condição de marcha com dupla tarefa.....68
Tabela 3 – Valores referentes ao Δ (valores pós-intervenção menos valores pré-intervenção) na condição de marcha com obstáculo 69
Tabela 4 – Valores referentes ao Δ (valores pós-intervenção menos valores pré-intervenção) das variáveis de equilíbrio 69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC - Activities Specific Balance Scale
AP - Anteroposterior
BESTest - Balance Evaluation Systems Test
BMI - Body Mass Index
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
CEPPOS - Centro de Pesquisa em Pós-Graduação
CGT - Cueing Gait Training
CM - Centro de Massa
COMT - Catecol-O-metiltransferase
COP - Centro de pressão dos pés
CPFDL - córtex pré-frontal dorsolateral
DLPFC - Dorsolateral Prefrontal Cortex
DP - Doença de Parkinson
ECP - Estimulação Cerebral Profunda
EEG - Eletroencefalografia
EMG - Eletromiografia
ETCC - Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
GPFIN Grupo de Pesquisa em Fisioterapia Neurofuncional
HY - Hoehn & Yahr
IMC - Índice de Massa Corporal
MAO - Monoaminaoxidase
MDS - Movement Disorder Society
MEEM - Mini Exame do Estado Mental
ML - Mediolateral
MMSE - Mini Mental State Examination
NST - Núcleo subtalâmico
OA - Olhos abertos
OF - Olhos fechados
PD - Parkinson’s disease
PIGD - Postural Instability Gait Disorders
REBEC - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
REM - Rapid Eyes Movement

RNMf – Ressonância magnética functional

ROM - Romberg

TAN -Tandem

TCC - Trabalho de Conclusão de Curso

TDCS - Transcranial Direct Current Stimulation

TUG - Timed Up and Go

UEL - Universidade Estadual de Londrina

UPDRS - Unified Parkinson Disease Rating Scale

SUMÁRIO

1 MEMORIAL

2 INTRODUÇÃO 01

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais 03

3.1 Objetivos Específicos 03

4 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO 04

4.1 DOENÇA DE PARKINSON 04

4.2 QUADRO CLÍNICO 06

4.3 MARCHA NA DOENÇA DE PARKINSON 09

4.3.1 Instrumentos de Avaliação da Marcha 12

4.4 CONTROLE POSTURAL NA DOENÇA DE PARKINSON 16

4.4.1 Instrumentos de Avaliação do Equilíbrio 18

4.5 TRATAMENTO NA DOENÇA DE PARKINSON 20

4.5.1 Tratamento Clínico 20

4.5.2 Tratamento Cirúrgico 22

4.5.3 Reabilitação na doença de Parkinson 25

4.5.3.1 Exercícios 25

4.5.3.2 Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) 27

5 ARTIGO 1: Acute effects of transcranial direct current stimulation combined with physical therapy on the balance and gait in individuals with Parkinson's disease: a randomized controlled trial 32

6 ARTIGO 2: Efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua a longo prazo combinada à fisioterapia na marcha e equilíbrio de indivíduos com doença de Parkinson: ensaio clínico randomizado 41

CONCLUSÃO GERAL 73

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....75

APÊNDICES 83
APÊNDICE A – Protocolo fisioterapêutico.....84
APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....86

ANEXOS 89
ANEXO A – Normas de formatação do periódico *Neurorehabilitation and Neural Repair*.....90
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos.. 94

1 MEMORIAL

Me chamo Maria Eduarda Brandão Bueno, nasci em 09 de novembro de 1991 na cidade de Tupã – SP, porém como meus pais já moravam em Londrina, com 10 dias de vida vim para cá, onde permaneço até hoje. Em 2010, aos 19 anos, fui aprovada no vestibular para cursar fisioterapia na Universidade Estadual de Londrina, apesar de não ter nenhum fisioterapeuta na família. Não sei explicar ao certo de onde emergiu a vontade de seguir essa profissão, mas penso que o "cuidar do outro" sempre fez parte de mim. Durante a faculdade, me envolvi em diversas atividades. Fiz parte do Centro Acadêmico, comissão de formatura, estágios voluntários, Sensibilizarte (contação de histórias para os pacientes hospitalizados), projetos de pesquisa e extensão. No 2º ano da faculdade, me encantei pelo grupo de pesquisa da professora Suhaila, e após o processo seletivo, iniciei minha participação no grupo. Assim, desde 2011 faço parte do GPFIN, e realizei meu trabalho de conclusão de curso juntamente com a discente Ana Carolina Andrello, no qual desenvolvemos um protocolo baseado em duplas tarefas para o tratamento de indivíduos com doença de Parkinson,.

Me formei no ano de 2013 e no final da graduação tive a felicidade de ser aprovada na residência em Fisioterapia Neurofuncional Adulto da UEL. Foram dois anos de muito aprendizado, nos quais desenvolvi minha monografia de residência no grupo GPFIN sob orientação da professora Suhaila, e além disso, tive a oportunidade de aprender com docentes que sempre admirei e conviver com colegas de residência que viraram meus grandes amigos(as). Nesse período, me apaixonei ainda mais pela área neurológica e tive a certeza de que fiz a escolha certa. Como residente, participei de muitas discussões de temas e casos clínicos com os alunos da graduação, e foi aí que fiz uma grande descoberta: eu gostava de ensinar. Isso me fez refletir sobre meu futuro e, assim, optei por prestar o mestrado em Ciências da Reabilitação na UEL.

Em 2016 iniciei o mestrado, e durante esse período participei de congressos, coorientei alunos de graduação, fiz estágio em docência, apresentei trabalhos científicos e publiquei minha monografia de residência. Também tive meu primeiro contato com a neuromodulação, mais especificamente, com a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) através do Prof Dr. Daniel Gomes Machado, na época em que fazia seu doutorado. Após este contato inicial, foi criada

uma nova linha de pesquisa dentro do grupo GPFIN chamada “ETCC na doença de Parkinson”, e naquele momento, fiquei responsável por gerenciar os trabalhos realizados e apresentados no grupo com relação a este tema. Concomitantemente, estabeleceu-se uma parceria entre a Profa. Dra. Suhaila M. Smaili e o Prof. Dr. Alexandre Okano, e tive a oportunidade de desenvolver uma pesquisa junto ao Prof. Dr. Luiz Inácio do Nascimento Neto, que estava cursando seu doutorado na época. Fui contemplada com uma bolsa da Fundação Araucária, e desenvolvi a dissertação “Efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua aguda sobre sintomas motores e não motores na doença de Parkinson”, que foi publicada na revista *Neuroscience Letters*, em 2019.

No mestrado, foi o período em que tive maior contato com a pesquisa e com o ambiente acadêmico. Foi quando aprendi a dar aula, me aprofundei no universo das pesquisas, e me surpreendi muito positivamente, assim, decidi dar sequência nesse caminho prestando a prova de doutorado. Em 2018, iniciei o doutorado em Ciências da Reabilitação, e durante este processo fiz a coorientação de 5 alunas de TCC: Camila Caramanico, Maria Verônica González, Camila Souza, Mariana Panagio e Vitória Frazão. Participei de três bancas de TCC, fui moderadora do Encontro Anual de Iniciação Científica por duas vezes, participei de congressos e apresentei trabalhos científicos do grupo.

Fui contemplada com uma bolsa CAPES e desenvolvi minhas pesquisas me aprofundando no estudo da ETCC na doença de Parkinson. Realizei dois ensaios clínicos randomizados nesse período, verificando tanto o efeito agudo quanto o efeito cumulativo da ETCC nessa população. Nas pesquisas do doutorado, associei a ETCC com a fisioterapia, dessa forma, dentro da linha de ETCC fui me aprofundando cada vez mais, iniciando com o estudo da ETCC isolada (mestrado), efeito agudo da ETCC combinada à fisioterapia e efeito cumulativo da ETCC combinada à fisiterapia (doutorado).

Além da realização destes dois ensaios clínicos, participei como revisora do trabalho de pós-doutorado da Profa Josiane Lopes, em que foi realizada uma revisão sistemática sobre a dupla tarefa na doença de Parkinson. Além disso, participei ativamente de outros estudos do grupo, avaliando e tratando os pacientes, e auxiliando como fosse possível.

O primeiro ensaio clínico que desenvolvi foi publicado este ano na revista *Clinical Neurology and Neurosurgery,* e o segundo será submetido após a

defesa da tese. Dentro do meu projeto de doutorado, além destes dois ensaios clínicos, foi desenvolvida uma dissertação de mestrado, duas monografias de residência e cinco trabalhos de conclusão de curso.

Finalizo esta etapa com muita gratidão por tudo que vivi e aprendi nesses anos, por todos os obstáculos que passei para finalizar esse ciclo, pelas amizades que construí e fortaleci nesse período e pelo convívio com os pacientes que nos tratam com tanto amor e carinho. Finalizo com a certeza de que aprendi e evoluí muito como profissional, pesquisadora e como pessoa durante esta trajetória.

2 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa e progressiva que cursa com a degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra compacta do mesencéfalo (1). A depleção de dopamina nos núcleos da base gera o quadro clínico de distúrbios do movimento, caracterizados pela tétrade clássica da doença: bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural. Além das vias dopaminérgicas, a doença envolve outros neurotransmissores, circuitos e regiões do sistema nervoso, como os sistemas noradrenérgico, colinérgico e serotonérgico (2).

Inicialmente, os sintomas motores são tratados de forma sintomática, sendo a terapia medicamentosa considerada a abordagem primária no manejo da DP, e a levodopa considerada o padrão-ouro para essa população (3). Entretanto, com o avanço da doença, surgem complicações relacionadas ao tratamento, incluindo flutuações motoras e não motoras, discinesia e psicose. Alguns sintomas são menos responsivos ao tratamento medicamentoso e surgem, com mais frequência, nos estágios avançados da doença, como a instabilidade postural, congelamento da marcha, quedas, disfagia e disfunção da fala (2). Especificamente sobre a marcha, aspectos como velocidade e comprimento do passo, características temporais e sintomas episódicos (como o freezing) apresentam respostas muito variáveis e, como mencionado, são pouco responsivos à levodopaterapia (4). Além disso, é importante destacar que com a progressão da doença, geralmente são necessárias doses mais frequentes e mais altas de levodopa. À medida que a DP evolui, os indivíduos apresentam flutuações do rendimento terapêutico devido às alterações fisiopatológicas relacionadas à doença. Também, o cérebro vai perdendo a capacidade de armazenar dopamina extra (seja produzida internamente ou fornecido por meio de medicação) para uso posterior (5). Adicionalmente, os resultados sobre a influência da levodopa no equilíbrio são contraditórios (6).

Dentre os sintomas motores, as disfunções da marcha são consideradas muito significativas no contexto da DP, por impactarem negativamente na independência, segurança e qualidade de vida dessa população (7). Tais alterações ocorrem em decorrência dos sintomas típicos da DP (bradicinesia, rigidez e redução da amplitude e da automaticidade de movimento), os quais afetam os padrões de marcha e causam aumento da

rigidez axial, do tempo de duplo apoio e da variabilidade do andar, além da redução do comprimento e amplitude do passo (e da passada), da frequência da passada e da velocidade da marcha (8). Com o agravamento da DP, a instabilidade postural tende a piorar, resultando em disfunção do equilíbrio e aumento do risco de quedas (9). Além disso, a fisiopatologia dos distúrbios do equilíbrio em pacientes com DP integra-se a vários subsistemas, como sensorial, motor e cognitivo (10).

Frente ao exposto, grande ênfase tem sido dada a estudos com tratamentos complementares ao medicamentoso, como neuromodulação e exercícios terapêuticos, na tentativa de melhorar os sintomas acima relacionados e, por consequência, o prognóstico, a qualidade de vida e o bem-estar dessa população. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma modalidade neuromoduladora não invasiva (11,12), que consiste na aplicação de dois eletrodos, um anódico e um catódico, que fornecem correntes contínuas constantes e induzem alterações no potencial da membrana de repouso do córtex cerebral, consequentemente, alterando a excitabilidade dos neurônios (11). Em relação à utilização desta técnica na DP, em recente ensaio clínico controlado concluiu-se que a ETCC anódica ou a fisioterapia podem ser usados isoladamente ou em conjunto como um tratamento combinado para melhorar a velocidade de caminhada de pacientes com DP, mas o tratamento combinado não foi superior ao uso da ETCC ou da fisioterapia isoladamente (12). Além da possibilidade de combinar a ETCC com fisioterapia, também não está claro se uma sessão de estimulação é suficiente para obter resultados positivos nas variáveis de equilíbrio e marcha, pois estudos anteriores produziram resultados contraditórios (13,14). Portanto, novas pesquisas são necessárias para definir os melhores parâmetros de estimulação, como, por exemplo, local e intensidade da estimulação, estimulação simples ou multialvo, quantidade de sessões e associação com outras abordagens terapêuticas em busca de resultados mais promissores para indivíduos com DP.

Atualmente, existe uma lacuna na literatura, em que os estudos existentes apresentam grande heterogeneidade nos parâmetros de estimulação (intensidade, tempo, local, quantidade de sessões) e nas terapias (realização antes/durante/após ETCC, tipo de terapia, tempo, quantidade, intensidade do exercício) o que impede a definição de uma conclusão robusta

sobre a efetividade ou não da ETCC para indivíduos com DP e qual a melhor forma de utilizá-la. Devido a isso, direcionamos as pesquisas desta tese em busca de respostas que possam auxiliar no planejamento terapêutico de pacientes com DP e esclarecer os benefícios da utilização da ETCC (combinada ou não a outras terapias) para essa população.

Diante disso, realizamos dois ensaios clínicos para verificar o efeito agudo (uma sessão) e o efeito a longo prazo (dez sessões) da ETCC combinada a um protocolo fisioterapêutico baseado no tratamento do equilíbrio e marcha dessa população. No primeiro estudo, verificamos o efeito imediato do protocolo de intervenção (após o término da sessão de ETCC + fisioterapia), e após 24 horas do término da sessão, para verificar a retenção dos possíveis benefícios do tratamento. Vale ressaltar que no primeiro estudo foram utilizadas duas diferentes montagens de estimulação ativa: Cz ou C3-Cz-C4, para verificar se uma delas teria superioridade em relação à outra e, a partir desta resposta, realizar o segundo ensaio clínico utilizando a melhor montagem. Nossa hipótese foi de que a montagem C3-Cz-C4 seria superior por estimular uma maior área do córtex motor primário, entretanto, não foram observadas diferenças entre as montagens. Assim, a opção foi estimular a região C3-Cz-C4 no segundo estudo, realizando dez sessões de intervenção (ETCC + fisioterapia) para verificar a efetividade a longo prazo deste protocolo no equilíbrio e marcha em indivíduos com DP.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar o efeito agudo e o efeito cumulativo (dez sessões) da ETCC aplicada sobre o córtex motor primário combinada à fisioterapia na marcha e equilíbrio de indivíduos com DP.

3.2 **Objetivos Específicos**

3.2.1 Verificar o efeito agudo (uma sessão) de ETCC ativa aplicada sobre o córtex motor primário (Cz e C3-Cz-C4) combinada à fisioterapia nos

parâmetros biomecânicos da marcha e do equilíbrio.

3.2.2 Verificar o efeito cumulativo (dez sessões) da ETCC ativa aplicada sobre o córtex motor primário (Cz-C3-C4) combinada à fisioterapia nos parâmetros biomecânicos da marcha e do equilíbrio.

4. REVISÃO DE LITERATURA - CONTEXTUALIZAÇÃO

4.1 DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, complexa e multissistêmica, que cursa com a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos na substância negra compacta do mesencéfalo (1). A deficiência de dopamina nos núcleos da base ocasiona distúrbios do movimento, caracterizados pelos sintomas motores clássicos da doença: bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural. Além disso, a DP também está associada a inúmeros sintomas não motores, alguns dos quais podem preceder a disfunção motora em mais de uma década. A base do tratamento da doença é o tratamento sintomático com drogas que aumentam as concentrações de dopamina ou estimulam diretamente os receptores de dopamina. No entanto, a doença envolve outros neurotransmissores, circuitos e regiões do sistema nervoso fora dos núcleos da base, como o sistema noradrenérgico, colinérgico e serotonérgico (2).

Em termos de prevalência é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, com acometimento entre 2 a 3% das pessoas com 65 anos ou mais, totalizando cerca de 6 milhões de indivíduos diagnosticados (15,16). Nos países industrializados, a prevalência estimada é de 0,3% para toda a população, podendo variar de acordo com a faixa etária. Para pessoas com menos de 60 anos, varia de 0,13% a 1,6% e atinge o máximo de 9% para indivíduos acima de 80 anos (17). Estima-se que a incidência seja de 15 casos por 100.000 pessoas/ano (18).

A idade é o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento da DP e os homens são mais suscetíveis do que as mulheres,

com uma razão de prevalência de aproximadamente 3:2 (19). Existe um forte componente genético para o risco de desenvolver a doença, pois sabe-se que familiares de primeiro grau de pacientes diagnosticados têm taxa de risco de duas a três vezes maior de desenvolver a doença em comparação com indivíduos controles na população geral. Além disso, fatores de risco ambientais possivelmente modificáveis, como exposição a pesticidas e poluentes da água, alto consumo de leite e derivados e utilização de hormônios no período pós-menopausa podem influenciar o risco de surgimento da doença (20). Por outro lado, alguns fatores são considerados como fatores de proteção, como uso de tabaco, café e álcool (20).

As características neuropatológicas da DP são definidas pelo acúmulo de α-sinucleína em corpos de Lewy e neuritos de Lewy (21–23). Essa patologia de Lewy é caracterizada por um ambiente cheio de membranas, incluindo estruturas vesiculares e organelas dismórficas, como mitocôndrias dismórficas e alto teor de lipídios (24). Estudos recentes mostram que mesmo em estágios iniciais da doença, alterações patológicas semelhantes podem ocorrer em vários órgãos, incluindo a pele, cólon e glândulas salivares, sugerindo que a DP é uma doença multissistêmica (25).

Embora tenham ocorrido avanços na compreensão da patogênese e da epidemiologia da doença (26), a etiologia ainda não é totalmente esclarecida. Anteriormente, supunha-se que a DP era causada principalmente por fatores ambientais, mas pesquisas atuais estão revelando que a doença se desenvolve a partir de uma interação entre fatores genéticos e meio ambiente (2). O resultado dessa interação precipita um processo de neurodegeneração, lentamente progressivo, com manifestação de um amplo espectro de sintomas, que vem acompanhado de inúmeros desafios clínicos, como a inexistência de um teste diagnóstico em estágios iniciais da doença e poucas estratégias de manejo de alguns sintomas (não motores, autonômicos, por exemplo) e de complicações incapacitantes que ocorrem em estágios avançados da DP (2,21).

O diagnóstico da DP é clínico e baseia-se na anamnese e no exame neurológico. Os critérios estabelecidos pela *International Parkinson and Movement Disorder Society* podem orientar os médicos no estabelecimento do diagnóstico assertivo. A presença de bradicinesia associada à rigidez, tremor

de repouso e/ou instabilidade postural são critérios diagnósticos para DP. Além disso, existem critérios de exclusão como sinais cerebelares, alterações cognitivas precoces e histórico de acidente vascular encefálico de repetição, e critérios para dar suporte ao diagnóstico, como excelente resposta à levodopa e quadro clínico inicialmente unilateral (27–29).

A natureza multifatorial da DP exige esforço adicional na constante busca de conhecimento que permita a compreensão aprofundada dos mecanismos da doença (desde sua patogênese, etiologia, fisiopatologia, evolução), métodos diagnósticos e tratamentos terapêuticos eficazes. Este avanço se destina a melhorar o manejo clínico, a expectativa e a qualidade de vida desta população.

4.2 Quadro Clínico

Inicialmente, a DP foi descrita pela marcante presença dos sintomas motores. Em razão disso, por muito tempo acreditou-se que ela era uma doença puramente motora. Como mencionado, a tétrade clássica da doença inclui bradicinesia/hipocinesia/acinesia (diminuição da velocidade e amplitude dos movimentos), tremor de repouso, rigidez (geralmente assimétrica) e instabilidade postural. Outras características motoras incluem: alterações posturais, déficit no automatismo, distúrbios da marcha, presença de *freezing* (congelamento da marcha), micrografia, distúrbios da fala e deglutição, hipomimia, alteração do piscar e dos movimentos oculares, entre outros (30).

O tremor de repouso é definido como um movimento involuntário inicialmente assimétrico, que ocorre em alguma parte do corpo, sendo mais comum em membros superiores, mas também pode acometer membros inferiores, lábios e mandíbula (31). A bradicinesia é caracterizada pela redução progressiva da velocidade e amplitude dos movimentos e pode ser observada tanto durante a execução de movimentos repetitivos, como na espontaneidade global do indivíduo. Já a rigidez ocorre devido ao aumento do tônus muscular dos músculos agonistas e antagonistas ao movimento, sendo caracterizada pelo sinal de cano de chumbo ou roda denteada (32).

O quadro clínico entre os pacientes com DP pode ser bastante heterogêneo, permitindo a definição de diferentes subtipos motores: “tremor dominante”, “instabilidade postural e dificuldade de marcha” (do inglês: *Postural Instability and Gait Disorder* - PIGD) ou rígido-acinético (predominância de rigidez e bradicinesia) (33). O interesse em identificar os subtipos da DP baseia-se na sua possível associação com aspectos etiológicos ou prognósticos, e com a responsividade ao tratamento. Como exemplo, a DP com fenótipo tremor dominante tem sido associada a uma progressão mais lenta e menos incapacidade em comparação ao subtipo PIGD (34).

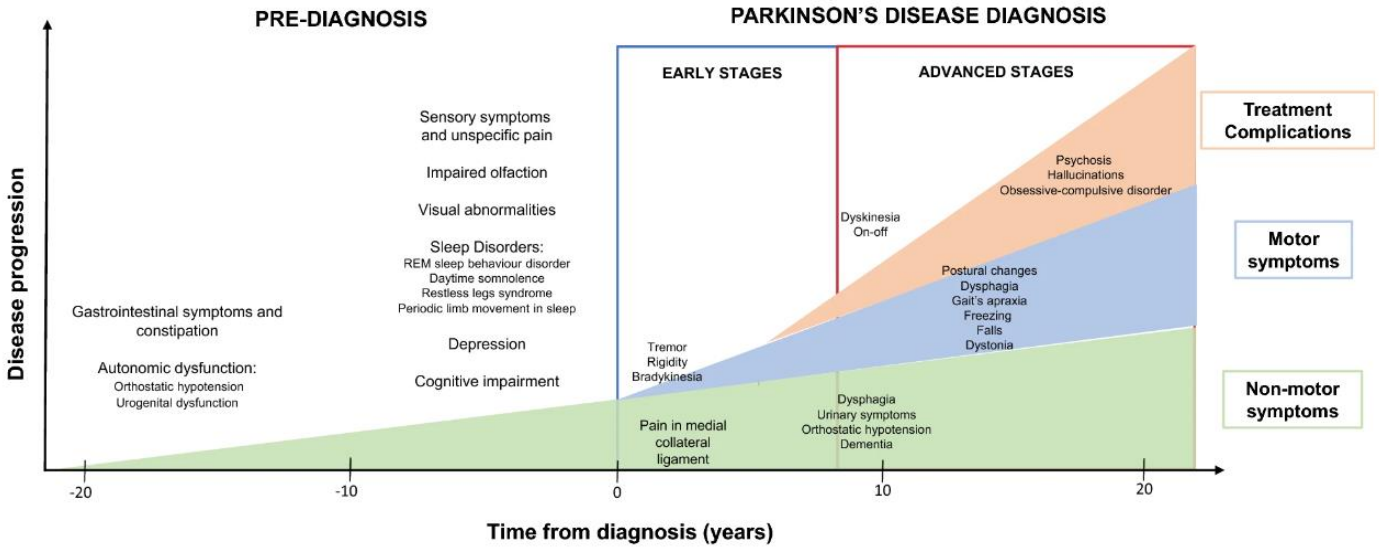
Estima-se que a instalação dos sinais e sintomas iniciais da DP ocorre quando já houve perda de até 75% dos neurônios dopaminérgicos, associada à ocorrência de neurodegeneração em outras regiões do sistema nervoso central (35) (que vão além da via nigrostriatal), ocasionando o surgimento dos sintomas pré-motores. Os sintomas prodrômicos ou pré-motores podem surgir até 10 anos antes do diagnóstico da DP e do surgimento dos sintomas motores iniciais. São eles: hiposmia, depressão, constipação e distúrbio comportamental do sono REM (*rapid eye movement*). A fase prodrômica da DP representa uma oportunidade para identificar indivíduos com alto risco de desenvolver a doença antes da ocorrência de neurodegeneração maciça, fornecendo informações sobre os mecanismos da doença, sua progressão e uma janela terapêutica promissora para tratamentos neuroprotetores, portanto, esforços têm sido feitos para melhorar o reconhecimento desta fase (30).

Mesmo que a DP tenha sido historicamente definida como um distúrbio do movimento, os sintomas não motores são um aspecto importante do quadro clínico. As características não motoras incluem disfunção olfativa, comprometimento cognitivo, sintomas psiquiátricos, distúrbios do sono, disfunção autonômica cardiovascular, dor e fadiga. Esses sintomas são comuns no início da doença e estão associados à redução da qualidade de vida relacionada à saúde. As características não motoras também estão frequentemente presentes na DP antes do início dos sintomas motores clássicos e, geralmente, são subnotificadas pelos pacientes e menos investigadas na rotina clínica (36). Estes sintomas estão presentes tanto na fase prodrômica quanto na progressão da DP e, normalmente, avançam com o

tempo, tornando o indivíduo mais dependente e impactando de forma negativa em sua qualidade de vida.

A progressão da DP (Figura 1) é caracterizada pela piora dos sintomas motores, que inicialmente podem ser tratados com terapias sintomáticas. No entanto, à medida que a doença avança, surgem complicações relacionadas ao tratamento sintomático de longo prazo, incluindo flutuações motoras e não motoras, discinesia e psicose. No estágio avançado da DP, características motoras e não motoras resistentes ao tratamento são proeminentes e incluem sintomas motores axiais, como instabilidade postural, congelamento da marcha, quedas, disfagia e disfunção da fala (2). Os distúrbios autonômicos também se destacam nos estágios tardios da DP, podendo ocorrer hipotensão ortostática, disfunções urinárias (noctúria, urgência urinária e aumento da frequência) e sexuais (redução da lubrificação, redução da libido e disfunção erétil) (36,37).

Figura 1. Sintomas clínicos e tempo de progressão da doença de Parkinson.



Fonte: Castilla-Cortázar, I., Aguirre, G.A., Femat-Roldán, G. et al. Is insulin-like growth factor-1 involved in Parkinson's disease development?. J Transl Med 18, 70 (2020).

4.3 Marcha na Doença de Parkinson

As alterações na marcha representam uma das manifestações clínicas mais significativas no contexto da DP e se intensificam à medida que a doença progride, impactando diretamente (e negativamente) na independência, segurança e qualidade de vida dessa população (38). Os sintomas típicos da DP (bradicinesia, rigidez e redução da amplitude e da automaticidade de movimento) afetam os padrões de marcha e causam aumento da rigidez axial, do tempo de duplo apoio e da variabilidade do andar, além da redução do comprimento e amplitude do passo (e da passada), da frequência da passada e da velocidade da marcha (8).

O ato de caminhar exige um recrutamento complexo e equilibrado de sistemas neuronais que requerem atenção, processamento de informações aferentes e ajustes intencionais. O córtex motor, o tronco encefálico e os núcleos da base estão envolvidos na tomada de decisões e no planejamento da locomoção (39). A diminuição da atividade dopaminérgica nos núcleos da base leva ao aumento da atividade GABAérgica (inibitória) sobre o tálamo que, por sua vez, inibe sua ativação sobre o córtex motor, acarretando a geração e propagação de ritmos neurais anormais em indivíduos com DP (40).

As redes neurais que comandam a marcha são organizadas em uma hierarquia evolutiva (Figura 2) que fornece controle da marcha ideal e alta flexibilidade na adaptação dos padrões de marcha em relação às condições ambientais (como, por exemplo, contornar ou transpor um obstáculo, mudar de direção e passar por locais estreitos), (41). Os sistemas neurais referentes ao controle da marcha compreendem mecanismos complexos, nos quais as áreas corticais de ordem superior regulam indiretamente a saída das regiões locomotoras por meio de conexões recíprocas estabelecidas com estruturas subcorticais. Esta organização bidirecional hierárquica permite que o sistema de controle da marcha adapte sua saída motora de forma flexível conforme as intenções do indivíduo e o ambiente. No entanto, a flexibilidade do planejamento e execução dos movimentos de caminhada são deficitários em indivíduos com DP, causando notável variabilidade da marcha, pobre repertório ao caminhar e frequentes episódios de hesitação e congelamento (*freezing*), já que o processo neurodegenerativo da doença afeta o sistema de controle da marcha em diferentes níveis (42).

A variabilidade da marcha é definida como a faixa percentual de variação que descreve a regularidade e a consistência de um ciclo de passo, o qual está diretamente ligado ao controle postural dinâmico. As principais medições incluem a variabilidade do tempo de passo, tempo de balanço e postura, bem como o comprimento do passo e a velocidade da marcha. O aumento da variabilidade da marcha reflete a marcha alterada em termos de magnitude e dinâmica, observada principalmente em distúrbios do movimento, incluindo a DP (43). A disfunção da marcha na DP inclui aumento da variabilidade de uma passada para outra em vários parâmetros da marcha. O aumento da variabilidade passo a passo, tanto no tempo quanto no comprimento, indica inconsistência nos padrões de passo e controle postural reduzido durante a caminhada. Estas características indicam que a capacidade de manter um ritmo de marcha estável é prejudicada em indivíduos com DP (44,45).

Figura 2. Modelo fisiopatológico da marcha normal e da marcha com *freezing*.

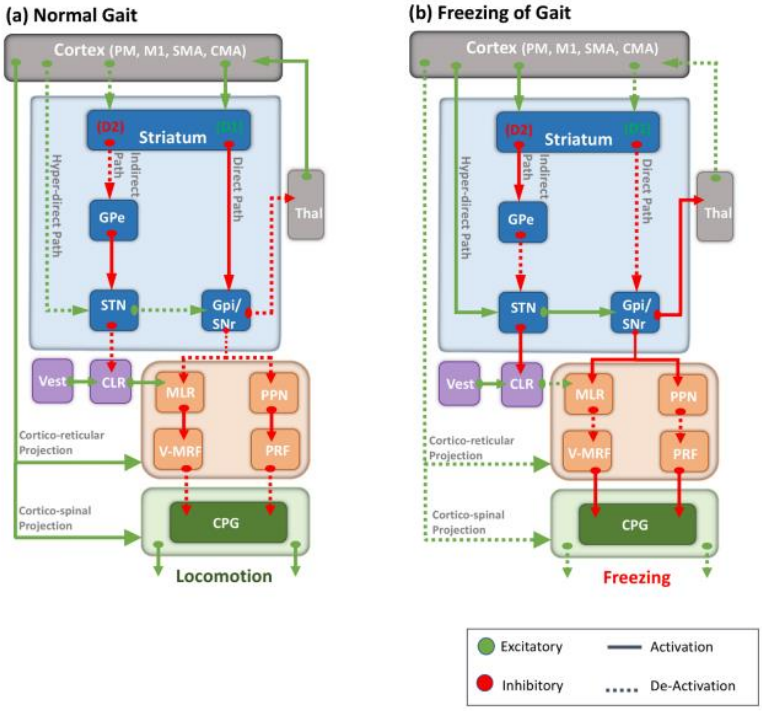


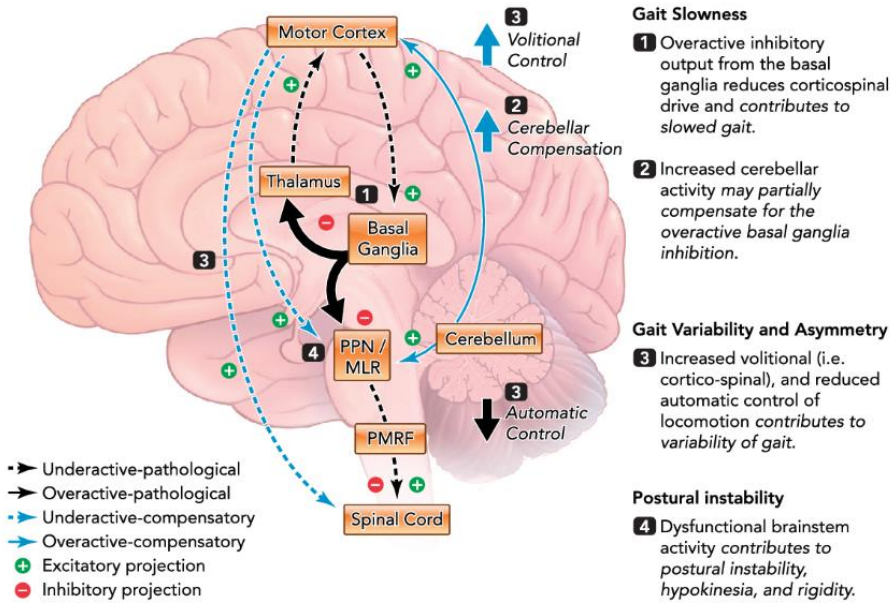
Fig. 1. A physiological model of gait and pathophysiological model of freezing of gait (FoG). The normal control of gait requires coordinated activity between the cortex, the basal ganglia (BG), and the cerebellum to modulate the brainstem locomotor regions' output. In a healthy system (a), an efficient initiation, execution, and termination of the desired movement are achieved via the excitation of the target motor plan (direct pathway) and the inhibition of competing motor plans (hyper-direct and indirect pathways). Before activating a target motor system, the baseline inhibition is increased in this system via the hyper-direct pathway that projects directly from the SMA to the STN. The target system is later released from this inhibition through its excitation via the striatum's direct pathway to the GPi, resulting in the initiation and execution of the planned movement. The cessation of the movement is mediated by the target motor system's re-inhibition via the indirect pathway from the striatum to the GPe and STN. This coordinated excitation and inhibition allow the BG to modulate the motor output of the locomotor regions in the brainstem and cerebellum to produce the desired movement. However, in Parkinson's disease (b) this coordination is compromised, leading to a sustained over-inhibition (increased inhibition via the hyper-direct and indirect pathways, and decreased disinhibition via the direct pathway) of the brainstem structures via the GPi/SNr that hinders the initiation and execution of movement resulting in FoG. FoG can occur at the initiation stage (possibly due to sustained baseline inhibition via the hyper-direct pathway and decreased direct pathway disinhibition) or during an ongoing movement (possibly due to temporally abrupt re-inhibition via the indirect pathway and decreased disinhibition of direct pathway). *CLR: cerebellar locomotor region, CMA: cingulate motor area, CPG: central pattern generators, D1: excitatory dopamine receptor, D2: inhibitory dopamine receptor, GPe: globus pallidus externus, GPi: globus pallidus internus, M1: primary motor cortex, MLR: mesencephalic locomotor region, PM: premotor cortex, PPN: pedunculopontine nucleus, PRF: pontine reticular formation, SMA: supplementary motor area, SNr: substantia nigra pars reticulata, STN: subthalamic nucleus, Thal: thalamus, vMRF: ventromedial reticular formation.*

FONTE: Bardakan MM, Fink GR, Zapparoli L, Bottini G, Paulesu E, Weiss PH. Imaging the neural underpinnings of freezing of gait in Parkinson's disease. Vol. 35, NeuroImage: Clinical. Elsevier Inc.; 2022.

Em indivíduos saudáveis, a marcha é controlada por processos subcorticais e corticais. O controle subcortical é automático, rápido, paralelo, pouco sensível a estressores e permite uma estratégia de controle estável, porém flexível, que não requer controle atencional contínuo. Já o controle cortical ou cognitivo da marcha é lento, serial, sensível a estressores e exige esforços (46). Na DP, como mencionado, após a interrupção dos processos de controle automático relacionados à interrupção do *loop* dos núcleos da base, os pacientes dependem do controle cortical para monitorar a marcha. Isso é claramente demonstrado pela diminuição do desempenho da marcha em condições de dupla tarefa (47).

Além disso, indivíduos com DP com alteração na marcha apresentam atrofia em várias áreas cerebrais quando comparados com indivíduos saudáveis (Figura 3). Estudos de ressonância magnética funcional (RNMf) revelam alterações na conectividade funcional de indivíduos com DP tanto em estado de repouso quanto durante a realização de tarefas (48). Entretanto, ocorre aumento da ativação pré-frontal durante tarefas de imaginação da marcha em comparação com controles saudáveis, refletindo a sobrecarga cognitiva, mesmo na preparação das fases da marcha (7).

Figura 3. Regiões cerebrais associadas com o controle da marcha em indivíduos com DP.



FONTE: Peterson DS, Horak FB. Neural Control of Walking in People with Parkinsonism. Physiology (Bethesda). 2016 Mar;31(2):95-107.

Desafio adicional, então, é notado em condições de marcha com dupla tarefa. Indivíduos com DP apresentam diminuição da coordenação bilateral e maior assimetria e variabilidade da marcha quando comparados com controles saudáveis da mesma idade (49). À medida que a doença progride, os déficits ficam ainda mais evidentes durante as atividades de dupla tarefa (em comparação com atividades de tarefa simples), pois nos estágios mais avançados da doença, com frequência, ocorre a deterioração do status cognitivo (50). Considerando que os sintomas da marcha são exacerbados quando uma tarefa cognitiva é adicionada e as oscilações em certas redes neurais estão correlacionadas com o desempenho motor-cognitivo da dupla tarefa, sua correlação mútua e possível causalidade devem ser cada vez mais estudadas.

4.3.1 Instrumentos de Avaliação da Marcha

A análise observacional da marcha é útil, mas limitada por sua incapacidade de quantificar o desempenho da marcha com precisão, ainda que realizada por clínicos experientes e qualificados. Uma avaliação aprofundada e quantitativa da marcha (como a cinemática e a cinética) pode auxiliar na tomada de decisão clínica por conter informações adicionais que a análise observacional da marcha não fornece. Através destas informações precisas, o tratamento pode ser melhor definido, assim como a monitorização do paciente de acordo com a evolução da doença. Entretanto, na rotina clínica da grande maioria dos profissionais de saúde, é mais viável realizar a análise observacional, de modo que todos os instrumentos de avaliação têm sua importância, aplicabilidade, abrangência e limitações.

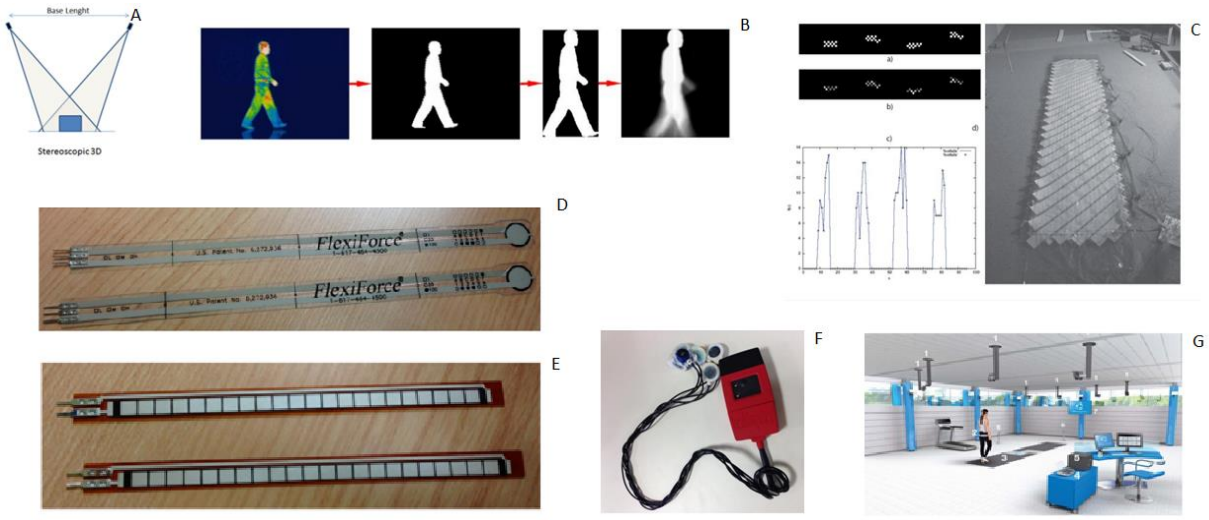
A escala de classificação mais utilizada para avaliar os sintomas da DP, a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (MDS-UPDRS), elaborada pela *Movement Disorder Society* – apresenta quatro itens de avaliação básica da marcha, sendo dois itens de autorrelato do paciente: em relação a marcha (se utiliza algum auxílio para caminhar) e ao *freezing* (se apresenta ou não e em qual momento da marcha); e dois itens em que o examinador avalia o paciente: em relação à marcha (se apresenta

marcha normal, marcha com alteração mínima, marcha com alteração substancial, se precisa de auxílio de um dispositivo ou de uma pessoa para caminhar) e ao *freezing* (se apresenta ou não, em qual momento da marcha e quantas vezes) (51). Entretanto, para uma avaliação mais detalhada e quantitativa de diferentes aspectos da marcha, outros métodos de avaliação são indicados. Existem escalas observacionais para avaliação da marcha, como o Índice de Andar Dinâmico, e testes baseados em desempenho como o *Timed Up and Go* (TUG). Estes testes são validados e bastante utilizados clinicamente, contudo, medem apenas métricas de marcha relativamente simples, como a velocidade (52).

O TUG é um dos testes mais utilizados para avaliação da marcha e fornece uma medida baseada no desempenho da mobilidade funcional com informações sobre transições, marcha e risco de queda. No entanto, suas pontuações são baseadas apenas no tempo de execução da tarefa e, assim, não fornece informações sobre o padrão da marcha ou a qualidade do movimento. Além disso, não é um teste específico para a população com DP e têm baixa sensibilidade, o que limita sua utilidade na avaliação da progressão da doença ou responsividade ao tratamento (38).

Para análise quantitativa da marcha, várias tecnologias podem ser utilizadas (Figura 4), e são divididas em dois subtipos principais: vestíveis e não vestíveis. Os sensores vestíveis utilizados para análise da marcha são sensores inerciais, goniômetro, sensores de pressão e força, eletromiografia (EMG) e ultrassom. Entre os sensores não vestíveis, os tipos mais comuns são sensores de piso e tecnologias baseadas em processamento de imagem (como uma ou várias câmeras, visão estereoscópica, luz estruturada e termografia) (53,54). Essas abordagens baseadas em sensores permitem a detecção de desvios sutis na marcha e a avaliação de medidas mais detalhadas, como o aumento da variabilidade na marcha, a automaticidade reduzida e o aumento da instabilidade da marcha (55).

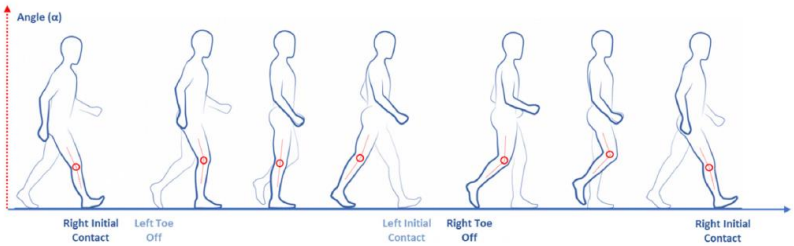
Figura 4. Dispositivos para avaliação da marcha.



A= visão estereoscópica; B= termografia; C= sensor de piso; D= sensor de pressão; E= goniômetro flexível; F= eletromiografia; G= laboratório de marcha.
FONTE: Muro-de-la-Herran A, García-Zapirain B, Méndez-Zorrilla A. Gait analysis methods: An overview of wearable and non-wearable systems, highlighting clinical applications. Vol. 14, Sensors (Switzerland). 2014. p. 3362–94.

A análise cinemática da marcha descreve os movimentos sem levar em consideração as forças que os causam (56). Esta análise pode descrever as características da marcha com base no plano sagital, horizontal ou frontal para várias áreas do corpo e articulações, como tornozelo, joelho, quadril e pelve. As características cinemáticas podem ser avaliadas tanto nas fases de apoio quanto de balanço. A análise cinemática da posição, velocidade e aceleração de uma parte do corpo pode ser determinada, e a cinemática angular quantifica objetivamente (em graus) o movimento da articulação em torno dos eixos em diferentes fases da marcha (57).

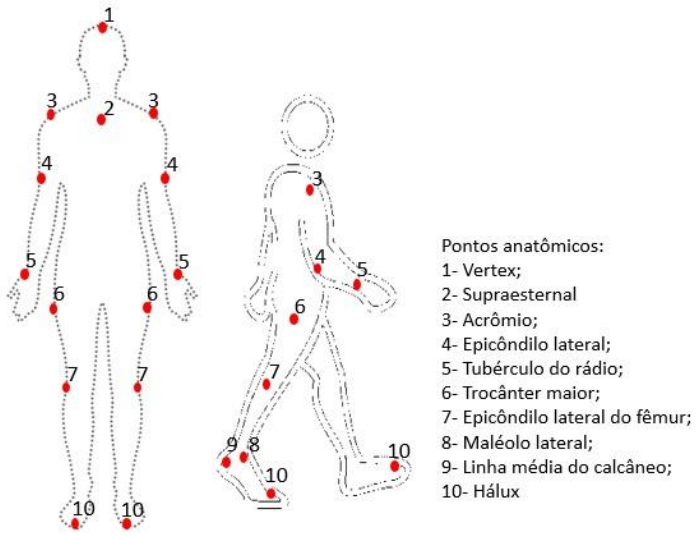
Figura 5. Análise cinemática da marcha.



FONTE: di Biase L, Di Santo A, Caminiti ML, De Liso A, Shah SA, Ricci L, Di Lazzaro V. Gait Analysis in Parkinson's Disease: An Overview of the Most Accurate Markers for Diagnosis and Symptoms Monitoring. Sensors (Basel). 2020 Jun 22;20(12):3529.

A análise de marcha instrumentada é considerada o método de coleta padrão-ouro para a avaliação da marcha. O laboratório de análise de marcha geralmente é composto por câmeras de vídeo para a captura e análise de informações cinemáticas da marcha. O estudo da cinemática envolve o uso de sistemas de análise de movimento 3D que digitalmente reconstrói o corpo do indivíduo como um sistema multissegmentar. Após os marcadores retrorreflexivos serem colocados em pontos anatômicos específicos (Figura 6), sua posição é triangulada por câmeras para calibrar o indivíduo no sistema, formando os segmentos: pé, tornozelo, joelho, coxa, tronco e cabeça, para a construção do modelo biomecânico.

Figura 6. Modelo biomecânico com marcadores retrorreflexivos nos pontos anatômicos.



FONTE: Próprio autor.

Portanto, a avaliação minuciosa da marcha, seja por medidas clínicas e/ou instrumentais, é de extrema importância, uma vez que impacta diretamente nas atividades de vida diária, independência funcional e participação social destes indivíduos. Deste modo, a detecção precoce de possíveis alterações e de biomarcadores de progressão permite uma abordagem rápida e precisa, auxiliando, ainda, no estudo de responsividade aos tratamentos (clínicos, cirúrgicos e de reabilitação) destinados a este desfecho.

4.5 Controle Postural na Doença de Parkinson

O controle postural é uma habilidade complexa que envolve integração eficiente de múltiplas pistas sensoriais, controle neuromuscular adequado e processos cognitivos eficazes para executar comandos motores apropriados. É responsável pelo controle da estabilidade postural sob condições estáticas e dinâmicas, como durante a postura ereta estática, perturbações e preparação de movimentos (58). A estabilidade postural depende de uma combinação de controles mecânicos passivos e ativos. O controle passivo refere-se à rigidez e propriedades mecânicas das articulações, e o controle ativo é caracterizado pela detecção de oscilações corporais e redução destas por meio do controle neural adequado. A capacidade de minimizar a oscilação corporal representa um componente chave para a segurança das atividades diárias realizadas na posição ortostática (10,59).

Horak e colaboradores apontaram seis principais fatores que podem influenciar os mecanismos de estabilidade, são eles: as estratégias sensoriais; a orientação espacial (percepção, gravidade, verticalidade); a dinâmica de controle que envolve a marcha; os processos cognitivos (atenção, aprendizagem); as restrições biomecânicas (graus de liberdade, força, limites de estabilidade); e as estratégias de movimento (antecipação, movimento voluntário e reativo) (60). Posteriormente, foi proposto um modelo que sumariza os sistemas que delineiam o controle postural, são eles: condições biomecânicas; limites de estabilidade; ajustes posturais antecipatórios; respostas posturais; orientação sensorial e estabilidade na marcha (controle postural dinâmico) (61).

O controle postural requer o funcionamento eficiente dos mecanismos sensório-motores e a capacidade de detectar oscilações corporais por meio de sistemas sensoriais confiáveis. Na posição ereta, o centro de massa (CM) de todo o corpo deve estar dentro de certos limites para determinar a estabilidade do equilíbrio (62). Para manter a postura ereta estável, o sistema nervoso central deve processar e integrar continuamente aferências simultâneas dos sistemas somatossensorial, vestibular e visual, e fornecer comandos motores adequados de equilíbrio. Além disso, o controle do

equilíbrio depende de interações entre as características cognitivas do indivíduo, a tarefa e o ambiente (63).

Com o agravamento da DP, a instabilidade postural tende a piorar, resultando em disfunção do equilíbrio e aumento do risco de quedas (9). A fisiopatologia dos distúrbios do equilíbrio em pacientes com DP integra-se a vários subsistemas, como sensorial, motor e cognitivo. Os distúrbios sensoriais podem afetar a função de equilíbrio, especialmente devido ao déficit proprioceptivo e disfunção na integração de vários padrões sensoriais no quadro de referência do corpo (10). Do ponto de vista neuromotor, as restrições biomecânicas (redução da amplitude de movimento, presença de alterações posturais e rigidez) limitam a mobilidade, dificultam o alinhamento corporal, a orientação espacial e, por consequência, o movimento; a bradicinesia gera recrutamento motor pobre e tardio; e a falta de automatismo predispõe reações de ajustes antecipatórios deficientes. Como consequência, vias neurais relacionadas ao processamento cognitivo são destinadas a auxiliar no desemprenho motor para minimizar os prejuízos citados (64). Porém, com a evolução da DP, declínio cognitivos (desde leve até demência) pode estar presente e impactar ainda mais neste complexo contexto. Além isso, a complexidade da tarefa e o ambiente, também influenciam a performance do indivíduo, exigindo uma estratégia de gerenciamento individualizada (47).

Todo este cenário tem influência direta sobre as quedas, que são muito comuns em pacientes com DP. Estima-se que aproximadamente 18 a 65% dos pacientes com DP são caidores frequentes, fato que está associado principalmente às disfunções da marcha e do controle postural (65). Os pacientes com DP que são caidores frequentes tendem a ter restrição de atividades de vida diária, portanto, têm capacidade limitada para realizar as atividades diárias e medo significativo de cair (66). O medo de cair pode surgir, ainda, como uma consequência psicológica, trazendo repercussões na execução de suas atividades, função física, laboral e atitudinal. Se os distúrbios do equilíbrio e o medo de quedas persistirem ou agravarem, isso pode impedir que os pacientes com DP tenham aderência em programas de atividade física e reabilitação, fragilizando-os cada vez mais, e gerando um problema de saúde pública que requer atenção e intervenção efetiva (67). Além disso, as quedas também podem ocasionar lesões e altos níveis de estresse. Como exemplo, a

incidência de fratura de quadril em indivíduos com DP é quatro vezes maior do que em indivíduos saudáveis da mesma idade. Isto tem consequências econômicas significativas, uma vez que os custos de fraturas relacionadas às quedas em pessoas com DP são quase o dobro daqueles em idosos saudáveis (68), o que justifica o grande interesse em compreender, avaliar e tratar eficazmente o equilíbrio nessa população.

4.5.1 Instrumentos de Avaliação do Equilíbrio

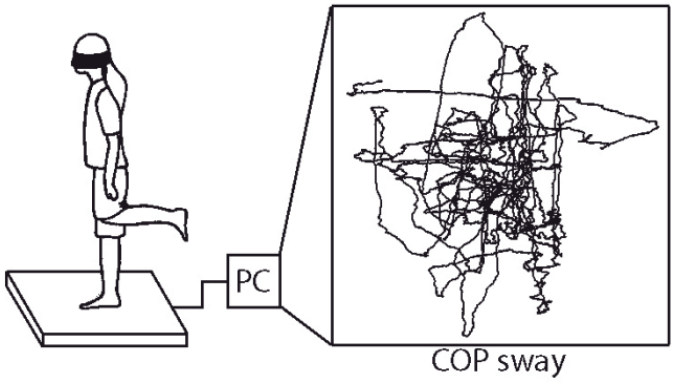
Em face às várias alterações no equilíbrio (e suas possíveis implicações) em indivíduos com DP, monitorar este desfecho é imprescindível e requer uma sistemática de avaliação precisa. Nesse sentido, vários testes clínicos foram desenvolvidos para determinar a presença e a gravidade da instabilidade postural em indivíduos com DP. Na prática clínica diária, o teste mais utilizado para a instabilidade postural é o teste do empurrão. De acordo com o método fornecido na Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (MDS-UPDRS), o teste do empurrão exige que o examinador puxe os ombros do paciente para trás enquanto fica atrás dele para segurá-lo, caso ele comece a cair (69). Embora esse teste faça parte da rotina de avaliação de indivíduos com DP e seja utilizado em pesquisas clínicas, seu desempenho e interpretação não são uniformes, pois o teste pode ser executado e/ou interpretado incorretamente (70).

Os principais objetivos da avaliação clínica do equilíbrio são identificar se há ou não disfunção, quantificar e determinar a causa da alteração de equilíbrio. As escalas mais utilizadas para avaliação funcional são: *Activities -Specific Balance Confidence Scale (ABC), Berg Functional Balance and Gait Assessment, Balance and Gait Assesment, Timed up and go* (TUG) e Alcance funcional (71–75). Já o *Balance Evaluation Systems Test* (BESTest) é um teste mais completo que avalia os sistemas do controle postural. Sua avaliação é feita através de seis sistemas que podem restringir o equilíbrio: restrições biomecânicas; limites de estabilidade; ajustes posturais antecipatórios; respostas posturais; orientação sensorial e estabilidade na marcha (61). Na prática clínica, estes instrumentos são úteis para rastrear

alterações do equilíbrio, entretanto, não mensuram o equilíbrio de forma objetiva.

Para uma avaliação mais objetiva, vários métodos clínicos e laboratoriais têm sido desenvolvidos. A oscilação do corpo pode ser medida utilizando plataformas de força (Figura 7) para detectar flutuações do centro de pressão dos pés (CoP) sob condições estáticas ou dinâmicas, sendo a posturografia uma técnica indicada para avaliar a instabilidade postural em indivíduos com DP (64,76). Embora vários procedimentos e medidas de oscilação corporal sejam comumente usados para quantificar o desempenho do controle postural, o teste consiste predominante em registrar os deslocamentos do CoP ao longo dos planos sagital e frontal durante a postura ereta tranquila (10,77).

Figura 7. Avaliação do equilíbrio na plataforma de força.

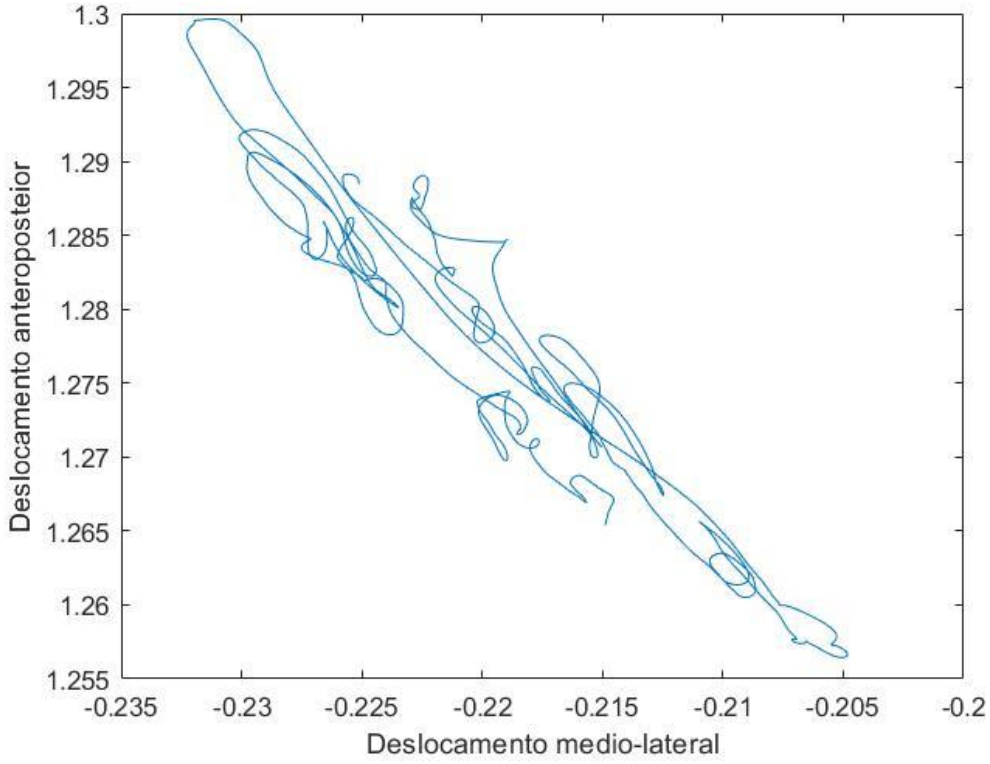


FONTE: Panjan, A. Sarabon, N. Review of methods for the evaluation of human body balance. Sport Science Review. 2010. XIX (5-6).

Outro método de avaliação comumente utilizado por pesquisadores e clínicos na avaliação do equilíbrio estático é através da oscilação corporal, que é definida pelo movimento horizontal do centro de massa (CM) da pessoa em todas as direções. A avaliação da oscilação postural durante a postura estática auxilia na diferenciação de controles saudáveis comparados com indivíduos com DP da mesma idade, e ajuda a determinar mudanças na progressão da doença entre os estágios inicial, moderado e avançado (78). As medidas mais comuns que descrevem a oscilação postural em relação ao CM e ao CoP são: área de oscilação,

amplitude de oscilação e velocidade de oscilação. A área de oscilação (Figura 8) aproxima-se da área delimitada pela aceleração em cada eixo de movimento, sendo que a aceleração na direção mediolateral (ML) e anteroposterior (AP) pode ser extraída usando o sinal de aceleração no eixo X e o sinal de aceleração no eixo Z, respectivamente (79).

Figura 8. Oscilação corporal nos planos AP e ML.



FONTE: Próprio autor.

4.6 Tratamento na Doença de Parkinson

4.6.1 Tratamento Clínico

O tratamento primário da DP é medicamentoso, sendo a levodopa considerada o tratamento padrão-ouro para essa população (3). Os tratamentos medicamentosos dos sintomas motores da DP compreendem principalmente terapias dopaminérgicas e não dopaminérgicas. Os fármacos dopaminérgicos incluem levodopa ou levodopa mais inibidores da dopa-descarboxilase, inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), inibidores da

monoaminaoxidase (MAO) e agonistas dopaminérgicos. Embora o tratamento atual da DP inclua várias outras drogas, a levodopa continua sendo a mais importante, mesmo sendo usada há décadas, e apresenta bons efeitos sobre os sintomas motores da DP (80).

A seleção da estratégia ideal para iniciar o tratamento da DP requer tomada de decisão compartilhada com o paciente para considerar benefícios e riscos. O uso de levodopa resulta em melhorias mais funcionais, mas aumenta os riscos de complicações motoras (deterioração de fim de dose, discinesias, flutuações motoras), particularmente com doses mais altas (81). Os inibidores da MAO-B e os agonistas dopaminérgicos estão associados ao alívio menos robusto dos sintomas e menor risco de discinesia, porém os agonistas dopaminérgicos estão associados a um maior risco geral de efeitos adversos (náusea, vômito, hipotensão postural, sonolência excessiva). A maioria dos indivíduos com DP utiliza medicamentos de várias classes para obter benefícios complementares, limitando altas doses de medicamentos para evitar efeitos adversos (82).

Vale destacar que com o tempo e a progressão da doença, geralmente são necessárias doses mais frequentes e mais altas de levodopa (por exemplo, a cada 2-3 horas). À medida que a DP progride, os indivíduos apresentam flutuações do rendimento terapêutico devido às alterações fisiopatológicas relacionadas à doença. Além do mais, o cérebro também perde a capacidade de armazenar dopamina extra (seja produzida internamente ou fornecido por meio de medicação) para uso posterior (5).

Embora os medicamentos dopaminérgicos melhorem os sintomas motores, alguns aspectos da marcha como velocidade e comprimento do passo, características temporais e sintomas episódicos (como o *freezing*), assim como a instabilidade postural, apresentam respostas muito variáveis e são pouco responsivos à levodopaterapia (4). A longo prazo podem, ainda, acrescentar prejuízos na marcha, incluindo flutuações motoras e discinesias. Deste modo, a avaliação e o tratamento ideais das alterações da marcha em pacientes com DP exigem a compreensão dos múltiplos mecanismos e fatores que contribuem para que essas alterações ocorram (38,83).

Ainda em relação ao manejo clínico, alterações de marcha e *freezing* são geralmente responsivos à levodopa no início do tratamento, com melhora do comprimento e assimetria do passo, mas sem melhora da

variabilidade [78]. Com o tempo, os distúrbios de marcha tornam-se progressivamente resistentes à levodopa, e em alguns casos o medicamento pode até induzir a ocorrência do *freezing* [79, 80]. Já os inibidores da MAO-B podem reduzir o risco de desenvolver *freezing*, em contraste, os agonistas dopaminérgicos parecem aumentar este risco ou piorar o *freezing* preexistente. Adicionalmente, dados sobre amantadina e apomorfina são inconsistentes em relação à marcha (47).

Os resultados sobre a influência da levodopa no equilíbrio são contraditórios (6). Alguns autores observaram melhora da estabilidade sob medicação dopaminérgica, enquanto outros relataram aumento da oscilação postural. A divergência entre os estudos pode resultar das diferenças nos procedimentos de avaliação e/ou nas características dos pacientes, ou pode significar que alguns aspectos do equilíbrio estático são restaurados pela levodopa enquanto outros são agravadas (6,47). Devido a essas inconsistências, tem se dado grande ênfase em estudos com tratamentos complementares ao medicamentoso, como abordagem cirúrgica, neuromodulação e exercícios terapêuticos, na tentativa de melhorar os sintomas acima relacionados e, por consequência, o prognóstico, a qualidade de vida e o bem-estar dessa população.

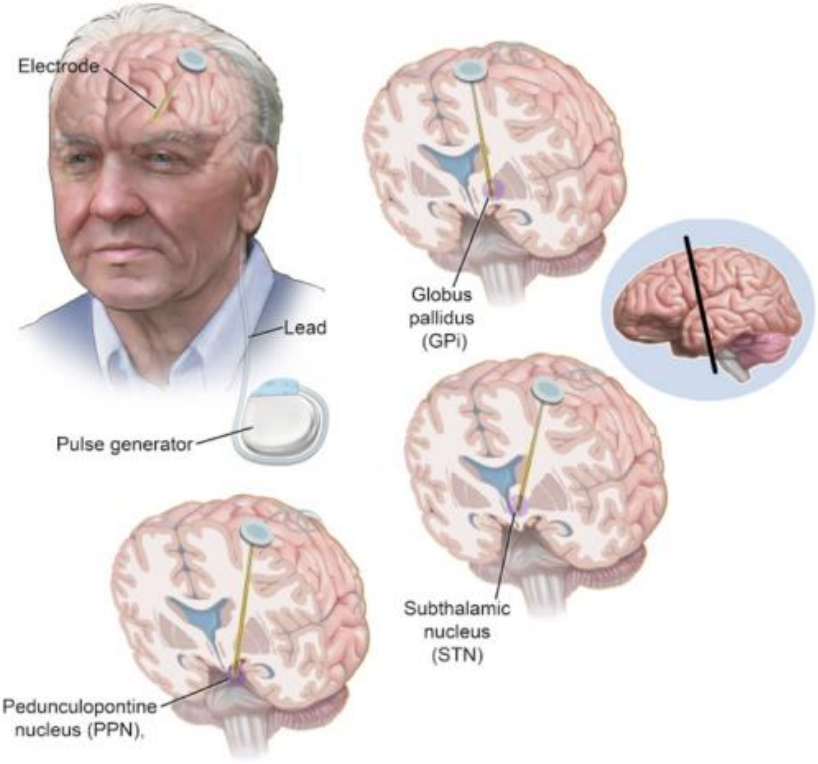
4.6.2 Tratamento Cirúrgico

A estimulação cerebral profunda (ECP) é a cirurgia utilizada para o tratamento da DP para pacientes que sofrem complicações a longo prazo da terapia medicamentosa. Atualmente, a cirurgia de ECP para DP é considerada reversível, pois o tecido cerebral não é danificado. A estimulação pode ser ajustada à medida que a doença progride e pode ser realizada bilateralmente sem aumento significativo de eventos adversos (84,85).

A ECP baseia-se no uso de corrente elétrica contínua de alta frequência em um alvo escolhido de acordo com as características clínicas do paciente. As regiões-alvo podem ser: núcleo subtalâmico (NST - o alvo mais utilizado na DP), núcleo pedunculopontino, globo pálido interno ou tálamo (Figura 9). O mecanismo de ação da ECP parece depender de efeitos

excitatórios e inibitórios. Uma hipótese atual é que a ECP exerce seus efeitos terapêuticos dissociando os sinais de entrada e saída no alvo estimulado e interrompendo o fluxo de informação anormal dos núcleos da base (86). A ECP do NST é eficaz no controle de sintomas motores, complicações motoras, alguns sintomas não motores, redução de doses de drogas antiparkinsonianas, diminuição da incapacidade e melhora da qualidade de vida (87).

Figura 9. Eletrodo implantado por estimulação cerebral profunda.



FONTE: Hickey P, Stacy M. Deep Brain Stimulation: A Paradigm Shifting Approach to Treat Parkinson's Disease. Front. Neurosci. 2016; 10:173.

É importante destacar que nem todos os pacientes atendem os critérios de inclusão para realização esta cirurgia. A seleção cuidadosa dos pacientes é fundamental para o sucesso da ECP e deve ser realizada por uma equipe multidisciplinar experiente neste tipo de cirurgia. Os aspectos mais importantes a serem considerados são: diagnóstico inequívoco da doença, duração da doença, idade, refratariedade ao tratamento, tipo e gravidade dos sintomas que não respondem à levodopa, distúrbios autonômicos, problemas cognitivos e psiquiátricos, comorbidades e achados de ressonância magnética

cerebral. Além da indicação correta, diferentes variáveis interagem na determinação de um resultado positivo da ECP: procedimento cirúrgico e colocação dos eletrodos, configuração pós-operatória dos parâmetros de estimulação e ajuste da terapia farmacológica (30).

Ao encaminhar pacientes com DP para ECP, médicos, pacientes e cuidadores devem estar cientes dos resultados esperados. Em relação aos sintomas motores, com base em previsões atuais de resultado, é esperado que os indivíduos submetidos ao procedimento melhorem, em média, 50% na pontuação da UPDRS (parte III) de seis meses a dois anos após a cirurgia. Mais especificamente, um ano após cirurgia, o tremor melhora, em média, 74%, a rigidez em 57%, a bradicinesia em 49%, e a discinesia em 80% (na duração) e 94% (em incapacidade). Os sintomas não motores como dor, sono e flutuações comportamentais também podem apresentar melhora após a cirurgia. Além disso, a medicação antiparkinsoniana pode ser reduzida e fica mais flexível, especialmente, quando o NST é o alvo de escolha (88).

Como todo procedimento cirúrgico, este também apresenta riscos. Em termos de complicações imediatas, a hemorragia intracraniana (sintomática ou não) é relatada em 4,4% dos casos, com menores chances (até 0,7%) quando a cirurgia é realizada em centros médicos mais experientes (89). O risco de sangramento sintomático levando a déficits permanentes está na faixa de 1,6%, já a infecção é a complicação mais comum relacionada à cirurgia e pode ocorrer em 5,1% dos casos. Apesar dos efeitos adversos da cirurgia de implantação serem pequenos, assim como as taxas de hemorragia sintomática e infecção, problemas relacionados ao equipamento e efeitos adversos da estimulação, como deterioração da função cognitiva, dos sintomas psiquiátricos, piora dos distúrbios oculares, dificuldade na deglutição e na fala (disártrica) também podem ocorrer. Durante o período seguinte ao procedimento, o ganho de peso é o evento adverso mais comum, relatado em 36%, provavelmente devido a uma combinação de fatores, incluindo melhora da discinesia e mudanças comportamentais (90). As características clínicas que se associam aos piores resultados decorrentes da ECP incluem: idade muito avançada, comprometimento cognitivo (particularmente demência) e presença de sintomas que não respondem bem à levodopa, como *freezing*, quedas e distúrbios de equilíbrio (91).

Estes efeitos adversos estão sendo cada vez mais reconhecidos e podem ocorrer com o uso de parâmetros de estimulação que são ideais para melhorar o tremor, a rigidez e a bradicinesia. Além disso, a progressão da DP continua apesar da cirurgia, e fica difícil distinguir entre os efeitos adversos induzidos pela estimulação e a piora dos sintomas advinda da própria progressão da doença (92). Deste modo, esforços são reunidos em uma busca constante pelo desenvolvimento (e aperfeiçoamento) de métodos e técnicas terapêuticas que sejam efetivas para melhorar o quadro clínico de indivíduos com DP ou, ao menos, retardar a sua progressão.

4.6.3 Reabilitação na DP

4.6.3.1 Exercícios

Frente ao exposto, a reabilitação também tem papel fundamental no controle da DP, por meio de suas diversas abordagens terapêuticas capazes de melhorar a capacidade física, marcha, postura, transferências, coordenação e equilíbrio, além de minimizar risco de quedas e garantir mais independência funcional (e de atividades de vida diária) em pessoas com DP (93).

O exercício pode aumentar a força sináptica e potencializar os circuitos funcionais, resultando em melhora dos sintomas da DP. Portanto, a plasticidade cerebral induzida pelo exercício, ou seja, a capacidade das células do sistema nervoso central em modificar sua estrutura e função em resposta a uma variedade de estímulos externos, provavelmente representa a base neural da reabilitação na DP (94). Além disso, evidências crescentes sugerem que o exercício físico reduz o estresse oxidativo crônico e estimula a síntese de neurotransmissores e fatores neurotróficos, contribuindo para a neuroplasticidade (65,95,96). O exercício atua como elemento básico de qualquer abordagem reabilitadora e pode melhorar tanto sintomas motores quanto não motores na DP. No entanto, é importante ressaltar que não é qualquer tipo de experiência que pode facilitar a neuroplasticidade bem adaptativa (positiva). Além da escolha dos exercícios adequados para cada

paciente, alguns componentes como intensidade, especificidade e complexidade devem ser levados em consideração para alcançar o melhor resultado (97).

Exercícios de diversas abordagens podem beneficiar diferentes aspectos motores da DP. O tratamento interdisciplinar com fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e fonoaudiólogos é um componente importante da reabilitação de qualidade na DP (98). Uma recente metanálise constatou que a fisioterapia é eficaz na melhora dos sintomas motores avaliados pela MDS-UPDRS, equilíbrio, marcha e qualidade de vida dos indivíduos com DP. Dessa forma, terapeutas e pacientes podem escolher entre uma variedade de estratégias de tratamento, com base nos sintomas específicos e nas preferências pessoais dos pacientes em relação à modalidade de exercício, pois isso pode aumentar a motivação e a adesão a longo prazo à terapia (99).

Com relação às abordagens de intervenção, o mais recente *guideline* de manejo fisioterapêutico na DP (100) apresenta como nível de evidência alto e forte as seguintes recomendações: 1) exercício aeróbico (intensidade moderada a alta); 2) exercício resistido; 3) treino de equilíbrio; 4) pistas externas; 5) exercícios comunitários; 6) treino de marcha; 7) treino orientado à tarefa; 8) abordagem de mudança de comportamento; 9) cuidado integrado. Com qualidade de evidência moderada e fraca recomendação é sugerida a telerreabilitação e, com qualidade de evidência baixa e fraca recomendação, os exercícios de flexibilidade (Quadro 1).

Quadro 1. Recomendações para a prática clínica fisioterapêutica.

Intervention	Quality of Evidence	Strength of Recommendation	Recommendation
Aerobic exercise	High	♦♦♦♦	Physical therapists should implement moderate- to high-intensity aerobic exercise to improve VO_2, reduce motor disease severity and improve functional outcomes in individuals with Parkinson disease
Resistance training	High	♦♦♦♦	Physical therapists should implement resistance training to reduce motor disease severity and improve strength, power, nonmotor symptoms, functional outcomes, and quality of life in individuals with Parkinson disease
Balance training	High	♦♦♦♦	Physical therapists should implement balance training intervention programs to reduce postural control impairments and improve balance and gait outcomes, mobility, balance confidence, and quality of life in individuals with Parkinson disease
Flexibility exercises	Low	♦♦◊◊	Physical therapists may implement flexibility exercises to improve ROM in individuals with Parkinson disease
External cueing	High	♦♦♦♦	Physical therapists should implement external cueing to reduce motor disease severity and freezing of gait and to improve gait outcomes in individuals with Parkinson disease
Community-based exercise	High	♦♦♦♦	Physical therapists should recommend community-based exercise to reduce motor disease severity and improve nonmotor symptoms, functional outcomes, and quality of life in individuals with Parkinson disease
Gait training	High	♦♦♦♦	Physical therapists should implement gait training to reduce motor disease severity and improve stride length, gait speed, mobility, and balance in individuals with Parkinson disease
Task-specific training	High	♦♦♦♦	Physical therapists should implement task-specific training to improve task-specific impairment levels and functional outcomes for individuals with Parkinson disease
Behavior-change approach	High	♦♦♦◊	Physical therapists should implement behavior-change approaches to improve physical activity and quality of life in individuals with Parkinson disease
Integrated care	High	♦♦♦♦	Physical therapist services should be delivered within an integrated care approach to reduce motor disease severity and improve quality of life in individuals with Parkinson disease
Telerehabilitation	Moderate	♦♦◊◊	Physical therapist services may be delivered via telerehabilitation to improve balance in individuals with Parkinson disease

FONTE: Osborne JA. Physical Therapist Management of Parkinson Disease: A Clinical Practice Guideline from the American Physical Therapy Association. Vol. 102, Physical Therapy. Oxford University Press; 2022.

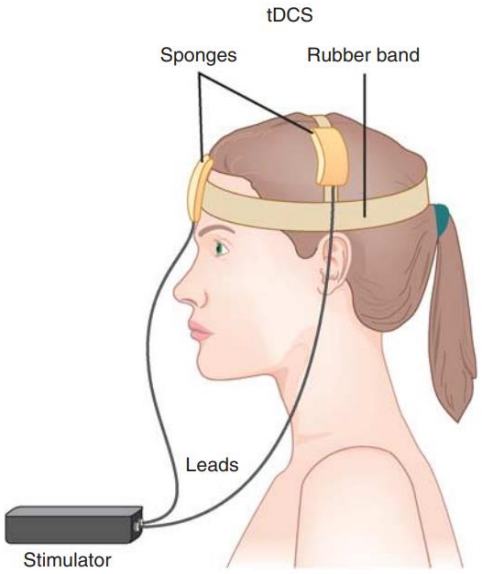
Mais recentemente, há um interesse crescente em formas combinadas de tratamento, como estudos que associam o exercício físico com a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) (101). Apesar dos estudos serem heterogêneos e com resultados discrepantes, existem estudos que encorajam a associação do exercício físico com a ETCC para verificar se há resultados positivos e se eles são potencializados frente às terapias isoladas.

4.6.3.2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem ganhado destaque por ser uma modalidade neuromoduladora não invasiva, segura, de baixo custo, com mínimo ou nenhum efeito adverso (102,103). Consiste na aplicação de dois eletrodos, um anódico e um catódico, que fornecem correntes contínuas constantes no couro cabeludo e induzem alterações no potencial da membrana de repouso do córtex cerebral, consequentemente, alterando a excitabilidade dos neurônios (Figura 10) (11).

Dessa forma, o ânodo aumenta a excitabilidade dos tecidos corticais e o cátodo diminui a excitabilidade (104).

Figura 10. Aparelho de estimulação transcraniana por corrente contínua.



FONTE: Rosa MA, Lisanby S. Somatic treatments for mood disorders. Neuropsychopharmacology Reviews. 2012. 37:102-116.

Devido à complexidade do funcionamento do cérebro, a neurofisiologia subjacente à ETCC é heterogênea. Assim, pode abranger formas complexas de plasticidade, envolvendo mecanismos pré-sinápticos e pós-sinápticos distintos (potenciação e depressão de longo prazo), polarização do corpo celular, dendritos e terminais sinápticos, crescimento axonal, efeitos de rede (amplificações e oscilações) e funções de interneurônios, células endoteliais e gliais (105).

Considerando a fisiopatologia complexa da DP e a variabilidade de seus sintomas, múltiplas regiões cerebrais podem modular a recuperação motora e, consequentemente, os métodos de aplicação da ETCC podem ser divergentes (106). Estudos mostraram que a ETCC nas regiões cognitivas do córtex cerebral, tais como córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) e giro frontal inferior (107), pode melhorar a excitabilidade cortical e afetar as redes cognitivas (108). A ETCC anódica aplicada em CPFDL tem sido sugerida para melhorar a capacidade cognitiva e a fluência verbal (109–111), e a ETCC cerebelar pode ativar redes neurais específicas e fortalecer a regulação de

respostas comportamentais associadas a estímulos relacionados à emoção (112). No entanto, estudos mostraram que quando comparado a ETCC real com a ETCC placebo, não houve diferença no desempenho do movimento, tempo de reação e mobilidade baseado na UPDRS (113). Portanto, mesmo que a ETCC mostre grande potencial no tratamento da DP, os resultados dos estudos existentes ainda são inconsistentes.

Comumente, as discrepâncias na literatura são atribuídas a fatores experimentais, como o protocolo de estimulação (duração e intensidade da corrente, intervalo entre as sessões), procedimentos estatísticos, número de participantes incluídos no estudo, entre outros. Entretanto, a literatura negligencia as diferenças interindividuais no efeito da ETCC, que são os fatores específicos de cada indivíduo que podem influenciar sua eficácia. Entre eles, estão: 1) fatores não modificáveis - características demográficas, morfológicas (espessura do crânio, distância do couro cabeludo ao córtex) e genéticas; 2) fatores variáveis ou modificáveis - mudanças hormonais, substâncias exógenas, medicamentos, elementos do contexto experimental, do ambiente, engajamento e motivação dos participantes na pesquisa, além de atividades realizadas em conjunto à ETCC (114).

É importante notar que apesar das imprecisões do efeito clínico, há evidências de que a ETCC estimula tanto a área-alvo quanto além dela. Os mecanismos neurofisiológicos podem incluir alterações na excitabilidade neuronal, plasticidade, oscilações neuronais e conectividade (115). Estudos utilizando eletroencefalografia, ressonância magnética funcional, combinação de estimulação magnética transcraniana com eletroencefalografia e espectroscopia de infravermelho mostraram não somente as alterações cerebrais no córtex motor primário após ETCC, como também a modulação de redes neurais, e assim, influenciando outras regiões como córtex somatossensorial primário, núcleo ventral póstero-lateral do tálamo e ínsula (116–122).

Em relação à melhora de desfechos motores, a ETCC pode ser aplicada no córtex motor primário, devido ao seu papel primordial no controle motor e aprendizagem (123). A hipótese é que a modulação de áreas corticais pode conduzir alterações nos circuitos córtico-subcorticais, influenciando positivamente os núcleos da base para corrigir sua disfunção e reduzir os

sintomas (124). No entanto, a literatura sobre ETCC no córtex motor primário apresenta divergências. De acordo com estudos prévios, a ETCC sobre a área motora mostrou efeito significativo no desempenho motor da mão, discinesia, marcha, *freezing*, função motora e tempo de reação simples (124–130). No entanto, outros estudos não obtiveram efeito significativo na marcha e no equilíbrio (131).

Outro estudo concluiu que a ETCC anódica ou a fisioterapia podem ser usados isoladamente ou em conjunto como um tratamento combinado para melhorar a velocidade de caminhada de pacientes com DP, mas o tratamento combinado não foi superior ao uso da ETCC ou da fisioterapia isoladamente (12). Além da possibilidade de combinar a ETCC com fisioterapia, também não está claro se uma sessão de estimulação é suficiente para obter resultados positivos, pois estudos anteriores produziram resultados contraditórios (13,14).

Por fim, considerando estudos mais robustos e atuais, uma recente revisão sistemática com metanálise concluiu que a alta heterogeneidade dos parâmetros de estimulação não nos permite concluir com firmeza que a ETCC melhora o desempenho cognitivo. Além disso, é incerto se a ETCC pode melhorar a função motora em pacientes com DP. Mais estudos com tamanhos amostrais maiores são necessários para explorar essa possibilidade mais profundamente (132). Adicionalmente, não está claro qual a melhor área a ser estimulada para melhorar o equilíbrio e a marcha na DP. Em recente revisão sistemática (133) concluiu-se que há grande variabilidade dos parâmetros avaliados e que mais pesquisas são necessárias para identificar os alvos de estimulação ideais para a reabilitação da marcha em doenças neurológicas. Além disso, uma revisão sistemática com metanálise recente investigou os efeitos da ETCC isolada em diferentes áreas do cérebro e o número de alvos estimulados nos sintomas motores da DP, e concluiu que não houve efeitos significativos de curto prazo nas funções motoras (equilíbrio, marcha, discinesias ou flutuações motoras) utilizando ETCC isolada, independentemente da área do cérebro ou dos alvos estimulados (106). Portanto, novas pesquisas são necessárias para definir os melhores parâmetros de estimulação, como, por exemplo, local e intensidade da estimulação, estimulação simples ou multialvo, quantidade de sessões e

associação com outras abordagens terapêuticas em busca de resultados mais promissores para indivíduos com DP. Diante disso, realizamos dois ensaios clínicos para verificar o efeito agudo (uma sessão) e o efeito a longo prazo (dez sessões) da ETCC combinada a um protocolo fisioterapêutico baseado no tratamento do equilíbrio e marcha dessa população.

stimulation (tDCS) provides a direct current that can modulate neuronal excitability and oscillatory cortical characteristics [7]. Given the pathophysiological complexity of PD and the variability of its symptoms, multiple brain regions can be stimulated, making the application methods of tDCS quite divergent, and making it difficult to define the clinical effectiveness of the tDCS on PD [8].

Physical exercise is also an important ally in the treatment. It can promote neuroplastic changes in patients with PD, such as increased synaptic strength and preservation of dopamine neurons [9,10]. Moreover, exercise can induce general brain health that might also influence the structural and functional properties of the brain [11]. Previous studies reported that balance and gait training have positive effects on improving balance and gait function in patients with PD [12,13]. Balance training refers to exercises that challenge control of the body's center of mass during destabilizing movements. Gait training involves alternating step movements that challenge the dynamic control of the body's center of mass [14]. The benefits of physical exercise for patients with PD are known, however, it is not yet clear whether the combination of exercise and tDCS offers additional benefits to patients.

In addition to the possibility of combining tDCS with physical therapy, it is also unclear if one stimulation session is sufficient to achieve positive results as previous studies yielded contradictory results [15,16]. Furthermore, it is not clear which target would be best to stimulate in order to improve the balance and gait in patients. De Paz et. al. concluded in a systematic review [17] that there is a great variability of assessed parameters and further research is required to identify the optimal stimulation targets for gait rehabilitation in neurological diseases. In addition, a recent meta-analysis concluded that it is still not possible to determine the number of nominal targets to be stimulated in tDCS protocols to reduce motor symptoms in PD [8]. Thus, the aim of this study was to verify the acute effects of tDCS when applied to different targets (Cz or C3-Cz-C4) in combination with physical therapy to improve the gait and balance in individuals with Parkinson's disease. The hypothesis is that acute anodic stimulation applied to these motor regions should improve our primary outcome (gait speed), as well as the secondary outcomes of gait (step length, step width and cadence) and balance (total displacement, anteroposterior and mediolateral amplitude of the center of mass; anteroposterior and mediolateral deviation of the center of mass) when compared to sham stimulation and no stimulation.

2. Material and methods

2.1. Study design

This is a randomized controlled trial, conducted in parallel, with group allocation concealed and blinded to the assessors. The allocation ratio was 1:1. Approval for the study was obtained from the ethics committee for research involving human beings of the State University of Londrina (CEP-UEL 5.457.890), registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC) under number RBR-3mywq86 and was conducted according to the standards established by the CONSORT Statement [18].

2.2. Participants

Fifty-four individuals were recruited from the Physiotherapy Clinic at the State University of Londrina, which specializes in the treatment of PD. The eligibility criteria were, to have a medical diagnosis of PD according to the London Brain Bank criteria [19], to be over 50 years of age, and to be classified as being between stages 1.5–3 of the Modified Hoehn & Yahr Scale [20]. These evaluations were performed to characterize the sample, and all participants were in the "on" phase of their medication (one hour after drug administration). All patients were using antiparkinsonian medication (levodopa), with stable doses for at least 3 months before the study.

The exclusion criteria were as follows: association of other neurological diseases, cognitive deficit characterized by a score of < 24 according to the Mini Mental State Examination (MMSE) [21] and a score of < 18 for individuals with low education (<8 years) [22], institutionalization, dependence for ambulation, change in medication during the study and/or individuals with metal clip brain implants.

The study was executed from August to September 2022 at the Center for Research and Graduate Studies in Rehabilitation Sciences (CEPPOS), in association with the Laboratory of Applied Biomechanics of the Physical Education and Sport Center at the State University of Londrina, in the city of Londrina, Paraná, Brazil.

2.3. Interventions

2.3.1. Group 1: real stimulation (Cz) + physical therapy (n = 12)

The stimulation session was performed prior to the physical therapy exercise session with the participants in the "on" phase of their medication. tDCS was administered using the Soterix 1 × 1 tDCS Low-Intensity Stimulator (Model 1300-A, Soterix Medical, New York, NY). The current intensity was 2 mA, applied for 20 min. The anode electrode was positioned on the motor cortex (Cz) and the cathode electrode on the supraorbital region. The placement of the electrodes followed the standard of the international 10/20 EEG system [23].

Immediately after stimulation, a 30-minute session of physiotherapeutic exercises was performed (Appendix 1), with the following physiotherapeutic objectives: to promote gait improvement and to stimulate balance.

2.3.2. Group 2: real stimulation (C3-Cz-C4) + physical therapy (n = 12)

The initial procedures for applying the current were identical to those used in group 1. tDCS was administered using the Soterix 1 × 1 tDCS Low-Intensity Stimulator (Model 1300-A, Soterix Medical, New York, NY). A stimulation session was performed, with the anode electrode positioned over a larger region of the motor cortex (C3-Cz-C4) and the cathode electrode over the supraorbital region. The placement of the electrodes followed the standard of the international 10/20 EEG system [23].

Immediately after stimulation, the participants underwent physical therapy intervention (the same intervention used in group 1).

2.3.3. Group 3: sham stimulation + physical therapy (n = 13)

tDCS was administered using the Soterix 1 × 1 tDCS Low-Intensity Stimulator (Model 1300-A, Soterix Medical, New York, NY).

The initial procedures for applying the current were identical to those used in group 1. tDCS was administered using the Soterix 1 × 1 tDCS Low-Intensity Stimulator (Model 1300-A, Soterix Medical, New York, NY). A stimulation session was performed, with the anode electrode positioned over a larger region of the motor cortex (C3-Cz-C4) and the cathode electrode over the supraorbital region. The placement of the electrodes followed the standard of the international 10/20 EEG system [23]. For sham stimulation, the stimulator was automatically turned off after 30 s of stimulation, therefore, the participants felt the initial itching sensation associated with turning on the device but received no current stimulation for the rest of the treatment period. This method of sham stimulation is reliable to blind individuals to the stimulation condition [24].

Immediately after the placebo stimulation, the participants underwent physical therapy intervention (the same intervention used in groups 1 and 2).

2.3.4. Group 4: educational lecture + physical therapy (n = 13)

An educational lecture was conducted by a physiotherapist specializing in movement disorders. The title was "Balance and gait in Parkinson's disease" and it lasted 20 min.

Immediately after the lecture, the participants underwent physical therapy intervention (the same intervention used in groups 1, 2 and 3).

Table 1
Characteristics of the participants.

Variables	Education (n = 13)	Sham (n = 13)	Cz (n = 12)	C3-Cz-C4 (n = 12)	P
Gender (M/F)	8/5	8/5	7/5	9/3	-
Age (years)	66.38 ± 10.24	69.62 ± 6.22	63.92 ± 11.87	60.75 ± 10.63	0.162
Weight (kg)	70.08 ± 15.77	76.99 ± 12.69	81.68 ± 15.17	71.93 ± 11.97	0.176
Height (m)	1.63 ± 0.10	1.65 ± 0.10	1.64 ± 0.07	1.67 ± 0.09	0.794
BMI (kg/m^2)	25.85 ± 3.49	28.18 ± 4.80	30.17 ± 4.45	25.60 ± 2.69	0.020*
H&Y stage	1.88 ± 0.42	1.92 ± 0.34	2.21 ± 0.65	2.04 ± 0.33	0.294
PD duration (Years)	4.75 ± 6.15	6.59 ± 5.29	5.11 ± 4.06	5.16 ± 4.13	0.799
UPDRS (ADL score)	11.08 ± 6.92	11.69 ± 6.63	15.92 ± 8.64	11.08 ± 6.38	0.292
UPDRS (motor score)	27.69 ± 12.13	28.54 ± 15.72	36.67 ± 14.72	29.50 ± 18.06	0.454
UPDRS (total score)	38.77 ± 15.45	40.23 ± 19.31	52.58 ± 21.01	40.58 ± 23.65	0.300
MMSE (score)	27.77 ± 2.16	27.15 ± 2.47	25.50 ± 3.92	28.25 ± 1.96	0.085
LEDD (mg)	408.07 ± 239.52	651.07 ± 460.61	786.58 ± 707.11	654.16 ± 350.29	0.245
Years of schooling	12.69 ± 6.19	9.07 ± 5.39	7.50 ± 4.35	12.08 ± 5.37	0.070

Data presented as mean values ± standard deviation; * $p < 0.05$. M = male; F = female; kg = kilogram; m = meters; BMI = Body Mass Index; H&Y = Modified Hoehn & Yahr scale; PD = Parkinson`s Disease; UPDRS = Unified Parkinson's DiseaseRating Scale; ADL: activities of daily living; MMSE: Mini-Mental State Examination; LEDD = levodopa equivalent daily dose; mg = milligrams.

2.4. Outcomes

On the first day, baseline demographic information was collected: 1) demographic data - age, weight, height, body mass index (BMI), time of diagnosis 2) Modified Hoehn & Yahr Scale [20] 3) Mini Mental State Examination [21] 4) Modified Parkinson's disease Rating Scale (MDS - UPDRS) [25] and 4) Balance assessment as well as kinematic gait analysis.

For the instrumental assessment of balance and gait, the 3D motion analysis system was used. The software was the Motive Body 1.8.0, with an acquisition frequency of 120 Hz, composed of 7 cameras from the Optitrack system (Natural Point, USA), positioned on the ceiling of the capture area. Retroreflective markers were placed on 18 anatomical points, as follows: vertex (highest point of the head), suprasternal and on the right and left body segments as follows: acromion, lateral epicondyle, radial tubercle, greater trochanter, lateral epicondyle of the femur, lateral malleolus, midline of the calcaneus and hallux. Thus, the following segments were formed: foot, ankle, knee, thigh, trunk, and head, for the construction of the biomechanical model. Data were filtered with a third order lowpass Butterworth filter, defined by spectral and residual analysis.

For the biomechanical analysis of gait, three different tasks were performed, under similar lighting, ground, and temperature conditions. The tasks were: 1) Normal gait: walking normally at a comfortable speed; 2) Dual task gait: walking at comfortable speed, while subtracting 3 from random numbers uttered by the evaluator; 3) Obstacle gait: walking at normal speed and having to overcome an 18-centimeters high obstacle positioned in the middle of the route. Three trials were performed under each of the conditions and the average between them was used for data analysis. During this test, the following variables were analyzed: step length (m), step width (m), cadence (steps/s), and gait speed (m/s) (defined as the velocity of the center of mass). An evaluation of a stride was performed, which was composed of 2 steps, thus, the variables step length and width were performed during step 1 and step 2. In the obstacle gait, the following variables were evaluated: step length (m), step width (m), distance before obstacle (m) (foot-obstacle distance of the last step taken before passing the obstacle), distance after obstacle (m) (foot-obstacle distance of the first step after passing the obstacle), height of foot transposition (m) and transposition speed (m/s).

For balance analysis, the following positions were performed: Romberg with eyes opened, Romberg with eyes closed, Tandem with eyes opened and Tandem with eyes closed. Participants remained in each of these positions for 40 s. The first 10 s were excluded from the analysis, as they were considered a period of body adaptation. Two trials were performed under each task and the average between them was used for data analysis. During this test, the following variables were analyzed: total displacement (cm), anteroposterior amplitude (cm), and mediolateral amplitude (cm) of the center of mass; anteroposterior and mediolateral deviation (cm) of the center of mass.

It is important to emphasize that clinical and instrumental evaluations were performed at the same time of the day and by the same evaluator in all three instances: pre-intervention, post-intervention (immediately at the end of the intervention) and follow-up (24 h after the end of the intervention).

2.5. Sample size

The sample size calculation was performed using the G*Power version 3.1 program, based on gait speed data from the study by Kaski et. al [16], considering the mean of pre-intervention of 0.65 ± 0.14 (m/s) and post-intervention of 0.81 ± 0.14 (m/s) for gait speed variable (6-minute walk test), with an effect size of 1.14. To detect the difference, considering a significance level of 5%, statistical power of 90%, and considering a dropout rate of 20% across the entire study, the sample size was calculated at 13 participants per group.

2.6. Randomization

Randomization consisted of a random number table (www.random.org) and allocation concealment (use of identical, opaque, and sealed envelopes containing the words "Cz", "C3-Cz-C4″, "sham" or "lecture"). These procedures were performed by an individual (central) who was unaware of the study. The sample was divided into four groups: 1) Real tDCS (Cz) + physical therapy, 2) Real tDCS (C3-Cz-C4) + physical therapy, 3) Sham tDCS + physical therapy and 4) Educational lecture + physical therapy.

2.7. Blinding

The physiotherapists who supervised the treatment and performed the assessments were blind to the group allocation. Participants were blind to the condition and location of the stimulation.

2.8. Statistical methods

The Shapiro-Wilk test was used to analyze the normality of data distribution. Levene's test was used to analyze the homogeneity of variances. The two-way ANOVA with repeated measures was used for comparison between groups [condition (real Cz stimulation, real C3-Cz-C4 stimulation, placebo, or lecture), time (before, after and follow-up)] and the time vs. group interaction. Mauchly's test was used to analyze the sphericity of the data, and when this was not assumed, Greenhouse-Geisser correction was adopted. In case of significant F, Tukey's post hoc was used to spot the differences. The significance value adopted was 5%.

3. Results

The flow diagram of the study is displayed in Fig. A.1. The sample

Table 2
Normal gait performance pre and post-interventions and after 24 h (follow up).

Variables	Groups	Pre	Post	Follow up	P Time	P Group	P Interaction
Step length 1 (m)	EDUCATION	0.58 ± 0.16	0.65 ± 0.17	0.59 ± 0.11	0.563	0.005 *	0.641
	SHAM	0.53 ± 0.09	0.53 ± 0.10	0.50 ± 0.11			
	Cz	0.52 ± 0.06	0.55 ± 0.06	0.53 ± 0.07			
	C3, Cz e C4	0.63 ± 0.09	0.60 ± 0.13	0.62 ± 0.09^{+}			
Step length 2 (m)	EDUCATION	0.60 ± 0.13	0.65 ± 0.12	0.61 ± 0.10	0.556	0.167	0.930
	SHAM	0.59 ± 0.11	0.63 ± 0.14	0.60 ± 0.80			
	Cz	0.57 ± 0.11	0.58 ± 0.13	0.57 ± 0.10			
	C3, Cz e C4	0.66 ± 0.13	0.65 ± 015	0.67 ± 0.10			
Step width 1 (m)	EDUCATION	0.16 ± 0.04	0.14 ± 0.05	0.14 ± 0.05	0.046 *	0.164	0.180
	SHAM	0.19 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.17 ± 0.03			
	Cz	0.17 ± 0.08	0.16 ± 0.03	0.14 ± 0.03			
	C3, Cz e C4	0.14 ± 0.03	0.17 ± 0.07	0.12 ± 0.04			
Step width 2 (m)	EDUCATION	0.16 ± 0.03	0.17 ± 0.04	0.17 ± 0.05	0.818	0.289	0.876
	SHAM	0.20 ± 0.04	0.19 ± 0.06	0.19 ± 0.06			
	Cz	0.18 ± 0.04	0.18 ± 0.04	0.18 ± 0.06			
	C3, Cz e C4	0.17 ± 0.03	0.17 ± 0.05	0.18 ± 0.04			
Cadence (steps/s)	EDUCATION	1.75 ± 0.33	1.85 ± 0.39	1.90 ± 0.24$^{\#}$	< 0.001 *	0.937	0.471
	SHAM	1.76 ± 0.13	1.76 ± 0.25	1.89 ± 0.19			
	Cz	1.78 ± 0.18	1.87 ± 0.21	1.86 ± 0.20$^{\#}$			
	C3, Cz e C4	1.74 ± 0.25	1.74 ± 0.27	1.89 ± 0.14$^{\#}$			
Gait speed (m/s)	EDUCATION	1.10 ± 0.30	1.16 ± 0.21	1.19 ± 0.22	0.019 *	0.130	0.627
	SHAM	1.02 ± 0.19	1.04 ± 0.20	1.07 ± 0.18			
	Cz	1.01 ± 0.18	1.09 ± 0.18	1.06 ± 0.20			
	C3, Cz e C4	1.19 ± 0.24	1.18 ± 0.22	1.25 ± 0.21			

Data presented as mean values ± standard deviation. * = p < 0.05. + = significant differences in relation to the Sham group. # = significant differences when considering pre vs. follow. p time = effect of time; p group = group effect; p interaction = group vs. time interaction; m = meters; s = seconds.

Table 3
Dual task gait performance pre and post-interventions and after 24 h (follow up).

Variables	Groups	Pre	Post	Follow up	P Time	P Group	P Interaction
Step length 1 (m)	EDUCATION	0.52 ± 0.17	0.54 ± 0.09	0.55 ± 0.10	0.611	0.050	0.63
	SHAM	0.49 ± 0.16	0.44 ± 0.12	0.49 ± 0.12			
	Cz	0.50 ± 0.08	0.50 ± 0.07	0.48 ± 0.10			
	C3, Cz e C4	0.58 ± 0.12	0.56 ± 0.08	0.57 ± 0.13			
Step length 2 (m)	EDUCATION	0.58 ± 0.11	0.61 ± 0.11	0.61 ± 0.07	0.090	0.044 *	0.952
	SHAM	0.60 ± 0.08	0.61 ± 0.14	0.63 ± 0.13			
	Cz	0.48 ± 0.12	0.54 ± 0.12	0.54 ± 0.14			
	C3, Cz e C4	0.61 ± 0.14	0.64 ± 0.13	0.62 ± 0.11			
Step width 1 (m)	EDUCATION	0.17 ± 0.06	0.15 ± 0.04	0.15 ± 0.05	0.171	0.222	0.569
	SHAM	0.18 ± 0.04	0.16 ± 0.03	0.19 ± 0.04			
	Cz	0.17 ± 0.07	0.16 ± 0.05	0.15 ± 0.03			
	C3, Cz e C4	0.16 ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.14 ± 0.04			
Step width 2 (m)	EDUCATION	0.16 ± 0.04	0.19 ± 0.06	0.18 ± 0.05	0.272	0.28	0.616
	SHAM	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.05	0.21 ± 0.04			
	Cz	0.18 ± 0.03	0.18 ± 0.04	0.18 ± 0.04			
	C3, Cz e C4	0.18 ± 0.05	0.19 ± 0.05	0.18 ± 0.05			
Cadence (steps/s)	EDUCATION	1.65 ± 0.42	1.635 ± 0.39	1.81 ± 0.47$^{\#}$	< 0.001 *	0.850	0.522
	SHAM	1.60 ± 0.26	1.634 ± 0.27	1.66 ± 0.30			
	Cz	1.56 ± 0.21	1.642 ± 0.22	1.69 ± 0.21			
	C3, Cz e C4	1.65 ± 0.28	1.661 ± 0.35	1.81 ± 0.15$^{\#}$			
Gait speed (m/s)	EDUCATION	0.97 ± 0.33	0.98 ± 0.23	0.99 ± 0.24	0.178	0.176	0.886
	SHAM	0.90 ± 0.25	0.84 ± 0.18	0.92 ± 0.21			
	Cz	0.84 ± 0.20	0.87 ± 0.23	0.89 ± 0.24			
	C3, Cz e C4	1.02 ± 0.27	1.01 ± 0.23	1.09 ± 0.23			

Data presented as mean values ± standard deviation. * = p < 0.05. # = significant differences when considering pre vs. follow. p time = effect of time; p group = group effect; p interaction = group vs. time interaction; m = meters; s = seconds.

consisted of 50 individuals, who showed good tolerance when the stimulation was applied and who had no reports of adverse effects. The baseline demographic and clinical characteristics of the participants are presented in Table 1.

The results of normal gait showed significant differences when considering the effect of time on the following variables: step width 1 (p = 0.046), cadence (p < 0.001) and gait speed (p = 0.019). There was an increase in the cadence variable, with a statistically significant difference when comparing pre vs. follow for the Education, Sham, and C3-Cz-CZ groups, with p = 0.019, p = 0.045 and p = 0.024, respectively. In addition, significant differences were found when considering the group effect on the variable step length 1 (p = 0.005). For this variable, significant differences were found when comparing Sham vs. C3-Cz-C4 in the follow-up (p = 0.023), with larger step lengths for group C3-Cz-C4 on this moment (Table 2).

Table 3 summarizes the results of dual task gait. Significant differences were found when considering the effect of time on the variable cadence (p < 0.001), and on the variable step length 2 when considering the group effect (p = 0.044). For the cadence variable, there was a statistically significant difference when comparing pre vs. follow for the Education and C3-Cz-CZ groups, with increased cadence on follow (p = 0.030 for both).

In relation to the obstacle gait results, significant differences were found when considering the effect of time on the variable transposition

Table 4
Obstacle gait performance pre and post-interventions and after 24 h (follow up).

Variables	Groups	Pre	Post	Follow up	P Time	P Group	P Interaction
Step length (m)	EDUCATION	0.59 ± 0.12	0.60 ± 0.10	0.58 ± 0.09	0.204	0.071	0.847
	SHAM	0.54 ± 0.07	0.55 ± 0.07	0.55 ± 0.10			
	Cz	0.49 ± 0.10	0.54 ± 0.08	0.52 ± 0.10			
	C3, Cz e C4	0.61 ± 0.12	0.62 ± 0.11	0.61 ± 0.11			
Step width (m)	EDUCATION	0.17 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.17 ± 0.03	0.814	0.026 *	0.923
	SHAM	0.20 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.19 ± 0.03			
	Cz	0.19 ± 0.04	0.20 ± 0.05	0.18 ± 0.06			
	C3, Cz e C4	0.17 ± 0.03	0.17 ± 0.05	0.16 ± 0.03			
Distance before obstacle (m)	EDUCATION	0.51 ± 0.15	0.54 ± 0.14	0.50 ± 0.16	0.664	0.993	0.154
	SHAM	0.51 ± 0.22	0.52 ± 0.23	0.56 ± 0.24			
	Cz	0.54 ± 0.16	0.57 ± 0.22	0.45 ± 0.13			
	C3, Cz e C4	0.46 ± 0.10	0.50 ± 0.14	0.57 ± 0.27			
Distance after obstacle (m)	EDUCATION	0.36 ± 0.30	0.37 ± 0.37	0.47 ± 0.48	0.213	0.172	0.635
	SHAM	0.19 ± 0.03	0.28 ± 0.28	0.31 ± 0.30			
	Cz	0.19 ± 0.05	0.25 ± 0.15	0.20 ± 0.06			
	C3, Cz e C4	0.26 ± 0.09	0.31 ± 0.24	0.25 ± 0.21			
Height of foot transposition (m)	EDUCATION	0.24 ± 0.07	0.24 ± 0.06	0.22 ± 0.07	0.485	0.219	0.794
	SHAM	0.21 ± 0.05	0.21 ± 0.04	0.21 ± 0.04			
	Cz	0.19 ± 0.04	0.20 ± 0.04	0.19 ± 0.05			
	C3, Cz e C4	0.23 ± 0.06	0.23 ± 0.05	0.22 ± 0.08			
Transposition speed (m/s)	EDUCATION	0.37 ± 0.12	0.75 ± 0.43^{+}	0.83 ± 0.27$^{\#}$	< 0.001 *	0.402	0.937
	SHAM	0.30 ± 0.07	0.68 ± 0.27^{+}	0.71 ± 0.21$^{\#}$			
	Cz	0.31 ± 0.05	0.68 ± 0.21^{+}	0.64 ± 0.25$^{\#}$			
	C3, Cz e C4	0.32 ± 0.06	0.73 ± 0.30^{+}	0.78 ± 0.31$^{\#}$			

Data presented as mean values ± standard deviation. * = $p < 0.05$. + = significant differences when considering pre vs. post. # = significant differences when considering pre vs. follow. p time = effect of time; p group = group effect; p interaction = group vs. time interaction; m = meters; s = seconds.

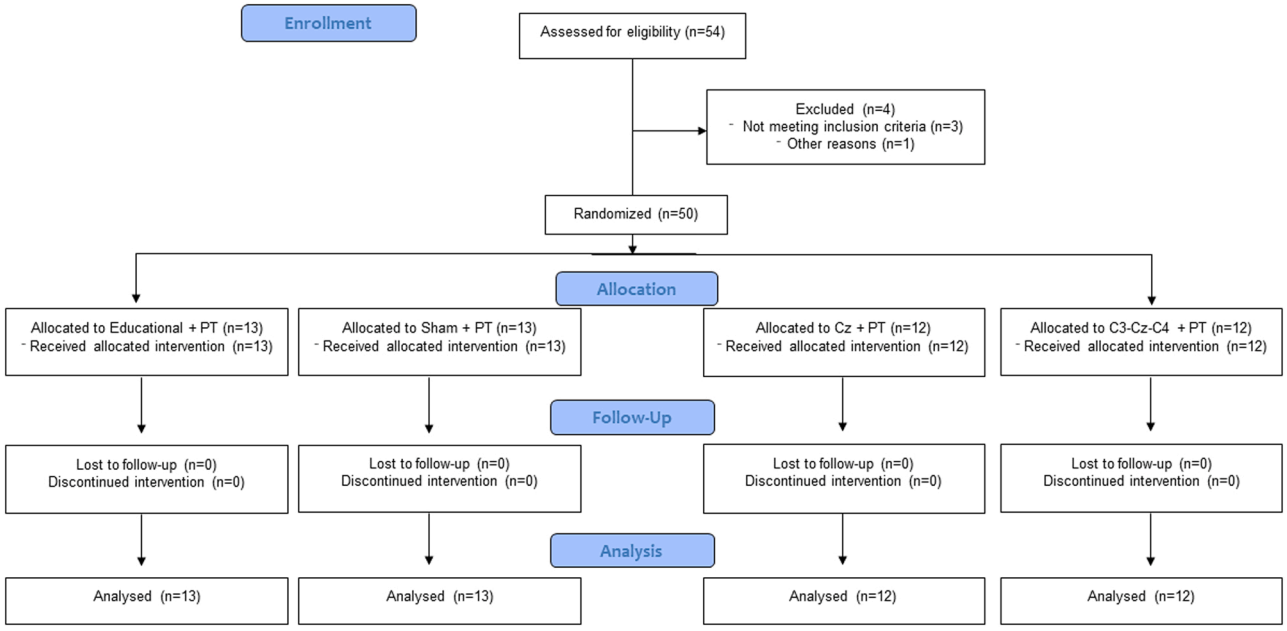


Fig. A.1. Flowchart of the study.

speed ($p < 0.001$), with increased speed in the moments of post and follow when comparing pre vs. post and pre vs. follow for all groups with $p < 0.001$. In addition, when considering the group effect on the variable step length 2 ($p = 0.026$). These results are shown in Table 4.

Despite these results, no significant differences were found for gait outcomes in the three conditions evaluated (normal gait, dual-task gait, and obstacle gait), when considering time vs. group interaction (Tables 2–4).

Regarding the balance data, when considering the effect of time significant differences were found in the following variables: ML amplitude and AP deviation all evaluated positions, with $p < 0.001$. Significant differences were found when comparing pre vs. post and pre vs. follow for all the groups, with $p < 0.001$. There was an increase in amplitudes and a decrease in deviations compared to the pre moment. In addition, statistically significant differences were found for the variable displacement in the Tandem position with eyes opened ($p = 0.031$), when comparing pre vs. post in the Cz group ($p = 0.008$) and eyes closed ($p = 0.012$), when comparing pre vs. post in the Cz group ($p = 0.001$), with higher values in the post moment. However, there was no time vs. group interaction for all the variables analyzed.

4. Discussion

This randomized, double-blinded, controlled trial was the first study to compare the immediate effects and 24-hour post neuromodulation effects when combined with physical therapy in different tDCS targets

Table B.1
Characteristics of the participants.

Variables	Education (n = 13)	Sham (n = 13)	Cz (n = 12)	C3-Cz-C4 (n = 12)	P
Gender (M/F)	8/5	8/5	7/5	9/3	-
Age (years)	66.38 ± 10.24	69.62 ± 6.22	63.92 ± 11.87	60.75 ± 10.63	0.162
Weight (kg)	70.08 ± 15.77	76.99 ± 12.69	81.68 ± 15.17	71.93 ± 11.97	0.176
Height (m)	1.63 ± 0.10	1.65 ± 0.10	1.64 ± 0.07	1.67 ± 0.09	0.794
BMI (kg/m^2)	25.85 ± 3.49	28.18 ± 4.80	30.17 ± 4.45	25.60 ± 2.69	0.020 *
H&Y stage	1.88 ± 0.42	1.92 ± 0.34	2.21 ± 0.65	2.04 ± 0.33	0.294
PD duration (Years)	4.75 ± 6.15	6.59 ± 5.29	5.11 ± 4.06	5.16 ± 4.13	0.799
UPDRS (ADL score)	11.08 ± 6.92	11.69 ± 6.63	15.92 ± 8.64	11.08 ± 6.38	0.292
UPDRS (motor score)	27.69 ± 12.13	28.54 ± 15.72	36.67 ± 14.72	29.50 ± 18.06	0.454
UPDRS (total score)	38.77 ± 15.45	40.23 ± 19.31	52.58 ± 21.01	40.58 ± 23.65	0.300
MMSE (score)	27.77 ± 2.16	27.15 ± 2.47	25.50 ± 3.92	28.25 ± 1.96	0.085
LEDD (mg)	408.07 ± 239.52	651.07 ± 460.61	786.58 ± 707.11	654.16 ± 350.29	0.245
Years of schooling	12.69 ± 6.19	9.07 ± 5.39	7.50 ± 4.35	12.08 ± 5.37	0.070

Data presented as mean values ± standard deviation; M = male; F = female; kg = kilogram; m = meters; BMI = Body Mass Index; H&Y = Modified Hoehn & Yahr scale; PD = Parkinson`s Disease; UPDRS = Unified Parkinson's DiseaseRating Scale; ADL: activities of daily living; BesTest = Balance Evaluation Systems Test; MMSE: Mini-Mental StateExamination; LEDD = levodopa equivalent daily dose; mg = milligrams.

on gait and balance parameters in individuals with PD. This study was composed of four groups, comparing different targets of anodic stimulation (Cz and C3-Cz-C4), sham stimulation and a true control group (education). According to clinical and demographic characteristics, the four groups were homogeneous, with the exception of their BMI. No similar study in design, outcome, and population (PD) was found in the literature. However, studies with obese [26] and post hip arthroplasty [27] populations revealed that BMI does not interfere with functional gait speed.

As a main result, we found that one session of tDCS, stimulating Cz or C3-Cz-C4 combined with physical therapy, was not effective when it came to improving gait and balance in people with PD as compared to sham tDCS or educational lecture plus physiotherapy. We consider that the sample was sufficient and did not interfere with the power of the analyses, since the sample size calculation required 11 individuals in each group. When a dropout rate of 20% across the entire study was considered, the sample size increased to 13 individuals, however, our study did not present losses.

A recent systematic review [8] investigated the effects of isolated tDCS on different areas of the brain and the number of stimulated targets on the motor symptoms of PD. In conclusion, there were no significant short-term effects on the motor functions using tDCS alone, balance, gait, dyskinesias or motor fluctuations in Parkinson's disease, regardless of the area of the brain or targets that were stimulated. Therefore, we decided to combine tDCS with physical therapy to verify if this association of therapies had short-term effects on gait and balance on this population, and if there was any superiority when both therapies were performed concurrently.

In line with our study, Costa-Ribeiro et al. [15] investigated the effects of a single session of tDCS for 13 min placed over Cz combined with 30 min of cueing gait training (CGT) on the functional mobility in patients with PD. Patients were randomized into two groups: an experimental group (anodal tDCS plus CGT) or a control group (sham tDCS plus CGT). As a result, it was found that there was no additional benefit of tDCS over cueing gait training alone. In contrast, a crossover sham-controlled study combined physical training with tDCS to improve gait in PD [16]. One group underwent gait and balance training during (tDCS; real/sham). Real stimulation consisted of 15 min of 2 mA over the primary motor and premotor cortex. The second group received stimulation (real/sham) but no training. As a result, tDCS with physical training increased gait velocity (measured by means of a 6-minute walking test) and improved balance (pull test) compared to tDCS

Table B.2
Normal gait performance pre and post-interventions and after 24 h (follow up).

Variables	Groups	Pre	Post	Follow up	P Time	P Group	P Interaction
Step length 1 (m)	EDUCATION	0.58 ± 0.16	0.65 ± 0.17	0.59 ± 0.11	0.563	0.005 *	0.641
	SHAM	0.53 ± 0.09	0.53 ± 0.10	0.50 ± 0.11			
	Cz	0.52 ± 0.06	0.55 ± 0.06	0.53 ± 0.07			
	C3, Cz e C4	0.63 ± 0.09	0.60 ± 0.13	0.62 ± 0.09^{+}			
Step length 2 (m)	EDUCATION	0.60 ± 0.13	0.65 ± 0.12	0.61 ± 0.10	0.556	0.167	0.930
	SHAM	0.59 ± 0.11	0.63 ± 0.14	0.60 ± 0.80			
	Cz	0.57 ± 0.11	0.58 ± 0.13	0.57 ± 0.10			
	C3, Cz e C4	0.66 ± 0.13	0.65 ± 015	0.67 ± 0.10			
Step width 1 (m)	EDUCATION	0.16 ± 0.04	0.14 ± 0.05	0.14 ± 0.05	0.046 *	0.164	0.180
	SHAM	0.19 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.17 ± 0.03			
	Cz	0.17 ± 0.08	0.16 ± 0.03	0.14 ± 0.03			
	C3, Cz e C4	0.14 ± 0.03	0.17 ± 0.07	0.12 ± 0.04			
Step width 2 (m)	EDUCATION	0.16 ± 0.03	0.17 ± 0.04	0.17 ± 0.05	0.818	0.289	0.876
	SHAM	0.20 ± 0.04	0.19 ± 0.06	0.19 ± 0.06			
	Cz	0.18 ± 0.04	0.18 ± 0.04	0.18 ± 0.06			
	C3, Cz e C4	0.17 ± 0.03	0.17 ± 0.05	0.18 ± 0.04			
Cadence (steps/s)	EDUCATION	1.75 ± 0.33	1.85 ± 0.39	1.90 ± 0.24$^{\#}$	< 0.001 *	0.937	0.471
	SHAM	1.76 ± 0.13	1.76 ± 0.25	1.89 ± 0.19			
	Cz	1.78 ± 0.18	1.87 ± 0.21	1.86 ± 0.20$^{\#}$			
	C3, Cz e C4	1.74 ± 0.25	1.74 ± 0.27	1.89 ± 0.14$^{\#}$			
Gait speed (m/s)	EDUCATION	1.10 ± 0.30	1.16 ± 0.21	1.19 ± 0.22	0.019 *	0.130	0.627
	SHAM	1.02 ± 0.19	1.04 ± 0.20	1.07 ± 0.18			
	Cz	1.01 ± 0.18	1.09 ± 0.18	1.06 ± 0.20			
	C3, Cz e C4	1.19 ± 0.24	1.18 ± 0.22	1.25 ± 0.21			

Data presented as mean values ± standard deviation. * = $p < 0.05$. + = significant differences in relation to the Sham group. # = significant differences when considering pre vs. follow. p time = effect of time; p group = group effect; p interaction = group vs. time interaction; m = meters; s = seconds.

Table B.3
Dual task gait performance pre and post-interventions and after 24 h (follow up).

Variables	Groups	Pre	Post	Follow up	P Time	P Group	P Interaction
Step length 1 (m)	EDUCATION	0.52 ± 0.17	0.54 ± 0.09	0.55 ± 0.10	0.611	0.050	0.63
	SHAM	0.49 ± 0.16	0.44 ± 0.12	0.49 ± 0.12			
	Cz	0.50 ± 0.08	0.50 ± 0.07	0.48 ± 0.10			
	C3, Cz e C4	0.58 ± 0.12	0.56 ± 0.08	0.57 ± 0.13			
Step length 2 (m)	EDUCATION	0.58 ± 0.11	0.61 ± 0.11	0.61 ± 0.07	0.090	0.044 *	0.952
	SHAM	0.60 ± 0.08	0.61 ± 0.14	0.63 ± 0.13			
	Cz	0.48 ± 0.12	0.54 ± 0.12	0.54 ± 0.14			
	C3, Cz e C4	0.61 ± 0.14	0.64 ± 0.13	0.62 ± 0.11			
Step width 1 (m)	EDUCATION	0.17 ± 0.06	0.15 ± 0.04	0.15 ± 0.05	0.171	0.222	0.569
	SHAM	0.18 ± 0.04	0.16 ± 0.03	0.19 ± 0.04			
	Cz	0.17 ± 0.07	0.16 ± 0.05	0.15 ± 0.03			
	C3, Cz e C4	0.16 ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.14 ± 0.04			
Step width 2 (m)	EDUCATION	0.16 ± 0.04	0.19 ± 0.06	0.18 ± 0.05	0.272	0.28	0.616
	SHAM	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.05	0.21 ± 0.04			
	Cz	0.18 ± 0.03	0.18 ± 0.04	0.18 ± 0.04			
	C3, Cz e C4	0.18 ± 0.05	0.19 ± 0.05	0.18 ± 0.05			
Cadence (steps/s)	EDUCATION	1.65 ± 0.42	1.635 ± 0.39	1.81 ± 0.47$^{\#}$	< 0.001 *	0.850	0.522
	SHAM	1.60 ± 0.26	1.634 ± 0.27	1.66 ± 0.30			
	Cz	1.56 ± 0.21	1.642 ± 0.22	1.69 ± 0.21			
	C3, Cz e C4	1.65 ± 0.28	1.661 ± 0.35	1.81 ± 0.15$^{\#}$			
Gait speed (m/s)	EDUCATION	0.97 ± 0.33	0.98 ± 0.23	0.99 ± 0.24	0.178	0.176	0.886
	SHAM	0.90 ± 0.25	0.84 ± 0.18	0.92 ± 0.21			
	Cz	0.84 ± 0.20	0.87 ± 0.23	0.89 ± 0.24			
	C3, Cz e C4	1.02 ± 0.27	1.01 ± 0.23	1.09 ± 0.23			

Data presented as mean values ± standard deviation. * = $p < 0.05$. # = significant differences when considering pre vs. follow. p time = effect of time; p group = group effect; p interaction = group vs. time interaction; m = meters; s = seconds.

Table B.4
Obstacle gait performance pre and post-interventions and after 24 h (follow up).

Variables	Groups	Pre	Post	Follow up	P Time	P Group	P Interaction
Step length (m)	EDUCATION	0.59 ± 0.12	0.60 ± 0.10	0.58 ± 0.09	0.204	0.071	0.847
	SHAM	0.54 ± 0.07	0.55 ± 0.07	0.55 ± 0.10			
	Cz	0.49 ± 0.10	0.54 ± 0.08	0.52 ± 0.10			
	C3, Cz e C4	0.61 ± 0.12	0.62 ± 0.11	0.61 ± 0.11			
Step width (m)	EDUCATION	0.17 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.17 ± 0.03	0.814	0.026 *	0.923
	SHAM	0.20 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.19 ± 0.03			
	Cz	0.19 ± 0.04	0.20 ± 0.05	0.18 ± 0.06			
	C3, Cz e C4	0.17 ± 0.03	0.17 ± 0.05	0.16 ± 0.03			
Distance before obstacle (m)	EDUCATION	0.51 ± 0.15	0.54 ± 0.14	0.50 ± 0.16	0.664	0.993	0.154
	SHAM	0.51 ± 0.22	0.52 ± 0.23	0.56 ± 0.24			
	Cz	0.54 ± 0.16	0.57 ± 0.22	0.45 ± 0.13			
	C3, Cz e C4	0.46 ± 0.10	0.50 ± 0.14	0.57 ± 0.27			
Distance after obstacle (m)	EDUCATION	0.36 ± 0.30	0.37 ± 0.37	0.47 ± 0.48	0.213	0.172	0.635
	SHAM	0.19 ± 0.03	0.28 ± 0.28	0.31 ± 0.30			
	Cz	0.19 ± 0.05	0.25 ± 0.15	0.20 ± 0.06			
	C3, Cz e C4	0.26 ± 0.09	0.31 ± 0.24	0.25 ± 0.21			
Height of foot transposition (m)	EDUCATION	0.24 ± 0.07	0.24 ± 0.06	0.22 ± 0.07	0.485	0.219	0.794
	SHAM	0.21 ± 0.05	0.21 ± 0.04	0.21 ± 0.04			
	Cz	0.19 ± 0.04	0.20 ± 0.04	0.19 ± 0.05			
	C3, Cz e C4	0.23 ± 0.06	0.23 ± 0.05	0.22 ± 0.08			
Transposition speed (m/s)	EDUCATION	0.37 ± 0.12	0.75 ± 0.43^{+}	0.83 ± 0.27$^{\#}$	< 0.001 *	0.402	0.937
	SHAM	0.30 ± 0.07	0.68 ± 0.27^{+}	0.71 ± 0.21$^{\#}$			
	Cz	0.31 ± 0.05	0.68 ± 0.21^{+}	0.64 ± 0.25$^{\#}$			
	C3, Cz e C4	0.32 ± 0.06	0.73 ± 0.30^{+}	0.78 ± 0.31$^{\#}$			

Data presented as mean values ± standard deviation. * = $p < 0.05$. + = significant differences when considering pre vs. post. # = significant differences when considering pre vs. follow. p time = effect of time; p group = group effect; p interaction = group vs. time interaction; m = meters; s = seconds.

alone. There was no isolated benefit of having tDCS alone. Although physical training improved gait velocity, these effects were comparatively less than when tDCS was combined with physical therapy.

The current scenario of tDCS in PD is composed of several heterogeneities: target, stimulation time, intensity, number of sessions. A recent systematic review [28] concluded that there is considerable variation in the parameters used and that more studies are needed to reach more precise conclusions. Therefore, there is still no consensus on the parameters to be used to achieve the best results. Concerning the tDCS targets, there are some areas that are important and have a relationship to gait and balance, such as the motor area, premotor area, and cerebellum, since the activity of these regions is reduced in PD, due to dopamine deficiency within the basal ganglia [29]. Thus, the excitability-enhancing anodal tDCS may be indicated to stimulate brain activity within these areas [28]. It is important to note that prefrontal brain areas may also have an influence on motor symptoms (balance and functional mobility), such as the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) [30]. Therefore, we decided to stimulate different targets to verify if one of them had superior benefits.

It is important to emphasize that all the tests used in the mentioned studies [15,16,30] are subjective. In contrast, the assessment method used in this study is the gold standard for kinematic gait assessment. It can quantify the evaluation of treatment outcomes and thus improvement resulting from interventions. As postural instability and gait

impairment are major determinants of disability in PD, their improvement leads to a more functional gait pattern, which in turn leads to an improved quality of life [31].

Regarding the duration of the stimulation, most studies applied tDCS for 20 min, but that is not a consensus. Positive findings have also been reported for shorter times [32]. Besides, a recent review did not identify an association between the duration of stimulation and the efficacy in PD [28]. Concerning the intensity, most of the studies applied tDCS at the intensity of 2 mA. In this sense, Beretta et al. showed that tDCS at a 2 mA intensity when applied to the primary motor cortex performed better than a 1 mA stimulation in the same target [33]. However, a study comparing the effects of anodal tDCS at different levels of intensity (1 mA, 2 mA and 3 mA) yielded no significant observable differences between the three stimulation intensities on cortical excitability. However, a trend for larger cortical excitability enhancements was observed for higher current intensities (1 vs 3 mA) [34]. This inconsistency makes it difficult to standardize the parameters to achieve the best results.

In relation to the number of sessions, our objective was to verify the acute effects of tDCS. We did not obtain significant results for the gait and balance outcomes, however, studies with a higher number of sessions were carried out on this population. Yotnuengnit et al. [35] attached anodal electrode at the Cz position and cathodal electrode at the supraorbital area. A direct current of 2 mA was applied for 30 min, for 6 sessions. The sample was randomized into three groups: only tDCS; tDCS plus physical therapy; and sham tDCS plus physical therapy. Their conclusion was that anodal tDCS or physical therapy could be used alone or together as a combination treatment to improve the walking speed of patients with PD, but the combination treatment was not superior to the use of tDCS or physical therapy alone. Therefore, even with a higher number of sessions, it is still unclear whether tDCS brings additional benefits to physical therapy. We emphasize that in order to initiate long-term treatment, studies with an acute effect can be important for decision-making for long-term studies, as they can guide the choice of parameters for longer and more robust trials.

It is important to emphasize too that, in our study, tDCS was applied before motor training. A previous study was conducted to examine when (before, during, or after training) tDCS should be applied to best reinforce motor training-induced plasticity in healthy participants [36]. The results suggest that tDCS applied before motor tasks (not during or after) promotes optimization of motor training-induced plasticity. Considering these previous positive results, we also decided to apply tDCS before motor training.

Some limitations should be mentioned regarding this study. Firstly, the participants included had mild to moderate severity when it came to the disease (Hoehn and Yahr stages 1,5–3,0), and the outcomes were measured only during the “on” status. Therefore, our findings may only be applicable to individuals with mild to moderate PD during the “on” status. Secondly, we only investigated the post-intervention effects of a single session of tDCS, but the maintenance effects or accumulative effects of tDCS are not known. Future studies should investigate the effects of multiple sessions of tDCS alone as well as when combined with physical therapy on the gait and balance in individuals with PD.

5. Conclusion

The results suggest that one session of tDCS was not effective for improving the balance and gait of individuals with PD. Further research is needed to explore the effects of multiple sessions of tDCS.

CRediT authorship contribution statement

Maria Eduarda Brandão Bueno: Conceptualization, Methodology, Resources, Writing – original draft, Project administration. **Taís Caroline Oliveira da Silva:** Conceptualization, Investigation, Resources. **Rogério José de Souza:** Investigation, Resources, Data curation. **Renata Pasquarelli Volpe:** Investigation, Resources. **Felipe Arruda Moura:** Methodology, Software, Writing – review & editing. **Suhaila Mahmoud Smaili:** Supervision, Formal analysis, Writing – review & editing.

Appendix A

See Fig. A1.

Appendix B

See Tables B.1–B.4.

Appendix C Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.clineuro.2023.107604.

References

[1] A. Dana, A. Shams, N. Allafan, A. Bahrami, The Relationship between Attention and Static Balance Disturbance in Patients with Parkinson’s Disease, (n.d.). ⟨https://doi.org/10.1007/s10072-021-05184-4/Published⟩.
[2] A. Mirelman, P. Bonato, R. Camicioli, T.D. Ellis, N. Giladi, J.L. Hamilton, C.J. Hass, J.M. Hausdorff, E. Pelosin, Q.J. Almeida, Gait impairments in Parkinson’s disease, Lancet Neurol. 18 (2019) 697–708, https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30044-4.
[3] T. Perera, J.L. Tan, M.H. Cole, S.A.C. Yohanandan, P. Silberstein, R. Cook, R. Peppard, T. Aziz, T. Coyne, P. Brown, P.A. Silburn, W. Thevathasan, Balance control systems in Parkinson’s disease and the impact of pedunculopontine area stimulation, Brain 141 (2018) 3009–3022, https://doi.org/10.1093/brain/awy250.
[4] X. Liu, H. Liu, Z. Liu, J. Rao, J. Wang, P. Wang, X. Gong, Y. Wen, Transcranial direct current stimulation for Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis, Front. Aging Neurosci. 13 (2021), https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.746797.
[5] S.A. Lee, M.K. Kim, The effect of transcranial direct current stimulation combined with visual cueing training on motor function, balance, and gait ability of patients with parkinson’s disease, Medicina 57 (2021), https://doi.org/10.3390/medicina57111146.
[6] S. Ghosh, Improvement of gait and balance by non-invasive brain stimulation: its use in rehabilitation, Expert Rev. Neurother. 19 (2019) 133–144, https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1564042.
[7] A. Schoellmann, M. Scholten, B. Wasserka, R.B. Govindan, R. Krüger, A. Gharabaghi, C. Plewnia, D. Weiss, Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson’s disease depending on motor processing, Neuroimage Clin. 22 (2019), https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101689.
[8] P.C.A. de Oliveira, T.A.B. de Araújo, D.G. da, S. Machado, A.C. Rodrigues, M. Bikson, S.M. Andrade, A.H. Okano, H. Simplicio, R. Pegado, E. Morya, Transcranial direct current stimulation on Parkinson’s disease: systematic review and meta-analysis, Front. Neurol. 12 (2022), https://doi.org/10.3389/fneur.2021.794784.
[9] M.A. Hirsch, E.E.H. van Wegen, M.A. Newman, P.C. Heyn, Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis, Transl. Neurodegener. 7 (2018), https://doi.org/10.1186/s40035-018-0112-1.
[10] G. Abbruzzese, R. Marchese, L. Avanzino, E. Pelosin, Rehabilitation for Parkinson’s disease: current outlook and future challenges, Park. Relat. Disord. 22 (2016) S60–S64, https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.005.
[11] E. Franzén, H. Johansson, M. Freidle, U. Ekman, M.B. Wallén, E. Schalling, A. Lebedev, M. Lövdén, S. Holmin, M. Hagströmer, The EXPANd trial: effects of exercise and exploring neuroplastic changes in people with Parkinson’s disease: a study protocol for a double-blinded randomized controlled trial, BMC Neurol. 19 (2019), https://doi.org/10.1186/s12883-019-1520-2.
[12] Y.S. Feng, S.D. Yang, Z.X. Tan, M.M. Wang, Y. Xing, F. Dong, F. Zhang, The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson’s disease, Life Sci. 245 (2020), 117345, https://doi.org/10.1016/J.LFS.2020.117345.
[13] D.L.M. Radder, A.L.ígia Silva de Lima, J. Domingos, S.H.J. Keus, M. van Nimwegen, B.R. Bloem, N.M. de Vries, Physiotherapy in Parkinson’s disease: a meta-analysis of present treatment modalities, Neurorehabil. Neural Repair 34 (2020) 871–880, https://doi.org/10.1177/1545968320952799.
[14] X. Shen, I.S.K. Wong-Yu, M.K.Y. Mak, Effects of exercise on falls, balance, and gait ability in Parkinson’s disease, Neurorehabil. Neural Repair 30 (2016) 512–527, https://doi.org/10.1177/1545968315613447.
[15] A. Costa-Ribeiro, A. Maux, T. Bosford, Y. Aoki, R. Castro, A. Baltar, L. Shirahige, A. Moura Filho, M.A. Nitsche, K. Monte-Silva, Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson’s disease: a pilot randomized clinical trial, Dev. Neurorehabil. 20 (2017) 121–128, https://doi.org/10.3109/17518423.2015.1131755.
[16] D. Kaski, R.O. Dominguez, J.H. Allum, A.F. Islam, A.M. Bronstein, Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in

Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study, Clin. Rehabil. 28 (2014) 1115–1124, https://doi.org/10.1177/0269215514534277.
[17] R.H. de Paz, D. Serrano-Muñoz, S. Pérez-Nombela, E. Bravo-Esteban, J. Avendaño-Coy, J. Gómez-Soriano, Combining transcranial direct-current stimulation with gait training in patients with neurological disorders: a systematic review, J. Neuroeng. Rehabil. 16 (2019), https://doi.org/10.1186/s12984-019-0591-z.
[18] K.F. Schulz, D.G. Altman, D. Moher, CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials, 2010. ⟨http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/18⟩.
[19] A.J. Hughes, S.E. Daniel, L. Kilford, A.J. Lees, D. Society Brain Bank, L.A. WClN I.P. J.J. Hughes, S.E. Daniel, L. Kilford, A.J. Lees, Accuracy of Clinical Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease: A Clinico-pathological Study of 100 Cases, 1992.
[20] C.G. Goetz, W. Poewe, O. Rascol, C. Sampaio, G.T. Stebbins, C. Counsell, N. Giladi, R.G. Holloway, C.G. Moore, G.K. Wenning, M.D. Yahr, L. Seidl, Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations, Mov. Disord. 19 (2004) 1020–1028.
[21] M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. Mchugh, "Mini-Mental State" A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician, Pergamon Press, 1975.
[22] P.H.F. Bertolucci, S.M.D. Brucki, S.R. Campacci, Y. Juliano, O mini-exame do estado mental em uma população geral impacto da escolaridade, Arq. Neuropsiquiatr. 52 (1994) 1–7.
[23] V. Jurcak, D. Tsuzuki, I. Dan, 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems, Neuroimage 34 (2007) 1600–1611, https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.024.
[24] P.C. Gandiga, F.C. Hummel, L.G. Cohen, Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation, Clin. Neurophysiol. 117 (2006) 845–850, https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003.
[25] C.G. Goetz, B.C. Tilley, S.R. Shaftman, G.T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M.B. Stern, R. Dodel, B. Dubois, R. Holloway, J. Jankovic, J. Kulisevsky, A.E. Lang, A. Lees, S. Leurgans, P.A. LeWitt, D. Nyenhuis, C. W. Olanow, O. Rascol, A. Schrag, J.A. Teresi, J.J. van Hilten, N. LaPelle, P. Agarwal, S. Athar, Y. Bordelan, H.M. Bronte-Stewart, R. Camicioli, K. Chou, W. Cole, A. Dalvi, H. Delgado, A. Diamond, J.P. Dick, J. Duda, R.J. Elble, C. Evans, V.G. Evidente, H.H. Fernandez, S. Fox, J.H. Friedman, R.D. Fross, D. Gallagher, C. G. Goetz, D. Hall, N. Hermanowicz, V. Hinson, S. Horn, H. Hurtig, U.J. Kang, G. Kleiner-Fisman, O. Klepitskaya, K. Kompoliti, E.C. Lai, M.L. Leehey, I. Leroi, K. E. Lyons, T. McClain, S.W. Metzer, J. Miyasaki, J.C. Morgan, M. Nance, J. Nemeth, R. Pahwa, S.A. Parashos, J.S.J.S. Schneider, A. Schrag, K. Sethi, L.M. Shulman, A. Siderowf, M. Silverdale, T. Simuni, M. Stacy, M.B. Stern, R.M. Stewart, K. Sullivan, D.M. Swope, P.M. Wadia, R.W. Walker, R. Walker, W.J. Weiner, J. Wiener, J. Wilkinson, J.M. Wojcieszek, S. Wolfrath, F. Wooten, A. Wu, T. A. Zesiewicz, R.M. Zweig, Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results, Mov. Disord. 23 (2008) 2129–2170, https://doi.org/10.1002/mds.22340.
[26] E.F. Chehab, T.P. Andriacchi, J. Favre, Speed, age, sex, and body mass index provide a rigorous basis for comparing the kinematic and kinetic profiles of the lower extremity during walking, J. Biomech. 58 (2017) 11–20, https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2017.04.014.
[27] P. Martz, A. Bourredjem, J.F. Maillefert, C. Binquet, E. Baulot, P. Ornetti, D. Laroche, Influence of body mass index on sagittal hip range of motion and gait speed recovery six months after total hip arthroplasty, Int. Orthop. 43 (2019) 2447–2455, https://doi.org/10.1007/s00264-018-4250-y.
[28] F. Pol, M.A. Salehinejad, H. Baharlouei, M.A. Nitsche, The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review, Transl. Neurodegener. 10 (2021), https://doi.org/10.1186/s40035-021-00245-2.
[29] L. v Kalia, A.E. Lang, Parkinson's disease, Lancet 386 (2015) 896–912, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
[30] E. Lattari, S.S. Costa, C. Campos, A.J. de Oliveira, S. Machado, G.A.Maranhao Neto, Can transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex improves balance and functional mobility in Parkinson's disease? Neurosci. Lett. 636 (2017) 165–169, https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.019.
[31] M. Galli, V. Cimolin, M.F. de Pandis, D. le Pera, I. Sova, G. Albertini, F. Stocchi, M. Franceschini, Robot-assisted gait training versus treadmilltraining in patients with Parkinson's disease: a kinematic evaluation with gait profile score, Funct. Neurol. 31 (2016) 163–170.
[32] M.A. Nitsche, W. Paulus, Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans, Neurology 57 (2001) 1899–1901, https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899.
[33] V.S. Beretta, R. Vitório, P. Nóbrega-Sousa, N.R. Conceição, D. Orcioli-Silva, M. P. Pereira, L.T.B. Gobbi, Effect of different intensities of transcranial direct current stimulation on postural response to external perturbation in patients with Parkinson's disease, Neurorehabil. Neural Repair 34 (2020) 1009–1019, https://doi.org/10.1177/1545968320962513.
[34] D. Agboada, M. Mosayebi Samani, A. Jamil, M.F. Kuo, M.A. Nitsche, Expanding the parameter space of anodal transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex, Sci. Rep. 9 (2019), https://doi.org/10.1038/S41598-019-54621-0.
[35] P. Yotnuengnit, R. Bhidayasiri, R. Donkhan, J. Chaluaysrimuang, K. Piravej, Effects of transcranial direct current stimulation plus physical therapy on gait in patients with parkinson disease: a randomized controlled trial, Am. J. Phys. Med. Rehabil. 97 (2018) 7–15, https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000783.
[36] M.E. Cabral, A. Baltar, R. Borba, S. Galvão, L. Santos, F. Fregni, K. Monte-Silva, Transcranial direct current stimulation: before, during, or after motor training? Neuroreport 26 (2015) 618–622, https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000397.

ARTIGO 2

EFFECTIVENESS OF LONG-TERM TDCS COMBINED WITH PHYSICAL THERAPY IN GAIT AND BALANCE IN INDIVIDUAL WITH PARKINSON'S DISEASE: RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Será submetido ao periódico *Neurorehabilitation and Neural Repair*

Efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua a longo prazo combinada à fisioterapia na marcha e equilíbrio de indivíduos com doença de Parkinson: ensaio clínico randomizado

Effectiveness of transcranial direct current stimulation combined with physica therapy in gat and balance in individual with Parkinson's disease: randomized controlled trial

Maria Eduarda Brandão Terra[1]; Andressa Letícia Miri[1]; Marcelle Brandão Terra[1]; Rogério José de Souza[1]; Felipe Arruda Moura[2]; Suhaila Mahmoud Smaili[3]

[1] PT, MSc, Neurofunctional Physical Therapy Research Group (GPFIN), Graduate program in Rehabilitation Sciences – State University of Londrina, Paraná, Brazil

[2] PhD, Phd, Laboratory of Applied Biomechanics, Sport Sciences Department - State University of Londrina, Paraná, Brazil.

[4] PT, PhD, Department of Physiotherapy, Neurofunctional Physical Therapy Research Group (GPFIN), Master's and Doctoral degree program in Rehabilitation Sciences – State University of Londrina, Paraná, Brazil

Corresponding author: Suhaila Mahmoud Smaili, State University of Londrina. Londrina, PR, Brazil. E-mail: suhaila@uel.br.

EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA A LONGO PRAZO COMBINADA À FISIOTERAPIA NA MARCHA E EQUILÍBRIO DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

RESUMO

Introdução: Devido a heterogeneidade dos estudos envolvendo a utilização da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) em indivíduos com doença de Parkinson (DP), ainda não está claro se a ETCC melhora a função motora nessa população, bem como se o tratamento combinado da ETCC com fisioterapia é superior ao tratamento da ETCC ou da fisioterapia isoladamente. Objetivo: Verificar a efetividade da ETCC combinada à fisioterapia na marcha e equilíbrio de indivíduos com DP. Métodos: Trata-se de ensaio clínico randomizado controlado, composto por 42 indivíduos, alocados em três diferentes grupos: 1) Estimulação ativa + fisioterapia, 2) Estimulação sham + fisioterapia e 3) Palestra educacional + fisioterapia. Foram realizadas dez sessões de intervenção, com o eletrodo anódico posicionado no córtex motor primário (C3-Cz-C4) e a corrente aplicada por 20 minutos, com intensidade de 2mA. Para a análise da marcha e equilíbrio foi utilizado um sistema 3D de análise de movimento. Na análise biomecânica da marcha, foram realizadas três condições: marcha normal, marcha com dupla tarefa e marcha com obstáculo. Para a análise do equilíbrio, foram utilizadas as seguintes posições: Romberg com olhos abertos e olhos fechados, e Tandem com olhos abertos e olhos fechados. As avaliações foram realizadas em dois momentos: pré-intervenção e pós-intervenção (dia posterior ao término das dez sessões). Resultados: Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para todas as variáveis de marcha e equilíbrio quando considerada a interação tempo (pré e pós-intervenção) vs. grupo (ETCC ativa, ETCC sham ou Educação). Conclusão: Os resultados do presente estudo sugerem que dez sessões de ETCC combinada à fisioterapia não promoveu efeito adicional na marcha e equilíbrio de indivíduos com DP.

Palavras-chave: Estimulação transcraniana por corrente contínua; Estimulação não-invasiva; Doença de Parkinson; Modalidades de fisioterapia; Marcha; Equilíbrio.

INTRODUÇÃO

As alterações na marcha representam uma das manifestações clínicas mais significativas no contexto da doença de Parkinson (DP) e se intensificam à medida que a doença progride, impactando diretamente na independência, segurança e qualidade de vida dessa população [1]. Os sintomas típicos da doença afetam os padrões de marcha e causam aumento da rigidez axial, do tempo de duplo apoio e da variabilidade do andar, além da redução do comprimento e amplitude do passo (e da passada), da frequência da passada e da velocidade da marcha [2]. A instabilidade postural, muitas vezes, já é percebida em fases iniciais da DP, mas com o agravamento da doença, tende a piorar, resultando em deterioração do equilíbrio e aumento do risco de quedas [3], potencializando ainda mais a perda de independência dessa população.

Outro fato que se adiciona à progressão da DP é a presença de flutuações do rendimento terapêutico devido às alterações fisiopatológicas características da doença, uma vez que o cérebro vai perdendo sua capacidade de armazenar dopamina extra para uso posterior [4]. Além disso, alguns sintomas motores (especialmente os axiais), como a instabilidade postural, congelamento da marcha e quedas são pouco responsivos à levodopa [5] e, frente a sua importante relação com independência, grande ênfase tem sido dada a estudos que buscam tratamentos complementares ao medicamentoso, como neuromodulação e exercícios terapêuticos, na tentativa de melhoras estes sintomas e, consequentemente, o prognóstico, qualidade de vida e bem-estar dessa população.

Como alternativa de tratamento, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) vem ganhando destaque por ser uma modalidade neuromoduladora não invasiva, segura, de baixo custo, com mínimo ou nenhum efeito adverso [6,7]. Os mecanismos de ação propostos pela ETCC anódica podem abranger formas complexas de plasticidade, envolvendo mecanismos pré-sinápticos e pós-sinápticos distintos (potenciação e depressão de longo prazo), polarização do corpo celular, dendritos e terminais sinápticos, crescimento axonal, efeitos de rede (amplificações e oscilações) e funções de interneurônios, células endoteliais e gliais [8]. Considerando a fisiopatologia complexa da DP e a variabilidade de seus sintomas, múltiplas regiões cerebrais podem modular a recuperação motora e, consequentemente, os métodos de

aplicação da ETCC podem ser divergentes [9]. De acordo com estudos prévios, a ETCC aguda ou cumulativa (5 sessões) sobre a área motora mostrou efeito significativo na função motora, discinesia, marcha e *freezing* [10–13]. No entanto, outros estudos que verificaram efeito agudo e efeito a longo prazo da ETCC, não obtiveram efeito significativo na marcha e no equilíbrio [14,15]. Nesse sentido, uma recente revisão concluiu que a alta heterogeneidade dos parâmetros de estimulação não permite uma afirmação concreta de que a ETCC pode melhorar a função motora em pacientes com DP [16].

Adicionalmente, evidências crescentes sugerem que o exercício físico reduz o estresse oxidativo crônico e estimula a síntese de neurotransmissores e fatores neurotróficos, contribuindo para a neuroplasticidade [17–19]. O exercício físico pode melhorar tanto sintomas motores quanto não motores na DP, sendo considerado o elemento básico de qualquer abordagem reabilitadora [20]. Mais recentemente, há um interesse crescente em formas combinadas de tratamento, como estudos que associam o exercício físico com a ETCC [21]. Apesar dos estudos serem heterogêneos e com resultados discrepantes, existem estudos que encorajam a associação do exercício físico com a ETCC para verificar se há resultados positivos e se eles são potencializados frente às terapias isoladas. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a efetividade da adição da ETCC anódica aplicada sobre a área C3-Cz-C4 à fisioterapia na marcha e equilíbrio de indivíduos com DP. Nossa hipótese é que a combinação da ETCC anódica à fisioterapia promoveria resultados superiores no desfecho primário (velocidade da marcha), bem como nos desfechos secundários da marcha (comprimento do passo, largura do passo e cadência) e equilíbrio (deslocamento total, amplitude anteroposterior e mediolateral da centro de massa; desvio ântero-posterior e mediolateral do centro de massa), em comparação aos grupos com estimulação sham e sem estimulação, ambos também combinados à fisioterapia.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de ensaio clínico randomizado controlado, conduzido em paralelo, com alocação de grupos oculta e cega para os avaliadores. A proporção de alocação foi de 1:1. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética

em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina (CEP-UEL 5.457.890), registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) sob o número RBR-3mywq86 e foi conduzido de acordo com os padrões estabelecidos pelo CONSORT Statement [22].

Participantes

Foram recrutados 43 indivíduos do ambulatório de fisioterapia especializado em doença de Parkinson, da Universidade Estadual de Londrina. Os critérios de inclusão foram: indivíduos com diagnóstico médico de DP de acordo com os critérios do Banco de Cérebro de Londres [23], com mais de 50 anos de idade, não institucionalizados, independentes para deambulação e com classificação entre os estágios 1,5 a 3 da Escala de Hoehn & Yahr Modificada [24]. É importante ressaltar que os indivíduos da amostra já participavam do nosso grupo de pesquisa, e realizavam fisioterapia especializada duas vezes por semana.

Os critérios de exclusão foram: associação de outras doenças neurológicas, déficit cognitivo caracterizado por pontuação <24 de acordo com o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) [25] e pontuação <18 para indivíduos com baixa escolaridade (<8 anos) [26], e/ou indivíduos com implantes cerebrais de clipes metálicos. Mudança na medicação durante o estudo e ou mais de duas faltas durante as intervenções foram consideradas como perdas.

O estudo foi realizado no período de agosto a dezembro de 2022 no Centro de Pesquisa e Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (CEPPOS), em parceria com o Laboratório de Biomecânica Aplicada do Centro de Educação Física e Esporte da Universidade Estadual de Londrina, na cidade de Londrina, Paraná, Brasil.

Intervenções

A fisioterapia foi o tratamento comum aos três grupos e foi realizada imediatamente após a estimulação (ativa ou sham) ou palestra educacional. Dessa forma, foram realizadas dez sessões de fisioterapia com frequência de três vezes na semana e duração de 60 minutos com o objetivo de melhorar o equilíbrio e a marcha. Foram realizados exercícios para o treino do equilíbrio com diferentes bases de suporte (bipodal com romberg e tandem, e unipodal),

utilizando plano instável (espuma), treino da verticalidade, limites de estabilidade e rotações de tronco, que seguiram uma evolução em seu grau de complexidade associando duplas tarefas motoras e cognitivas. Antes da realização da fisioterapia, os grupos realizaram uma intervenção de acordo com a randomização, como segue:

Grupo 1: Estimulação ativa (C3-Cz-C4) + fisioterapia (n = 14)

As sessões de estimulação foram realizadas antes das sessões de exercícios fisioterapêuticos, com os participantes sentados em repouso, na fase “on” da medicação. Inicialmente para aplicação da corrente, foi realizada assepsia do escalpo dos participantes nos locais onde os eletrodos foram posicionados, sendo estes envolvidos por esponja e embebidos em solução salina. A corrente elétrica contínua foi gerada a partir de um estimulador elétrico, energizado por três baterias de 9 volts, com saída máxima de 27 volts, ligados às correntes ânodo e cátodo. A saída de intensidade da corrente foi controlada manualmente e mensurada através de um multímetro digital profissional (Minipa, ET1100). A intensidade de corrente foi de 2 mA (rampa de subida e descida de 30 segundos), aplicada por 20 minutos, e após o término da estimulação os indivíduos foram questionados sobre a presença de efeitos adversos. O eletrodo anódico foi posicionado no córtex motor primário (C3-Cz-C4) com tamanho 10x5 cm; área de 50 cm^2; densidade de corrente = 0,04 mA/cm^2). e o eletrodo catódico na região supraorbitária (Fp1) com tamanho 5x7 cm (Figura 1); área de 35 cm^2; densidade de corrente = 0,057 mA/cm^2. A colocação dos eletrodos seguiu o padrão do sistema internacional EEG 10/20 [27].

Grupo 2: Estimulação sham + fisioterapia (n = 14)

Os procedimentos iniciais para a aplicação da corrente foram idênticos aos utilizados no grupo 1. O eletrodo anódico foi posicionado no córtex motor primário (C3-Cz-C4z) e o eletrodo catódico na região supraorbitária (Fp1). A colocação dos eletrodos seguiu o padrão do sistema internacional 10/20 EEG [27].

Para estimulação sham, o estimulador foi desligado após 30 segundos de estimulação, mantendo uma luz acesa. Portanto, os participantes sentiram a sensação inicial de coceira nos primeiros segundos, mas não receberam

estimulação elétrica pelo restante do período de tratamento. Este método de estimulação sham é confiável para cegar indivíduos para a condição de estimulação [28].

Imediatamente após as sessões de estimulação sham, os participantes foram submetidos à intervenção fisioterapêutica (mesma intervenção realizada pelo grupo 1).

Grupo 3: Palestra educacional + fisioterapia (n = 14)

Foram realizadas dez palestras educacionais ministradas por uma fisioterapeuta, com duração de 20 minutos (mesmo volume de tempo da estimulação) e frequência de três vezes por semana. Os temas foram relacionados aos principais sintomas motores e não-motores da doença de Parkinson e com o manejo da doença, foram eles: Aspectos gerais da DP; Equilíbrio e marcha; Fadiga; Sono; Cognição; Nutrição; Emoções; Comunicação; Medicação e Fisioterapia.

Imediatamente após as palestras, os participantes foram submetidos à intervenção fisioterapêutica (mesma intervenção realizada pelos grupos 1 e 2).

Desfechos

Todas as avaliações foram realizadas em um único dia, com o participante na fase "on" da medicação (uma hora após a administração da droga) e com doses estáveis de medicação antiparkinsoniana (levodopa) por pelo menos 3 meses antes do estudo. Foram avaliados parâmetros clínicos e biomecânicos como segue: 1) dados demográficos - idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), tempo de diagnóstico, dose medicamentosa, escolaridade 2) Escala Hoehn & Yahr modificada [24] 3) Mini Exame do Estado Mental [25] 4) Escala de avaliação da doença de Parkinson modificada (MDS - UPDRS) – partes II, III e escore total [29] e 4) Avaliação do equilíbrio e análise cinemática da marcha.

Para a avaliação instrumental do equilíbrio e da marcha, foi utilizado o sistema 3D de análise de movimento. O software utilizado foi o Motive Body 1.8.0, com frequência de aquisição de 120 Hz, composto por 7 câmeras do sistema Optitrack (Natural Point, EUA), posicionadas no teto da área de captação. Marcadores retrorreflexivos foram posicionados em 18 pontos anatômicos, sendo eles: vértex (ponto mais alto da cabeça) e região supraesternal, e nos segmentos corporais direito e esquerdo nos pontos:

acrômio, epicôndilo lateral, tubérculo radial, trocânter maior, epicôndilo lateral do fêmur, maléolo lateral, linha média do calcâneo e hálux. Assim, foram formados os seguintes segmentos: pé, tornozelo, joelho, coxa, tronco e cabeça, para a construção do modelo biomecânico. Os dados foram filtrados com um filtro Butterworth passa-baixa de terceira ordem e frequência de corte de 6 Hz, definido por análise espectral e residual.

Para a análise biomecânica da marcha, o participante foi orientado a caminhar por uma passarela de sete metros, realizando três tarefas distintas, em condições semelhantes de iluminação, solo e temperatura. As tarefas obedeceram a seguinte ordem: 1) Marcha normal: andar normalmente em velocidade confortável; 2) Marcha com dupla tarefa: caminhar em velocidade confortável, subtraindo de 3 em 3 a partir de um número aleatório de três dígitos pronunciado pelo avaliador; 3) Marcha com obstáculo: caminhar em velocidade normal e ultrapassar obstáculo de 18 centímetros de altura posicionado o meio do percurso (3,5m). Foram realizadas três tentativas para cada uma das condições com o objetivo de estabilizar a performance e a média entre elas foi utilizada para análise dos dados. Durante este teste, foram analisadas as seguintes variáveis: comprimento do passo (m), largura do passo (m), cadência (passos/s) e velocidade da marcha – definida como a velocidade do centro de massa (m/s). Foi realizada a avaliação de uma passada composta por 2 passos, assim, as variáveis comprimento e largura do passo foram realizadas durante o passo 1 e passo 2. Na marcha com obstáculo, foram avaliadas as seguintes variáveis: comprimento do passo (m), largura do passo (m), distância antes do obstáculo – definida pela distância entre o pé e o obstáculo do último passo dado antes de ultrapassar o obstáculo (m), distância depois do obstáculo – definida pela distância entre o pé e o obstáculo do primeiro passo após a passagem do obstáculo (m), altura da transposição do pé (m) e velocidade de transposição (m/s).

Para a análise do equilíbrio foram realizadas as seguintes posições: Romberg com olhos abertos, Romberg com olhos fechados, Tandem com olhos abertos e Tandem com olhos fechados. Os participantes permaneceram em cada uma dessas posições por 40 segundos. Os primeiros 10 segundos foram excluídos da análise, por serem considerados um período de adaptação corporal. Foram realizadas duas tentativas de cada posição com o objetivo de estabilizar a performance e a média entre elas foi utilizada para análise dos

dados. Neste teste, foram analisadas as seguintes variáveis: deslocamento total (cm), amplitude anteroposterior (cm) e amplitude mediolateral (cm) do centro de massa; desvio anteroposterior e mediolateral (cm) do centro de massa.

É importante ressaltar que as avaliações foram realizadas sempre no mesmo horário e pelo mesmo avaliador nos dois momentos: pré-intervenção e pós-intervenção (dia posterior ao término das dez sessões de intervenção). Além disso, a ordem entre os blocos de testes de equilíbrio e marcha foi aleatorizada para todos os participantes e todos os indivíduos foram previamente familiarizados com a avaliação instrumental do equilíbrio e marcha para minimizar o efeito aprendizado.

Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado por meio do programa G*Power versão 3.1, com base nos dados de velocidade de marcha do estudo de Kaski et.al [30], considerando a média de 0,65±0,14 (m/s) no momento pré-intervenção e média de 0,81±0,14 (m/s) no momento pós-intervenção para a variável velocidade da marcha (teste de caminhada de 6 minutos), com tamanho de efeito (d de Coehn) de 1,14. Para detectar a diferença, considerando um nível de significância de 5%, poder estatístico de 90% e uma taxa de desistência de 20% em todo o estudo, o tamanho da amostra foi calculado em 13 participantes por grupo.

Randomização

A randomização foi composta por tabela de números aleatórios (www.random.org) e ocultação da alocação (utilização de envelopes idênticos, opacos e selados contendo as palavras “Ativa”, “Sham” ou “Educação”). Estes procedimentos foram realizados por um indivíduo (central) que não tinha conhecimento do estudo. A amostra foi dividida em três grupos: 1) ETCC ativa + fisioterapia, 2) ETCC sham + fisioterapia e 3) Palestra educacional + fisioterapia.

Cegamento

Os fisioterapeutas que supervisionaram o tratamento e realizaram as avaliações não tiveram nenhum conhecimento sobre a alocação dos grupos e,

consequentemente, não fizeram parte do grupo responsável pela aplicação da ETCC. Os participantes também eram cegos para a condição da estimulação que foram submetidos.

Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para analisar a normalidade da distribuição dos dados. O teste de Levene foi usado para analisar a homogeneidade das variâncias. A ANOVA de duas vias de medidas repetidas foi utilizada para comparação entre os grupos de acordo com a condição de estimulação (ativa, sham ou educação), com o tempo (pré e pós-intervenção) e a interação grupo *vs* tempo. O teste de Mauchly's foi usado para conferir a esfericidade e, quando necessário, a correção de Greenhouse-Geisser foi adotada. Em caso de F significativo, o post hoc de Sidak foi utilizado para identificar as diferenças. Como análise suplementar, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis para comparar os valores de delta (pós menos pré) dos três grupos (material suplementar). O valor de significância adotado foi de 5%. Todas as análises estatísticas foram conduzidas de acordo com a análise por intenção de tratar e realizadas utilizando o software SPSS 28.0 for Windows (IBM Corporation, Armonk, New York, NY) e Graphpad Prism 9.

RESULTADOS

O fluxograma do estudo está apresentado na Figura 2. A amostra foi composta por 42 indivíduos, que apresentaram boa tolerância quanto à aplicação do tratamento (estimulação e fisioterapia) e não relataram nenhum efeito adverso durante todo o protocolo. As características demográficas e clínicas dos participantes estão apresentadas na Tabela 1.

INSERIR TABELA 1.

Para a marcha normal, os resultados apresentaram diferenças significativas ao considerar o efeito do tempo na variável largura do passo 1 ($p = 0,006$), com aumento da largura do passo no momento pós para os três grupos (Tabela 2). Entretanto, não foram encontrados resultados significantes quando considerado o efeito do grupo e a interação tempo vs. grupo para todas as variáveis analisadas.

INSERIR TABELA 2.

Na Tabela 3 estão registrados os resultados da marcha com dupla tarefa. Não foram encontradas diferenças significativas ao considerar o efeito do tempo, efeito do grupo e a interação tempo vs. grupo para todas as variáveis nesta condição de marcha.

INSERIR TABELA 3.

Em relação aos resultados da marcha com obstáculo foram encontradas diferenças significativas ao se considerar o efeito do tempo na variável distância depois do obstáculo (p=0,027), com aumento da distância no momento pós nos três grupos. Quando considerado o efeito grupo foram encontradas diferenças significantes para a variável distância antes do obstáculo (p=0,036), com aumento da distância nos grupos ETCC ativa e educação, e diminuição da distância no grupo sham, entretanto, o pós-teste de Sidak não identificou diferenças significantes. Além disso, ao considerar a interação tempo vs. grupo, a variável amplitude vertical apresentou diferença significante (p=0,004), porém as diferenças ocorreram apenas no momento pré-intervenção entre o grupo Educação + fisioterapia e os grupos ETCC ativa + fisioterapia (p=0,018) e ETCC sham + fisioterapia (p=0,008). Adicionalmente, a média de velocidade apresentou diferença estatisticamente significante (p=0,033) ao considerar a interação tempo vs. grupo, porém o pós-teste de Sidak não identificou diferenças significantes. Estes resultados são mostrados na Tabela 4.

INSERIR TABELA 4.

Os dados de equilíbrio podem ser observados nas figuras 3 e 4. Foram encontradas diferenças significativas apenas quando considerado o efeito do tempo, com aumento dos valores nas seguintes variáveis: 1) deslocamento nas quatro posições em todos os grupos, 2) amplitude médiolateral em ROM OA, TAN AO e TAN OF em todos os grupos, 3) desvio médiolateral nas quatro posições de avaliação (exceto no grupo ETCC ativa na posição ROM OA). Houve diminuição dos valores nas seguintes variáveis: 1) amplitude ânteroposterior nas quatro condições (exceto grupo ETCC ativa na posição TAN OF), 2) amplitude médiolateral em ROM OF nos três grupos, e 3) desvio ânteroposterior nas quatro condições apenas no grupo sham. Não houve

diferenças no desvio ânteroposterior dos grupos ETCC ativa e educação nas quatro posições de avaliação, bem como o desvio médiolateral do grupo ETCC ativa em ROM OA. Adicionalmente, não houve nenhuma diferença significante para o efeito do grupo e para a interação do tempo vs. grupo para todas as variáveis analisadas.

INSERIR FIGURAS 3 E 4.

Em relação a análise suplementar com os valores de delta (pós-intervenção menos pré-intervenção) dos três grupos, foi observada diferença estatisticamente significante na condição de marcha normal para a variável amplitude vertical (p = 0,010) e no pós-teste de Sidak foi identificado que a diferença ocorreu no grupo ETCC sham quando comparado ao grupo ETCC ativa e ao grupo Educação. Na condição de marcha com dupla tarefa não foram encontradas diferenças significantes para todas as variáveis analisadas. Já na condição de marcha com obstáculo foram observadas diferenças estatisticamente significantes para a variável amplitude vertical (p = 0,009), com diferença entre os grupos ETCC sham e ETCC ativa e entre os grupos ETCC sham e Educação. Além disso, foi observada diferença significante para a variável média da velocidade (p = 0,018), com diferenças entre os grupos ETCC sham vs. Educação e entre os grupos ETCC ativa vs. Educação. Adicionalmente, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em relação às variáveis de equilíbrio (material complementar).

DISCUSSÃO

Este estudo investigou se a ETCC anódica combinada à fisioterapia promoveria resultados adicionais positivos na marcha e equilíbrio de indivíduos com DP. Este é o primeiro estudo que investiga o efeito a longo prazo da ETCC combinada à fisioterapia, através de método de avaliação padrão-ouro para as variáveis marcha e equilíbrio, em indivíduos com DP. Foi verificado que o protocolo de intervenção de 10 sessões de ETCC anódica combinada à fisioterapia não promoveu efeito adicional nas variáveis de marcha e equilíbrio nessa população, quando comparada às 10 sessões de ETCC sham + fisioterapia e/ou as 10 sessões de palestras educativas + fisioterapia. Neste sentido, fica claro que a neuromodulação ativa não produziu nenhuma superioridade no tratamento, em relação ao grupo sham e ao grupo educação.

A ETCC vem sendo utilizada como ferramenta adicional ao tratamento clínico, tanto na sua forma isolada quanto combinada a diferentes tipos de terapias. No que se refere a sua aplicação isolada, uma revisão sistemática com metanálise demonstrou que não houve efeito significativo da ETCC nos sintomas motores de curto prazo da DP, equilíbrio, marcha, discinesia e flutuações motoras, independentemente da área do cérebro em que foi aplicada, do número de alvos estimulados ou da dosagem de tratamento [9]. Em estudos mais longos, também não foi encontrada relação entre o efeito da ETCC isolada e o número de sessões ou tempo cumulativo de tratamento [9]. Deste modo, ainda é um desafio determinar o efeito clínico da ETCC utilizada isoladamente na DP [31].

Em contrapartida, intervenções combinadas de ETCC anódica com exercícios terapêuticos estão em evidência, especialmente, nos estágios iniciais da doença, com o objetivo de potencializar a efetividade da intervenção [32]. Nesse sentido, uma recente revisão sistemática [33], observou que ocorreram benefícios clínicos adicionais na cognição, função do membro superior, mobilidade, marcha e postura quando a ETCC anódica foi associada a intervenções físicas motoras e/ou cognitivas, como o exercício aeróbico. Porém, os autores ressaltam que a maioria dos estudos continham amostras pequenas, os protocolos eram variados em relação ao tempo (de 7,5 a 30 min) e número de sessões (de 1 a 16), dificultando a comparabilidade entre os estudos a generalização destes resultados.

Neste contexto, um estudo verificou que uma única sessão de exercício aeróbico combinado com ETCC anódica sobre o cortéx pré-frontal aumentou a atividade desta região no hemisfério estimulado durante a caminhada, mensurado pelo fNIRS, e reduziu a variabilidade do tempo do passo, avaliada pelo sistema GAITrite, porém com tamanho de efeito pequeno a moderado [21].

Em nosso estudo, a intervenção foi composta pela ETCC combinada com a fisioterapia. Optamos por estimular a área motora de acordo com estudos prévios, pois o córtex motor primário é um alvo amplamente investigado para o tratamento dos sintomas motores da DP, devido ao seu papel primordial no controle motor e aprendizagem [34]. Foi sugerido que a ETCC anódica aplicada sobre esta região pode induzir aumento duradouro na excitabilidade cortical e reduzir a inibição cortical, resultando em melhor desempenho funcional. Ademais, quando combinado com outras modalidades

de tratamento, como exercícios terapêuticos, melhoras mais evidentes e duradouras foram observadas na função motora de populações saudáveis quando comparadas com qualquer uma das modalidades de tratamento isoladamente [32]. Nesse sentido, Fregni e colaboradores [31] fizeram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com mais de uma sessão de ETCC para verificar os efeitos na função motora e função cognitiva em diversas populações. Para a população com DP, a recomendação da estimulação anódica nas áreas motora, pré-motora e área motora suplementar é possivelmente eficaz para a função motora com nível C de evidência. Já a ETCC anódica pré-frontal provavelmente não é eficaz para a função motora na DP com nível B de evidência [31].

Estes achados não são concordantes com os encontrados por nós. Porém, é possível que outras áreas de estimulação ainda necessitem de mais investigação. A revisão sistemática de Pol e colaboradores[35] também revelou que a ETCC anódica sobre as áreas motoras mostrou efeito positivo na marcha na maioria dos estudos, enquanto a estimulação em outras áreas como o córtex pré-frontal dorsolateral pareceu ser menos promissora. Mas, nesta revisão, também foi enfatizado que uma importante limitação comum dos estudos que entraram na revisão é o pequeno tamanho amostral, o que dificulta, mais uma vez, a generalização dos resultados. Além disso, a maioria dos estudos incluídos utilizou o *Timed up and go test* (TUG) como principal parâmetro de resultado, e apesar deste teste apresentar validade e boa confiabilidade na DP [36], ele não é considerado padrão-ouro para avaliar marcha, tem risco de efeito aprendizado e sua pontuação é baseada apenas no tempo de execução da tarefa, de modo que não fornece informações sobre o padrão da marcha ou a qualidade do movimento [1].

Medições dos parâmetros espaço-temporais da avaliação instrumental da marcha e do equilíbrio podem fornecer informações muito mais aprofundadas sobre aspectos sutis que dificilmente são identificados pelo TUG ou outras ferramentas clínicas. Por essa razão, optamos pela utilização do método padrão-ouro para avaliação da marcha [37], pois proporciona uma avaliação minuciosa e com acurácia. Corroborando com esta hipótese, o estudo de Bueno e colaboradores [38] não observou efeito agudo significante na marcha e equilíbrio em indivíduos com DP submetidos a uma sessão de estimulação anódica em áreas motoras (Cz / C3-Cz-C4 e sham) combinadas à

fisioterapia, aplicada por 20 minutos com intensidade de 2mA. Como os instrumentos de avaliação da marcha e equilíbrio foram os mesmos utilizados no presente estudo, consideramos que a ETCC combinada à fisioterapia não apresentou nem efeito agudo (uma sessão) nem efeito cumulativo (dez sessões) benéfico adicional na marcha e equilíbrio dos participantes.

Corroborando com nossos achados, uma recente revisão sistemática [32] concluiu que a ETCC não fornece benefícios clinicamente importantes sobre o treinamento de caminhada na velocidade da marcha, comprimento do passo ou cadência em indivíduos com DP. Já para o controle postural, estudos relatam alguns efeitos benéficos, como a diminuição do tempo de recuperação do equilíbrio, entretanto, outros estudos relatam resultados semelhantes para os grupos com estimulação ativa e sham [33].

Outro ponto a se considerar é a ordem de aplicação da ETCC. Em nosso estudo, a estimulação antecedeu os exercícios fisioterápicos, com base em um estudo que investigou em qual momento (antes, durante ou após o treinamento) a ETCC deve ser aplicada e concluíram que a aplicação prévia (não durante ou depois) ao exercício reforçou a plasticidade induzida pelo treinamento motor em pessoas saudáveis [39]. Mais estudos devem investigar estas possibilidades na DP, especialmente a aplicação concomitante. Um exemplo é o ensaio clínico randomizado de Lee e colaboradores [40], que investigou o efeito da aplicação da ETCC anódica (e sham) sobre área motora suplementar combinada ao treino com pistas visuais (realizados simultaneamente) na função motora, equilíbrio e capacidade de marcha em dois grupos de indivíduos com DP. Estes autores concluíram que a aplicação de ETCC na área motora suplementar de pacientes com DP é útil como terapia adjuvante nessa população. Vale ressaltar que, a forma de realização do exercício (concomitante), o número de sessões (20), área de estimulação (área motora suplementar), os métodos de avaliação e as medidas de desfecho deste estudo dificultam a comparação com nossos resultados.

Já foi justificada a nossa escolha pela estimulação da área motora, mas avanços nessa direção também têm sido observados, a exemplo da estimulação de mais de um alvo ao mesmo tempo. O estudo *crossover* de Dagan e colaboradores [14] avaliou os efeitos de uma única sessão de ETCC aplicada em multialvos (apenas córtex motor; córtex motor e córtex pré-frontal dorsolateral concomitantemente; sham). Como resultados obtiveram melhora

no desempenho após estimulação simultânea, mas não após estimulação isolada do córtex motor primário ou estimulação sham e acreditam que a abordagem multialvo melhorou ou os circuitos dopaminérgicos ou as funções executivas ou a comunicação entre o córtex pré-frontal, o córtex motor primário e áreas subcorticias [31]. Visto que diversas áreas cerebrais apresentam relação direta ou indireta com a execução dos movimentos, futuros estudos devem investigar mais profundamente os efeitos clínicos da ETCC multialvos em indivíduos com DP.

É possível notar que ainda há grande heterogeneidade dos parâmetros da ETCC nos estudos existentes [35]. Múltiplos fatores podem alterar os efeitos da ETCC, incluindo a polaridade, duração e frequência da estimulação, densidade da corrente, localização dos eletrodos, neuroanatomia e medicamentos/tratamentos administrados concomitantemente [31]. Além disso, foi verificado que a plasticidade induzida pela ETCC depende da concentração de dopamina, consequentemente, um baixo nível de dopamina pode prejudicar seu efeito [41]. Na tentativa de otimizar a aplicação da ETCC, é importante enfatizar que em nosso estudo as avaliações e intervenções foram padronizadas para serem realizadas sempre no estágio “on” da medicação. Além disso, algumas diferenças interindividuais podem influenciar o efeito da ETCC, como características demográficas (sexo, idade), morfológicas (espessura do crânio, distância do couro cabeludo ao córtex), mudanças hormonais, elementos do contexto experimental, do ambiente, engajamento e motivação dos participantes na pesquisa, atividades realizadas em conjunto à ETCC [42]. Isso dificulta a definição de uma conclusão sobre a efetividade da ETCC e quais parâmetros são ideais para alcançar os melhores resultados e abre, ainda, muitas possibilidades e desenhos para futuras investigações.

Com relação à abordagem de intervenção, o mais recente *guideline* de manejo fisioterapêutico na DP apresenta o treino de marcha e treino de equilíbrio como nível de evidência alto e forte. É sugerido que os fisioterapeutas implementem o treino de marcha para reduzir a gravidade da doença motora e melhorar o comprimento da passada, velocidade da marcha, mobilidade e equilíbrio. Já o treino de equilíbrio é sugerido para reduzir as deficiências do controle postural e melhorar os resultados de equilíbrio e marcha, mobilidade, confiança no equilíbrio e qualidade de vida [43]. Por estes

motivos, combinamos a ETCC anódica no córtex motor primário com o treino específico de exercícios para marcha e equilíbrio.

As intervenções terapêuticas podem ajudar a manter ou melhorar os sintomas motores, equilíbrio e marcha [44]. Na metanálise de Johansson e colaboradores[43] foi constatado que várias formas de exercício físico podem levar a alterações em marcadores de neuroplasticidade. Entretanto, nas análises com relação aos grupos de intervenção e controle, a média de semanas por período de treinamento foi de 6,5 (variando de 1 a 12 semanas), o número médio de treinos por semana foi de 5,8 (variando de 1 a 15) e o número médio de minutos por sessão foi de 56,1 (variando de 40 a 60) [45]. Corroborando com esses achados, outra metanálise verificou que novos estudos são necessários para comparar diretamente intervenções com características padronizadas em relação ao tipo de tratamento, frequência, intensidade, duração e progressão [46].

Assim, é possível que o protocolo utilizado neste estudo contendo dez sessões (3 semanas de intervenção) pode não ter sido suficiente para promover mudanças plásticas e melhora clínica da marcha dos indivíduos. Possivelmente isto se deve à complexidade das alterações da marcha, uma vez que o processo degenerativo da DP afeta o controle da marcha em diferentes níveis (núcleos da base, globo pálido interno, substância negra reticular, mesencéfalo, núcleo pedúnculopontino) [47]. Além disso, exige um recrutamento equilibrado de sistemas neuronais que requerem atenção, processamento de informações aferentes e ajustes intencionais [48]. Já em relação ao equilíbrio, apesar de não ter ocorrido interação tempo vs. grupo para todas as variáveis analisadas, foram observadas diferenças estatisticamente significantes em relação ao efeito do tempo (pré vs. pós) nos três grupos, sem diferenças significantes entre eles. Como o protocolo fisioterapêutico foi o tratamento comum a todos os grupos, atribuímos a melhora observada nos parâmetros entre os momentos pré e pós-intervenção à fisioterapia.

Na avaliação do equilíbrio, observamos diminuição da amplitude ânteroposterior em todas as posições avaliadas, enquanto os valores do desvio ânteroposterior se mantiveram nos grupos ETCC ativa e educação e diminuíram no grupo sham. Além disso, ocorreu aumento da amplitude médiolateral (exceto em ROM OF), e no desvio médiolateral os três grupos apresentaram aumento em todas as posições, exceto o grupo ETCC ativa em

ROM OA. Em resumo, ocorreu aumento do deslocamento no momento pós nas quatro condições de avaliação para os três grupos.

Uma das razões para a instabilidade postural na DP é a inflexibilidade postural gerada pelas ativações hipertônicas dos músculos dos membros inferiores, incluindo as articulações do tornozelo e quadril [49]. Outra restrição neural associada à DP é o controle motor deficiente dos músculos axiais. O maior deslocamento ânteroposterior pode ser explicado pelas alterações posturais relacionadas à DP, com predomínio da ação flexora do tronco e deslocamento do centro de gravidade anteriormente. Sendo assim, foi levantada a hipótese de que o aumento na atividade médiolateral em indivíduos com DP idiopática pode refletir uma tentativa de manter movimentos potencialmente estabilizadores durante a postura ereta em face do movimento prejudicado na direção ânteroposterior [50].

Um estudo prévio examinou as diferenças nos padrões temporais do centro de pressão durante a postura ereta entre jovens saudáveis, idosos saudáveis e idosos com doença de Parkinson, mostrando que a população com DP apresentou oscilação postural significativamente menor do que a população saudável [51]. No entanto, pequena oscilação postural em pacientes com DP parece paradoxal, se levarmos em consideração o fato de que pequena oscilação é frequentemente considerado como um sinal típico de estabilidade postural [49]. Por isso, o senso comum (menor oscilação, melhor controle postural) precisa ser revisto na DP. Diante destas reflexões, o aumento do deslocamento encontrado após o tratamento pode representar uma boa estratégia para manter o equilíbrio e prevenir quedas [50]. Sendo assim, consideramos que a fisioterapia foi efetiva no equilíbrio, possivelmente pela melhora na flexibilidade axial e no alinhamento postural, redução da hipertonia e aumento no controle ativo e coordenado dos músculos do tronco e membros inferiores. Ressaltamos que o exercício físico pode aumentar a força sináptica e potencializar os circuitos funcionais, resultando em melhora dos sintomas da DP. Portanto, a plasticidade cerebral induzida pelo exercício provavelmente representa a base neural da reabilitação na DP, assim, a fisioterapia especializada é importante para fornecer estímulos externos adequados para que as modificações na estrutura e função do sistema nervoso central sejam positivas.

Como potenciais, este é um estudo original, tanto por associar a neuromodulação a uma abordagem fisioterapêutica especializada, quanto por utilizar instrumentos padrão-ouro para análise dos desfechos. Também tem impacto na prescrição de métodos de tratamento com repercussões de custo *vs* efetividade, uma vez que a ETCC não adicionou benefícios ao tratamento fisioterápico.

Algumas limitações também devem ser mencionadas. Nossos achados podem ser aplicáveis a indivíduos com DP leve a moderada de acordo com a escala de estadiamento de HY e durante o estágio “on” da medicação. Além disso, a falta de uma avaliação de acompanhamento (*follow up*) pode ter impedido a detecção de alguma mudança a longo prazo. Futuros estudos são necessários para explorar novas estratégias de estimulação (isolada, combinada e multialvo), assim como a frequência, intensidade e duração do tratamento na melhora da marcha e equilíbrio de pessoas com DP. Por fim, também sugerimos que novas pesquisas sejam realizadas levando em consideração a variabilidade interindividual em resposta à ETCC, como características demográficas, morfológicas e genéticas, alterações hormonais, medicamentos, ou seja, fatores específicos de cada indivíduo que podem influenciar na efetividade da ETCC.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que dez sessões de ETCC combinada à fisioterapia não promoveu efeito adicional na marcha e equilíbrio de indivíduos com DP.

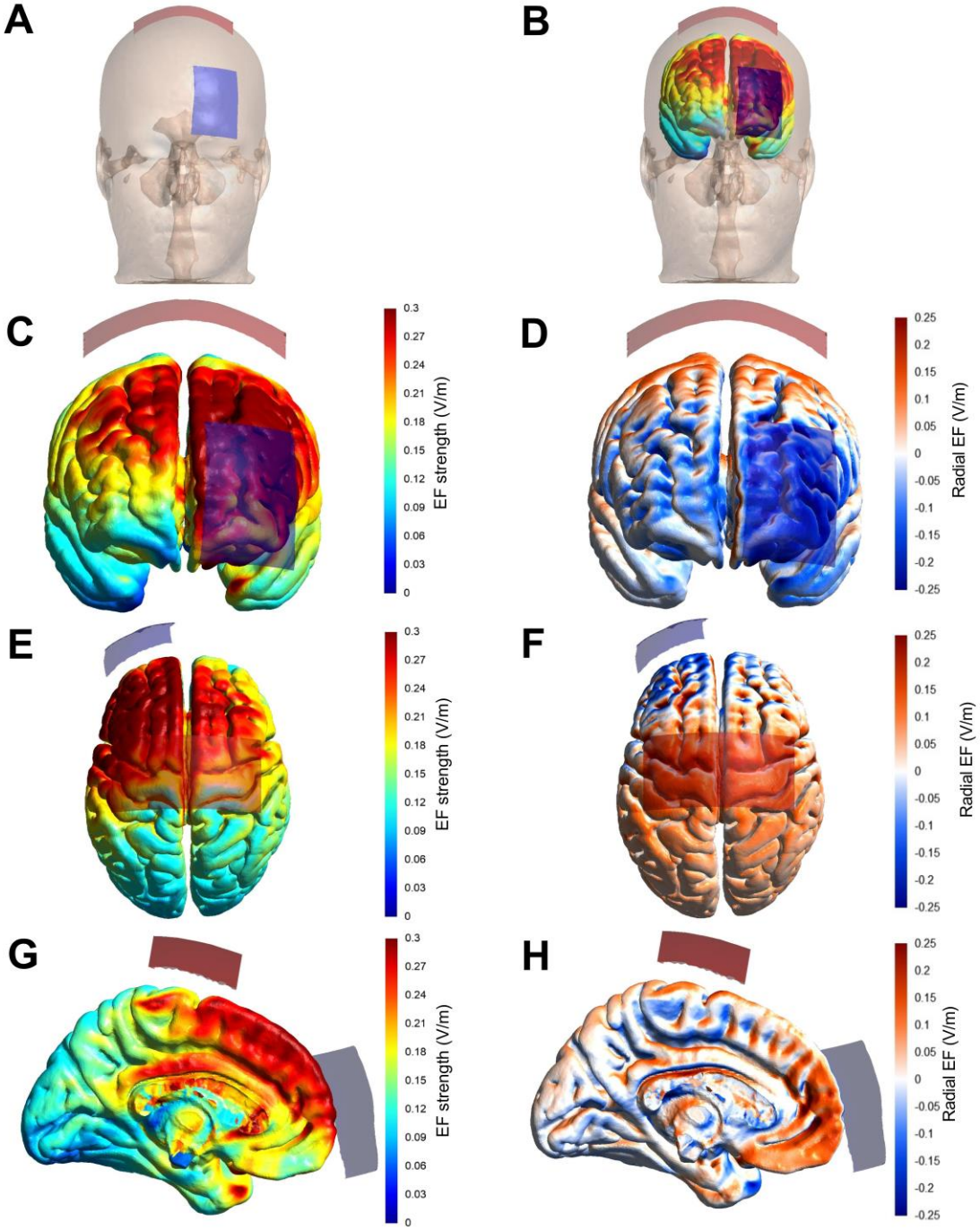


Figura 1. Posicionamento dos eletrodos conforme modelagem computacional.

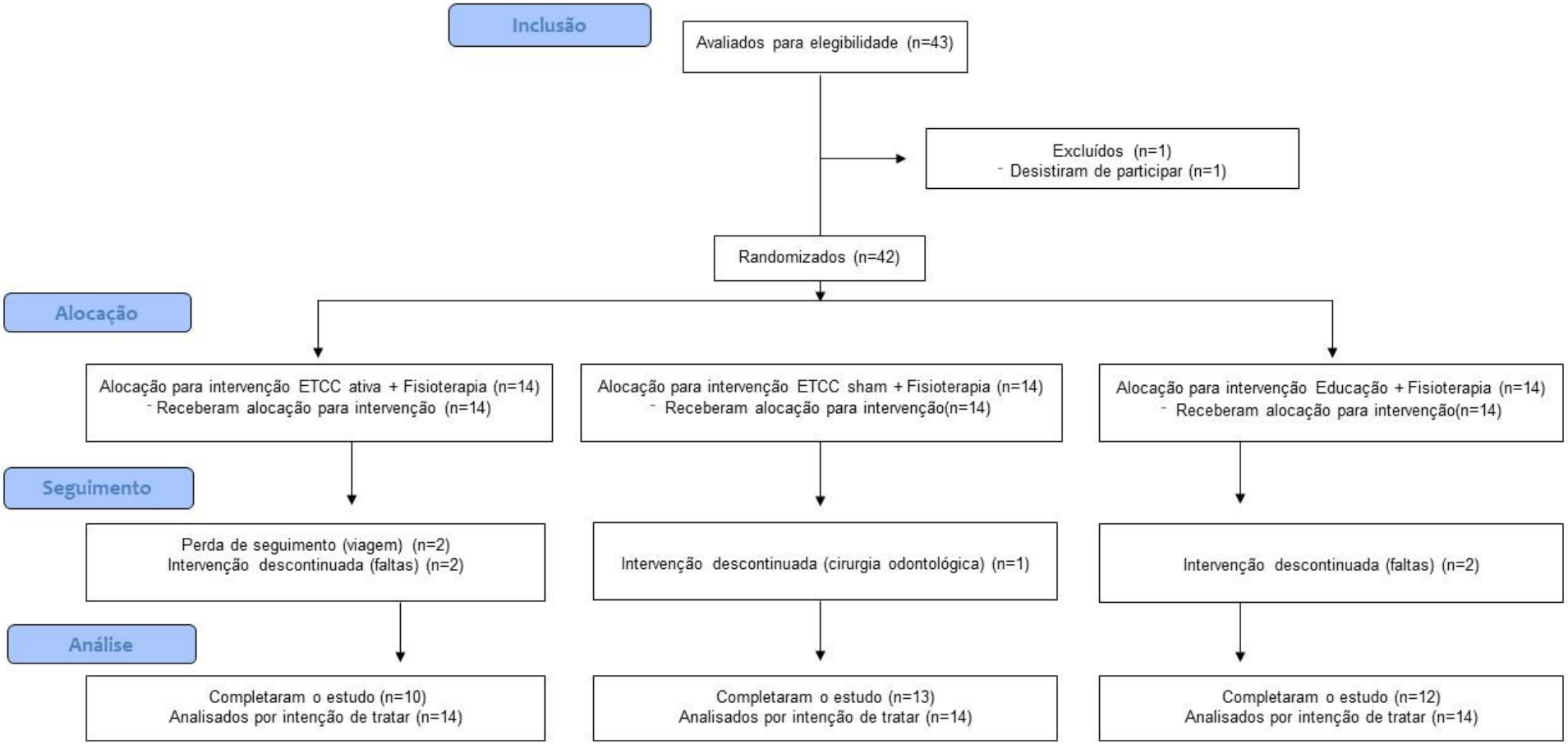


Figura 2. Fluxograma do estudo.

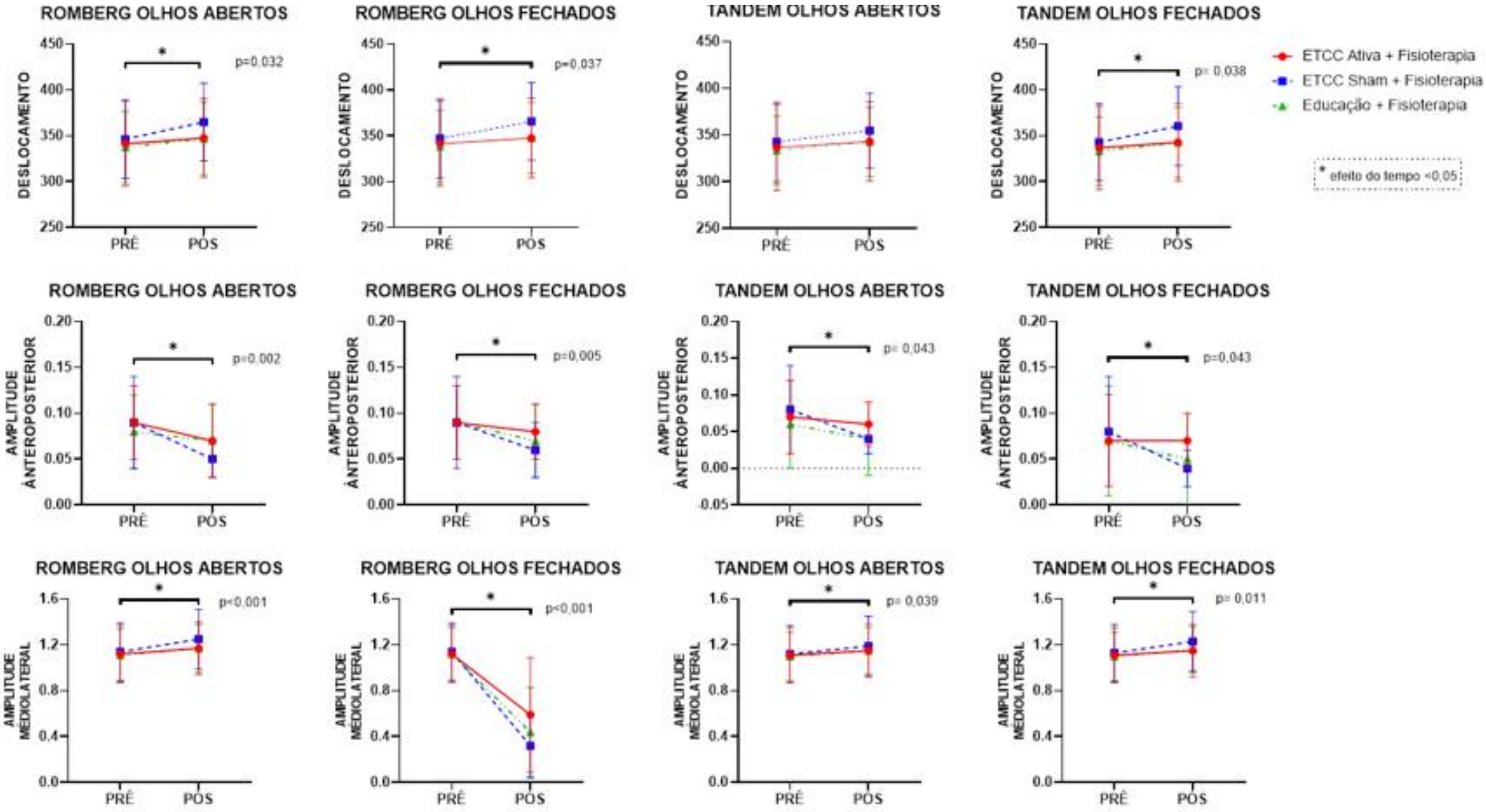


Figura 3. Valores referentes ao deslocamento, amplitude ânteroposterior e amplitude médiolateral dos três grupos nos momentos pré e pós-intervenç

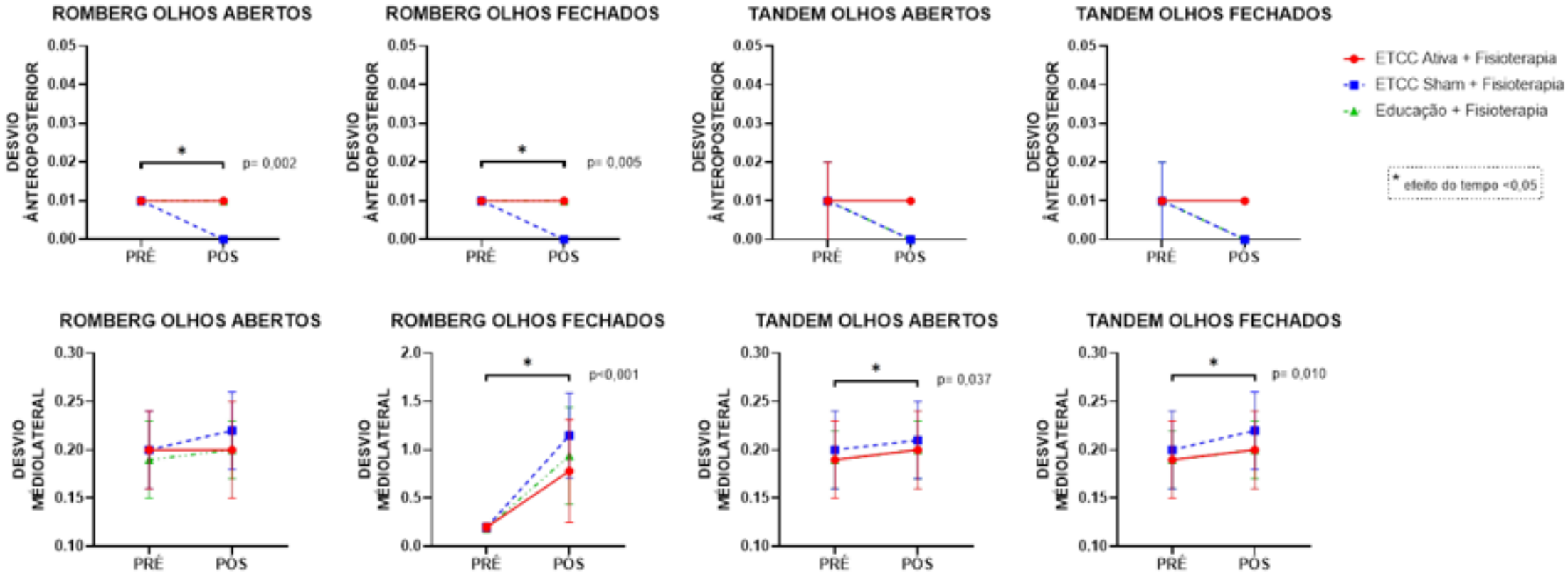


Figura 4. Valores referentes ao desvio ânteroposterior e desvio médiolateral dos três grupos nos momentos pré e pós-intervenção.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos participantes dos três grupos.

VARIÁVEIS	ETCC ativa + fisioterapia (n=14)	ETCC sham + fisioterapia (n=14)	EDUCAÇÃO + fisioterapia (n=14)	P
Gênero (M/F)	8M/6F	10M/4F	7M/7F	-
Idade (anos)	64,71±7,45	65,86±8,71	68,07±9,19	0,592
Peso (kg)	73,23±15,02	73,61±12,18	72,40±15,71	0,974
Altura (m)	1,63±0,10	1,64±0,07	1,63±0,09	0,996
IMC (kg/m^2)	27,20±4,26	27,27±3,71	26,89±5,18	0,971
HY (score)	2[2,0-2,5]	2[1,5-2,0]	2[1,5-2,5]	0,422
Tempo de diagnóstico (anos)	5[1,18-8,06]	4,62[1,39-12,06]	3,58[0,83-7,14]	0,528
UPDRS AVD´s (score)	13,71±7,13	11,86±8,23	11,93±6,85	0,757
UPDRS MOTOR (score)	32,50±14,85	32,36±16,27	31,14±13,98	0,966
UPDRS TOTAL (score)	46,21±19,37	44,21±22,63	43,07±17,03	0,914
MEEM (score)	28[25,5-30]	27,50[24-29,25]	27,50[26,5-29]	0,823
Dose diária de levodopa (mg)	519 [353-900]	550 [272,25-1087,50]	437,50 [275-612,50]	0,652
Escolaridade (anos)	11 [7,5-16,25]	5 [3-13]	11 [5-15,25]	0,166

Dados apresentados em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico. M = masculino; F = feminino; kg = quilogramas; m = metros; IMC= Índice de Massa Corporal; H&Y = Escala de Hoehn & Yahr modificada; UPDRS = Escala Unificada para Avaliação da doença de Parkinson; AVD's: Atividades de vida diária; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; mg = miligramas.

Tabela 2. Valores referentes às variáveis da marcha normal dos três grupos nos momentos pré e pós-intervenção.

VARIÁVEIS	MOMENTO	ETCC ativa + fisioterapia (n=14)	ETCC sham + fisioterapia (n=14)	EDUCAÇÃO + fisioterapia (n=14)	TEMPO valor de p valor de F	GRUPO valor de p valor de F	TEMPO VS. GRUPO valor de p valor de F
Amplitude vertical (m)	PRÉ	0,034 ± 0,006	0,038 ± 0,004	0,034 ± 0,009	0,902	0,827	0,301
	PÓS	0,033 ± 0,006	0,034 ± 0,005	0,037 ± 0,023	F= 0,015	F= 1,191	F= 1,239
Amplitude médiolateral (m)	PRÉ	0,049 ± 0,031	0,063 ± 0,032	0,068 ± 0,044	0,133	0,090	0,132
	PÓS	0,055 ± 0,035	0,278 ± 0,524	0,068 ± 0,042	F= 2,351	F= 2,563	F= 2,135
Média velocidade (m/s)	PRÉ	1,06 ± 0,138	1,124 ± 0,227	1,111 ± 0,216	0,857	0,897	0,614
	PÓS	1,084 ± 0,173	1,094 ± 0,378	1,110 ± 0,227	F= 0,033	F= 0,109	F= 0,495
Comprimento do passo 1 (m)	PRÉ	0,546 ± 0,091	0,574 ± 0,107	0,526 ± 0,059	0,413	0,221	0,417
	PÓS	0,531 ± 0,097	0,634 ± 0,270	0,539 ± 0,114	F= 0,684	F= 1,570	F= 0,895
Comprimento do passo 2 (m)	PRÉ	0,579 ± 0,076	0,632 ± 0,087	0,625 ± 0,118	0,269	0,852	0,154
	PÓS	0,720 ± 0,380	0,616 ± 0,116	0,621 ± 0,117	F=1,258	F= 0,161	F= 1,960
Largura do passo 1 (m)	PRÉ	0,155 ± 0,034	0,147 ± 0,022	0,151 ± 0,040	0,006*	0,662	0,354
	PÓS	0,163 ± 0,028	0,157 ± 0,033	0,174 ± 0,047	F=8,384	F= 0,418	F= 1,066
Largura do passo 2 (m)	PRÉ	0,174 ± 0,034	0,176 ± 0,030	0,164 ± 0,04	0,978	0,593	0,934
	PÓS	0,173 ± 0,048	0,179 ± 0,048	0,161 ± 0,056	F= 0,001	F= 0,530	F= 0,068
Cadência (passos/s)	PRÉ	1,869 ± 0,164	1,841 ± 0,232	1,860 ± 0,223	0,481	0,924	0,235
	PÓS	1,790 ± 0,312	1,883 ± 0,238	1,836 ± 0,205	F= 0,506	F= 0,079	F= 1,504

Dados apresentados em média e desvio-padrão. * = p<0,05. m= metros, s= segundos.

Tabela 3. Valores referentes às variáveis da marcha com dupla tarefa dos três grupos nos momentos pré e pós-intervenção.

VARIÁVEIS	MOMENTO	ETCC ativa + fisioterapia (n=14)	ETCC sham + fisioterapia (n=14)	EDUCAÇÃO + fisioterapia (n=14)	TEMPO	GRUPO	TEMPO VS. GRUPO
					valor de p valor de F	valor de p valor de F	valor de p valor de F
Amplitude vertical (m)	PRÉ	0,05 ± 0,07	0,03 ± 0,00	0,03 ± 0,01	0,268	0,384	0,418
	PÓS	0,03 ± 0,00	0,03 ± 0,00	0,03 ± 0,00	F= 1,264	F= 0,980	F= 0,891
Amplitude médiolateral (m)	PRÉ	0,05 ± 0,02	0,06 ± 0,03	0,07 ± 0,02	0,979	0,647	0,831
	PÓS	0,06 ± 0,04	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,02	F= 0,001	F= 0,441	F= 0,186
Média velocidade (m/s)	PRÉ	0,92 ± 0,18	0,96 ± 0,24	0,88 ± 0,33	0,708	0,351	0,117
	PÓS	0,91 ± 0,20	1,01 ± 0,24	0,81 ± 0,31	F= 0,143	F= 1,076	F= 2,270
Comprimento do passo 1 (m)	PRÉ	0,48 ± 0,08	0,50 ± 0,11	0,50 ± 0,11	0,966	0,799	0,581
	PÓS	0,49 ± 0,10	0,52 ± 0,17	0,48 ± 0,12	F= 0,002	F= 0,225	F= 0,550
Comprimento do passo 2 (m)	PRÉ	0,56 ± 0,09	0,60 ± 0,10	0,65 ± 0,10	0,804	0,865	0,256
	PÓS	0,67 ± 0,43	0,57 ± 0,15	0,60 ± 0,18	F= 0,062	F= 0,145	F= 1,413
Largura do passo 1 (m)	PRÉ	0,15 ± 0,02	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,03	0,176	0,409	0,685
	PÓS	0,15 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,17 ± 0,03	F= 1,900	F= 0,915	F= 0,382
Largura do passo 2 (m)	PRÉ	0,17 ± 0,02	0,19 ± 0,03	0,20 ± 0,04	0,554	0,498	0,348
	PÓS	0,18 ± 0,05	0,18 ± 0,04	0,18 ± 0,05	F= 0,357	F= 0,710	F= 1,084
Cadência (passos/s)	PRÉ	1,70 ± 0,24	1,76 ± 0,32	1,67 ± 0,31	0,359	0,475	0,458
	PÓS	1,63 ± 0,37	1,90 ± 0,39	1,81 ± 0,76	F= 0,861	F= 0,758	F= 0,796

Dados apresentados em média e desvio-padrão. * = p<0,05. m= metros, s= segundos.

Tabela 4. Valores referentes às variáveis da marcha com obstáculo dos três grupos nos momentos pré e pós-intervenção.

VARIÁVEIS	MOMENTO	ETCC ativa + fisioterapia (n=14)	ETCC sham + fisioterapia (n=14)	EDUCAÇÃO + fisioterapia (n=14)	TEMPO valor de p valor de F	GRUPO valor de p valor de F	TEMPO VS. GRUPO valor de p valor de F
Amplitude vertical (m)	PRÉ	0,11 ± 0,05	0,10 ± 0,03	0,20 ± 0,12 [a,b]	0,606	0,064	0,004*
	PÓS	0,14 ± 0,07	0,11 ± 0,05	0,13 ± 0,08	F= 0,270	F= 2,949	F= 6,378
Amplitude médiolateral (m)	PRÉ	0,10 ± 0,05	0,11 ± 0,04	0,15 ± 0,07	0,631	0,068	0,455
	PÓS	0,12 ± 0,05	0,11 ± 0,03	0,15 ± 0,06	F= 0,234	F= 2,889	F= 0,803
Distância CM transposição (m)	PRÉ	0,29 ± 0,10	0,27 ± 0,10	0,32 ± 0,10	0,297	0,683	0,276
	PÓS	0,32 ± 0,07	0,30 ± 0,09	0,30 ± 0,07	F= 1,118	F= 0,385	F= 1,331
Velocidade CM transposição (m/s)	PRÉ	0,63 ± 0,22	0,74 ± 0,25	0,76 ± 0,23	0,051	0,212	0,188
	PÓS	0,69 ± 0,19	0,85 ± 0,24	0,75 ± 0,20	F= 4,065	F= 1,616	F= 1,742
Média velocidade (m/s)	PRÉ	0,84 ± 0,21	0,91 ± 0,22	1,01 ± 0,17	0,191	0,308	0,033*
	PÓS	0,91 ± 0,19	0,99 ± 0,23	0,95 ± 0,12	F= 1,767	F= 1,215	F= 3,733
Comprimento do passo 2 (m)	PRÉ	0,54 ± 0,07	0,57 ± 0,10	0,57 ± 0,07	0,392	0,464	0,098
	PÓS	0,54 ± 0,10	0,59 ± 0,10	0,51 ± 0,14	F= 0,750	F= 0,783	F= 2,461
Largura do passo 2 (m)	PRÉ	0,17 ± 0,03	0,17 ± 0,05	0,17 ± 0,05	0,438	0,462	0,377
	PÓS	0,19 ± 0,03	0,16 ± 0,04	0,21 ± 0,16	F= 0,613	F= 0,788	F= 1,001
Distância antes do obstáculo (m)	PRÉ	0,42 ± 0,12	0,42 ± 0,08	0,48 ± 0,12	0,252	0,036*	0,245
	PÓS	0,44 ± 0,09	0,40 ± 0,07	0,58 ± 0,30	F= 1,349	F= 3,630	F= 1,456
Distância depois do obstáculo (m)	PRÉ	0,19 ± 0,04	0,32 ± 0,33	0,23 ± 0,15	0,027*	0,258	0,249
	PÓS	0,24 ± 0,15	0,37 ± 0,39	0,44 ± 0,39	F= 5,249	F= 1,404	F= 1,439
Altura de transposição (m)	PRÉ	0,20 ± 0,04	0,21 ± 0,06	0,20 ± 0,04	0,166	0,647	0,096
	PÓS	0,19 ± 0,04	0,21 ± 0,06	0,24 ± 0,08	F= 1,993	F= 0,440	F= 2,492

Dados apresentados em média e desvio-padrão. * = p<0,05. CM = centro de massa, m= metros; s= segundos.
a=diferença entre o momento pré-intervenção do grupo educação + fisioterapia e ETCC ativa + fisioterapia.
b=diferença entre o momento pré-intervenção do grupo educação + fisioterapia e ETCC sham + fisioterapia.

MATERIAL SUPLEMENTAR

TABELA 1. Valores referentes ao Δ (valores pós-intervenção menos valores pré-intervenção) na condição de marcha normal.

VARIÁVEIS	REAL	SHAM	EDUCAÇÃO	P
Amplitude vertical (m)	0,00[-0,00-0,00]	-0,00[-0,00-0,00]#+	0,00[-0,00-0,00]	0,010*
Amplitude médiolateral (m)	0,00[-0,00-0,02]	0,00[-0,01-0,06]	0,00[-0,02-0,01]	0,629
Média velocidade (m/s)	0,00[-0,01-0,09]	0,00[-0,03-0,05]	0,00[-0,03-0,04]	0,747
Comprimento do passo 1 (m)	0,00[-0,06-0,00]	0,00[-0,03-0,03]	0,00[-0,01-0,00]	0,579
Comprimento do passo 2 (m)	0,01[0,00-0,11]	0,00[-0,01-0,02]	0,00[-0,03-0,02]	0,081
Largura do passo 1 (m)	0,00[0,00-0,01]	0,00[-0,00-0,03]	0,01[0,00-0,04]	0,409
Largura do passo 2 (m)	0,00[-0,02-0,00]	0,00[-0,02-0,02]	0,00[-0,01-0,01]	0,935
Cadência (passos/s)	0,00[-0,13-0,00]	0,00[-0,04-0,06]	-0,01[-0,07-0,04]	0,339

Dados apresentados em mediana e intervalo interquartílico. * = p<0,05. # = diferença estatisticamente significante comparando Sham vs. Educação; + = diferença estatisticamente significante comparando Sham vs. Real. m= metros; s= segundos.

TABELA 2. Valores referentes ao Δ (valores pós-intervenção menos valores pré-intervenção) na condição de marcha com dupla tarefa.

VARIÁVEIS	REAL	SHAM	EDUCAÇÃO	P
Amplitude vertical (m)	0,00 [-0,0-0,0]	-0,00 [-0,00-0,00]	0,00 [-0,00-0,00]	0,553
Amplitude médiolateral (m)	0,00 [-0,0-0,0]	0,00 [-0,02-0,01]	0,00 [-0,01-0,00]	0,881
Média velocidade (m/s)	-0,01 ± 0,14	0,05 ± 0,08	0,02 ± 0,39	0,794
Comprimento do passo 1 (m)	0,00 ± 0,08	0,01 ± 0,14	-0,03 ± 0,07	0,436
Comprimento do passo 2 (m)	0,10 ± 0,39	-0,02 ± 0,11	-0,03 ± 0,17	0,300
Largura do passo 1 (m)	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,01 ± 0,02	0,517
Largura do passo 2 (m)	0,00 ± 0,04	-0,00 ± 0,04	-0,01 ± 0,03	0,408
Cadência (passos/s)	-0,06 ± 0,26	0,14 ± 0,17	0,16 ± 0,83	0,421

Dados apresentados em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico. m= metros; s= segundos.

TABELA 3. Valores referentes ao Δ (valores pós-intervenção menos valores pré-intervenção) na condição de marcha com obstáculo.

VARIÁVEIS	REAL	SHAM	EDUCAÇÃO	P
Amplitude vertical (m)	0,00 [-0,00-0,09]	0,00 [-0,00-0,00] #+	-0,02 [-0,08-0,00]	0,009*
Amplitude médiolateral (m)	0,00 [0,00-0,06]	0,00 [-0,00[0,03]	0,00 [-0,03-0,01]	0,403
Distância CM transposição (m)	0,03 ± 0,08	0,03 ± 0,08	-0,02 ± 0,08	0,176
Velocidade CM transposição (m/s)	0,05 ± 0,12	0,10 ± 0,19	-0,00 ± 0,19	0,229
Média velocidade (m/s)	0,07 ± 0,15†	0,07 ± 0,19#	-0,07 ± 0,11	0,018*
Comprimento do passo 2 (m)	-0,00 ± 0,05	0,02 ± 0,06	-0,05 ± 0,13	0,101
Largura do passo 2 (m)	0,01 ± 0,04	-0,02 ± 0,03	0,04 ± 0,18	0,346
Distância antes do obstáculo (m)	0,02 ± 0,09	-0,01 ± 0,06	0,10 ± 0,31	0,273
Distância depois do obstáculo (m)	0,05 ± 0,16	0,04 ± 0,29	0,21 ± 0,39	0,409
Altura de transposição (m)	-0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,03 ± 0,08	0,096

Dados apresentados em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico. * = p<0,05. # = diferença estatisticamente significante comparando Sham vs. Educação; + = diferença estatisticamente significante comparando Sham vs. Real; † = diferença estatisticamente significante comparando Real vs. Educação; CM = centro de massa; m= metros; s= segundos.

TABELA 4. Valores referentes ao Δ (valores pós-intervenção menos valores pré-intervenção) das variáveis de equilíbrio.

VARIÁVEIS	REAL	SHAM	EDUCAÇÃO	P
Deslocamento ROM OA (cm)	0,00[-12,82-25,36]	11,58[-3,52-41,12]	0,00[-6,34-24,90]	0,422
Amplitude AP ROM OA (cm)	-0,01±0,04	-0,04±0,06	-0,01±0,03	0,403
Amplitude ML ROM OA (cm)	-0,00[-0,05-0,00]	0,04[0,00-0,29]	0,00[-0,16-0,10]	0,124
Desvio AP ROM OA (cm)	-0,00±0,00	-0,00±0,01	-0,00±0,00	0,432
Desvio ML ROM OA (cm)	0,00[-0,00-0,03]	0,01[0,00-0,05]	0,00[-0,00-0,017]	0,112
Deslocamento ROM OF (cm)	0,00[-12,76-35,67]	6,07[-1,47-55,72]	0,00[-5,43-16,67]	0,466
Amplitude AP ROM OF (cm)	-0,01±0,04	-0,03±0,06	-0,02±0,04	0,558
Amplitude ML ROM OF (cm)	0,00[-0,78-0,28]	-0,73[-0,97-0,01]	0,00[-0,87-0,00]	0,714
Desvio AP ROM OF (cm)	-0,00±0,00	-0,00±0,01	-0,00±0,00	0,506
Desvio ML ROM OF (cm)	1,00[0,97-1,06]	1,15[1,03-1,33]	1,08[1,00-1,10]	0,090
Deslocamento TAN OA (cm)	38,37[0,00-54,61]	56,12[3,22-60,28]	14,54[0,00-56,77]	0,541
Amplitude AP TAN OA (cm)	0,03[0,00-0,06]	0,03[-0,02-0,07]	0,00[-0,00-0,02]	0,422
Amplitude ML TAN OA (cm)	0,19[0,00-0,29]	0,25[0,03-0,33]	0,07[0,00-0,29]	0,364
Desvio AP TAN OA (cm)	-0,00±0,00	-0,00±0,01	-0,00±0,00	0,488
Desvio ML TAN OA (cm)	0,03[0,00-0,05]	0,04[0,00-0,06]	0,01[0,00-0,05]	0,393
Deslocamento TAN OF (cm)	35,01[0,00-53,42]	55,22[6,60-61,02]	14,87[0,00-59,11]	0,371
Amplitude AP TAN OF (cm)	0,03[0,00-0,07]	0,02[-0,02-0,06]	0,00[-0,00-0,02]	0,643
Amplitude ML TAN OF (cm)	0,19[0,00-0,28]	0,28[0,04-0,34]	0,08[0,00-0,31]	0,134
Desvio AP TAN OF (cm)	0,00[0,00-0,01]	0,00[-0,00-0,01]	0,00[-0,00-0,00]	0,558
Desvio ML TAN OF (cm)	0,03[0,00-0,05]	0,05[0,00-0,06]	0,01[0,00-0,05]	0,122

Dados apresentados em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartílico. ROM = Romberg; TAN= Tandem; OA = olhos abertos; OF = olhos fechados; AP = ântero-posterior; ML = médio-lateral.

REFERÊNCIAS

1. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2019;18:697–708.
2. Kang MG, Yun SJ, Shin HI, et al. Effects of robot-assisted gait training in patients with Parkinson's disease: Study protocol for a randomized controlled trial 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1109 Neurosciences. *Trials*. 2019;20.
3. Horak FB, Dimitrova D, Nutt JG. Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2005;193:504–521.
4. Chou KL, Stacy M, Simuni T, et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;51:9–16.
5. Kalia L V, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2015;386:896–912.
6. Bikson M, Grossman P, Thomas C, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*. 2016;9:641–661.
7. Woods AJ, Antal A, Bikson M, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127:1031–1048.
8. Jackson MP, Rahman A, Lafon B, et al. Animal models of transcranial direct current stimulation: Methods and mechanisms. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127:3425–3454.
9. Oliveira PCA de, Araújo TAB de, Machado DG da S, et al. Transcranial Direct Current Stimulation on Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2022;12.
10. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2006;21:1693–1702.
11. Schoellmann A, Scholten M, Wasserka B, et al. Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor processing. *Neuroimage Clin*. 2019;22.
12. Valentino F, Cosentino G, Brighina F, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study. *Movement Disorders*. 2014;29:1064–1069.
13. Ferrucci R, Cortese F, Bianchi M, et al. Cerebellar and Motor Cortical Transcranial Stimulation Decrease Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. *Cerebellum*. 2016;15:43–47.
14. Dagan M, Herman T, Harrison R, et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2018;33:642–646.
15. Schabrun SM, Lamont RM, Brauer SG. Transcranial direct current stimulation to enhance dual-task gait training in Parkinson's disease: A pilot RCT. *PLoS One*. 2016;11.
16. Liu X, Liu H, Liu Z, et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 2021;13.
17. Monteiro-Junior RS, Cevada T, Oliveira BRR, et al. We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease. *Med Hypotheses*. 2015;85:537–541.
18. Feng YS, Yang SD, Tan ZX, et al. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life Sci*. 2020;245.
19. Church FC. Review treatment options for motor and non-motor symptoms of parkinson's disease. *Biomolecules*. 2021;11.
20. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2013;12:716–726.
21. Conceição NR, Gobbi LTB, Nóbrega-Sousa P, et al. Aerobic Exercise Combined With Transcranial Direct Current Stimulation Over the Prefrontal Cortex in Parkinson Disease: Effects on Cortical Activity, Gait, and Cognition. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35:717–728.

22. Schulz KF, Altman DG, Moher D. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*.; 2010. Available at: http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/18.
23. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ, Society Brain Bank D, WClN IPJ J Hughes S E Daniel L Kilford A J Lees LA. *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases*.; 1992.
24. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Movement Disorders*. 2004;19:1020–1028.
25. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. *"MINI-MENTAL STATE" A PRACTICAL METHOD FOR GRADING THE COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR THE CLINICIAN**. Pergamon Press; 1975.
26. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL EM UMA POPULAÇÃO GERAL IMPACTO DA ESCOLARIDADE. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52:1–7.
27. Jurcak V, Tsuzuki D, Dan I. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems. *Neuroimage*. 2007;34:1600–1611.
28. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117:845–850.
29. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*. 2008;23:2129–2170.
30. Kaski D, Dominguez RO, Allum JH, Islam AF, Bronstein AM. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2014;28:1115–1124.
31. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2021;24:256–313.
32. Nascimento LR, do Carmo WA, de Oliveira GP, Arêas FZ da S, Dias FMV. Transcranial direct current stimulation provides no clinically important benefits over walking training for improving walking in Parkinson's disease: a systematic review. *J Physiother*. 2021;67:190–196.
33. Beretta VS, Vitório R, Nóbrega-Sousa P, et al. Effect of Different Intensities of Transcranial Direct Current Stimulation on Postural Response to External Perturbation in Patients With Parkinson's Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34:1009–1019.
34. Papale AE, Hooks BM. Circuit changes in motor cortex during motor skill learning. *Neuroscience*. 2018;368:283–297.
35. Pol F, Salehinejad MA, Baharlouei H, Nitsche MA. The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Transl Neurodegener*. 2021;10.
36. Mollinedo I, Cancela JM. Evaluation of the psychometric properties and clinical applications of the Timed Up and Go test in Parkinson disease: a systematic review. *J Exerc Rehabil*. 2020;16:302–312.
37. Webster JB, Darter BJ. Principles of Normal and Pathologic Gait. In: *Atlas of Orthoses and Assistive Devices*. Elsevier; 2019:49-62.e1.
38. Bueno MEB, Silva TCO da, de Souza RJ, Volpe RP, Moura FA, Smaili SM. Acute effects of transcranial direct current stimulation combined with physical therapy on the balance and gait in individuals with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023;226:107604.

39. Cabral ME, Baltar A, Borba R, et al. Transcranial direct current stimulation: Before, during, or after motor training? *Neuroreport*. 2015;26:618–622.
40. Lee SA, Kim MK. The effect of transcranial direct current stimulation combined with visual cueing training on motor function, balance, and gait ability of patients with parkinson's disease. *Medicina (Lithuania)*. 2021;57.
41. Morya E, Monte-Silva K, Bikson M, et al. Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. *J Neuroeng Rehabil*. 2019;16.
42. Vergallito A, Feroldi S, Pisoni A, Lauro LJR. Inter-Individual Variability in tDCS Effects: A Narrative Review on the Contribution of Stable, Variable, and Contextual Factors. *Brain Sci*. 2022;12.
43. Osborne JA, Botkin R, Colon-Semenza C, et al. Physical Therapist Management of Parkinson Disease: A Clinical Practice Guideline From the American Physical Therapy Association. *Phys Ther*. 2022;102.
44. Factor SA, Bennett A, Hohler AD, Wang D, Miyasaki JM. Quality improvement in neurology: Parkinson disease update quality measurement set. *Neurology*. 2016;86:2278–2283.
45. Johansson H, Hagströmer M, Grooten WJA, Franzén E. Exercise-Induced Neuroplasticity in Parkinson's Disease: A Metasynthesis of the Literature. *Neural Plast*. 2020;2020.
46. Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34:871–880.
47. Bardakan MM, Fink GR, Zapparoli L, Bottini G, Paulesu E, Weiss PH. Imaging the neural underpinnings of freezing of gait in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*. 2022;35.
48. Rahimpour S, Gaztanaga W, Yadav AP, et al. Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Invasive and Noninvasive Neuromodulation. *Neuromodulation*. 2021;24:829–842.
49. Matsuda K, Suzuki Y, Yoshikawa N, et al. *Postural flexibility during quiet standing in healthy elderly and patients with Parkinson's Disease*.; 2016.
50. D'Andréa Greve JM, Luna NMS, De Siqueira JP, Prota C, Alonso AC. Assessment of postural balance among individuals with parkinson disease with and without effects from dopaminergic medications. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93:365–371.
51. Yamamoto T, Suzuki Y, Nomura K, et al. A Classification of Postural Sway Patterns During Upright Stance in Healthy Adults and Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics*. 2011;15:997–1010.

CONCLUSÃO GERAL

Em nosso primeiro ensaio clínico, verificamos que uma sessão de ETCC anódica sobre o córtex motor primário combinada à fisioterapia não foi efetiva para melhorar a marcha e equilíbrio de indivíduos com DP. Este estudo, juntamente com os disponíveis na literatura, nos fez refletir sobre as diversas heterogeneidades que integram os estudos realizados com ETCC, em relação ao alvo de estimulação, intensidade da corrente, tempo de estimulação e número de sessões. Os parâmetros utilizados encontrados na literatura são bastante variáveis e mais estudos são necessários para chegarmos a conclusões mais precisas. Portanto, mais pesquisas são necessárias para explorar a efetividade de múltiplas sessões de ETCC em diferentes sintomas que compõem o quadro clínico desta doença tão complexa que é a DP.

Nesse sentido, realizamos um segundo ensaio clínico que investigou se dez sessões de ETCC aplicadas no córtex motor primário combinada à fisioterapia promoveria resultados positivos e adicionais na marcha e equilíbrio de indivíduos com DP. Foi verificado que dez sessões de ETCC anódica combinada à fisioterapia não foram efetivas para promover melhora da marcha e melhora adicional do equilíbrio nessa população.

Deste modo, é possível constatar que a ETCC anódica combinada à fisioterapia não apresentou nem efeito agudo (uma sessão) nem efeito cumulativo adicional à fisioterapia (em dez sessões), quando a marcha e o equilíbrio foram avaliados antes e após os protocolos de intervenção de forma instrumental, que é uma avalição completa e detalhada, definida como padrão-ouro para estes desfechos. Essa informação é bastante relevante e apresenta impacto na relação custo x efetividade do sistema público (e privado), por se tratar de uma abordagem com custo superior à fisioterapia isolada. Assim, são necessários mais estudos para definir se a técnica é efetiva para melhorar equilíbrio e marcha na DP, quais os melhores parâmetros, qual a quantidade ideal de sessões e por quanto tempo dura o efeito deste tratamento.

A contribuição desta tese para futuras pesquisas aponta na direção da aplicação de corrente anódica em mais de uma área, visto que diversas áreas cerebrais apresentam relação direta ou indireta com a execução dos movimentos, o que pode impactar positivamente nos resultados. Sendo assim, futuras pesquisas

devem investigar os efeitos clínicos da ETCC multialvos, com aplicação de protocolos estendidos (maior volume semanal) e que levem em consideração as variabilidades interindividuais em resposta à ETCC em indivíduos com DP, combinadas ou não à fisioterapia ou outras formas de exercício.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Mazzoni P, Shabbott B, Cortés JC. Motor control abnormalities in Parkinson's disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(6).
2. Kalia L V, Lang AE. Parkinson's disease. The Lancet. agosto de 2015;386(9996):896–912.
3. Olanow CW. Levodopa: Effect on cell death and the natural history of Parkinson's disease. Vol. 30, Movement Disorders. John Wiley and Sons Inc.; 2015. p. 37–44.
4. Galna B, Lord S, Burn DJ, Rochester L. Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: Impact of medication and phenotype. Movement Disorders. 1º de março de 2015;30(3):359–67.
5. Chou KL, Stacy M, Simuni T, Miyasaki J, Oertel WH, Sethi K, et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? Vol. 51, Parkinsonism and Related Disorders. Elsevier Ltd; 2018. p. 9–16.
6. Horak FB, Mancini M. Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors. Vol. 28, Movement Disorders. 2013. p. 1544–51.
7. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, Ellis TD, Giladi N, Hamilton JL, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. Vol. 18, The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group; 2019. p. 697–708.
8. Kang MG, Yun SJ, Shin HI, Kim E, Lee HH, Oh BM, et al. Effects of robot-assisted gait training in patients with Parkinson's disease: Study protocol for a randomized controlled trial 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1109 Neurosciences. Trials. 7 de janeiro de 2019;20(1).
9. Horak FB, Dimitrova D, Nutt JG. Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease. Exp Neurol. 2005;193(2):504–21.
10. Viseux FJF, Delval A, Defebvre L, Simoneau M. Postural instability in Parkinson's disease: Review and bottom-up rehabilitative approaches. Vol. 50, Neurophysiologie Clinique. Elsevier Masson s.r.l.; 2020. p. 479–87.
11. Nonnekes J, Arrogi A, Munneke MAM, van Asseldonk EHF, Nijhuis LBO, Geurts AC, et al. Subcortical structures in humans can be facilitated by transcranial direct current stimulation. PLoS One. 18 de setembro de 2014;9(9).
12. Yotnuengnit P, Bhidayasiri R, Donkhan R, Chaluaysrimuang J, Piravej K. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Plus Physical Therapy on Gait in Patients with Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. Am J Phys Med Rehabil. 1º de janeiro de 2018;97(1):7–15.
13. Costa-Ribeiro A, Maux A, Bosford T, Aoki Y, Castro R, Baltar A, et al. Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial. Dev Neurorehabil. 3 de abril de 2017;20(3):121–8.
14. Kaski D, Dominguez RO, Allum JH, Islam AF, Bronstein AM. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled study. Clin Rehabil. 8 de novembro de 2014;28(11):1115–24.
15. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloemd BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. Vol. 8, Journal of Parkinson's Disease. IOS Press; 2018. p. S3–8.
16. Dana A, Shams A, Allafan N, Bahrami A. The relationship between attention and static balance disturbance in patients with Parkinson's disease. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10072-021-05184-4
17. Nerius M, Fink A, Doblhammer G. Parkinson's disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. Acta Neurol Scand. 1º de novembro de 2017;136(5):386–92.
18. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. Vol. 124, Journal of Neural Transmission. Springer-Verlag Wien; 2017. p. 901–5.

19. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. Lancet Neurol. fevereiro de 2020;19(2):170–8.
20. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. maio de 2019;18(5):459–80.
21. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. Vol. 36, Clinics in Geriatric Medicine. W.B. Saunders; 2020. p. 1–12.
22. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Vol. 20, The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group; 2021. p. 385–97.
23. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Vol. 397, The Lancet. Elsevier B.V.; 2021. p. 2284–303.
24. Shahmoradian SH, Lewis AJ, Genoud C, Hench J, Moors TE, Navarro PP, et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes. Nat Neurosci. 1º de julho de 2019;22(7):1099–109.
25. Chahine LM, Beach TG, Brumm MC, Adler CH, Coffey CS, Mosovsky S, et al. In vivo distribution of α-synuclein in multiple tissues and biofluids in Parkinson disease. Neurology. 1º de setembro de 2020;95(9):E1267–84.
26. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 23 de março de 2017;3(1):17013.
27. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Vol. 30, Movement Disorders. John Wiley and Sons Inc; 2015. p. 1591–601.
28. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ, Society Brain Bank D, WClN IPJ J Hughes S E Daniel L Kilford A J Lees LA. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. Vol. 55, Neurosurgery, and Psychiatry. 1992.
29. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. Eur J Neurol. janeiro de 2013;20(1):16–34.
30. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. Vol. 27, European Journal of Neurology. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 27–42.
31. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Vol. 30, Movement Disorders. John Wiley and Sons Inc; 2015. p. 1591–601.
32. Cabreira V, Massano J. Parkinson's disease: Clinical review and update. Acta Med Port. 2019;32(10):661–70.
33. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. Movement Disorders. 15 de abril de 2013;28(5):668–70.
34. Fereshtehnejad SM, Postuma RB. Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression? Vol. 17, Current Neurology and Neuroscience Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
35. Visanji N, Marras C. The relevance of pre-motor symptoms in Parkinsons disease. Vol. 15, Expert Review of Neurotherapeutics. Taylor and Francis Ltd; 2015. p. 1205–17.
36. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Vol. 18, Nature Reviews Neuroscience. Nature Publishing Group; 2017. p. 435–50.
37. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. Vol. 134, Neurobiology of Disease. Academic Press Inc.; 2020.

38. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, Ellis TD, Giladi N, Hamilton JL, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. Vol. 18, The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group; 2019. p. 697–708.
39. Rahimpour S, Gaztanaga W, Yadav AP, Chang SJ, Krucoff MO, Cajigas I, et al. Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Invasive and Noninvasive Neuromodulation. Vol. 24, Neuromodulation. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 829–42.
40. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, et al. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. Vol. 2016, Parkinson's Disease. Hindawi Limited; 2016.
41. Grabli D, Karachi C, Welter ML, Lau B, Hirsch EC, Vidailhet M, et al. Normal and pathological gait: What we learn from Parkinson's disease. Vol. 83, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2012. p. 979–85.
42. Bardakan MM, Fink GR, Zapparoli L, Bottini G, Paulesu E, Weiss PH. Imaging the neural underpinnings of freezing of gait in Parkinson's disease. Vol. 35, NeuroImage: Clinical. Elsevier Inc.; 2022.
43. Sidoroff V, Raccagni C, Kaindlstorfer C, Eschlboeck S, Fanciulli A, Granata R, et al. Characterization of gait variability in multiple system atrophy and Parkinson's disease. J Neurol. 1º de maio de 2021;268(5):1770–9.
44. Muthukrishnan N, Abbas JJ, Shill HA, Krishnamurthi N. Cueing paradigms to improve gait and posture in parkinson's disease: A narrative review. Vol. 19, Sensors (Switzerland). MDPI AG; 2019.
45. Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Collins RL, Protas EJ. Gait variability in Parkinson's disease: Levodopa and walking direction. Vol. 134, Acta Neurologica Scandinavica. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 83–6.
46. Clark DJ. Automaticity of walking: Functional significance, mechanisms, measurement and rehabilitation strategies. Vol. 9, Frontiers in Human Neuroscience. Frontiers Media S. A.; 2015.
47. Debû B, de Oliveira Godeiro C, Lino JC, Moro E. Managing Gait, Balance, and Posture in Parkinson's Disease. Vol. 18, Current Neurology and Neuroscience Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
48. Li J, Yuan Y, Wang M, Zhang J, Zhang L, Jiang S, et al. Decreased interhemispheric homotopic connectivity in Parkinson's disease patients with freezing of gait: A resting state fMRI study. Parkinsonism Relat Disord. 1º de julho de 2018;52:30–6.
49. Nwogo RO, Kammermeier S, Singh A. Abnormal neural oscillations during gait and dual-task in Parkinson's disease. Vol. 16, Frontiers in Systems Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2022.
50. Scholl JL, Espinoza AI, Rai W, Leedom M, Baugh LA, Berg-Poppe P, et al. Relationships between freezing of gait severity and cognitive deficits in parkinson's disease. Brain Sci. 1º de novembro de 2021;11(11).
51. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. Movement Disorders. 15 de novembro de 2008;23(15):2129–70.
52. Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, Dibble L, Nieuwboer A, Post B, et al. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. Vol. 31, Movement Disorders. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 1342–55.
53. di Biase L, di Santo A, Caminiti ML, de Liso A, Shah SA, Ricci L, et al. Gait analysis in parkinson's disease: An overview of the most accurate markers for diagnosis and symptoms monitoring. Vol. 20, Sensors (Switzerland). MDPI AG; 2020. p. 1.

54. Muro-de-la-Herran A, García-Zapirain B, Méndez-Zorrilla A. Gait analysis methods: An overview of wearable and non-wearable systems, highlighting clinical applications. Vol. 14, Sensors (Switzerland). 2014. p. 3362–94.
55. Baron EI, Miller Koop M, Streicher MC, Rosenfeldt AB, Alberts JL. Altered kinematics of arm swing in Parkinson's disease patients indicates declines in gait under dual-task conditions. Parkinsonism Relat Disord. 1º de março de 2018;48:61–7.
56. Dicharry J. Kinematics and kinetics of gait: From lab to clinic. Vol. 29, Clinics in Sports Medicine. 2010. p. 347–64.
57. Webster JB, Darter BJ. Principles of Normal and Pathologic Gait. Em: Atlas of Orthoses and Assistive Devices. Elsevier; 2019. p. 49-62.e1.
58. Bronte-Stewart HM, Minn AY, Rodrigues K, Buckley EL, Nashner LM, Bronte-Stewart HM. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy.
59. Qu X, Nussbaum MA. Evaluation of the roles of passive and active control of balance using a balance control model. J Biomech. 25 de agosto de 2009;42(12):1850–5.
60. Horak FB. Postural orientation and equilibrium: What do we need to know about neural control of balance to prevent falls? Em: Age and Ageing. 2006.
61. Horak FB, Wrisley DM, Frank J. The balance evaluation systems test (BESTest) to differentiate balance deficits. Phys Ther. maio de 2009;89(5):484–98.
62. Simoneau M, Corbeil P. The effect of time to peak ankle torque on balance stability boundary: Experimental validation of a biomechanical model. Exp Brain Res. agosto de 2005;165(2):217–28.
63. Ivanenko Y, Gurfinkel VS. Human postural control. Vol. 12, Frontiers in Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2018.
64. Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. Vol. 28, Movement Disorders. 2013. p. 1474–82.
65. Feng YS, Yang SD, Tan ZX, Wang MM, Xing Y, Dong F, et al. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. Vol. 245, Life Sciences. Elsevier Inc.; 2020.
66. Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Protas EJ. Relationship of falls and fear of falling to activity limitations and physical inactivity in parkinson's disease. J Aging Phys Act. 1º de abril de 2015;23(2):187–93.
67. Nero H, Franzén E, Ståhle A, Wallén MB, Hagströmer M. Long-Term Effects of Balance Training on Habitual Physical Activity in Older Adults with Parkinson's Disease. Parkinsons Dis. 2019;2019.
68. Pelicioni PHS, Menant JC, Latt MD, Lord SR. Falls in parkinson's disease subtypes: Risk factors, locations and circumstances. Int J Environ Res Public Health. 1º de junho de 2019;16(12).
69. Visser M, Marinus J, Bloem BR, Kisjes H, van den Berg BM, van Hilten JJ. Clinical Tests for the Evaluation of Postural Instability in Patients with Parkinson's Disease. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84(11):1669–74.
70. Munhoz RP, Teive HA. Pull test performance and correlation with falls risk in Parkinson's disease. Arq Neuropsiquiatr. 2014;72(8):587–91.
71. Myers AM, Fletcher PC, Myers AH, Sherk W. Discriminative and Evaluative Properties of the Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES [Internet]. 1998;53(4):287–94. Disponível em: https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/53A/4/M287/592695
72. Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams J, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. Can J Public Health. 1992;83(2):7–11.
73. Tinetti ME. Performance-Oriented Assessment of Mobility Problems in Elderly Patients. J Am Geriatr Soc. 1986;34(2):119–26.

74. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. Arch Phys Med Rehabil. junho de 1986;67(6):387–9.
75. Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional Reach: A New Clinical Measure of Balance. J Gerontol. 1º de novembro de 1990;45(6):M192–7.
76. Nardone A, Schieppati M. Balance in Parkinson’s disease under static and dynamic conditions. Movement Disorders. setembro de 2006;21(9):1515–20.
77. Raymakers JA, Samson MM, Verhaar HJJ. The assessment of body sway and the choice of the stability parameter(s). Gait Posture. 2005;21(1):48–58.
78. Mancini M, Carlson-Kuhta P, Zampieri C, Nutt JG, Chiari L, Horak FB. Postural sway as a marker of progression in Parkinson’s disease: A pilot longitudinal study. Gait Posture. julho de 2012;36(3):471–6.
79. Díaz S, Stephenson JB, Labrador MA. Use of wearable sensor technology in gait, balance, and range of motion analysis. Vol. 10, Applied Sciences (Switzerland). MDPI AG; 2020.
80. Dong J, Cui Y, Li S, Le W. Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson’s Disease. Curr Neuropharmacol. 2016;14:339–55.
81. Turcano P, Mielke MM, Bower JH, Parisi JE, Cutsforth-Gregory JK, Ahlskog JE, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease A population-based cohort study. Neurology. 11 de dezembro de 2018;91(24):E2238–43.
82. Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson’s disease (PD MED): A large, open-label, pragmatic randomised trial. The Lancet. 27 de setembro de 2014;384(9949):1196–205.
83. Sterling NW, Cusumano JP, Shaham N, Piazza SJ, Liu G, Kong L, et al. Dopaminergic modulation of arm swing during gait among Parkinson’s disease patients. J Parkinsons Dis. 2015;5(1):141–50.
84. Sharma VD, Patel M, Miocinovic S. Surgical Treatment of Parkinson’s Disease: Devices and Lesion Approaches. Vol. 17, Neurotherapeutics. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1525–38.
85. Artusi CA, Lopiano L, Morgante F. Deep brain stimulation selection criteria for parkinson’s disease: Time to go beyond capsit-pd. Vol. 9, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2020. p. 1–14.
86. Chiken S, Nambu A. Mechanism of Deep Brain Stimulation. The Neuroscientist. 17 de junho de 2016;22(3):313–22.
87. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson’s Disease. N Engl J Med [Internet]. 2006;355:896–908. Disponível em: www.nejm.org
88. França C, Carra RB, Diniz JM, Munhoz RP, Cury RG. Deep brain stimulation in Parkinson’s disease: state of the art and future perspectives. Arq Neuropsiquiatr. 1º de maio de 2022;80:105–15.
89. Lange M, Mauerer J, Schlaier J, Janzen A, Zeman F, Bogdahn U, et al. Underutilization of deep brain stimulation for Parkinson’s disease? A survey on possible clinical reasons. Acta Neurochir (Wien). 1º de maio de 2017;159(5):771–8.
90. Lachenmayer ML, Mürset M, Antih N, Debove I, Muellner J, Bompart M, et al. Subthalamic and pallidal deep brain stimulation for Parkinson’s disease—meta-analysis of outcomes. NPJ Parkinsons Dis. 1º de dezembro de 2021;7(1).
91. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson’s Disease with Early Motor Complications. New England Journal of Medicine [Internet]. 14 de fevereiro de 2013;368(7):610–22. Disponível em: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1205158
92. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. Vol. 15, Nature Reviews Neurology. Nature Publishing Group; 2019. p. 234–42.

93. Keus SHJ, Bloem BR, Hendriks EJM, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. Vol. 22, Movement Disorders. 2007. p. 451–60.
94. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. Vol. 12, The Lancet Neurology. 2013. p. 716–26.
95. Monteiro-Junior RS, Cevada T, Oliveira BRR, Lattari E, Portugal EMM, Carvalho A, et al. We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease. Med Hypotheses. 1º de novembro de 2015;85(5):537–41.
96. Church FC. Review treatment options for motor and non-motor symptoms of parkinson's disease. Vol. 11, Biomolecules. MDPI; 2021.
97. Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L, Pelosin E. Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. Parkinsonism Relat Disord. 1º de janeiro de 2016;22:S60–4.
98. Factor SA, Bennett A, Hohler AD, Wang D, Miyasaki JM. Quality improvement in neurology: Parkinson disease update quality measurement set. Neurology. 14 de junho de 2016;86(24):2278–83.
99. Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, Keus SHJ, van Nimwegen M, Bloem BR, et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. Vol. 34, Neurorehabilitation and Neural Repair. SAGE Publications Inc.; 2020. p. 871–80.
100. Osborne JA, Botkin R, Colon-Semenza C, Deangelis TR, Gallardo OG, Kosakowski H, et al. Physical Therapist Management of Parkinson Disease: A Clinical Practice Guideline From the American Physical Therapy Association. Vol. 102, Physical Therapy. Oxford University Press; 2022.
101. Conceição NR, Gobbi LTB, Nóbrega-Sousa P, Orcioli-Silva D, Beretta VS, Lirani-Silva E, et al. Aerobic Exercise Combined With Transcranial Direct Current Stimulation Over the Prefrontal Cortex in Parkinson Disease: Effects on Cortical Activity, Gait, and Cognition. Neurorehabil Neural Repair. 1º de agosto de 2021;35(8):717–28.
102. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. Vol. 9, Brain Stimulation. Elsevier Inc.; 2016. p. 641–61.
103. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. Vol. 127, Clinical Neurophysiology. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 1031–48.
104. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). Vol. 128, Clinical Neurophysiology. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 56–92.
105. Jackson MP, Rahman A, Lafon B, Kronberg G, Ling D, Parra LC, et al. Animal models of transcranial direct current stimulation: Methods and mechanisms. Vol. 127, Clinical Neurophysiology. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 3425–54.
106. Oliveira PCA de, Araújo TAB de, Machado DG da S, Rodrigues AC, Bikson M, Andrade SM, et al. Transcranial Direct Current Stimulation on Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol. 10 de janeiro de 2022;12.
107. Begemann MJ, Brand BA, C¨určić-Blake B, Aleman A, Sommer IE. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: A meta-Analysis. Vol. 50, Psychological Medicine. Cambridge University Press; 2020. p. 2465–86.
108. Miniussi C, Harris JA, Ruzzoli M. Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. Vol. 37, Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2013. p. 1702–12.
109. Doruk D, Gray Z, Bravo GL, Pascual-Leone A, Fregni F. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. Neurosci Lett. 7 de outubro de 2014;582:27–31.

110. Biundo R, Weis L, Fiorenzato E, Gentile G, Giglio M, Schifano R, et al. Double-blind randomized trial of t-DCS versus sham in Parkinson patients with mild cognitive impairment receiving cognitive training. Vol. 8, Brain Stimulation. Elsevier Inc.; 2015. p. 1223–5.
111. Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, Martí MJ, Sala-Llonch R, Compta Y, et al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. Brain Stimul. janeiro de 2013;6(1):16–24.
112. Ruggiero F, Dini M, Cortese F, Vergari M, Nigro M, Poletti B, et al. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation over the Cerebellum Enhances Sadness Recognition in Parkinson's Disease Patients: a Pilot Study. Cerebellum. 1º de abril de 2022;21(2):234–43.
113. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(10):1105–11.
114. Vergallito A, Feroldi S, Pisoni A, Lauro LJR. Inter-Individual Variability in tDCS Effects: A Narrative Review on the Contribution of Stable, Variable, and Contextual Factors. Vol. 12, Brain Sciences. MDPI; 2022.
115. Morya E, Monte-Silva K, Bikson M, Esmaeilpour Z, Biazoli CE, Fonseca A, et al. Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. Vol. 16, Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. BioMed Central Ltd.; 2019.
116. Baxter BS, Edelman BJ, Sohrabpour A, He B. Anodal transcranial direct current stimulation increases bilateral directed brain connectivity during motor-imagery based brain-computer interface control. Front Neurosci. 7 de dezembro de 2017;11(DEC).
117. Gaxiola-Tirado JA, Rodríguez-Ugarte M, Iáñez E, Ortiz M, Gutiérrez D, Azorín JM. The Effect of tDCS on EEG-Based Functional Connectivity in Gait Motor Imagery. Em: Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics). Springer Verlag; 2019. p. 3–10.
118. Sankarasubramanian V, Cunningham DA, Potter-Baker KA, Beall EB, Roelle SM, Varnerin NM, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Targeting Primary Motor Versus Dorsolateral Prefrontal Cortices: Proof-of-Concept Study Investigating Functional Connectivity of Thalamocortical Networks Specific to Sensory-Affective Information Processing. Brain Connect. 1º de abril de 2017;7(3):182–96.
119. Lefebvre S, Dricot L, Laloux P, Desfontaines P, Evrard F, Peeters A, et al. Increased functional connectivity one week after motor learning and tDCS in stroke patients. Neuroscience. 6 de janeiro de 2017;340:424–35.
120. Farzan F, Vernet M, Shafi MMD, Rotenberg A, Daskalakis ZJ, Pascual-Leone A. Characterizing and modulating brain circuitry through transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. Vol. 10, Frontiers in Neural Circuits. Frontiers Media S.A.; 2016.
121. Hill AT, Fitzgerald PB, Hoy KE. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings from Healthy and Neuropsychiatric Populations. Vol. 9, Brain Stimulation. Elsevier Inc.; 2016. p. 197–208.
122. Yan J, Wei Y, Wang Y, Xu G, Li Z, Li X. Use of functional near-infrared spectroscopy to evaluate the effects of anodal transcranial direct current stimulation on brain connectivity in motor-related cortex. J Biomed Opt. 20 de abril de 2015;20(4):046007.
123. Papale AE, Hooks BM. Circuit changes in motor cortex during motor skill learning. Vol. 368, Neuroscience. Elsevier Ltd; 2018. p. 283–97.
124. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. Movement Disorders. outubro de 2006;21(10):1693–702.

125. Cosentino G, Valentino F, Todisco M, Alfonsi E, Davì R, Savettieri G, et al. Effects of more-affected vs. Less-affected motor cortex tDCS in Parkinson's disease. Front Hum Neurosci. 12 de junho de 2017;11.
126. Salimpour Y, Mari ZK, Shadmehr R. Altering effort costs in Parkinson's disease with noninvasive cortical stimulation. Journal of Neuroscience. 2 de setembro de 2015;35(35):12287–302.
127. Schoellmann A, Scholten M, Wasserka B, Govindan RB, Krüger R, Gharabaghi A, et al. Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor processing. Neuroimage Clin. 1º de janeiro de 2019;22.
128. Valentino F, Cosentino G, Brighina F, Pozzi NG, Sandrini G, Fierro B, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study. Movement Disorders. 2014;29(8):1064–9.
129. Verheyden G, Purdey J, Burnett M, Cole J, Ashburn A. Immediate effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and functional mobility in Parkinson's disease. Vol. 28, Movement Disorders. 2013. p. 2040–1.
130. Ferrucci R, Cortese F, Bianchi M, Pittera D, Turrone R, Bocci T, et al. Cerebellar and Motor Cortical Transcranial Stimulation Decrease Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. Cerebellum. 1º de fevereiro de 2016;15(1):43–7.
131. Dagan M, Herman T, Harrison R, Zhou J, Giladi N, Ruffini G, et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. Movement Disorders. 1º de abril de 2018;33(4):642–6.
132. Liu X, Liu H, Liu Z, Rao J, Wang J, Wang P, et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 13, Frontiers in Aging Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2021.
133. de Paz RH, Serrano-Muñoz D, Pérez-Nombela S, Bravo-Esteban E, Avendaño-Coy J, Gómez-Soriano J. Combining transcranial direct-current stimulation with gait training in patients with neurological disorders: A systematic review. Vol. 16, Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. BioMed Central Ltd.; 2019.

-

APÊNDICES

Apêndice A.

Protocolo de intervenção fisioterapêutica

EQUILÍBRIO

• Em uma superfície instável:

1. Romberg, com olhos abertos/olhos fechados em base estreita, mantidos por 30 segundos cada.

2. Romberg, flexionando os joelhos, trocando a bola de mãos à frente do corpo.

3. Romberg, realizando flexão plantar do tornozelo enquanto passa a bola de uma mão para a outra acima da cabeça.

4. Romberg, flexionando os joelhos, trocando a bola de mãos à frente do corpo; intercalado com flexão plantar do tornozelo enquanto passa a bola de uma mão para a outra acima da cabeça.

5. Romberg, realizando passo lateral no solo com transferência de peso

• 1 minuto de descanso.

6. Tandem, olhos abertos/olhos fechados, bilateral, mantidos por 30 segundos cada.

7. Tandem, realizando transferência de peso entre membros inferiores, levando bola a frente do corpo (quando peso está no MI à frente) e acima da cabeça (quando peso está no MI posicionado atrás).

8. Tandem, realizando flexão de joelhos enquanto leva a bola em direção ao chão, e extensão de joelhos quando leva bola em direção ao teto.

9. Tandem, realizando rotação de tronco bilateral segurando a bola.

10. Tandem, realizando transferência de peso associado a passagem para posição unipodal, tirando MI posicionado à frente do apoio e trazendo em direção a bola

• 1 minuto de descanso.

11. Unipodal, dando passo à frente (em frente à espuma), passo lateral (ao lado da espuma) e passo para trás (atrás da espuma) associado a membros superiores levando a bola à frente, ao lado e para cima.

12. Unipodal, deslizando um MI para frente e para trás (movimento pêndulo) e depois fazendo movimento circular (sentido horário) bilateralmente

• 1 minuto de descanso.

MARCHA

Circuito 1:

1. Na escada horizontal, caminhar começando com a perna direita ou esquerda, enquanto faz somas de 3 em 3.
2. Em bambolês, batendo no joelho contralateral enquanto nomeia cores e animais.
3. Superar obstáculos em diferentes alturas.
4. Caminhar em linha reta, contornar obstáculo e retornar ao início.

• 1 minuto de descanso.

Circuito 2:

1. Posicionado lateralmente à escada horizontal, realizando passos anteriores associados ao giro.
2. No bambolê, permanecer em uma perna por 5 segundos e depois colocar o membro inferior no bambolê determinado.
3. Superar obstáculos em diferentes alturas, através de passos laterais.
4. Caminhar em linha reta, contornar obstáculo e retornar ao início, enquanto realiza subtrações de 4 em 4.

• 1 minuto de descanso.

APÊNDICE B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua associada à fisioterapia na melhora do equilíbrio e marcha de indivíduos com doença de Parkinson: ensaio clínico aleatório”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **“Efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua associada à fisioterapia na melhora do equilíbrio e marcha de indivíduos com doença de Parkinson: ensaio clínico aleatório”**, a ser realizada no **“**Centro de Educação Física e Esporte - CEFE’’, localizado na Universidade Estadual de Londrina, Rodovia Celso Garcia Cid - PR 445 Km 380 – Londrina, Paraná. O objetivo da pesquisa é verificar a efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua associada à fisioterapia sobre o equilíbrio e a marcha em pacientes com doença de Parkinson. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: inicialmente será realizada uma avaliação composta pelos seguintes testes e instrumentos: Escala de Estadiamento de Hoehn e Yahr modificada (H&Y), Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Movement Disorders Society - Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (MDS – UPDRS) e avaliação do equilíbrio e da marcha normal, marcha associada à tarefa cognitiva e marcha ultrapassando obstáculo. Após sorteio dos grupos e avaliação inicial, serão realizadas dez sessões de uma das seguintes opções: 1) eletroestimulação transcraniana por corrente contínua sobre as áreas cerebrais responsáveis pelos movimentos corporais durante 20 minutos + fisioterapia, 2) estimulação transcraniana por corrente contínua sham durante 20 minutos + fisioterapia ou 3) Palestra sobre os sintomas da doença de Parkinson com duração de 20 minutos + fisioterapia. Após esses 20 minutos, todos os grupos realizarão um protocolo de intervenção fisioterápica com duração de 60 minutos e frequência de três vezes na semana, totalizando as dez sessões, com exercícios que objetivam a melhora do equilíbrio e da marcha. Ao término do protocolo será realizada avaliação final para mensuração dos dados. Garantimos que caso o Grupo 1 apresente melhora significativa em relação aos outros dois grupos, a estimulação elétrica será ofertada aos participantes dos demais grupos

pelo mesmo período de tempo ofertado ao Grupo 1. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade.

Esclarecemos ainda, que o(a) senhor(a) não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa (transporte para o local da avaliação) serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação.

Os benefícios esperados são a melhora do equilíbrio e da marcha. Quanto aos riscos, tanto os procedimentos de avaliação quanto a estimulação transcraniana e a fisioterapia não apresentam riscos previsíveis aos sujeitos e diante qualquer eventualidade que possa acontecer serão tomadas todas as providências cabíveis pela coordenadora do projeto para a rápida e eficaz resolução do problema.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar **Profa Dra Suhaila Smaili Santos (responsável pela pesquisa),** Rua Luiz Natal Bonin, nº. 580, casa 26, Fones : 3321-5870 / 9979-2828 – e-mail: suhaila@uel.br), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao(à) senhor(a).

Londrina, 25 de abril de 2022.

Pesquisador Responsável

RG: 21.878.044-8

_____,
tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica):_____

Data:_____

ANEXOS

ANEXO A

Normas para submissão na revista *Neurorehabilitation and Neural Repair*

Preparing your manuscript for submission

4.1 Formatting

An important goal of *NNR* is to foster communication between the basic and clinical research communities whose work is relevant to recovery from neural injury. Therefore, basic science articles should include sufficient explanatory information in the Introduction and elsewhere to permit reading by clinicians, and vice versa. All abbreviations and jargon terms should be defined and kept to a minimum. Other than very common measurement tools, such as the Fugl-Meyer Assessment (F-M), do not use more than 4 abbreviations for names and phrases in the text. Most non-experts cannot hold more than 4 unfamiliar terms in mind over the course of an article.

The preferred format for the text and tables of your manuscript is Word Doc and must be prepared following the formatting instructions below. Please ensure uploaded manuscript files can be edited.

All submissions should be:

- US English
- double spaced, single column
- 12 point Arial, Times or Times New Roman font
- 2.5 cm (1 inch) margins

Do not include line numbers or page numbers, as the system automatically adds these to the PDF generated for reviewers.

4.2 Organization of text

1. the title of the article;
2. the names, highest degrees, and full affiliations of all authors;
3. the name, mailing address, email address, and telephone number of the corresponding author to whom proofs and reprint requests should be addressed;
4. word count of the text and the number of figures and tables in the article; and
5. a running title that should not exceed 42 letters and spaces, in the upper right corner.

Abstract: Abstracts may contain up to 250 words and structured with the following subheadings: Background, Objective, Methods, Results, Conclusions. Do not simply repeat the Results in the Conclusions – state what was learned and what needs to be done next. If the study is a clinical trial, include the registry number at the end of the Abstract. It is not included in the word limit (see Section 2.7).

Key Words: Up to 6 key words or terms from MeSH terms in PubMed should be included for use by referencing sources. If you wish to have your paper cited, choose the best terms (http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).

Headings in the text should appear as follows in bold and italics (please use subheadings as needed): Introduction, Methods, Results, Discussion, and Conclusions/Implications (if not repeating what has been stated).

The Introduction should briefly explain why you have undertaken the study/review. Explain how the study addresses an important problem. What is novel, what is incremental? State your objectives and the hypotheses that are to be tested. Use only the most critical and best studies as references.

The Methods should define the participants, how and why they were chosen, the tools you used, and their reliability and validity for your population, and how you examined your hypotheses. Include how the sample size was determined and how randomization was performed, when applicable. State your primary and secondary outcome measurements and why you chose these. Explain how anonymizing was carried out, when applicable. Justify your statistical methods for primary and secondary analyses. When relevant, the Methods must include a statement that the project was approved by an authorized institutional human research review board or institutional animal research authority.

The Results should include recruitment, baseline data, the number of participants that were in each analysis, the pre-specified statistical comparisons between groups before the analyses of pre- vs post-test results within groups, corrections for multiple comparisons, and adverse events.

The Discussion should interpret the Results, including adjusted analyses, within the hypotheses and potential biases and confounders of the Methods. What is the generalizability of the data? The rationale and significance of the reported research should be explained in terms of its relevance to recovery of neurologic function.

Implications or Conclusions may be added. Latitude to briefly consider the clinical implications of basic research findings is permitted here. Clinical researchers may use this section to suggest what clinical and basic science advances are needed to move the clinical research forward toward value for patients.

Acknowledgments: Acknowledgments should be made at the end of the text. List the agency and number for grant support. Limit personal acknowledgments. Disclosure of any commercial interest of the authors relevant to the subject of the manuscript should follow.

Individuals who provided writing assistance, e.g. from a specialist communications company, do not qualify as authors and so should be included in the Acknowledgements section. Authors must disclose any writing assistance – including the individual's name, company and level of input – and identify the entity that paid for this assistance. It is not necessary to disclose use of language-polishing services. Acknowledgements should appear first at the end of your article prior to your Declaration of Conflicting Interests (if applicable), any notes and your References.

4.3 Artwork, figures and other graphics

For guidance on the preparation of illustrations, pictures and graphs in electronic format, please visit SAGE's Manuscript Submission Guidelines.

Figures supplied in color will appear in color online regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. For specifically requested color

reproduction in print, you will receive information regarding the costs from SAGE after receipt of your accepted article. The fee is $500 per image.

NNR is the official journal of the American Society of Neurorehabilitation. If you are a member of the American Society of Neurorehabilitation and you are the corresponding author, you are eligible to receive one page of color in print at no charge. You must identify yourself as a member of ASNR at time of submission, by checking the box and providing your member ID. Please identify in your cover letter which figure(s) you wish to appear in color. Any figures beyond one page that you wish to print in color will be charged at the rate of $500 per image.

Tables:

All tables must have a title, be self-explanatory, and supplement (not duplicate) the text. All abbreviations should be defined. Tables should be placed at the end of the file, following text and references, with callouts for each in the text. Elements in tables should be separated by tabs, not cells or lines.

Figures:

High-resolution figures must be uploaded as separate electronic files, with callouts for each in the text. Each figure must be labeled, include a short title, and brief legend. All abbreviations should be defined. Acceptable file formats for figures include TIFF, EPS, and JPEG, and PDF Microsoft Application Files are acceptable for vector art (line art). Figures must be at least 300 dpi for good print quality. This will permit minor revisions to be made in press without the need for authors to remake figures.

All randomized clinical trials must include a CONSORT flow diagram of subject progress through the phases of the trial, as well as meet the CONSORT checklist of items to be included when reporting a randomized trial (http://www.consort-statement.org/) (see Section 2.7).

4.4 Supplemental material

This journal is able to host additional materials online (e.g. datasets, podcasts, videos, images etc.) alongside the full-text of the article. For more information please refer to our guidelines on submitting supplemental files.

4.5 Reference style

Please note the reference limits in the Article Types section above. *NNR* adheres to the AMA Manual of Style. View the guide here to ensure your manuscript conforms to this style.

If you use EndNote to manage references, you can download the JAMA style.

4.6 English language editing services

Authors seeking assistance with English language editing, translation, or figure and manuscript formatting to fit the journal's specifications should consider using SAGE Language Services. Visit SAGE Language Services on our Journal Author Gateway for further information.

ANEXO B

Parecer do comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA - UEL

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA ASSOCIADA À FISIOTERAPIA NA MELHORA DO EQUILÍBRIO E MARCHA DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON: ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO

Pesquisador: Suhaila Mahmoud Smaili Santos

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 57754522.1.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Progr. de Pós-Grad. em Ciências da Reabilitação

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.457.890

Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas foram elencadas do documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1903426.pdf de 30/05/2022.

Resumo:

Introdução: A doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa clinicamente caracterizada pelos sintomas motores cardinais: bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural. Esses déficits motores podem levar a alterações da marcha, déficits de equilíbrio e perda da independência funcional, gerando impacto direto na qualidade de vida dessa população. O tratamento da DP se dá primariamente através de

medicamentos, contudo, a partir de determinado período a medicação perde efetividade e ocorre uma piora nos sintomas. Nesse sentido, é contínua a busca por tratamentos não medicamentosos que atuem de forma positiva nos sintomas da DP. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) surge como possibilidade de tratamento para a DP, com resultados promissores na melhora dos sintomas. Entretanto, há necessidade do

estabelecimento de parâmetros consistentes entre os estudos. Objetivo: Verificar a efetividade da ETCC associada à fisioterapia na melhora do equilíbrio e marcha em indivíduos com DP. Métodos: Trata-se de um ensaio clínico aleatório, em que os participantes serão randomizados em três grupos: 1) ETCC real + fisioterapia; 2) ETCC placebo + fisioterapia; 3) Palestra educacional +

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 86.057-970
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br

fisioterapia. No grupo 1, será aplicada corrente de intensidade de 2 mA por 20 minutos, com eletrodo anódico posicionado no córtex motor primário (C3,CZ,C4) e o eletrodo catódico sobre a região supraorbital. Após os 20 minutos iniciais, serão realizados exercícios fisioterapêuticos com objetivo de melhora do equilíbrio e marcha, com terapias de 60 minutos e frequência de 3 vezes por semana, totalizando dez sessões. No grupo 2, os procedimentos iniciais para aplicação da corrente serão semelhantes ao grupo 1, assim, serão realizadas dez sessões de estimulação, com frequência de três vezes por semana, entretanto, a corrente elétrica será aplicada apenas nos 30 segundos iniciais e no período restante o aparelho se manterá desligado, mantendo uma luz acesa.

Imediatamente após a estimulação placebo, os indivíduos serão submetidos ao programa de intervenção fisioterápico (mesmo programa descrito para o grupo 1). Já o grupo 3, participará de palestras educacionais com duração de 20 minutos, com temas relacionados a doença de Parkinson, como equilíbrio, sono, nutrição, entre outros. Imediatamente após a palestra, os indivíduos serão submetidos ao programa de intervenção

fisioterápico (mesmo programa descrito no grupo 1 e 2). Os sujeitos serão avaliados nos momentos pré e pós intervenção, sempre por um mesmo avaliador, no período "on" da medicação, através dos seguintes instrumentos: Avaliação do equilíbrio estático e análise cinemática da marcha (sistema Optitrack).

Resultados esperados: Espera-se com esta intervenção, obter melhora dos desfechos equilíbrio e marcha para os três grupos,

com maior magnitude de mudança para o grupo 1.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos indivíduos com diagnóstico médico de doença de Parkinson idiopática, segundo os critérios do Banco de Cérebro de Londres23, acima de 50 anos, não institucionalizados, com escore no Mini Mental maior ou igual a 24, com estadiamento da doença entre 1,5 a 3,0 de acordo com a escala de Hoehn & Yarh modificada, que aceitem participar do estudo e assinem o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão consistirão na associação de outras doenças neurológicas, déficits cognitivos ou de compreensão que comprometam a coleta de dados, dependência para deambulação, alteração na medicação durante o estudo e/ou indivíduos com implantes cerebrais de clipes metálicos.

Objetivo da Pesquisa:

As informações apresentadas foram elencadas do documento

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1903426.pdf de 30/05/2022.
Objetivo Primário:
Verificar a efetividade da ETCC na melhora do equilíbrio e marcha de indivíduos com doença de Parkinson

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
As informações apresentadas foram elencadas do documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1903426.pdf de 30/05/2022.
Riscos:
Por se tratar de técnicas inócuas, a intervenção não apresenta riscos aos indivíduos praticantes. Cada indivíduo terá um terapeuta o auxiliando nas atividades propostas, de modo a ser uma sessão diretamente supervisionada, mesmo se tratando de uma intervenção em grupo.
Benefícios:
Espera-se com esta intervenção, obter melhora dos desfechos equilíbrio e marcha para os dois grupos, com maior magnitude de mudança para o grupo 1. Assim, a execução do presente projeto de pesquisa fornecerá resultados que contribuirão para a literatura científica da área demonstrando que a ETCC pode ser considerada um complemento ao tratamento fisioterápico, o que é muito interessante devido ao seu baixo custo, portabilidade
e segurança.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Trata-se de um projeto vinculado ao programa de pós-graduação da Ciências da Reabilitação bem redigido e fundamentado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Apresentou folha de rosto devidamente preenchida e assinada.
Apresentou declaração do HU para realização da pesquisa.
Não apresentou o termo de sigilo e confidencialidade assinado
Apresentou TCLE necessitando de alguns ajustes.
Apresentou os instrumentos de coleta de dados.
A coleta de dados está prevista para 04/07/2022.
O orçamento é de R$ 680,00 e será custeado pela própria pesquisadora.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
As pendências apontadas em parecer anterior foram atendidas, recomenda-se aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresenta-Lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção;
- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1903426.pdf	30/05/2022 22:05:00		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOC_PLATAFORMA_BRASIL_ajustes_2.docx	30/05/2022 22:04:38	Suhaila Mahmoud Smaili Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_sigilo_e_confidencialidade.docx	25/04/2022 11:27:23	Suhaila Mahmoud Smaili Santos	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_ECR_DOC_ajustes.docx	25/04/2022	Suhaila Mahmoud	Aceito

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ECR_DOC_ajustes.docx	11:25:38	Smaili Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerHU.pdf	11/04/2022 17:35:57	Suhaila Mahmoud Smaili Santos	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_assinada.pdf	10/03/2022 16:14:40	Suhaila Mahmoud Smaili Santos	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

LONDRINA, 09 de Junho de 2022

Assinado por:
Adriana Lourenço Soares Russo
(Coordenador(a))