



UNIVERSIDADE
ESTADUAL de LONDRINA

MARIA EDUARDA BRANDÃO BUENO

**EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA AGUDA SOBRE ASPECTOS
MOTORES E NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON**

Londrina
2017

MARIA EDUARDA BRANDÃO BUENO

**EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA AGUDA SOBRE ASPECTOS
MOTORES E NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina - UEL e Universidade Norte do Paraná - UNOPAR), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Suhaila Mahmoud Smali Santos.

Londrina
2017

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 AGUDA SOBRE ASPECTOS MOTORES E NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON / MARIA EDUARDA BRANDÃO BUENO. - Londrina, 2017.
68 f. : il.

Orientador: SUHAILA MAHMOUD SMAILI SANTOS.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2017.

Inclui bibliografia.

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

MARIA EDUARDA BRANDÃO BUENO

**EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA AGUDA SOBRE ASPECTOS MOTORES E
NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON**

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

BANCA EXAMINADORA

Profa.Dra. Suhaila Mahmoud Smaili Santos
Orientadora
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Edson Lopes Lavado
Componente da Banca
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Alexandre Hideki Okano
Componente da Banca
Universidade Federal do Rio Grande do Norte -
UFRN

Londrina, 15 de dezembro de 2017.

Dedico esta dissertação à minha família, amigos,
pacientes e orientadora pelo apoio e incentivo
que foram essenciais para a construção
desse longo caminho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, professora Dra. Suhaila Mahmoud Smaili Santos, pela confiança à mim depositada e pela oportunidade de realizar meu mestrado nesses dois anos. Foram muitos anos trabalhando juntas para chegar à esse momento, e tive a oportunidade de aprender e crescer a cada dia com alguém que sempre tive como exemplo e tanto admiro.

Ao professor Dr. Alexandre Hideki Okano, pela parceria enriquecedora na elaboração do projeto, e ao professor Dr. Edson Lopes Lavado, pela disponibilidade, e por partilhar seu conhecimento e experiência profissional.

À toda minha família, especialmente meus pais Osvaldo Bueno de Oliveira e Andrea Dias Brandão Bueno e irmão João Vitor Brandão Bueno, que sempre me apoiaram, me ensinaram os valores da vida e me deram a base e estrutura necessária para a construção desse caminho.

Às amigas Marcelle Brandão Terra, Natália Mariano Barboza e Isabela Andreino de Almeida, com quem dividi intensamente esse processo, pela amizade, carinho, apoio e companheirismo.

Ao meu amigo Luiz Inácio do Nascimento Neto, que foi um presente da minha coleta, por acrescentar muito em todas as etapas, pela parceria, pela ajuda e por dividir seu conhecimento comigo.

Ao Alexandre Fraga, aos meus queridos amigos da faculdade e amigas do NPF, pela amizade, apoio, parceria e por alegrarem a minha vida.

À todos do grupo de pesquisa em fisioterapia neurofuncional (GPFIN), em especial aos alunos da linha ETCC, pela dedicação e apoio durante as etapas deste estudo.

À todos os pacientes do GPFIN, pela colaboração e confiança depositada.

À todos que participaram da minha vida acadêmica e colaboraram para minha formação pessoal e profissional.

“Foi o tempo que dedicastes à tua rosa que a
fez tão importante”

Antoine de Saint-Exupéry

BUENO, Maria Eduarda Brandão. **Efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua aguda sobre aspectos motores e não motores na doença de Parkinson.** 2017. 68f. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Norte do Paraná [UNOPAR]), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação. – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

RESUMO

Introdução. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) surge como possibilidade de tratamento para a doença de Parkinson (DP), com resultados promissores na melhora dos sintomas. Entretanto, há necessidade do estabelecimento de parâmetros consistentes entre os estudos. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a efetividade da ETCC aguda sobre sintomas motores e não motores na DP. **Métodos.** Trata-se de estudo duplo-cego, randomizado, sham-controlado, composto por 20 indivíduos, que realizaram duas sessões de estimulação (real e sham) de forma aleatorizada. A corrente foi aplicada no CPFDL por 20 minutos com intensidade de 2 mA. Os indivíduos foram avaliados antes e após a estimulação por meio do Timed Up and Go, Análise de marcha por vídeo, Trail Making Test (TMT), Teste de Fluência verbal e Stroop test. Foi realizada eletroencefalografia para mensurar a atividade elétrica encefálica no momento pós-intervenção para comparação entre grupos. Na análise estatística, foi realizada análise de variância two-way de medidas repetidas para as variáveis tempo, grupo e a interação tempo X grupo, utilizando o pós-teste de Sidak. Foi utilizado o teste t pareado para a comparação dos dados da eletroencefalografia entre os momentos pós-intervenção para os dois grupos. **Resultados.** Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para o TMT parte B nos dois grupos, e na Fluência verbal somente para o grupo estimulação. Além disso, os dois grupos apresentaram melhora no tempo de reação das fases congruente, incongruente e total do Stroop test, entretanto, somente o grupo estimulação apresentou diferença significativa no efeito stroop. **Conclusão.** Os resultados do presente estudo confirmam que é possível obter melhora em aspectos cognitivos com apenas uma sessão de estimulação do CPFDL.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Estimulação cerebral não-invasiva. Neuromodulação. Estimulação transcraniana por corrente contínua.

BUENO, Maria Eduarda Brandão. **Effectiveness of transcranial direct current stimulation on motors and non-motors symptoms in Parkinson's disease**. 2017. Número total de 68 folhas. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (Programa Associado entre Universidade Estadual de Londrina [UEL] e Universidade Norte do Paraná [UNOPAR]), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação. – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

ABSTRACT

Background. Transcranial direct current electrostimulation (tDCS) emerges as a treatment option for Parkinson's disease (PD), with promising results in improving symptoms. However, it is necessary to establish consistent parameters between studies. Thus, the objective of this study was to verify the effectiveness of tDCS on motor and non-motor symptoms in PD. **Methods.** It is a double-blind, randomized, sham-controlled study, composed of 20 individuals, who performed two sessions of stimulation (real and sham) through randomization. The current was applied to the DLPFC for 20 minutes with intensity of 2 mA. Subjects were assessed before and after stimulation through Timed Up and Go, Video Gait Analysis, Trail Making Test (TMT), Verbal Fluency Test and Stroop test. Electroencephalography (EEG) was performed at the post-intervention moment for comparison between groups. For statistical analysis, two-way variance analysis of repeated measures (ANOVA) was performed for the variables group, time and the interaction group X time, using Sidak post-test. For comparison of the postintervention moment for the two conditions, the paired t-test was used only to compare the electroencephalography analysis. **Results.** Statistically significant differences were found for TMT part B in both groups, and verbal fluency only for stimulation group. In addition, the two groups presented improvement in the reaction time of the congruent, incongruent and total phases of the Stroop test, however, only the stimulation group showed a significant difference in the stroop effect. **Conclusions.** The results of the present study confirm that it is possible to obtain improvement in cognitive aspects with one PFDLC stimulation session.

Keywords: Parkinson disease. Non-invasive brain stimulation. Neuromodulation. Transcranial direct current stimulation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Aparelho de ETCC.	22
Figura 2 – Sistema Internacional EEG 10/20.	23
Figura 3 – Eletroencefalograma..	24

LISTA DE ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO

Figura 1 – Desenho do estudo	47
------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Características dos participantes	48
Tabela 2	–	Valores referentes às variáveis motoras	49
Tabela 3	–	Valores referentes aos testes cognitivos clínicos	50
Tabela 4	–	Valores referentes ao <i>Stroop test</i>	51
Tabela 5	–	Valores referentes ao EEG pós-intervenção	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μV	Microvolts
CPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
DP	Doença de Parkinson
ECP	Estimulação cerebral profunda
EEG	Eletroencefalografia
EMT	Estimulação magnética transcraniana
ES	Effect size
ETCC	Estimulação transcraniana por corrente contínua
Hz	Hertz
IPDM	Instabilidade postural / Dificuldade na marcha
$\text{k}\Omega$	Quiloohm
mA	Miliampere
ms	Milissegundos
PRE	Potenciais relacionados ao evento
s	Segundos
TD	Tremor dominante
TMT	Trail making test
TUG	Timed up and go

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	REVISÃO DE LITERATURA - CONTEXTUALIZAÇÃO	15
3.1	DOENÇA DE PARKINSON	15
3.2	SINAIS E SINTOMAS	16
3.2.1	Sintomas motores.....	16
3.2.2	Sintomas não motores	17
3.2.3	Relação entre sintomas motores e não motores	18
3.3	TRATAMENTO DA DP	19
3.4	ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA	21
4	ARTIGO	24
	CONCLUSÃO GERAL	53
	REFERÊNCIAS	54
	APÊNDICES	59
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	60
	ANEXOS	62
	ANEXO A – Normas de formatação no periódico <i>Brain Stimulation</i>	63
	ANEXO B – Parecer do comitê de ética e pesquisa.....	67

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson é uma desordem neurodegenerativa caracterizada por sintomas motores, cognitivos e afetivos. Embora os sintomas motores sejam os mais conhecidos da doença, os sintomas cognitivos e psiquiátricos são igualmente incapacitantes e apresentam impacto direto na qualidade de vida dessa população [1].

A medicação dopaminérgica é o tratamento médico primário na DP, porém sua eficácia terapêutica diminui com o tempo, ocasionando piora dos sintomas e proporcionando o aparecimento de efeitos colaterais. As intervenções cirúrgicas podem ser indicadas em caso de insucesso do tratamento clínico, contudo, para a realização da estimulação cerebral profunda, critérios rigorosos e específicos devem ser preenchidos, o que acaba por excluir vários pacientes, além de apresentar riscos cirúrgicos consideráveis e alto custo em sua execução [2]. Dessa forma, é crescente a busca por terapias alternativas que possam atuar na DP.

A estimulação transcraniana por corrente contínua, por sua vez, é uma técnica de estimulação não-invasiva e por isso não apresenta riscos ao paciente. Consiste na aplicação de uma corrente contínua de baixa intensidade, que modula a excitabilidade cortical através de alterações no potencial da membrana neuronal, de forma que a estimulação anódica aumenta a excitabilidade cortical e a estimulação catódica diminui a excitabilidade cortical [3].

Apesar dos resultados promissores em estudos que utilizam a ETCC na melhora de sintomas motores e não motores na DP verifica-se grande heterogeneidade entre os parâmetros de estimulação utilizados nestes estudos, como o local de estimulação, tempo de aplicação, intensidade da corrente e tamanho do eletrodo. Por isso, diversos autores destacam a necessidade do

estabelecimento de parâmetros de estimulação que sejam efetivos e consistentes entre eles para uma definição fidedigna do impacto da ETCC nos sintomas da doença [4,5]. Essa informação pode ajudar no direcionamento das intervenções e no estabelecimento da forma mais eficaz de aplicar a ETCC com foco na melhora de aspectos motores e não motores da DP.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua aguda anódica do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo sobre os sintomas não motores e a sua conseqüente influência nos sintomas motores em pacientes com DP.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o impacto da estimulação transcraniana por corrente contínua nos parâmetros da marcha, assim como a agilidade da marcha.

Avaliar o impacto da estimulação transcraniana por corrente contínua no sistema cognitivo-sensório-perceptual.

Verificar a efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua aguda sobre a atividade elétrica encefálica.

3. REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO

3.1 DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa multifatorial em que ocorre a degeneração progressiva de neurônios da substância negra compacta do mesencéfalo, que leva a uma disfunção dos circuitos neuronais que incluem os núcleos da base e áreas motoras corticais. Isso resulta principalmente em distúrbios do movimento, que inevitavelmente afeta a qualidade de vida desses indivíduos [6].

Apesar de ser uma doença idiopática, muitos pesquisadores acreditam que seja resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais, que levam à degeneração progressiva de regiões cerebrais específicas [7].

Além da degeneração neuronal, outra característica da doença é a evidência das inclusões citoplasmáticas dos corpos de Lewy, compostas principalmente por alfa-sinucleína, que é uma proteína pré-sináptica geneticamente e neuropatologicamente ligada à DP. As formas familiares da doença podem ser atribuídas às mutações do gene para alfa-sinucleína associado às mutações de proteínas nucleares codificadas, que conduzem as formas autonômicas e recessivas da doença [8].

Em estágios iniciais, a DP é caracterizada pela vulnerabilidade de certas populações neuronais, incluindo os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos do tronco encefálico. Com o avanço da doença, regiões límbicas também são afetadas, como a amígdala, áreas fronto-basais e regiões mesiais do mesocórtex temporal [9].

O sistema dopaminérgico e seus respectivos sintomas são bem conhecidos, caracterizado primordialmente por tremor de repouso, rigidez muscular e

bradicinesia. Apesar da DP de ter sido considerada por muitos anos como uma desordem exclusivamente motora, o conhecimento atual da fisiopatologia da doença possibilitou a compreensão do amplo espectro de sintomas não motores, como o declínio cognitivo [10].

No Brasil, temos que considerar que o perfil demográfico está em ascensão em relação à expectativa de vida. Isso destaca a importância do tratamento da doença, considerando que ela acomete indivíduos em sua fase produtiva, geralmente acima dos 50 anos de idade, ocasionando não somente um impacto social, mas também econômico no país [11].

A incidência da DP aumenta em idades mais avançadas, afetando aproximadamente 1% da população com mais de 60 anos e 4% daqueles com idade superior a 80 anos. Devido ao aumento da expectativa de vida, a prevalência da doença no mundo deverá ser mais do que o dobro até 2030 [12].

3.2 SINAIS E SINTOMAS

3.2.1 Sintomas Motores

A doença de Parkinson é clinicamente caracterizada pelos sintomas motores cardinais: bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural. Esses déficits motores podem levar a alterações da marcha, redução da mobilidade, déficits de equilíbrio, planejamento motor pobre, maior risco de quedas e perda da independência funcional, gerando impacto direto na qualidade de vida desses indivíduos [13,14].

Apresentam movimentos de baixa amplitude, que são estereotipados e ocorrem durante tarefas motoras finas, como a escrita, assim como em tarefas motoras grossas, como a marcha. Movimentos posturais antecipatórios e

movimentos reativos automáticos e rápidos para recuperação do equilíbrio são pobres, associando-se ao aumento do risco de quedas [15].

Os déficits motores são os sintomas definidores da DP e podem ser manifestados por diferentes subtipos clínicos. Entre os subtipos motores mais descritos estão o subtipo “tremor dominante” (TD) e o subtipo “instabilidade postural com dificuldade na marcha” (IPDM). O subtipo TD apresenta predomínio do tremor e tem sido associado a alterações da via córtico-tálamo-cerebelar. Já o subtipo IPDM está associado principalmente à bradicinesia e à rigidez, além de instabilidade postural e comprometimento da marcha, e está associado com início mais tardio comparado ao TD, com aumento do risco de declínio cognitivo e progressão mais rápida da doença. Acredita-se que suas manifestações clínicas envolvam circuitos córtico-estriato-tálamo-cortical [16].

3.2.2 Sintomas não Motores

Embora vimos acima que o diagnóstico da DP seja baseado nos efeitos clínicos da deficiência de dopamina, a doença também está associada ao stress oxidativo, inflamação, excitotoxicidade, lesão mitocondrial e deposição de alfa-sinucleína que levam, em conjunto, à morte neuronal. Atualmente sabemos que este fenômeno não afeta apenas a substância negra, mas também múltiplos núcleos subcorticais, incluindo núcleo basal de Meynert (colinérgico), locus coeruleus (noradrenérgico) e núcleos da rafe (serotonérgicos), que se submetem a regiões estriatais, límbicas e neocorticais, causando vários sintomas não motores, como distúrbios autonômicos, do comportamento, neuropsiquiátricos e do sono [17].

Evidências sugerem que os sintomas não motores também podem afetar significativamente a qualidade de vida relacionada à saúde e até mesmo o prognóstico da doença [18]. Alguns sintomas podem até mesmo preceder os sintomas motores, como a hiposmia, alterações no comportamento do sono REM (*rapid eyes movement*), depressão e constipação intestinal [19].

O declínio cognitivo na DP pode estar presente desde os estágios iniciais, e também está relacionado à piora da qualidade de vida e incapacidade funcional. Devido à relevância desses sintomas, estratégias terapêuticas são necessárias para tratar esses déficits [20].

Além dos sintomas já citados, o sono, a fadiga, o humor, a cognição, a dor e os distúrbios autonômicos também são reconhecidos como componentes importantes da doença. Apesar do impacto negativo no estado de saúde e na qualidade de vida dos pacientes, esses sintomas permanecem negligenciados ou não documentados, de modo que o tratamento desses sintomas é um dos maiores desafios clínicos atualmente e uma avaliação pormenorizada que inclua esses sintomas é essencial no seu reconhecimento precoce e no adequado manejo clínico [21].

3.2.3 Relação entre Sintomas Motores e não Motores

Sabe-se que o controle motor envolve processos cognitivos, como inibição de movimentos realizados com frequência, planejamento antecipado das tarefas e correção de movimentos incorretos e indesejados. A estreita associação entre o desenvolvimento motor e cognitivo é mediada pela coativação do cerebelo e do córtex pré-frontal [22].

Recentemente, a progressão de disfunções cognitivas e motoras tem sido relacionadas à gravidade da instabilidade postural e dificuldade na marcha, sugerindo que o subtipo IPDM pode ser considerado um fator de risco para demência na DP [23].

Deficiências nas funções executivas também estão intimamente relacionadas à instabilidade postural e ao aumento no risco de quedas, possivelmente devido ao importante papel dessas funções em antecipação, planejamento e coordenação [24]. Adicionalmente, uma pior função motora também é um fator de risco para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo leve e demência [25].

A ampla compreensão dos sintomas da DP e suas intrínsecas relações são fundamentais para o tratamento adequado e integral do paciente, de modo a ser mais efetivo e sustentável para a manutenção ou melhora de sua independência funcional e qualidade de vida.

3.3 TRATAMENTO DA DP

O tratamento primário da DP é medicamentoso, sendo a levodopa considerada o agente antiparkinsoniano mais efetivo, representando, desta forma, o padrão ouro para o tratamento dessa população [26].

Por ser uma doença crônica e progressiva, os indivíduos utilizam o medicamento durante muito tempo, ocasionando diminuição da eficácia do tratamento após um período prolongado de uso [27]. Além disso, os pacientes podem desenvolver uma série de complicações motoras (flutuações motoras, discinesias e fenômeno *on/off*) e não motoras (flutuações neuropsiquiátricas, autonômicas e sensoriais) [28]. Dessa forma, existe uma busca constante por tratamentos não medicamentosos que atuem de forma eficiente na DP.

Outro tipo de tratamento é por meio de intervenção cirúrgica, conhecida como estimulação cerebral profunda (ECP). Esta tornou-se uma opção terapêutica estabelecida para pacientes com DP que são refratários ao tratamento médico padrão. Este procedimento requer estimulação precisa de diferentes núcleos talâmicos e subtalâmicos através de um eletrodo, posicionado de acordo com os sintomas do paciente [29].

O sistema típico da ECP consiste em um eletrodo posicionado na estrutura cerebral desejada, a implantação de um gerador de pulsos e uma extensão que conecta o eletrodo ao gerador. Este gerador é alimentado por bateria e possui um circuito eletrônico, que gera um sinal elétrico para o encéfalo. Entretanto, para alcançar o efeito terapêutico desejado e evitar estimulação indesejada, o sinal elétrico tem que estar alinhado com a estrutura anatômica [30].

A cirurgia não é indicada para qualquer paciente, diversos fatores devem ser avaliados previamente à indicação, como duração da doença, idade, responsividade à levodopa, tipo e severidade dos sintomas e presença de outras comorbidades [31]. Além disso, como toda cirurgia, apresenta riscos e complicações, como infecções, hemorragias e paralisias [32].

Como tratamento alternativo à cirurgia, as estimulações cranianas não-invasivas, como a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), tem sido amplamente utilizadas para tratar diversos sintomas da DP, com o objetivo de modular a excitabilidade cortical e estimular a neuroplasticidade [33]. Essas técnicas neuromoduladoras são aplicadas de forma não invasiva sobre o couro cabeludo e não incorrem em complicações como as associadas à cirurgia e nem em efeitos colaterais resultantes do uso dos medicamentos sistêmicos [34]. Ainda, podem estimular o córtex cerebral através do

crânio intacto, de forma indolor e, assim, produzir mudanças duradouras na excitabilidade cortical [35].

As terapias de reabilitação também são consideradas como adjuvantes aos tratamentos cirúrgicos e farmacológicos, como forma de maximizar as habilidades funcionais, melhorar a qualidade de vida [36] e minimizar as complicações secundárias. Evidências crescentes sugerem que o exercício tem efeitos positivos sobre a qualidade de vida de indivíduos com distúrbios neurodegenerativos, em consequência à melhora das características motoras e não-motoras da DP. Os exercícios podem aumentar a força sináptica e potencializar os circuitos funcionais, assim, além de melhorar os sintomas, a progressão da doença pode ser desacelerada por intermédio da plasticidade cerebral induzida pelo exercício [37,38].

3.4 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA

Dentre as técnicas de estimulação não invasiva, a ETCC tem sido a mais utilizada. É uma ferramenta de neuromodulação que consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade através de uma bateria conectada a dois eletrodos (Figura 1), anódico e catódico, que são colocados diretamente sobre o couro cabeludo e sobre regiões extracefálicas. A corrente flui entre os eletrodos e induz a despolarização ou hiperpolarização da membrana dos neurônios subjacentes, alterando a excitabilidade neuronal e assim, resultando na modificação da atividade cerebral [39].



Figura 1. Aparelho de ETCC.

Mais especificamente, a estimulação anódica pode aumentar a excitabilidade da região estimulada e a estimulação catódica diminuir a excitabilidade, sendo que a duração dos efeitos da ETCC depende do tempo de aplicação da corrente e da magnitude da mesma. Já as vantagens de sua utilização são seu baixo custo, portabilidade, tolerabilidade do paciente, segurança e possibilidade de realização de estimulação placebo sem que o paciente perceba alterações no aparelho [40].

De acordo com o objetivo do estudo, os eletrodos são posicionados nas áreas desejadas utilizando as localizações estabelecidas pelo Sistema Internacional EEG 10/20 (Figura 2), que é um sistema de coordenadas baseado na relação anatômica das dimensões do crânio com a anatomia do cérebro subjacente [41].

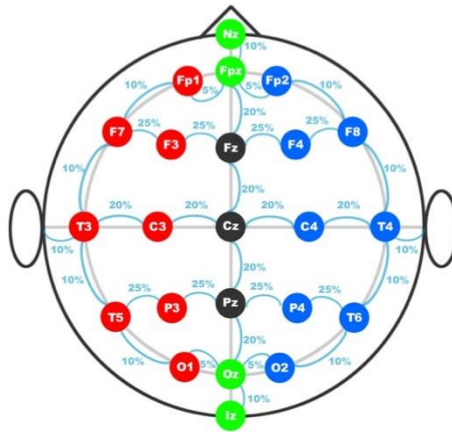


Figura 2. Sistema Internacional EEG 10/20

A ETCC pode ser utilizada para diversas populações com variados desfechos, como controle do apetite, modulação da fadiga e desempenho físico, controle autonômico cardíaco, entre outros [42]. Além disso, pode ser considerada uma técnica complementar para reabilitação motora, podendo ser utilizada em diferentes contextos, durante o treinamento motor ou combinada com exercícios aeróbios [43,44].

No tratamento da DP, a ETCC tem mostrado potencial para melhorar tanto sintomas motores quanto não motores [45] através da estimulação de diferentes áreas cerebrais. Dentre outros desfechos, a estimulação da área motora primária está relacionada com melhora da marcha e equilíbrio [46], e a estimulação do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) está relacionada com a melhora da fluência fonêmica [47]. O CPF DL está associado com tarefas que exigem flexibilidade, ou seja, a capacidade de alterar a atenção e as respostas comportamentais de acordo com diferentes tarefas. Além disso, apresenta papel fundamental na intermediação de diversas funções executivas [48] e parece estar particularmente envolvido no processo de tomada de decisão [49].

Dessa forma, a ETCC apresenta potencial terapêutico para a melhora de diversos sintomas na população com DP. Entretanto, observa-se grande heterogeneidade dos parâmetros de estimulação utilizados, assim como os desenhos de estudo e medidas de resultados, o que dificulta a definição ideal da utilização da técnica [50].

Para melhor compreensão dos mecanismos de ação da ETCC, outras técnicas podem ser associadas à estimulação, como a eletroencefalografia (EEG) e a ressonância magnética [41]. A EEG fornece registros da atividade elétrica encefálica através da diferença de potencial entre dois eletrodos, sendo um de referência e o outro posicionado na superfície do córtex (Figura 3) [51]. Seus sinais são medidas confiáveis para detecção de características cognitivas e motoras específicas, bem como os efeitos da ETCC [52].



Figura 3. Eletroencefalograma.

ARTIGO

Será submetido na Revista *Brain Stimulation* (Normas em **ANEXO A**).
Fator de Impacto: 6.078; Qualis: A1

Título: Efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua aguda sobre aspectos motores e não motores na doença de Parkinson.

Autores: Maria Eduarda Brandão Bueno¹, Suhaila Mahmoud Smaili Santos¹

¹ Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil

Autor Correspondente: Suhaila Mahmoud Smaili Santos, Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual de Londrina, Avenida Robert Koch, n 60, Vila Operária, Londrina, Paraná, Brazil, CEP 86038-350. Tel. (43)3371-2320. E-mail: suhailaneuro@gmail.com

Resumo

Introdução. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) surge como possibilidade de tratamento para a doença de Parkinson (DP), com resultados promissores na melhora dos sintomas. Entretanto, há necessidade do estabelecimento de parâmetros consistentes entre os estudos. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a efetividade da ETCC aguda sobre sintomas motores e não motores na DP.

Métodos. Trata-se de estudo duplo-cego, randomizado, sham-controlado, composto por 20 indivíduos, que realizaram duas sessões de estimulação (real e sham) de forma aleatorizada. A corrente foi aplicada no CPFDL por 20 minutos com intensidade de 2 mA. Os indivíduos foram avaliados antes e após a estimulação por meio do Timed Up and Go, Análise de marcha por vídeo, Trail Making Test (TMT), Teste de Fluência verbal e Stroop test. Foi realizada eletroencefalografia para mensurar a atividade elétrica encefálica no momento pós-intervenção para comparação entre grupos. Na análise estatística, foi realizada análise de variância two-way de medidas repetidas para as variáveis tempo, grupo e a interação tempo X grupo, utilizando o pós-teste de Sidak. Foi utilizado o teste t pareado para a comparação dos dados da eletroencefalografia entre os momentos pós-intervenção para os dois grupos.

Resultados. Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para o TMT parte B nos dois grupos, e na Fluência verbal somente para o grupo estimulação. Além disso, os dois grupos apresentaram melhora no tempo de reação das fases congruente, incongruente e total do Stroop test, entretanto, somente o grupo estimulação apresentou diferença significativa no efeito stroop.

Conclusão. Os resultados do presente estudo confirmam que é possível obter melhora em testes cognitivos com apenas uma sessão de estimulação do CPFDL.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Estimulação cerebral não-invasiva; Neuromodulação; Estimulação transcraniana por corrente contínua.

INTRODUÇÃO

A compreensão do papel dos núcleos da base no controle de funções cognitivas e comportamentais na doença de Parkinson (DP) tem crescido em relevância. A neuropatologia da DP é fortemente caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra do mesencéfalo, com consequente redução dos níveis de dopamina no estriado [1].

Entretanto, é fato que o tratamento baseado na reposição dopaminérgica não tem se mostrado completamente eficaz. Possivelmente porque estruturas como cerebelo e córtex tenham particular interação com os núcleos da base no controle de tarefas motoras, cognitivas e na interação entre elas na DP. Por exemplo, estudos mostram a associação entre ansiedade e exacerbação no congelamento da marcha e, a presença de um bom controle atencional e boa função executiva, geram melhor coordenação entre os membros superiores e inferiores do paciente [2].

Estudos clínicos e de imagem funcional correlacionam esses sintomas cognitivos com o envolvimento de áreas pré-frontais, área pré-motora, córtex parietal, hipocampo e amígdala. Isso leva a crer no envolvimento não só de neurônios dopaminérgicos, mas também serotonérgicos, noradrenérgicos e colinérgicos nos déficits não-motores [3-5].

Deste modo, novas abordagens de tratamento precisam ser propostas, pois além da reposição dopaminérgica estabelecer controle parcial dos sintomas motores, ela, ao longo do tempo, pode desencadear efeitos colaterais como discinesias, movimentos involuntários, disfunções autonômicas, alterações psiquiátricas e, eventualmente, até piorar sintomas como equilíbrio e marcha [6].

Para isso, intervenções cirúrgicas são alternativas ao tratamento convencional, contudo, para a realização da estimulação cerebral profunda, uma

avaliação minuciosa deve ser realizada, com critérios bem específicos, que acaba por excluir grande parte dos pacientes (além do alto custo da técnica) [7].

Por outro lado, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de neuromodulação não-invasiva que consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade, através de dois eletrodos, para induzir efeitos polaridade-dependentes [8]. A corrente induz mudanças no potencial da membrana de repouso dos neurônios, ocorrendo despolarização quando utilizada a corrente anódica e hiperpolarização quando utilizada a corrente catódica [9].

Estudos prévios encontraram efeitos positivos da ETCC sobre os processos cognitivos avaliados por meio de diversas tarefas cognitivas em diferentes populações, como DP, Alzheimer, pós acidente vascular encefálico, e em indivíduos saudáveis. Além disso, o baixo custo e a segurança na aplicação tornam a técnica mais atrativa e urgindo por evidência científica [9]. Para reunir maior fidedignidade nessas evidências, alguns estudos utilizaram a eletroencefalografia (EEG) para investigar os efeitos da ETCC, com comparações antes, durante e após a estimulação [10]. A EEG fornece registros da atividade elétrica encefálica através da diferença de potencial entre dois eletrodos, sendo um de referência e o outro posicionado na superfície do córtex [11], dessa forma, poderia auxiliar na compreensão do funcionamento da ETCC.

Devido à heterogeneidade metodológica entre os estudos e aos parâmetros utilizados (número de sessões, intensidade da corrente, tempo de aplicação e posicionamento dos eletrodos) os resultados sobre a ETCC são incertos. Assim, o objetivo desse estudo foi verificar a efetividade da ETCC aguda anódica do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPF DL-E), sobre os sintomas não motores e a sua consequente influência nos sintomas motores em pacientes com DP. A hipótese é

de que a estimulação aguda anódica aplicada sobre essa região melhoraria a função cognitiva, e por conseguinte, a performance motora quando comparado com a estimulação sham.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de estudo duplo-cego, randomizado, sham-controlado, composto por um grupo de 20 indivíduos, provenientes do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, realizado no Centro de Pesquisa e Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, entre os meses de junho a agosto de 2016, na cidade de Londrina-Paraná.

Participantes

Foram incluídos indivíduos com diagnóstico médico de doença de Parkinson idiopática, segundo os critérios do Banco de Cérebro de Londres [12], 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 aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido segundo os critérios do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, sob parecer de aprovação CEP-UEL nº 1.453.410.

Os critérios de exclusão consistiram na associação de outras doenças neurológicas, déficits cognitivos ou de compreensão que comprometessem a coleta de dados e/ou dependência para deambulação.

Randomização

A randomização foi feita através da geração de números por tabela de números aleatórios (www.random.org), por randomização cega, utilizando-se envelopes idênticos, opacos e selados que continham as palavras SHAM ou REAL. O procedimento foi realizado por um pesquisador independente e os envelopes foram abertos na presença dos participantes dando-se início à formação dos grupos.

Estimulação transcraniana por corrente contínua

O posicionamento dos eletrodos seguiu o padrão do sistema internacional de EEG 10/20 [13]. O eletrodo anódico foi posicionado no CPFDL-E (F3) e o eletrodo catódico sobre o córtex orbito frontal direito (Fp2). O posicionamento do eletrodo anódico foi baseado em revisão sistemática que verificou que a estimulação do córtex pré-frontal pode ser efetiva para melhorar funções executivas [9].

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).

Na condição real, foi aplicada corrente de intensidade de 2 mA, por 20 minutos, utilizando eletrodos com tamanhos iguais (5x7 cm; área de 35 cm²; densidade de corrente = 0,057 mA/cm²). Na condição sham, os eletrodos foram posicionados de forma idêntica à estimulação real, com aplicação da corrente por 30

segundos, sendo desligada a seguir. Esse tempo é suficiente para gerar a sensação de coceira e/ou formigamento que acontece nos primeiros segundos da estimulação (10-20s). Entretanto, após esse período a chave da corrente foi alterada de modo que esta foi interrompida, não sendo aplicada mais nenhuma corrente no escalpo do paciente. Mesmo com a corrente interrompida, a luz no aparelho permaneceu acesa, indicando ao paciente que o aparelho “ainda estava em funcionamento”. Esse método é eficaz para cegar os sujeitos quanto à condição de estimulação [14].

Procedimentos

Os participantes foram submetidos a duas sessões de ETCC: uma sessão real de estimulação anódica e sua subsequente sessão placebo ou vice-versa, com intervalo de uma semana entre as duas sessões (Figura 1). Antes e após cada uma das sessões de estimulação, os sujeitos foram avaliados, sempre por um mesmo avaliador, cego para a condição de estimulação, no período “on” da medicação. Para minimizar o efeito aprendido, os pacientes foram previamente familiarizados com os testes, e ainda assim, realizaram treinamento específico dos testes cognitivos. As avaliações foram compostas pelos seguintes instrumentos:

Timed up and go que avalia a agilidade do paciente ao caminhar à curta distância com mudança de direção. Consiste na análise do tempo gasto para se levantar de uma cadeira sem braços, percorrer uma distância de 3 metros, girar e retornar à cadeira [15].

Análise de marcha por vídeo para mensurar as variáveis: tempo da distância percorrida, velocidade da marcha e número de passos. O paciente percorre uma pista de 12 metros e a análise é feita nos 10 metros centrais, devido a fase de aceleração inicial e desaceleração final.

Stroop Test Pareado do tipo vai / não vai utilizado como medida da função executiva, principalmente o controle inibitório, que é a capacidade de suprimir ações inadequadas e resistir à interferência de estímulos irrelevantes [16]. O teste foi realizado em um computador utilizando o software E-prime v1.2 (Psychological Software Tools Inc.) Os estímulos foram compostos por uma barra colorida e uma palavra escrita com a fonte colorida, e os participantes tinham que relacionar a cor da barra com o significado da palavra, utilizando o botão direcional direito apenas quando estes correspondiam. Foram realizados 3 blocos de teste com 55 palavras em cada, e com intervalo de 5000 ms entre uma palavra e outra. Foi mensurado o tempo e o efeito *stroop*, que é a diferença entre o tempo da fase incongruente e o tempo da fase congruente [17].

Trail Making Test (TMT) parte A e B para avaliar a velocidade do processamento cognitivo e de funções executivas como alternância e flexibilidade, controle inibitório, memória de trabalho e atenção [18].

Fluência verbal para avaliar a capacidade de armazenamento do sistema de memória semântica, a habilidade em recuperar a informação/memória e o processamento das funções executivas. Foi solicitado ao paciente dizer o maior número de animais em 1 minuto [19].

Eletroencefalografia para avaliar a atividade elétrica encefálica na sessão real e na sessão sham, enquanto os indivíduos realizavam o *Stroop test* (apenas no momento pós-intervenção).

Análise da eletroencefalografia

Foi utilizada uma toca de EEG adaptada ao tamanho da cabeça do paciente (Easy-cap, Herrsching, Alemanha), com 64 eletrodos ativos de Ag-AgCl (Act-cap,

Herrsching, Alemanha), além de um eletrodo “terra” (AFz) e um eletrodo referência (FCz). Os eletrodos foram organizados sobre o córtex frontal, parietal, temporal e occipital bilateralmente de acordo com o sistema internacional EEG 10-20. Uma toca foi fixada com velcro para evitar o deslocamento dos eletrodos durante o registro do sinal. Para otimizar a transdução do sinal, cada eletrodo foi preenchido com gel de alta viscosidade para eletrodos ativos SuperVisc (EasyCap GmbH, Herrsching, Alemanha). Foram utilizados eletrodos “ativos” (Brain Products, Gilching, Alemanha) e a avaliação só foi iniciada quando todos os eletrodos apresentaram impedância abaixo de 20 k Ω . Os sinais analógicos do EEG foram amplificados e convertidos em sinais digitais utilizando um amplificador Brainamp DC (Brain Vision, Herrsching, Alemanha) e guardados numa frequência de amostragem de 500 Hz no disco rígido de um computador.

Processamento de dados da EEG

Os dados de eletroencefalografia foram processados usando o *Brain Vision Analyzer* (Brain Products, Munchen, Alemanha). Inicialmente aplicou-se filtro passa alta de 0,5 Hz e passa baixa de 30 Hz. Posteriormente, aplicou-se um protocolo semiautomático de exclusão de artefatos com a seguinte configuração: 1. gradiente com a diferença de voltagem máxima permitida entre eletrodos vizinhos de 50 μ V/ms; 2. máxima diferença permitida entre todos os eletrodos de 200 μ V, em um intervalo de 200 ms; 3. amplitude mínima e máxima permitida de -200 a 200 μ V; e, 4. checagem de baixa atividade em intervalos de 100 ms, sendo permitido apenas 0,5 μ V como menor atividade.

Foram marcados como artefatos e posteriormente removidos das análises os intervalos de 200 ms antes e 200 ms depois da infração de qualquer um desses

critérios. Em seguida os dados foram referenciados utilizando como nova referência a média de todos os eletrodos. Artefatos de movimentos oculares foram removidos dos dados da análise de componentes independentes. Estes componentes foram extraídos dos dados apenas após inspeção visual dos mapas topográficos que estabelecem um padrão característico de movimento ocular.

Os dados da EEG foram divididos em períodos de 200 ms prévios a apresentação do estímulo e 1000 ms pós apresentação do estímulo. Os potenciais relacionados ao evento (PREs), que representam as atividades neurais que são obtidas através da EEG [20], foram agrupados e calculados para cada condição de acordo com o estímulo apresentado (congruentes e incongruentes). A linha de base corresponde ao período de -150 ms que precedeu os estímulos. A análise N450 incluiu os eletrodos frontais (F3, Fz e F4) e centrais (C3, Cz e C4). As amplitudes de pico foram quantificadas entre 400-600 ms, que tem sido previamente descrita como a janela de tempo definida para N450 [21-23].

Análise estatística

A amostra estimada foi de nove indivíduos em cada grupo considerando a média de 0,60 m/s $DP=0,12$ e 0,72 m/s $DP=0,12$ de cada grupo para a variável velocidade da marcha [24] e um alfa de 0,05. Os dados foram apresentados em média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartílico, conforme a distribuição de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Foi realizada análise de variância two-way de medidas repetidas para as variáveis grupo, tempo e a interação grupo X tempo, utilizando o pós-teste de Sidak. Para comparação do momento pós-intervenção referente à análise eletroencefalográfica, foi utilizado o teste t pareado. Para complemento ao teste de significância estatística foram utilizadas medidas de

tamanho do efeito (*d de Cohen*) para comparação da diferença das médias (Δ) dos grupos estudados das variáveis que apresentaram diferença estatística. Os valores para interpretação do tamanho do efeito foram: pequeno ($d= 0,0 - 0,20$), médio ($d= 0,30 - 0,50$) e grande ($d = 0,50 - 0,80$) [25]. O valor de significância adotado foi de 5% e a análise foi realizada por meio do programa SPSS versão 22.

RESULTADOS

Características gerais

A amostra foi composta por 20 indivíduos com DP, sendo 10 do sexo masculino e 10 do sexo feminino, que apresentaram boa tolerabilidade sobre aplicação da estimulação e sem relato de efeitos adversos. As características clínicas dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Agilidade e marcha

Não foram encontradas diferenças significantes para os desfechos motores (TUG e análise da marcha por vídeo), quando considerado o efeito tempo, o efeito grupo e a interação grupo x tempo (Tabela 2).

Cognição

Os resultados do TMT (parte B) apontaram diferença significativa para o efeito tempo ($p=0,002$) para ambos os grupos, porém com maior tamanho de efeito para o grupo estimulação real ($ES= -0,15$ sham x $-0,24$ real), e o teste de Fluência Verbal para a interação grupo x tempo ($p=0,008$) apenas para o grupo estimulação

(Tabela 3). Já para os valores referentes ao *Stroop test*, diferença significativa foi encontrada para o efeito tempo para as variáveis relacionadas ao tempo de reação médio da fase congruente ($p=0,000$), incongruente ($p=0,000$) e tempo médio total ($p=0,000$) nos dois grupos, porém nota-se maior tamanho de efeito para o grupo estimulação real em todas as medidas. Entretanto, para o efeito *stroop* ($p=0,021$) houve diferença para o efeito tempo somente para o grupo estimulação (Tabela 4).

A tabela 5 sumariza os dados da eletroencefalografia realizada no momento pós-intervenção, Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na janela de tempo de 400-600 ms, para todos os canais analisados.

DISCUSSÃO

A ETCC tem sido relacionada em vários estudos como um método promissor, alternativo e de baixo custo e risco no tratamento de indivíduos com DP [14,26]. A grande maioria dos estudos realiza estimulação em áreas motoras para investigar melhora em desfechos motores [27,28] e estimulação em áreas cognitivas para investigar melhora nos desfechos cognitivos [29]. Entretanto, a efetividade da estimulação em áreas cognitivas para investigar ambos os desfechos (motor e cognitivo) foi muito pouco investigado [30], portanto não há evidências suficientes para elucidar a influência da estimulação do CPFDL na marcha e cognição de indivíduos com DP, seja a curto ou a longo prazo, associando ou não à fisioterapia.

No conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo que explora o papel da estimulação aguda do CPFDL sobre a cognição e a marcha de indivíduos com DP entre os estágios leve a moderado da doença e relaciona esses achados com a análise eletroencefalográfica para avaliar a atividade elétrica encefálica nas sessões real e sham. Os sinais da EEG foram coletados durante a realização do *Stroop test*,

e são considerados sensíveis e confiáveis para detectar mudanças cognitivas relacionadas ao desempenho de certas tarefas [31].

Neste estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos dados da EEG entre os grupos real e sham no momento pós-intervenção, contudo, é importante destacar que houve um intervalo de aproximadamente 40 minutos entre o término da aplicação da ETCC e a realização da EEG, utilizado para realização dos outros testes motores e cognitivos, colocação da touca da EEG e adequação dos sinais para captura. Para minimizar esse viés de tempo, há a possibilidade da utilização de sistemas integrados que combinam a ETCC e a EEG [32], porém o grupo não dispõe desse equipamento. Além disso, o cálculo do tamanho da amostra deste estudo foi baseado no desfecho velocidade da marcha, o que não reproduz poder estatístico suficiente para detectar mudanças nas variáveis relacionadas à EEG.

A opção pela estimulação cognitiva no CPFDL residiu no fato da alta prevalência destes distúrbios na DP [33], na marcante influência que eles exercem nos sintomas motores [34] e na dificuldade terapêutica no controle de ambos, especialmente no controle dos distúrbios cognitivos [35]. Como exemplo da influência nos sintomas motores, a atenção é um fator chave para o controle da marcha, mesmo em indivíduos com DP recente, ideia sustentada por inúmeros trabalhos sobre os efeitos da dupla tarefa em protocolos que analisam a marcha [36,37]. Além disso, a análise eletroencefalográfica ocorreu durante a realização de um teste cognitivo, já que o paciente precisa estar o mais inerte possível, o que inviabiliza a realização da EEG em testes motores. Sendo assim, considerou-se que a ETCC no CPFDL seria mais coerente para detectar possíveis alterações na atividade elétrica encefálica.

As evidências do presente estudo sugerem que uma sessão de estimulação do CPFDL não foi suficiente para promover alterações clínicas na agilidade e na marcha do grupo de pacientes avaliados, de acordo com os testes utilizados. Por outro lado, já foi observada melhora no desempenho do TUG após estimulação dessa mesma área, com menor tempo de estimulação [34]. De qualquer modo, parece que para potencializar a melhora específica dos desfechos motores, a estimulação direta no córtex motor primário seja mais efetiva [26].

Já quanto às evidências cognitivas, os dois grupos responderam de forma semelhante para o TMT parte B, entretanto, somente o grupo estimulação apresentou melhora na Fluência verbal, o que também foi evidenciado por Pereira e colaboradores [29], que verificaram que a estimulação do CPFDL é superior à estimulação do córtex temporoparietal para melhorar o desempenho na fluência verbal fonêmica. Em concordância com nossos resultados, estudos de neuroimagem evidenciaram que a memória de trabalho, definida como o processamento e armazenamento temporário de informações relacionados com ações cognitivas complexas, como aprendizado, resolução de problemas e linguagem, está relacionada com diversas áreas encefálicas, em especial com o CPFDL [38], assim, a estimulação dessa área possibilitou a melhora da fluência verbal.

Além disso, ambos os grupos apresentaram diferença significativa para as fases congruente, incongruente e tempo médio total do *Stroop test*, porém apenas o grupo estimulação obteve diferença significativa no efeito *stroop*. Este efeito baseia-se no fenômeno comportamental de que as pessoas demoram mais tempo para nomear a cor de uma palavra com tinta de cor diferente (exemplo: palavra “azul” escrita em tinta vermelha - incongruente), do que nomear uma palavra com a tinta da mesma cor (exemplo: palavra “azul” escrita em tinta azul - congruente) [39].

Dessa forma, o efeito *stroop* representa a diferença do tempo dispendido entre a fase incongruente e a fase congruente [17] e é considerado como o registro da competição entre tarefas relevantes e tarefas irrelevantes, nesse caso, o participante tem que inibir sua tendência para correlacionar a cor da barra com a cor da palavra, e identificar o significado da palavra. [39].

Como a inibição e o controle de interferências são componentes importantes da função executiva, geralmente comprometida em indivíduos com DP [16], ressalta-se a importância desse resultado no grupo estimulação, mesmo que estudar este efeito gere incerteza se a interferência aparece durante a interpretação do estímulo (cor/palavra) ou durante a produção da resposta para apertar o botão [40]. Essa preocupação aumenta em indivíduos com DP devido à bradicinesia como característica da doença, porém já foi verificado por exame de ressonância magnética que uma piora na performance do *Stroop test* está relacionada com redução da atividade do CPFDL [41], o que minimiza a nossa preocupação com a bradicinesia e justifica a melhora dos pacientes no teste após a estimulação dessa região.

Em linha com as hipóteses deste estudo, em recente revisão sistemática [9] verificou-se a eficácia da ETCC na reabilitação cognitiva em transtornos neurocognitivos, dentre eles a DP. Observou-se que uma única sessão de estimulação anódica sobre o CPFDL-E por 20 minutos com intensidade de 2 mA, melhorou o desempenho no teste de memória e na fluência verbal fonêmica. De forma alternativa, dez sessões de estimulação do CPFDL (D e E), promoveram melhora significativa no TMT parte B em relação ao grupo sham, no *follow-up* de 1 mês [30].

Os resultados do presente estudo em parte confirmam as hipóteses aventadas, já que a ETCC em áreas cognitivas melhorou o desempenho no *Stroop test* e na Fluência verbal com uma única sessão. Entretanto, essa melhora não foi suficiente para as variáveis da marcha dos pacientes pós-estimulação. Esses achados podem ajudar na compreensão das redes neurais compartilhadas entre cognição e atividade motora, ajudando-nos a identificar melhores montagens para o tratamento desses sintomas isoladamente e em conjunto com a fisioterapia, assim como investigar se sua efetividade se potencializa a longo prazo, fornecendo uma ampla base de pesquisas futuras.

Potencialidades do estudo

As principais potencialidades do nosso estudo estão relacionadas à técnica utilizada. A ETCC é uma alternativa ao tratamento da doença, que vem ganhando amplo destaque devido aos seus resultados positivos, além de apresentar fácil aplicabilidade, baixo custo, boa tolerabilidade pelos pacientes, portabilidade e por permitir a realização do modo sham de maneira cega. Além disso, utilizou-se a EEG, que é padrão ouro para análise da atividade elétrica encefálica.

Limitações do estudo

Os resultados podem ser aplicados apenas para indivíduos entre o estadiamento leve a moderado da DP. Além disso, foi utilizado como critério de inclusão pacientes sem déficits cognitivos, o que pode ter minimizado a razão de melhora obtida entre os grupos estimulação e sham, pelo bom desempenho já no momento pré-intervenção. Por fim, os testes motores utilizados no estudo não

representam o padrão ouro para avaliação da marcha e podem não ter sido sensíveis na detecção de mudanças.

Implicações para a prática

Devido aos benefícios já citados dessa técnica, como baixo custo e portabilidade, a ETCC pode ser um complemento ao tratamento clínico fisioterápico, potencializando a melhora dos sintomas motores e não motores da DP, entretanto, as variadas montagens e sua respectiva efetividade devem ser melhor estudadas para que ocorra uma utilização mais adequada e eficaz da técnica.

Implicações para a pesquisa

Novos ensaios clínicos randomizados utilizando medidas padrão ouro, principalmente para avaliação dos desfechos motores, como os laboratórios de marcha, são necessários para confirmar a efetividade da ETCC. Em relação à EEG, futuros estudos com cálculo amostral adequado para este desfecho são fundamentais visando a detecção de diferenças nessas variáveis. Além disso, mais estudos são necessários para a definição de parâmetros ideais de estimulação, os benefícios da associação da ETCC com a fisioterapia e a efetividade a longo prazo (maior número de aplicações) desta técnica.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo evidenciam a efetividade da ETCC aguda sobre o CPFDL na melhora do efeito stroop e da fluência verbal em indivíduos com

DP, entretanto, os parâmetros utilizados não foram efetivos para a melhora dos sintomas motores.

REFERÊNCIAS

- [1] Auclair-Ouellet N, Lieberman P, Monchi O. Contribution of language studies to the understanding of cognitive impairment and its progression over time in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 80:657-672.
- [2] Caligiore D, Helmich RC, Hallet M, Moustafa AA, Timmermann L, Toni I, et.al. Parkinson's disease as a system-level disorder. *NPJ Parkinsons Dis.* 2016; 2:16025.
- [3] Moustafa AA, Gluck MA. Computational cognitive models of prefrontal-striatal-hippocampal interactions in Parkinson's disease and schizophrenia. *Neural Netw.* 2011; 24(6):575–91.
- [4] Michely J, Volz LJ, Barbe MT, Hoffstaedter F, Viswanathan S, Timmermann L, et.al. Dopaminergic modulation of motor network dynamics in Parkinson's disease. *Brain.* 2015; 138(Pt 3):664-78.
- [5] Ray NJ, Strafella AP. The neurobiology and neural circuitry of cognitive changes in parkinson's disease revealed by functional neuroimaging. *Mov Disord.* 2012; 27(12):1484-92.
- [6] Aquino CC, FOX SH. Clinical Spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord.* 2015; 30(1): 80-9.
- [7] Broeder S, Nackaerts E, Heremans E, Vervoort G, Meesen R, Verheyden G, et.al. Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease: Neurophysiological mechanisms and behavioral effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 57:105-17.
- [8] Vanderhasselt MA, De Raedt R, Brunoni AR, Campanhã C, Baeken C, Remue J, et.al. tDCS over the left prefrontal cortex enhances cognitive control for positive affective stimuli. *PLoS One.* 2013; 8(5):e62219.
- [9] Cappon D, Jahanshahi M, Bislacchi P. Value and efficacy of transcranial direct current stimulation in the cognitive rehabilitation: a critical review since 2000. *Front Neurosci.* 2016; 10:157.
- [10] Boonstra TW, Nikolin S, Meisener AN, Martins DM, Loo CK. Change in mean frequency of resting-state electroencephalography after transcranial direct current stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10:270.
- [11] Paival LRM, Pereira AA, Andrade AO. Métodos computacionais e estatísticos no estudo das ondas de frequência dos sinais eletroencefalográficos e o envelhecimento: uma abordagem através da análise linear do discriminante. *RITA.* 2013; 20(2): 90-110.
- [12] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55(3):181-4.

- [13] 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(4):1600-11.
- [14] Zhao H, Qiao L, Fan D, Zhang S, Turel O, Li Y, et.al. Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS): clinical applications and safety concerns. *Front Psychol*. 2017; 8:685.
- [15] Podsiadlo D, Richardson S. The timed up go: a test of basic functional mobility for elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39(2):142-148.
- [16] Martyr A, Boycheva E, Kudlicka A. Assessing inhibitory control in early-stage Alzheimer's and Parkinson's disease using the Hayling Sentence Completion Test. *J Neuropsychol*. 2017; doi: 10.1111/jnp.12129.
- [17] Morooka T, Ogino T, Takeuchi A, Hanafusa K, Oka M, Ohtsuka Y. Relationships between the color-word matching Stroop task and the Go/NoGo task: toward multifaceted assessment of attention and inhibition abilities of children. *Acta Med Okayama*. 2012;66(5):377-86.
- [18] Sanches-Cubillo I et al. Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2009; 15,438-450.
- [19] Rodrigues AB, Yamashita ET, Chiappetta ALML. Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal. *Rev CEFAC*, 2008; 10(4).
- [20] Seer C, Lange F, Georgiev D, Jahanshahi M, Kopp B. Event-related potentials and cognition in Parkinson's disease: An integrative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 71:691-714.
- [21] Larson MJ, Kaufman DA, Perlstein WM. Neural time course of conflict adaptation effects on the Stroop task. *Neuropsychologia*. 2009; 47(3):663-70.
- [22] Liotti M, Woldorff MG, Perez R, Mayberg HS. An ERP study of the temporal course of the Stroop color-word interference effect. *Neuropsychologia*. 2000; 38(5):701-11.
- [23] West R, Alain C. Event-related neural activity associated with the Stroop task. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1999; 8:157-16.
- [24] 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(11):1115-24.

- [25] Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Second edition. Hillsdale: Lawrence Earlbaum Associates; 1988.
- [26] Sánchez-Kuhn A, Pérez-Fernández C, Cánovas R, Flores P, Sánchez-Santed F. Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: an empirical review. *Biomed Eng Online*. 2017; 16(Suppl 1):76.
- [27] 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(6): e0158497.
- [28] 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. *Mov Disord*. 2014; 29(8):1064-9.
- [29] 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*. 2013; 6(1):16-24.
- [30] Doruk D, Gray Z, Bravo GL, Pascual-Leone A, Fregni F. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2014; 582:27-31.
- [31] Leite J, Morales-Quezada L, Carvalho S, Thibaut A, Doruk D, Chen CF, et.al. Surface EEG-transcranial direct current stimulation (tDCS) closed-loop system. *Int J Neural Syst*. 2017; 27(6):1750026.
- [32] Schestatsky P, Morales-Quezada L, Fregni F. Simultaneous EEG monitoring during transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp*. 2013; (76):e50426.
- [33] Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 22(Suppl 1):S119-22.
- [34] Manenti R, Brambilla M, Rosini S, Orizio I, Ferrari C, Borroni B, et.al. Time up and go task performance improves after transcranial directcurrent stimulation in patient affected by Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2014; 580:74-7.
- [35] Schapira AHV. The measurement and importance of non-motor symptoms in Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2015; 22(1):2-3.
- [36] Rochester L, Galnas B, Lord S, Burn D. The nature of dual-task interference during gait in incident parkinson's disease. *Neuroscience*. 2014; 265:83-94.
- [37] Fortaleza AC, Mancini M, Carlson-Kuhta P, King LA, Nutt JG, Chagas EF, et.al. Dual task interference on postural sway, postural transitions and gait in people with Parkinson's disease and freezing of gait. *Gait Posture*. 2017; 56:76-81.
- [38] Mulquiney PG, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clin Neurophysiol*. 2011; 122(12):2384-9.

- [39] Caldas AL, Machado-Pinheiro W, Souza LB, Motta-Ribeiro GC, David IA. The stroop matching task presents conflict at both the response and nonresponse levels: an event-related potential and electromyography study. *Psychophysiology*. 2012; 49(9):1215-24.
- [40] Sahinoglu B, Dogan G. Event-related potentials and the stroop effect. *Eurasian J Med*. 2016; 48(1):53-7.
- [41] Loftus AM, Yalcin O, Baughman FD, Vanman EJ, Hagger MS. The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults. *Brain Behav*. 2015; 5(5):e00332.

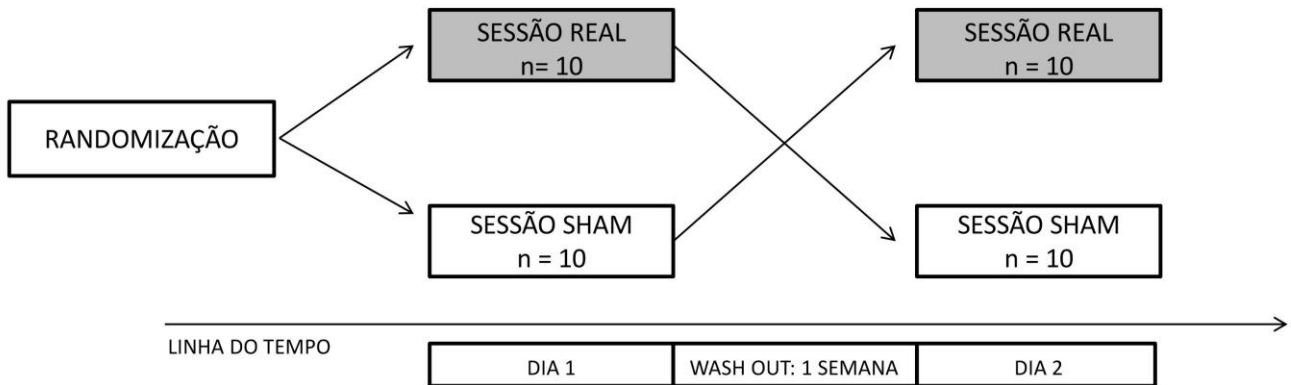
Figura 1. Fluxograma do estudo.

Tabela 1. Características dos participantes.

Variáveis	N=20
Sexo (F/M)	10/10
H&Y	2,25 DP=0,63
Idade (anos)	64,45 DP=8,98
Peso (kg)	72,85 DP=14,02
Altura (m)	1,62 DP=0,09
IMC (kg/m ²)	27,69 DP=5,72
Tempo de diagnóstico (anos)	7,80 DP=5,32
UPDRS AVD	11,60 DP=4,00
UPDRS Motor	22,35 DP=6,77
UPDRS Total	33,95 DP=9,44
MEEM	27,05 DP=2,83

Dados apresentados em média e desvio padrão. F= Feminino; M= Masculino; H&Y= Escala de Hoehn & Yahr modificada; kg= Quilogramas; m= Metros; IMC= Índice de massa corporal; UPDRS= Escala unificada para avaliação da doença de Parkinson; AVD= Atividade de vida diária; MEEM= Mini exame do estado mental.

Tabela 2. Valores referentes às variáveis motoras.

		Pré	Pós	P tempo	P grupo	P interação
TUG (s)	SHAM	8,06 DP=2,24	8,19 DP=2,14	0,146	0,884	0,796
	ESTIMULAÇÃO	8,03 DP=2,35	8,24 DP=2,49			
Tempo (s)	SHAM	8,16 DP=1,65	8,34 DP=1,78	0,052	0,229	0,971
	ESTIMULAÇÃO	8,38 DP=2,02	8,56 DP=2,23			
Passos (número)	SHAM	15,85 DP=2,72	15,95 DP=2,66	0,437	0,212	0,841
	ESTIMULAÇÃO	16,10 DP=2,91	16,25 DP=3,07			
Cadência (passos/s)	SHAM	1,96 DP=0,21	1,93 DP=0,19	0,064	0,646	0,560
	ESTIMULAÇÃO	1,94 DP=0,19	1,93 DP=0,21			
Velocidade (m/s)	SHAM	1,27 DP=0,25	1,25 DP=0,27	0,296	0,458	0,754
	ESTIMULAÇÃO	1,25 DP=0,28	1,24 DP=0,30			

Dados apresentados em média e desvio padrão. TUG= Timed up and go; s= Segundos; m= Metros.

Tabela 3. Valores referentes aos testes clínicos cognitivos.

		Pré	Pós	ES	P tempo	P grupo	P interação
TMT A (s)	SHAM	63,46 <i>D DP=P=38,21</i>	58,43 <i>DP=34,87</i>	-	0,010	0,903	0,920
	ESTIMULAÇÃO	63,36 <i>DP=38,84</i>	57,43 <i>DP=30,44</i>	-			
TMT B (s)	SHAM	169,09 <i>DP=106,45</i>	152,43 <i>DP=106,78*</i>	-0,15	0,002	0,731	0,312
	ESTIMULAÇÃO	170,62 <i>DP=102,93</i>	145,36 <i>DP=93,78#</i>	-0,24			
FV (número)	SHAM	17,5 <i>DP=3,26</i>	16,6 <i>DP=3,87</i>	-	0,867	0,514	0,008
	ESTIMULAÇÃO	16,90 <i>DP=4,35</i>	17,95 <i>DP=3,56*</i>	0,24			

Dados apresentados em média e desvio padrão. s= Segundos; TMT= Trail making test; FV= Fluência verbal; ES= effect size.
 * = Comparação pós *versus* pré com valor de P entre 0,05 e 0,01; # = Comparação pós *versus* pré com valor de P menor que 0,01.

Tabela 4. Valores referentes ao *Stroop test*.

		Pré	Pós	ES	P tempo	P grupo	P interação
Tempo médio congruente (ms)	SHAM	951,46 DP=155,50	910,49 DP=177,50*	-0,26	0,000	0,840	0,120
	ESTIMULAÇÃO	981,58 DP=205,69	890,5 DP=177,25 [#]	-0,44			
Tempo médio incongruente (ms)	SHAM	1262,14 DP=279,86	1189,58 DP=230,54*	-0,25	0,000	0,840	0,080
	ESTIMULAÇÃO	1304,81 DP=303,79	1160,22 DP=263,79 [#]	-0,47			
Tempo médio total (ms)	SHAM	1106,46 DP=211,50	1049,87 DP=199,85*	-0,26	0,000	0,840	0,084
	ESTIMULAÇÃO	1142,84 DP=246,95	1025,11 DP=216,47 [#]	-0,47			
Efeito stroop (ms)	SHAM	310,67 DP=159,31	279,08 DP=96,99	-	0,021	0,930	0,310
	ESTIMULAÇÃO	323,22 DP=157,92	269,71 DP=120,93 [#]	-0,33			

Dados apresentados em média e desvio padrão. ms= Milissegundos; ES= effect size. * = Comparação pós versus pré com valor de P entre 0,05 e 0,01; [#] = Comparação pós versus pré com valor de P menor que 0,01.

Tabela 5. Valores referentes ao EEG pós-intervenção.

Janela 400-600 ms			
Variáveis	Pós Sham	Pós Estimulação	P
F3	-0,272 DP=0,985	-0,000 DP=1,286	0,494
Fz	-0,466 DP=1,474	-0,173 DP=1,439	0,562
F4	-0,498 DP=1,487	0,077 DP=1,438	0,260
C3	-0,174 DP=1,102	-0,418 DP=1,170	0,536
Cz	-0,297 DP=1,361	-0,396 DP=1,019	0,813
C4	-0,495 DP=0,954	-0,157 DP=0,692	0,246

Dados apresentados em média e desvio padrão. ms = Milissegundos.

CONCLUSÃO GERAL

Os resultados do presente estudo evidenciam a efetividade da ETCC aguda sobre o CPFDL na melhora do efeito stroop e da fluência verbal em indivíduos com DP, entretanto, os parâmetros utilizados não foram efetivos para a melhora dos sintomas motores.

Devido à heterogeneidade dos estudos, ainda há necessidade da definição de parâmetros ideais de estimulação, como a quantidade de sessões necessárias, local adequado para estimulação, tempo de estimulação e associação com outros tratamentos, como a fisioterapia.

Deste modo, estudos futuros devem verificar outras possibilidades de parâmetros de estimulação para a melhora dos sintomas cognitivos e motores isolados, assim como a melhora concomitante de ambos considerando a relação existente entre eles, para que possamos definir quais os parâmetros mais adequados para cada desfecho.

REFERÊNCIAS

- [1] Doruk D, Gray Z, Bravo GL, Pascual-Leone A, Fregni F. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2014; 582:27-31.
- [2] Broeder S, Nackaerts E, Heremans E, Vervoort G, Meesen R, Verheyden G, et.al. Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease: Neurophysiological mechanisms and behavioral effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 57:105-17.
- [3] Benninger DH, Hallet M. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Current concepts and outlook 2015. *NeuroRehabilitation*. 2015; 37(1):11-24.
- [4] Leite J, Gonçalves OF, Carvalho S. Facilitative effects of bi-hemispheric tDCS in cognitive deficits of Parkinson disease patients. *Med Hypotheses*. 2014; 82(2):138-40.
- [5] 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.
- [6] Mazzoni P, Shabbott B, Cortés JC. Motor control abnormalities in parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(6):a009282.
- [7] Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014; 29(13):1583-90.
- [8] Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's disease: recent advancement. *Neurosci Bull*. 2017; doi: 10.1007/s12264-017-0183-5.
- [9] Skidmore FM, Yang M, Baxter L, von Deneen K, Collingwood J, He G, et.al. Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. *Neuroimage*. 2013; 81:484-95.
- [10] Weil RS, Lashley TL, Bras J, Schrag AE, Schott JM. Current concepts and controversies in the pathogenesis of Parkinson's disease dementia and Dementia with Lewy Bodies. *F1000Res*. 2017; 6:1604.
- [11] Bovolenta TM, Felício AC. Parkinson's patients in the Brazilian public health policy context. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016; 14(3):7-9.
- [12] Chou HY, Hickey PT, Sundman M, Song AW, Chen NK. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2015; 72(4):432-40.
- [13] Klucken J, Barth J, Kugler P, Schlachetzki J, Henze T, Marxreiter F, et al. Unbiased and mobile gait analysis detects motor impairment in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013; 8(2):e56956.

- [14] Nemanich ST, Duncan RP, Dibble LE, Cavanaugh JT, Ellis TD, Ford MP, et al. Predictors of gait speeds and the relationship of gait speeds to falls in men and women with Parkinson disease. *Parkinsons Dis*. 2013; 2013: 141720.
- [15] Duncan RP, McNeely ME, Earhart GM. Maximum Step Length Test Performance in People With Parkinson Disease: A Cross-sectional Study. *J Neurol Phys Ther*. 2017; 41(4):215-221.
- [16] Mohl B, Berman BD, Shelton E, Tanabe J. Levodopa response differs in Parkinson's motor subtypes: A task-based effective connectivity study. *J Comp Neurol*. 2017 Jun; 525(9):2192-2201.
- [17] Jellinger KA. Neuropathology of Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017; 133:13-62.
- [18] Wen M, Chan LL, Tan LCS, Tan EK. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a distinct clinical entity? *Transl Neurodegener*. 2017; 6:24.
- [19] Schapira AHV. The measurement and importance of non-motor symptoms in Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2015; 22(1):2-3.
- [20] Díez-Cirarda M, Ojeda N, Peña J, Cabrera-Zubizarreta A, Lucas-Jiménez O, Gómez-Esteban JC, et al. Long-term effects of cognitive rehabilitation on brain, functional outcome and cognition in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2017; doi:10.1111/ene.13472.
- [21] Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol*. 2015 Jan;22(1):37-43.
- [22] Al-Nemr A, Abdelazeim F. Relationship of cognitive functions and gross motor abilities in children with spastic diplegic cerebral palsy. *Appl Neuropsychol Child*. 2017; 18:1-9.
- [23] Siciliano M, De Micco R, Trojano L, De Stefano M, Baiano C, Passaniti C, et al. Cognitive impairment is associated with Hoehn and Yahr stages in early, de novo Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017; 41:86-91.
- [24] Fernandes Â, Mendes A, Rocha N, Tavares JM. Cognitive predictors of balance in Parkinson's disease. *Somatosens Mot Res*. 2016; 33(2):67-71.
- [25] Hausdorff JM, Buchman AS. What links gait speed and MCI with dementia? A fresh look at the association between motor and cognitive function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68(4):409-11.
- [26] Olanow CW. Levodopa: effect on cell death and the natural history of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30(1):37-44.

- [27] Poewe W, Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord*. 2015; 30(1):114-20.
- [28] Aquino CC, FOX SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord*. 2015; 30(1): 80-9.
- [29] Chowdhury T, Wilkinson M, Cappellani RB. Hemodynamic perturbations in deep brain stimulation surgery: first detailed description. *Front Neurosci*. 2017; 11:477.
- [30] Amon A, Alesch F. Systems for deep brain stimulation: review of technical features. *J Neural Transm*. 2017; 124:1083–1091.
- [31] Munhoz RP, Picillo M, Fox SH, Bruno V, Panisset M, Honey CR, et al. Eligibility criteria for deep brain stimulation in Parkinson's disease, tremor, and dystonia. *Can J Neurol Sci*. 2016; 43(4):462-71.
- [32] Aum DJ, Tierney TS. Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 23:162-182.
- [33] Koch G. Do studies on cortical plasticity provide a rationale for using non-invasive brain stimulation as a treatment for Parkinson's disease patients? *Front Neurol*. 2013; 4:180.
- [34] Erro R, Tinazzi M, Morgante F, Bhatia KP. Non-invasive brain stimulation for dystonia: therapeutic implications. *Eur J Neurol*. 2017; 24(10):1228-e64.
- [35] Quartarone A, Rizzo V, Terranova C, Cacciola A, Milardi D, Calamuneri A, et al. Therapeutic Use of Non-invasive Brain Stimulation in Dystonia. *Front Neurosci*. 2017; 11:423.
- [36] Barboza NM, Almeida IA, Lemes LB, Batistetti CL, Santos HBC, Danna-dos-Santos A, Santos SMS. The Effect of An Exercise-Based Intervention to the Quality of Life of Patients Suffering From Parkinson's Disease: Prospective Study. *J Yoga PhysTher* 4:170.
- [37] Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L, Pelosin E. Rehabilitation for Parkinson's disease: current outlook and future challenges. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 22(Suppl 1):S60-4.
- [38] Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, Riboldazzi G, Boveri N, Perini M, et al. Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015; 29(2):123-31.
- [39] Sánchez-Kuhn A, Pérez-Fernández C, Cánovas R, Flores P, Sánchez-Santed F. Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: an empirical review. *Biomed Eng Online*. 2017; 16(Suppl 1):76.

- [40] Zhao H, Qiao L, Fan D, Zhang S, Turel O, Li Y, et.al. Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS): clinical applications and safety concerns. *Front Psychol.* 2017; 8:685.
- [41] Rich TL, Menk JS, Rudser KD, Chen M, Meekins GD, Peña E, et al. Determining electrode placement for transcranial direct current stimulation: a comparison of EEG- versus TMS-guided methods. *Clin EEG Neurosci.* 2017; 1:1550059417709177.
- [42] Okano AH, Montenegro RA, Farinatti PTV, Li LM, Brunoni AR, Fontes EB. Estimulação cerebral na promoção da saúde e melhoria do desempenho físico. *Rev Bras Educ Fís Esporte.* 2013. *Rev Bras Educ Fís Esporte.* 2013; 27(2):315-32.
- [43] Sriraman A, Oishi T, Madhavan S. Timing-dependent priming effects of tDCS on ankle motor skill learning. *Brain Res.* 2014; 1581:23-9.
- [44] Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10:68.
- [45] Pawlak N, Agarwal S, Biagioni M, Bikson M, Datta A, Charvet LE. Remotely-supervised transcranial direct current stimulation (RS-tDCS) for Parkinson's disease (PD) clinical trials: guidelines and feasibility. *Brain Stimul.* 2017; 10(4):E59-E69.
- [46] 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(11):1115-24.
- [47] Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, Martí MJ, Sala-Llloch R, Compta Y, et.al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2013; 6(1):16-24.
- [48] Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2012; 12(2):241-68.
- [49] Luo J, Ye H, Zheng H, Chen S, Huang D. Modulating the activity of the dorsolateral prefrontal cortex by tDCS alters distributive decisions behind the veil of ignorance via risk preference. *Behav Brain Res.* 2017; 328:70-80.
- [50] Anderkov L, Rektorová I. Noninvasive brain stimulation and implications for nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 134:1091-1110.

- [51] Paival LRM, Pereira AA, Andrade AO. Métodos computacionais e estatísticos no estudo das ondas de frequência dos sinais eletroencefalográficos e o envelhecimento: uma abordagem através da análise linear do discriminante. RITA. 2013; 20(2): 90-110.
- [52] Leite J, Morales-Quezada L, Carvalho S, Thibaut A, Doruk D, Chen CF, et.al. Surface EEG-transcranial direct current stimulation (tDCS) closed-loop system. Int J Neural Syst. 2017; 27(6):1750026.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Efeito agudo da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua sobre aspectos motores e não motores na doença de Parkinson”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **“Efeito agudo da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua sobre aspectos motores e não motores da doença de Parkinson”**, a ser realizada no “Centro de Pesquisa e Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação”, localizado no Hospital Universitário de Londrina, Rua Robert Koch nº 60 – Londrina, Paraná. O objetivo da pesquisa é verificar o efeito agudo da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua sobre aspectos motores e não motores na doença de Parkinson. Sua participação é muito importante e ela será da seguinte forma: inicialmente será realizada avaliação composta pelos seguintes testes: Timed Up and Go, Análise de marcha por vídeo, Trail Making Test, Teste de fluência verbal e Stroop test. Após aleatorização da montagem e avaliação inicial, será realizada a eletroestimulação transcraniana por corrente contínua durante 20 minutos, em duas sessões, sendo: 1) placebo, 2) anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Ao término da estimulação será realizada avaliação final para mensuração dos dados após a eletroestimulação. Além disso, será realizada eletroencefalografia após a estimulação, durante a realização do Stroop test. 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 dos sintomas motores e cognitivos da doença. Quanto aos riscos, tanto os procedimentos de avaliação quanto a

eletroestimulação 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 Smali 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, 06 de junho de 2016.

Pesquisador Responsável

RG: 21.878.044-8

_____ (NOME POR EXTENSO DO SUJEITO DE PESQUISA), 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 da revista *Brain Stimulation*

Please conform to the following guidelines for each article type (word limits include only the body text and do not include the abstract or references):

Original Research (includes clinical reports, review articles)

- 4,000 word limit (not including abstract/references/title page)
- Abstract of up to 250 words (not including abstract/references/title page)

Article structure Subdivision - unnumbered sections

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction: State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods: Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results: Results should be clear and concise.

Discussion: This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions: The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Appendices: If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on.

Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc. Essential title page information • Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

- Author names and affiliations. Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lowercase superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

- Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.

- Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Structured abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

Format for abstracts

Abstracts should be written in the form of:

Background: This is a concise statement of why this research was done, placing it in the context of current knowledge or controversies.

Objective/Hypothesis: This is a clear statement of the precise objective or question addressed in the paper. If a hypothesis was tested, it should be stated.

Methods: The basic design of the study and its duration should be described. The methods used should be stated and the statistical data/methods provided.

Results: The main results of the study should be given in narrative form. Any measurements or other information that may require explanation should be defined. Any important information not included in the presentation of results should be declared. Levels of statistical significance should be indicated, as well as any other factors crucial to the outcome of the study.

Conclusion(s): of the study that are directly supported by the evidence reported should be given along with the clinical application, and speculation about the potential impact on current thinking.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations: Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Artwork

General points:

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.

- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication: [1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9.

Reference to a book: [2] Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book: [3] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Reference to a website: [4] Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13 March 2003].

Reference to a dataset: [dataset] [5] Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

ANEXO B
Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFETIVIDADE DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NOS ASPECTOS MOTORES E NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON: ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO

Pesquisador: Suhaila Mahmoud Smaili Santos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 53185616.0.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Fisioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.453.410

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_652115.pdf	15/03/2016 11:09:53		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Modelo_CEP_ETCC_novo.doc	15/03/2016 11:09:19	Suhaila Mahmoud Smaili Santos	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_Casa.pdf	13/01/2016 16:04:05	Suhaila Mahmoud Smaili Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_ETCC_Completo_ok.docx	13/01/2016 15:59:18	Suhaila Mahmoud Smaili Santos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_ok.pdf	13/01/2016 15:57:34	Suhaila Mahmoud Smaili Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 16 de Março de 2016

Assinado por:
Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
(Coordenador)