



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

LUIZ INÁCIO DO NASCIMENTO NETO

**EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA
POR CORRENTE CONTÍNUA SOBRE SINTOMAS MOTORES
E NÃO MOTORES EM PACIENTES COM PARKINSON**

Londrina
2020

LUIZ INÁCIO DO NASCIMENTO NETO

**EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA
POR CORRENTE CONTÍNUA SOBRE SINTOMAS MOTORES
E NÃO MOTORES EM PACIENTES COM PARKINSON**

Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Hideki Okano.
Coorientador: Profa. Dra. Suhaila Smaili Santos.

Londrina
2020

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

Nascimento, Luiz Inácio do Nascimento Neto.

EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA SOBRE SINTOMAS MOTORES E NÃO MOTORES EM PACIENTES COM PARKINSON / Luiz Inácio do Nascimento Neto Nascimento. - Londrina, 2020.
101 f.

Orientador: Alexandre Hideki Okano Okano.

Coorientador: Suhaila Smaili Santos Smaili.

Tese (Doutorado em Educação Física) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esportes, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2020.

Inclui bibliografia.

1. Doença de Parkinson - Tese. 2. Neuromodulação - Tese. 3. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua - Tese. 4. Aspectos motores e não motores - Tese. I. Okano, Alexandre Hideki Okano. II. Smaili, Suhaila Smaili Santos . III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esportes. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. IV. Título.

CDU 796

LUIZ INÁCIO DO NASCIMENTO NETO

**EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA
POR CORRENTE CONTÍNUA SOBRE SINTOMAS MOTORES
E NÃO MOTORES EM PACIENTES COM PARKINSON**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Associado em Educação Física UEM/UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Educação Física.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Hideki Okano
Universidade Federal do ABC – UFABC

Prof. Dr. Ademar Avelar de Almeida Junior
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Denílson de Castro Teixeira
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Edgard Morya
Instituto Santos Dumont - ISD

Prof. Dr. Abrahão Fontes Baptista
Universidade Federal do ABC – UFABC

Londrina, 26 de agosto de 2020.

Dedico esse trabalho a minha família pelos
momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Esta tese é fruto, em primeiro lugar, de um pedido de mãe, em seguida da motivação intrínseca do autor, de decisões difíceis, mudança de endereço e consequente abdicação momentânea do afago da família, novos e inúmeros desafios, muito empenho, dedicação, questionamentos intermitentes, mas passageiros sobre a validade desse propósito em virtude de tantas noites em claro e tantas incertezas pessoais, acadêmicas e científicas que me acompanharam por todo o processo e que, na maioria das vezes, só foram atenuadas ou superadas com o apoio e incentivo da família e das velhas e novas amizades.

Portanto, agradeço primeiramente a Deus por todo o cuidado.

Agradeço imensamente aos meus pais, pois nem no primeiro nem no mais importante passo da minha vida eu estive só. Seus ensinamentos jamais serão esquecidos e nenhuma conquista nunca será só minha. Vocês sempre serão meus bens mais valiosos.

Ao professor Dr. Alexandre Hideki Okano, pela oportunidade e pela confiança que tem depositado em mim desde a graduação. Sua estadia na UFRN abriu meus olhos para o campo da pesquisa e mudou não só a minha vida como a vida de muitos outros alunos. E pensar que toda essa jornada começou após uma palestra do Professor Okano que tratava sobre pesquisa e que, ao final, apresentando um vídeo do professor e cientista Miguel Nicolelis, me deixou e deixou vários alunos empolgados com as possibilidades.

À minha coorientadora, a Dra. Suhaila Mahmoud Smaili, carinhosamente batizada de madrinha acadêmica por todo cuidado, atenção e carinho que dedicou a até hoje dedica a todos os alunos. Fiquei extremamente encantado com o tamanho do seu coração e compromisso com seus pacientes. Você é um exemplo.

Agradeço imensamente ao Professor Yoshihiro Okano que me acolheu em sua casa e me deu guarida por todo o tempo que passei em Londrina-PR. Sentirei muita falta das nossas conversas durante as oportunidades que tivemos

de almoçar juntos, onde pude aprender lições que nenhuma pós-graduação irá ensinar. Meus sinceros agradecimentos por todo ensinamento. Sempre terá minha admiração, respeito e carinho.

Agradeço especialmente a Maria Eduarda Brandão Bueno que, além de parceira de pesquisa e de estudos, se tornou uma verdadeira amiga. Além da Duda, fiz amizades que foram fundamentais para esse processo e que não poderiam ficar de fora, a saber: Jônatas Garcia, Vinícius Ossada, Marcelle Brandão Terra e Natália Mariano Barboza.

Agradeço a todos os amigos que me acompanham desde a graduação e mestrado, Daniel Machado, Pedro Agrícola, Samara Anselmo, Luiz Fernando, Rodrigo Paper, pois além de fazerem parte da minha formação acadêmica, todos vocês foram fundamentais para alcançar esse objetivo.

A todos do grupo de pesquisa em fisioterapia neurofuncional (GPFIN), por me receberem tão bem, por compartilhar todo o conhecimento e por todo apoio durante as etapas deste estudo.

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

Nascimento Neto, Luiz Inácio. **Efeito agudo da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre sintomas motores e não motores em pacientes com Parkinson.** 2020. 101 f. Tese (Doutorado em Educação Física) –Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2020.

RESUMO

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem sido amplamente utilizada na tentativa de melhorar os sintomas da Doença de Parkinson (DP). Contudo, tem apresentado dados conflitantes. Na presente tese, objetivou-se (A) verificar a eficácia da ETCC anódica aguda do Córtex Pré-frontal Dorsolateral esquerdo (CPFDLE) sobre os sintomas não motores e sua consequente influência nos sintomas motores em pacientes com DP e (B) comparar os efeitos da ETCC anódica aguda do CPFDLE versus Córtex Pré-frontal Ventro Medial (CPFVM) sobre os sintomas motores e não motores em pacientes com DP. Realizamos um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo (sham), onde as funções motoras e não motoras foram avaliadas antes e após a estimulação usando o teste *Timed Up and Go*, análise de marcha por vídeo, Trail Making Test (TMT), teste de fluência verbal, teste de cores de Stroop e potencial relacionado a eventos (ERP). No primeiro estudo 20 indivíduos foram submetidos aleatoriamente a duas sessões de estimulação (uma anódica e uma sham). A corrente foi aplicada no CPFDLE por 20 minutos a 2 mA. Foram encontradas diferenças estatisticamente significantes apenas no teste de Fluência Verbal em favor do grupo que recebeu estimulação anódica. Apesar de ambos os grupos terem revelado um tempo de reação melhorado nas fases congruente, incongruente e tempo total do teste de cores de Stroop, um efeito maior foi observado no grupo que recebeu estimulação real. Não foram observadas diferenças nos aspectos motores. Os resultados confirmam que melhorias nos testes cognitivos são possíveis após uma única sessão de estimulação CPFDLE. Posteriormente, no segundo estudo, 40 indivíduos foram alocados aleatoriamente em dois grupos com diferentes montagens de ETCC e submetidos a duas sessões de estimulação (uma anódica e uma sham). A corrente foi aplicada sobre o CPFDLE ou CPFVM por 20 minutos a 2 mA. Os principais achados mostraram efeito significativo da ETCC anódica sobre o CPFDLE apenas no desempenho cognitivo, evidenciado no desempenho do teste de fluência verbal ($P=0,01$) com tamanho de efeito moderado. Não houve alteração na função motora, aspectos motivacionais e ERP (N450) em nenhuma das montagens da ETCC. Conclusão: ETCC anódica direcionada ao CPFDLE é eficaz para melhorar os aspectos cognitivos em pacientes com DP evidenciado pelo melhor desempenho apresentado no teste de fluência verbal após ETCC anódica, contudo, sem efeito sobre aspectos motores, motivacionais ou N450. A ETCC anódica aguda sobre CPFVM não apresenta efeitos significativos sobre aspectos motores e não motores em indivíduos com DP.

Palavras-chave: doença de Parkinson; neuromodulação; estimulação transcraniana por corrente contínua; motivação; cognição; transtornos dos movimentos.

Nascimento Neto, Luiz Inácio. **Acute effect of transcranial direct current stimulation on motor and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease.** 2020. 101 f. Thesis (Doctorate in Physical Education) – Londrina State University, Londrina, 2020.

ABSTRACT

Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been widely used to improve symptoms of Parkinson's disease (PD). However, it has presented conflicting data. In the present thesis, the objectives were (A) to analyze the effects of acute anodal tDCS over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) on non-motor symptoms and their consequent influence on motor symptoms in individuals with PD and (B) compare the acute effects of anodal tDCS over (DLPFC) versus ventromedial prefrontal cortex (VMPFC) on the motor and non-motor symptoms in patients with PD. Was conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled study, where motor and non-motor functions were assessed before and after stimulation using the Timed Up and Go test, video gait analysis, Trail Making Test (TMT), verbal fluency, Stroop color test and event-related potential (ERP). In the first study, 20 individuals were randomly submitted to two tDCS sessions (one anodic and one sham). The current was applied over the DLPFC for 20 minutes at 2 mA. Statistically significant differences were found only in the Verbal Fluency test in favor of the group that received anodic stimulation. Although both groups showed an improved reaction time in the congruent, incongruent phases and total time of the Stroop color test, a greater effect was observed in the group that received anodic tDCS. No differences were observed in motor aspects. The results confirm that improvements in cognitive tasks are possible after a single session of tDCS over DLPFC. Subsequently, in the second study, 40 individuals were randomly allocated to two groups with different tDCS montages and submitted to two stimulation sessions (one anodic and one sham). Anodal tDCS was applied over the DLPFC and VMPFC for 20 minutes at 2 mA. The main findings showed a significant effect only of anodal tDCS over DLPFC on cognitive performance, evidenced in the performance of the verbal fluency test ($P = 0.01$) with moderate effect size. There was no change in motor function, motivational aspects and ERP (N450) for any tDCS montage. Conclusion: anodal tDCS targeting the DLPFC is effective to improving cognitive aspects in individuals with PD evidenced by the better performance presented in the verbal fluency test after anodal tDCS, however, without effect on motor, motivational aspects or N450. Acute anodal tDCS over DLPFC improves cognitive aspects in individuals with PD, but without repercussions on the motor and motivational aspects or N450. Acute anodic tDCS over CPFVM has no significant effect on motor and non-motor aspects in individuals with PD.

Key words: Parkinson's disease; neuromodulation; transcranial direct current stimulation; motivation; cognition; movement disorders.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1 - Ilustração do mesencéfalo (Figura A) onde ocorre a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra compacta (Figura B)	15
Figura 1.2 - Vias dopaminérgicas afetadas na Doença de Parkinson e suas relações com aspectos motores e não motores	17
Figura 1.3 - Fluxograma do estudo.....	25
Figura 1.4 - Teste computadorizado de atratividade facial para avaliação do julgamento gratificante	29
Figura 1.5 - Descrição dos estímulos do teste de Stroop pareado	30
Figura 1.6 - Localização e polaridade dos eletrodos das diferentes montagens de ETCC utilizadas.....	33
Figura 3.1 - Fluxograma do estudo.....	44
Figura 3.2 - Teste computadorizado de atratividade facial para avaliação do julgamento gratificante	48
Figura 3.3 - Descrição dos diferentes tipos de estímulos do teste de Stroop pareado	49
Figura 3.4 - Localização e polaridade dos eletrodos das diferentes montagens de ETCC utilizadas.....	52
Figura 3.5 - Efeitos agudos da ETCC sobre o ERP (N450) durante Teste de Stroop de acordo com cada tipo de estímulo em pacientes com doença de Parkinson.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 - Caracterização da amostra de ambos os grupos de intervenção e comparação das variáveis de caracterização entre os grupos.....	54
Tabela 3.2 - Efeitos agudo da ETCC sobre os sintomas motores em pacientes com doença de Parkinson.....	56
Tabela 3.3 - Efeitos agudo da ETCC sobre os sintomas não motores (cognitivos) em pacientes com doença de Parkinson	58
Tabela 3.4 - Efeitos agudo da ETCC sobre a atratividade facial em pacientes com doença de Parkinson.....	60
Tabela 3.5 - Efeitos agudo da ETCC sobre o ERP (N450) durante aplicação do Stroop Test em pacientes com doença de Parkinson	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μV	Microvolts
AVD	Atividade da Vida Diária
CPFLE	Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo
CPFVM	Córtex pré-frontal ventromedial
DA	Dopamina
DP	Doença de Parkinson
EEG	Eletroencefalografia
EF Stroop	Efeito Stroop
ERP	<i>Event-related potential</i> (Potencial relacionado a evento)
ETCC	Estimulação transcraniana por corrente contínua
FluV	Teste de Fluência Verbal
GPFIN	Grupo de Pesquisa em Fisioterapia Neurofuncional
H&Y	Escala de Estadiamento Hoehn e Yahr
Hz	Hertz
IMC	Índice de Massa Corporal
k Ω	Quiloohm
mA	Miliampere
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
ms	Milissegundos
s	Segundos
TC10	Teste de caminhada de 10 metros
TMT	Trail Making Teste
TMTA	<i>Trail Making Test</i> (Parte A)
TMTB	<i>Trail Making Test</i> (Parte B)
tDCS	<i>Transcranial Direct Current Stimulation</i>
TR Inc	Tempo Médio das Respostas Incongruentes
TR Cong	Tempo Médio das Respostas Congruentes
TUG	<i>Timed Up and Go</i>
UPDRS	Escala Unificada de Avaliação para doença de Parkinson

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	15
1.1 INTRODUÇÃO	16
1.1.1 Doença de Parkinson	16
1.1.2 Terapias para a Doença de Parkinson	18
1.2 OBJETIVOS.....	25
1.3 MÉTODOS	26
1.3.1 Desenho do Estudo.....	26
1.3.2 Amostra	27
1.3.3 Procedimentos de Avaliação.....	28
1.3.3.1 Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson (UPDRS)	28
1.3.3.2 Escala de Estadiamento Hoehn e Yahr modificada	28
1.3.3.3 <i>Timed up and go</i> (teste de levantar e andar cronometrado).....	29
1.3.3.4 Teste de caminhada de 10 metros	29
1.3.3.5 Teste de atratividade facial.....	29
1.3.3.6 <i>Trail Making Test – TMT</i> (Teste de trilhas).....	30
1.3.3.7 Teste de fluência verbal	30
1.3.3.8 Teste de <i>Stroop</i> pareado.....	31
1.3.3.9 Aquisição de dados da atividade cerebral.....	32
1.3.3.10 Tratamento e análise de dado do EEG	32
1.3.4 Procedimentos de Intervenção.....	33
1.3.4.1 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua	33
1.3.5 Análise de Dados	35
CAPÍTULO 2	37
ARTIGO 1	37
EFFECTIVENESS OF ACUTE TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ON NON-MOTOR AND MOTOR SYMPTOMS IN PARKINSON’S DISEASE	37
CAPÍTULO 3	38

	ARTIGO 2.....	38
	EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL OU CÓRTEX PRÉ-FRONTAL VENTROMEDIAL SOBRE SINTOMAS MOTORES E NÃO MOTORES EM PACIENTES COM PARKINSON.....	39
	RESUMO.....	39
3.1	INTRODUÇÃO.....	40
3.2	OBJETIVOS.....	44
3.3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	45
3.3.1	Desenho do Estudo.....	45
3.3.2	Amostra.....	46
3.3.3	Procedimentos de Avaliação.....	46
3.3.3.1	Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson (UPDRS).....	47
3.3.3.2	Escala de Estadiamento Hoehn e Yahr modificada.....	47
3.3.3.3	<i>Timed up and go</i> (teste de levantar e andar cronometrado).....	47
3.3.3.4	Teste de caminhada de 10 metros.....	48
3.3.3.5	Teste de Atratividade Facial.....	48
3.3.3.6	<i>Trail Making Test – TMT</i> (Teste de trilhas).....	49
3.3.3.7	Teste de fluência verbal.....	49
3.3.3.8	Teste de Stroop pareado.....	50
3.3.3.9	Aquisição de dados da atividade cerebral.....	51
3.3.3.10	Tratamento e análise de dado do EEG.....	51
3.3.4	Procedimentos de Intervenção.....	52
3.3.4.1	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.....	52
3.3.5	Análise Estatística.....	54
3.4	RESULTADOS.....	55
3.5	DISCUSSÃO.....	64
3.6	CONCLUSÕES.....	72
	CAPÍTULO 4.....	73
4.1	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	74

3.5.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	74
	REFERÊNCIAS.....	75
	APÊNDICES	86
	APÊNDICE A - ARTIGO 1 - Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease	88
	APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	94
	ANEXOS	96
	ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa.....	97
	ANEXO B - Escala Unificada para Avaliar a Doença de Parkinson (UPDRS)	98
	ANEXO C - Escala de Estadiamento Hoehn e Yahr Modificada	99
	ANEXO D - Trail Making Test Parte A.....	100
	ANEXO E - Trail Making Test Parte B.....	101

CAPÍTULO 1

1.1 INTRODUÇÃO

1.1.1 Doença de Parkinson

Com o envelhecimento da população ocorreu a formação de um novo perfil epidemiológico de doenças crônico-degenerativas incapacitantes (FELIPPE et al., 2014). Neste contexto, a doença de Parkinson (DP) é a segunda doença mais frequente entre as que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC), afetando entre 1 e 3% da população acima de 65 anos no mundo (GONÇALVES; ANTÔNIO; LEITE, 2011; NAVARRO-PETERNELLA; MARCON, 2012). É definida como uma doença neurodegenerativa progressiva, idiopática, que classicamente tem como características sintomas motores, cognitivos, autonômicos e neuropsicológicos (KEHAGIA; BARKER; ROBBINS, 2010; SCHULTZ, 2007). Etiologicamente, a DP tem sido associado à degeneração das células do sistema dopaminérgico na substância negra compacta do mesencéfalo, causando depleção do neurotransmissor dopamina (DA) na via nigroestriatal (Figura 1.1) (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003; SCALZO et al., 2012).

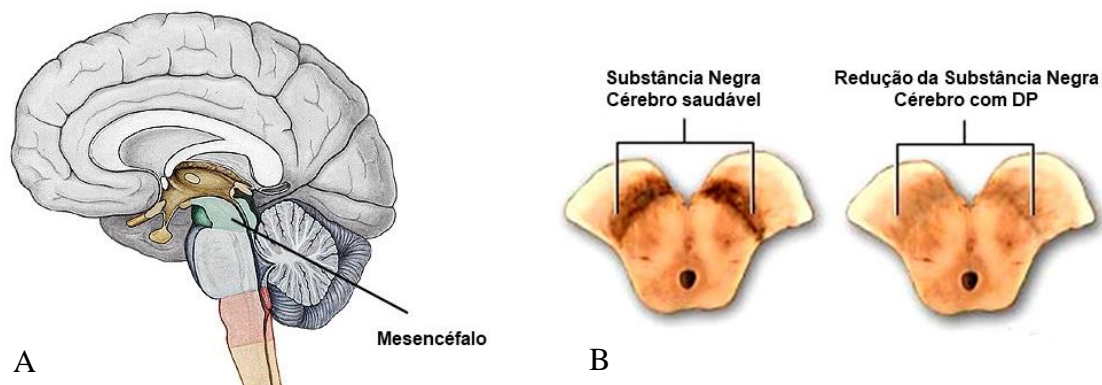


Figura 1.1 Ilustração do mesencéfalo (Figura A) onde ocorre a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra compacta (Figura B).

Essa depleção tem sido associada ao surgimento de diversos sintomas motores, incluindo o tremor de repouso, rigidez, bradicinesia, disfunções da marcha com diminuição do tamanho do passo, diminuição na velocidade, presença de congelamento (*freezing*), instabilidade postural e, conseqüentemente, aumento do risco de quedas (KEHAGIA; BARKER;

ROBBINS, 2010; REDECKER et al., 2014; SCHULTZ, 2007). Sabe-se que cerca de 60% dos pacientes com DP caem pelo menos uma vez por ano e que uma proporção de 50 a 86% caem recorrentemente (ALLEN; SCHWARZEL; CANNING, 2013; CAETANO et al., 2018). Nesse sentido, as disfunções do equilíbrio e a dificuldade em regular a variabilidade passo a passo da marcha, prejudicados na DP, são aspectos que podem estar mais intimamente relacionado à ocorrência de quedas e ao declínio da capacidade funcional que afeta a qualidade de vida desses indivíduos (ALLEN et al., 2011; BLOEM et al., 2001; NARDONE; SCHIEPPATI, 2010; SCALZO et al., 2012; WADA et al., 2014; WILLIAMS; PETERSON; EARHART, 2013).

Entretanto, embora a DP seja comumente considerada como uma desordem motora, a maioria, se não todos os pacientes, também apresentam sintomas não motores que são associados com déficits de DA nas vias dopaminérgicas extranigrais (mesolímbica, mesocortical), além do comprometimento de outras vias não dopaminérgicas (colinérgica, noradrenérgica e serotoninérgica) (Figura 1.2) (HOU; LAI, 2007). Estes sintomas adicionais são numerosos e incluem desde disfunção cognitiva, demência, alterações no humor, psicose, disfunção autonômica, até distúrbios do sono que aumentam a morbidade da doença (BRIDI; HIRTH, 2018; CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009). Nesse contexto, a sintomatologia cognitiva na DP, reconhecida desde os estágios iniciais da doença, com envolvimento da memória, das funções executivas e perceptuais é amplamente estudada. A prevalência de déficit cognitivo é seis vezes maior em indivíduos com DP quando comparado com idosos saudáveis (AARSLAND et al., 2001). Curiosamente, além de seus desfechos puramente cognitivos, evidências sugerem que o comprometimento das funções executivas, em particular as que envolvem inibição de respostas distratoras, também está relacionada com piora na qualidade da marcha e do equilíbrio em idosos com DP (XU et al., 2014).

Deste modo, a DP refere-se a um distúrbio complexo, cuja degeneração do sistema nigroestriatal dopaminérgico representa apenas um aspecto da DP. Adicionalmente, estudos sugerem que a contínua apoptose de neurônios responsáveis pela produção de dopamina e, conseqüentemente, a sua redução, parece desencadear estratégias dopaminérgicas compensatórias em

outras áreas cerebrais que diminuem gradualmente com a progressão da doença (NANDHAGOPAL et al., 2011). Assim, os sintomas tornam-se cada vez mais evidentes, gerando maior acometimento clínico e, conseqüentemente, maior impacto nas atividades funcionais, atividades da vida diária e qualidade de vida na DP (SEPPI et al., 2014; SOUZA; BARRETO; SANTOS, 2010).

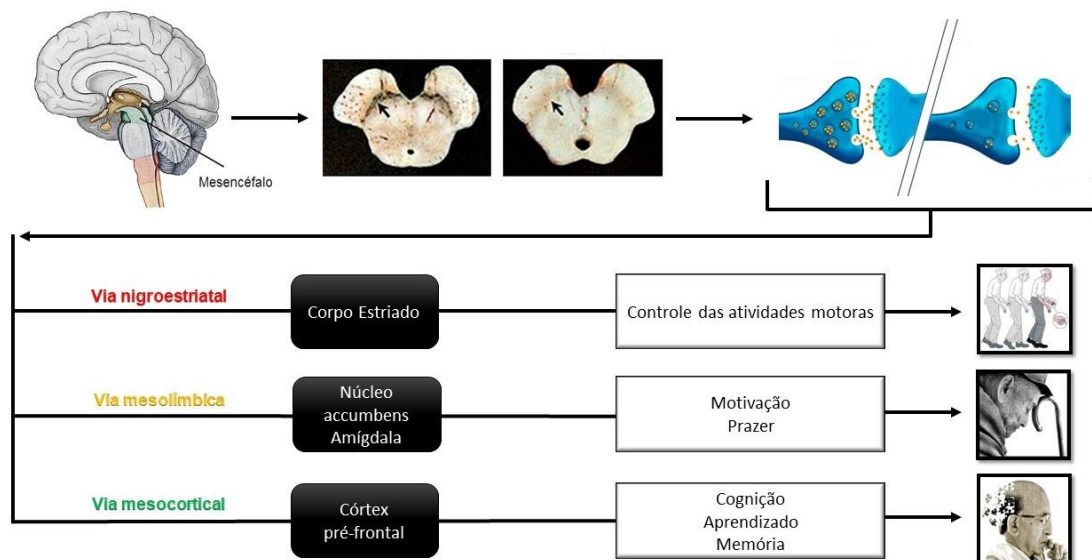


Figura 1.2 Vias dopaminérgicas afetadas na Doença de Parkinson e suas relações com aspectos motores e não motores.

1.1.2 Terapias para a doença de Parkinson

Terapias para atenuar a progressão da DP têm sido um dos maiores desafios para os pesquisadores da área. A terapia farmacológica é adotada desde os estágios iniciais da doença e, de fato, déficits motores respondem bem à terapia dopaminérgica (GONÇALVES; ANTÔNIO; LEITE, 2011). No entanto, essa resposta positiva diminui com o passar do tempo e sintomas adicionais surgem como resultado da progressiva degeneração neuronal que afeta o sistema não dopaminérgico (NANDHAGOPAL et al., 2011). Assim, outra possibilidade de tratamento utilizada é a intervenção cirúrgica com implante de eletrodos no cérebro para estimular áreas cerebrais profundas de vários núcleos alvo (GROISS et al., 2009). Apesar de ser considerada uma técnica eficaz e com boa resposta quanto a atenuação dos sintomas, este tratamento aplica-se apenas para um grupo restrito de pacientes, com

diagnóstico bem definido ou ainda pacientes não responsivos ao tratamento farmacológico. Além disso, é importante destacar que a estimulação cerebral profunda é um procedimento invasivo, de alto custo, que apresenta riscos de graves complicações cirúrgicas e efeitos colaterais psiquiátricos significativos (MAYBERG et al., 2005). Por este motivo, é crescente a busca por maior entendimento quanto a eficiência de terapias complementares que possam atenuar a progressão e os sintomas na DP.

Oportunamente, os avanços tecnológicos das últimas décadas têm proporcionado o desenvolvimento de técnicas de estimulação cerebral não invasiva (WOODS et al., 2017) capazes de estimular o tecido neural, especialmente em doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson.

A estimulação magnética transcraniana e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) são as principais formas de estimulação cerebral não invasiva, e utilizam estímulos magnéticos e elétricos, respectivamente, capazes de modificar a excitabilidade neuronal (KUO et al., 2013; NITSCHKE; PAULUS, 2000; O CONNELL et al., 2018). A ETCC destaca-se devido ao seu baixo custo e facilidade de manuseio comparado a outras técnicas de neuromodulação, sendo considerado um método seguro e indolor (FREGNI et al., 2005; FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2007; MORYA et al., 2019; OKANO et al., 2013; PRIORI et al., 1998; PRIORI, 2003; ROSENKRANZ et al., 2000).

Essa técnica consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade (260 μ A - 2 mA) no escalpo por meio de dois eletrodos, sendo um anódico e outro catódico com dimensões variadas (ex.: 4 a 100 cm²), por período de 10 a 20 minutos. Embora classicamente tenha sido proposto que a ETCC modifica a excitabilidade neuronal de forma bipolar, onde a corrente anódica aumentaria a excitabilidade e a corrente catódica a diminuiria (KUO et al., 2013; NITSCHKE; PAULUS, 2000), estudos recentes têm verificado que a modulação pode não necessariamente acontecer da forma esperada (BIKSON et al., 2011; DATTA et al., 2012; KIM et al., 2014; WIETHOFF; HAMADA; ROTHWELL, 2014), resultando em uma grande variabilidade de resposta interindividual à ETCC (LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; LÓPEZ-ALONSO et al., 2014; RUSSELL et al., 2017). O posicionamento dos eletrodos sobre o escalpo depende da área de interesse a ser excitada ou inibida e, normalmente, é realizada seguindo o padrão de posicionamento do sistema

internacional de eletroencefalografia (EEG 10/20). Contudo, mesmo modificando a excitabilidade neuronal, é importante destacar que essas modificações são subliminares, portanto, a ETCC, sozinha, não é capaz de gerar potenciais de ação (WOODS et al., 2017). A ETCC é uma técnica de neuromodulação que tem demonstrado ser promissora no tratamento de diferentes distúrbios neurológicos, psiquiátricos e psicológicos (BRUNONI et al., 2017; GOODWILL et al., 2017; LAWRENCE et al., 2017; LEITE; GONÇALVES; CARVALHO, 2014).

No que diz respeito à doença de Parkinson, estudos avaliaram o efeito da ETCC sobre aspectos motores, estimulando áreas como o córtex motor primário, área motora suplementar e o córtex pré-frontal dorsolateral (BENNINGER; HALLETT, 2015; FREGNI et al., 2006; MANENTI et al., 2014) e cognitivos, com estímulo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral e temporoparietal (BOGGIO et al., 2006; DORUK et al., 2014; FLÖEL, 2014; LEITE; GONÇALVES; CARVALHO, 2014; PEREIRA et al., 2013). Goodwill e colaboradores (2017) identificaram por meio de meta-análise que, de maneira global, existe um efeito positivo em favor da estimulação real quando comparado com a estimulação sham para os aspectos motores, contudo, sem diferença significativa para os aspectos cognitivos (GOODWILL et al., 2017). Por outro lado, é importante destacar que diversos estudos falharam em reproduzir os efeitos positivos da ETCC em pacientes com DP (BENNINGER et al., 2014; VERHEYDEN et al., 2013). Nesse sentido, há grande heterogeneidade entre os estudos nos parâmetros da ETCC utilizados, o que resulta na heterogeneidade de resultados dificultando tanto a conclusão sobre sua efetividade quanto uma definição sobre parâmetros ideais da ETCC para DP (DORUK et al., 2014).

Adicionalmente, o foco dos estudos com ETCC têm sido predominantemente avaliar para o “que” a ETCC funciona e poucos deles avaliam para “quem” e “quando” funciona. Nesse sentido, estudos recentes têm focado nos fatores associados à variabilidade nas respostas à ETCC com o objetivo de determinar os preditores da responsividade à estimulação (KIM et al., 2014; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; WIETHOFF; HAMADA; ROTHWELL, 2014). Assim, o emprego de técnicas de medida da atividade

cerebral e de neuroimagem podem ser úteis no sentido de esclarecer os mecanismos subjacentes aos desfechos encontrados. Dentre as técnicas de mensuração de atividade cerebral, a eletroencefalografia (EEG) se destaca por ser uma forma de medida não invasiva, com excelente resolução temporal e relativo baixo custo, quando comparada a outras ferramentas de neuroimagem. A EEG registra a atividade elétrica produzida por grandes assembleias neuronais na superfície do escalpo por uma rede de eletrodos (PAIVA; PEREIRA; ANDRADE, 2013). A atividade neuroelétrica registrada pelo EEG fornece informações robustas a respeito de mudanças nos potenciais corticais, levando em conta a atividade rítmica e os disparos sinápticos (ROBERTSON; MARINO, 2015; THOMPSON et al., 2008). Sua resolução temporal permite o rastreamento de processos sensoriais, cognitivos e motores (PARK; FAIRWEATHER; DONALDSON, 2015). Esta ferramenta é amplamente utilizada tanto para medida da atividade cerebral em um estado de repouso quanto associada a outras ferramentas como testes cognitivos para análise de processos cognitivos fundamentais (CALDAS et al., 2012; SZÚCS; SOLTÉSZ, 2010).

Como medidas que refletem diretamente a atividade neural durante os estados de repouso e processamento de informações com alta resolução temporal no nível de milissegundos, o EEG juntamente com os potenciais relacionados ao evento (ERP, do inglês *event-related potentials*) são empregados há muito tempo para examinar o processamento neural alterado associado a distúrbios psiquiátricos (RISSLING et al., 2010). Essas medidas também são ferramentas poderosas para verificar alterações plásticas do cérebro após uma intervenção específica, como uso de medicação, exercício cognitivo e ETCC (KIM et al., 2018) e, portanto, a investigação do efeito da ETCC no EEG e ERPs pode fornecer mais informações sobre o mecanismo fisiopatológico subjacente aos transtornos psiquiátricos, bem como um guia para atendimento personalizado (neuromodulação) na previsão de respostas e seleção de áreas-alvo.

Estudos prévios envolvendo medidas de EEG na DP têm evidenciado forte correlação entre componentes derivados dos registros da EEG e declínio cognitivo na DP (KATSAROU et al., 2004; NOJSZEWSKA et al., 2009; TANG et al., 2015). Nesse sentido, o estudo dos ERPs, componentes derivados dos

registros da EEG, podem fornecer informações importantes sobre os processamentos corticais relacionados à apresentação de diferentes tipos de estímulos (CALDAS et al., 2012; DUNCAN et al., 2009). Existem diversos ERPs e cada um deles associados a diferentes processos cognitivos (LUCK, 2014). Considerando que as funções executivas, caracterizadas por processamentos cognitivos complexos necessários para o planejamento, organização, avaliação, lógica, resolução de problemas, memória de trabalho e controle inibitório, que são de fundamental importância para a saúde mental e física, realização de atividades de vida diária e independência funcional (DIAMOND, 2012), ERPs associados a esses fatores podem apresentar relevância. Nesse sentido, o N450 é um ERP que ocorre cerca de 400 a 600 milissegundos após a apresentação de um estímulo que envolve a detecção e processamento de conflitos, importante marcador da função executiva e aparece especialmente após estímulos incongruentes do teste de cores Stroop (CALDAS et al., 2012; FARO, 2018; SZÚCS; SOLTÉSZ, 2010). Portanto, o estudo dos ERPs, em particular o N450, pode ajudar a entender como a ETCC pode modificar a função cognitiva.

Estudos prévios compararam medidas de ERP em pacientes com DP com e sem medicação para elucidar o envolvimento dopaminérgico no desenvolvimento de déficits cognitivo relacionado à doença, onde a maioria dos estudos demonstraram redução da latência do marcador P300 (biomarcador neurofisiológico, que é aumentada em pacientes com DP) após administração de levodopa (LUKHANINA et al., 2009; OISHI et al., 1996; SOHN et al., 1998; STANZIONE et al., 1991; STARKSTEIN et al., 1989). No entanto, a latência do P300 não foi significativamente diminuída pela levodopa (CHIA et al., 1995; MATHIS et al., 2014) e ao invés disso, até aumentado (PRASHER; FINDLEY, 1991). Nesse sentido, embora a maioria desses estudos sugira que o prolongamento da latência do ERP relacionado à DP seja normalizado pela levodopa, esse achado está longe de ser estabelecido com confiabilidade. Outros estudos também têm investigado o efeito da estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico sobre as amplitudes de ERP em pacientes com PD (GERSCHLAGER et al., 2001; KOVACS et al., 2008; NASKAR; SOOD; GOYAL, 2010). Porém, em nenhum desses estudos a amplitude foi afetada. Por meio de revisão integrativa, Seer e colaboradores

(2016) evidenciaram que amplitudes atenuadas em diferentes componentes de ERP podem indicar mudanças na função executiva na DP que, supostamente, se relacionam com a depleção de dopamina nigroestriatal e mesocortical. Nesse sentido, os autores sugerem que os ERPs podem servir como biomarcadores úteis das diferentes facetas do comprometimento cognitivo na DP (SEER et al., 2016).

A maioria dos estudos que avaliaram o efeito da ETCC sobre os sintomas da DP tiveram como alvo áreas motoras e ou córtex pré-frontal dorsolateral, com o objetivo de melhorar o desempenho em tarefas motoras e cognitivas, respectivamente. A DP é fundamentalmente associada à degeneração das células dopaminérgicas no mesencéfalo causando depleção da no estriado (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003) que resulta no aparecimento dos sintomas clássicos associados à doença. Apesar disso, o alvo das investigações, até o presente, tem sido a aplicação da ETCC em áreas como o CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL e córtex motor. A inexistência de estudos avaliando o efeito da ETCC na modulação da atividade no mesencéfalo pode ser explicada pelo fato de que esta é uma área neuroanatômica profunda, de modo que a ETCC parece ser limitada a regiões superficiais, o que impõe uma importante limitação para essa técnica na DP.

Nesse contexto, uma alternativa para superar essa limitação da ETCC pode ser a utilização de conexões anatômicas e funcionais existentes entre o mesencéfalo e regiões corticais. De fato, estudos têm verificado que tanto uma maior atividade do Córtex Pré-frontal Ventromedial (CPFVM) (AU-YOUNG; SHEN; YANG, 1999; MURASE et al., 1993), quanto uma menor atividade do Córtex Pré-Frontal Dorsolateral (MEYER-LINDENBERG et al., 2002; PYCOCK; KERWIN; CARTER, 1980) são associadas à maior atividade do mesencéfalo, com elevação da dopamina intracelular. Chib et al. 2013 evidenciaram que foi possível ativar remotamente essa região profunda do encéfalo a partir da aplicação da ETCC sobre regiões superficiais, em uma amostra de indivíduos saudáveis. Posicionando o eletrodo anódico sobre o CPFVM e o eletrodo catódico sobre o CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL direito, os autores foram capazes de aumentar a atividade neuronal no mesencéfalo, avaliado por ressonância magnética funcional (CHIB et al., 2013). Portanto, considerando a possibilidade de modificar a atividade do mesencéfalo, região

diretamente afetada pela DP, por meio da ETCC, parece claro que adotar um montagem de eletrodos que possibilitem modular áreas cerebrais interconectadas ao sistema dopaminérgico na DP se torna um passo importante para elucidar novas abordagens ao tratamento na DP.

Nesse sentido, na presente tese, investigou-se o efeito de uma única sessão utilizando duas diferentes montagens de ETCC sobre os sintomas motores e não motores em pacientes com DP utilizando: (i) eletrodo anódico sobre CPFVM e catódico sobre o CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL direito simultaneamente, como nova estratégia de aplicação da ETCC na DP; e (ii) eletrodo anódico sobre CPFVLE, o qual tem demonstrado efeitos benéficos sobre os aspectos cognitivos na DP (BOGGIO et al., 2006; DORUK et al., 2014; FLÖEL, 2014; LEITE; GONÇALVES; CARVALHO, 2014; PEREIRA et al., 2013). A novidade da presente investigação encontra-se na testagem de uma montagem de ETCC objetivando a modificação da área tegumentar ventral, diretamente afetada pela DP. Além disso, o presente estudo envolveu uma avaliação compreensiva de aspectos motores, cognitivos e neuroelétricos que possibilitou o estudo detalhado do efeito de diferentes montagens de ETCC em aspectos relacionados à DP, assim como seus possíveis mecanismos. Por fim, a comparação das montagens permitiu identificar a eficácia de cada montagem, assim como, as possíveis vantagens de uma sobre a outra, o que poderá ajudar no direcionamento das intervenções e no estabelecimento da forma mais efetiva de aplicar a ETCC para melhora de aspectos motores e não motores da DP.

A primeira hipótese consiste no fato de que a ETCC sobre o CPFVLE module áreas cerebrais envolvidas em processos cognitivos com repercussão dos sintomas não motores, em especial, a cognição. A segunda hipótese é que a ETCC anódica sobre o CPFVM possa modular remotamente o mesencéfalo, uma área cerebral profunda, interconectada e que tem papel chave na depleção do neurotransmissor DA. Acreditamos que assim ocorra modificação na oferta de DA no mesencéfalo com repercussão nos circuitos interconectados tendo como desdobramento a melhora dos sintomas motores e não motores, previamente prejudicados pela menor oferta de DA nestes pacientes.

1.2 OBJETIVOS

Na presente tese foi adotado o modelo escandinavo, onde a contextualização do problema dá origem a diferentes objetivos que foram analisados por meio de artigos diferentes. Os títulos e objetivos desses artigos estão descritos abaixo:

Estudo 1: Eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua nos sintomas não motores e motores na doença de Parkinson.

Objetivo: Verificar a eficácia da ETCC anódica aguda do CPFMLE sobre os sintomas não motores e sua consequente influência nos sintomas motores em indivíduos com doença de Parkinson.

Estudo 2: Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua do córtex pré-frontal dorsolateral ou córtex pré-frontal ventromedial sobre sintomas motores e não motores em pacientes com Parkinson.

Objetivo: Comparar os efeitos da ETCC anódica aguda do CPFMLE versus CPFVM sobre os sintomas motores e não motores em indivíduos com doença de Parkinson.

1.3 MÉTODOS

1.3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo do tipo ensaio clínico, duplo-cego, aleatório e contrabalanceado, controlado por placebo (sham). Inicialmente, os participantes passaram por uma avaliação para verificar suas condições clínicas, uso de medicamentos, estadiamento da doença, estado cognitivo global, estado geral e outros aspectos de caracterização da amostra.

Os participantes foram randomizados em um tipo de montagem de ETCC e submetidos, também de maneira randomizada e contrabalanceadas, em sessões separadas a uma condição de ETCC anódica e uma sham. Para evitar possíveis efeitos residuais de sessões anteriores, o intervalo entre sessões foi de uma semana. Antes e após cada uma das condições de estimulação os pacientes foram submetidos a uma avaliação dos aspectos motores e não-motores, por um avaliador cego quanto à condição de estimulação e montagem. Todos os pacientes foram familiarizados com todos os testes previamente às avaliações. As avaliações ocorreram sempre no estado "on" da medicação, no mesmo turno do dia para evitar efeito das variações circadianas, em uma sala com temperatura controlada de 22°C a 24°C. A figura 1 apresenta o fluxograma do estudo e das sessões experimentais.

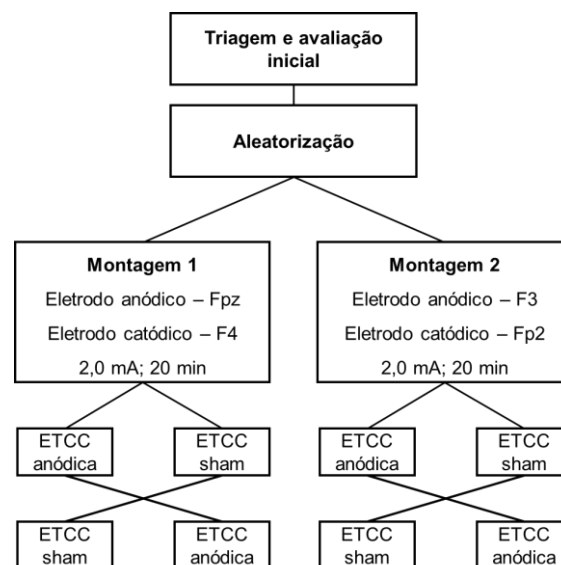


Figura 1.3 Fluxograma do estudo. ETCC anódica = Estimulação transcraniana por corrente contínua de acordo com a montagem estabelecida para cada grupo; ETCC sham = mesmo posicionamento dos eletrodos para a montagem de estimulação efetiva, mas com estimulação sham.

1.3.2 Amostra

A amostra foi composta por 40 indivíduos, 20 para cada grupo montagem, com diagnóstico médico de doença de Parkinson segundo os critérios do Banco de Cérebro de Londres (HUGHES et al., 1992), com idade acima de 50 anos e não institucionalizados, todos provenientes do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina.

Os critérios de inclusão no estudo foram: (i) diagnóstico médico de doença de Parkinson, segundo os critérios do Banco de Cérebro de Londres (HUGHES et al., 1992); (ii) 50 anos de idade ou mais; (iii) não ser institucionalizado; (iv) não apresentar déficit cognitivo, avaliado pelo Mini Exame do Estado Mental; (v) estadiamento da doença entre 1,5 a 3,0 de acordo com a escala de Hoehn & Yarh modificada. Os critérios de exclusão foram: (i) realização de outro tratamento terapêutico além do medicamentoso; (ii) que apresentasse alteração na medicação no decorrer do estudo; ou (iii) que apresentasse doenças associadas, como outras doenças neurológicas, cardiopatias graves, amputações. Após informados dos procedimentos, objetivos e riscos envolvidos no estudo, os participantes que aceitaram participar do estudo foram solicitados a assinar o termo de consentimento livre. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, sob parecer número 1.453.410.

Os participantes do presente estudo foram recrutados de um projeto de pesquisa e extensão realizada pelo Grupo de Pesquisa em Fisioterapia Neurofuncional (GPFIN) da Universidade Estadual de Londrina, que realiza intervenção com objetivo principal de estudar o efeito de diferentes intervenções fisioterapêuticas em pacientes com a doença de Parkinson. O recrutamento foi realizado por meio de palestra com informações sobre os objetivos e procedimentos do estudo, e aqueles que demonstraram interesse e atenderam os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo.

1.3.3 Procedimentos de Avaliação

1.3.3.1 Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson (UPDRS)

A UPDRS foi utilizada durante a triagem e avaliação inicial para observação da progressão da doença, pois avalia sinais, sintomas e determinadas atividades dos indivíduos por meio de autorrelato e observação clínica. É uma escala confiável e válida, o que a qualifica como um método adequado para a avaliação de pacientes com DP. A UPDRS é composta por 42 itens e compreende quatro partes: a primeira parte envolve distúrbios de humor, comportamento e estado mental; a segunda é sobre as atividades de vida diárias; a terceira avalia aspectos motores; e a quarta parte dedica-se às complicações do tratamento medicamentoso como discinesias, flutuações e outras. Sua aplicação dura de 10 a 20 minutos. Foi utilizado para esse estudo apenas os domínios atividade de vida diária (II) e exame motor (III). A pontuação varia de 0 – 4 em cada item, e os dados são de 0 a 154 pontos, sendo 154 o máximo da gravidade da doença (GOULART et al., 2005).

1.3.3.2 Escala de Estadiamento Hoehn e Yahr modificada

A escala de estadiamento Hoehn e Yahr modificada foi aplicada na fase de triagem inicial do estudo. Trata-se de uma escala rápida e prática que indica o estado geral do paciente. Em sua forma original, compreende cinco estágios de classificação para avaliar a severidade da DP baseando-se na instabilidade postural, rigidez, tremor e bradicinesia. Os pacientes classificados nos estágios 1,0, 2,0 e 3,0 apresentam incapacidade leve a moderada, enquanto os que se encontram nos estágios 4,0 e 5,0 apresentam incapacidade mais grave. Mais recentemente foi desenvolvida uma versão modificada na qual se incluem estágios intermediários da doença, variando entre sete estágios: 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0 e 5,0 (HOEHN; YAHR, 1967). Foram incluídos no estudo apenas pacientes com estadiamento da doença entre 1,5 a 3,0.

1.3.3.3 *Timed up and go* (teste de levantar e andar cronometrado)

O teste *Timed Up and Go* (TUG) é um instrumento simples que consiste na análise do tempo gasto pelo indivíduo para se levantar de uma cadeira sem braços, caminhar por uma distância de três metros, girar e retornar à cadeira. Maiores valores de tempo representam maior risco de quedas (MANENTI et al., 2014). Os indivíduos foram encorajados a realizar o teste no menor tempo possível, caminhando sem correr (PODSIADLO, D; RICHARDSON, 1991).

1.3.3.4 Teste de caminhada de 10 metros

Os pacientes foram orientados a caminhar por uma pista de doze metros onde foi cronometrado o tempo decorrido para o paciente percorrer os 10 metros intermediários, desprezando o primeiro e o último devido ao efeito de aceleração e desaceleração da marcha. Adicionalmente, o teste foi gravado em vídeo para análise posterior do número de passos, tempo da distância percorrida, velocidade e cadência (LINDHOLM et al., 2018).

1.3.3.5 Teste de Atratividade Facial

Para avaliar os aspectos psico-comportamentais, como o julgamento gratificante dos participantes, que está associado ao mecanismo de recompensa do sistema dopaminérgico e é comumente prejudicado em doenças neuropsiquiátricas como a DP, utilizamos o teste de atratividade por faces. Os avaliados foram solicitados a determinar o quanto cada face exibida na tela de um computador é atrativa para ele, utilizando uma escala de 0 (nada atrativo) a 7 (muito atrativo) (CHIB et al., 2013). Foi apresentado um conjunto de 70 faces com expressões neutras com um período de intervalo variável de 1 a 10 segundos. Após cada resposta atribuída, o valor foi apresentado na tela por um segundo.



Figura 1.4 Teste computadorizado de atratividade facial para avaliação do julgamento gratificante.

1.3.3.6 *Trail Making Test – TMT* (Teste de trilhas)

É um indicador de velocidade do processamento cognitivo e de funções executivas como alternância e flexibilidade, controle inibitório, memória de trabalho, atenção, entre outros. Consiste em duas partes, sendo que na parte A o indivíduo deve conectar números em ordem crescente de 1 a 25 e na parte B o indivíduo deve conectar números (1 a 12) e letras (A à L) de forma sequencial, por exemplo, 1-A-2-B-3-C e assim sucessivamente. O tempo necessário para completar a tarefa foi registrado e utilizado para as análises (SÁNCHEZ-CUBILLO et al., 2009).

1.3.3.7 Teste de Fluência Verbal

O teste de fluência verbal fornece informações acerca da capacidade de armazenamento do sistema de memória semântica, da habilidade de recuperar a informação guardada na memória e do processamento das funções executivas. Os participantes foram solicitados a falar o maior número de nomes de animais possíveis em um período de 60 segundos (RODRIGUES, 2008).

1.3.3.8 Teste de *Stroop* Pareado

Uma versão computadorizada do teste pareado de cores de Stroop do tipo *Go/No-go* para a avaliação da função executiva dos participantes foi utilizada. Nessa variação do teste de cores de *Stroop* é apresentada a cada tentativa, uma barra colorida e, logo abaixo dela, o nome de uma cor com cores de fonte variadas. Nesse teste, os participantes tiveram de comparar a cor da barra à cor da palavra escrita abaixo, ignorando a cor da fonte na qual a palavra era apresentada. Se a cor da barra correspondesse ao significado da palavra o participante teria de apertar o botão “→” (seta para direita) no teclado (resposta *Go*), caso contrário, nenhuma tecla deveria ser pressionada (resposta *No-go*). Dentre as respostas *Go*, os estímulos eram do tipo congruente (cor da fonte compatível com o significado da palavra) e incongruente (cor a fonte incompatível com o significado da palavra). O teste conteve cinco tipos de estímulos, sendo dois *Go* e três *No-Go*. O teste teve duração de aproximadamente 15 minutos. A figura 3 ilustra exemplos dos estímulos apresentados durante teste.

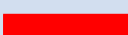




ESTÍMULO	RESPOSTA	DESCRIÇÃO	GO/NO-GO
 VERMELHO	Congruente Relacionado Igual	A palavra VERMELHO escrita na cor vermelho. A cor estímulo stroop é igual a cor da barra. A palavra do estímulo stroop é corresponde a cor da barra.	GO
 VERMELHO	Incongruente Não-relacionado Igual	A palavra VERMELHO escrita na cor verde. A cor estímulo stroop diferi da cor da barra A palavra do estímulo stroop é corresponde a cor da barra.	GO
 VERMELHO	Congruente Não-relacionada Diferente	A palavra VERMELHO escrita na cor vermelho. A cor estímulo stroop diferi da cor da barra A palavra do estímulo stroop não corresponde a cor da barra.	NO-GO
 VERMELHO	Incongruente Relacionada Diferente	A palavra VERMELHO escrita na cor verde. A cor estímulo stroop é igual a cor da barra A palavra do estímulo stroop não corresponde a cor da barra.	NO-GO
 VERMELHO	Incongruente Não-relacionado Diferente	A palavra VERMELHO escrita na cor azul. A cor estímulo stroop diferi da cor da barra A palavra do estímulo stroop não corresponde a cor da barra.	NO-GO

Figura 1.5 Descrição dos diferentes tipos de estímulos do teste de *Stroop* pareado. Estímulos congruentes e incongruentes, e suas respectivas respostas *Go* ou *No-Go* durante teste de *Stroop*.

Os estímulos foram divididos em três blocos de 55 *trials* (165 *trials* no total), sendo os blocos aleatorizados e os intervalos auto selecionados pelos voluntários. Estímulos congruentes e incongruentes com expectativa de

resposta GO corresponderam a 60 *trials* cada, enquanto que os demais estímulos com expectativa de resposta NO-GO somaram 45. O teste foi implementado por meio do *software* E-prime v.2.0 (Psychology Software Tools Inc., Sharpsburg, PA), o qual registra em um arquivo o tempo e a resposta nos estímulos do tipo Go. O tempo de resposta foi utilizado para às análises (CALDAS et al., 2012; FARO, 2018).

1.3.3.9 Aquisição de dados da atividade cerebral

A aquisição de dados de atividade cerebral foi realizada por meio da técnica de eletroencefalografia (EEG). Essa medida foi realizada concomitantemente ao teste de cores de *Stroop*, apenas no momento após a ETCC anódica ou sham. Foram utilizados 64 eletrodos ativos de Ag-AgCl (Act-cap, Herrsching, Alemanha) montados em uma touca EEG no tamanho adequado e fixada à cabeça do avaliado (Easy-cap, Herrsching, Alemanha). O eletrodo FCz foi utilizado como referência e o AFz como eletrodo terra, através do *software Brain Vision Recorder*. Os eletrodos foram distribuídos de acordo com o sistema internacional 10-20 sobre todo o escalpo. Os eletrodos foram preenchidos com gel de alta viscosidade (SuperVisc, EasyCap GmbH, Herrsching, Alemanha) para facilitar a transdução do sinal. A avaliação iniciava somente quando a impedância dos eletrodos estivesse abaixo de 20 k Ω . Os sinais analógicos foram amplificados e convertidos à digitais através do amplificador BrainAmp DC (Brain Vision, Herrsching, Alemanha) e gravados a uma taxa e amostragem de 1000 Hz em um computador auxiliar. O E-Prime enviava marcações automaticamente para o EEG por meio de um cabo de porta paralela saindo do computador que apresentava os estímulos para o amplificador do EEG.

1.3.3.10 Tratamento e análise de dado do EEG

Os dados de EEG foram processados por meio do *Brain Vison Analyzer* 2.1. A taxa de amostragem foi reduzida para 250 Hz e foram aplicados os filtros passa baixa e passa alta de 0,1 e 30 Hz, respectivamente. Posteriormente foi realizada uma inspeção semiautomática dos dados para exclusão de artefatos de origem muscular. Em seguida, foi realizada a mudança na taxa de

amostragem para 250 Hz. Foi aplicado um procedimento de correção de piscada e movimento ocular utilizando a análise de componentes independentes (ICA). Foi aplicada uma nova referência utilizando a média dos 64 canais. Os dados foram então segmentados de acordo com os tipos de estímulos utilizando uma janela de -200 a 1500 ms e corrigidos pela linha de base. Foi aplicada a média de todos os segmentos livres de artefatos de acordo com cada tipo de estímulo (congruente e incongruente). Por fim, foram exportadas as informações relativas ao potencial N450, que foi definido como área entre 400 e 600 ms (média em mV).

1.3.4 Procedimentos de Intervenção

1.3.4.1 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

Os participantes foram divididos em dois grupos, e cada um desses grupos realizou em ordem randomizada e contrabalanceada uma sessão de estimulação anódica e uma sessão sham. A corrente elétrica contínua foi gerada a partir de um estimulador elétrico, energizado por três baterias de nove volts, com saída máxima de 27 V. A intensidade da corrente foi controlada manualmente e medida por meio de um multímetro digital profissional (Minipa, ET1100). Para facilitar a aplicação da corrente, foi realizada a assepsia do escalpo dos participantes nos locais onde foram posicionados os eletrodos que foram envolvidos em uma esponja e molhados com solução salina. O posicionamento dos eletrodos seguiu o padrão do sistema internacional de EEG 10/20.

Foram utilizadas duas montagens de eletrodos, a montagem 1 objetivando aumentar remotamente a atividade da área tegumentar ventral (CHIB et al., 2013) e a montagem 2 com objetivo de aumentar a atividade do córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo. O posicionamento dos eletrodos e polaridades para cada uma das montagens são descritos a seguir (Figura 4):

- Montagem 1: eletrodo anódico sobre o córtex pré-frontal ventromedial (Fpz; 3.5 cm x 3.5 cm; área = 12.25 cm²; densidade de corrente = 0,16

mA/cm²) e catódico sobre o córtex pré-frontal dorso lateral direito (F4; 5 cm x 5 cm; área = 25 cm²; densidade de corrente = 0,08 mA/cm²);

- Montagem 2: eletrodo anódico sobre o córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo (F3; 5 cm x 7 cm; área = 35 cm²; densidade de corrente = 0,057 mA/cm²) e catódico do córtex orbito frontal contralateral (Fp2);

Na condição de ETCC anódica foi aplicada uma corrente de 2 mA por 20 minutos. Na condição sham também foi aplicada uma corrente de 2 mA, mas a corrente foi gradativamente reduzida após 30 segundos. Esse tempo é suficiente para gerar a sensação e coceira e/ou formigamento que acontece nos primeiros segundos da estimulação (10-20 s). Esse método é considerado eficaz para cegar os sujeitos quanto a condição de estimulação (GANDIGA; HUMMEL; COHEN, 2006). Mesmo com a chave desligada e corrente interrompida, uma luz no aparelho continuava acesa, indicando para o paciente que o aparelho “ainda estava em funcionamento”.

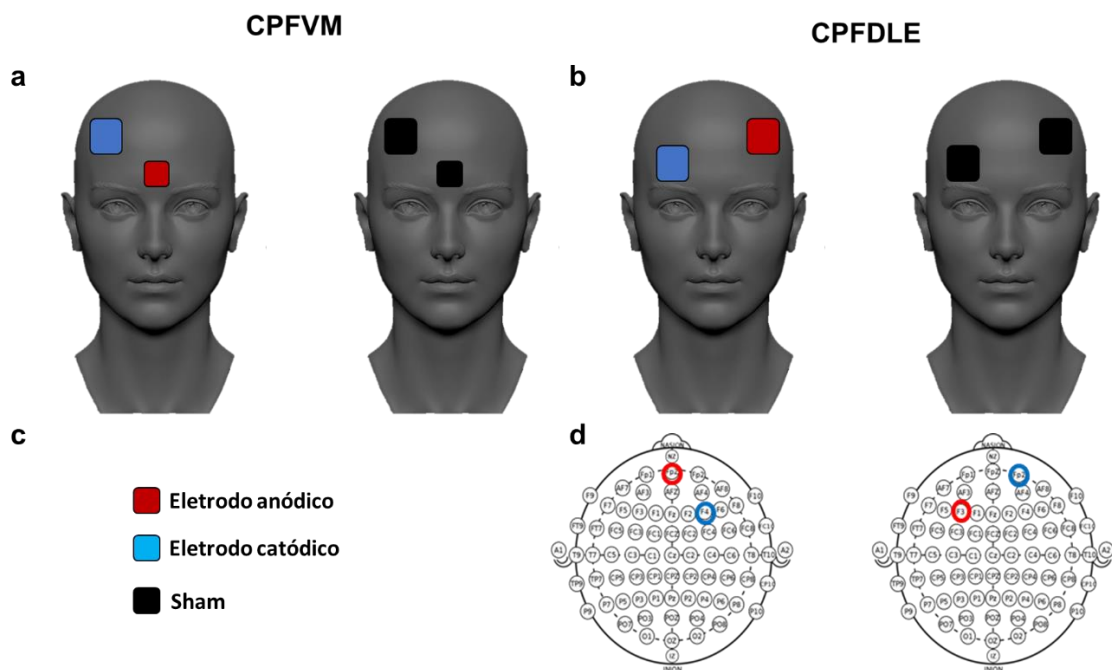


Figura 1.6 Localização e polaridade dos eletrodos das diferentes montagens de ETCC utilizadas. **(a)** Distribuição dos eletrodos da ETCC sobre o CPFVM. **(b)** Distribuição dos eletrodos da ETCC sobre o CPFLE. **(c)** Ilustração dos eletrodos anódico, catódico e sham. **(d)** Ilustração do posicionamento de cada eletrodo em ambas as montagens de acordo com o sistema internacional de posicionamento de EEG 10/20, onde realizou-se a estimulação anódica sobre Fpz e catódica sobre F4 na montagem da ETCC sobre o CPFVM; e estimulação anódica sobre F3 e catódica sobre Fp2 na montagem da ETCC sobre o CPFLE.

1.3.5 Análise de dados

Estudo 1

Para verificar os efeitos isolados da estimulação do CPFLE foram utilizados os seguintes procedimentos estatísticos:

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 (FERNANDES et al., 2016) e um alfa de 0,05. Os dados foram apresentados em média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartilico, conforme a distribuição de dados pelo teste de Shapiro-Wilk. Foi realizada análise de variância *two-way* de medidas repetidas para os fatores condição, tempo e a interação condição 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)(COHEN, 1988). O nível de significância estatística adotado foi de $P < 0,05$. O tratamento estatístico foi realizado pelo programa IBM® SPSS Statistics® versão 25.0.

Estudo 2

Para comparar o efeito das duas montagens foram utilizados os seguintes procedimentos estatísticos:

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste t para amostras independentes foi usado para comparar as variáveis de caracterização da amostra entre os grupos. Por fim, foi verificado o tamanho do

efeito (ES) da diferença média por meio do “d” de Cohen das variáveis que apresentaram diferenças significativas. Os critérios de Hopkins foram seguidos para interpretar a magnitude do tamanho do efeito: $<0,2$ = sem efeito, $0,2-0,5$ = pequeno, $0,6-1,1$ = moderado, $1,2-1,9$ = grande e $2,0-4,0$ = muito grande (HOPKINS et al., 2009). O modelo de equação de estimativa generalizada foi usado para verificar o efeito da interação montagem \times condição \times tempo sobre cada desfecho cognitivo e motor. Em seguida, foi realizado o modelo de equação de estimativa generalizada de cada montagem individualmente a fim de verificar o efeito da interação condição \times tempo sobre cada desfecho cognitivo e motor. A comparação entre pares com ajustamento de Bonferroni foi usado para identificar as diferenças pontuais dos modelos estatisticamente significantes. A normalidade dos resíduos foi inspecionada pelo gráfico Q-Q normal. Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão. O nível de significância estatística adotado foi de $P < 0,05$. O tratamento estatístico foi realizado pelo programa IBM® SPSS Statistics® versão 25.0.

CAPÍTULO 2

ARTIGO 1

Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease¹

¹ Bueno, M. E. B., do Nascimento Neto, L. I., Terra, M. B., Barboza, N. M., Okano, A. H., & Smaili, S. M. (2019). Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 696(December 2018), 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.017>

CAPÍTULO 3

ARTIGO 2

EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATERAL OU CÓRTEX PRÉ-FRONTAL VENTROMEDIAL SOBRE SINTOMAS MOTORES E NÃO MOTORES EM PACIENTES COM PARKINSON

RESUMO

Introdução: A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) vem mostrando resultados promissores e tem sido reconhecida por melhorar os sintomas na DP. No entanto, parâmetros consistentes precisam ser estabelecidos. **Objetivo:** Comparar os efeitos da ETCC aguda sobre o Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo (CPFDLE) e Córtex Pré-frontal Ventromedial (CPFVM) nos sintomas motores e não motores em pacientes com DP. **Métodos:** Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo (sham), no qual 40 indivíduos foram alocados aleatoriamente em dois grupos com diferentes montagens de ETCC e submetidos a duas sessões de estimulação (uma anódica e uma sham). A corrente foi aplicada no CPFDLE ou CPFVM por 20 minutos a 2 mA. As funções não motoras e motoras foram avaliadas antes e após a estimulação usando o teste *Timed Up and Go*, análise de marcha por vídeo, *Trail Making Test* (TMT), fluência verbal, teste de Stroop e potencial relacionado a eventos (ERP). O modelo de equação de estimativa generalizada foi utilizado para verificar o efeito do ETCC em cada resultado analisado. **Resultados:** Os principais achados mostraram efeito significativo apenas da ETCC anódica do CPFDLE no desempenho cognitivo. Nenhuma diferença foi encontrada na função motora, aspectos motivacionais e ERP (N450) em nenhuma montagem da ETCC. **Conclusão:** a ETCC anódica direcionada ao CPFDLE mostrou ser eficaz para melhorar os aspectos cognitivos em pacientes com DP. A ETCC anódica aguda sobre CPFDLE melhora os aspectos cognitivos em indivíduos com DP, mas sem repercussões nos aspectos motores e motivacionais ou N450.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Estimulação Cerebral Não Invasiva; Neuromodulação; Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

3.1 INTRODUÇÃO

Embora a DP seja comumente considerada como uma desordem motora, a maioria, se não todos os pacientes, também apresentam sintomas não motores que são associados com déficits de DA nas vias dopaminérgicas extranigrais (mesolímbica, mesocortical), além do comprometimento de outras vias não dopaminérgicas (colinérgica, noradrenérgica e serotoninérgica) (HOU; LAI, 2007). Estes sintomas adicionais são numerosos e incluem desde disfunção cognitiva, demência, alterações no humor, psicose, disfunção autonômica, até desordens do sono que aumentam a morbidade da doença (BRIDI; HIRTH, 2018; CHAUDHURI; SCHAPIRA, 2009).

Terapias para atenuar a progressão da DP têm sido um dos maiores desafios para os pesquisadores da área. A terapia farmacológica é adotada desde os estágios iniciais da doença e, de fato, déficits motores respondem bem a terapia dopaminérgica (GONÇALVES; ANTÔNIO; LEITE, 2011). No entanto, a resposta dos pacientes à terapia dopaminérgica diminui com o passar do tempo e sintomas adicionais surgem resultantes da progressiva degeneração neuronal que afeta o sistema não dopaminérgico (NANDHAGOPAL et al., 2011). Assim, outra possibilidade de tratamento utilizada é a intervenção cirúrgica com implante de eletrodos no cérebro para estimular áreas cerebrais profundas de vários núcleos alvo (GROISS et al., 2009). Contudo, este tratamento aplica-se apenas para um grupo restrito de pacientes, com diagnóstico bem definido ou ainda pacientes não responsivos ao tratamento farmacológico.

Oportunamente, os avanços tecnológicos das últimas décadas têm proporcionado o desenvolvimento de técnicas de estimulação cerebral não invasivas capazes de estimular o tecido neural (WOODS et al., 2017), região que é comprometida em diferentes doenças neurodegenerativas, inclusive na doença de Parkinson. Dentre as diferentes técnicas de neuromodulação, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) se destaca por se tratar de uma técnica de neuromodulação que tem demonstrado ser promissora no tratamento de diferentes distúrbios neurológicos, psiquiátricos e psicológicos

(BRUNONI et al., 2017; GOODWILL et al., 2017; LAWRENCE et al., 2017; LEITE; GONÇALVES; CARVALHO, 2014). Essa técnica consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade (260 μ A - 2 mA) no escalpo por meio de dois eletrodos, sendo um anódico e outro catódico com dimensões variadas (ex.: 4 a 100 cm²), por período de 10 a 20 minutos. Classicamente é sido proposto que a ETCC modifica a excitabilidade neuronal de forma bipolar, onde a corrente anódica aumentaria a excitabilidade e a corrente catódica a diminuiria (KUO et al., 2013; NITSCHKE; PAULUS, 2000).

A maioria dos estudos que avaliaram o efeito da ETCC sobre os sintomas da DP, avaliaram o efeito da ETCC sobre aspectos motores, estimulando áreas como o córtex motor primário, área motora suplementar e o córtex pré-frontal dorsolateral (BENNINGER; HALLETT, 2015; FREGNI et al., 2006; MANENTI et al., 2014) e cognitivos, com estímulo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral e temporoparietal (BOGGIO et al., 2006; DORUK et al., 2014; FLÖEL, 2014; LEITE; GONÇALVES; CARVALHO, 2014; PEREIRA et al., 2013). Goodwill e colaboradores (2017) identificaram por meio de meta-análise que, de maneira global, existe efeito positivo em favor da estimulação real quando comparado com a estimulação sham para os aspectos motores, contudo, sem diferença significativa para os aspectos cognitivos (GOODWILL et al., 2017). Considerando que a DP é fundamentalmente associada a degeneração das células dopaminérgicas no mesencéfalo causando depleção de DA no estriado (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003), parece claro que adotar um montagem de eletrodos que possibilitem modular áreas cerebrais interconectadas ao sistema dopaminérgico na DP se torna um passo importante para elucidar novas abordagens de tratamento na DP.

A inexistência de estudos avaliando o efeito da ETCC na modulação da atividade no mesencéfalo pode ser explicada pelo fato de que está é uma região situada profundamente no SN e a ETCC parece ser limitada a regiões superficiais o que impõe uma importante limitação para essa técnica na DP. Ainda assim, Chib et al. 2013 evidenciaram que foi possível ativar remotamente essa região profunda do cérebro humano a partir da aplicação da ETCC sobre regiões superficiais, em uma amostra de indivíduos saudáveis. Posicionando o eletrodo anódico sobre o CPFVM e o eletrodo catódico sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito eles foram capazes de aumentar a atividade neuronal

no mesencéfalo, avaliado por ressonância magnética funcional (CHIB et al., 2013).

Ademais, estudos recentes têm focado nos fatores associados à variabilidade nas respostas à ETCC com o objetivo de determinar os preditores da responsividade à estimulação (KIM et al., 2014; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; WIETHOFF; HAMADA; ROTHWELL, 2014). Logo, o emprego de técnicas de medida da atividade cerebral e de neuroimagem podem ser úteis no sentido de esclarecer os mecanismos subjacentes aos desfechos encontrados. Nesse sentido, a eletroencefalografia (EEG) se destaca por ser uma forma de medida não invasiva, com excelente resolução temporal e relativo baixo custo, quando comparada a outras ferramentas de neuroimagem. A EEG registra a atividade elétrica produzida por grandes assembleias neuronais na superfície do escalpo por uma rede de eletrodos (PAIVA; PEREIRA; ANDRADE, 2013). A atividade neuroelétrica registrada pelo EEG fornece informações robustas a respeito de mudanças nos potenciais corticais, levando em conta a atividade rítmica e os disparos sinápticos (ROBERTSON; MARINO, 2015; THOMPSON et al., 2008). Além disso, componentes derivados dos registros da EEG, os potenciais relacionados ao evento (ERP, do inglês *event-related potentials*), podem fornecer informações importantes sobre os processamentos corticais relacionados à apresentação de diferentes tipos de estímulos (CALDAS et al., 2012; DUNCAN et al., 2009). Assim, o componente N450, um ERP que ocorre cerca de 400 a 600 milissegundos após a apresentação de um estímulo que envolve a detecção e processamento de conflitos que é um importante marcador da função executiva que podem ser observados quando aplicados em conjunto com teste de cores Stroop, pode ajudar a entender como a ETCC pode modificar a função cognitiva (CALDAS, 2012; FARO, 2018; SZŰCS; SOLTÉSZ, 2010).

Nesse sentido, na presente tese foi testado o efeito de uma única sessão utilizando duas diferentes montagens de ETCC sobre os sintomas motores e não motores em pacientes com a DP utilizando: (i) eletrodo anódico sobre CPFVM e catódico sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito simultaneamente, como nova estratégia de aplicação da ETCC na DP; e (ii) eletrodo anódico sobre o CPFVLE a qual tem demonstrado efeitos positivos sobre os aspectos cognitivos na DP (BOGGIO et al., 2006; DORUK et al.,

2014; FLÖEL, 2014; LEITE; GONÇALVES; CARVALHO, 2014; PEREIRA et al., 2013). A novidade do presente projeto encontra-se na testagem de uma montagem de ETCC objetivando a modificação da área tegumentar ventral, diretamente afetada pela DP. Adicionalmente, o presente projeto envolveu uma avaliação compreensiva de aspectos motores, cognitivos e neuroelétricos que possibilitou o estudo detalhado do efeito de diferentes montagens de ETCC em aspectos relacionados à DP, assim como os possíveis mecanismos. Por fim, a comparação das montagens permitiu identificar a eficácia de cada montagem, assim como, possíveis vantagens de uma sobre a outra, auxiliando no direcionamento das intervenções e no estabelecimento da forma mais efetiva de aplicar a ETCC para melhora de aspectos motores e não motores da DP.

Nossa primeira hipótese é que a ETCC sobre o CPFLE module áreas cerebrais envolvidas em processos cognitivos com repercussão nos sintomas não motores, em especial, os aspectos cognitivos. Nossa segunda hipótese é que a ETCC anódica sobre o CPFVM possa modular remotamente o mesencéfalo, uma área cerebral profunda, interconectada e que tem papel chave na depleção do neurotransmissor DA. Acreditamos que assim ocorra modificação na oferta de DA no mesencéfalo com repercussão nos circuitos interconectados, tendo como desdobramento melhoras tanto de sintomas motores quanto de sintomas não motores, prejudicados pela menor oferta de dopamina em pacientes com DP.

3.2 OBJETIVOS

Comparar a efetividade da ETCC anódica aguda do CPFLE versus CPFVM sobre os sintomas motores e não motores em indivíduos com DP.

3.3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo do tipo ensaio clínico, duplo-cego, aleatório e contrabalanceado, controlado por placebo (sham). Inicialmente, os participantes passaram por uma avaliação para verificar suas condições clínicas, uso de medicamentos, estadiamento da doença, estado cognitivo global, estado geral e outros aspectos de caracterização da amostra.

Os participantes foram randomizados em um tipo de montagem de ETCC e submetidos, também de maneira randomizada e contrabalanceadas, em sessões separadas a uma condição de ETCC anódica e uma sham. Para evitar possíveis efeitos residuais de sessões anteriores, o intervalo entre sessões foi de uma semana. Antes e após cada uma das condições de estimulação os pacientes foram submetidos a uma avaliação dos aspectos motores e não-motores, por um avaliador cego quanto à condição de estimulação e montagem. Todos os pacientes foram familiarizados com todos os testes previamente às avaliações. As avaliações ocorreram sempre no estado "on" da medicação, no mesmo turno do dia para evitar efeito das variações circadianas, em uma sala com temperatura controlada de 22°C a 24°C. A figura 1 apresenta o fluxograma do estudo e das sessões experimentais.

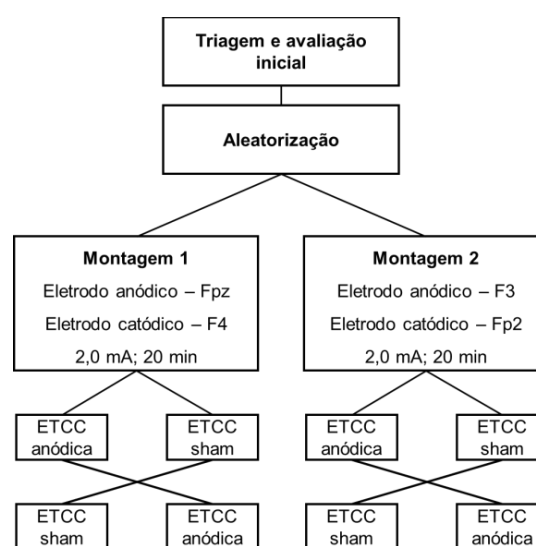


Figura 3.1 Fluxograma do estudo. ETCC anódica = Estimulação transcraniana por corrente contínua de acordo com a montagem estabelecida para cada grupo; ETCC sham = mesmo

posicionamento dos eletrodos para a montagem de estimulação efetiva, mas com estimulação sham.

3.3.2 Amostra

A amostra foi composta por 40 indivíduos, 20 para cada grupo montagem, com diagnóstico médico de doença de Parkinson segundo os critérios do Banco de Cérebro de Londres (HUGHES et al., 1992), com idade acima de 50 anos e não institucionalizados, todos provenientes do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina.

Os critérios de inclusão no estudo foram: (i) diagnóstico médico de doença de Parkinson, segundo os critérios do Banco de Cérebro de Londres (HUGHES et al., 1992); (ii) 50 anos de idade ou mais; (iii) não ser institucionalizados; (iv) não apresentar déficit cognitivo, avaliado pelo Mini Exame do Estado Mental; (v) estadiamento da doença entre 1,5 a 3,0 de acordo com a escala de Hoehn & Yarh modificada. Os critérios de exclusão foram: (i) realização de outro tratamento terapêutico além do medicamentoso; (ii) que apresentasse alteração na medicação no decorrer do estudo; ou (iii) que apresentasse doenças associadas, como outras doenças neurológicas, cardiopatias graves, amputações. Após informados dos procedimentos, objetivos e riscos envolvidos no estudo os participantes que aceitaram participar do estudo foram solicitados a assinar o termo de consentimento livre. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina, sob parecer número 1.453.410.

Os participantes do presente estudo foram recrutados de um projeto de pesquisa e extensão realizada pelo Grupo de Pesquisa em Fisioterapia Neurofuncional (GPFIN) da Universidade Estadual de Londrina, que realiza intervenção com objetivo principal de estudar o efeito de diferentes intervenções fisioterapêuticas em pacientes com a doença de Parkinson. O recrutamento foi realizado por meio de palestra com informações sobre os objetivos e procedimentos do estudo, e aqueles que demonstraram interesse e atenderam os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo.

3.3.3 Procedimentos de Avaliação

3.3.3.1 Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson (UPDRS)

A UPDRS foi utilizada durante a triagem e avaliação inicial para observação da progressão da doença, pois avalia sinais, sintomas e determinadas atividades dos indivíduos por meio de autorrelato e observação clínica. É uma escala confiável e válida, o que a qualifica como um método adequado para a avaliação de pacientes com DP. A UPDRS é composta por 42 itens e compreende quatro partes: a primeira parte envolve distúrbios de humor, comportamento e estado mental; a segunda é sobre as atividades de vida diárias; a terceira avalia aspectos motores; e a quarta parte dedica-se às complicações do tratamento medicamentoso como discinesias, flutuações e outras. Sua aplicação dura de 10 a 20 minutos. Foi utilizado para esse estudo apenas os domínios atividade de vida diária (II) e exame motor (III). A pontuação varia de 0 – 4 em cada item, e os dados são de 0 a 154 pontos, sendo 154 o máximo da gravidade da doença (GOULART et al., 2005).

3.3.3.2 Escala de Estadiamento Hoehn e Yahr modificada

A escala de estadiamento Hoehn e Yahr modificada foi aplicada na fase de triagem inicial do estudo. Trata-se de uma escala rápida e prática que indica o estado geral do paciente. Em sua forma original, compreende cinco estágios de classificação para avaliar a severidade da DP baseando-se na instabilidade postural, rigidez, tremor e bradicinesia. Os pacientes classificados nos estágios 1,0, 2,0 e 3,0 apresentam incapacidade leve a moderada, enquanto os que se encontram nos estágios 4,0 e 5,0 apresentam incapacidade mais grave. Mais recentemente foi desenvolvida uma versão modificada na qual se incluem estágios intermediários da doença, variando entre sete estágios: 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0 e 5,0 (HOEHN; YAHR, 1967). Foram incluídos no estudo apenas pacientes com estadiamento da doença entre 1,5 a 3,0.

3.3.3.3 *Timed up and go* (teste de levantar e andar cronometrado)

O teste *Timed up and go* é um instrumento simples que consiste na análise do tempo gasto pelo indivíduo para se levantar de uma cadeira sem braços, caminhar por uma distância de três metros, girar e retornar à cadeira. Maiores valores de tempo representam maior risco de quedas (MANENTI et al., 2014). Os indivíduos foram encorajados a realizar o teste no menor tempo possível, caminhando sem correr (PODSIADLO, D; RICHARDSON, 1991).

3.3.3.4 Teste de caminhada de 10 metros

Os pacientes foram orientados a caminhar por uma pista de doze metros onde foi cronometrado o tempo decorrido para o paciente percorrer os 10 metros intermediários, desprezando o primeiro e o último devido ao efeito de aceleração e desaceleração da marcha. Adicionalmente, o teste foi gravado em vídeo para análise posterior do número de passos, tempo da distância percorrida, velocidade e cadência (LINDHOLM et al., 2018).

3.3.3.5 Teste de Atratividade Facial

Para avaliar os aspectos psico-comportamentais, como o julgamento gratificante dos participantes, que está associado ao mecanismo de recompensa do sistema dopaminérgico e é comumente prejudicado em doenças neuropsiquiátricas como a DP, utilizamos o teste de atratividade por faces. Os avaliados foram solicitados a determinar o quanto cada face exibida na tela de um computador é atrativa para ele, utilizando uma escala de 0 (nada atrativo) a 7 (muito atrativo) (CHIB et al., 2013). Foi apresentado um conjunto de 70 faces com expressões neutras com um período de intervalo variável de 1 a 10 segundos. Após cada resposta atribuída o valor foi apresentado na tela por um segundo.



Figura 3.2 Teste computadorizado de atratividade facial.

3.3.3.6 *Trail Making Test – TMT* (Teste de trilhas)

É um indicador de velocidade do processamento cognitivo e de funções executivas como alternância e flexibilidade, controle inibitório, memória de trabalho, atenção, entre outros. Consiste em duas partes, sendo que na parte A o indivíduo deve conectar números em ordem crescente de 1 a 25 e na parte B o indivíduo deve conectar números (1 a 12) e letras (A à L) de forma sequencial, por exemplo, 1-A-2-B-3-C e assim sucessivamente. O tempo necessário para completar a tarefa foi registrado e utilizado para as análises (SÁNCHEZ-CUBILLO et al., 2009).

3.3.3.7 Teste de Fluência Verbal

O teste de fluência verbal fornece informações acerca da capacidade de armazenamento do sistema de memória semântica, da habilidade de recuperar a informação guardada na memória e do processamento das funções executivas. Os participantes foram solicitados a falar o maior número de nomes de animais possíveis em um período de 60 segundos (RODRIGUES, 2008).

3.3.3.8 Teste de Stroop Pareado

Uma versão computadorizada do teste pareado de cores de Stroop do tipo *Go/No-go* para a avaliação da função executiva dos participantes foi utilizada. Nessa variação do teste de cores de *Stroop* é apresentada a cada tentativa, uma barra colorida e, logo abaixo dela, o nome de uma cor com cores de fonte variadas. Nesse teste, os participantes tiveram de comparar a cor da barra à cor da palavra escrita abaixo, ignorando a cor da fonte na qual a palavra era apresentada. Se a cor da barra correspondesse ao significado da palavra o participante teria de apertar o botão “→” (seta para direita) no teclado (resposta *Go*), caso contrário, nenhuma tecla deveria ser pressionada (resposta *No-go*). Dentre as respostas *Go*, os estímulos eram do tipo congruente (cor da fonte compatível com o significado da palavra) e incongruente (cor a fonte incompatível com o significado da palavra). O teste conteve cinco tipos de estímulos, sendo dois *Go* e três *No-Go*. O teste teve duração de aproximadamente 15 minutos. A figura 3 ilustra exemplos dos estímulos apresentados durante teste.

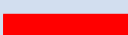




ESTÍMULO	RESPOSTA	DESCRIÇÃO	GO/NO-GO
 VERMELHO	Congruente Relacionado Igual	A palavra VERMELHO escrita na cor vermelho. A cor estímulo stroop é igual a cor da barra. A palavra do estímulo stroop é corresponde a cor da barra.	GO
 VERMELHO	Incongruente Não-relacionado Igual	A palavra VERMELHO escrita na cor verde. A cor estímulo stroop diferi da cor da barra. A palavra do estímulo stroop é corresponde a cor da barra.	GO
 VERMELHO	Congruente Não-relacionada Diferente	A palavra VERMELHO escrita na cor vermelho. A cor estímulo stroop diferi da cor da barra. A palavra do estímulo stroop não corresponde a cor da barra.	NO-GO
 VERMELHO	Incongruente Relacionada Diferente	A palavra VERMELHO escrita na cor verde. A cor estímulo stroop é igual a cor da barra. A palavra do estímulo stroop não corresponde a cor da barra.	NO-GO
 VERMELHO	Incongruente Não-relacionado Diferente	A palavra VERMELHO escrita na cor azul. A cor estímulo stroop diferi da cor da barra. A palavra do estímulo stroop não corresponde a cor da barra.	NO-GO

Figura 3.3 Descrição dos diferentes estímulos do teste de Stroop pareado. Estímulos congruentes e incongruentes, e suas respectivas respostas *Go* ou *No-Go* durante teste de *Stroop*.

Os estímulos foram divididos em três blocos de 55 *trials* (165 *trials* no total), sendo os blocos aleatorizados e os intervalos auto selecionados pelos voluntários. Estímulos congruentes e incongruentes com expectativa de resposta *GO* corresponderam a 60 *trials* cada, enquanto que os demais

estímulos com expectativa de resposta *NO-GO* somaram 45. O teste foi implementado por meio do *software* E-prime v.2.0 (Psychology Software Tools Inc., Sharpsburg, PA), o qual registra em um arquivo o tempo e a resposta nos estímulos do tipo *Go*. O tempo de resposta foi utilizado para às análises (CALDAS et al., 2012; FARO, 2018).

3.3.3.9 Aquisição de dados da atividade cerebral

A aquisição de dados de atividade cerebral foi realizada por meio da técnica de eletroencefalografia (EEG). Essa medida foi realizada concomitantemente ao teste de cores de Stroop, apenas no momento após a ETCC anódica ou sham. Foram utilizados 64 eletrodos ativos de Ag-AgCl (Act-cap, Herrsching, Alemanha) montados em uma touca EEG no tamanho adequado e fixada à cabeça do avaliado (Easy-cap, Herrsching, Alemanha). O eletrodo FCz foi utilizado como referência e o AFz como eletrodo terra, através do *software* Brain Vision Recorder. Os eletrodos foram distribuídos de acordo com o sistema internacional 10-20 sobre todo o escalpo. Os eletrodos foram preenchidos com gel de alta viscosidade (SuperVisc, EasyCap GmbH, Herrsching, Alemanha) para facilitar a transdução do sinal. A avaliação iniciava somente quando a impedância dos eletrodos estivesse abaixo de 20 k Ω . Os sinais analógicos foram amplificados e convertidos à digitais através do amplificador BrainAmp DC (Brain Vision, Herrsching, Alemanha) e gravados a uma taxa e amostragem de 1000 Hz em um computador auxiliar. O E-Prime enviava marcações automaticamente para o EEG por meio de um cabo de porta paralela saindo do computador que apresentava os estímulos para o amplificador do EEG.

3.3.3.10 Tratamento e análise de dado do EEG

Os dados de EEG foram processados por meio do *Brain Vison Analyzer* 2.1. A taxa de amostragem foi reduzida para 250 Hz e foram aplicados os filtros passa baixa e passa alta de 0,1 e 30 Hz, respectivamente. Posteriormente foi realizada uma inspeção semiautomática dos dados para exclusão de artefatos de origem muscular. Em seguida, foi realizada a mudança na taxa de amostragem para 250 Hz. Foi aplicado um procedimento de correção de

piscada e movimento ocular utilizando a análise de componentes independentes (ICA). Foi aplicada uma nova referência utilizando a média dos 64 canais. Os dados foram então segmentados de acordo com os tipos de estímulos utilizando uma janela de -200 a 1500 ms e corrigidos pela linha de base. Foi aplicada a média de todos os segmentos livres de artefatos de acordo com cada tipo de estímulo (congruente e incongruente). Por fim, foram exportadas as informações relativas ao potencial N450, definido como área entre 400 e 600 ms (média em mV).

3.3.4 Procedimentos de Intervenção

3.3.4.1 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

Os participantes foram divididos em dois grupos, e cada um desses grupos realizou em ordem randomizada e contrabalanceada uma sessão de estimulação anódica e uma sessão sham. A corrente elétrica contínua foi gerada a partir de um estimulador elétrico, energizado por três baterias de nove volts, com saída máxima de 27 V. A intensidade da corrente foi controlada manualmente e medida por meio de um multímetro digital profissional (Minipa, ET1100). Para facilitar a aplicação da corrente, foi realizada a assepsia do escalpo dos participantes nos locais onde foram posicionados os eletrodos e os eletrodos foram envolvidos em uma esponja e molhados com uma solução salina. O posicionamento dos eletrodos seguiu o padrão do sistema internacional de EEG 10/20.

Foram utilizadas duas montagens de eletrodos, a montagem 1 objetivando aumentar remotamente a atividade da área tegumentar ventral (CHIB et al., 2013) e a montagem 2 com objetivo de aumentar a atividade do córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo. O posicionamento dos eletrodos e polaridades para cada uma das montagens são descritos a seguir (Figura 4):

- Montagem 1: eletrodo anódico sobre o córtex pré-frontal ventromedial (Fpz; 3.5 cm x 3.5 cm; área = 12.25 cm²; densidade de corrente = 0,16 mA/cm²) e catódico sobre o córtex pré-frontal dorso lateral direito (F4; 5 cm x 5 cm; área = 25 cm²; densidade de corrente = 0,08 mA/cm²);

- Montagem 2: eletrodo anódico sobre o córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo (F3; 5 cm x 7 cm; área = 35 cm²; densidade de corrente = 0,057 mA/cm²) e catódico do córtex orbito frontal contralateral (Fp2);

Na condição de ETCC anódica foi aplicada uma corrente de 2 mA por 20 minutos. Na condição sham também foi aplicada uma corrente de 2 mA, mas a corrente foi gradativamente reduzida após 30 segundos. Esse tempo é suficiente para gerar a sensação e coceira e/ou formigamento que acontece nos primeiros segundos da estimulação (10-20 s). Esse método se demonstrou eficaz para cegar os sujeitos quanto a condição de estimulação (GANDIGA; HUMMEL; COHEN, 2006). Mesmo com a chave desligada e corrente interrompida, uma luz no aparelho continuava acesa, indicando para o paciente que o aparelho “ainda estava em funcionamento”.

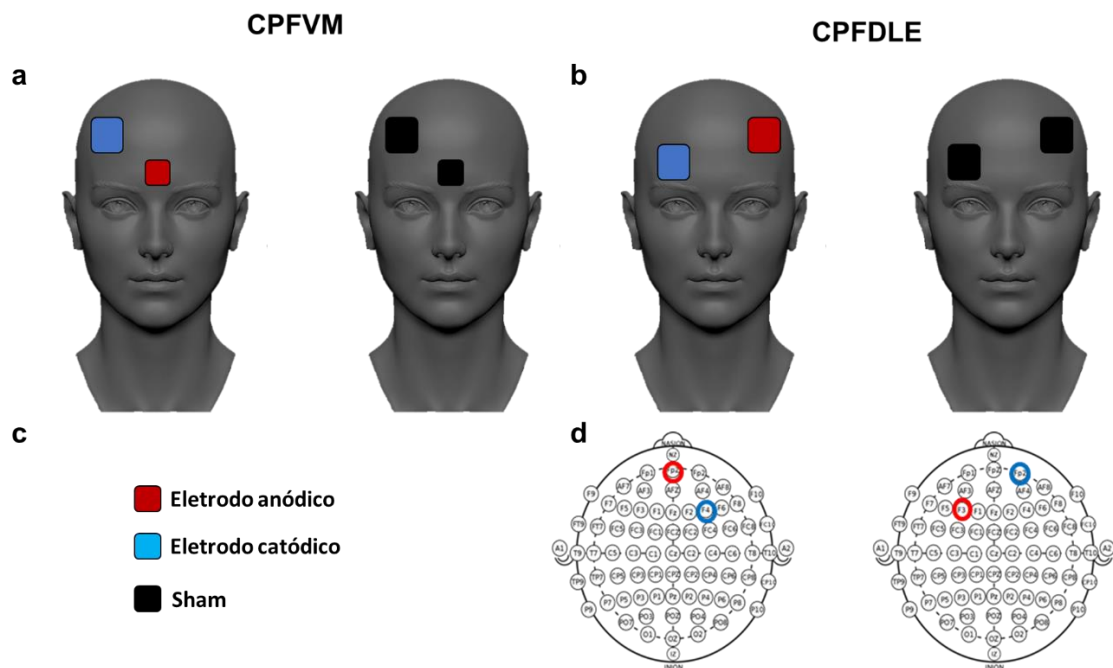


Figura 3.4 Localização e polaridade dos eletrodos das diferentes montagens de ETCC utilizadas. **(a)** Distribuição dos eletrodos da ETCC sobre o CPFVM. **(b)** Distribuição dos eletrodos da ETCC sobre o CPFLE. **(c)** Ilustração dos eletrodos anódico, catódico e sham. **(d)** Ilustração do posicionamento de cada eletrodo em ambas as montagens de acordo com o sistema internacional de posicionamento de EEG 10/20, onde realizou-se a estimulação anódica sobre Fp2 e catódica sobre F3 na montagem da ETCC sobre o CPFVM; e estimulação anódica sobre F3 e catódica sobre Fp2 na montagem da ETCC sobre o CPFLE.

3.3.5 Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste t independente foi usado para comparar as variáveis de caracterização da amostra entre os grupos. O modelo de equação de estimativa generalizada foi usado para verificar o efeito da interação montagem x condição x tempo sobre cada desfecho cognitivo e motor. Em seguida, foi realizado o modelo de equação de estimativa generalizada de cada montagem individualmente a fim de verificar o efeito da interação condição x tempo sobre cada desfecho cognitivo e motor. A comparação entre pares com ajustamento de Bonferroni foi usado para identificar as diferenças pontuais dos modelos estatisticamente significantes. A normalidade dos resíduos foi inspecionada pelo gráfico Q-Q normal. Por fim, foi verificado o tamanho do efeito (ES) da diferença média por meio do “d” de Cohen das variáveis que apresentaram diferenças significativas. Os critérios de Hopkins foram seguidos para interpretar a magnitude do tamanho do efeito: <0,2= sem efeito, 0,2-0,5= pequeno, 0,6-1,1= moderado, 1,2-1,9= grande e 2,0-4,0= muito grande (HOPKINS et al., 2009). Os dados foram expressos em média ± desvio padrão. O nível de significância estatística adotado foi de $P < 0,05$. O tratamento estatístico foi realizado pelo programa IBM® SPSS Statistics® versão 25.0.

3.4 RESULTADOS

Os resultados referentes à caracterização da amostra considerando todos os sujeitos envolvidos no estudo, assim como a caracterização de cada subgrupo que recebeu diferentes tipos de montagem para estimulação (CPFVM e CPFLE) estão registrados na Tabela 3.1. Para ambos os grupos ETCC (anódico e sham) nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada. Como não houve diferenças de distribuição observados entre os grupos não as utilizamos como covariáveis para os cálculos estatísticos.

Tabela 3.1 Caracterização da amostra de ambos os grupos de intervenção e comparação das variáveis de caracterização entre os grupos.

Variable	TODOS (n=40)	CPFVM (n=20)	CPFLE (n=20)
Sexo (F/M)	18/22	8/12	10/10
H&Y	2,28 ± 0,61	2,25 ± 0,63	2,32 ± 0,61
Idade (anos)	64,25 ± 8,88	64,45 ± 8,98	64,05 ± 9,01
Peso (kg)	74,85 ± 15,58	72,85 ± 14,02	76,85 ± 17,12
Altura (m)	1,63 ± 0,10	1,62 ± 0,09	1,65 ± 0,11
IMC (kg/m²)	27,82 ± 5,33	27,69 ± 5,72	27,96 ± 5,06
Tempo de diagnóstico (anos)	6,65 ± 4,48	7,80 ± 5,32	5,5 ± 3,18
UPDRS AVD	12,30 ± 5,18	11,60 ± 4,00	13 ± 6,18
UPDRS Motor	24,02 ± 8,37	22,35 ± 6,77	25,7 ± 9,59
UPDRS Total	36,32 ± 12,23	33,95 ± 9,44	38,7 ± 14,36
MEEM	26,87 ± 3,02	27,05 ± 2,83	26,7 ± 3,26

Dados foram expressos em média ± desvio padrão. Nenhuma diferença foi encontrada comparando os grupos CPFVM e CPFLE. Abreviações: CPFVM, córtex pré-frontal ventromedial; CPFLE, córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo; H&Y, Escala de Estadiamento Hoehn e Yahr; IMC, Índice de Massa Corporal; UPDRS AVD, Escala Unificada para avaliar a doença de Parkinson; AVD, Atividade da Vida Diária; MEEM, Mini-Exame do Estado Mental.

A Tabela 3.2 apresenta os resultados do efeito da interação montagem × condição × tempo por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada entre variáveis motoras antes (Pré) e após (Pós) as diferentes condições de estimulação (CPFVM e CPFLE) durante a realização do *Timed Up and Go* e o Teste de Caminhada de 10 metros, onde as diferenças foram

representadas por P^1 . Já o efeito da interação condição \times tempo das montagens CPFVM e CPFDLE isoladamente foram representados por P^2 e P^3 , respectivamente.

Tabela 3.2 Efeitos agudos da ETCC sobre os sintomas motores em pacientes com doença de Parkinson.

	CPFVM (n = 20)				CPFDLE (n = 20)				P ¹	P ²	P ³
	Sham		Anódica		Sham		Anódica				
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós			
MOTOR											
TUG (s)	7,29 ± 1,33	7,59 ± 1,39	7,29 ± 1,10	7,67 ± 1,52	8,06 ± 2,25	8,19 ± 2,14	8,03 ± 2,35	8,24 ± 2,50	0,268	0,640	0,669
TC10-Tempo (s)	7,91 ± 1,22	7,65 ± 1,14 ^a	7,46 ± 0,80	7,59 ± 1,03	8,16 ± 1,66	8,34 ± 1,78	8,39 ± 2,02	8,56 ± 2,24	0,018	0,025	0,975
TC10 (n° passos)	15,3 ± 1,8	15,2 ± 2,1	14,9 ± 1,5	15,1 ± 1,6	15,9 ± 2,7	16,0 ± 2,7	16,1 ± 2,9	16,3 ± 3,1	0,334	0,230	0,856
TC10 (m.s ⁻¹)	1,29 ± 0,19	1,34 ± 0,20	1,35 ± 0,14	1,34 ± 0,19	1,27 ± 0,26	1,25 ± 0,27	1,26 ± 0,29	1,24 ± 0,31	0,139	0,072	0,822

Dados são expressos em média ± desvio padrão.^a P < 0,05 em comparação aos valores pré da mesma condição e montagem. P¹ Resultados do efeito da interação montagem × condição × tempo por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada. P² Resultados do efeito da interação condição × tempo da montagem CPFVM por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada. P³ Resultados do efeito da interação condição × tempo da montagem CPFDLE por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada. Abreviações: CPFVM, Córtex Pré-frontal Ventromedial; CPFDLE, Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo; TUG, *Timed Up and Go*; TC10, Teste de caminhada de 10 metros.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos resultados do TUG em nenhuma das condições ($P > 0,05$). Já o Teste de caminhada de 10 metros apresentou interação estatisticamente significativa da montagem \times condição \times tempo quando analisados o tempo para realização do teste ($P = 0,018$). Quando analisadas as montagens isoladamente, observou-se que houve efeito estatisticamente significativo ($P = 0,025$) da interação condição \times tempo apenas da montagem CPFVM. Contudo, por meio da comparação entre pares com ajustamento de Bonferroni para verificação pontual de onde ocorreram as diferenças, observou-se que o tempo para realização do teste de caminhada de 10 metros foi menor ($P = 0,019$) no momento pós quando comparado com o momento pré apenas na condição de estimulação Sham.

A Tabela 3.3 apresenta os resultados do efeito da interação montagem \times condição \times tempo por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada entre variáveis cognitivas antes (Pré) e após (Pós) as diferentes condições de estimulação (CPFVM e CPFLE) durante a realização do *Trail Making Test* (partes A e B) e o Teste de Fluência Verbal e *Stroop Test*, onde as diferenças foram representadas por P^1 . Já o efeito da interação condição \times tempo das montagens CPFVM e CPFLE isoladamente foram representados por P^2 e P^3 , respectivamente.

Tabela 3.3 Efeitos agudos da ETCC sobre os sintomas não motores (cognitivos) em pacientes com doença de Parkinson.

	CPFVM (n = 20)				CPFDLE (n = 20)				P ¹	P ²	P ³
	Sham		Anódica		Sham		Anódica				
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós			
TMTA, log	1,79 ± 0,18	1,69 ± 0,16	1,76 ± 0,24	1,68 ± 0,18	1,74 ± 0,24	1,70 ± 0,25	1,74 ± 0,24	1,71 ± 0,22	0,216	0,476	0,774
TMTA	66,9 ± 30,2	51,7 ± 19,2	69,1 ± 59,1	52,8 ± 25,6	63,5 ± 38,2	58,4 ± 34,9	63,4 ± 38,8	57,4 ± 30,4			
TMTB, log	2,23 ± 0,25	2,13 ± 0,28	2,19 ± 0,25	2,09 ± 0,33	2,13 ± 0,31	2,07 ± 0,33	2,14 ± 0,30	2,07 ± 0,29	0,596	0,898	0,772
TMTB	195,9 ± 94,0	161,4 ± 96,4	179,3 ± 96,6	156,2 ± 99,5	169,1 ± 106,5	152,4 ± 106,8	170,6 ± 102,9	145,4 ± 93,8			
FluV	15,3 ± 4,3	17,6 ± 5,2	15,8 ± 4,1	17,1 ± 4,3	17,5 ± 3,3	16,6 ± 3,9	16,9 ± 4,4	18,0 ± 3,6 ^a	0,002	0,261	0,011
Stroop Test											
TR Cong (ms)	990,5 ± 202,7,0	953,4 ± 200,6	996,8 ± 268,4	948,4 ± 274,8	951,4,1 ± 155,5	910,4 ± 177,5	981,5 ± 205,6	890,5 ± 177,2	0,704	0,747	0,084
TR Inc (ms)	1383,2 ± 399,3	1312,5 ± 358,6	1399,7 ± 471,6	1288,8 ± 398,0	1262,1 ± 279,8	1189,5 ± 230,5	1304,8 ± 303,7	1160,2 ± 263,7	0,374	0,417	0,069
EFStroop (ms)	392,6 ± 242,7	359,1 ± 227,2	402,9 ± 243,7	340,4,9 ± 240,9	310,6 ± 159,3	279,0 ± 96,9	323,2 ± 157,9	269,7 ± 120,9	0,358	0,496	0,383

Dados são expressos em média ± desvio padrão. ^a P < 0,05 em comparação aos valores pré da mesma condição e montagem. P¹ = Resultados do efeito da interação montagem × condição × tempo por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada. P² = Resultados do efeito da interação condição × tempo da montagem CPFVM por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada. P³ = Resultados do efeito da interação condição × tempo da montagem CPFDLE por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada. Abreviações: CPFVM, pré-frontal ventromedial; CPFDLE, pré-frontal dorsolateral Esquerdo; TMTA, *Trail Making Test* (Parte A); TMTB, *Trail Making Test* (Parte B); FluV, Teste de Fluência Verbal; Stroop Test, Teste de Stroop; TR Cong, Tempo Médio das Respostas Congruentes; TMR Inc, Tempo Médio das Respostas Incongruentes; EF Stroop, Efeito Stroop (EF Stroop = TR Inc – TR Cong).

Apenas no Teste de Fluência Verbal foi observado interação estatisticamente significativa entre as montagens ($P=0,002$). Quando analisadas as montagens isoladamente, observou-se que houve efeito estatisticamente significativo ($P=0,01$) da interação condição \times tempo apenas na montagem CPFDE. Por meio da comparação entre pares com ajustamento de Bonferroni observou-se que o número de palavras faladas em um intervalo de 60 segundos foi maior ($P=0,037$) no momento pós quando comparado com o momento pré da montagem CPFDE apenas na condição anódica de estimulação. O tamanho do efeito observado foi de 0,7.

A Tabela 3.4 apresenta os resultados do efeito da interação montagem \times condição \times tempo por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada da variável associada a motivação antes (Pré) e após (Pós) as diferentes condições de estimulação (CPFVM e CPFDE) durante a realização do Teste Computadorizado de Atratividade Facial, onde as diferenças foram representadas por P^1 . Já o efeito da interação condição \times tempo das montagens CPFVM e CPFDE isoladamente foram representados por P^2 e P^3 , respectivamente.

Tabela 3.4 Efeitos agudos da ETCC sobre a atratividade facial em pacientes com doença de Parkinson.

	CPFVM (n = 20)				CPFLE (n = 20)				P ¹	P ²	P ³
	Sham		Anódica		Sham		Anódica				
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós			
Atratividade Facial											
Score médio	4,06 ± 0,82	4,00 ± 0,79	4,09 ± 0,77	4,21 ± 0,80	3,59 ± 0,98	3,57 ± 1,12	3,53 ± 1,12	3,57 ± 1,17	0,148	0,444	0,509

Dados são expressos em média ± desvio padrão. P¹ Resultados do efeito da interação montagem × condição × tempo por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada. P² Resultados do efeito da interação condição × tempo da montagem CPFVM por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada. P³ Resultados do efeito da interação condição × tempo da montagem CPFLE por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada. Abreviações: CPFVM, Córtex Pré-Frontal Ventromedial; CPFLE, Córtex Pré-Frontal Dorsolateral Esquerdo;

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no Testes Computadorizado de Atratividade Facial independente da montagem, condição e momento ($P > 0,05$).

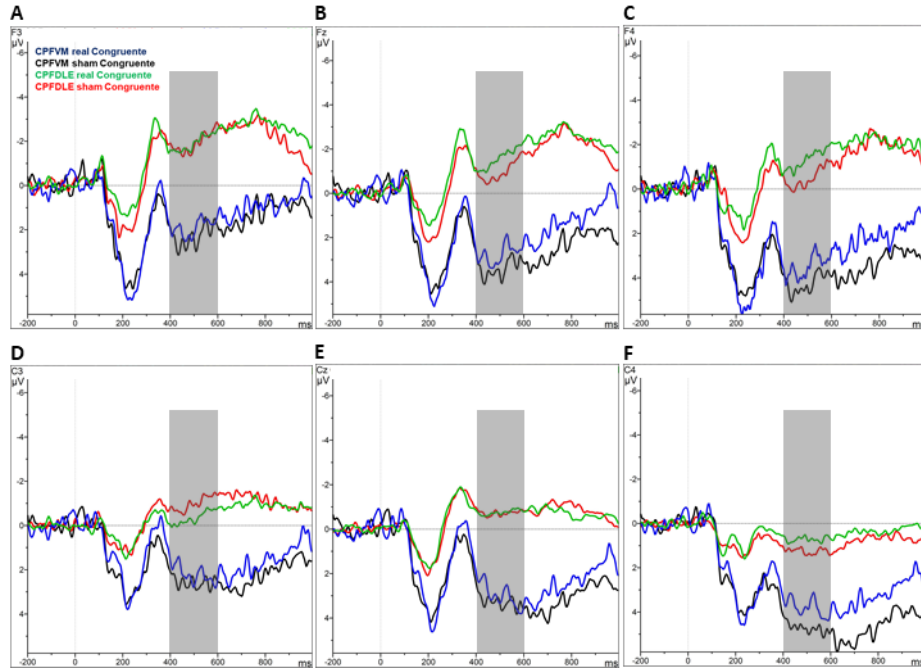
A Tabela 3.5 e Figura 3.8 apresenta o resultado do efeito da interação montagem \times condição por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada da variável ERP somente para os momentos pós das diferentes condições de estimulação (anódica e sham) para ambas as montagens (CPFVM e CPFLE). A aquisição de sinal eletroencefalográfico durante a realização do *Stroop Test*, onde as diferenças entre as montagens foram representadas por P^1 .

Tabela 3.5. Efeitos agudos da ETCC sobre o ERP (N450) durante Teste de Stroop em pacientes com doença de Parkinson.

	CPFVM (n = 20)		CPFLE (n = 19)		P ¹
	Sham	Anódica	Sham	Anódica	
CONGRUENTE					
Fz	3,38 \pm 1,18	2,76 \pm 0,94	-0,97 \pm 0,86	-1,57 \pm 0,86	0,984
F3	2,29 \pm 1,13	1,91 \pm 1,07	-1,91 \pm 0,68	-1,91 \pm 0,63	0,664
F4	4,25 \pm 1,23	3,50 \pm 0,97	-0,48 \pm 0,87	-1,34 \pm 0,88	0,916
Cz	3,27 \pm 1,07	2,94 \pm 1,05	-0,73 \pm 0,56	-0,75 \pm 0,60	0,627
C3	2,57 \pm 0,98	2,21 \pm 0,82	-0,99 \pm 0,38	-0,33 \pm 0,33	0,131
C4	4,72 \pm 0,90	3,79 \pm 0,70	1,24 \pm 0,49	0,71 \pm 0,50	0,565
INCONGRUENTE					
Fz	1,81 \pm 1,13	1,10 \pm 0,88	-1,43 \pm 0,91	-1,67 \pm 0,79	0,634
F3	0,82 \pm 1,06	-0,08 \pm 0,89	-2,17 \pm 0,74	-1,92 \pm 0,60	0,252
F4	2,68 \pm 1,13	1,81 \pm 0,83	-0,95 \pm 0,92	-1,18 \pm 0,81	0,486
Cz	1,53 \pm 1,16	0,95 \pm 0,81	-1,06 \pm 0,59	-1,10 \pm 0,57	0,575
C3	1,18 \pm 1,01	0,41 \pm 0,72	-1,02 \pm 0,40	-0,86 \pm 0,22	0,288
C4	2,92 \pm 0,97	1,97 \pm 0,56	0,75 \pm 0,44	0,60 \pm 0,45	0,305

Dados são expressos em média \pm erro padrão. P¹ = Resultados do efeito da interação montagem \times condição por meio de um modelo de equação de estimativa generalizada. Abreviações: CPFVM, Córtex pré-frontal ventromedial; CPFLE, Córtex pré-frontal dorsolateral Esquerdo; Fz, posição Fz do escalpo de acordo com o sistema EEG 10/20; F3, posição F3 do escalpo de acordo com o sistema EEG 10/20; F4, posição F4 do escalpo de acordo com o sistema EEG 10/20; Cz, posição Cz do escalpo de acordo com o sistema EEG 10/20; C3, posição C3 do escalpo de acordo com o sistema EEG 10/20; C4, posição C4 do escalpo de acordo com o sistema EEG 10/20.

Estímulos congruentes



Estímulos incongruentes

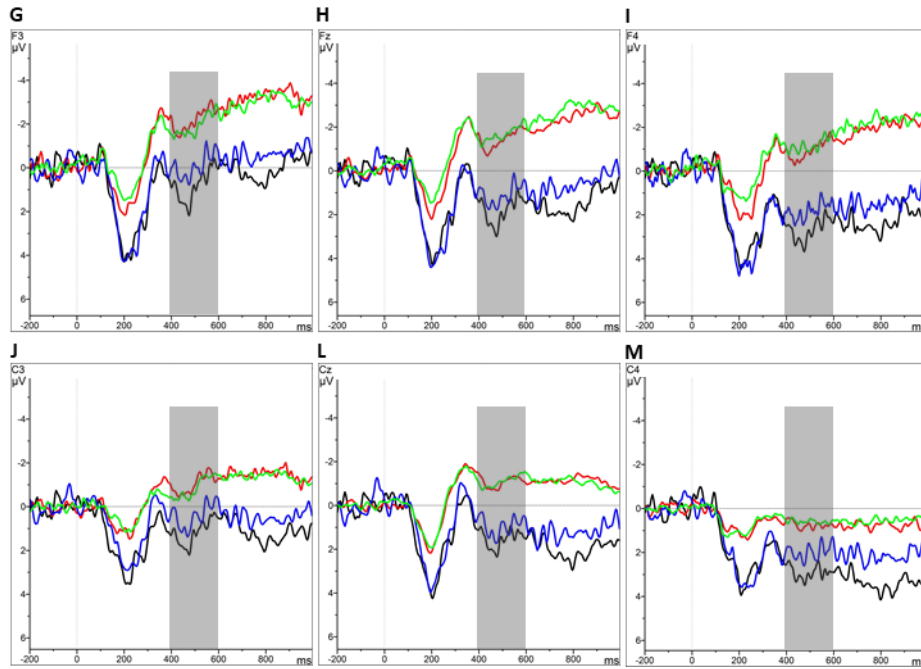


Figura 3.5 Efeitos agudos da ETCC sobre o ERP (N450) durante Teste de Stroop de acordo com cada tipo de estímulo em pacientes com doença de Parkinson. Os ERPs dos estímulos congruentes foram verificados por meio dos canais F3 (A), Fz (B), F4 (C), C3 (D), Cz (E) e C4 (F). Os ERPs dos estímulos incongruentes foram analisados por meio dos canais F3 (G), Fz (H), F4 (I), C3 (J), Cz (L) e C4 (M). Teste de Stroop (incongruente) (E) e efeito Stroop (F). Abreviações: CPFVM, Córtex Pré-frontal Ventromedial; CPFDL, Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo.

3.5 DISCUSSÃO

A maioria dos estudos que avaliaram o efeito da ETCC sobre os sintomas da DP, avaliaram o efeito da ETCC isoladamente sobre aspectos motores ou cognitivos, estimulando áreas superficiais do córtex cerebral relacionadas a tarefas motoras ou cognitivas. Contudo, considerando que a DP é fundamentalmente associada a degeneração das células dopaminérgicas no mesencéfalo causando depleção de DA no estriado (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003), parecia coerente que adotar um montagem de eletrodos que possibilitasse modular áreas cerebrais interconectadas ao sistema dopaminérgico na DP se tornaria um passo importante para elucidar novas abordagens de tratamento na DP. Oportunamente, achados de Chib et al. 2013 evidenciaram a possibilidade de ativar remotamente o mesencéfalo, região profunda do cérebro humano, a partir da aplicação da ETCC sobre regiões superficiais, tendo como desdobramento a maior oferta de DA. Assim, a presente investigação testou a eficácia da ETCC do CPFVM e, além disso avaliou sua eficiência quando comparada com a ETCC do CPFMLE sobre os sintomas motores e não motores em indivíduos com Parkinson.

Nesse sentido, os objetivos do presente estudo foram (i) - verificar o efeito agudo da ETCC sobre os aspectos motores e não motores na DP; (ii) - comparar a efetividade da ETCC sobre o CPFMLE versus sobre o CPFVM em aspectos motores e não motores na DP e (iii) – comparar o comportamento do componente N450 após ETCC sobre o CPFMLE versus sobre o CPFVM em pacientes com DP. Nossas hipóteses eram que (i) – a ETCC sobre o CPFMLE teria efeitos sobre aspectos não motores em indivíduos com DP, especificamente sobre aspectos cognitivos; (ii) – a ETCC sobre o CPFVM mostraria efeitos sobre aspectos cognitivos, motores e motivacionais em indivíduos com DP.

Resumo dos resultados

Os principais achados mostraram efeitos significativos da ETCC sobre o CPFMLE no desempenho cognitivos (medido pelas mudanças no Teste de Fluência Verbal), onde o desempenho observado foi maior no momento pós estimulação quando comparado com o momento pré estimulação, apenas na montagem CPFMLE e somente na condição anódica de estimulação. Sobre as demais variáveis cognitivas avaliadas (TMT e Stroop Test) não foram observadas diferenças

estatisticamente significantes. Sobre os aspectos motores, nenhuma das montagens (CPFDLE e CPFVM) se mostrou efetiva para a melhora da marcha, pois não foram observadas melhoras em nenhum dos testes motores realizados (TUG e Teste de caminhada). Sobre os aspectos motivacionais avaliados por meio do Teste de Atratividade Facial, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa em nenhuma das montagens de estimulação. Similarmente, o comportamento de ERP (N450) não apresentou diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos canais observados.

Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a investigar o efeito agudo de duas diferentes montagens de ETCC (CPFDLE e CPFVM) sobre os aspectos motores e não motores de indivíduos com DP entre os estágios leve a moderado da doença e que relaciona esses achados com a análise de ERP comparando a atividade elétrica encefálica nas sessões anódica e sham.

Aspectos Cognitivos

Quanto aos aspectos cognitivos, apenas o Teste de Fluência Verbal na montagem sobre o CPFDLE apresentou mudanças significativas. Esse achado confirma nossa primeira hipótese de que a ETCC sobre o CPFDLE modularia áreas cerebrais relacionadas a aspectos cognitivos com repercussão cognitiva positiva. Os resultados da presente investigação estão alinhados com os dados da literatura, onde Pereira e colaboradores (2013) verificaram que uma única sessão de estimulação do CPFDLE se mostrou efetiva melhorando o desempenho no teste de fluência verbal em pacientes com DP (PEREIRA et al., 2013). Ademais, Manenti e colaboradores também encontraram efeitos benéficos da ETCC sobre CPFDLE no desempenho do Teste de Fluência Verbal (MANENTI et al., 2016, 2018). Contudo, ambos os estudos de Manenti e colaboradores têm metodologia diferente, onde ao invés de uma única sessão, foi aplicada uma sessão diária de ETCC por um período de duas semanas (total de 10 sessões) associado à sessões de fisioterapia (MANENTI et al., 2016) ou treinos cognitivos computadorizados (MANENTI et al., 2018). Os achados do presente estudo, assim como os achados de Pereira e colaboradores (2013), evidenciaram que uma única sessão de ETCC sobre o CPFDLE, aplicada isoladamente, é capaz melhorar o desempenho do teste de fluência verbal em pacientes com DP.

Por outro lado, é importante destacar que diversos estudos falharam em reproduzir os efeitos positivos da ETCC em pacientes com DP (BENNINGER et al., 2014; VERHEYDEN et al., 2013). Goodwill e colaboradores (2017) evidenciaram por meio de meta-análise que a ETCC não apresenta diferença significativa para os aspectos cognitivos (GOODWILL et al., 2017). Já de acordo com Doruk e colaboradores (2014) há grande heterogeneidade entre os estudos nos parâmetros da ETCC utilizados, o que resulta na heterogeneidade de resultados dificultando tanto a conclusão sobre sua efetividade quanto uma definição sobre parâmetros ideais da ETCC para DP (DORUK et al., 2014).

O déficit na fluência verbal é frequente na DP e representa uma das alterações cognitivas mais comuns que podem ocorrer desde os estágios iniciais da doença em pacientes com DP em virtude da associação da linguagem com as funções executivas (AZUMA et al., 2003; HERRERA; CUETOS; RIBACOBA, 2012; OBESO et al., 2012). Nesse sentido, Os achados do presente estudo confirmam evidências que a ETCC anódica sobre o CPFVLE aumenta excitabilidade da rede localizada abaixo do eletrodo anódico, exercendo influência em redes neurais relacionadas aos aspectos cognitivos, tão prejudicado em pacientes com DP, contribuindo para um melhor desempenho na tarefa de fluência verbal em pacientes com DP.

O mesmo efeito não foi observado na montagem sobre o CPFVM. Esses achados refutam nossa segunda hipótese de que a ETCC sobre o CPFVM seria capaz de modificar a oferta de DA no mesencéfalo com repercussão nos circuitos interconectados com eventual efeito positivo nos aspectos cognitivos.

Os mecanismos que explicam o efeito do ETCC ainda são pouco compreendidos. Contudo, de maneira geral sabe-se que a corrente induz mudanças no potencial de membrana em repouso dos neurônios. Ademais, o ETCC modifica o ambiente sináptico com eventual neuromodulação de diferentes neurotransmissores, alterando a força sináptica dependente da atuação de interneurônios inibitórios gabaérgicos ou agonistas e receptores NMDA que podem levar ao desaparecimento ou aumento dos efeitos do ETCC, respectivamente (OKANO et al., 2013; PAULUS, 2011; POLANÍA; NITSCHKE; RUFF, 2018). Além disso, a utilização da espectroscopia por infravermelho próximo evidenciou aumento local de oxiemoglobina no córtex pré-frontal durante estado de repouso após ETCC sobre o córtex pré-frontal dorso

lateral, o que poderia ter melhorado ativação da rede com influência sobre o comportamento observado (MERZAGORA et al., 2010). Acreditamos que o que pode explicar o fato de encontrarmos efeito positivo sobre a fluência verbal apenas na montagem de ETCC sobre o CPFLE seja o papel crucial que o CPFLE tem sobre a fluência verbal, como evidenciado também por estudos prévios (PEREIRA et al., 2013; RINNE et al., 2000) e que os efeitos da ETCC possam ser limitados ao local de estimulação (FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2007). O que reforça essa teoria é o fato de que estudos que observaram melhora no desempenho motor, estimularam o córtex motor (FREGNI et al., 2006; MANENTI et al., 2016) e estudos que observaram melhora cognitiva estimularam o CPFLE (BUENO et al., 2019; PEREIRA et al., 2013).

Não foram detectados efeitos significativos nos demais testes cognitivos que avaliam a função cognitiva (TMT e Stroop Test) em nenhuma das condições de nenhuma das montagens testadas. O Trail Making Test (TMT) é amplamente utilizado como um indicador de varredura visual, velocidade grafomotora e função executiva (LLINÀS-REGLÀ et al., 2017). Ishikuro e colaboradores (2018) verificaram que a estimulação anódica diminuiu significativamente o tempo para concluir a tarefa TMT em comparação com a estimulação simulada em um grupo de 9 pacientes com DP. Contudo, este estudo difere metodologicamente do presente estudo, pois os autores deste estudo citado aplicaram 5 sessões de ETCC (ISHIKURO et al., 2018). Já Doruk e colaboradores (2014), avaliaram os efeitos de 10 sessões consecutivas de ETCC com o ânodo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo ou direito nas funções cognitivas, sintomas depressivos e funções motoras de 18 pacientes com DP que foram avaliados no início, no final das sessões de estimulação (2 semanas – 5 sessões por semana) e no *follow-up* de 1 mês. Neste estudo a função executiva também foi avaliada por meio do TMT e verificou-se efeito temporal significativo para o tratamento com ETCC. Contudo, esse efeito foi presente em todas as montagens, inclusive a sessão simulada, sem interação entre elas, o que, segundo os autores, pode ser atribuído ao efeito aprendido. Porém, no mesmo estudo foi observado, no período *follow-up*, que as melhoras iniciais observadas após o tratamento com ETCC foram mantidas apenas nas sessões de estimulação real, enquanto no grupo de estimulação sham, o desempenho no TMT retornou à

linha de base, sugerindo um efeito de retenção em favor da estimulação real (DORUK et al., 2014).

Dagan e colaboradores (2017), compararam os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre múltiplas áreas de estimulação (córtex motor primário + CPFLE), sobre o córtex motor primário isoladamente e estimulação sham nos sintomas motores e cognitivos em pacientes com DP. Seus achados mostraram que, apesar da melhora da performance no Stroop Test, não houve diferença significativa entre as três montagens de ETCC utilizadas, evidenciando que o Teste de Stroop não sofreu influência da ETCC (DAGAN et al., 2018).

Nesse sentido, acreditamos que é possível que, embora alguns testes permitam medir as funções executivas e sejam amplamente aceitos para medir alterações cognitivas em pacientes com DP, como os Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST), o Trail Making Teste (TMT) e Stroop Test (DORUK et al., 2014), alguns desses testes podem não apresentar sensibilidade para captar mudanças decorrentes de uma única sessão de ETCC. Similarmente essa hipótese já foi observada quando demonstraram que cinco sessões de TMS sobre o CPFLE influenciou o desempenho da função executiva, porém nem todos os testes que avaliaram a função executiva como teste de Stroop, memória ou testes visoespaciais apresentaram os mesmos resultados (MOSER et al., 2002).

Aspectos Motores

No presente estudo, os aspectos motores foram avaliados por meio desempenho em testes de marcha (TUG e Teste de caminhada de 10 metros). Não foram observadas melhoras estatisticamente significativas sobre aspectos motores em nenhuma das montagens utilizadas.

Corroborando com os achados do presente estudo, Manenti e colaboradores (2014) também não verificaram nenhuma melhora motora significativa após a estimulação CPFLE. Similarmente, Doruk e colaboradores (2014) falharam em mostrar quaisquer efeitos significativos da ETCC sobre o CPFLE nos aspectos motores. Igualmente, Fregni e colaboradores (2006) evidenciaram que o ETCC anódica sobre o CPFLE não induz redução significativa nos sintomas motores medidos pelo tempo de reação e UPDRS (FREGNI et al., 2006).

Por outro lado, Lattari et al (2016) evidenciaram efeito significativo da ETCC anódica sobre o CPFDE (2 mA por 20 min) versus Sham sobre aspectos motores avaliados por meio da Escala de Equilíbrio de Berg, Índice de Marcha Dinâmica e *Timed Up and Go* (LATTARI et al., 2016). Os achados de Lattari et al (2016) sugerem que ETCC anódica sobre o CPFDE melhora o equilíbrio e a mobilidade funcional em comparação com a ETCC sham. Verheyden et al. (2013) verificaram declínio no desempenho do Teste de caminhada de 10m e nenhum efeito sobre TUG. Contudo, em seu estudo, Verheyden et al. (2013), aplicaram ETCC anódica (1 mA por 15 minutos) sobre córtex motor primário (VERHEYDEN et al., 2013).

Embora alguns estudos tenham evidenciado influência da ETCC sobre aspectos motores, há uma variabilidade de achados. Um dos primeiros estudos randomizado controlado, realizado por Fregni e colaboradores (2006) foi estudado os efeitos da ETCC sobre o córtex motor primário - (M1) e córtex pré-frontal dorsolateral com parâmetro de 1 mA por 20 min em pacientes com DP no estado *off* da medicação. Eles descobriram uma função motora significativamente aprimorada, indicado pelo tempo de reação simples e escores motores da escala unificada de classificação da doença de Parkinson (UPDRS), comparado com a sessão de estimulação sham apenas quando estimularam M1. Já um estudo realizado por meio de revisão com meta-análise evidenciou que, de maneira global, existe um efeito positivo em favor da estimulação real quando comparado com a estimulação sham para os aspectos motores. Contudo, é importante destacar que a maioria dos estudos que identificaram este efeito estimularam as áreas motoras (GOODWILL et al., 2017).

Aspecto Motivacional

Os achados do presente estudo não evidenciaram diferença significativa entre as condições de estimulação entre os momentos pré e pós em nenhum dos grupos de estimulação sobre as classificações de atratividade facial. A classificação da atratividade facial é uma das tarefas mais básicas de avaliação associado ao sistema dopaminérgico de recompensa e emprega regiões corticais limitadas do córtex pré-frontal. Acreditamos que um aumento na classificação da atratividade facial após a estimulação cerebral anódica seria indicativo de um aumento na atividade dopaminérgica.

Contrário aos achados do presente estudo, Chib et al. 2017, demonstraram que a ETCC anódica do CPFVM simultânea e estimulação catódica de CPFMLE (15 min à 2mA) pode ser usada para induzir mudanças na concentração de dopamina no mesencéfalo e consequentes alterações comportamentais que foram avaliadas por meio do teste de atratividade facial em uma amostra de jovens saudáveis. Segundos os autores, as mudanças comportamentais encontradas, avaliada por meio do teste de atratividade facial, foram influenciadas por mudanças em regiões profundas do cérebro, que eram convencionalmente consideradas inacessível com técnicas de estimulação não invasivas (CHIB et al., 2013)

Concordando com achados da presente investigação, Imburgio e colaboradores (2019) também falharam em reproduzir os efeitos da ETCC sobre o teste de atratividade facial encontrados no estudo de Chib e colaboradores (2013). Contudo, Imburgio e colaboradores (2019) utilizaram como parâmetros de estimulação o posicionamento do ânodo sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e cátodo sobre córtex pré-frontal dorsolateral direito, onde a ETCC foi aplicada por 20 min com intensidade de 2mA em uma amostra de indivíduos jovens e saudáveis(IMBURGIO et al., 2019).

Acreditamos que as conclusões inconsistentes de trabalhos que empregam a ETCC podem ser um produto parcial da variabilidade interindividual e discrepâncias na replicação de montagens de estimulação

ERP

O ERP tem sido considerado como indicadores sensíveis da atividade neuronal durante fases específicas do processamento cognitivo (KUTAS; HILLYARD, 1983). Nesse sentido, variações de ERP podem confirmar e reforçar as informações obtidas pelos testes neuropsicológicos na DP. Acreditamos que possíveis modificações provocadas por meio da ETCC no desempenho Teste de Stroop poderiam ser seguidas por modificações no ERP, verificado no presente estudo por meio do componente N450. Além disso, acreditávamos também que a ETCC seria capaz de modular a amplitude do N450 em paciente com DP.

Os achados da presente investigação não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes no comportamento de ERP (N450) quando comparados os momentos pré e pós das condições de estimulação anódica e sham

de nenhuma das montagens utilizadas. Como não houve diferenças no desempenho do Teste de Stroop, não esperávamos mudanças no N450 em nenhuma das montagens. Em nosso conhecimento, nenhum outro estudo investigou possíveis mudanças no N450 provocadas pela ETCC em pacientes com DP. Em estudos que investigaram o efeito da estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico nas amplitudes de P300 em pacientes com PD (GERSCHLAGER et al., 2001; KOVACS et al., 2008; NASKAR; SOOD; GOYAL, 2010) a amplitude não foi afetada.

Investigações que comparam medidas de ERP em pacientes com DP com e sem medicação afim de melhorar a compreensão do envolvimento dopaminérgico no desenvolvimento cognitivo relacionado à DP, evidenciaram redução na latência do P300 após a administração de levodopa (LUKHANINA et al., 2009; OISHI et al., 1996; SOHN et al., 1998; STANZIONE et al., 1991; STARKSTEIN et al., 1989). Considerando que uma de nossas hipóteses era que a ETCC sobre o CPFVM poderia modular remotamente regiões cerebrais profundas conhecidamente envolvidas na oferta de dopamina e eventualmente modular as concentrações da dopamina, acreditávamos que o ETCC pudesse modular similarmente o comportamento de ERP observado na presente pesquisa.

Nesse sentido, acreditamos que uma única sessão de ETCC pode não ser suficiente para modular o comportamento eletrofisiológico avaliado por meio do componente N450 em pacientes com DP.

3.6 CONCLUSÕES

Evidenciamos que apenas a ETCC sobre o CPFMLE se mostrou eficaz quando comparada com a ETCC sobre o CPFVM, especificamente sobre aspectos cognitivos, sem efeito sobre aspectos motores e motivacionais em pacientes com DP. Os resultados do presente estudo evidenciam a efetividade da ETCC aguda sobre o CPFMLE na melhora da fluência verbal em indivíduos com DP. Além disso, verificou-se que uma única sessão de ETCC sobre o CPFMLE ou sobre o CPFVM não foi efetiva para modificar aspectos motores ou o comportamento do componente N450 em indivíduos com DP. 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 importantes sintomas no espectro da DP, fornecendo ampla base de pesquisas futuras.

CAPÍTULO 4

4.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

3.5.1 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 anódica e sham, pelo bom desempenho já no momento pré-intervenção. A falta de um grupo controle impediu a análise de possíveis influências do efeito da prática nas ferramentas de avaliação utilizadas. Outro aspecto que vale destacar é que cada sessão (incluindo pré-testes, intervenção e pós testes) durava aproximadamente 2 horas, o que pode ter atenuado o efeito da ETCC. 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 FUTURAS

Novos ensaios clínicos randomizados que utilizem medidas padrão ouro, principalmente para avaliação dos desfechos motores, como os laboratórios de marcha, são necessários para confirmar a efetividade da ETCC sobre os sintomas motores. Em relação à EEG, futuros estudos com cálculo amostral adequado para este desfecho são fundamentais visando a verificação de eventuais diferenças desse tipo de variável, o que pode ajudar a entender para quem, quando e que parâmetros tornam a ETCC é eficaz. Além disso, mais estudos são necessários para verificar os benefícios e a efetividade à longo prazo da ETCC.

REFERÊNCIAS

AARSLAND, D. et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, prospective study. **Neurology**, v. 56, p. 730–736, 2001.

ALLEN, N. E. et al. Balance and Falls in Parkinson ' s Disease : A Meta-analysis of the Effect of Exercise and Motor Training. **Movement Disorders**, v. 26, n. 9, p. 1605–15, 2011.

ALLEN, N. E.; SCHWARZEL, A. K.; CANNING, C. G. Recurrent Falls in Parkinson ' s Disease : A Systematic Review. **Parkinson's Disease**, v. 2013, p. 22, 2013.

AU-YOUNG, S. M. W.; SHEN, H.; YANG, C. R. Medial Prefrontal Cortical Output Neurons to the Ventral Tegmental Area (VTA) and Their Responses to Burst-Patterned Stimulation of the VTA : Neuroanatomical and In Vivo Electrophysiological Analyses. **Sinapse**, v. 34, n. February, p. 245–255, 1999.

AZUMA, T. et al. A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 18, n. 12, p. 1115–1120, 2003.

BENNINGER, D. H. et al. Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Parkinson's Disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 81, n. 10, p. 1105–1111, 2014.

BENNINGER, D. H.; HALLETT, M. Non-invasive brain stimulation for Parkinson ' s disease : Current concepts and outlook 2015. **NeuroRehabilitation**, v. 37, p. 11–24, 2015.

BIKSON, M. et al. Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: role of "return" electrode's position and size. **Clin Neurophysiol**, v. 121, n. 12, p. 1976–1978, 2011.

BLOEM, B. R. et al. Prospective assessment of falls in Parkinson ' s disease. **J Neurol**, v. 248, p. 950–958, 2001.

BOGGIO, P. S. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. **Journal of the neurological sciences**, v. 249, n. 1, p. 31–8, 1 nov. 2006.

BRIDI, J. C.; HIRTH, F. Mechanisms of α -Synuclein Induced Synaptopathy in Parkinson ' s Disease. **Front. Neurosc**, v. 12, n. February, p. 1–18, 2018.

BRUNONI, A. R. et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. **The new england journal of medicine Original**, v. 376, n. 26, p. 2523–2533, 2017.

BUENO, M. E. B. et al. Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease. **Neuroscience Letters**, v. 696, n. 23, p. 46–51, 2019.

CAETANO, J. M. D. et al. Parkinsonism and Related Disorders Stepping reaction time and gait adaptability are significantly impaired in people with Parkinson's disease: Implications for fall risk. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 47, p. 32–38, 2018.

CALDAS, A. L. et al. The Stroop matching task presents conflict at both the response and nonresponse levels: An event-related potential and electromyography study. **Psychophysiology**, v. 49, n. 9, p. 1215–1224, 2012.

CHAUDHURI, K. R.; SCHAPIRA, A. H. V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 5, p. 464–474, 2009.

CHIA, L. G. et al. Studies of dementia, depression, electrophysiology and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 133, n. 1–2, p. 73–78, 1995.

CHIB, V. S. et al. Noninvasive remote activation of the ventral midbrain by transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex. **Translational Psychiatry**, v. 3, n. March, p. 9, 2013.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates. [s.l: s.n.].

DAGAN, M. et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 33, n. 4, p. 642–646, 2018.

DATTA, A. et al. Inter-individual variation during transcranial direct current stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models. **Frontiers in psychiatry**, v. 3, n. October, p. 1–8, 2012.

DAUER, W.; PRZEDBORSKI, S. Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. **Neuron**, v. 39, n. 11, p. 889–909, 2003.

DIAMOND, A. Executive Functions. **Annual Reviews Further**, v. 64, p. 135–168, 2012.

DORUK, D. et al. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. **Neuroscience Letters**, p. 27–31, 2014.

DUNCAN, C. C. et al. Clinical Neurophysiology Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 q. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 11, p. 1883–1908, 2009.

FARO, H. K. C. **COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO E DA ATIVIDADE CORTICAL DE ATLETAS DE JUDÔ COM DIFERENTES NÍVEIS DE EXPERIÊNCIAS NO ESPORTE**. [s.l: s.n.].

FELIPPE, L. A. et al. Funções executivas, atividades da vida diária e habilidade motora de idosos com doenças neurodegenerativas. **J Bras Psiquiatr**, v. 1, n. 63, p. 9, 2014.

FERNANDES, Â. et al. Cognitive predictors of balance in Parkinson's disease. **Somatosensory and Motor Research**, v. 33, n. 2, p. 67–71, 2016.

FLÖEL, A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. **NeuroImage**, v. 85, p. 934–47, 2014.

FREGNI, F. et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. **Exp Brain Res**, v. 166, p. 23–30, 2005.

FREGNI, F. et al. Noninvasive Cortical Stimulation With Transcranial Direct Current Stimulation in Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 21, n. 10, p. 1693–1702, 2006.

FREGNI, F.; PASCUAL-LEONE, A. Technology Insight: noninvasive brain stimulation in neurology — perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. **Neurology**, v. 3, n. 7, p. 383–393, 2007.

GANDIGA, P. C.; HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. **Clinical Neurophysiology**, v. 117, p. 845–850, 2006.

GERSCHLAGER, W. et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation does not improve prolonged P300 latencies in Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v.

248, n. 4, p. 285–289, 2001.

GONÇALVES, G. B.; ANTÔNIO, M.; LEITE, A. Influência das distintas modalidades de reabilitação sobre as disfunções motoras decorrentes da Doença de Parkinson. **Rev Bras Neurol**, v. 47, n. 2, p. 22–30, 2011.

GOODWILL, A. M. et al. Using non-invasive transcranial stimulation to improve motor and cognitive function in Parkinson ' s disease : a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, n. September, p. 1–11, 2017.

GOULART, R. DE P. et al. O IMPACTO DE UM PROGRAMA DE ATIVIDADE FÍSICA NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 9, n. 1, p. 49–55, 1 abr. 2005.

GROISS, S. J. et al. Deep brain stimulation in Parkinson ' s disease. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 2, n. 6, p. 379–391, 2009.

HERRERA, E.; CUETOS, F.; RIBACOBÁ, R. Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. **Neuropsychologia**, v. 50, n. 14, p. 3636–3640, 2012.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 5, p. 427–442, maio 1967.

HOPKINS, W. G. et al. Progressive Statistics for Studies in Sports Medicine and Exercise Science. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, n. 1, p. 3–12, 2009.

HOU, J. G.; LAI, E. C. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. **Parkinson's Disease Research**, v. 1, n. 2, p. 53–64, 2007.

HUGHES, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson ' s disease : a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of Neurology**, v. 55, p. 181–184, 1992.

IMBURGIO, M. J. et al. Effects of prefrontal tDCS on dopamine-mediated behavior and psychophysiology. **bioRxiv**, p. 29, 2019.

ISHIKURO, K. et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Frontal Polar Area on Motor and Executive Functions in Parkinson's Disease; A Pilot Study. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, n. July, p. 1–9, 2018.

KATSAROU, Z. et al. Auditory Event-Related Potentials in Parkinson ' S. **Perceptual**

and motor skills, v. 98, p. 1441–1448, 2004.

KEHAGIA, A. A.; BARKER, R. A.; ROBBINS, T. W. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 12, p. 13, 2010.

KIM, J. H. et al. Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: Electric field simulation using individual MRI data. **Neuroscience Letters**, v. 564, p. 6–10, 2014.

KIM, M. et al. Modulation of Electrophysiology by Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatric Disorders: A systematic review. **Psychiatry Investigation**, v. 15, n. 5, p. 434–444, 2018.

KOVACS, N. et al. The impact of bilateral subthalamic deep brain stimulation on long-latency event-related potentials. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 14, n. 6, p. 476–480, 2008.

KUO, H. et al. Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4 x 1 ring tDCS: A neurophysiological study. **Brain Stimulation**, v. 6, n. 4, p. 644–648, 2013.

KUTAS, M.; HILLYARD, S. A. Event-related brain potentials to grammatical errors and semantic anomalies. **Memory & Cognition**, v. 11, n. 5, 1983.

LATTARI, E. et al. Can transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex improves balance and functional mobility in Parkinson's disease? **Neuroscience Letters**, 2016.

LAWRENCE, B. J. et al. Cognitive Training and Noninvasive Brain Stimulation for Cognition in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, p. 12, 2017.

LEITE, J.; GONÇALVES, O. F.; CARVALHO, S. Facilitative effects of bi-hemispheric tDCS in cognitive deficits of Parkinson disease patients. **Medical Hypotheses**, v. 82, n. 2, p. 138–140, 2014.

LI, L. M.; UEHARA, K.; HANAKAWA, T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 9, n. May, p. 181, maio 2015.

LINDHOLM, B. et al. The clinical significance of 10-m walk test standardizations in

- Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 265, n. 8, p. 1829–1835, 2018.
- LLINÀS-REGLÀ, J. et al. The Trail Making Test: Association With Other Neuropsychological Measures and Normative Values for Adults Aged 55 Years and Older From a Spanish-Speaking Population-Based Sample. **Assessment**, v. 24, n. 2, p. 183–196, 2017.
- LÓPEZ-ALONSO, V. et al. Brain Stimulation Inter-individual Variability in Response to Non-invasive Brain Stimulation Paradigms. **Brain Stimulation**, p. 1–9, 2014.
- LUCK, S. J. **An introduction to the event-related potential technique**. [s.l.] MIT Press, 2014.
- LUKHANINA, E. P. et al. Reduction of the postexcitatory cortical inhibition upon paired-click auditory stimulation in patients with Parkinson's disease. **Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 10, p. 1852–1858, 2009.
- MANENTI, R. et al. Time up and go task performance improves after transcranial direct current stimulation in patient affected by Parkinson ' s disease. **Neuroscience Letters**, v. 580, p. 74–77, 2014.
- MANENTI, R. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. **Movement Disorders**, v. 31, n. 5, p. 715–724, 2016.
- MANENTI, R. et al. Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study. **Brain Stimulation**, v. 11, n. 6, p. 1251–1262, 2018.
- MATHIS, S. et al. Apathy in parkinson's disease: An electrophysiological study. **Neurology Research International**, v. 2014, p. 9, 2014.
- MAYBERG, H. S. et al. Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression ing electrical stimulation of the subgenual cingulate. **Neuron**, v. 45, p. 651–660, 2005.
- MERZAGORA, A. C. et al. NeuroImage Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. **NeuroImage**, v. 49, n. 3, p. 2304–2310, 2010.
- MEYER-LINDENBERG, A. et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic. **Nature Neuroscience**, v. 5, n. January, p. 267–271, 2002.

MORYA, E. et al. Beyond the target area : an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. v. 1, p. 1–29, 2019.

MOSER, D. J. et al. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. **Neurology**, v. 58, n. 8, p. 1288–1290, 2002.

MURASE, S. et al. Prefrontal cortex regulates burst firing and transmitter release in rat mesolimbic dopamine neurons studied in vivo. **Neuroscience Letters**, v. 157, p. 53–56, 1993.

NANDHAGOPAL, R. et al. Longitudinal evolution of compensatory changes in striatal dopamine processing in Parkinson ' s disease. **Brain**, v. 134, p. 3290–3298, 2011.

NARDONE, A.; SCHIEPPATI, M. The role os instrumental assessment of balance in clinical decision making. **EUR J PHYS REHABIL MED**, v. 46, n. 2, p. 221–237, 2010.

NASKAR, S.; SOOD, S. K.; GOYAL, V. Effect of acute deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on auditory event-related potentials in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 16, n. 4, p. 256–260, 2010.

NAVARRO-PETERNELLA, F. M.; MARCON, S. S. Quality of life of a person with Parkinson ' s disease and the relationship between the time of evolution and the severity of the disease. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 384–391, 2012.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **J Physiol**, v. 527 Pt 3, p. 633–639, 2000.

NOJSZEWSKA, M. et al. The auditory system involvement in parkinson disease: Electrophysiological and neuropsychological correlations. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 26, n. 6, p. 430–437, 2009.

O CONNELL, N. E. et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain (Review). **Cochrane Library**, n. 4, p. 342, 2018.

OBESO, I. et al. Semantic and phonemic verbal fluency in Parkinson's disease: Influence of clinical and demographic variables. **Behavioural Neurology**, v. 25, n. 2, p. 111–118, 2012.

OISHI, M. et al. Effects of Intravenous L-Dopa on P300 and Regional Cerebral Blood Flow in Parkinsonism. **International Journal of Neuroscience**, v. 85, n. 42006, p.

147–154, 1996.

OKANO, A. H. et al. Estimulação cerebral na promoção da saúde e melhoria do desempenho físico. **Rev Bras Educ Fís Esporte**, p. 1–18, 2013.

PAIVA, L. R. M.; PEREIRA, A. A.; ANDRADE, A. DE O. Métodos Computacionais e Estatísticos no Estudo das Ondas de Frequência dos Sinais Eletroencefalográficos e o Envelhecimento: uma Abordagem Através da Análise Linear do Discriminante. **Revista de informática teórica e aplicada**, v. 20, n. 2, 2013.

PARK, J. L.; FAIRWEATHER, M. M.; DONALDSON, D. I. Neuroscience and Biobehavioral Reviews Making the case for mobile cognition: EEG and sports performance. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 52, p. 117–130, 2015.

PAULUS, W. Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 21, n. 5, p. 602–607, 2011.

PEREIRA, J. B. et al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson ' s disease. **Brain Stimulation**, v. 6, n. 1, p. 16–24, 2013.

PODSIADLO, D; RICHARDSON, S. The Timed Up and Go: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 39, n. 2, p. 142–148, 1991.

POLANÍA, R.; NITSCHKE, M. A.; RUFF, C. C. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. **Nature Neuroscience**, v. 21, n. February, 2018.

PRASHER, D.; FINDLEY, L. Dopaminergic induced changes in cognitive and motor processing in Parkinson's disease: An electrophysiological investigation. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 54, n. 7, p. 603–609, 1991.

PRIORI, A. et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp. **Neuroreport**, v. 9, p. 2257–2260, 1998.

PRIORI, A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. **Clinical Neurophysiology**, v. 114, p. 589–595, 2003.

PYCOCK, C. J.; KERWIN, R. W.; CARTER, C. J. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptor in rats. **Nature**, v. 286, n. 3, p. 74–77, 1980.

REDECKER, C. et al. Physiotherapy in Parkinson ' s disease patients: Recommendations for clinical practice. **Basal Ganglia**, p. 1–4, 2014.

RINNE, J. O. et al. Cognitive Impairment and the Brain Dopaminergic System in Parkinson Disease [18. **Arch Neurol**, v. 57, n. 4, p. 470–475, 2000.

RISLING, A. J. et al. Neurophysiologic markers of abnormal brain activity in schizophrenia. **Current Psychiatry Reports**, v. 12, n. 6, p. 572–578, 2010.

ROBERTSON, C. V.; MARINO, F. E. Prefrontal and motor cortex EEG responses and their relationship to ventilatory thresholds during exhaustive incremental exercise. **European Journal of Applied Physiology**, v. 115, n. 9, p. 1939–1948, 2015.

RODRIGUES, A. B. TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL NO ADULTO E NO IDOSO: **Rev CEFAC**, n. 1, p. 443–451, 2008.

ROSENKRANZ, K. et al. Diminution of training-induced transient motor cortex plasticity by weak transcranial direct current stimulation in the human. **Neuroscience letters**, v. 296, n. 1, p. 61–3, 15 dez. 2000.

RUSSELL, M. J. et al. Sex and Electrode Configuration in Transcranial Electrical Stimulation. **Frontiers in psychiatry**, v. 8, n. August, p. 1–9, 2017.

SÁNCHEZ-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**, v. 15, n. 3, p. 438–450, 2009.

SCALZO, P. L. et al. Impact of changes in balance and walking capacity on the quality of life in patients with Parkinson ' s disease. **Arq Neuropsiquiat**, v. 70, n. 2, p. 119–124, 2012.

SCHULTZ, W. Multiple Dopamine Functions at Different Time Courses. **Annu. Rev. Neurosci**, v. 30, p. 32, 2007.

SEER, C. et al. Event-related potentials and cognition in Parkinson's disease: An integrative review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 71, p. 691–714, 2016.

SEPPI, K. et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. **Mov Disord**, v. 26, n. 0 3, p. 68, 2014.

SOHN, Y. H. et al. Dopaminergic influences on the P300 abnormality in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 158, n. 1, p. 83–87, 1998.

SOUZA, A.; BARRETO, M. M.; SANTOS, S. M. S. EVALUATION OF FUNCTIONAL ACTIVITY AND QUALITY OF LIFE IN WOMEN WITH PARKINSON ' S DISEASE. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 2, p. 6, 2010.

STANZIONE, P. et al. P300 variations in parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials**, v. 80, n. 5, p. 446–453, 1991.

STARKSTEIN, S. E. et al. Evoked potentials, reaction time and cognitive performance in on and off phases of Parkinson's disease. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 52, n. 3, p. 338–340, 1989.

SZÚCS, D.; SOLTÉSZ, F. Stimulus and response conflict in the color – word Stroop task: A combined electro-myography and event-related potential study. **Brain Research**, v. 25, p. 63–76, 2010.

TANG, H. et al. Cognitive profile of Parkinson's disease patients: A comparative study between early-onset and late-onset Parkinson's disease. **International Journal of Neuroscience**, v. 126, n. 3, p. 227–234, 2015.

THOMPSON, T. et al. EEG applications for sport and performance. **Methods**, v. 45, n. 4, p. 279–288, 2008.

VERHEYDEN, G. et al. Immediate Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Postural Stability and Functional Mobility in Parkinson ' s Disease. **Movement Disorders**, v. 00, n. 00, p. 1–2, 2013.

WADA, N. et al. Immediate positive effects of physical therapy on gait disturbance in patients with parkinson ' s disease. **Physical Therapy and Rehabilitation**, v. 1, p. 1–7, 2014.

WIETHOFF, S.; HAMADA, M.; ROTHWELL, J. C. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 3, p. 468–475, 2014.

WILLIAMS, A. J.; PETERSON, D. S.; EARHART, G. M. E. Gait Coordination in Parkinson Disease: Effects of Step Length and Cadence Manipulations. **Gait**

Posture, v. 38, n. 2, p. 340–344, 2013.

WOODS, A. J. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **HHS Public Access Author**, v. 127, n. 2, p. 1031–1048, 2017.

XU, D. et al. Executive Function and Postural Instability in People with Parkinson ' s Disease. **Parkinson's Disease**, v. 2014, p. 8, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A

ARTIGO 1

Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor
and motor symptoms in Parkinson's disease¹

¹Bueno, M. E. B., do Nascimento Neto, L. I., Terra, M. B., Barboza, N. M., Okano, A. H., & Smaili, S. M. (2019). Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 696(December 2018), 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.017>



Research article

Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease



Maria Eduarda Brandão Bueno^{a,*}, Luiz Inácio do Nascimento Neto^a, Marcelle Brandão Terra^a, Natália Mariano Barboza^a, Alexandre Hideki Okano^b, Suhaila Mahmoud Smaili^a

^a State University of Londrina, Robert Koch Av., 60, Londrina, Paraná, Brazil

^b State University of ABC, Dos Estados Av., 5001, Santo André, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Parkinson's disease
Non-invasive brain stimulation
Neuromodulation
Transcranial direct current stimulation

ABSTRACT

Background: Transcranial direct current stimulation (tDCS) is an appropriate treatment for Parkinson's disease (PD). It offers promising results and is known to improve symptoms. Nevertheless, consistent parameters need to be established for research purposes.

Objective: To verify the effectiveness of acute tDCS on non-motor and motor symptoms in PD.

Methods: A double-blind, randomized and sham-controlled study, in which twenty individuals randomly underwent two (one real, one sham) stimulation sessions. The current was applied to the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) for 20 min at 2 mA. Participants were assessed before and after the stimulation using the Trail Making Test (TMT), Verbal Fluency test, Stroop test, Timed Up and Go test and video gait analysis. In the statistical analysis, a two-way variance analysis of repeated measures was applied to the variables time, group and time vs. group interaction, using Sidak's post-hoc test.

Results: Statistically significant differences were found for TMT part B in both groups. For the Verbal Fluency test differences were found only within the group that received real stimulation. Additionally, both groups revealed improved reaction time in the congruent, incongruent and total phases of the Stroop test, but a significant difference in the Stroop effect was found only within the group that received real stimulation.

Conclusion: The results confirm that improvements on cognitive tests are possible after a single session of DLPFC stimulation.

1. Background

Understanding the role of the basal ganglia in the control of cognitive and behavioral functions in patients with Parkinson's Disease (PD) has increasingly gained relevance. The neuropathology of PD is strongly characterized by the loss of dopaminergic neurons in the mesencephalic substantia nigra, with a consequent drop in dopamine levels in the striatum [1].

Nevertheless, it is a fact that treatment based on dopamine replacement has not been completely effective. This can occur due to the particular interaction between structures such as the cerebellum, cortex and the basal ganglia in controlling motor and cognitive tasks, as well as the interaction between them in patients with PD. For example, studies show that the association between anxiety and exacerbation in the freezing of gait, and the presence of good attentional control and good executive function generate better coordination between the

patients' upper and lower limbs [2].

Clinical and functional imaging studies correlate these cognitive symptoms with the involvement of pre-frontal areas, the pre-motor area, the parietal cortex, the hippocampus and the amygdala. As a result, it is believed that not only dopaminergic, but also serotonergic, noradrenergic and cholinergic neurons are involved in non-motor deficits [3–5].

Therefore, new approaches to treatment need to be proposed. Dopamine replacement does not only establish partial control over motor symptoms, over time, it can also trigger side effects such as dyskinesias, involuntary movements, autonomic dysfunctions, psychiatric disorders and, possibly, even worse symptoms capable of affecting balance and gait [6].

Therefore, surgical interventions are alternatives to conventional treatment. For deep brain stimulation, a thorough evaluation with very specific criteria is necessary, which ends up excluding most patients

* Corresponding author.

E-mail addresses: m.eduardafit@gmail.com (M.E.B. Bueno), luizinacio50@gmail.com (L.I. do Nascimento Neto), celleterra@gmail.com (M.B. Terra), nat_barboza@hotmail.com (N.M. Barboza), emaildookano@gmail.com (A.H. Okano), suhailaneuro@gmail.com (S.M. Smaili).

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.017>

Received 3 August 2018; Received in revised form 29 November 2018; Accepted 12 December 2018

Available online 13 December 2018

0304-3940/ © 2018 Published by Elsevier B.V.

(not to mention the prohibitively high cost of the technique) [7].

On the other hand, transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive neuromodulation technique that consists of, the application of a low intensity electric current through two electrodes to induce polarity-dependent effects [8]. The current induces changes in the resting membrane potential of the neurons, with depolarization occurring when the anodic current is used and hyperpolarization when the cathodic current is used [9].

Earlier studies have found positive effects of tDCS on cognitive processes assessed through various cognitive tasks in different populations, such as, patients with PD, Alzheimer's, or post-stroke, and healthy individuals. In addition, the low cost and relatively safe application of the technique make it more attractive for further scientific exploration [9]. Among the regions that can be stimulated, the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is associated with tasks that require flexibility, that is, the ability to change attention and behavioral responses according to different tasks. In addition, it plays a fundamental role in the intermediation of several executive functions [10] and seems to be particularly involved in the decision-making process [11].

Due to the methodological heterogeneity between the studies and the parameters used (number of sessions, current intensity, application time and electrode positioning), the results on tDCS are uncertain. Therefore, the purpose of this study was to verify the efficacy of acute anodic tDCS of the left DLPFC (L-DLPFC) on non-motor symptoms and its consequent influence on motor symptoms in patients with PD. The hypothesis is that acute anodic stimulation applied to this region would improve cognitive functions and motor performance when compared to sham stimulation.

2. Materials and methods

2.1. Study design

This was a double-blind, randomized, sham-controlled study, which consisted of 20 individuals from the Specialty Outpatient Clinic at the University Hospital at the State University of Londrina, conducted in the Center for Research and Postgraduate Studies in Rehabilitation Sciences between June and August 2016, in the city of Londrina, in Paraná, Brazil.

2.2. Participants

We included individuals with a medical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease, according to the criteria of the London Brain Bank [12], over 50 years old, non-institutionalized, with a Mini Mental State score of 24 or more, with disease staging between 1.5 and 3.0 according to the modified Hoehn & Yarh scale, who agreed to participate in the study and signed a free and informed consent form according to the criteria of the Research Ethics Committee at the State University of Londrina, CEP-UEL No. 1.453.410.

Exclusion criteria consisted of the association of other neurological diseases, cognitive or comprehension deficits that compromised the

data collection and/or dependence for walking.

2.3. Randomization

Randomization was done by generating numbers using a random number table (www.random.org), by means of blind randomization, using identical, opaque and sealed envelopes that contained the words SHAM or REAL. An independent researcher performed the procedure and the envelopes were opened in the presence of the participants, starting the group formation process.

2.4. Transcranial direct current stimulation

The positioning of the electrodes followed the pattern of the international 10/20 EEG system [13]. The anodic electrode was positioned in the L-DLPFC (F3) and the cathode electrode on the right orbital frontal cortex (Fp2). The positioning of the anodic electrode was based on a systematic review that verified that the stimulation of the prefrontal cortex may be effective to improve executive functions [9].

Initially, for the application of the current, scalp disinfection was performed in the places where the electrodes were positioned, which were sponge-wrapped and soaked in saline solution. The continuous electric current was generated by an electric stimulator, powered by three 9-volt batteries, with a maximum output of 27 V, connected to the anode and cathode currents. The current output was manually controlled and measured using a professional digital multimeter (Minipa, ET1100).

In the real stimulation condition, 2 mA current was applied for 20 min, using electrodes of equal size (5×7 cm, area of 35 cm^2 , current density = 0.057 mA/cm^2), this type of stimulation was used to increase the cortical excitability of the target brain region (DLPFC). In the sham condition, the electrodes were positioned identically to the real stimulation, with current being applied for 30 s, and then turned off. This time is sufficient to generate the itching and/or tingling sensation that occurs in the first few seconds stimulation (10–20 s). After this period, however, the current key was changed so that it was interrupted, in order to stop applying current to the patient's scalp. Despite the interruption of the current, the light on the appliance remained on, indicating to the patient that the appliance "was still in operation". This method is effective to blind the individuals to the stimulation condition [14], and this type of stimulation was used to ensure that the possible improvement of the real stimulation was not a placebo effect.

2.5. Procedures

Participants underwent two tDCS sessions: a real anodic stimulation session and its subsequent sham session or vice versa, with a one-week interval between the two sessions (Fig. 1). Before and after each of the stimulation sessions, the subjects were evaluated, always by the same evaluator, blinded to the stimulation condition, during the "on" period of the medication. To minimize the learning effect, the patients were previously accustomed to the tests, and in addition underwent specific

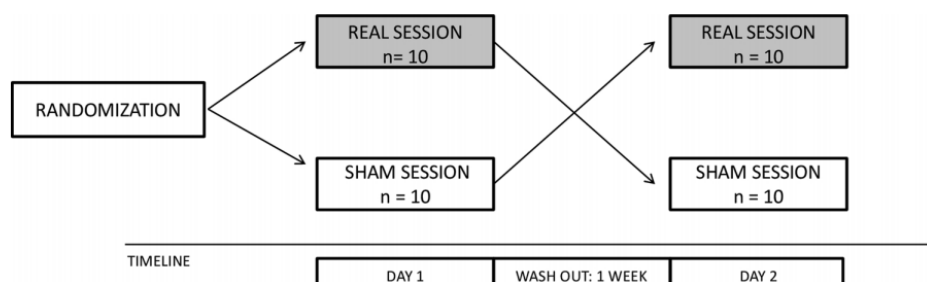


Fig. 1. Flowchart.

training in cognitive tests. The evaluations consisted of the following instruments:

Trail Making Test (TMT) part A and B to assess the speed of cognitive processing and executive functions such as alternation and flexibility, inhibitory control, working memory and attention [15].

Verbal fluency test to evaluate the storage capacity of the semantic memory system, the ability to retrieve information/memory and the processing of executive functions. The patient was asked to name as many animals as they could in one minute [16].

Paired go/no go Stroop Test was used as a measure of executive function, especially the inhibitory control, which is the ability to suppress inappropriate actions and to resist the interference of irrelevant stimuli [17]. The test was performed on a computer using E-prime v1.2 software (Psychological Software Tools Inc.) The stimuli were composed of a colored bar and a word written in colored font. The participants had to relate the color of the bar to the meaning of the word, right-clicking only when they corresponded. Three test blocks were carried out with 55 words each, and with a 5000 ms interval between words. The time and the Stroop effect were measured, which is the difference between the time of the incongruent phase and the time of the congruent phase [18].

Timed up and go, which evaluates the patient's agility when walking a short distance with a change of direction. It involved the analysis of the time spent to get up from an armless chair, walk a distance of 3 m, turn and return to the chair [19].

Video gait analysis to measure the variables: time to cover a particular distance, gait speed and number of steps. The patient walked across a 12-meter runway and the analysis was performed at the 10-meter mark, due to the initial acceleration phase and the final deceleration.

2.6. Statistical analysis

The estimated sample was nine individuals in each group, considering the mean of 0.60 m/s SD = 0.12 and 0.72 m/s SD = 0.12 of each group for the gait speed variable [20] and an alpha of 0.05. Data was presented as mean and standard deviation or median and inter-quartile range, according to the normality distribution using the Shapiro-Wilk test. We performed a two-way variance analysis of repeated measures for the variables group, time and interaction group X time, using the Sidak post-test. To complement the test of statistical significance, we used effect size measures (Cohen's *d*) to compare the difference of means (Δ) of the studied groups of variables with statistical difference. The values for interpretation of effect size were: small ($d = 0.0\text{--}0.20$), medium ($d = 0.30\text{--}0.50$) and large ($d = 0.50\text{--}0.80$) [21]. The significance level adopted was 5% and the analysis was performed using SPSS version 22.

3. Results

3.1. General characteristics

The sample consisted of 20 individuals with PD, 10 male and 10 female, who demonstrated good tolerability toward the application of the stimulation without exhibiting any adverse effects. The clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

3.2. Cognition

The TMT results (part B) showed a significant difference for the time effect ($p = 0.002$) for both groups, but with a larger effect took place in the group that received real stimulation ($ES = -0.15$ sham x -0.24 real), and the Verbal Fluency test showed significant differences for group x time interaction ($p = 0.008$) only for the group that received real stimulation (Table 3). For the values related to the Stroop test, a significant difference was found for the time effect for the variables

Table 1
Characteristics of participants.

Variables	N = 20
Sex (F/M)	8/12
H&Y	2.25 ± 0.63
Age (years)	64.45 ± 8.98
Weight (kg)	72.85 ± 14.02
Height (m)	1.62 ± 0.09
BMI (kg/m ²)	27.69 ± 5.72
Years diagnosed with PD	7.80 ± 5.32
UPDRS ADL score	11.60 ± 4.00
UPDRS Motor score	22.35 ± 6.77
UPDRS Total score	33.95 ± 9.44
MMSE	27.05 ± 2.83

Data presented in mean and standard deviation. F = Female; M = Male; H&Y = Modified Hoehn & Yahr Scale; kg = Kilograms; m = Meters; BMI = Body Mass Index; PD = Parkinson's disease; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ADL = Activities of daily living; MMSE = Mini-mental State Examination.

related to the mean reaction time of the congruent phase ($p < .001$), incongruent phase ($p < .001$) and mean total time ($p < .001$) in both groups, but a larger effect was observed in the group that received real stimulation across all measures. For the Stroop effect ($p = 0.021$), however, there was a difference for the time effect only within the group that received real stimulation (Table 2).

3.3. Agility and gait

No significant differences were found for the motor outcomes (TUG and video gait analysis) when considering the time effect, the group effect and the group x time interaction (Table 3).

4. Discussion

tDCS has been reported in several studies as a promising alternative, low-cost and low-risk method in the treatment of individuals with PD [14,22]. The vast majority of studies carry out stimulation in motor areas to investigate improvement in motor outcomes [23,24] and stimulation in cognitive areas to investigate improvements in cognitive outcomes [25]. The effectiveness of stimulation in cognitive areas to investigate both motor and cognitive outcomes has been poorly investigated though [26]. There is insufficient evidence to elucidate the influence of t-DLPFC stimulation on the walking and cognition of individuals with PD, in the short or long term, with or without physical therapy.

The option for cognitive L-DLPFC stimulation was due to the high prevalence of these disorders in PD [27], their marked influence on motor symptoms [28], and the difficulty in controlling both, especially in the control of cognitive disorders [29]. As an example of the influence on motor symptoms, attention is a key factor for gait control. Even in individuals with recent PD, an idea supported in countless studies on the effects of dual tasks on gait analysis protocols [30,31].

Regarding the cognitive evidence, the two groups responded in a similar way to TMT part B, however, only the group that received real stimulation presented improvement in verbal fluency, which was also evidenced by Pereira et al. [25]. It was verified that DLPFC is superior to temporoparietal cortex stimulation to improve performance in phonemic verbal fluency [25]. In agreement with our results, neuroimaging studies have shown that working memory, defined as the processing and temporary storage of information related to complex cognitive actions, such as learning, problem solving and language, is related to several brain areas, especially the DLPFC [32]. Thus, the stimulation of this area resulted in improvements in verbal fluency.

In addition, both groups presented significant differences in the

Table 2
Cognitive variables.

Variables	Condition	Pre	Post	ES	P time	P group	P interaction
TMT A (s)	SHAM	63.46 ± 38.21	58.43 ± 34.87	–	0.010	0.903	0.920
	REAL	63.36 ± 38.84	57.43 ± 30.44	–			
TMT B (s)	SHAM	169.09 ± 106.45	152.43 ± 106.78*	–0.15	0.002	0.731	0.312
	REAL	170.62 ± 102.93	145.36 ± 93.78#	–0.24			
VF (number)	SHAM	17.5 ± 3.26	16.6 ± 3.87	–	0.867	0.514	0.008
	REAL	16.90 ± 4.35	17.95 ± 3.56*	0.24			
Congruent mean time (ms)	SHAM	951.46 ± 155.50	910.49 ± 177.50*	–0.26	< .001	0.840	0.120
	REAL	981.58 ± 205.69	890.5 ± 177.25#	–0.44			
Incongruent mean time (ms)	SHAM	1262.14 ± 279.86	1189.58 ± 230.54*	–0.25	< .001	0.840	0.080
	REAL	1304.81 ± 303.79	1160.22 ± 263.79#	–0.47			
Total mean time (ms)	SHAM	1106.46 ± 211.50	1049.87 ± 199.85*	–0.26	< .001	0.840	0.084
	REAL	1142.84 ± 246.95	1025.11 ± 216.47#	–0.47			
Stroop effect (ms)	SHAM	310.67 ± 159.31	279.08 ± 96.99	–	0.021	0.930	0.310
	REAL	323.22 ± 157.92	269.71 ± 120.93#	–0.33			

Data presented in mean and standard deviation. s = Seconds; TMT = Trail making test; VF = Verbal fluency; ms = Milliseconds; ES = Effect size. Sidak's Post-hoc tests for time (pre-post).

* p < 0.05.

p < 0.01.

congruent phase, incongruent phase and mean total time of the Stroop test, but only the group that received real stimulation obtained a significant difference in the Stroop effect. This effect is based on the behavioral phenomenon that people take longer to name the color of a word when it is written in a different color of ink (for example, the word "blue" when written in red ink – incongruent), compared to naming the color when the ink is of the same color (for example, the word "blue" when written in blue ink – congruent) [33]. Thus, the Stroop effect represents the difference between the time spent between the incongruent phase and the congruent phase [17]. It is considered as the competition between relevant tasks and irrelevant tasks, in which case the participants have to inhibit their tendency to correlate the color of the bar with the color of the word and identify the meaning of the word [33].

Inhibition and interference control are important components of executive functions, which are usually compromised in individuals with PD [16]. The importance of this result in the group that received real stimulation is emphasized, even if studying this effect causes uncertainty as to whether the interference appears during the interpretation of the stimulus (color/word) or during the production of the response to push the button [34]. This concern increases in individuals with PD due to bradykinesia as a characteristic of the disease. It has already been verified by magnetic resonance imaging that a worsening in the performance of the Stroop test is related to a reduction in DLPFC activity [35], which minimizes our concern with bradykinesia and justifies the improvement of the patients in the test after the stimulation

of this region.

In line with the hypotheses of this study, a recent systematic review [9] verified the efficacy of tDCS in cognitive rehabilitation in neurocognitive disorders, including PD. It was observed that a single anodic stimulation session on L-DLPFC for 20 min at 2 mA improved memory performance and phonemic verbal fluency. Alternatively, ten DLPFC (R and L) stimulation sessions promoted a significant improvement in TMT part B compared to the sham group during the one-month follow-up [26].

Considering our hypothesis of the influence of cognition on motor performance, evidence from the present study suggests that a single DLPFC stimulation session was not sufficient to promote clinical changes in the agility and gait of the group of patients evaluated, according to the tests used. On the other hand, improvement in TUG performance has been observed after stimulation of this same area, with a shorter time of stimulation [28]. It seems that, to enhance the specific improvement of motor outcomes, direct stimulation in the primary motor cortex is more effective [22].

Another point to consider is the side of the hemisphere to be stimulated. Cosentino et al. [36] state that anodal tDCS of the more-affected motor cortex was more effective for motor outcomes compared to anodal tDCS of the less-affected motor cortex in PD patients with asymmetric motor symptoms. Our study did not take this into account because the outcome analyzed was based on cognitive variables (where laterality exerts less influence compared to the motor cortex). Thus, we chose to stimulate the left hemisphere (dominant).

Table 3
Motor variables.

Variables	Condition	Pre	Post	P time	P group	P interaction
TUG (s)	SHAM	8.06 ± 2.24	8.19 ± 2.14	0.146	0.884	0.796
	REAL	8.03 ± 2.35	8.24 ± 2.49			
Time (s)	SHAM	8.16 ± 1.65	8.34 ± 1.78	0.052	0.229	0.971
	REAL	8.38 ± 2.02	8.56 ± 2.23			
Number of steps	SHAM	15.85 ± 2.72	15.95 ± 2.66	0.437	0.212	0.841
	REAL	16.10 ± 2.91	16.25 ± 3.07			
Cadence (steps/s)	SHAM	1.96 ± 0.21	1.93 ± 0.19	0.064	0.646	0.560
	REAL	1.94 ± 0.19	1.93 ± 0.21			
Gait speed (m/s)	SHAM	1.27 ± 0.25	1.25 ± 0.27	0.296	0.458	0.754
	REAL	1.25 ± 0.28	1.24 ± 0.30			

Data presented in mean and standard deviation. TUG = Timed up and go; s = Seconds; m = Meters.

The results of the present study partially confirm the hypotheses raised, as tDCS in cognitive areas improved the performance in the Stroop test and in the Verbal Fluency with a single session. Nevertheless, this improvement was not enough for the gait variables of post-stimulation patients. These findings can help to understand the shared neural networks between cognition and motor activity. This helps us to identify better assemblies for the treatment of these symptoms in isolation and in conjunction with physical therapy, as well as to investigate whether their effectiveness is enhanced in the long term, providing a broad base for future research.

4.1. Study potentials

The main potentials of our study are related to the technique used. tDCS is an alternative treatment of the disease, which has gained prominence due to its positive results, besides its simple application, low cost, portability, and good tolerability by patients. It also facilitates conducting the blind sham mode.

4.2. Limitations of the study

The results can be applied only to subjects in the mild to moderate stage of PD. In addition, patients without cognitive deficits were used as an inclusion criterion, which may have minimized the improvement ratio obtained between the real stimulation and sham groups, due to the good performance at pre-intervention. Finally, the motor tests used in the study do not represent the gold standard for gait evaluation and may not have been sensitive enough to detect changes.

4.3. Implications for practice

Due to the already mentioned benefits of this technique, such as low cost and portability, the tDCS can complement the physiotherapeutic clinical treatment, enhancing improvements in the non-motor and motor symptoms of PD. Nevertheless, the various assemblies and their respective effectiveness should be better studied for a more appropriate and effective use of the technique.

4.4. Implications for research

New randomized clinical trials using gold standard measures, primarily for the evaluation of motor outcomes, such as gait laboratories, are necessary to confirm the effectiveness of tDCS. In addition, more studies are needed to define optimal stimulation parameters, the benefits of the association of tDCS with physical therapy, and the long-term effectiveness of this technique (greater number of applications). Our future plans include randomized clinical trials based on more extensive tDCS treatment protocols with stimulation of specific motor areas with the use of gold standard instruments to evaluate balance and gait.

5. Conclusion

The results of this study show the efficacy of acute tDCS on the DLPFC by improving the Stroop effect and verbal fluency in individuals with PD, although the parameters used were not effective for the improvement of motor symptoms.

Declaration/conflict of interest

None.

References

- [1] N. Auclair-Ouellet, P. Lieberman, O. Monchi, Contribution of language studies to the understanding of cognitive impairment and its progression over time in Parkinson's disease, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 80 (2017) 657–672.

- [2] D. Caligiore, R.C. Helmich, M. Hallett, A.A. Moustafa, L. Timmermann, I. Toni, et al., Parkinson's disease as a system-level disorder, *NPJ Parkinsons Dis.* 2 (2016) 16025.
- [3] A.A. Moustafa, M.A. Gluck, Computational cognitive models of prefrontal-striatal-hippocampal interactions in Parkinson's disease and schizophrenia, *Neural Netw.* 24 (6) (2011) 575–591.
- [4] J. Michely, L.J. Volz, M.T. Barbe, F. Hoffstaedter, S. Viswanathan, L. Timmermann, et al., Dopaminergic modulation of motor network dynamics in Parkinson's disease, *Brain* 138 (Pt. 3) (2015) 664–678.
- [5] N.J. Ray, A.P. Strafella, The neurobiology and neural circuitry of cognitive changes in Parkinson's disease revealed by functional neuroimaging, *Mov. Disord.* 27 (12) (2012) 1484–1492.
- [6] C.C. Aquino, S.H. Fox, Clinical spectrum of levodopa-induced complications, *Mov. Disord.* 30 (1) (2015) 80–89.
- [7] S. Broeder, E. Nackaerts, E. Heremans, G. Vervoort, R. Meesen, G. Verheyden, et al., Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease: neurophysiological mechanisms and behavioral effects, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 57 (2015) 105–117.
- [8] M.A. Vanderhasselt, R. De Raedt, A.R. Brunoni, C. Campanhã, C. Baeken, J. Remue, et al., tDCS over the left prefrontal cortex enhances cognitive control for positive affective stimuli, *PLoS One* 8 (5) (2013) e62219.
- [9] D. Cappon, M. Jahanshahi, P. Bislacchi, Value and efficacy of transcranial direct current stimulation in the cognitive rehabilitation: a critical review since 2000, *Front. Neurosci.* 10 (2016) 157.
- [10] T.A. Niendam, A.R. Laird, K.L. Ray, Y.M. Dean, D.C. Glahn, C.S. Carter, Meta analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions, *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 12 (2) (2012) 241–268.
- [11] J. Luo, H. Ye, H. Zheng, S. Chen, D. Huang, Modulating the activity of the dorsolateral prefrontal cortex by tDCS alters distributive decisions behind the veil of ignorance via risk preference, *Behav. Brain Res.* 328 (2017) 70–80.
- [12] A.J. Hughes, S.E. Daniel, L. Kilford, A.J. Lees, Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55 (3) (1992) 181–184.
- [13] V. Jurcak, D. Tsuzuki, I. Dan, 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems, *Neuroimage* 34 (4) (2007) 1600–1611.
- [14] H. Zhao, L. Qiao, D. Fan, S. Zhang, O. Turel, Y. Li, et al., Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS): clinical applications and safety concerns, *Front. Psychol.* 8 (2017) 685.
- [15] I. Sanches-Cubillo, et al., Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities, *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15 (2009) 438–450.
- [16] A.B. Rodrigues, E.T. Yamashita, A.L.M.L. Chiappetta, Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal, *Rev. CEFAC* 10 (4) (2008).
- [17] A. Martyr, E. Boycheva, A. Kudlicka, Assessing inhibitory control in early-stage Alzheimer's and Parkinson's disease using the Hayling Sentence Completion Test, *J. Neuropsychol.* (2017), <https://doi.org/10.1111/jnp.12129>.
- [18] T. Morooka, T. Ogino, A. Takeuchi, K. Hanafusa, M. Oka, Y. Ohtsuka, 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* 66 (5) (2012) 377–386.
- [19] D. Podsiadlo, S. Richardson, The timed up go: a test of basic functional mobility for elderly persons, *J. Am. Geriatr. Soc.* 39 (2) (1991) 142–148.
- [20] D. Kaski, R.O. Dominguez, J.H. Allum, A.F. Islam, A.M. Bronstein, Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study, *Clin. Rehabil.* 28 (11) (2014) 1115–1124.
- [21] J. Cohen, *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, second edition, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, 1988.
- [22] A. Sánchez-Kuhn, C. Pérez-Fernández, R. Cánovas, P. Flores, F. Sánchez-Santed, Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: an empirical review, *Biomed. Eng. Online* 16 (Suppl. 1) (2017) 76.
- [23] S.M. Schabrun, R.M. Lamont, S.G. Brauer, Transcranial direct current stimulation to enhance dual-task gait training in Parkinson's disease: a pilot RCT, *PLoS One* 11 (6) (2016) e0158497.
- [24] F. Valentino, G. Cosentino, F. Brighina, N.G. Pozzi, G. Sandrini, B. Fierro, et al., Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a cross-over study, *Mov. Disord.* 29 (8) (2014) 1064–1069.
- [25] J.B. Pereira, C. Junqué, D. Bartrés-Faz, M.J. Martí, R. Sala-Llonch, Y. Compta, et al., Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease, *Brain Stimul.* 6 (1) (2013) 16–24.
- [26] D. Doruk, Z. Gray, G.L. Bravo, A. Pascual-Leone, F. Fregni, Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease, *Neurosci. Lett.* 582 (2014) 27–31.
- [27] R.F. Pfeiffer, Non-motor symptoms in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 22 (Suppl. 1) (2016) S119–22.
- [28] R. Manenti, M. Brambilla, S. Rosini, I. Orizio, C. Ferrari, B. Borroni, et al., Time up and go task performance improves after transcranial direct current stimulation in patient affected by Parkinson's disease, *Neurosci. Lett.* 580 (2014) 74–77.
- [29] A.H.V. Schapira, The measurement and importance of non-motor symptoms in Parkinson disease, *Eur. J. Neurol.* 22 (1) (2015) 2–3.
- [30] L. Rochester, B. Galnas, S. Lord, D. Burn, The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson's disease, *Neuroscience* 265 (2014) 83–94.
- [31] A.C. Fortaleza, M. Mancini, P. Carlson-Kuhta, L.A. King, J.G. Nutt, E.F. Chagas, et al., Dual task interference on postural sway, postural transitions and gait in people with Parkinson's disease and freezing of gait, *Gait Posture* 56 (2017) 76–81.
- [32] P.G. Mulquinney, K.E. Hoy, Z.J. Daskalakis, P.B. Fitzgerald, Improving working memory: exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex, *Clin.*

- Neurophysiol. 122 (12) (2011) 2384–2389.
- [33] A.L. Caldas, W. Machado-Pinheiro, L.B. Souza, G.C. Motta-Ribeiro, I.A. David, The Stroop matching task presents conflict at both the response and nonresponse levels: an event-related potential and electromyography study, *Psychophysiology* 49 (9) (2012) 1215–1224.
- [34] B. Sahinoglu, G. Dogan, Event-related potentials and the Stroop effect, *Eurasian J. Med.* 48 (1) (2016) 53–57.
- [35] A.M. Loftus, O. Yalcin, F.D. Baughman, E.J. Vanman, M.S. Hagger, The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults, *Brain Behav.* 5 (5) (2015) e00332.
- [36] G. Cosentino, F. Valentino, M. Todisco, E. Alfonsi, R. Davi, G. Savettieri, et al., Effects of more-affected vs. less-affected motor cortex tDCS in Parkinson's disease, *Front. Hum. Neurosci.* 11 (2017) 309.

APÊNDICE B - 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) sham, 2) anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo ou do córtex pré-frontal ventromedial. 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 Smaili Santos (responsável pela pesquisa)**, Rua Luiz Natal Bonin, nº. 580, casa 26, Fones : 3321-5870 / 9979-2828 – e-mail: suhaila@uel.br), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, Telefone 3371-5455, e-mail: cep268@uel.br.

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

Londrina, 06 de junho de 2016.

Pesquisador Responsável

RG: 21.878.044-8

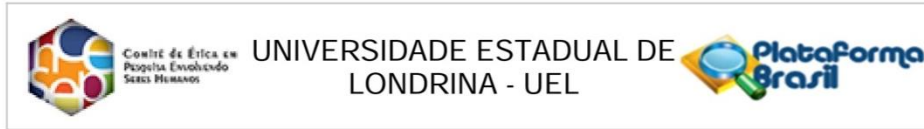
_____ (NOME POR EXTENSO DO SUJEITO DE PESQUISA), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

ANEXOS

ANEXO A - 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)

**ANEXO B - ESCALA UNIFICADA PARA AVALIAR A DOENÇA DE PARKINSON
(UPDRS)**

Link para acesso: <https://1drv.ms/b/s!AkzWsC-iwrV2gohr9ToVH5Y79HApfA>

ANEXO C - ESCALA DE ESTADIAMENTO HOEHN E YAHR MODIFICADA**Quadro 1** Estágios da DP segundo a Escala de Hoehn e Yahr (modificada)

ESTÁGIO Ø	Nenhum sinal da doença
ESTÁGIO 1	Doença unilateral
ESTÁGIO 1,5	Envolvimento unilateral e axial
ESTÁGIO 2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio
ESTÁGIO 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no “teste do empurrão”
ESTÁGIO 3	Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; capacidade para viver independente
ESTÁGIO 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda
ESTÁGIO 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda.

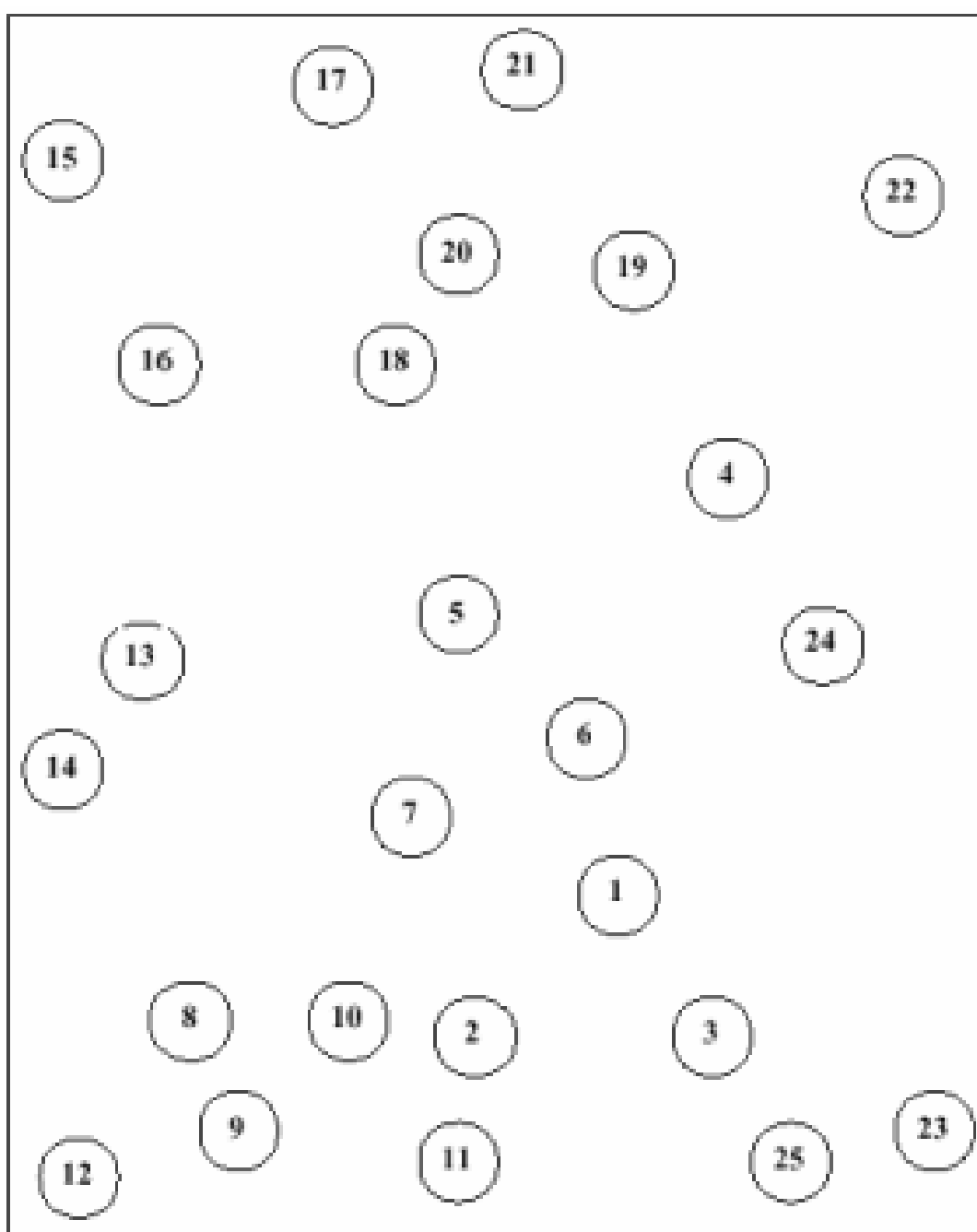
Fonte: Shenkman ML *et al* 2001

ANEXO D - TRAIL MAKING TEST PARTE A

Trail Making Test Part A

Patient's Name: _____

Date: _____



ANEXO E - TRAIL MAKING TEST PARTE B

Trail Making Test Part B

Patient's Name: _____

Date: _____

