



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA – UNISUAM

Vice-Reitoria de Ensino e de Pesquisa e Extensão

Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Reabilitação- PPGCR

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

CARLOS HENRIQUE RAMOS HORSCZARUK

**EFEITOS DE UMA SESSÃO DE ETCC SOBRE OS AJUSTES
POSTURAIIS ANTECIPATÓRIOS À EXECUÇÃO DE UM PASSO EM
INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON**

RIO DE JANEIRO

2017

CARLOS HENRIQUE RAMOS HORSCZARUK

**EFEITOS DE UMA SESSÃO DE ETCC SOBRE OS AJUSTES
POSTURAIIS ANTECIPATÓRIOS À EXECUÇÃO DE UM PASSO EM
INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof^a. Dr^a. LAURA ALICE SANTOS DE OLIVEIRA

RIO DE JANEIRO

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas UNISUAM

616.833 Horsczaruk, Carlos Henrique Ramos.

H817e Efeitos de uma sessão de ETCC sobre os ajustes posturais antecipatórios à execução de um passo em indivíduos com doença de Parkinson / Carlos Henrique Ramos Horsczaruk. – Rio de Janeiro, 2017.

120 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação). Centro Universitário Augusto Motta, 2017.

1. Doença de Parkinson - Reabilitação. 2. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 3. Ajustes posturais antecipatórios. 4. Iniciação de marcha. 5. Área motora suplementar. I. Título.

CDD 22 ed.

CARLOS HENRIQUE RAMOS HORSCZARUK

**EFEITOS DE UMA SESSÃO DE ETCC SOBRE OS AJUSTES
POSTURAIIS ANTECIPATÓRIOS À EXECUÇÃO DE UM PASSO EM
INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON**

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Laura Alice Santos de Oliveira,
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Prof. Dr. Thiago Lemos de Carvalho
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Prof. Dr. Júlio Guilherme Silva
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Prof. Dr. Marco Antônio Cavalcanti Garcia
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Rio de Janeiro

2017

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares que durante toda a jornada, desde a educação inicial até o mestrado, me apoiaram incondicionalmente para que eu mantivesse o foco e a calma para as adversidades encontradas.

À minha orientadora, professora Dra. Laura A. de Oliveira Santos, que durante todo o trajeto nos projetos de pesquisa como aluno de Iniciação Científica e que durante o mestrado agiu de forma totalmente exemplar, se mostrando mais que uma figura relacionada somente com a pesquisa, mas sim alguém aberta a qualquer assunto, desde os problemas difíceis até os mais brandos de se discutir. Agradeço ontem, hoje e sempre por ter conhecido esta pessoa. Sinceramente agradeço o voto de confiança, oportunidade de crescimento profissional e até mesmo como indivíduo.

À professora Dra. Érika de Carvalho Rodrigues, pelo pontapé inicial para os projetos de pesquisa relacionados com a neurologia, por me apresentar aos melhores profissionais. Não obstante agradeço por todos os conselhos e discussões de pesquisas para meu crescimento profissional.

Ao professor Thiago Lemos de Carvalho, pelo incentivo e pelos tapas nas costas incentivadores para que me empenhasse sempre mais durante a pesquisa e estudos

À todos os alunos de iniciação científica (Ronan, Letícia, Isabela, Patrick e Juliana) que se empenharam o máximo possível durante toda a pesquisa, ajudando em todas as coletas e análises para que o projeto se concretizasse.

Aos professores do Mestrado pelos ensinamentos que obtive durante todo o período de estudos no mestrado. Agradeço também a toda a equipe de funcionários que participam ajudando a manter o curso.

Ao CNPQ e a CAPES, pois sem essa ajuda seria inviável passar por esses 2 anos de estudos. Associado a bolsa agradeço também aos companheiros Débora C. Lima da Silva, Camila Polonini Martins, Carla A. Pedron e Monique Lima, pela ajuda no decorrer da formação, durante os projetos e até mesmo no auxílio durante a escrita e no emocional.

Aos amigos que mesmo nas dificuldades paravam para dar ideias e conselhos e ouvir todas as lamurias.

Não obstante agradeço imensamente aos pacientes que aceitaram participar do projeto do início ao final. A vocês só tenho a agradecer imensamente.

RESUMO

Introdução: Os ajustes posturais antecipatórios (APAs), durante a iniciação da marcha, são responsáveis pela mudança do centro de pressão (COP) posterior e lateralmente em direção a perna de balanço. Na doença de Parkinson (PD), os APAs são anormalmente prolongados na duração e reduzidos na amplitude prejudicando o passo subsequente. Essa anormalidade pode ser associada com a redução da atividade da área motora suplementar (AMS) encontrada nesses indivíduos. **Objetivo:** O principal objetivo desse estudo foi investigar se a aplicação de uma sessão de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), estimulação cerebral não invasiva, de baixo custo e fácil transporte, aplicada sobre a AMS pode influenciar os APAs que precedem a iniciação da marcha de indivíduos com DP na fase *on* da medicação. **Métodos:** Esse é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado. Inicialmente todos os indivíduos realizaram um programa de exercícios de 10 sessões em 4 semanas (três vezes por semana) para igualar o nível de atividade do grupo. Vinte e um indivíduos foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: experimental (n = 11) e *sham* (n = 10). Em seguida, uma sessão de ETCC anódica (2mA) foi conduzida sobre a AMS com a mesma montagem para cada indivíduo de ambos os grupos (experimental e *sham*). Imediatamente antes e depois da sessão do ETCC, ambos os grupos foram avaliados através do exame posturográfico (pela duração, deslocamento e velocidade dos APAs precedendo a iniciação do passo) e performance motora (pela UPDRS parte III). **Resultados:** Não houve diferenças estatísticas entre os dois grupos para todas as variáveis. Contudo, houve um tamanho de efeito grande para o tempo do passo e tempo da fase S1 e efeito médio para a velocidade do APA na fase S2, como indicado pelo Cohen d. As análises do intervalo de confiança sugerem que há tendências a longa duração para ambos os tempos do passo e da fase S1 para o grupo experimental quando comparado com o *sham*. **Conclusão:** Os resultados sugerem que uma sessão de ETCC anódica sobre a AMS promove tendências de aumento na duração dos APAs precedendo a iniciação do passo. Entretanto ensaios clínicos futuros com amostras maiores devem ser conduzidas para confirmar esses resultados.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Estimulação transcraniana por corrente contínua; Ajustes posturais antecipatórios; Iniciação da marcha; área motora suplementar.

ABSTRACT

Introduction: During gait initiation anticipatory postural adjustments (APAs) are responsible for a backward and laterally shift of the center of pressure (COP) towards the initial swing limb. In Parkinson disease (DP), APAs are abnormally prolonged in duration and reduced in amplitude with an impairment of the subsequent step. This may be associated with the reduced activity of the supplementary motor area (SMA) found in these individuals. **Objective:** The main aim of this study was to investigate if a single session of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS), a non-invasive, handle and low cost form of brain stimulation, applied over SMA can influence the APAs preceding gait initiation in PD individuals in the ON phase of medication. **Methods:** This is a randomized, double-blinded, sham-controlled design study. All individuals underwent an exercise program delivered in 10 treatment sessions over 4 weeks (three times per week) to match the level of activity of the group. Twenty-one individuals were randomly assigned to one of the two groups: experimental (n=11) and sham group (n=10). A single session of anodal tDCS (2 mA) was conducted over SMA with each individual of experimental and sham group with the same montage. Immediately before and after the tDCS session, the groups were evaluated using both a posturographic exam (for APAs duration, displacement and velocity preceding step initiation) and motor performance (by UPDRS part III). **Results:** There were no statistical differences between the two groups for all variables. However, there was a large effect size to step time, S1 time and a medium effect size for velocity of APAs, as the Cohen's d indicated. As the analyses of the confidence interval suggest, there are trends of a longer duration for both step time and S1time for the experimental as compared to the sham group. **Conclusion:** These results suggested that a single session of anodic tDCS over SMA promoted trends of increase in APA duration preceding step initiation. Future clinical trials with a bigger sample should be conducted to confirm these findings.

Keywords: Parkinson's disease; transcranial direct current stimulation; Anticipatory postural adjustments; Gait initiation; Supplementary motor area.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS – DISSERTAÇÃO

AMpS – Área motora pré-suplementar

AMS – Área motora suplementar

AP – Ântero-posterior

APAs – Ajustes posturais antecipatórios

AVC – Acidente vascular cerebral

AVD – Atividade de vida diária

BERG – Escala de equilíbrio de Berg

CLESAM – Clínica Escola Amarina Motta

COG – Centro de gravidade

COM – Centro de massa

COP – Centro de Pressão

CPFDL – Córtex pré-frontal dorsolateral

DBS – Estimulação cerebral profunda

DGI – Dynamic Gait Index

DP – Doença de Parkinson

EAVDSE – Escala de Atividades de Vida Diária Schwab & England

EMT – Estimulação magnética transcraniana

ETCC – Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua

FOG-Q – Questionário de freezing na marcha

FRS – Força de reação do solo

GABA – Gabaérgico

GPe – Globo pálido externo

GPi – Globo pálido interno

HY – Hoehn & Yarh

IC – Intervalo de confiança

INDC – Instituto de Neurologia Deolindo Couto

LRRK2 – Gene leucine-rich repeat kinase 2

M – Média

M1 – Córtex motor

ML – Médio-lateral

MPTP – 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

NMDa – N-metil-D-aspartato

NPP – Núcleo pedúnculo pontinho
NPP – Núcleo pedúnculo pontino
NSt – Núcleo subtalâmico
off – Fase sem a medicação
on – Fase com a medicação
PDQ39 – Questionário sobre a doença de parkinsonde 39 itens
PEM – Potencial evocado motor
ReBec – Registro brasileiro de ensaios clínicos
S1 – Fase inicial dos APAs
S1COPdisp – Deslocamento na fase inicial dos APAs
S1COPvel – Velocidade na fase inicial dos APAs
S1time – Tempo na fase inicial dos APAs
S2 – Fase intermediária dos APAs
S2COPdisp – Deslocamento na fase intermediária dos APAs
S2COptime – Tempo na fase intermediária dos APAs
S2COPvel – Velocidade na fase intermediária dos APAs
S3 – Fase final do ajuste postural antecipatório
SD – Desvio padrão
SNC – Sistema nervoso central
SNpc – Substância negra par compacta
SNpr – Substância negra par reticulada
TC10M – teste de caminhada 10 metros
TC10M – teste de caminhada de 10 metros
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido
TUG – Timed get up and go
UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNISUAM – Centro Universitário Augusto Motta
UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPDRS parte III – função motora da Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VA - Complexo ventral anterior do tálamo
VL - Complexo ventral lateral tálamo

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS – MANUSCRITO

APAs – Ajustes posturais antecipatórios

CI – Intervalo de confiança

COP – Centro de Pressão

DBS – Estimulação cerebral profunda

GPI – Globo pálido interno

M – Média

ML – Medium-lateral Direction

off – Fase sem a medicação

on – Fase com a medicação

PD – Doença de Parkinson

ReBec – Brazilian Clinical Trials Registry

rTMS – Estimulação magnética transcraniana repetitiva

S1 – Fase inicial dos APAs

S1COPdisp – Deslocamento na fase inicial dos APAs

S1COPvel – Velocidade na fase inicial dos APAs

S1time – Tempo na fase inicial dos APAs

S2 – Fase intermediária dos APAs

S2COPdisp – Deslocamento na fase intermediária dos APAs

S2COPtime – Tempo na fase intermediária dos APAs

S2COPvel – Velocidade na fase intermediária dos APAs

SD – Desvio padrão

SMA – Área motora suplementar

Steptime – Tempo total do passo

STN – Núcleo subtalâmico

tDCS – Estimulação transcraniana por corrente contínua

UPDRS part III - Função motora da Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 Revisão da literatura: Os núcleos da base.....	15
1.2 A Doença de Parkinson.....	18
1.2.1 A marcha na DP	23
1.2.2. Ajustes posturais antecipatórios (APAs) e iniciação da marcha.....	25
1.2.3 Abordagens Terapêuticas na DP.....	30
2. JUSTIFICATIVA	39
3. OBJETIVOS	40
3.1 Objetivo Geral.....	40
3.2 Objetivos Específicos	40
4. HIPÓTESES	41
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	42
5.1. Delineamento do estudo.....	42
5.2. Participantes.....	42
5.3. Instrumentos de avaliação.....	43
5.4. Procedimentos.....	45
5.5 Análises Estatísticas	49
6. ORGANIZAÇÃO DA DISSERTAÇÃO	50
7. MANUSCRITO.....	51
ABSTRACT.....	51
INTRODUCTION	52
METHODS	53
Participants.....	53
Procedures	54
Outcome Measures.....	55
Statistical analysis.....	56
RESULTS	57
DISCUSSION.....	57
CONCLUSION.....	60
REFERENCES	67
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

ANEXO I.....	103
ANEXO II	106
ANEXO III.....	107
ANEXO IV.....	108
ANEXO V	111
ANEXO VI.....	112
ANEXO VII.....	117
ANEXO VIII	118
ANEXO IX.....	119
ANEXO X	120

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) foi descrita em 1817 pelo médico inglês James Parkinson, como sendo uma doença crônica, progressiva e idiopática do sistema nervoso central (DeMaagd e Philip, 2015; Ludwig *et al.*, 2007). Esta doença caracteriza-se pela degeneração da substância negra, uma das estruturas que compõem o circuito dos núcleos da base, ocasionando alterações motoras (acinesia, rigidez e tremor), disfunções executivas (dificuldades no planejamento, na capacidade de iniciar executar e monitorar sequência de ações), sensoriais (acatisia, dor, perda olfativa, disfunção vestibular, disfunção cinestésica e proprioceptiva) e psiquiátricas (depressão, ansiedade, apatia, ataques de pânico e fobias) (Chaudhuri e Schapira, 2009; Patel, Jankovic e Hallett, 2014; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2009).

Os sinais e sintomas da DP costumam surgir a partir da quinta década de vida, sendo mais prevalentes em homens (Goldenberg, 2008). Segundo a Organização Mundial de Saúde, 1 a 2% da população acima dos 65 anos sofre de DP (Wirdefeldt *et al.*, 2011). No Brasil, a estimativa da população diagnosticada com DP é de 200 mil indivíduos (Souza *et al.*, 2011). Para 2030, estima-se que 9 milhões de indivíduos com idade superior aos 50 anos venham a ser diagnosticados com DP (Pahwa e Lyons, 2010). O aumento do número de indivíduos com DP, uma afecção que limita cronicamente as atividades desempenhadas pelos pacientes, cria a necessidade de intervenções que, apesar de não interromper a progressão da neurodegeneração, possibilitem aos pacientes uma vida ativa, com qualidade e independência (Amano, Roemmich, *et al.*, 2013; Shibley *et al.*, 2008).

Na DP, a degeneração nos núcleos da base acarreta em diminuição dos estímulos nas vias córtico-núcleos-da-base-tálamo-corticais, diminuindo assim os *inputs* que chegam às áreas corticais como a área motora suplementar (AMS) (Morris, 2000). De fato, há relatos de que na DP a AMS encontra-se hipoativada (Chung e Mak, 2016; Sabatini *et al.*, 2000). Dada a capacidade da AMS de modular a iniciação do movimento voluntário e o fato dessa área ser a que mais recebe projeções oriundas dos núcleos da base, especula-se que isso contribua para a alteração da iniciação do passo comumente observada na DP (Morris, 2000). A AMS também pode estar envolvida com o controle e produção dos ajustes posturais antecipatórios (APAs) que antecedem o movimento voluntário (Hayduk-Costa, Drummond e Carlsen, 2013). Corroboram essa hipótese os achados que associam prejuízos na produção dos APAs com lesões no córtex pré-motor e na AMS (Massion, 1992; Gurfinkel e Elsner, 1988; Viallet *et al.*, 1992). Além disso, foi observado que a aplicação de estimulação transcraniana por corrente

contínua (EMT) repetitiva (inibitória) sobre a AMS ocasionou uma diminuição na duração dos APAS de indivíduos saudáveis e com DP (Jacobs. *et al.*, 2009).

Para que o indivíduo projete seu corpo a frente, como visto durante a iniciação da marcha, os APAs deslocam o centro de pressão (COP [resultante da força de reação do solo]) posterior e lateralmente à perna que dará o passo (Delval, Tard e Defebvre, 2014; Lin, Creath e Rogers, 2016). A incapacidade de gerar APAs adequados influencia o processo de descarga de peso que precede a iniciação da marcha e até mesmo a própria marcha (Halliday *et al.*, 1998; Hass *et al.*, 2005; Rogers, Mark W. *et al.*, 2011). Alguns estudos sugerem que as alterações observadas durante a iniciação da marcha de indivíduos com doença de Parkinson (DP), como o congelamento da marcha, estejam relacionados à problemas na preparação postural para o apoio unipodal (Jacobs *et al.*, 2009; Rocchi *et al.*, 2006).

De fato, os APAs na DP apresentam duração prolongada e amplitude menor (Burleigh-Jacobs *et al.*, 1997; Crenna *et al.*, 1990; Gantchev *et al.*, 1996; Mille *et al.*, 2007; Rogers, Mark W. *et al.*, 2011; Vaugoyeau *et al.*, 2003). Além disso, já é sabido que o deslocamento posterior do COP contribui para o comprimento e para a velocidade do passo subsequente (Amano *et al.*, 2015). Na DP a marcha é particularmente afetada, com passos curtos e lentos quando comparado a indivíduos controles da mesma idade (Halliday *et al.*, 1998).

Uma forma de modificar a excitabilidade do córtex motor, especialmente da AMS, é através da estimulação cerebral não invasiva, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) (Benninger *et al.*, 2010; Bolzoni *et al.*, 2015; Brunoni, A. R. *et al.*, 2011; Chang *et al.*, 2017; Costa-Ribeiro *et al.*, 2016, 2017; Doruk *et al.*, 2014; Ferrucci *et al.*, 2016; Kaski, Allum, *et al.*, 2014; Kaski, Dominguez, *et al.*, 2014; Lefaucheur, 2016; Manenti *et al.*, 2016; Schabrun, Lamont e Brauer, 2016; Valentino *et al.*, 2014; Verheyden *et al.*, 2013). Nesta técnica, a influência da corrente sobre o sistema nervoso depende da polaridade dos eletrodos. A ETCC catódica geralmente induz depressão da excitabilidade cortical enquanto a anódica causa aumento da atividade cortical e a excitabilidade induzindo facilitação (Kunze *et al.*, 2016; Nitsche e Paulus, 2000, 2001).

Alguns autores defendem que a ETCC pode ser usada como substituta para o tratamento dos efeitos adversos gerado pela administração de medicamentos para a DP (Brunoni *et al.*, 2012), ou como uma intervenção adjuvante ao programa de exercícios (Schabrun, Lamont e Brauer, 2016). Contudo, os problemas primordiais relacionados a pesquisa com ETCC na DP são a falta de protocolos de estimulação padronizados, de comprovada eficácia e a intensidade necessária para a penetração da corrente aplicada em determinada amostra de indivíduos. De acordo com Wagner, Valero-Cabre e Pascual-Leone (2007), a maioria da corrente elétrica

durante a estimulação é focada sobre a pele, caracterizadas como a maior área que causa impedância. Além disso, o comprimento focal da ETCC é baixo, apresentando uma alta densidade de corrente próxima aos eletrodos. Assim, o baixo comprimento focal associado ao baixo grau de penetração levariam os núcleos da base (estruturas pequenas localizadas profundamente nas regiões cerebrais) a serem pouco provavelmente estimulados diretamente pela ETCC. Finalmente, o melhor sítio de estimulação para a DP ainda é controverso (Elsner *et al.*, 2016). Assim, são necessários estudos que testem os efeitos da ETCC na DP, evidenciando os benefícios e malefícios dessa abordagem.

Alguns estudos têm demonstrado efeitos promissores da ETCC na função motora de indivíduos com DP (para uma revisão, ver Elsner *et al.*, 2016), mas os efeitos da ETCC sobre na os ajustes posturais precedendo um movimento voluntário permanecem incertos. Por outro lado, foi demonstrado que a ETCC anódica aplicada sobre a AMS de indivíduos saudáveis é capaz de aumentar a amplitude dos APAs que precedem a flexão do dedo indicador (Bolzoni *et al.*, 2015). Adicionalmente, enquanto a estimulação anódica da área motora aumenta significativamente a amplitude dos potenciais evocados motores (PEM) a estimulação catódica a diminui significativamente (Fregni *et al.*, 2006). Se uma sessão de ETCC é capaz de influenciar as características dos APAs, isso poderia ser uma terapia adjuvante para indivíduos com DP, especialmente na melhora da iniciação da marcha. Por isso, o objetivo do presente estudo é investigar se uma sessão de ETCC anódica aplicada sobre a AMS pode influenciar os APAs que precedem a iniciação da marcha em indivíduos com DP.

1.1 Revisão da literatura: Os núcleos da base

Os núcleos da base são um grupamento de neurônios localizados profundamente na base do encéfalo (DeMaagd e Philip, 2015). As estruturas que compõem os núcleos da base são o estriado (formado pelo putâmen e caudado), o globo pálido interno (GPi) e externo (GPe) e o núcleo subtalâmico (NSt). Além desses, a substância negra parte compacta (SNpc), e a substância negra parte reticulada (SNpr) que se localizam no mesencéfalo (tronco encefálico) também são consideradas como parte integrante desse circuito (Bartels e Leenders, 2009), ver figura 1. Esses núcleos participam do armazenamento, seleção, preparação, sequenciamento e execução de ações iniciadas voluntariamente e também têm associação com o controle do comportamento motivado (conduta fundamental relacionado à sobrevivência da pessoa ou

espécie acompanhado de alto grau motivacional, como por exemplo o hábito de se alimentar e até mesmo a reprodução da espécie) (Rodríguez-Oroz *et al.*, 2009).

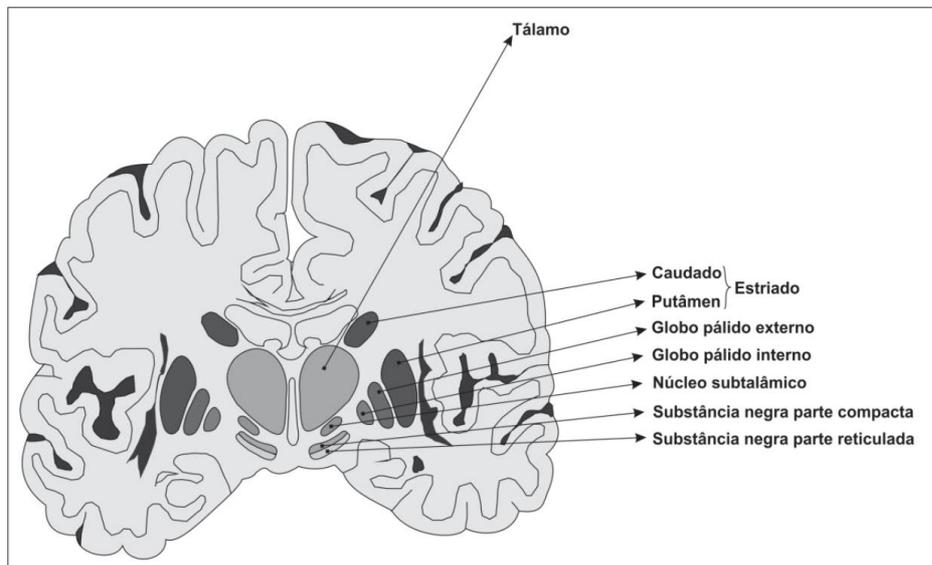


Figura 1: Secção coronal do encéfalo, evidenciando os núcleos da base e tálamo. Ilustração adaptada de Kandel *et al.*, 2014.

A participação dos núcleos da base no ajuste do movimento voluntário ocorre através de uma circuitaria que conecta tais núcleos ao córtex motor, pré-motor, cerebelo e tronco encefálico (Weiss e Herzog, 2015). As informações relacionadas ao movimento oriundas do córtex, tálamo e tronco encefálico, inicialmente chegam ao estriado, principal núcleo relacionado a “entrada” ou aferência aos núcleos da base, por meio dos neurônios espinhosos médios Gabaérgicos (Grillner *et al.*, 2008; Juri, Rodríguez-Oroz e Obeso, 2010). Com suas grandes árvores dendríticas, os neurônios espinhosos médios retransmitem essas informações, através de seus axônios, para estruturas de “saída” ou eferentes como o globo pálido interno e a substância negra parte reticulada (Amano, Roemmich, *et al.*, 2013). Essas estruturas enviam estímulos para: i) o tálamo, que por sua vez, os reenvia aos córtices e ii) para o núcleo subtalâmico, que transmite estímulos relacionados ao controle ocular (movimentos sacádicos) em direção ao tálamo e em seguida para o colículo superior (Rodríguez-Oroz *et al.*, 2009).

A projeção do núcleo estriado em direção aos núcleos eferentes acontece por meio de três circuitos que atuam facilitando ou inibindo o movimento. São eles: a via direta (permissiva), a via indireta (inibitória) e a via hiperdireta (ver figura 2) (Rodríguez-oroz *et al.*, 2009). A influência dessas vias se dá através do controle da atividade inibitória do GPi sobre o tálamo. A via direta age inibindo fasicamente o GPi enquanto que a via indireta reforça a ação do GPi. A via hiperdireta, por sua vez, atua atenuando movimentos repetitivos e sequenciais.

Resumidamente: a via direta atua a favor do movimento, a via indireta atua contra o movimento e a hiperdireta atenua os movimentos recorrentes (Bartels e Leenders, 2009; Rodriguez-oroz *et al.*, 2009).

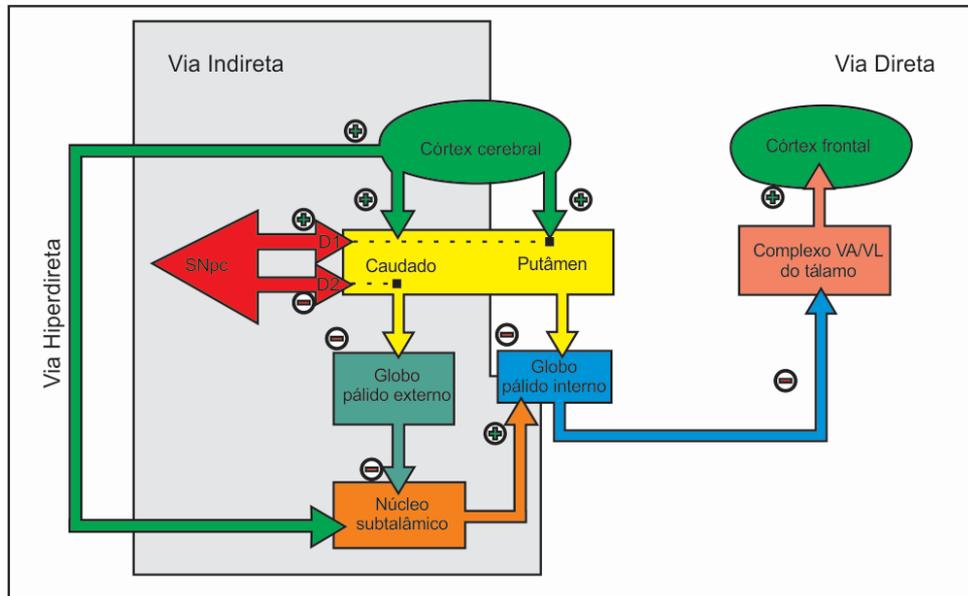


Figura 2: Imagem ilustrativa das conexões dos núcleos da base com o córtex cerebral em indivíduos saudáveis. Na via direta (permissiva), o estriado recebe estímulos excitatórios do córtex, estimulando a inibição do globo pálido interno e liberando o tálamo para excitar o córtex e gerar o movimento. Na via indireta (inibitória), o processamento é feito em mais dois sub níveis: o globo pálido externo e o núcleo subtalâmico. O estriado inibe o globo pálido externo que deixa de inibir o núcleo subtalâmico, excitando o globo pálido interno e inibindo o tálamo, o que impede o movimento. Na via hiperdireta, o córtex envia estímulos excitatórios diretamente ao núcleo subtalâmico, aumentando os estímulos inibitórios ao tálamo e diminuindo ou cessando a produção de movimentos. A substância negra parte compacta atua liberando dopamina para os receptores D1 e D2 no estriado. A conexão da dopamina com esses receptores tem o mesmo efeito sobre as vias diretas e indiretas: facilitar o movimento. SNpc = substância negra parte compacta, D1 = receptor excitatório, D2 = receptor inibitório, VA = complexo ântero-ventral do tálamo, VL = complexo ventro-lateral do tálamo, + = estímulos excitatórios e - = estímulos inibitórios. Ilustração adaptada de Purves *et al.*, 2007.

Mais especificamente, na via direta (figura 2), o estriado (caudado e putâmen) recebe aferências excitatórias glutamatérgicas oriundas do córtex que chegam às árvores dendríticas dos neurônios espinhosos médios. O estriado por sua vez envia estímulos inibitórios gabaérgicos (GABA) para o GPi. Uma vez inibido, o GPi “libera” o tálamo para transmitir sinalizações excitatórias ao córtex motor, gerando então o movimento voluntário (Wichmann *et al.*, 2011).

Os comandos oriundos do córtex para o estriado além de inibirem o GPi na via direta também produzem a inibição do GPe pela via indireta (figura 2). O GPe ao ser inibido, deixa de inibir o núcleo subtalâmico que, por sua vez, envia estímulos excitatórios ao GPi. Assim, o GPi inibe ainda mais o tálamo. O tálamo inibido diminui a excitação direcionada ao córtex,

fazendo com que o movimento seja impedido de ocorrer. Ou seja, ao mesmo tempo em que a influência do estriado sobre o GPi libera o movimento pela via direta, a influência do estriado sobre o GPe inibe o movimento pela via indireta (Bartels e Leenders, 2009; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2009).

A via hiperdireta atua ativando o Nst através de estímulos excitatórios provenientes diretamente do córtex, gerando aumento da atividade do GPi. Este, por sua vez, envia eferências inibitórias ao tálamo. Consequentemente as áreas relacionadas a determinados movimentos ficam menos ativadas prevenindo movimentos indesejados (figura 2) (Wichmann *et al.*, 2011).

Além dos estímulos corticais recebidos pelo estriado, este recebe ainda aferências dopaminérgicas vindas da SNpc (Blaszczyk *et al.*, 2000; DeMaagd e Philip, 2015). Os efeitos dessas conexões podem ser excitatórios ou inibitórios, dependendo do tipo de receptor presente em cada via. Assim sendo, na via direta, a dopamina vinda do SNpc se acopla aos receptores dopaminérgicos do tipo 1 (D1 - excitatórios) nos neurônios espinhais médios localizados no estriado, o que leva a uma maior ativação da via, aumentando a resposta excitatória do córtex. Na via indireta, a dopamina se acopla aos receptores dopaminérgicos do tipo 2 (D2 – inibitórios) ocasionando menor inibição do GPe, liberando a excitação relacionada ao movimento em regiões como o córtex pré-motor e a área motora suplementar (AMS), ver figura 2 (Rodriguez-Oroz *et al.*, 2009; Wichmann *et al.*, 2011). Assim, nas duas vias, a dopamina tem um efeito de liberar o movimento.

As alterações dos núcleos da base em qualquer ponto das vias podem levar a sinais e sintomas característicos de síndromes extrapiramidais. Dentre elas, a DP é de especial interesse para essa dissertação.

1.2 A Doença de Parkinson

A degeneração progressiva dos neurônios produtores de dopamina na SNpc acarretaram as alterações que caracterizam a DP (Amano, Roemmich, *et al.*, 2013). Nesta doença, quando 60 a 70% dos neurônios da SNpc já foram degenerados, o aporte de dopamina tende a diminuir, gerando alterações no processo de transmissão sináptica nas vias direta e indireta (Rodriguez-Oroz *et al.*, 2009).

Na via direta, a diminuição da dopamina faz com que haja menor inibição do GPi, produzindo maior inibição do tálamo e menor estímulo chegando ao córtex para execução dos

movimentos. Na via indireta, a alteração do nível de dopamina faz com que haja maior inibição do GPe, gerando menor inibição do núcleo subtalâmico o que, por sua vez, fará com que o GPi se ative de forma mais intensa, aumentando a inibição talâmica, levando a menor excitação do córtex e fazendo com que os movimentos se tornem diminuídos (Wichmann *et al.*, 2011).

Em resumo, a diminuição de dopamina pela SNpc para o estriado faz com que menos estímulos inibitórios (oriundos do Estriado e GPe) e excitatórios (oriundos do núcleo subtalâmico) cheguem ao GPi, acarretando em maior inibição tônica ao tálamo, diminuindo assim o estímulo ao córtex e gerando menor liberação para a execução dos movimentos (figura 3).

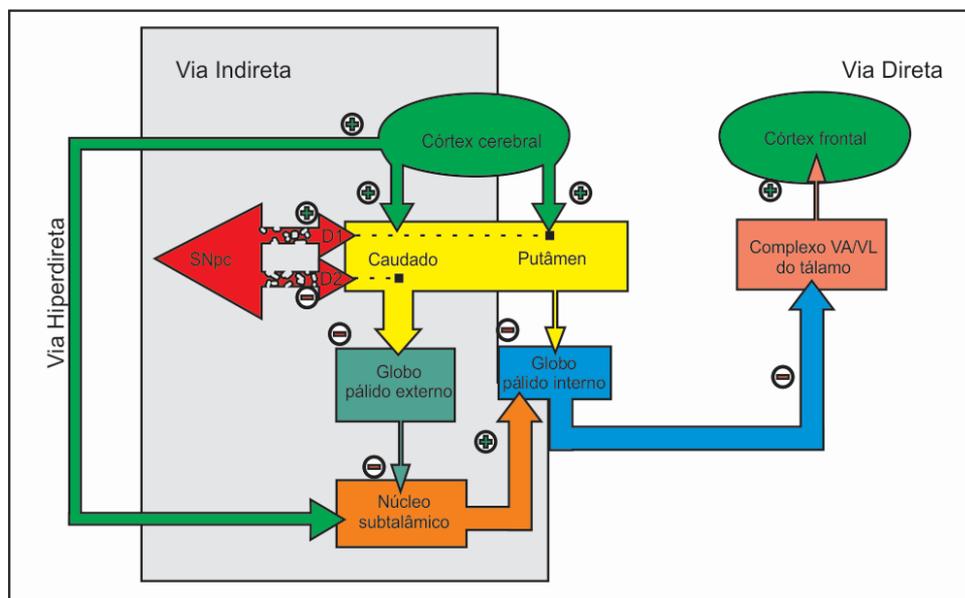


Figura 3: Efeitos da diminuição da dopamina, pela degeneração da substância negra parte compacta, sobre as vias direta, indireta e hiperdireta em indivíduos com DP. A diminuição dos estímulos dopaminérgicos chegando aos receptores excitatórios (D1) e inibitórios (D2) no estriado faz com que: i) na via direta o globo pálido interno seja menos inibido, levando a uma maior inibição do tálamo e conseqüente diminuição do movimento; ii) na via indireta há maior inibição do globo pálido externo, com maior excitação do globo pálido interno e maior inibição do tálamo, também com diminuição do movimento. SNpc = substância negra parte compacta, D1 = receptor excitatório, D2 = receptor inibitório, VA = complexo ântero-ventral do tálamo, VL = complexo ventro-lateral do tálamo, + = estímulos excitatórios e - = estímulos inibitórios. Ilustração adaptada de Purves *et al.*, 2007.

Os mecanismos envolvidos na gênese da DP ainda não estão completamente esclarecidos. Atualmente, acredita-se que esta afecção seja resultado de associações de fatores ambientais e genéticos (Li *et al.*, 2015). Ou seja, pressupõe-se que além de uma predisposição genética, a exposição à pesticidas ou outras toxinas ambientais possa ocasionar uma diminuição na produção de dopamina levando à DP (Maele-Fabry, Van *et al.*, 2012; Noyce *et al.*, 2012; Schapira, 2006; Schrag, Sauerbier e Chaudhuri, 2015). Contudo, alguns estudos relatam que o uso de nicotina, presente no cigarro, ingestão de café e alguns chás seriam mecanismos protetores da doença (Hernán *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2015).

Em indivíduos com herança genética relacionada à DP, esta seria resultado de uma transmissão autossômica dominante, em que a ocorrência de mutações monogênicas resultaria na doença. Ou seja, uma alteração no cromossomo 4 (gene responsável por codificar a proteína *asynucleína*) acarretaria em aumento da proteína *asynucleína*, o que levaria ao surgimento de corpos de Lewy (componente de inclusões eosinofílicas) encontrados quando há degeneração dos neurônios dopaminérgicos (Siderowf e Stern, 2003). Além disso, sabe-se que defeitos relacionados ao gene parkina do cromossomo 6 (gene LRRK2 - *Leucine-rich repeat kinase 2*) indicam um possível dano oxidativo que ocasionaria disfunção na perda dopaminérgica (DeMaagd e Philip, 2015; Forno, 1996; Ostrosky-Solis, 2000; Schrag, Sauerbier e Chaudhuri, 2015). Por fim, acredita-se que o envelhecimento seja um dos fatores de risco mais importantes para o desencadeamento das alterações relacionadas a DP (Taylor *et al.*, 2006).

As alterações motoras cardinais da DP são o tremor de repouso, a rigidez muscular, a acinesia, e a instabilidade postural (DeMaagd e Philip, 2015). Cogita-se que, anatomicamente, as alterações motoras tenham início nas regiões do tronco encefálico (núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeos e vagal e núcleo olfatório anterior) e ascendam a níveis corticais gerando alterações cardinais para o indivíduo (Braak e Braak, 2000; Schapira, 2006).

O tremor (de 4 a 6Hz) tem início de forma leve, intermitente e unilateral, progredindo para um acometimento bilateral com o avanço da doença e podendo aumentar em frequência durante situações como estresse, marcha e esforço cognitivo (DeMaagd e Philip, 2015; Hughes *et al.*, 1992). Em alguns casos, o tremor compromete o indivíduo apenas esteticamente. Em outros, o tremor atrapalha a execução de atividades funcionais simples, como abotoar uma camisa, abrir um zíper, cortar unhas, escrever e manusear talheres (Borrione *et al.*, 2014; Shibley *et al.*, 2008).

Outro sinal importante da DP é a rigidez, ou aumento patológico do tônus, que prejudica a realização de atividades do dia-a-dia como higiene, vestimenta e alimentação (DeMaagd e Philip, 2015). Na DP a rigidez (ou hipertonia plástica) está relacionada com o aumento da resistência à movimentação passiva das articulações. Normalmente acomete a musculatura flexora, levando às alterações posturais comumente adotadas pelos indivíduos, tais como, semi-flexão do joelho e flexão do tronco (Hong, Perlmutter e Earhart, 2007). A rigidez pode ser interpretada de duas maneiras: rigidez em “cano de chumbo” (a resistência ao movimento passivo permanece constante por todo o arco de movimento) ou “roda denteada” (resistência intermitente durante o movimento passivo ao longo do arco de movimento) (Broussolle *et al.*, 2007).

A acinesia é outro sinal comum em indivíduos com DP e pode ser caracterizada por bradicinesia ou hipocinesia (Grabli *et al.*, 2012). A bradicinesia apresenta-se como uma lentificação dos movimentos. Essa alteração ocorre durante a realização de movimentos voluntários, podendo levar a dificuldade na iniciação, progressão e finalização da marcha e diminuição do balanço dos membros superiores durante a mesma (DeMaagd e Philip, 2015; Grabli *et al.*, 2012). Essa desordem afeta a capacidade de realizar de forma ideal movimentos repetitivos, leva a fadiga excessiva e dificulta a capacidade de realizar dupla tarefa (Nieuwboer *et al.*, 2000). A hipocinesia, por sua vez, é caracterizada pela diminuição da amplitude e frequência dos movimentos voluntários (Leddy, Crowner e Earhart, 2011; Toth, Rajput e Rajput, 2004). As manifestações relacionadas com a hipocinesia são a hipomimia (redução das expressões faciais), a micrografia e a minimização de movimentos extras durante a realização das AVDs, tais como levantar e acenar ao mesmo tempo (Berardelli *et al.*, 2001; Rodriguez-Oroz *et al.*, 2009).

A instabilidade postural é outra característica muito comum na DP. Está relacionada ao comprometimento da habilidade de se manter em equilíbrio durante atividades funcionais tais como, a deambulação e mudanças de postura (Ashburn *et al.*, 2001; Morris, 2000). A instabilidade postural é um problema muito impactante e se relaciona intimamente com o risco aumentado de quedas (Martin *et al.*, 2002). O risco de quedas leva ao medo de cair, o que por si só, já é incapacitante, podendo acarretar em isolamento social. Os pacientes com DP apresentam um risco de quedas recorrentes nove vezes maior que um idoso saudável (Bloem, B. R. *et al.*, 2001). A progressão da doença aumenta o risco de quedas, limitando o desempenho de atividades e aumentando as restrições na participação social (Jankovic, 2008). As quedas na DP ocorrem mais frequentemente durante transições posturais dinâmicas como na iniciação da marcha (Bloem, B. *et al.*, 2001).

A presença dos sinais e sintomas motores limita a independência desses indivíduos e ocasiona dificuldades no desempenho das atividades de vida diária (AVD), com impacto sobre a qualidade de vida (Aparicio, Diedrichsen e Ivry, 2005; Boonstra *et al.*, 2008; Dennison *et al.*, 2007; Rubenis, 2007).

Além dos sintomas motores, na DP também são encontrados sinais e sintomas não-motores como as desordens cognitivas, psiquiátricas, transtornos do sono, distúrbios autonômicos e sensoriais, que incluem sensações anormais de dor, dentre outras (Langston, 2006; Martinez-Martin *et al.*, 2007). Esses sinais e sintomas estão relacionados à alterações de neurotransmissores colinérgicos, serotoninérgicos e adrenérgicos e dos neuromoduladores encefálicos (Chaudhuri e Schapira, 2009). A prevalência dos sintomas não-motores é

considerada elevada: depressão e ansiedade (30% dos casos de DP), insônia (37%), urgência urinária (35%), salivação excessiva (31%), dor (40-85%), hiposmia (diminuição do olfato) (85%) e constipação (60 a 70%) (Beiske *et al.*, 2009; Broen *et al.*, 2012; Costa *et al.*, 2012; Goldman e Postuma, 2014). Comumente, considera-se que tais sintomas ocorram somente em estágios avançados ou finais da DP, porém, o surgimento de quaisquer sintomas referidos anteriormente pode ocorrer a qualquer momento durante a progressão da doença (Chaudhuri e Schapira, 2009).

Inicialmente, as alterações geradas pela DP acometem o indivíduo de forma unilateral e, com a progressão da doença, podem acometer ambos os hemisférios (Albin, Young e Penney, 1995; Hughes *et al.*, 1992). A maioria dos indivíduos cujos sinais e sintomas surgem precocemente apresentam uma progressão mais lenta da doença, com prevalência de tremor de repouso, o que costuma ser um prognóstico mais favorável (Hoehn e Yahr, 2001). Entretanto, os indivíduos que iniciam a doença em idade mais avançada podem apresentar uma progressão mais acelerada, com grande predomínio de rigidez e danos cognitivos (Bloem *et al.*, 2004).

Ainda não há uma forma de se diagnosticar a DP, com o indivíduo ainda em vida, que seja considerada como padrão ouro. Atualmente o diagnóstico é realizado por meio de uma avaliação seguindo os critérios da *United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank* (Hughes *et al.*, 1992). De acordo com esses critérios, quando se suspeita da doença, deve ser realizada uma avaliação clínica buscando identificar a presença do maior número de sinais e sintomas pertinentes à DP. Logo, para ser diagnosticado com DP, o indivíduo deve: i) apresentar bradicinesia; ii) apresentar outro sintoma cardinal característico da doença como rigidez, tremor ou instabilidade postural; iii) apresentação progressiva dos sinais e sintomas, com início unilateral evoluindo para um acometimento bilateral; iv) a instabilidade postural não deve ser de origem vestibular, cerebelar ou proprioceptiva e v) excluir a presença de outras doenças, tais como história de acidentes vasculares cerebrais (AVC), lesões cerebrais repetitivas, encefalites, paralisia supranuclear progressiva, sinais cerebelares, envolvimento autonômico severo, tumores cerebrais, resposta negativa ao uso de terapia medicamentosa para a DP e exposição a drogas que causem uma síndrome parkinsoniana como a *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine* (MPTP) (Hughes *et al.*, 1992).

Até o momento não há um critério padrão-ouro para a confirmação da DP ainda em vida. Contudo, a constatação da presença de corpos de *Lewy* no exame patológico *post-mortem* é considerado um exame padrão-ouro. Os corpúsculos de *Lewy* podem ser encontrados nos diferentes estágios da DP, tanto na substância negra quanto em outras regiões do sistema nervoso central (SNC). Apesar de o diagnóstico patológico se basear na detecção da presença

de corpos de *Lewy*, a participação destes na gênese da doença ainda não é conhecida (Fishman e Oyler, 2002; Thomas e Flint Beal, 2007).

1.2.1 A marcha na DP

A marcha humana é dividida em fases e subfases que compreendem o período em que o membro está apoiado no solo (fase de apoio) e o período em que o membro se desprende deste, sendo impulsionado à frente (fase de balanço) (figura 4) (Neumann, 2011). A fase de apoio abrange 58% a 61% da marcha e é composta por 5 subfases: i) o apoio do calcanhar no solo (contato inicial), ii) seguido do aplainamento do pé sobre o solo (resposta à carga), iii) o momento em que o pé está em apoio total (apoio médio), iv) o momento em que o pé faz apoio total no solo enquanto há deslocamento do corpo a frente (apoio terminal), v) terminando com o momento em que o indivíduo se prepara para retirar o pé do solo (pré-balanço) (Neumann, 2011). A fase de balanço representa 39% a 42% da marcha e é dividida em balanço inicial, médio e final. Essas subfases se relacionam com a etapa aérea do movimento que impulsiona o membro a frente (Neumann, 2011).

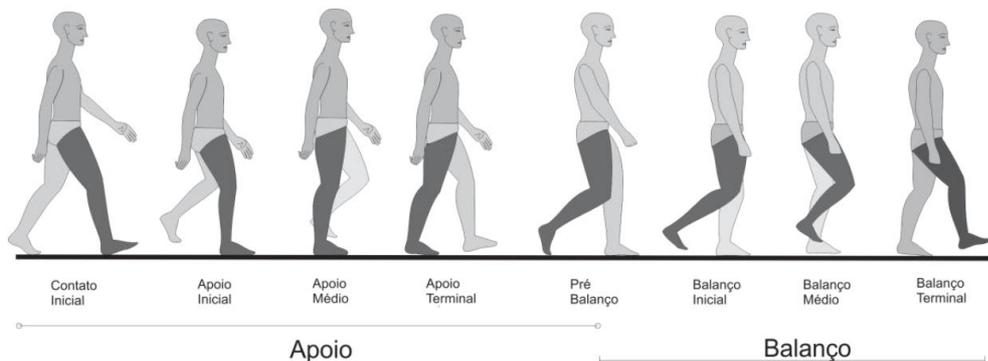


Figura 4: As fases e subfases da marcha. Fonte: Oliveira e Rodrigues, 2014.

As alterações da marcha são uma das primeiras desordens apresentadas por indivíduos com DP (Grabli *et al.*, 2012). A prevalência e a gravidade dessas alterações tendem a aumentar com a progressão da doença. Em média, três anos depois do início do aparecimento dos sintomas da DP, aproximadamente 85% dos indivíduos terão desenvolvido alguma alteração da marcha (Kang *et al.*, 2005).

A marcha na DP possui características típicas, sendo conhecida como “marcha em pequenos passos” ou *petit pass* (Morris, Iansek e Galna, 2008). As alterações no desempenho da marcha mais comumente descritas na DP são: i) a hipocinesia de membros inferiores (diminuição do comprimento e do número de passos, da passada, da velocidade e da cadência) e de membros superiores (não realizam balanço adequado, mantêm os membros superiores imóveis junto ao corpo e/ou levemente fletidos); ii) alterações da coordenação; iii) festinação (deslocamento do corpo à frente de forma involuntária provocando passos rápidos e curtos); iv) congelamento (dificuldade de iniciar movimentos) e v) dificuldades no desempenho de uma segunda tarefa durante a marcha (dupla tarefa) (Cohen, Nutt e Horak, 2011; Ebersbach *et al.*, 2013). Juntas, essas alterações contribuem para o aumento do risco de quedas (Bloem, B. *et al.*, 2001; Plotnik, Giladi e Hausdorff, 2009).

As dificuldades na marcha ocasionadas pela DP podem estar relacionadas com as alterações nas vias que se comunicam com os núcleos da base (Morris *et al.*, 2008). Estas vias atuam ajustando os movimentos rítmicos guiado internamente, assim como movimentos que não necessitam da atenção do indivíduo durante sua execução (movimentos reativos) (Morris, Iansek e Galna, 2008). Um dos núcleos que contribui na regulação da marcha e da postura é o núcleo pedúnculo pontinho (NPP), uma estrutura do tronco encefálico responsável por controlar o ortostatismo e o início do passo (Pahapill e Lozano, 2000; Peppe *et al.*, 2010). Este núcleo é influenciado por *inputs* descendentes vindos dos núcleos da base (GPi NSt e SNpr) e em direção as projeções motoras no tronco encefálico (Pahapill e Lozano, 2000). Acredita-se que o NPP faz parte de uma região do mesencéfalo que recebe estímulos vindos dos núcleos da base, influenciando os movimentos relacionados à produção da marcha. Contudo, quando as funções relacionadas aos núcleos da base estão acometidas, o NPP pode apresentar alterações na sua ativação gerando dificuldades em iniciar a marcha (Pahapill e Lozano, 2000).

Aproximadamente 50% dos neurônios colinérgicos do NPP estão degenerados na presença da DP, sugerindo que os mesmos mecanismos patogênicos que atuam na DP ocorrem nos NPP (Pahapill e Lozano, 2000). Assim, acredita-se que as alterações da marcha e postura, somadas à rigidez e bradicinesia características da doença, possam ser causadas pela supressão da atividade neural do NPP, ou seja, a diminuição dos estímulos gerados pelos núcleos da base para os neurônios colinérgicos do NPP (Pahapill e Lozano, 2000).

Na DP, os ajustes provenientes dos núcleos da base para a AMS também encontram-se alteradas fazendo com que a ativação dessa área encontre-se diminuída. A AMS é uma região localizada na área de 6 de Brodmann cuja função primordial é auxiliar no controle e geração dos movimentos. Além disso, ela também é responsável por regular a postura, a coordenação

bimanual, disparar movimentos gerados internamente e construir sequências de movimentos (Akkal, Dum e Strick, 2007). A AMS pode ser subdividida em AMS propriamente dita e área motora pré-suplementar (AMpS), localizada mais rostralmente (Akkal, Dum e Strick, 2007). Ambas apresentam diferenças quanto a conectividade e função. A AMS propriamente dita apresenta extensas projeções oriundas dos núcleos da base (GPi) e cerebelo (núcleo denteado), que são repassadas para o córtex motor (M1) e para a medula espinhal (Akkal, Dum e Strick, 2007). A AMpS por sua vez, está conectada com áreas do córtex pré-frontal, não se projetando diretamente para M1 nem para a medula espinhal.

O controle da iniciação do movimento voluntário conta com a participação da AMS, enquanto outras áreas corticais como o córtex pré-motor podem estar relacionadas com a produção de movimento em resposta a estímulos externos, como os visuais e os auditivos (Burleigh-Jacobs *et al.*, 1997). Dada a capacidade da AMS de ajustar a iniciação do movimento voluntário e o fato dessa área ser a que mais recebe projeções oriundas dos núcleos da base, especula-se que pelas alterações nos núcleos da base causados pela doença, isso contribua para a alteração da iniciação do passo comumente observada na DP. Além de atuar na iniciação do movimento voluntário, a AMS também pode estar envolvida com o controle e produção dos ajustes posturais antecipatórios (ver adiante) que antecedem o movimento voluntário. Corroboram essa hipótese os achados que associam prejuízos na produção dos APAs com lesões da AMS (Gurfinkel' e El'ner, 1988; Massion, 1992; Viallet *et al.*, 1992). Assim, na DP, tanto os APAs quanto a iniciação da marcha podem estar comprometidos pela diminuição da ativação da AMS (Hanakawa, Fukuyama, *et al.*, 1999; Jacobs. *et al.*, 2009).

1.2.2. Ajustes posturais antecipatórios (APAs) e iniciação da marcha

A iniciação da marcha é o momento em que há transição entre a postura ortostática com base de suporte aumentada (um estado estático estável) para um estado dinâmico, rítmico e instável, com base de suporte reduzida (Liu *et al.*, 2006; Vallabhajosula *et al.*, 2013). A iniciação da marcha requer um bom controle do equilíbrio e a capacidade de gerar um impulso à frente (Delval, Tard e Defebvre, 2014).

A iniciação da marcha é uma tarefa transitória complexa que pode ser dividida em 2 componentes: i) reações posturais antecipatórias relacionados à execução do passo iniciadas pelo SNC através de predições relacionadas a perturbações posturais e ii) as reações

compensatórias, desencadeadas por sinais sensoriais de *feedback*. As reações antecipatórias são geradas em relação a perturbações posturais já esperadas, enquanto as compensatórias ocorrem devido a perturbações posturais desencadeadas pelas reações antecipatórias (Halliday *et al.*, 1998; Latash, Aruin, A. S., *et al.*, 1995; Latash, Aruin, Al. S., *et al.*, 1995).

Na marcha, para que haja um movimento à frente de forma adequada, determinados componentes antecipatórios são programados antes do início do passo, gerando respostas posturais (Hass *et al.*, 2005). Essas respostas são chamadas de APAs (Delval *et al.*, 2006; Delval, Tard e Defebvre, 2014; Halliday *et al.*, 1998). Em geral, os APAs significam os ajustes posturais antecipatórios que precedem o movimento voluntário (Bleuse *et al.*, 2008). Na marcha, os APAs são considerados como uma mudança no controle postural durante a fase de preparação para dar o passo, cujo objetivo final é gerar movimentos voluntários e precisos (Halliday *et al.*, 1998; Massion, 1992). Os APAs atuam minimizando os distúrbios relacionados aos movimentos e permitindo que o equilíbrio se mantenha durante um determinado movimento (Bleuse *et al.*, 2008).

Os APAs ocorrem para que as forças atuantes sobre o corpo sejam deslocadas corretamente e assim o movimento ocorra. Logo, é possível observar os ajustes antecipatórios ocasionados pela deambulação por meio de parâmetros posturográficos. O exame posturográfico avalia o controle postural por meio de análises do deslocamento corporal que ocorre durante determinada postura, tanto estática quanto dinâmica (Kapteyn *et al.*, 1983). Para tal, a plataforma de força é o recurso mais utilizado. Este equipamento apresenta quatro transdutores de pressão do tipo piezoelétricos (cristais capazes de gerar estímulos elétricos quando sofrem deformação) capazes de captar forças no sentido vertical (eixo Z) gerando modificações no sentido horizontal, na direção médio-lateral (ML; eixo X) e ântero-posterior (AP; eixo Y), (figura 5) (Duarte e Freitas, 2010; Robertson, Graham e Whittlesey, 2014).

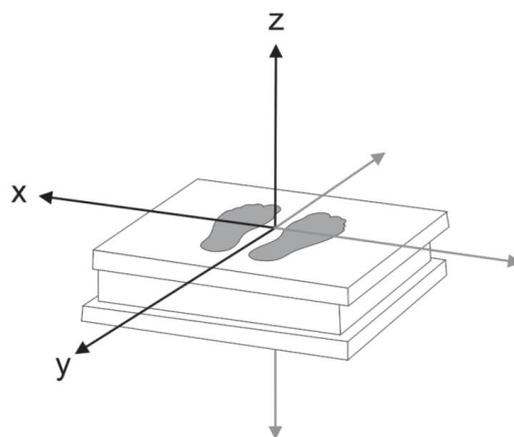


Figura 5: Ilustração de uma plataforma de força e seus eixos. Eixos X (médio-lateral), Y (ântero-posterior) e Z (para cima e para baixo). Ilustração adaptada de Duarte e Freitas, 2010.

Através da análise das forças impostas sobre o solo é possível estabelecer medidas posturográficas que ocorrem sobre os eixos X, Y, sendo elas, por exemplo, o centro de pressão (COP). O COP é o ponto em que é aplicada uma força de reação do solo, através de respostas neuromusculares associadas a um centro de gravidade (COG) e uma base de suporte (Duarte e Freitas, 2010). O COP é uma medida comumente utilizada para aferir a estabilidade postural durante os ajustes antecipatórios na iniciação da marcha. O estudo do comportamento do COP auxilia na compreensão sobre a quantidade de movimento a frente necessária para a locomoção (Duarte e Freitas, 2010). Além do COP, é possível identificar o centro de massa (COM). Por definição, o COM é a posição relativa em que há concentração de toda a matéria corporal. A projeção vertical do COM é chamada de COG, ou seja, o somatório das forças relacionada ao COM (Duarte e Freitas, 2010; Winter, 1995). A aceleração contínua do COM faz com que o corpo se movimente (Duarte e Freitas, 2010).

Durante a marcha, a força de reação do solo (FRS) supera a magnitude do peso (CoG) causando movimento à frente devido a aceleração gerada (Robertson, Graham e Whittlesey, 2014). Isso ocorre porque a FRS percorre um vetor em três dimensões no plano horizontal (componentes ML e AP) e vertical ao ser aplicada uma força contra o solo, fazendo com que o corpo desloque-se a frente a partir do momento em que uma força oposta desloca o corpo (Robertson, Graham e Whittlesey, 2014). Logo, a FRS é a força aplicada em sentido oposto a gravidade deslocando o corpo para uma direção específica e assim iniciando o movimento.

Em indivíduos saudáveis os APAs que precedem a iniciação da marcha apresentam um padrão preparatório estereotipado (Delval, Tard e Defebvre, 2014). Ao dar o passo, a perna em fase de balanço realiza uma coativação muscular (tibial anterior) fazendo com que ocorra mudança na posição do peso corporal (Delval, Tard e Defebvre, 2014). O COP é então deslocado para trás e em direção a perna em fase de balanço, e em seguida, desloca o COM para frente na direção da perna em fase de apoio (Delval, Tard e Defebvre, 2014; Rocchi *et al.*, 2006). O deslocamento posterior do COP contribui significativamente para o comprimento do passo subsequente e sobre a velocidade (Amano *et al.*, 2015; Amano, Roemmich, *et al.*, 2013). Ao realizar o pré-balanço com o membro inferior que dará o passo, a segunda fase de deslocamento do COP se inicia. Isto é, há um deslocamento lateral no sentido da perna em apoio, havendo deslocamento à frente pouco antes de se começar o balanço inicial (figura 6) (Delval, Tard e Defebvre, 2014; Winter, 1995). Assim sendo, os APAs, identificados através do deslocamento do COP ao dar o passo, são bons indicadores da qualidade do controle postural dinâmico.

Os deslocamentos do COP que ocorrem na iniciação da marcha podem ser divididos em fases: i) ao iniciar o movimento para dar o passo o movimento do COP até o ponto de deslocamento mais posterior e lateral da perna que realizará o balanço é chamado de S1 (Hass *et al.*, 2005), nessa fase o deslocamento do COP faz com que o COM se direcione para o pé de apoio durante a preparação da passada; ii) o movimento partindo do ponto mais posterior e lateral da perna que dará o passo à frente até o ponto mais lateral em direção a perna de apoio é chamado de S2 (Amano *et al.*, 2015), nessa fase o COP desloca-se rapidamente em direção a perna de apoio na preparação da passada mantendo a aceleração do COM (Hass *et al.*, 2004); iii) o deslocamento que ocorre partindo do ponto final de S2 em direção ao ponto inicial em que o indivíduo tira o pé do chão é denominado S3 (figura 6) (Amano *et al.*, 2015).

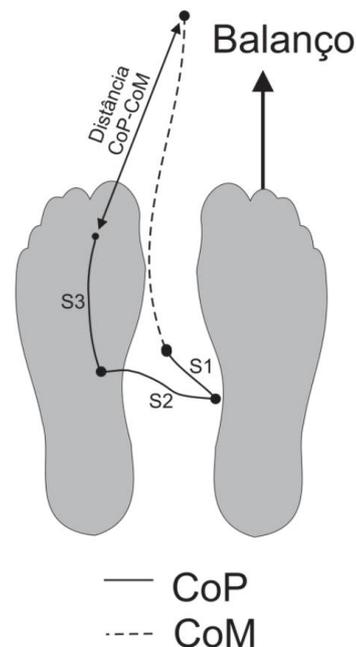


Figura 6: Deslocamento médio lateral e ântero-posterior do COP e COM ao dar um passo com a perna direita. Antes do passo, o COP (linha contínua) desloca-se para trás em direção a perna que fará a fase de balanço (S1). Ao chegar no ponto máximo de deslocamento para trás o COP passa então a deslocar-se em direção a perna de apoio, até uma determinada posição em que não ocorre mais deslocamento lateral (S2). A partir desse ponto o COP passa a deslocar-se para cima (S3). A linha tracejada demonstra o deslocamento do COM ao dar um passo. A seta demonstra a distância entre o COP e o COM. COP = Centro de pressão; COM= centro de massa. Ilustração adaptada de Rocchi *et al.*, 2006.

A incapacidade de gerar APAs adequados influencia fortemente o deslocamento do peso durante a iniciação e a produção da marcha (Halliday *et al.*, 1998; Hass *et al.*, 2005). Essa alteração pode ser devida a dificuldades no planejamento e preparação relacionada ao movimentos, assim como visto em algumas doenças neurológicas (Rogers, Mark W. *et al.*, 2011). Na DP, por exemplo, ao iniciar o passo, o COP desloca-se de forma peculiar. Alguns

indivíduos podem apresentar múltiplos ajustes antecipatórios e mudanças no padrão de deslocamento do COP médio-lateral e ântero-posterior (Delval, Tard e Defebvre, 2014).

Com relação ao intervalo de tempo entre a preparação postural e a execução do movimento, os indivíduos com DP apresentaram semelhanças com indivíduos normais, contudo o padrão geral dos APAs está alterado. Ao comparar indivíduos com DP e idosos saudáveis de mesma idade foi constatado que, nos indivíduos com DP, as FRS relacionadas aos APAs apresentam duração prolongada, amplitudes reduzidas, acarretando em um passo subsequente mais lento e menor (Halliday *et al.*, 1998) (figura 7). O atraso em estabelecer FRS suficientemente ideal para manter APAs precisos pode ser devido à má ativação da musculatura acarretando alterações na sequência de movimentos posturais (Rogers, Mark W. *et al.*, 2011). Outro estudo demonstrou que a magnitude do deslocamento posterior do COP está diminuída nos indivíduos com DP (Amano *et al.*, 2015). Ao analisar indivíduos com DP no momento sem medicação específica do Parkinson (*off*) e solicitar movimentos de alcance e preensão à frente, também foi observada redução na amplitude e duração do deslocamento posterior do COP comparado à indivíduos saudáveis (Bleuse *et al.*, 2008; Diener *et al.*, 1990). Em indivíduos com estágios mais avançado da DP a amplitude do deslocamento posterior do COP também foi menor do que em saudáveis (Lee *et al.*, 1995).

Na DP, os sintomas motores característicos levam a diminuição nas reações posturais e compensatórias identificadas pela diminuição de APAs (Bleuse *et al.*, 2008). Com isso, faz-se necessário um tempo mais longo para que a marcha seja iniciada. Isso acarreta na redução da amplitude do passo na fase de balanço e do afastamento do COP e COM, com maior instabilidade postural (Halliday *et al.*, 1998; Hass *et al.*, 2005). Todas essas alterações modificam o padrão de marcha subsequente, aumentando o risco de quedas nessa população (Bleuse *et al.*, 2008; Visser *et al.*, 2008). As alterações na iniciação da marcha também acarretam na redução da capacidade de realizar atividades de vida diária nessa população (Hass *et al.*, 2005; Steiger, Thompson e Marsden, 1996).

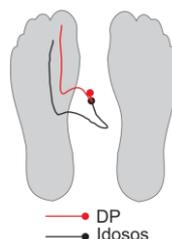


Figura 7: Deslocamento do COP nas direções AP e ML em idosos saudáveis (preto) e indivíduos com DP (vermelho) ao dar o passo com a perna direita. Ilustração adaptada de Halliday *et al.*, 1998.

A iniciação da marcha pode ser analisada através da cinemetria, eletromiografia e posturografia. Essas técnicas possibilitam analisar o padrão de marcha, cadência, ativação muscular, ajustes antecipatórios, as trajetórias dos deslocamentos, peso corporal, entre outras medidas (Hass *et al.*, 2005). A posturografia é uma abordagem que avalia o controle postural observando os deslocamentos produzidos por cada indivíduo em uma determinada posição (Duarte e Freitas, 2010; Kapteyn *et al.*, 1983; Ruhe, Fejer e Walker, 2010).

A plataforma de força (figura 5) é um dos instrumentos mais utilizados para a observação e mensuração das oscilações posturais segundo a *American Academy of Neurology* e a *Académie Nationale de Médecine* e é considerado um exame padrão ouro para a posturografia, por apresentar a melhor qualidade metodológica (Bizzo *et al.*, 1985; Duarte e Freitas, 2010). Por meio deste exame, é possível avaliar o deslocamento médio-lateral e ântero-posterior do COP e do COM e os APAs, ao solicitar que o indivíduo dê um passo à frente (Duarte e Freitas, 2010).

1.2.3 Abordagens Terapêuticas na DP

Mesmo com o avanço tecnológico e o número elevado de estudos científicos voltados para o entendimento e tratamento da DP, nenhuma abordagem conseguiu interromper o curso da degeneração provocada pela doença. Por outro lado, estão disponíveis uma série de terapias que atuam com o objetivo de aliviar os sintomas da DP. Dentre elas estão o tratamento medicamentoso, a prática de exercícios, a neurocirurgia e a neuromodulação (Klockgether, 2004).

A abordagem medicamentosa mais utilizada atualmente é a administração de dopamina sob a forma de levodopa (facilitador de passagem na barreira hematoencefálica) (Amano, Roemmich, et al., 2013; Jöbges et al., 2007). A maior parte dos indivíduos que utiliza esse tipo de abordagem apresenta boa tolerância (Jankovic, 2008). (Freed et al., 2001). Entretanto, o uso prolongado desse medicamento faz com que seu tempo de ação diminua e ocorram as flutuações motoras “on-off” que significam mudanças rápidas de uma boa resposta motora (“on”) para uma resposta motora pobre (“off”). Para melhorar esse problema, a dose e a frequência desse medicamento devem ser aumentadas. Surgem então as discinesias, ou seja, movimentos involuntários excessivos e anormais, que acontecem no pico de ação da levodopa

(Amano, Roemmich, et al., 2013; Goldenberg, 2008). Outra forma de diminuir os sintomas é por meio da redução da estimulação colinérgica e glutamatérgica. Estes atuam provavelmente sobre o neostriado, mediando respostas intrínsecas e reduzindo movimentos involuntários como a coreia e espasmos musculares. Porém, estas drogas por sua vez podem causar como efeitos colaterais náuseas, sonolência, dores de cabeça, astenia, dores abdominais, alucinações, quedas, artralgia, tremor, síndrome extrapiramidal, discinesias e até mesmo hipotensão ortostática (Goldenberg, 2008).

As abordagens fisioterapêuticas, têm focado no tratamento das alterações motoras ocasionadas pelo avanço da DP e na preparação dos indivíduos para as alterações causadas pela interação medicamentosa (Goodwin *et al.*, 2011; Teixeira *et al.*, 2015). Os exercícios tem como objetivo principal o reestabelecimento e a manutenção da mobilidade (Rochester *et al.*, 2010; Smania *et al.*, 2010). As estratégias terapêuticas baseadas em exercícios apresentam moderados níveis de evidência relativos à sua eficácia na melhora dos sintomas motores na DP (Tomlinson *et al.*, 2012).

Técnicas de estimulação não invasiva tem sido testadas para avaliar os benefícios trazidos pelas mudanças na atividade cortical por elas provocados (Lefaucheur *et al.*, 2016). Dentre as técnicas que alteram a atividade cortical encontra-se a estimulação profunda cerebral (*Deep Brain Stimulation*, DBS) aplicada por meio de técnicas estereotáxicas (Amano, Roemmich, *et al.*, 2013; Benabid *et al.*, 1993). Nessa técnica, eletrodos são implantados no núcleo alvo e conectados por via subcutânea a um gerador de pulsos (semelhante a um marca-passo cardíaco) introduzido sob da pele da parede torácica do indivíduo. Esse gerador visa minimizar os prejuízos da função motora na DP (Siderowf e Stern, 2003). Contudo essa abordagem é invasiva e cara, ou seja, necessita que seja feito um procedimento cirúrgico, e mesmo após a cirurgia há a possibilidade dos sintomas continuarem.

Outras técnicas de neuromodulação como a estimulação magnética transcraniana (EMT) (figura 8) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem se destacado por serem formas de estimulação não invasiva, de mais fácil acesso que as cirurgias de implante de eletrodos para a estimulação cerebral profunda (DBS) e com menos efeitos adversos (Vega e Costa, 2013).

Na EMT, uma bobina para aplicação da corrente é conectada à uma unidade que contém um ou mais capacitores de armazenamento, um alternador de carga e circuitos para modelar a forma do pulso e a recuperação de energia. Essa bobina é posicionada no escalpo do indivíduo sobre a área alvo. Ao disparar a aplicação da EMT, cria-se um campo magnético que por sua

vez, gera um campo elétrico potente na região cortical que se pretende atingir, modificando a excitabilidade cortical, com potencial de gerar mudanças na plasticidade neural (Fregni, 2005; Pascual-Leone *et al.*, 1999; Shimamoto *et al.*, 2001). O resultado da estimulação depende da área estimulada, da intensidade e a variação em relação ao tempo do campo magnético, tipo de bobina e posicionamento no couro cabeludo (Wassermann *et al.*, 1998).

Há duas maneiras de aplicar os pulsos de EMT: por meio de pulsos únicos ou contínuos (Wassermann *et al.*, 1998). A EMT por pulso único, em geral, é utilizada para fins de pesquisa e diagnóstico. Por meio dela é possível mapear diferentes regiões cortical como o córtex motor, avaliar a excitabilidade cortical, analisar o tempo de condução motora central, realizar medidas relacionadas à facilitação e inibição intracortical e analisar as interações corticocorticais (Pascual-Leone *et al.*, 1994). Por outro lado, a aplicação de pulsos múltiplos age modificando a função neuronal ao estimular os circuitos por meio de correntes de baixa frequência (1Hz ou menos) que diminuem a excitabilidade cortical, ou em alta frequência (20 Hz ou mais) aumentando a excitabilidade (Fregni e Pascual-Leone, 2007).

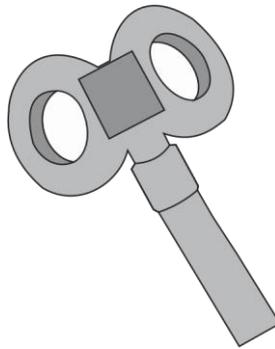


Figura 8: Imagem ilustrativa da bobina do aparelho EMT que pode ser usado no intuito de estimular áreas corticais de forma não invasiva. Fonte: arquivo pessoal do autor.

A EMT foi utilizada inicialmente na DP com o objetivo de estimular o córtex motor o que ocasionou melhoras no tempo de reação simples (Pascual-Leone *et al.*, 1994). Em outro estudo, o uso da EMT demonstrou melhora no padrão motor do membro superior (observado pela redução dos escores da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS*), porém de curta duração (Siebner *et al.*, 2000). A estimulação da AMS de indivíduos com DP causou redução significativa das discinesias decorrentes do uso contínuo de levodopa, ou seja, com a aplicação da EMT repetitiva (intensidade de 1 Hz) os indivíduos apresentaram diminuição dos movimentos involuntários logo após a intervenção e após 15 minutos de *follow-up* (Koch *et al.*, 2005).

Contudo, mesmo apresentando efeitos positivos na DP, a EMT exige treinamento prévio para que seja aplicada de forma correta (Wagner, Valero-Cabre e Pascual-Leone, 2007). Além disso, o tamanho e o peso do equipamento dificultam seu transporte, tornando inviável o deslocamento com o aparelho. Além disso, trata-se de um aparelho de custo elevado o que torna sua utilização onerosa (Fregni *et al.*, 2008; Wagner, Valero-Cabre e Pascual-Leone, 2007).

A ETCC é outra técnica não invasiva que oferece vantagens por ser portátil e com valor de compra mais acessível do que a EMT (Elsner *et al.*, 2016). Além disso, os efeitos da estimulação podem ser usados com o intuito de substituir farmacoterápicos, como por exemplo em indivíduos que apresentem reações adversas ou baixa tolerância à medicação ou como adjuvante à prática de exercícios (Costa-Ribeiro *et al.*, 2016; Brunoni *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2010; Bolognini, Pascual-Leone e Fregni, 2009). Além disso, a ETCC tem demonstrado resultados satisfatórios em ensaios clínicos que abordam patologias como depressão, AVC, afasia, dor crônica, Alzheimer e esquizofrenia (Fregni e Pascual-Leone, 2007).

Na ETCC, o equipamento atua modificando a excitabilidade de áreas corticais, por meio da aplicação de uma corrente de baixa intensidade, gerando modificações agudas na polarização da membrana celular, sem induzir a produção de potenciais de ação (Vance, Fazeli, Cody, Bell e Pope, 2016). Acredita-se que a ETCC não envolva somente mudanças neuronais nos potenciais de membrana, podendo interferir também no microambiente sináptico alterando a força do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) ou alterando a atividade gabaérgica (Brunoni *et al.*, 2012). Ou seja, talvez a corrente atue modificando a excitabilidade cortical via receptor (NDMA) e receptores glutamatérgicos (Lefaucheur, 2016). A plasticidade gerada através das sinapses dependentes de cálcio relacionadas aos neurônios glutamatérgicos e o potenciais evocados motores seriam bloqueados pelo receptor NMDA durante a ETCC. Além disso, a estimulação pode reduzir a neurotransmissão GABA independentemente da polaridade aplicada, agindo na plasticidade glutamatérgica devido à proximidade entre os dois neurotransmissores (gabaérgicos e glutamatergicos) (Lefaucheur *et al.*, 2016; Stagg *et al.*, 2009).

A ETCC apresenta efeitos polaridade-dependente, ou seja, durante a estimulação anódica (facilitatória) a atividade cortical aumenta enquanto na catódica (inibitória) diminui (Brunoni, Andre Russowsky *et al.*, 2011). A aplicação anódica é seguida de diminuição na concentração GABA e inibição do receptor NMDA no córtex, enquanto que a catódica causa mudanças nas sinalização glutamatérgicas (Stagg *et al.*, 2009). Assim, estimulação é capaz de causar modificações intracorticais por meio da estimulação anódica ou catódica liberada por eletrodos posicionados sobre o couro cabeludo (Fregni *et al.*, 2008). A corrente elétrica

ultrapassa o crânio alcançando estruturas corticais e, possivelmente, subcorticais, gerando modificações no potencial de repouso da membrana neuronal, modificando assim, o limiar de excitabilidade juntamente com a taxa de disparo neuronal (Fregni *et al.*, 2008).

A ETCC pode ser realizada a partir de três montagens referentes ao posicionamento dos eletrodos catódico e anódico (figura 9). Na estimulação anódica o eletrodo estimulador é posicionado sobre a área que se deseja estimular e o catódico sobre uma área que interfira ao mínimo sobre a estimulação como o ombro, a região supra-orbitária, proeminências ósseas etc. Na estimulação catódica, o eletrodo inibidor é posicionado sobre a área cuja atividade se deseja diminuir e o anódico sobre a região onde não se quer produzir efeito. Na estimulação bi hemisférica o eletrodo anódico é posicionado sobre o hemisfério que se deseja estimular, enquanto que o catódico é posicionado sobre o hemisfério que se deseja inibir (Elsner *et al.*, 2016). Assim, a escolha do posicionamento dos eletrodos no crânio do indivíduo dependerá da área cortical a ser estimulada e o do efeito (excitatório ou inibitório) que se deseja alcançar (Lefaucheur, 2016). A intensidade da corrente pode variar de 0,5 a 2 mA (miliampères) e sua duração, de segundos a minutos, dependendo das formas de estimulação (Wagner, Valero-Cabre e Pascual-Leone, 2007).

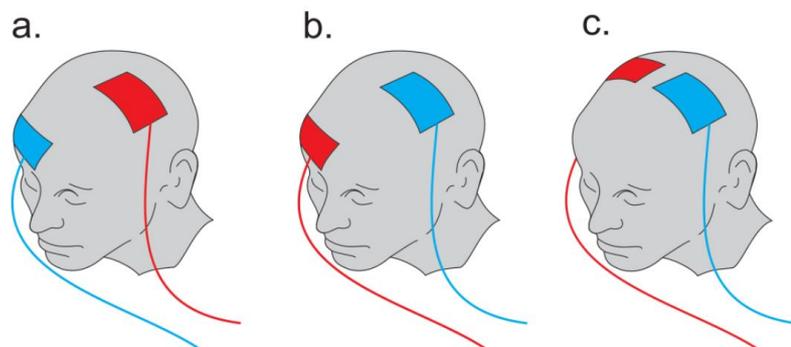


Figura 9: Exemplos de montagens possíveis na ETCC: (a) anódica, (b) catódica e (c) bi hemisférica. Nessa ilustração, os quadrados azuis representam os eletrodos catódicos e os vermelhos os eletrodos anódicos. Aqui, a área de interesse para a estimulação refere-se ao córtex motor primário e a área que está sendo usada como “referência” (sobre a qual não se deseja causar efeitos) é a região supraorbital.. Fonte: do arquivo pessoal do autor.

Em ensaios clínicos duplo cegos, a ETCC costuma ser aplicada de maneira “real” ou de maneira “*sham*” (placebo ou fictícia). Na estimulação *sham* é aplicada uma corrente com intensidade específica sobre a área cortical por um curto período de tempo (segundos) e então a estimulação cessa sem que o indivíduo perceba (Kessler *et al.*, 2012). Essa forma de estimulação permite que o efeito placebo produzido por essa estimulação sirva de controle para a estimulação real. Na estimulação real a corrente se mantém por um período tempo mais longo (minutos). Em ambos os tipos de aplicação, todos os procedimentos de colocação de eletrodos

e tempo de permanência destes sobre o escalpo devem ser os mesmos de modo que o indivíduo não seja capaz de distinguir que tipo de estimulação está recebendo (Kessler *et al.*, 2012).

Objetivando evitar sensações desconfortáveis ocasionadas pela ETCC, a intensidade da corrente aplicada é elevada gradativamente (rampa de subida ou *fade in*) a uma taxa de aproximadamente $100\mu\text{A/s}$ até atingir a intensidade desejada, permanecendo constante até o tempo programado de estimulação. Ao final desse tempo, a corrente é diminuída gradativamente (rampa de descida ou *fade out*) (Bolzoni *et al.*, 2015). Na estimulação fictícia, quando a intensidade desejada é alcançada o estimulador permanece nessa intensidade por apenas alguns segundos e em seguida começa a diminuir gradativamente até desligar (figura 10) (Ziemann *et al.*, 2008). Isso é feito para que as sensações produzidas nos indivíduos sejam semelhantes à estimulação real.

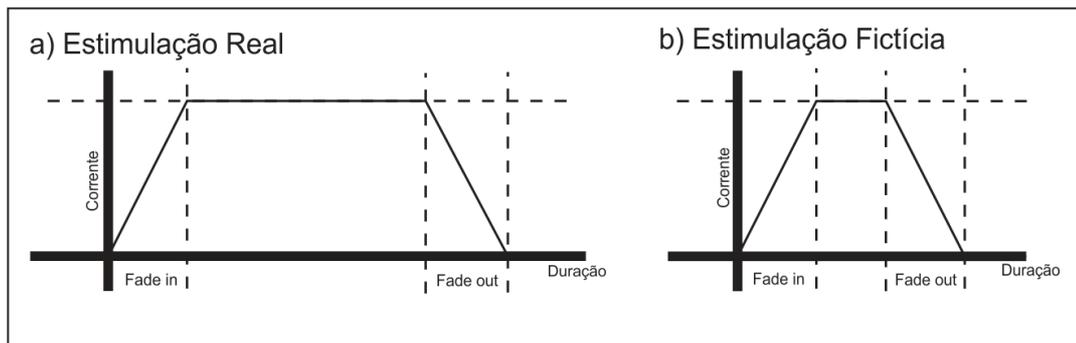


Figura 10: Rampa de subida e descida da estimulação (a) real e (b) fictícia. O eixo y é representado pela intensidade da corrente (miliampères) e o eixo x pela duração (tempo em segundos) da estimulação. Ilustração adaptada do manual de instruções do equipamento NeuroConn, Ilmenau – Germany.

A ETCC apresenta poucos efeitos adversos. Dentre eles são reportados a cefaleia, o formigamento e a sensação de queimação na área em que é o eletrodo foi fixado (Elsner *et al.*, 2016). Entretanto esses efeitos são de curta duração e pouco recorrentes nos indivíduos que recebem a estimulação (Peterchev *et al.*, 2012; Vance, Fazeli, Cody, Bell e Pope, 2016). Esses sintomas podem ser causados por uma maior irritabilidade ou sensibilidade própria do indivíduo (Vance, Fazeli, Cody, Bell e Pope, 2016). Uma revisão sistemática revelou que, após o uso da ETCC, 63% dos indivíduos relataram alguma queixa relacionada a estimulação, porém essas queixas também foram feitas na estimulação fictícia (Brunoni, A. R. *et al.*, 2011). O efeito adverso mais comum na aplicação real versus a fictícia da ETCC é o eritema. Este ocorre devido ao aumento do fluxo sanguíneo nos capilares da derme e a queimação pode ocorrer em raras ocasiões (Fregni *et al.*, 2016).

A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua na DP

Recentemente, algumas revisões sistemáticas tem investigado os efeitos da estimulação cerebral não invasiva sobre os sintomas motores e não motores da DP (Lefaucheur, 2016; Nitsche e Paulus, 2011; Vance, Fazeli, Cody, Bell, Pope, *et al.*, 2016; Ziemann *et al.*, 2008). Em relação as áreas corticais estimuladas nesses estudos, estão a M1, AMS e o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) (Fregni, 2005). Os parâmetros de estimulação mais comumente utilizados variam de 1 a 2mA de intensidade e 7 a 25 minutos de duração (Lefaucheur, 2016).

Em uma revisão sistemática sobre os efeitos da ETCC nos os sintomas motores da DP, somente seis estudos foram incluídos, porém com baixo nível de evidência sobre a eficácia em relação a melhora dos sintomas, não sendo possível identificar com exatidão se a ETCC atua de forma efetiva na DP (Elsner *et al.*, 2016).

Mesmo assim, a aplicação da ETCC tem sido relatada como produtora de efeitos promissores sobre algumas medidas de avaliação da DP. Em em um estudo *cross-over* controlado com 16 indivíduos com DP os efeitos da ETCC bi hemisférica sobre o córtex motor (M1) (2mA por 15 minutos posicionado entre 10 a 20 % a frente do vértex) associado com treinamento físico durante 5 dias consecutivos, constatou-se melhora na velocidade da marcha e nas discinesias ocasionadas pelos medicamentos quando comparado com o treinamento físico sozinho (Kaski, Dominguez, *et al.*, 2014). Entretanto, conforme relatado, o estudo apresenta um número pequeno de indivíduos como limitação, além de outros sintomas não apresentarem melhoras (Elsner *et al.*, 2016).

No estudo de Verheyden *et al.*, (2013), a aplicação da ETCC anódica (1mA por 15 minutos) sobre o M1 (no lado mais afetado) evidenciou redução no tempo do teste de caminhada de 10 metros [TC10M]). Em outro estudo, a estimulação anódica aplicada durante 8 sessões (4 sobre M1 e 4 sobreo CPFDL em dias alternados), demonstrou efeitos benéficos, porém pequenos, sobre o desemenho da marcha (TC10M) e na bradicinesia (avaliada pelo teste sequencial da mão e movimentos dos braços) entre os grupos (real e fictício) nas fases *on* e *off* da terapia medicamentosa. Na avaliação 24 horas depois foi encontrado um aumento na velocidade da marcha para ambos os grupos e fases da medicação. A função motora da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS parte III), por sua vez, não apresentou diferença entre os grupos quando aplicada ETCC anódica sobre o M1 e cortex pré frontal (10mm a frente do vértex) (Benninger *et al.*, 2010). Ainda assim, o autor relata que há evidências que a

estimulação auxiliou no aprendizado motor e retenção a longo prazo em associação com outras técnicas de reabilitação.

Em outro estudo, foi visto que a aplicação de ETCC anódica (2mA por 20 minutos) aplicada no M1 proporcionou um efeito positivo sobre o desempenho da marcha (teste Stand Walk Sit), na diminuição do congelamento pelo questionário de *freezing of gait* (FOG-Q) e melhora na gravidade da doença (UPDRS). Além disso, os efeitos persistiram até o *follow up* de 1 mês (Valentino et al., 2014).

Schabrun, Lamont e Brauer. (2016) investigaram a viabilidade e a segurança da aplicação da ETCC anódica sobre o M1 e o treino de marcha para indivíduos com DP. O estudo apontou redução na velocidade ao realizar dupla tarefa. Além disso, foi visto melhora na performance da marcha (velocidade, comprimento do passo e duplo apoio), no *timed get up and go* (TUG) durante ao treino de marcha e apresentando efeito mantido no *follow up*.

Ao aplicar uma corrente anódica sobre o CPFDL, observou-se melhoras no equilíbrio (visto pela escala de equilíbrio de Berg [BERG]) e na mobilidade funcional (visto pelo Dynamic Gait Index [DGI] e TUG) (Lattari et al., 2017). Em outro estudo, Manenti et al., (2014) compararam o efeito da ETCC anódica comparada à *sham* (2mA por 7 minutos e 10 segundos respectivamente) aplicada no CPFDL sobre o desempenho no TUG de indivíduos com DP, evidenciando melhora significativa na duração do TUG quando comparado com a estimulação *sham*.

Fregni et al., (2016) por sua vez, ao aplicar uma sessão de ETCC anódica (1mA durante 20 minutos) sobre o CPFDL e M1 de 17 indivíduos com DP, observou melhora significativa da função motora fina dos membros superiores, quando comparada à ETCC *sham*. Chang et al., (2017) investigaram os efeitos sobre a estimulação anódica do CPFDL em indivíduos com DP e observaram redução no tempo de *freezing* (pelo FOG-Q).

Papen, von et al., (2014) observaram os efeitos da utilização da ETCC anódica ou fictícia (área M1, 1mA, sendo 10 min para a anódica e 30 segundos para a fictícia) associada com EMT repetitiva (1 hertz (Hz) M1 (contralateral ao hemicorpo mais afetado)) sobre a cinemática da marcha de indivíduos com DP e saudáveis. A análise foi realizada antes, após a intervenção e trinta minutos finalizada a intervenção. Os efeitos sobre a marcha sugerem melhora bilateral para os indivíduos com DP que fizeram EMT associada com a ETCC anódica. Entretanto, nos participantes saudáveis a cinemática da marcha não foi afetada por nenhuma intervenção proposta.

Em outro estudo, os efeitos da ETCC sobre a área CPFDL indicaram melhoras significantes na função executiva após um mês de *follow up* (Doruk et al., 2014). Ao analisar

os efeitos do tango associado com a aplicação de ETCC anódica e *sham* (2 mA por 8 minutos e 30 segundos respectivamente) sobre o M1 e o córtex pré-motor foram encontrados resultados significativos para o pico de velocidade do tronco, diminuição da rigidez e aumento da velocidade da marcha. Além disso, ao comparar a estimulação com a performance motora, foi evidenciado redução no tempo de realização do teste de caminhada de 6 metros, aumento modesto da velocidade da marcha e aumento do pico da velocidade do tronco ao comparar com o grupo que recebeu aplicação de ETCC *sham* (Kaski, Allum, *et al.*, 2014).

Utilizando a AMS como sítio de estimulação, um ensaio clínico apresentou os efeitos da ETCC anódica e fictícia (2mA por 13min e 30 segundos, respectivamente) associada ao treino da marcha com pistas visuais na DP durante as fases *on* e *off* da medicação (Costa-Ribeiro *et al.*, 2016). O estudo demonstrou que a ETCC sobre a AMS ocasiona melhoras na mobilidade funcional (avaliada através do TUG) e diminuição da bradicinesia (avaliada pela escala motora de membros superiores). A ETCC anódica comparada à fictícia (mesma intensidade e duração) aplicada em associação com o treinamento de marcha, causou melhora significativa da cadência da marcha (TC10M e TUG), equilíbrio (escala de equilíbrio de Berg) e qualidade de vida (questionário sobre a doença de Parkinson de 39 itens [PDQ39]) em uma amostra de indivíduos com DP (Costa-Ribeiro *et al.*, 2017).

Por outro lado, apenas um estudo avaliou os efeitos da ETCC sobre a duração e amplitude dos APAs (Bolzoni *et al.*, 2015). É importante destacar que esse estudo foi realizado em saudáveis. Neste estudo, a ETCC anódica foi aplicada sobre a AMS a uma intensidade de 1 mA por 20 minutos comparada com a *sham* e observou-se que ao realizar o movimento rápido de flexão do dedo indicador, os APAs evidenciados pela excitação do tríceps braquial e inibição do bíceps braquial e deltóide aumentaram na estimulação anódica. Entretanto, além desse estudo, até o momento nenhum estudo avaliou as possíveis mudanças relacionadas à aplicação de ETCC aguda sobre os APAs que precedem a iniciação da marcha ao dar o passo.

2. JUSTIFICATIVA

Os APAs que precedem a retirada do pé de apoio do solo na iniciação da marcha costumam estar alterados em indivíduos com DP, quando comparados a indivíduos saudáveis (Crenna *et al.*, 1990). Os APAs são importantes para a iniciação da marcha, pois em última instância, causam a mudança do COM para a perna de apoio quando a perna de balanço sai do solo (Elble *et al.*, 1994) e estão implicados na velocidade e na amplitude do movimento (Ito, Azuma e Yamashita, 2003). As alterações dos APAs na DP podem estar ligadas à hipoativação da AMS, pela disfunção da circuitaria dos núcleos da base para essa região, embora essa hipótese ainda seja controversa. Corroboram essa hipótese os estudos que mostraram que lesões na AMS cursam com diminuição dos APAs precedendo uma ação (Gurfinkel' e El'ner, 1988; Viallet *et al.*, 1992) e um estudo que demonstrou diminuição na duração dos APAs de indivíduos saudáveis e com DP após o emprego de EMT repetitiva (inibitória) sobre a AMS desses indivíduos (Jacobs. *et al.*, 2009). Poderia uma sessão de ETCC aplicada sobre a AMS de indivíduos com DP modificar o perfil dos APAs que precedem a iniciação da marcha nesses indivíduos? Até o momento, nenhum estudo foi realizado nesse sentido. Caso a ETCC modifique os APAs, essa poderia ser uma alternativa adjuvante de tratamento para os déficits na iniciação da marcha dos indivíduos com DP, contribuindo na diminuição dos episódios de quedas, com um possível impacto sobre a sua funcionalidade e qualidade de vida.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar se a aplicação de uma sessão de ETCC anódica sobre a AMS de indivíduos com DP modifica os APAs precedendo a iniciação da marcha.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o impacto de uma sessão de ETCC anódica sobre a velocidade média, amplitude e duração dos APAs que precedem a iniciação da marcha;
- Avaliar o impacto de uma sessão de ETCC anódica sobre a AMS de indivíduos com DP na pontuação de uma escala para avaliação clínica da DP;
- Avaliar os efeitos adversos relatados pelos indivíduos após a sessão de ETCC.

4. HIPÓTESES

H0 – A aplicação de uma sessão de ETCC anódica sobre a AMS de indivíduos com DP não modificará a amplitude, velocidade e duração dos APAs, identificados pela análise posturográfica ao dar um passo pelo potencial da ETCC em aumentar a excitabilidade da AMS que se encontra hipoativada nesses indivíduos.

H1 - A aplicação de uma sessão de ETCC anódica sobre a AMS de indivíduos com DP modificará a amplitude, velocidade e duração dos APAs, identificados pela análise posturográfica ao dar um passo, pelo potencial da ETCC em aumentar a excitabilidade da AMS que se encontra hipoativada nesses indivíduos.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado baseado na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da UNISUAM e da Instituição co-participante (Instituto de Neurologia Deolindo Couto – UFRJ) (ANEXO I), número de protocolo 29496514.2.0000.5235. Esse estudo foi registrado no Registro Brasileiro de ensaios clínicos (ReBec) com o número RBR-4hvfzj (www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4hvfzj).

5.2. Participantes

Setenta indivíduos com DP provenientes da Clínica Escola Amarina Motta (CLESAM) e do Instituto de Neurologia Deolindo Couto (INDC) foram convidados a participar do estudo. Para serem incluídos, os indivíduos foram entrevistados por um fisioterapeuta para análise dos critérios de elegibilidade. Os critérios de inclusão foram: indivíduos de ambos os sexos, que tivessem sido diagnosticados com DP idiopática por um neurologista, com idades entre 40 e 80 anos, estadiamento da doença entre 2 e 3 na escala de incapacidade Hoehn e Yahr (HY) (ANEXO II), capazes de deambular 10 metros sem a utilização de dispositivo auxiliar de marcha e em uso regular de medicação para a DP. Não foram incluídos no estudo os indivíduos com déficit cognitivo (minimental ≤ 18) (ANEXO III) (Folstein, Folstein e McHugh, 1975), doenças neurológicas concomitantes, alterações ortopédicas que impeçam a deambulação, suspeita de ou gravidez confirmada, infarto agudo do miocárdio recente, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva, trombose venosa profunda, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus não controladas, déficit visual grave sem correção e vertigem. Os indivíduos que aceitaram participar do estudo, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO IV).

Dos 70 indivíduos contatados, três faleceram, 19 recusaram a participação, 16 eram inelegíveis (6 indivíduos possuíam pontuação na escala de HY menor que 2 ou maior que 3; 4 possuíam idade superior a 80 anos; 3 necessitavam de auxílio contínuo para deambulação, 1

possuía alteração ortopédica que impedia a deambulação de forma eficiente por artrose no joelho e 2 indivíduos apresentavam alterações neurológicas - AVC e meningioma). Sendo assim, 31 indivíduos aceitaram participar e cumpriam os critérios de elegibilidade. Vinte e um indivíduos concluíram todas as etapas do estudo (figura 11), pois houve perda de 10 pacientes ao longo do estudo.

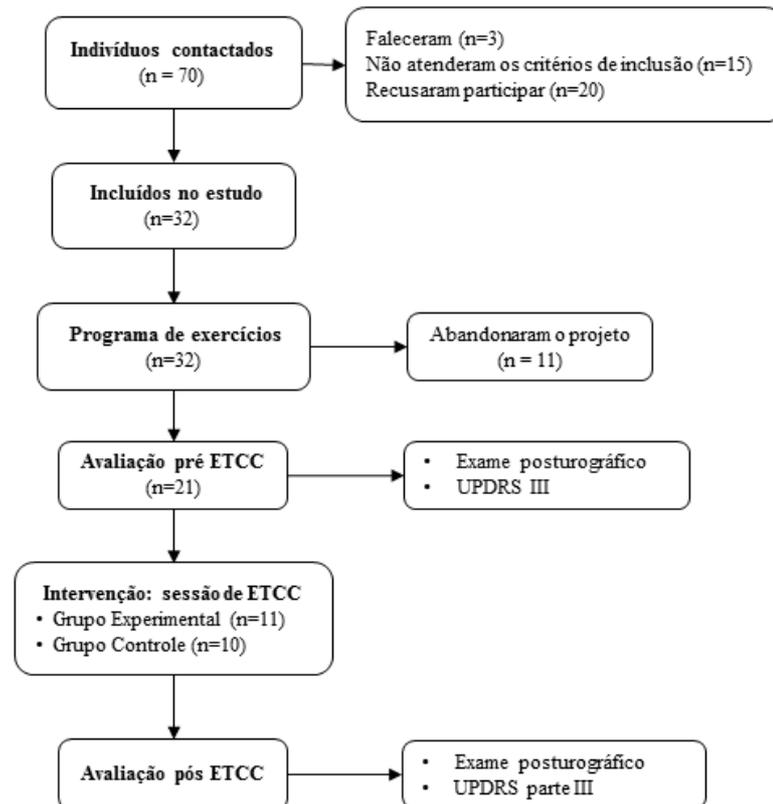


Figura 11: Fluxograma da captura dos participantes do estudo e dos passos da intervenção.

5.3. Instrumentos de avaliação

Os indivíduos foram avaliados a partir de uma ficha de anamnese (ANEXO V), através da UPDRS parte III (ver ANEXO VI) e de um exame de posturografia conduzido por um examinador experiente nessa abordagem.

A UPDRS é mundialmente utilizada para a avaliação dos fatores que incapacitam e comprometem os indivíduos acometidos pela DP (Goetz *et al.*, 2008). A UPDRS é subdividida em 4 partes que avaliam: (i) atividade mental, comportamento e humor; (ii) auto avaliação das atividades de vida diária (fala deglutição, escrita, vestuário, higiene, quedas, salivação, o rolar

na cama, marcha e utilização de talheres); (iii) exame motor e (iv) avaliação das complicações da terapia. A aplicação da escala completa é realizada em alguns itens pelo avaliador, em outros pelo indivíduo com DP ou pelo cuidador. Através dessa escala é possível identificar os sinais e sintomas da doença e o nível de atividade auto relatado observado clinicamente pelo avaliador. A pontuação varia de 0 a 4. Quanto maior a pontuação indicativa para cada questão, maior gravidade para determinada tarefa. A pontuação máxima é de 199 pontos, indicando que o indivíduo apresenta comprometimento grave. A UPDRS parte III serve para monitorizar o desenvolvimento das incapacidades e dificuldades motoras dos indivíduos com DP. Esta parte da UPDRS engloba 14 itens. Alguns itens apresentam subitens que avaliam as características motoras do pescoço, membros superiores e inferiores de ambos os lados. A pontuação varia de 0 (normal) a 4 (apresenta grande dificuldade para realizar a tarefa) para cada item, sendo a pontuação máxima de 104 o valor indicativo de pior performance motora (Goetz *et al.*, 2008).

Na UPDRS estão incluídas outras escalas como a HY e a Escala de Atividades de Vida Diária *Schwab & England* (EAVDSE). A HY é uma escala de estadiamento com o objetivo de identificar a progressão da doença e normalmente usada para comparar grupos de indivíduos (Hoehn e Yahr, 2001). Sua classificação varia de 0 (sem nenhum sinal da doença) a 5 (indivíduo com restrição dos movimentos necessitando de ajuda intermitente e de dispositivos auxiliares (cadeira de rodas) para deslocamento). Já a EAVDSE avalia a capacidade que cada indivíduo possui de realizar AVD relacionada a velocidade e independência. A pontuação varia de 0% (sem controle das funções vegetativas) a 100% (indivíduo completamente independente).

Para o exame posturográfico, os dados relativos às oscilações posturais foram captados através de uma Plataforma de força (*Accusway PLUS System*®, AMTI, USA) nivelada com o solo, calibrada e posicionada a 1,40 metros de distância de um anteparo (parede). Além disso, foram posicionadas 3 placas de madeira nas laterais e à frente da plataforma (figura 12). A colocação dessas placas era feita para que não houvesse desnível entre a plataforma e o solo, garantindo que a tarefa de dar um passo fosse segura (figura 12). A amplitude, velocidade e a duração dos APAs dos indivíduos durante a tarefa de dar um passo à frente foram adquiridos através do software *Balance Clinic* a uma frequência de aquisição 100Hz e filtrado a 5Hz.

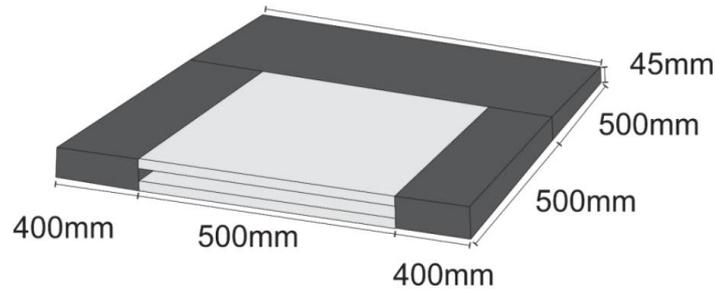


Figura 12: Imagem ilustrativa da plataforma de força e as placas de madeira posicionadas ao redor para manter a continuidade do solo. Fonte: arquivo pessoal do autor.

O *software Balance Clinic* era responsável por captar o deslocamento do COP e da FRS. A amplitude total, a duração e a velocidade total dos APAs foram calculados *off-line* posteriormente.

5.4. Procedimentos

Após o recrutamento, todos os participantes realizaram dez sessões de fisioterapia em grupo (Keus *et al.*, 2009), ao longo de aproximadamente 4 semanas, para equiparar o nível de atividade física. Imediatamente após as 10 sessões, em um dia subsequente, a sessão de estimulação e de avaliação com os instrumentos descritos anteriormente era conduzida. A avaliação constava da escala UPDRS parte III e de um exame posturográfico realizados antes e depois da sessão de estimulação.

Assim, os indivíduos foram instruídos a comparecer trajando roupas confortáveis que não restringissem os movimentos, com os cabelos limpos e utilizando suas órteses de correção visual (óculos, lentes etc.) quando fosse o caso. Aos participantes era indagado se o medicamento relacionado ao Parkinson havia sido ingerido pelo menos 45 minutos antes da avaliação. Essa abordagem era utilizada para garantir que todos os indivíduos realizassem os testes na fase *on* da medicação, ou seja, o momento em que os sinais e sintomas relacionados ao Parkinson apresentam menores efeitos. Caso o paciente tivesse esquecido de tomar o medicamento ou estivesse no momento *off* da medicação, era solicitado que o mesmo tomasse a medicação e esperasse até o efeito do medicamento se iniciar (tempo superior a 45 minutos).

O indivíduo era randomicamente direcionado para a realização do exame posturográfico ou a avaliação com a UPDRS parte III. Durante o exame posturográfico, o

participante era posicionado sobre uma plataforma de força, descalço, com os braços relaxados ao longo do corpo, numa atitude relaxada. Era solicitado então ao participante que mantivesse seu olhar fixo em uma marcação posicionada na parede na altura dos seus olhos a aproximadamente 1,40m de distância da plataforma. Essa marcação visava oferecer uma pista visual para que o participante focasse em um ponto específico facilitando assim a manutenção do equilíbrio (Figura13).

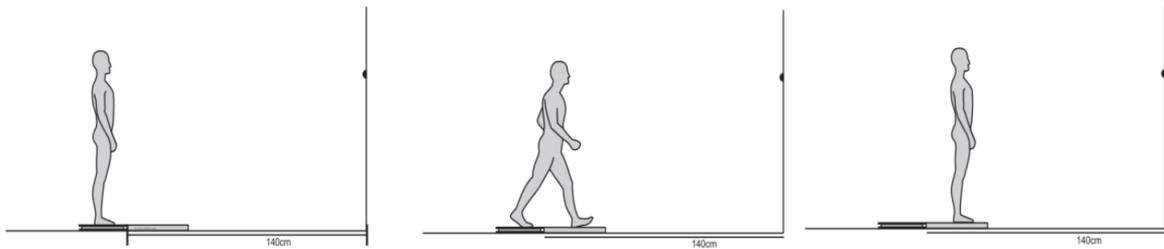


Figura 13: Ilustração da execução da tarefa do experimento. Ao ouvir o comando verbal (“direita” ou “esquerda”) o indivíduo deveria dar um passo à frente com a perna indicada e sair da plataforma. Fonte: arquivo pessoal do autor.

Durante o exame posturográfico, os indivíduos eram instruídos a realizar a seguinte tarefa: “dar um passo à frente iniciando com o membro inferior indicado e sair da plataforma (passando para a base de madeira) quando ouvir a palavra “direita” (ANEXO VII). Depois o mesmo procedimento era realizado com a perna esquerda. A ordem da tarefa de dar o passo com a perna direita ou esquerda era randomizada entre os indivíduos. Depois de ser posicionado sobre a plataforma, era indagado ao indivíduo se o teste poderia ser iniciado. Quando ele respondia, o exame começava.

A extração do sinal relativo aos deslocamentos do COP durante a tarefa de dar um passo foi realizada posteriormente *off-line*. Para o eixo médio-lateral, partindo-se do desprendimento completo da plataforma do pé de apoio (e conseqüente descontinuidade do sinal do COP) foram considerados 5 segundos anteriores para a seleção do trecho de interesse (figura 14). Os intervalos S1 e S2 foram mensurados a partir do primeiro ponto de inflexão até seu pico e do pico de inflexão até o ponto máximo de deflexão do sinal. As seguintes variáveis foram extraídas a partir daí:

- *S1 e S2 time*: duração do deslocamento do CoP durante as fases S1 e S2, respectivamente;
- *S1 e S2 COPdisp*: amplitude do deslocamento do COP durante as fases S1 e S2, respectivamente;

- *S1 e S2 COPvel*: velocidade do COP durante as fases S1 e S2, respectivamente.
- *Steptime*: duração total do deslocamento do COP (desde o deslocamento inicial do COP até o momento em que o indivíduo sai da plataforma);

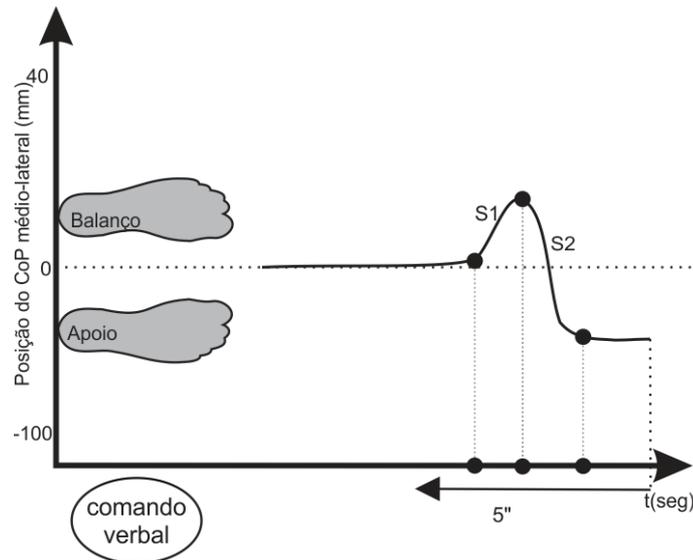


Figura 14: Seleção do trecho de interesse relativo ao deslocamento do COP no eixo ML durante a tarefa de dar um passo. Cinco segundos eram contados retrogradamente à partir do desaparecimento do sinal relativo a retirada do pé de apoio da plataforma. Os intervalos S1 e S2 foram mensurados à partir dos pontos de inflexão e deflexão do sinal. A partir daí os demais parâmetros foram calculados. Ilustração adaptada de Schlenstedt *et al.*, 2017.

Durante o exame com o UPDRS parte III, um fisioterapeuta treinado avaliou cada etapa do instrumento. Em seguida, os indivíduos eram convidados assentar-se em uma cadeira confortável e todos os procedimentos relativos a aplicação da ETCC foram realizados. Para a aplicação da sessão única de ETCC os participantes eram previamente alocados aleatoriamente em dois grupos através de um sorteio realizado pelo site eletrônico *randomization.com* por um pesquisador não envolvido nos procedimentos experimentais. Os participantes e examinadores permaneceram cegos quanto ao tipo de estimulação aplicada, que poderia ser:

- **GRUPO I: Experimental** (n=11). Os indivíduos alocados nesse grupo receberam uma estimulação elétrica de 1,2mA com duração de 15 minutos (10 segundos de *fade in* e 10 segundos de *fade out*).

- **GRUPO II: Sham** (n=10). Os indivíduos alocados nesse grupo receberam estimulação elétrica de 1,2mA, desligada automaticamente em 30 segundos (10 segundos de *fade in* e 10 segundos de *fade out*) apesar da permanência do posicionamento dos eletrodos por 15 min no escalpo dos indivíduos para similar a estimulação.

Os parâmetros de estimulação utilizados para a ETCC foram baseados de estudos anteriores que objetivavam a melhora da função motora de indivíduos com DP (Nitsche *et al.*, 2008). Para a aplicação da estimulação, os indivíduos foram solicitados a permanecer sentados em uma posição confortável, acordados, sem realizar nenhuma outra atividade recreativa durante todo o processo de estimulação. Também foram orientados a remover quaisquer objetos metálicos (ANEXO VIII). Para a estimulação era utilizado um equipamento portátil com capacidade máxima de transmissão elétrica de 5,0 mA da marca neuroConn (Ilmenau – Germany).

A área de estimulação no escalpo de cada indivíduo era delimitada a partir dos seguintes passos: (i) medição da distância entre o násion (ponto entre a testa e o nariz, na junção dos ossos nasais, também denominada de glabella) ao ínion (ponto mais proeminente do osso occipital) para demarcação do vértex; (ii) ponto central entre o tragus direito e o esquerdo; (iii) a partir do ponto central era medido 1,8 cm a frente do vértex para encontrar a região correspondente aproximadamente à AMS (Hayduk-Costa, Drummond e Carlsen, 2013; Vollmann *et al.*, 2013); (iv) o anodo era posicionado no escalpo do participante nesse ponto (figura 15).

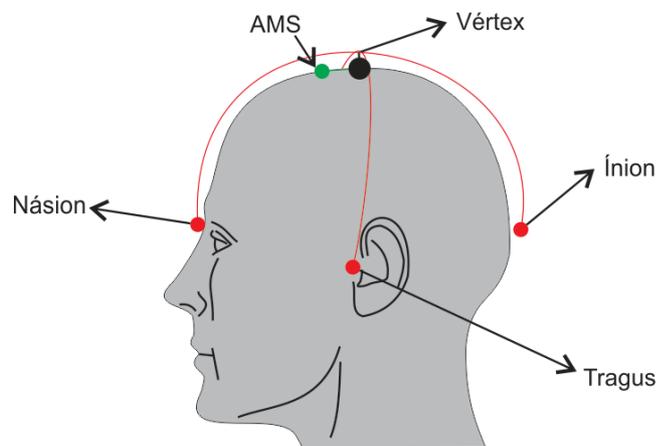


Figura 15: Imagem ilustrativa das posições do ínion, násion, vértex e tragus. O ponto preto indica o vértex e o verde indica o local onde o eletrodo anódico era posicionado (1,8cm à frente). Fonte: do arquivo pessoal do autor.

O eletrodo catódico era posicionado na região supra orbital ipsilateral ao hemisfério mais acometido pela DP. Os eletrodos possuíam 35cm² (7x5) cada. Eles foram envolvidos por uma esponja vegetal umedecida com solução salina (NaCl 0,9%). Esse conjunto de elementos era fixado através de duas faixas elástica, para evitar que os eletrodos saíssem do lugar durante a estimulação (figura 16).

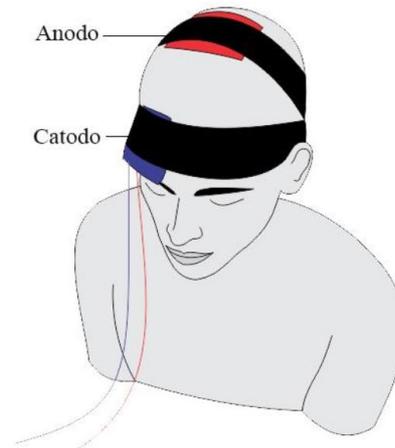


Figura 16: O eletrodo anódico, aqui representado em vermelho, era posicionado 1,8cm à frente do vértex. O eletrodo catódico, aqui representado em azul, era posicionado sobre a área supra orbital ipsilateral ao lado mais afetado, conforme relatado pelo participante. Faixas elásticas fixavam os eletrodos em suas posições (representadas em preto). Fonte: arquivo pessoal do autor.

Assim que os eletrodos eram posicionados o indivíduo era questionado em relação ao conforto da faixa presa em sua cabeça e era instruído a não dormir, se mover ou tentar remover ou reposicionar a faixa elástica sem auxílio. Ele também era alertado sobre a possibilidade de ocorrência de alguns sintomas como formigamento, ardência ou uma leve coceira em seu couro cabeludo.

Logo após o término da estimulação, o participante era solicitado a responder um questionário (Brunoni et al., 2011) acerca dos sintomas percebidos durante a sessão de estimulação (ANEXO IX). Após a sessão de estimulação, os indivíduos eram novamente avaliados através do exame posturográfico e da UPDRS parte III, seguindo as mesmas condições feitas antes da estimulação na ordem oposta àquela realizada inicialmente para aquele indivíduo, ver figura 11.

5.5 Análises Estatísticas

Os valores foram descritos em termos de média (M) e desvio padrão (SD) para os resultados pré e pós intervenção para os grupos experimental e *Sham*. Um teste t de amostras independentes foi aplicado para comparar as características demográficas e clínicas entre os

grupos experimental e *Sham*. Outro teste t de amostras independentes foi aplicado para comparar se houve efeito significativo para o delta (média da diferença entre os resultados pós e pré-intervenção de cada grupo) das variáveis posturográficas (duração, deslocamento e velocidade) e para a função motora obtida pela UPDRS parte III. Foi conduzida ainda uma ANOVA de modelo misto (ANOVA medidas repetidas) comparando os valores obtidos antes e depois da estimulação para os grupos experimental e *Sham* tanto para o exame posturográfico quanto para a pontuação da UPDRS parte III. Para que os dados obtidos fossem considerados significativos, o nível de significância deveria ser menor do que 5% ($p < 0.05$).

O *d* de *Cohen* foi calculado para avaliar o tamanho do efeito, podendo este ser um efeito pequeno ($d=0,20$), médio ($d=0,50$) ou grande ($d=0,80$), conforme a classificação proposta por Cohen (Cohen, Nutt e Horak, 2011). Por fim, foi estimado o intervalo de confiança (IC - 95%) para as variáveis posturográficas e para a pontuação na UPDRS parte III dos grupos experimental e *Sham*.

6. ORGANIZAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

A contextualização do estudo foi organizada em tópicos abordando a introdução do tema, justificativa, objetivos, hipóteses e métodos. Agora, será apresentado o manuscrito intitulado: “*Anticipatory postural adjustments preceding gait initiation after a single session of tDCS in individuals with Parkinson’ Disease*” em que constarão os resultados e a discussão. Após aprovado pela banca o manuscrito foi submetido ao periódico *Experimental Brain research* (ANEXO X).

7. MANUSCRITO

Anticipatory postural adjustments preceding gait initiation after a single session of tDCS in individuals with Parkinson' Disease

Carlos Henrique Ramos Horsczaruk¹, Débora C. L. da Silva¹, Thiago Lemos¹, Monique Lima², Erika de Carvalho Rodrigues^{1,3}, Laura Alice Santos de Oliveira^{1,2}

1. Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação – UNISUAM, Rio de Janeiro, Brasil
2. Instituto Federal do Rio de Janeiro - IFRJ, Rio de Janeiro, Brasil
3. Instituto D'or de Pesquisa e Ensino – Rede D'or, Rio de Janeiro, Brasil

ABSTRACT

Introduction: During gait initiation anticipatory postural adjustments (APAs) are responsible for a backward and laterally shift of the center of pressure (COP) towards the initial swing limb. In Parkinson disease (DP), APAs are abnormally prolonged in duration and reduced in amplitude with an impairment of the subsequent step. This may be associated with the reduced activity of the supplementary motor area (SMA) found in these individuals. **Objective:** The main aim of this study was to investigate if a single session of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS), a non-invasive, handle and low cost form of brain stimulation, applied over SMA can influence the APAs preceding gait initiation in PD individuals in the ON phase of medication. **Methods:** This is a randomized, double-blinded, sham-controlled design study. All individuals underwent an exercise program delivered in 10 treatment sessions over 4 weeks (three times per week) to match the level of activity of the group. Twenty-one individuals were randomly assigned to one of the two groups: experimental (n=11) and sham group (n=10). A single session of anodal tDCS (2 mA by 15 minutes) was conducted over SMA with each individual of experimental group and a fictitious one with the sham group with the same montage. Immediately before and after the tDCS session, both groups were evaluated using both a posturographic exam (for APAs duration, displacement and velocity preceding step initiation) and motor performance (by UPDRS part III). **Results:** There were no statistical differences between the two groups for all variables. However, there was a large effect size to step time, S1 time and a medium effect size for velocity of APAs, as the Cohen's d indicated. As the analyses of the confidence interval suggest, there are trends of a longer duration for both step time and S1time for the experimental as compared to the sham group. **Conclusion:** These results suggested that a single session of anodic tDCS over SMA promoted trends of increase in APAs durations preceding step initiation. Future clinical trials with a bigger sample should be conducted to confirm these finds.

Keywords: Parkinson disease; transcranial direct current stimulation; Anticipatory postural adjustments; Gait initiation; Supplementary motor area.

INTRODUCTION

Classical studies defined the anticipatory postural adjustments (APAs) as postural changes that occur prior to the onset of voluntary movements aimed to minimize the potential disturbance of the forthcoming movement (Massion, 1992). For forward oriented movement, like gait initiation, APAs are responsible for a backward and laterally shift of the center of pressure (COP [resultant of ground reaction force]) towards the initial swing limb (Delval, Tard e Defebvre, 2014; Lin, Creath e Rogers, 2016).

The inability to generate adequate APAs influences the weight shift preceding gait initiation and the gait itself (Halliday *et al.*, 1998; Hass *et al.*, 2005; Rogers, Mark W. *et al.*, 2011). Some studies suggested that the common problems observed during gait initiation in Parkinson Disease (PD), like freezing of gait, are frequently related to problems of postural preparation for single limb support (Jacobs *et al.*, 2009; Rocchi *et al.*, 2006). In fact, APAs in individuals with PD are frequently prolonged in duration and smaller in amplitude (Burleigh-Jacobs *et al.*, 1997; Crenna *et al.*, 1990; Gantchev *et al.*, 1996; Mille *et al.*, 2007; Rogers, Mark W. *et al.*, 2011; Vaugoyeau *et al.*, 2003). In addition, it is already known that the backward displacement of COP contributes to the length of the subsequent step and its velocity (Amano *et al.*, 2015). Accordingly, gait in PD individuals is particularly impaired with slower and smaller steps as compared to individuals matched on age (Halliday *et al.*, 1998).

The APAs abnormalities observed in PD may be associated with the reduced activity of the supplementary motor area (SMA) (Massion *et al.*, 1999). There are some evidences that this reduction is due to the decrease of positive efferent feedback arising from the basal ganglia-thalamo-cortical motor loop (Jenkins *et al.*, 1992). Some studies showed that lesions in SMA lead to diminish in amplitude, prolonged and more variable APAs (Gurfinkel' e El'ner, 1988; Viallet *et al.*, 1992). Furthermore, it was demonstrated that both in health and PD individuals the inhibition produced by the application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the SMA induces a decrease in APAs duration (Jacobs. *et al.*, 2009).

A way to influence the motor cortex excitability is the application of noninvasive brain stimulation such as transcranial direct current stimulation (tDCS) (to a review, see Lefaucheur, 2016). In this technic, modulation over the nervous system depends on the polarity of electrodes. The cathodal tDCS generally induces depression of cortical excitability while anodal stimulation enhances it inducing facilitation (Kunze *et al.*, 2016; Nitsche e Paulus, 2000, 2001).

Some authors defend that tDCS can be used as a substitutive treatment for

pharmacotherapy in case of adverse effects of medication, as is common in PD (Brunoni *et al.*, 2012), or as a primer intervention to exercise programs (Schabrun, Lamont e Brauer, 2016). Although that, there are some challenges in tDCS research in PD, for example, the lack of standardized tDCS protocols and the degree of current penetration in this population in particular.

According to Wagner *et al.*, (2007) most of the electric current of the tDCS focuses on the skin, characterized as the largest area that causes impedance. In addition, the focal length of the tDCS is low, exhibiting a higher electrical current density closer to the electrodes. Thus, the low focal length added to the low degree of penetration turn basal ganglia, small structures located in deep brain regions, unlikely to be directly stimulated by tDCS. Based on, the best stimulation site in PD is still controversial (Elsner *et al.*, 2016). So studies that test the effects of stimulation in PD are essential to confirm or not the benefits of this approach in this disease.

Some studies has shown promisor effects of tDCS on motor function for PD individuals to a review, see Elsner *et al.*, (2016), but its effects on postural preparation remain unclear. On the other hand, it was demonstrated that anodal tDCS over SMA of health individuals is able to increase the amplitude of APAs preceding index-finger flexion (Bolzoni *et al.*, 2015). If a tDCS session is able to influence the APAs characteristics, this could be an interesting adjunct therapy for individuals with PD. Thus, the main aim of this study is to investigate if a single session of anodal tDCS applied over the SMA can influence the APAs preceding gait initiation in PD individuals.

METHODS

This is a randomized, double-blinded, sham-controlled design study. It was registered in the Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec) through the number RBR-4hvfzj (www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4hvfzj). Every participant signed an informed consent prior to participation.

Participants

Seventy PD individuals were invited to participate. Those who agreed (70) underwent an interview to search for selection criteria. Inclusion criteria were: a clinical diagnosis of DP by a neurologist, age between 40 and 80 years old, a Hoehn & Yahr stage of the disease between 2 and 3 (HOEHN; YAHR, 2001), be able to walk for 10 meters independently, in regular use

of medication for DP. Excluded criteria included Mini-Mental exam score ≤ 18 (Folstein, Folstein e McHugh, 1975), metallic cranial implant, cardiac pacemaker, convulsive and/or seizures, other disorders affecting gait and balance, acute myocardial infarction, unstable angina, cardiac insufficiency, uncontrolled diabetes mellitus and hypertension and visual deficit without correction. Thirty-two participants met the selection criteria and were enrolled in the study. However, 11 individuals dropped out the study for personal problems. So 21 individuals concluded all the phases of the study (figure 1).

=Insert figure 1 at about here=

Procedures

Firstly, all individuals underwent an exercise program based on the principles of exercises for PD proposed by Keus et al., (2007). This program was delivered in 10 treatment sessions over 4 weeks (three times per week) and was performed to match the level of activity of the group.

Then, the individuals were evaluated using the UPDRS part III and a posturographic exam in a randomized order. These evaluations were performed at the same day of the tDCS session by different researchers during the on phase of medication. During the posturographic exam the displacement, time and velocity of APAs were measured using a force plate (AMTI, Watertown, USA). To this, the participant was instructed to stand over the force plate in a comfortable position with eyes open. After a verbal command (“left” or “right”), the individual should step out the force plate starting the step with the limb indicated. The same procedure was conducted only one time with each leg to avoid the effects of learning. The force plate was surrounded by a wood structure to allow the individuals to take a step out the force plate at the same level (figure 2). The signal was collected and stored by the Balance clinic software in a frequency of 100Hz.

=Insert figure 2 at about here=

Immediately after the evaluation procedures, the tDCS session took place. The participants were previously randomly assigned to one of the two groups: experimental group (n=11) and sham group (n=10) (see table 1). A researcher not involved in this study performed the randomization (www.randomization.com). The continuous direct current (2 mA) session of

stimulation was performed with each individual using a tDCS certificated stimulator (NeuroConn equipment-DC, Germany).

During the stimulation session the participants were invited to remain seated comfortably in a chair. The electrodes were positioned over the scalp using a pair of saline-soaked surface sponge electrodes (surface 35cm²). The anode electrode was placed in 1.8 cm anterior to the vertex (Cz, EEG 10/20 system) (MORRELL e JASPER, 1956) and the cathode was positioned above the supraorbital area of the ipsilateral hemisphere of the more affected side, as reported by the patient.

The stimulation session lasted 15minutes. However, for the sham group, the DC stimulator was turned off after 30 seconds, although the electrode montage remained positioned at the scalp during the same time that the experimental group. At the end of tDCS session, the electrodes were removed and both groups answered a specific questionnaire (Brunoni, Andre Russowsky *et al.*, 2011) about adverse effects of the stimulation session. To control the expectancy about the tDCS effects, none information about the group allocation were delivered to the participants. Also, the physiotherapists who conducted the stimulation session were blinded to allocation into the group. The reliability of blinding was assessed by a questionnaire completed by the patients at the end of the trial. After that, the individuals were reevaluated using the same instruments, in an opposite order of the first evaluation, taking care that it was completed in at least 45 minutes after the end of tDCS session, once tDCS elicits after-effects lasting for up to 1hour (Nitsche *et al.*, 2003; Nitsche e Paulus, 2001)

Outcome Measures

All data were obtained before and after a single session of tDCS. The primary outcome of the study was the displacement, time and velocity of APAs preceding a step. APAs related to gait initiation is divided into two distinct phases named S1 and S2 (Hass *et al.*, 2004, 2005). Briefly, the S1 comprehends the start of gait initiation to the time point where the COP undergoes maximum posterior and lateral displacement towards the initial swing limb. The S2 phase begins with the end of the S1 phase and goes until the time point of the initial swing limb toe-off. In the present study, the following outcome variables were evaluated:

The extraction of the region of interest relative to the COP displacements was performed off-line in the medium-lateral direction (ML). For this, 5 seconds were computed retroactive from the time of foot-off of the force plat (the last measurable change in COP displacement) to the first measurable change in the signal. The intervals S1 and S2 were measured from the first

inflection point to its peak and from the inflection peak to the maximum point of signal deflection. The following variables were extracted from there:

- S1 and S2 time: the duration of COP displacement during S1 and S2 phases, respectively;
- S1 and S2 COPdisp: COP displacement during S1 and S2 phases, respectively;
- S1 and S2 COPvel: COP velocity during S1 and S2 phases, respectively;
- Step time: total COP displacement from the beginning of the initial lateral shift until the individual stepped out of the force plate;

The secondary outcome measure was the *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* motor function (UPDRS part III). The UPDRS is an instrument developed to monitor PD disability and impairment (Fahn *et al.*, 1987). The UPDRS Part III corresponds to the motor exam and comprises 14 items with scores from 0, that means the best, and 4 that means the poorest motor performance in a given task (MDS *et al.*, 2003; Goetz, 2003; Fahn *et al.*, 1987).

Statistical analysis

The values were presented as mean (M) and standard deviation (SD). Baseline clinical and demographic characteristics of individuals with PD for experimental and sham group were investigated using an unpaired t test. Another unpaired t test was applied to compare the delta (mean of difference for post and pre- and post-values for each group) of the posturographic exam (duration, displacement and velocity of APAs in step) and motor function evaluation (UPDRS part III) between groups. A repeated measures ANOVA was conducted to compare the posturographic parameters of each group (experimental and sham) pre- and post-intervention. The same analysis was conducted for UPDRS part III. Statistical analyses were performed using Statistica 7 (Statsoft, USA) and significance set at $p < 0.05$.

The magnitude of results was determined calculating the effect size (Cohen's d). The Cohen's d valor refers to the difference between averages of two groups divided by the weighted pooled standard deviations of these groups. The Cohen's d valor may be small ($d = 0.20$), medium ($d = 0.50$) or large ($d \geq 0.80$) (Cohen *et al.*, 1988). In addition, the 95% confidence interval (CI) was calculated for all the parameters.

RESULTS

Twenty-one individuals participated in the study. At baseline, there were no significant differences between the two groups of PD patients regarding the clinical and demographic characteristics of the sample (Table 1). There were no reports of adverse events by the participants.

= Insert Table 1 at about here =

The results are described for the trials executed with the left leg. There were no statistical difference between groups for Step time ($t = 1.75$, $p = 0.09$, $d = 0.80$), S1time ($t = 1.85$, $p = 0.08$, $d = 0.85$), S1COPdisp ($t = 0.40$, $p = 0.69$, $d = 0.18$), S1COPvel ($t = -1.19$, $p = 0.24$, $d = 0.55$), S2time ($t = 0.85$, $p = 0.40$, $d = 0.39$), S2COPdisp ($t = 0.53$, $p = 0.60$, $d = 0.24$) and S2COPvel ($t = 0.74$, $p=0.74$, $d = 0.15$), when comparing the experimental and sham groups after and before the single session of tDCS. For UPDRS part III variables, there were also no statistical differences ($t = -0.18$, $p= 0.83$, $d = 0.10$), see tables 2 and 3. Although this absence of statistical differences, as the Cohen's d indicated, there was a large effect size (according to the classification suggested by Cohen, 1988) for Step time ($d=0.80$), S1time ($d=0.85$) and a medium effect size for S1COPvel ($d=0.55$), see Table 3.

= Insert Table 2 at about here =

= Insert Table 3 at about here =

The confidence interval (CI) for the parameters that indicated medium and large effects size are showed in figure 3.

= Insert Figure 3 at about here =

DISCUSSION

In this study, we investigated if a single session of anodal tDCS applied over the SMA during the on phase of medication, can influence the APAs preceding gait initiation in individuals with PD. Compared to the experimental group, APAs amplitude, time and velocity in subjects that received anodal tDCS were not statistically different from those of the sham group. The same occurs with UPDRS part III scores. On the other hand, we found a large effect size for step time (the time interval between initial COP displacement until the step out of force plate) and for the duration of the first COP displacement (S1time) when comparing both groups. As the analyses of the CI suggest, there are trends of a longer duration for both step time and S1time for the experimental as compared to the sham group.

Some authors consider that the pathophysiological mechanism underlying gait initiation disturbances observed in individuals with PD are related to APAs impairments in this population (Crenna *et al.*, 1990; Rocchi *et al.*, 2006; Rogers *et al.*, 2011). APAs deficits include abnormal increases in duration, reduces in amplitude and delayed onset of APAs in tasks such as gait initiation (compared to age-matched individuals (Burleigh-Jacobs *et al.*, 1997; Gantchev *et al.*, 1996; Hass *et al.*, 2005, 2008; Rogers, M. W. *et al.*, 2011). The consequences of these APAs impairments are increase movement preparation time (Mille *et al.*, 2009, 2007; Rocchi *et al.*, 2006), reduced swing limb loading (Halliday *et al.*, 1998) and reduced propulsive forces (Crenna *et al.*, 1990; Halliday *et al.*, 1998). In general, the SMA is considered as is an important site for APAs generation before step initiation (Jacobs. *et al.*, 2009; Lin, Creath e Rogers, 2016). It is already known that SMA is activated during both actual and imagined gait or step initiation (Hanakawa, Fukuyama, *et al.*, 1999; Hanakawa, Katsumi, *et al.*, 1999; Malouin *et al.*, 2003) and its lesion can impair APAs (Viallet *et al.*, 1992). Here we choose SMA as a site of stimulation for PD based on the propositions that SMA are related to APAs controls and by the fact that individuals with PD exhibit hypoactivity of this area during gait as well as huge problems in gait initiation (Hanakawa, Fukuyama, *et al.*, 1999; Jacobs *et al.*, 2009).

Jacobs *et al.* (2009) demonstrated that eliciting a temporary selective disruption of SMA by rTMS (inhibition effect) before step initiation transiently shortened APAs durations but did not APAs amplitudes. This effect is the opposite of that one observed in the present study after an anodal stimulation (facilitation) over the same site (SMA). Here we found increased APAs durations, but also failed in modify APAs amplitudes after anodal tDCS. Jacobs *et al.* (2009)based proposed that SMA might contribute to the timing of the APAs, whereas amplitude control can be relegated to other areas. But the absence of modulation over APAs amplitudes can be only due to the foot position on the standing position. It was demonstrated that the ability to amplify the APAs amplitude depending on the stance width in individuals with PD (Rocchi

et al., 2006). On the other hand, in the present study the longer APAs duration after anodal stimulation point to tDCS as a promisor adjunctive therapy in PD for gait initiation problems, since some previous evidences demonstrated that duration of APAs predicts the subsequent peak step velocity and the step duration: the higher the first step peak velocity, the longer the APAs (Brenière e Do, 1991). In fact, a linear correlation between lateral COP displacement and velocity of locomotion was already demonstrated (Rosin, Topka e Dichgans, 1997).

Some studies indicated that is it possible to change APAs characteristics with some interventions. For example, Hass *et al.*, (2012) showed that 10 weeks of resistance training in individuals with PD increased the posterior COP displacement. Rogers *et al.* (2011b) stated that the presentation of a startling acoustic stimulus before gait initiation increased COP displacement in these individuals. In contrast, 16 weeks of class-based Tai Chi did not lead to an increase in the magnitude of posterior or lateral (i.e., toward swing limb) COP displacements in the sample of individuals with PD studied (Amano, Nocera, *et al.*, 2013). A future investigation can be addressed to investigate the possible effects of the association of the approaches able to improve APAs and anodal tDCS over SMA.

Other authors investigated the effects of Deep Brain Stimulation (DBS) over APAs in individuals with PD. The APAs prior to self-initiated steps were evaluated in 9 PD subjects before functional neurosurgery and six months after electrodes implantation both in on and off levodopa conditions. The sites of electrodes implantation were the subthalamic nucleus (STN) or the globus pallidus internus (GPi). The results showed that APAs amplitude, step size and velocity were improved with levodopa before surgery. Six months after surgery, the size of the postural preparation was smaller, duration of step initiation was longer and the pre-surgery improvement with levodopa was not restored (Rocchi *et al.*, 2012). In opposition, Liu *et al.* (2006) conducted a study to evaluate the effect of DBS of STN on gait initiation in PD patients. They found a significantly improvement on the patients' performance with or without levodopa medication, as measured by amplitude of APAs and amplitude of COP, among other measures. As one can see, these results are controversial. Beyond that noninvasive brain stimulation technics as tDCS is safer, cheaper and easier to implement, as compared to DBS (Brunoni *et al.*, 2012; Nitsche *et al.*, 2006).

In health individuals, it was already demonstrated that anodal tDCS is able to influence APAs. Fourteen individuals produced 30 index-finger flexions before, during and after 20 minutes of tDCS in cathodal, anodal or sham configurations applied over the SMA in different days. The inhibitory APAs in biceps and the excitatory APAs in triceps were both greater in anodal than in sham and cathodal configurations (Bolzoni *et al.*, 2015). As far as we know, the

effects of anodal SMA tDCS over APAs preceding gait initiation in PD were never argue before. On the other hand, in the present study, we did not investigate which effects a cathodal or sham SMA stimulation would induce in individuals with PD.

For the UPDRS part III clinical scores, there were no statistical differences or good effect sizes when comparing sham and experimental groups, suggesting a lack of effect of anodal tDCS over SMA over motor aspects of PD. The UPDRS appears not to be a sensitive measure of anticipatory postural adjustments prior to step initiation (Beuter e Modolo, 2009). In addition, a recent systematic review from Cochrane (Elsner *et al.*, 2016) found no evidence of effect regarding total UPDRS scores in the two studies included (Benninger *et al.*, 2010; Valentino *et al.*, 2014). More studies are still necessary to confirm the effect of anodal tDCS over UPDRS scores in individuals with PD.

The present study has some limitations. Accordingly the effect sizes found here, we cannot discharge the hypothesis that the lack of statistical difference is due to the small sample size employed. So, is necessary caution in the interpretation of these data. Also, we did not investigate which effects a cathodal SMA stimulation would induce in individuals with PD.

CONCLUSION

The results of the present study suggested that a single session of anodic tDCS over SMA promoted trends of increase in APAs duration preceding step initiation. Future clinical trials with a bigger sample should be conducted to confirm these founds.

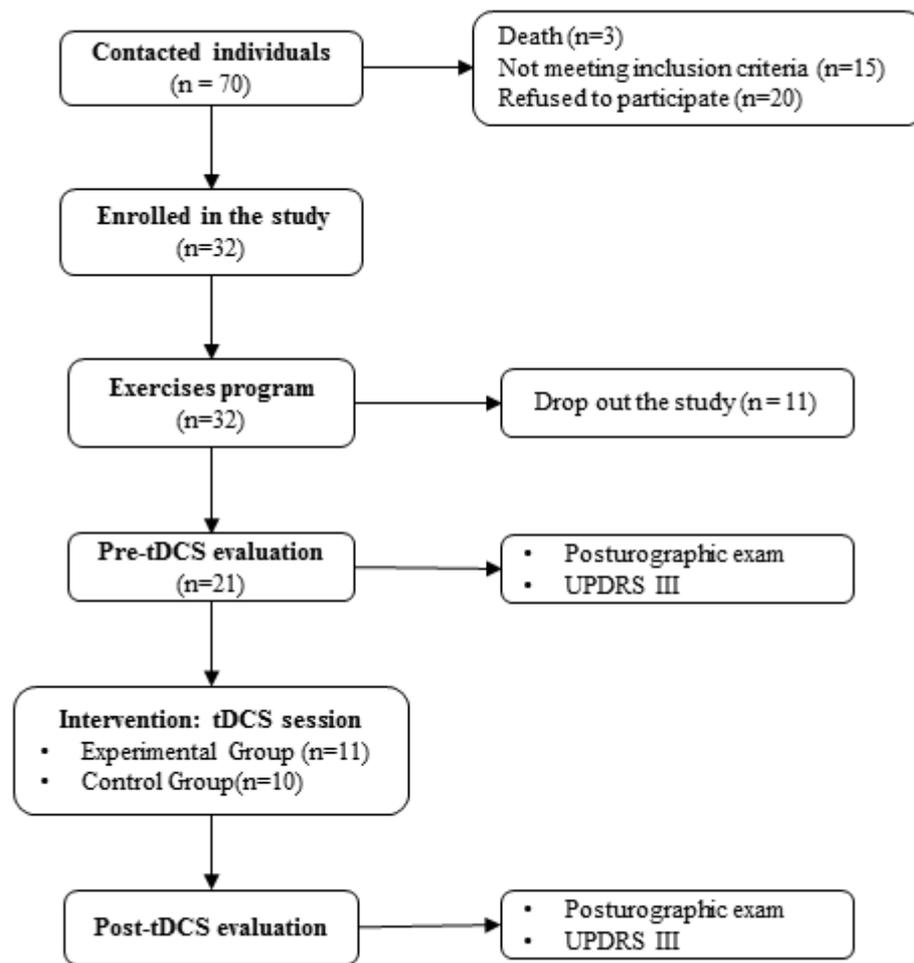


Figure 1: Study flow.

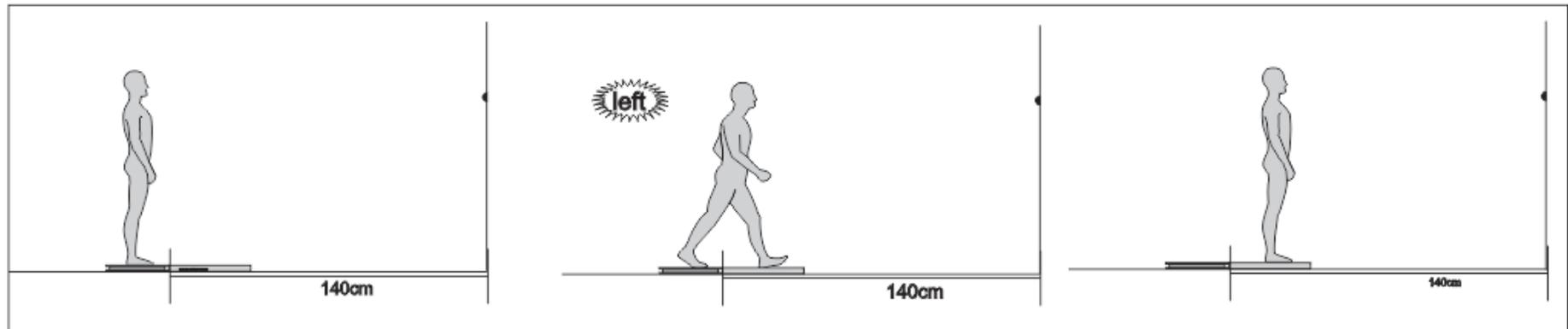


Figure 2: The task consisted in performing a step out of the platform after a verbal command that indicated with which the participant should use to star the step. The force plate was surrounded by a wood structure.

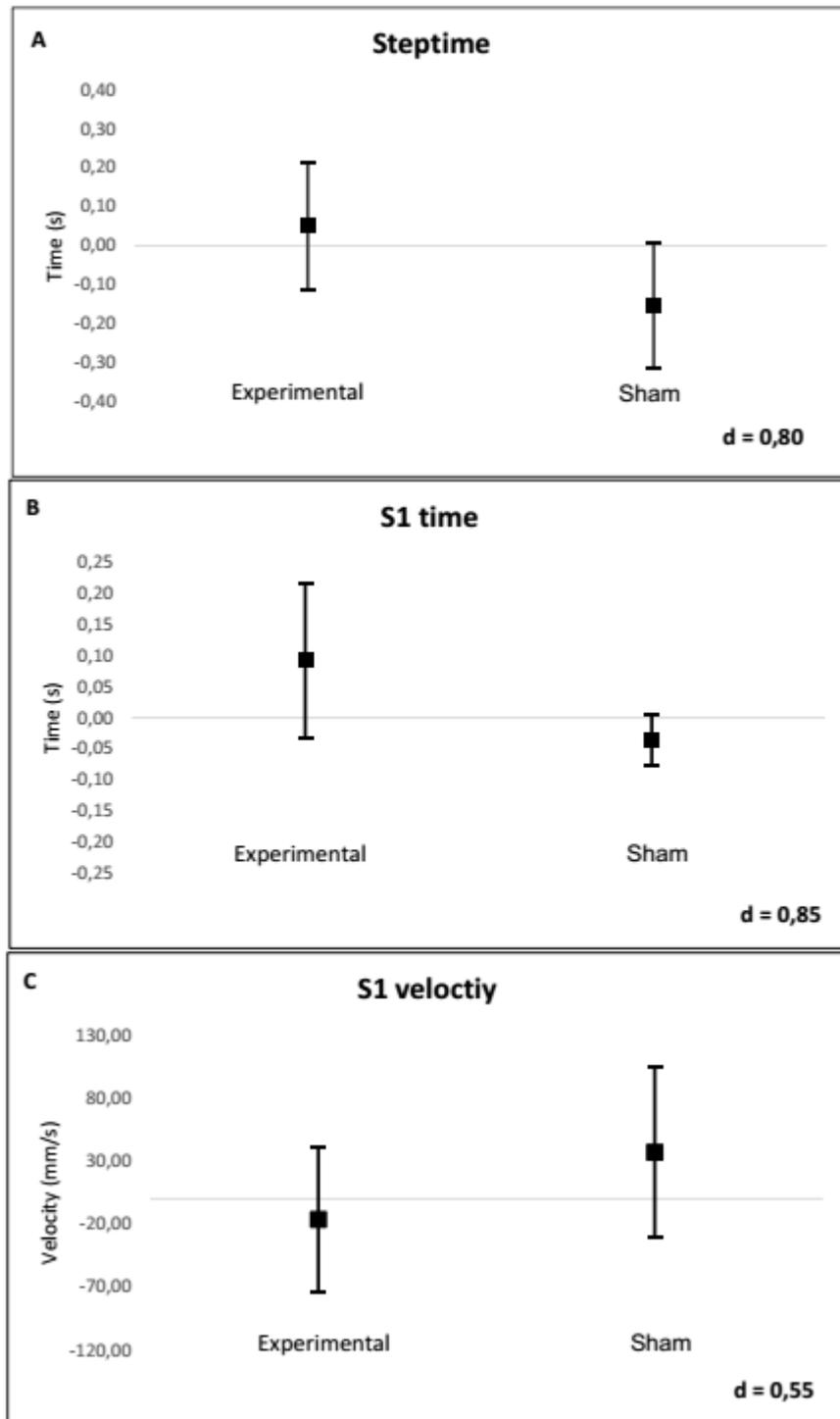


Figure 3. The 95% confidence intervals (lines) for (A) total step time, (B) duration of APAs and (C) mean velocity of APAs from baseline before and after intervention.

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of PD Patients.

	Experimental Group (n = 11)	Sham group (n=10)	<i>p</i> value
Sex			
Male, n(%)	7 (63.63)	7 (70.00)	0.772
Age, years (Mean \pm SD)	65.1 \pm 4.95	66.0 \pm 9.08	0.777
Disease duration, years (Mean \pm SD)	4.6 \pm 4.88	5.9 \pm 2.18	0.462
Body mass index, kg/m ² (Mean \pm SD)	28.0 \pm 5.38	25.8 \pm 4.24	0.397
MMSE (Mean \pm SD)	26.3 \pm 2.15	25.6 \pm 2.80	0.542
HY between 2 and 3 n (%)			
Stage 2, n (%)	5 (45.5)	2 (20.0)	
Stage 2,5, n (%)	5 (45.5)	8 (80.0)	0.518
Stage 3, n (%)	1 (9.0)	0 (00.0)	

HY: Hoehn & Yahr scale; MMSE: Mini Mental State Examination. *p*-value from an unpaired t-test (sex, age, disease duration, body mass index and HY).

Table 2. Post and pre tDCS mean differences (delta) for experimental and sham groups

	Experimental group delta	Sham group delta	t test
UPDRS part III	-6 ± 3	-5 ± 3	0.687
Step time (s)	0.05 ± 0.28	-0.15 ± 0.26	1.745
S1time (s)	0.09 ± 0.21	-0.04 ± 0.07	1.846
S1COPdisp (mm)	16.70 ± 78.09	6.31 ± 26.76	0.399
S1COPvel (mm/s)	-16.33 ± 96.98	36.85 ± 108.34	0.250
S2time (s)	0.02 ± 0.10	-0.06 ± 0.09	0.407
S2COPdisp (mm)	19.00 ± 51.73	8.53 ± 36.13	0.601
S2COPvel (mm/s)	32.38 ± 115.56	18.73 ± 63.04	0.744

UPDRS part III: the motor domain of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Step time: total of step time (second); S1time: duration of APAs in S1 phase (second); S1COPdisp: total displacement of APAs in S1 phase (mm); S1COPvel: mean velocity of APAs (mm/s); S2time: duration of APAs in S2 phase (second); S2COPdisp: total displacement of APAs in S2 phase (mm); S2COPvel: mean velocity of APAs (mm/s); Standard deviation (SD).

Table 3. Differences between experimental and sham groups before and after a single session of tDCS.

	Experimental group (n=11)		Sham group (n=10)		ANOVA two way	Cohen
	pre	post	pre	post	<i>p</i> value	d
UPDRS part III	31.6 ± 9.83	25.9 ± 9.82	31.6 ± 9.50	26.4 ± 8.64	0.841	0.10
Step time (s)	1.5 ± 0.24	1.5 ± 0.30	1.7 ± 0.34	1.5 ± 0.24	0.097	0.80
S1time (s)	0.3 ± 0.08	0.42 ± 0.191	0.4 ± 0.06	0.3 ± 0.08	0.081	0.85
S1COPdisp (mm)	33.8 ± 14.34	50.5 ± 76.43	32.0 ± 11.54	38.6 ± 22.88	0.694	0.18
S1COPvel (mm/s)	110.7 ± 59.70	94.4 ± 79.29	86.1 ± 32.29	123.0 ± 96.88	0.250	0.55
S2time (s)	0.4 ± 0.13	0.5 ± 0.16	0.4 ± 0.10	0.4 ± 0.09	0.407	0.39
S2COPdisp (mm)	93.7 ± 40.46	112.7 ± 52.87	109.8 ± 28.81	118.3 ± 37.55	0.601	0.24
S2COPvel (mm/s)	242.3 ± 139.71	274.7 ± 154.23	279.9 ± 112.08	298.6 ± 97.45	0.744	0.15

UPDRS part III: the motor domain of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Step time: total of step time (second); S1time: duration of APAs in S1 phase (second); S1COPdisp: total displacement of APAs in S1 phase (mm); S1COPvel: mean velocity of APAs (mm/s); S2time: duration of APAs in S2 phase (second); S2COPdisp: total displacement of APAs in S2 phase (mm); S2COPvel: mean velocity of APAs (mm/s); Standard deviation (SD).

REFERENCES

- AKKAL, D.; DUM, R. P.; STRICK, P. L. Supplementary Motor Area and Presupplementary Motor Area: Targets of Basal Ganglia and Cerebellar Output. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 40, p. 10659–10673, 2007.
- ALBIN, R. L.; YOUNG, A. B.; PENNEY, J. B. The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. **Trends in Neurosciences**, v. 18, n. 2, p. 63–64, 1995.
- AMANO, S.; ROEMMICH, R. T.; *et al.* Ambulation and Parkinson Disease. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, v. 24, n. 2, p. 371–392, maio 2013.
- AMANO, S.; NOCERA, J. R.; *et al.* The effect of Tai Chi exercise on gait initiation and gait performance in persons with Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 19, n. 11, p. 955–960, nov. 2013.
- AMANO, S. *et al.* Discriminating features of gait performance in progressive supranuclear palsy. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 21, n. 8, p. 888–893, 2015.
- APARICIO, P.; DIEDRICHSEN, J.; IVRY, R. B. Effects of focal basal ganglia lesions on timing and force control. **Brain and Cognition**, v. 58, n. 1, p. 62–74, 2005.
- ASHBURN, A. *et al.* A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease : characteristics ... **Age and Ageing**, v. 30, n. 1, p. 47–52, 2001.
- BARTELS, A. L.; LEENDERS, K. L. Special issue : Original article Parkinson's disease : The syndrome , the pathogenesis and pathophysiology. **CORTEX**, v. 45, n. 8, p. 915–921, 2009.
- BEISKE, A. G. *et al.* Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. **Pain**, v. 141, n. 1–2, p. 173–177, 2009.
- BENABID, A. L. *et al.* Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. **Acta neurochirurgica. Supplementum**, v. 58, p. 39–44, 1993.
- BENNINGER, D. H. *et al.* Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 81, n. 10, p. 1105–1111, 1 out. 2010.
- BERARDELLI, A. *et al.* Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. **Brain : a journal of neurology**, v. 124, n. Pt 11, p. 2131–2146, 2001.
- BEUTER, A.; MODOLO, J. Delayed and lasting effects of deep brain stimulation on locomotion in Parkinson's disease. **Chaos**, v. 19, n. 2, p. 0–10, 2009.
- BIZZO, G. *et al.* Specifications for building a vertical force platform designed for clinical stabilometry. **Medical & biological engineering & computing**, v. 23, n. 5, p. 474–6, set. 1985.
- BLASZCZYK, J. W. *et al.* Effect of ageing and vision on limb load asymmetry during

- quiet stance. **Journal of Biomechanics**, v. 33, n. 10, p. 1243–1248, 2000.
- BLEUSE, S. *et al.* Anticipatory postural adjustments associated with arm movement in Parkinson's disease: a biomechanical analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 8, p. 881–887, 2008.
- BLOEM, B. *et al.* Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. **Journal of neurology**, v. 248, n. 11, p. 950–8, nov. 2001.
- BLOEM, B. R. *et al.* Falls in the elderly. I. Identification of risk factors. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 113, n. 10, p. 352–62, 15 maio 2001.
- BLOEM, B. R. *et al.* Falls and freezing of Gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. **Movement Disorders**, v. 19, n. 8, p. 871–884, 2004.
- BOLZONI, F. *et al.* Transcranial direct current stimulation of SMA modulates anticipatory postural adjustments without affecting the primary movement. **Behavioural Brain Research**, v. 291, p. 407–413, set. 2015.
- BOONSTRA, T. A. *et al.* Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. **Current opinion in neurology**, v. 21, n. 4, p. 461–471, 2008.
- BORRIONE, P. *et al.* Effects of physical activity in Parkinson's disease: A new tool for rehabilitation. **World journal of methodology**, v. 4, n. 3, p. 133–43, 26 set. 2014.
- BRAAK, H.; BRAAK, E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 247, n. S2, p. II3-II10, 2000.
- BRENIÈRE, Y.; DO, M. C. Control of gait initiation. **Journal of motor behavior**, v. 23, n. 4, p. 235–240, dez. 1991.
- BROEN, M. P. G. *et al.* Prevalence of pain in Parkinson's disease: A systematic review using the modified QUADAS tool. **Movement Disorders**, v. 27, n. 4, p. 480–484, 2012.
- BROUSSOLLE, E. *et al.* Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. **Movement Disorders**, v. 22, n. 7, p. 909–914, 2007.
- BRUNONI, A. R. *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 35, n. 1, p. 96–101, 2011.
- BRUNONI, A. R. *et al.* A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 8, p. 1133–45, set. 2011.
- ____. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain stimulation**, v. 5, n. 3, p. 175–95, jul. 2012.
- BURLEIGH-JACOBS, A. *et al.* Step initiation in Parkinson's disease: Influence of levodopa and external sensory triggers. **Movement Disorders**, v. 12, n. 2, p. 206–215, 1997.
- CHANG, W. H. *et al.* Effect of Dual-mode and Dual-site Non-invasive Brain

Stimulation on Freezing of Gait in Patients with Parkinson's Disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2017.

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.

CHUNG, C. L.; MAK, M. K. Y. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Brain stimulation**, v. 9, n. 4, p. 475–87, jul. 2016.

COHEN, R. G.; NUTT, J. G.; HORAK, F. B. Errors in Postural Preparation Lead to Increased Choice Reaction Times for Step Initiation in Older Adults. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 66A, n. 6, p. 705–713, 1 jun. 2011.

COSTA-RIBEIRO, A. *et al.* Dopamine-independent effects of combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson's disease. **Journal of Rehabilitation Medicine**, 2016.

_____. Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial. **Developmental Neurorehabilitation**, v. 8423, n. February, p. 1–8, 2017.

COSTA, F. H. D. R. *et al.* Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 8, p. 617–620, 2012.

CRENNA, P. *et al.* **The initiation of gait in Parkinson's disease**. [s.l.] Academic Press Limited, 1990.

DELVAL, A. *et al.* Differences in anticipatory postural adjustments between self-generated and triggered gait initiation in 20 healthy subjects]. **Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology**, v. 35, n. 5–6, p. 180–90, 2006.

DELVAL, A.; TARD, C.; DEFEBVRE, L. Why we should study gait initiation in Parkinson's disease. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, v. 44, n. 1, p. 69–76, jan. 2014.

DEMAAGD, G.; PHILIP, A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. **P & T: a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 40, n. 8, p. 504–32, ago. 2015.

DENNISON, A. C. *et al.* Falling in Parkinson disease: identifying and prioritizing risk factors in recurrent fallers. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 86, n. 8, p. 621–32, ago. 2007.

DIENER, H. C. *et al.* Associated postural adjustments with body movement in normal subjects and patients with parkinsonism and cerebellar disease. **Revue neurologique**, v. 146, n. 10, p. 555–63, 1990.

DORUK, D. *et al.* Neuroscience Letters Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. **Neuroscience Letters**, v. 582, p. 27–31, 2014.

DUARTE, M.; FREITAS, S. M. S. F. Revisão sobre posturografia baseada em plataforma de força para avaliação do equilíbrio. **Revista Brasileira de Fisioterapia**,

v. 14, n. 3, p. 183–192, jun. 2010.

EBERSBACH, G. *et al.* Clinical syndromes: Parkinsonian gait. **Movement Disorders**, v. 28, n. 11, p. 1552–1559, 2013.

ELBLE, R. J. *et al.* The initiation of normal walking. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 9, n. 2, p. 139–146, 1994.

ELSNER, B. *et al.* Transcranial direct current stimulation for improving idiopathic Parkinson's syndrome. An abridged version of a Cochrane review. **European journal of physical and rehabilitation medicine**, n. December, p. 902–906, 2016.

FERRUCCI, R. *et al.* Cerebellar and Motor Cortical Transcranial Stimulation Decrease Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. **The Cerebellum**, v. 15, n. 1, p. 43–47, 5 fev. 2016.

FISHMAN, P. S.; OYLER, G. A. Significance of the parkin gene and protein in understanding Parkinson's disease. **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 2, n. 4, p. 296–302, 2002.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189–98, nov. 1975.

FORNO, L. S. Neuropathology of Parkinson's disease. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 55, n. 3, p. 259–72, mar. 1996.

FREED, C. R. *et al.* Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. **The New England journal of medicine**, v. 344, n. 10, p. 710–9, 8 mar. 2001.

FREGNI, F. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. 12, p. 1614–1623, 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, out. 2006.

____. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 69, n. 1, p. 32–40, jan. 2008.

FREGNI, F. *et al.* Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. **Clin Res Regul Aff.**, v. 32, n. 1, p. 22–35, 2016.

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

GANTCHEV, N. *et al.* Impairment of posturo-kinetic co-ordination during initiation of forward oriented stepping movements in parkinsonian patients. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Electromyography and Motor Control**, v. 101, n. 2, p. 110–120, 1996.

GOETZ, C. G. *et al.* Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. v. 23, n. 15, p. 2129–2170, 2008.

GOLDENBERG, M. M. Medical management of Parkinson's disease. **P & T : a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 33, n. 10, p. 590–606, 2008.

GOLDMAN, J. G.; POSTUMA, R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. v. 27, n. 4, p. 434–441, 2014.

GOODWIN, V. A. *et al.* An exercise intervention to prevent falls in people with Parkinson's disease: a pragmatic randomised controlled trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 82, n. 11, p. 1232–1238, 2011.

GRABLI, D. *et al.* Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 83, n. 10, p. 979–985, out. 2012.

GRILLNER, S. *et al.* Neural bases of goal-directed locomotion in vertebrates—An overview. **Brain Research Reviews**, v. 57, n. 1, p. 2–12, jan. 2008.

GURFINKEL', V. S.; EL'NER, A. M. Participation of the secondary motor area of the frontal lobe of the brain in organizing postural components of human voluntary movement. **Neirofiziologija = Neurophysiology**, v. 20, n. 1, p. 7–15, 1988.

HALLIDAY *et al.* The initiation of gait in young, elderly, and Parkinson's disease subjects. **Gait & posture**, v. 8, n. 1, p. 8–14, 1 ago. 1998.

HANAKAWA, T.; KATSUMI, Y.; *et al.* Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. **Brain**, v. 122, p. 1271–1282, 1999.

HANAKAWA, T.; FUKUYAMA, H.; *et al.* Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. **Annals of neurology**, v. 45, n. 3, p. 329–36, mar. 1999.

HASS, C. J. *et al.* The influence of Tai Chi training on the center of pressure trajectory during gait initiation in older adults. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 85, n. 10, p. 1593–1598, 2004.

____. Gait initiation and dynamic balance control in Parkinson's disease. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 86, n. 11, p. 2172–6, nov. 2005.

____. Gait initiation in older adults with postural instability. **Clinical Biomechanics**, v. 23, n. 6, p. 743–753, 2008.

____. Progressive resistance training improves gait initiation in individuals with Parkinson's disease. **Gait & posture**, v. 35, n. 4, p. 669–73, abr. 2012.

HAYDUK-COSTA, G.; DRUMMOND, N. M.; CARLSEN, A. N. Anodal tDCS over SMA decreases the probability of withholding an anticipated action. **Behavioural Brain Research**, v. 257, p. 208–214, 2013.

HERNÁN, M. A. *et al.* A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. **Annals of Neurology**, v. 52, n. 3, p. 276–284, 2002.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. **Neurology**, v. 57, n. 10 Suppl 3, p. S11-26, nov. 2001.

HONG, M.; PERLMUTTER, J. S.; EARHART, G. M. Enhancement of Rigidity in Parkinson ' s Disease with Activation. **Society**, v. 22, n. 8, p. 1164–1168, 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, neurosurgery, and psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181–4, mar. 1992.

ITO, T.; AZUMA, T.; YAMASHITA, N. Anticipatory control in the initiation of a single step under biomechanical constraints in humans. **Neuroscience Letters**, v. 352, n. 3, p. 207–210, 2003.

JACOBS. *et al.* The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 164, n. 2, p. 877–885, 2009.

JACOBS, J. V. *et al.* Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. **Experimental Neurology**, v. 215, n. 2, p. 334–341, 2009.

JANKOVIC, J. Parkinson ' s disease : clinical features and diagnosis. n. 1957, p. 368–376, 2008.

JENKINS, I. H. *et al.* Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. **Annals of neurology**, v. 32, n. 6, p. 749–57, dez. 1992.

JÖBGES, E. M. *et al.* Clinical relevance of rehabilitation programs for patients with idiopathic Parkinson syndrome. II: Symptom-specific therapeutic approaches. **Parkinsonism & related disorders**, v. 13, n. 4, p. 203–13, maio 2007.

JURI, C.; RODRIGUEZ-OROZ, M.; OBESO, J. A. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 289, n. 1–2, p. 60–65, fev. 2010.

KANDEL, E. R. *et al.* Núcleos da Base. *In*: MCGRAW-HILL (Ed.). . **Princípios de Neurociência**. 5. ed. [s.l: s.n.]. p. 1544.

KANG, G. A *et al.* Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 20, n. 9, p. 1133–42, 2005.

KAPTEYN, T. S. *et al.* Standardization in platform stabilometry being a part of posturography. **Agressologie: revue internationale de physio-biologie et de pharmacologie appliquees aux effets de l'agression**, v. 24, n. 7, p. 321–6, jun. 1983.

KASKI, D.; ALLUM, J. H.; *et al.* Neuroscience Letters Applying anodal tDCS during tango dancing in a patient with Parkinson ' s disease. **Neuroscience Letters**, v. 568, p. 39–43, 2014.

KASKI, D.; DOMINGUEZ, R.; *et al.* Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. **Clinical Rehabilitation**, v. 28, n. 11, p. 1115–1124, nov. 2014.

KESSLER, S. K. *et al.* Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 2, p. 155–162, abr. 2012.

KEUS, S. H. J. *et al.* Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. **Movement Disorders**, v. 22, n. 4, p. 451–460, 15 mar. 2007.

KEUS, S. H. J. *et al.* Parkinsonism and Related Disorders Clinimetric analyses of the Modified Parkinson Activity Scale. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 15, n. 4, p. 263–269, 2009.

KLOCKGETHER, T. Parkinson's disease: Clinical aspects. **Cell and Tissue Research**, v. 318, n. 1, p. 115–120, 2004.

KOCH, G. *et al.* rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. **Neurology**, v. 65, n. 4, p. 623–5, 23 ago. 2005.

KUNZE, T. *et al.* Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: A large-scale brain network modeling study. **NeuroImage**, v. 140, p. 174–87, 15 out. 2016.

LANGSTON, J. W. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the Iceberg. **Annals of Neurology**, v. 59, n. 4, p. 591–596, 2006.

LATASH, M. L.; ARUIN, A. S.; *et al.* Feedforward postural adjustments in a simple two-joint synergy in patients with Parkinson's disease. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Electromyography**, v. 97, n. 2, p. 77–89, 1995.

LATASH, M. L.; ARUIN, A. S.; *et al.* Anticipatory postural adjustments during self inflicted and predictable perturbations in Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 58, n. 3, p. 326–334, 1995.

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**, v. 636, p. 165–169, 1 jan. 2017.

LEDDY, A. L.; CROWNER, B. E.; EARHART, G. M. Utility of the Mini-BESTest, BESTest, and BESTest Sections for Balance Assessments in Individuals With Parkinson Disease. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, v. 35, n. 2, p. 90–97, jun. 2011.

LEE, R. G. *et al.* Preparatory postural adjustments in parkinsonian patients with postural instability. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 22, n. 2, p. 126–135, 1995.

LEFAUCHEUR, J.-P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clinical Neurophysiology**, 2016.

_____. A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005-2016). **Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology**, v. 46, n. 6, p. 319–398, dez. 2016.

LI, X. *et al.* Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: A. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, 2015.

LIN, C.; CREATH, R. A.; ROGERS, M. W. Variability of Anticipatory Postural

Adjustments During Gait Initiation in Individuals With Parkinson Disease. **Journal of neurologic physical therapy : JNPT**, v. 40, n. 1, p. 40–6, jan. 2016.

LIU, W. *et al.* Bilateral subthalamic stimulation improves gait initiation in patients with Parkinson's disease. **Gait & Posture**, v. 23, n. 4, p. 492–498, jun. 2006.

LUDWIG, J. *et al.* Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. p. 742–745, 2007.

MAELE-FABRY, G. VAN *et al.* Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Environment International**, v. 46, p. 30–43, 2012.

MALOUIN, F. *et al.* Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: A PET study. **Human Brain Mapping**, v. 19, n. 1, p. 47–62, 2003.

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.

____. Mild Cognitive Impairment in Parkinson ' s Disease Is Improved by Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Physical Therapy. v. 0, n. 0, p. 1–10, 2016.

MARTIN, M. *et al.* Gait initiation in community-dwelling adults with Parkinson disease: Comparison with older and younger adults without the disease. **Physical Therapy**, v. 82, n. 6, p. 566–577, 2002.

MARTINEZ-MARTIN, P. *et al.* Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; Study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. **Movement Disorders**, v. 22, n. 11, p. 1623–1629, 15 ago. 2007.

MASSION, J. Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. **Progress in neurobiology**, v. 38, n. 1, p. 35–56, jan. 1992.

____. Acquisition of anticipatory postural adjustments in a bimanual load-lifting task: Normal and pathological aspects. **Experimental Brain Research**, v. 128, n. 1–2, p. 229–235, 1999.

MDS, T. *et al.* State of the Art Review The Unified Parkinson ' s Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. **Society**, v. 18, n. 7, p. 738–750, 2003.

MILLE, M.-L. *et al.* Short-Term Effects of Posture-Assisted Step Training on Rapid Step Initiation in Parkinson's Disease. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, v. 33, n. 2, p. 88–95, jun. 2009.

MILLE, M. L. *et al.* Acute effects of a lateral postural assist on voluntary step initiation in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 22, n. 1, p. 20–27, 2007.

MORRELL, F.; JASPER, H. H. Electrographic studies of the formation of temporary connections in the brain. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 8, n. 2, p. 201–15, maio 1956.

MORRIS, M. E. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. **Physical therapy**, v. 80, n. 6, p. 578–97, jun. 2000.

MORRIS, M. E.; IANSEK, R.; GALNA, B. Gait festination and freezing in Parkinson's

disease: Pathogenesis and rehabilitation. **Movement Disorders**, v. 23, n. SUPPL. 2, 2008.

NEUMANN, DONALD A. Cinesiologia da marcha. *In*: ELSEVIER (Ed.). . **Cinesiologia do aparelho musculoesquelético fundamentos para reabilitação**. 2. ed. [s.l.: s.n.]. .

NIEUWBOER, A. *et al.* Development of an activity scale for individuals with advanced Parkinson disease: reliability and “on-off” variability. **Physical therapy**, v. 80, n. 11, p. 1087–96, nov. 2000.

NITSCHKE, M. A. *et al.* Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. **Supplements to Clinical neurophysiology**, v. 56, n. C, p. 255–76, 2003.

____. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. **European Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 6, p. 1651–1657, 2006.

____. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, 2008.

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, n. 2000, p. 633–639, 2000.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, v. 57, n. 10, p. 1899–1901, 2001.

NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Transcranial direct current stimulation - Update 2011. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 29, n. 6, p. 463–492, 2011.

NOYCE, A. J. *et al.* Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. **Annals of Neurology**, v. 72, n. 6, p. 893–901, 2012.

OSTROSKY-SOLIS, F. Neuropsychological characteristics of Parkinson’s disease. **Revista de neurologia**, v. 30, n. 8, p. 788–96, 2000.

PAHAPILL, P. A.; LOZANO, A M. The pedunclopontine nucleus and Parkinson’s disease. **Brain : a journal of neurology**, v. 123 (Pt 9, p. 1767–1783, 2000.

PAHWA, R.; LYONS, K. E. Early Diagnosis of Parkinson ’ s Disease : Recommendations From Diagnostic Clinical Guidelines. **Am J Manag.Care**, v. 16, n. March, p. S94–S99, 2010.

PAPEN, M. VON *et al.* The effects of 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS on gait kinematics in Parkinson’s disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 121, n. 7, p. 743–754, 23 jul. 2014.

PASCUAL-LEONE, A. *et al.* Akinesia in Parkinson’s disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. **Neurology**, v. 44, n. 5, p. 884–91, maio 1994.

PASCUAL-LEONE, A. *et al.* Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. **Neuropsychologia**, v. 37, n. 2, p. 207–17, fev. 1999.

- PATEL, N.; JANKOVIC, J.; HALLETT, M. Sensory aspects of movement disorders. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 1, p. 100–112, 2014.
- PEPPE, A. *et al.* Gait & Posture Deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmentum and subthalamic nucleus : Effects on gait in Parkinson ' s disease. **Gait & Posture**, v. 32, n. 4, p. 512–518, 2010.
- PETERCHEV, A. V. *et al.* Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 4, p. 435–453, out. 2012.
- PLOTNIK, M.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J. M. Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 80, n. 3, p. 347–50, mar. 2009.
- ROBERTSON, D. G. E.; GRAHAM, E. C.; WHITTLESEY, S. (SANDY) N. Forces and their measurement. *In: Research Methods in Biomechanics*. 2. ed. [s.l: s.n.]. p. 73–102.
- ROCCHI, L. *et al.* Step initiation in Parkinson's disease: influence of initial stance conditions. **Neuroscience letters**, v. 406, n. 1–2, p. 128–32, 2 out. 2006.
- ____. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease. **Journal of Neurosurgery**, v. 117, n. 6, p. 1141–1149, dez. 2012.
- ROCHESTER, L. *et al.* Evidence for motor learning in Parkinson's disease: Acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. **Brain Research**, v. 1319, p. 103–111, 2010.
- RODRIGUEZ-OROZ, M. C. *et al.* Initial clinical manifestations of Parkinson ' s disease : features and pathophysiological mechanisms. v. 8, n. December, p. 1128–1139, 2009.
- RODRIGUEZ-OROZ, M. C. *et al.* Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 12, p. 1128–1139, dez. 2009.
- ROGERS, M. W. *et al.* Perturbations of ground support alter posture and locomotion coupling during step initiation in Parkinson's disease. **Experimental Brain Research**, v. 208, n. 4, p. 557–567, 2011.
- ROGERS, M. W. *et al.* Postural preparation prior to stepping in patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurophysiology**, v. 106, n. 2, p. 915–924, 2011.
- ROSIN, R.; TOPKA, H.; DICHGANS, J. Gait initiation in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 12, n. 5, p. 682–90, set. 1997.
- RUBENIS, J. A rehabilitational approach to the management of Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 13, n. SUPPL. 3, p. 495–497, 2007.
- RUHE, A.; FEJER, R.; WALKER, B. The test-retest reliability of centre of pressure measures in bipedal static task conditions - A systematic review of the literature. **Gait and Posture**, v. 32, n. 4, p. 436–445, 2010.

SABATINI, U. *et al.* Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. **Brain : a journal of neurology**, v. 123 (Pt 2, n. 2, p. 394–403, fev. 2000.

SCHABRUN, S. M.; LAMONT, R. M.; BRAUER, S. G. Transcranial direct current stimulation to enhance dual-task gait training in Parkinson's disease: A pilot RCT. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, p. 1–14, 2016.

SCHAPIRA, A. H. V. Etiology of Parkinson's disease. **Neurology**, v. 66, n. 10 Suppl 4, p. S10-23, 23 maio 2006.

SCHLENSTEDT, C. *et al.* Anticipatory Postural Adjustment During Self-Initiated, Cued, and Compensatory Stepping in Healthy Older Adults and Patients With Parkinson Disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, p. 29, 2017.

SCHRAG, A.; SAUERBIER, A.; CHAUDHURI, K. R. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 11, p. 1490–1504, 2015.

SHIBLEY, R. *et al.* Quality of life in Parkinson's disease: The relative importance of the symptoms. **Movement Disorders**, v. 23, n. 10, p. 1428–1434, 2008.

SHIMAMOTO, H. *et al.* Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. **Journal of neurology**, v. 248 Suppl, p. III48-52, 2001.

SIDEROWF, A.; STERN, M. Update on Parkinson disease. **Annals of internal medicine**, v. 138, n. 8, p. 651–8, 15 abr. 2003.

SIEBNER, H. R. *et al.* Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 178, n. 2, p. 91–94, 2000.

SMANIA, N. *et al.* Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 24, n. 9, p. 826–834, 2010.

SOUZA, C. F. M. *et al.* A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. **Rev Neurocienc**, v. 19, n. 4, p. 718–723, 2011.

STAGG, C. J. *et al.* Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 16, p. 5202–5206, 2009.

STEIGER, M. J.; THOMPSON, P. D.; MARSDEN, C. D. Disordered axial movement in Parkinson's disease. **J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry**, v. 61, n. 6, p. 645–648, 1996.

TAYLOR, K. S. M. *et al.* Screening for undiagnosed parkinsonism in people aged 65 years and over in the community. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 12, n. 2, p. 79–85, 2006.

TEIXEIRA, T. *et al.* Randomized controlled trial protocol: balance training with rhythmical cues to improve and maintain balance control in Parkinson's disease. **BMC Neurology**, v. 15, n. 1, p. 162, 2015.

THOMAS, B.; FLINT BEAL, M. Parkinson's disease. **Human Molecular Genetics**,

v. 16, n. R2, p. 183–194, 2007.

TOMLINSON, C. L. *et al.* Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *In: TOMLINSON, C. L. (Ed.). . Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012. .

TOTH, C.; RAJPUT, M.; RAJPUT, A. H. Anomalies of asymmetry of clinical signs in parkinsonism. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 19, n. 2, p. 151–7, fev. 2004.

VALENTINO, F. *et al.* Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study. **Movement Disorders**, v. 29, n. 8, p. 1064–1069, jul. 2014.

VALLABHAJOSULA, S. *et al.* Age and Parkinson's disease related kinematic alterations during multi-directional gait initiation. **Gait & posture**, v. 37, n. 2, p. 280–6, fev. 2013.

VANCE, D. E.; FAZELI, P. L.; CODY, S. L.; BELL, T. R.; POPE, C. N. A Description and Critical Analysis of the Therapeutic Uses of Transcranial Direct Current Stimulation: Implications for Clinical Practice and Research. **Nursing (Auckland, N.Z.)**, v. 6, n. 7, p. 23–31, 18 jul. 2016.

____. A description and critical analysis of the therapeutic uses of transcranial direct current stimulation: implications for clinical practice and research. **Nursing: Research and Reviews**, v. Volume 6, n. 10, p. 23–31, 18 set. 2016.

VAUGOYEAU, M. *et al.* Coordination of axial rotation and step execution: deficits in Parkinson's disease. **Gait & posture**, v. 18, n. 3, p. 150–7, dez. 2003.

VEGA, D. M. P.; COSTA, M. L. G. DA. Estimulación Transcraeal de Corriente Directa en Parkinson - Revisión Sistemática. v. 21, n. 3, p. 356–363, 2013.

VERHEYDEN, G. *et al.* Immediate effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and functional mobility in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 28, n. 14, p. 2040–2041, dez. 2013.

VIALLET, F. *et al.* Coordination between posture and movement in a bimanual load lifting task: putative role of a medial frontal region including the supplementary motor area. **Experimental Brain Research**, v. 88, n. 3, p. 674–684, 1992.

VISSER, J. E. *et al.* The clinical utility of posturography. **Clinical Neurophysiology**, v. 119, n. 11, p. 2424–2436, nov. 2008.

VOLLMANN, H. *et al.* Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over supplementary motor area (SMA) but not pre-SMA promotes short-term visuomotor learning. **Brain Stimulation**, v. 6, n. 2, p. 101–107, 2013.

WAGNER, T.; VALERO-CABRE, A.; PASCUAL-LEONE, A. Noninvasive Human Brain Stimulation. **Annual Review of Biomedical Engineering**, v. 9, n. 1, p. 527–565, 2007.

WASSERMANN, E. M. *et al.* Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. **Neuroscience Letters**, v. 250, n. 3, p. 141–144, 1998.

WEISS, P. H.; HERZOG, J. Subthalamic Nucleus Stimulation Improves Parkinsonian

Gait via Brainstem Locomotor Centers. v. 0, n. 0, p. 1–5, 2015.

WICHMANN, T. *et al.* Milestones in Research on the Pathophysiology of Parkinson's Disease. v. 26, n. 6, p. 1032–1041, 2011.

WINTER, D. Human balance and posture control during standing and walking. **Gait & Posture**, v. 3, n. 4, p. 193–214, dez. 1995.

WIRDEFELDT, K. *et al.* Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. **European Journal of Epidemiology, suppl. Supplement**, v. 26, p. S1-58, 2011.

ZHANG, X. *et al.* Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a treatment for major depression during pregnancy. **Archives of Women's Mental Health**, v. 13, n. 4, p. 369–370, 2010.

ZIEMANN, U. *et al.* Consensus: Motor cortex plasticity protocols. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 164–182, 2008.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DP é uma doença que cursa com degeneração dos neurônios dopaminérgicos acarretando em sinais e sintomas sensoriomotores. Os sinais e sintomas da DP acarretam modificações na atividade de vida diária do indivíduo e de seus familiares. Contudo, o uso de abordagens tanto medicamentosa quanto fisioterapêuticas, cirúrgicas e até mesmo a neuromodulação podem agir de forma a melhorar as complicações da doença. No estudo, o uso da ETCC anódica sobre a AMS parece aumentar a duração dos APAs antes da iniciação da marcha, mas não os sintomas clínicos da DP motora. Embora uma mostra maior precise ser testada para confirmar esses achados.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKKAL, D.; DUM, R. P.; STRICK, P. L. Supplementary Motor Area and Presupplementary Motor Area: Targets of Basal Ganglia and Cerebellar Output. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 40, p. 10659–10673, 2007.

ALBIN, R. L.; YOUNG, A. B.; PENNEY, J. B. The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. **Trends in Neurosciences**, v. 18, n. 2, p. 63–64, 1995.

AMANO, S.; ROEMMICH, R. T.; *et al.* Ambulation and Parkinson Disease. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, v. 24, n. 2, p. 371–392, maio 2013.

AMANO, S.; NOCERA, J. R.; *et al.* The effect of Tai Chi exercise on gait initiation and gait performance in persons with Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 19, n. 11, p. 955–960, nov. 2013.

AMANO, S. *et al.* Discriminating features of gait performance in progressive supranuclear palsy. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 21, n. 8, p. 888–893, 2015.

APARICIO, P.; DIEDRICHSEN, J.; IVRY, R. B. Effects of focal basal ganglia lesions on timing and force control. **Brain and Cognition**, v. 58, n. 1, p. 62–74, 2005.

ASHBURN, A. *et al.* A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease : characteristics ... **Age and Ageing**, v. 30, n. 1, p. 47–52, 2001.

BARTELS, A. L.; LEENDERS, K. L. Special issue : Original article Parkinson's disease : The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. **CORTEX**, v. 45, n. 8, p. 915–921, 2009.

BEISKE, A. G. *et al.* Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. **Pain**,

v. 141, n. 1–2, p. 173–177, 2009.

BENABID, A. L. *et al.* Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. **Acta neurochirurgica. Supplementum**, v. 58, p. 39–44, 1993.

BENNINGER, D. H. *et al.* Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 81, n. 10, p. 1105–1111, 1 out. 2010.

BERARDELLI, A *et al.* Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. **Brain : a journal of neurology**, v. 124, n. Pt 11, p. 2131–2146, 2001.

BEUTER, A.; MODOLO, J. Delayed and lasting effects of deep brain stimulation on locomotion in Parkinson's disease. **Chaos**, v. 19, n. 2, p. 0–10, 2009.

BIZZO, G. *et al.* Specifications for building a vertical force platform designed for clinical stabilometry. **Medical & biological engineering & computing**, v. 23, n. 5, p. 474–6, set. 1985.

BLASZCZYK, J. W. *et al.* Effect of ageing and vision on limb load asymmetry during quiet stance. **Journal of Biomechanics**, v. 33, n. 10, p. 1243–1248, 2000.

BLEUSE, S. *et al.* Anticipatory postural adjustments associated with arm movement in Parkinson's disease: a biomechanical analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 8, p. 881–887, 2008.

BLOEM, B. *et al.* Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. **Journal of neurology**, v. 248, n. 11, p. 950–8, nov. 2001.

BLOEM, B. R. *et al.* Falls in the elderly. I. Identification of risk factors. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 113, n. 10, p. 352–62, 15 maio 2001.

BLOEM, B. R. *et al.* Falls and freezing of Gait in Parkinson's disease: A review of two interconnected, episodic phenomena. **Movement Disorders**, v. 19, n. 8, p. 871–884, 2004.

BOLZONI, F. *et al.* Transcranial direct current stimulation of SMA modulates anticipatory postural adjustments without affecting the primary movement. **Behavioural Brain Research**, v. 291, p. 407–413, set. 2015.

BOONSTRA, T. A. *et al.* Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. **Current opinion in neurology**, v. 21, n. 4, p. 461–471, 2008.

BORRIONE, P. *et al.* Effects of physical activity in Parkinson's disease: A new tool for rehabilitation. **World journal of methodology**, v. 4, n. 3, p. 133–43, 26 set. 2014.

BRAAK, H.; BRAAK, E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 247, n. S2, p. II3-II10, 2000.

BRENIÈRE, Y.; DO, M. C. Control of gait initiation. **Journal of motor behavior**, v. 23, n. 4, p. 235–240, dez. 1991.

BROEN, M. P. G. *et al.* Prevalence of pain in Parkinson's disease: A systematic review using the modified QUADAS tool. **Movement Disorders**, v. 27, n. 4, p. 480–484, 2012.

BROUSSOLLE, E. *et al.* Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. **Movement Disorders**, v. 22, n. 7, p. 909–914, 2007.

BRUNONI, A. R. *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 35, n. 1, p. 96–101, 2011.

BRUNONI, A. R. *et al.* A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 8, p. 1133–45, set. 2011.

____. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain stimulation**, v. 5, n. 3, p. 175–95, jul. 2012.

BURLEIGH-JACOBS, A. *et al.* Step initiation in Parkinson's disease: Influence of levodopa and external sensory triggers. **Movement Disorders**, v. 12, n. 2, p. 206–215, 1997.

CHANG, W. H. *et al.* Effect of Dual-mode and Dual-site Non-invasive Brain Stimulation on Freezing of Gait in Patients with Parkinson's Disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2017.

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.

CHUNG, C. L.; MAK, M. K. Y. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Brain stimulation**, v. 9, n. 4, p. 475–87, jul. 2016.

COHEN, R. G.; NUTT, J. G.; HORAK, F. B. Errors in Postural Preparation Lead to Increased Choice Reaction Times for Step Initiation in Older Adults. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 66A, n. 6, p. 705–713, 1 jun. 2011.

COSTA-RIBEIRO, A. *et al.* Dopamine-independent effects of combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson's disease. **Journal of Rehabilitation Medicine**, 2016.

____. Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial. **Developmental Neurorehabilitation**, v. 8423, n. February, p. 1–8, 2017.

COSTA, F. H. D. R. *et al.* Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 8, p. 617–620, 2012.

CRENNA, P. *et al.* **The initiation of gait in Parkinson's disease**. [s.l.] Academic Press Limited, 1990.

DELVAL, A. *et al.* Differences in anticipatory postural adjustments between self-generated and triggered gait initiation in 20 healthy subjects]. **Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology**, v. 35, n. 5–6, p. 180–90, 2006.

DELVAL, A.; TARD, C.; DEFEBVRE, L. Why we should study gait initiation in Parkinson's disease. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, v. 44, n. 1, p. 69–76, jan. 2014.

DEMAAGD, G.; PHILIP, A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. **P & T : a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 40, n. 8, p. 504–32, ago. 2015.

DENNISON, A. C. *et al.* Falling in Parkinson disease: identifying and prioritizing risk factors in recurrent fallers. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 86, n. 8, p. 621–32, ago. 2007.

DIENER, H. C. *et al.* Associated postural adjustments with body movement in normal subjects and patients with parkinsonism and cerebellar disease. **Revue neurologique**, v. 146, n. 10, p. 555–63, 1990.

DORUK, D. *et al.* Neuroscience Letters Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. **Neuroscience Letters**, v. 582, p. 27–31, 2014.

DUARTE, M.; FREITAS, S. M. S. F. Revisão sobre posturografia baseada em plataforma de força para avaliação do equilíbrio. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 14, n. 3, p. 183–192, jun. 2010.

EBERSBACH, G. *et al.* Clinical syndromes: Parkinsonian gait. **Movement Disorders**, v. 28, n. 11, p. 1552–1559, 2013.

ELBLE, R. J. *et al.* The initiation of normal walking. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 9, n. 2, p. 139–146, 1994.

ELSNER, B. *et al.* Transcranial direct current stimulation for improving idiopathic Parkinson's syndrome. An abridged version of a Cochrane review. **European journal of physical and rehabilitation medicine**, n. December, p. 902–906, 2016.

FERRUCCI, R. *et al.* Cerebellar and Motor Cortical Transcranial Stimulation Decrease Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. **The Cerebellum**, v. 15, n. 1, p. 43–47, 5 fev. 2016.

FISHMAN, P. S.; OYLER, G. A. Significance of the parkin gene and protein in understanding Parkinson's disease. **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 2, n. 4, p. 296–302, 2002.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189–98, nov. 1975.

FORNO, L. S. Neuropathology of Parkinson's disease. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 55, n. 3, p. 259–72, mar. 1996.

FREED, C. R. *et al.* Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. **The New England journal of medicine**, v. 344, n. 10, p. 710–9, 8 mar. 2001.

FREGNI, F. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. 12, p. 1614–1623, 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, out. 2006.

____. Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 69, n. 1, p. 32–40, jan. 2008.

FREGNI, F. *et al.* Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. **Clin Res Regul Aff.**, v. 32, n. 1, p. 22–35, 2016.

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

GANTCHEV, N. *et al.* Impairment of posturo-kinetic co-ordination during initiation of forward oriented stepping movements in parkinsonian patients. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Electromyography and Motor Control**, v. 101, n. 2, p. 110–120, 1996.

GOETZ, C. G. *et al.* Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. v. 23, n. 15, p. 2129–2170, 2008.

GOLDENBERG, M. M. Medical management of Parkinson's disease. **P & T : a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 33, n. 10, p. 590–606, 2008.

GOLDMAN, J. G.; POSTUMA, R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. v. 27, n. 4, p. 434–441, 2014.

GOODWIN, V. A. *et al.* An exercise intervention to prevent falls in people with Parkinson's disease: a pragmatic randomised controlled trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 82, n. 11, p. 1232–1238, 2011.

GRABLI, D. *et al.* Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 83, n. 10, p. 979–985, out. 2012.

GRILLNER, S. *et al.* Neural bases of goal-directed locomotion in vertebrates—An overview. **Brain Research Reviews**, v. 57, n. 1, p. 2–12, jan. 2008.

GURFINKEL', V. S.; EL'NER, A. M. Participation of the secondary motor area of the frontal lobe of the brain in organizing postural components of human voluntary movement. **Neirofiziologija = Neurophysiology**, v. 20, n. 1, p. 7–15, 1988.

HALLIDAY *et al.* The initiation of gait in young, elderly, and Parkinson's disease subjects. **Gait & posture**, v. 8, n. 1, p. 8–14, 1 ago. 1998.

HANAKAWA, T.; KATSUMI, Y.; *et al.* Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. **Brain**, v. 122, p. 1271–1282, 1999.

HANAKAWA, T.; FUKUYAMA, H.; *et al.* Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. **Annals of neurology**, v. 45, n. 3, p. 329–36, mar. 1999.

HASS, C. J. *et al.* The influence of Tai Chi training on the center of pressure trajectory during gait initiation in older adults. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 85, n. 10, p. 1593–1598, 2004.

____. Gait initiation and dynamic balance control in Parkinson's disease. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 86, n. 11, p. 2172–6, nov. 2005.

____. Gait initiation in older adults with postural instability. **Clinical Biomechanics**, v. 23, n. 6, p. 743–753, 2008.

____. Progressive resistance training improves gait initiation in individuals with Parkinson's disease. **Gait & posture**, v. 35, n. 4, p. 669–73, abr. 2012.

HAYDUK-COSTA, G.; DRUMMOND, N. M.; CARLSEN, A. N. Anodal tDCS over SMA decreases the probability of withholding an anticipated action. **Behavioural Brain Research**, v. 257, p. 208–214, 2013.

HERNÁN, M. A. *et al.* A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. **Annals of Neurology**, v. 52, n. 3, p. 276–284, 2002.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. **Neurology**, v. 57, n. 10 Suppl 3, p. S11-26, nov. 2001.

HONG, M.; PERLMUTTER, J. S.; EARHART, G. M. Enhancement of Rigidity in Parkinson's Disease with Activation. **Society**, v. 22, n. 8, p. 1164–1168, 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, neurosurgery, and psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181–4, mar. 1992.

ITO, T.; AZUMA, T.; YAMASHITA, N. Anticipatory control in the initiation of a single step under biomechanical constraints in humans. **Neuroscience Letters**, v. 352, n. 3, p. 207–210, 2003.

JACOBS. *et al.* The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without

Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 164, n. 2, p. 877–885, 2009.

JACOBS, J. V. *et al.* Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. **Experimental Neurology**, v. 215, n. 2, p. 334–341, 2009.

JANKOVIC, J. Parkinson ' s disease : clinical features and diagnosis. n. 1957, p. 368–376, 2008.

JENKINS, I. H. *et al.* Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. **Annals of neurology**, v. 32, n. 6, p. 749–57, dez. 1992.

JÖBGES, E. M. *et al.* Clinical relevance of rehabilitation programs for patients with idiopathic Parkinson syndrome. II: Symptom-specific therapeutic approaches. **Parkinsonism & related disorders**, v. 13, n. 4, p. 203–13, maio 2007.

JURI, C.; RODRIGUEZ-OROZ, M.; OBESO, J. A. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 289, n. 1–2, p. 60–65, fev. 2010.

KANDEL, E. R. *et al.* Núcleos da Base. *In*: MCGRAW-HILL (Ed.). . **Princípios de Neurociência**. 5. ed. [s.l: s.n.]. p. 1544.

KANG, G. A *et al.* Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 20, n. 9, p. 1133–42, 2005.

KAPTEYN, T. S. *et al.* Standardization in platform stabilometry being a part of posturography. **Agressologie: revue internationale de physio-biologie et de pharmacologie appliquees aux effets de l'agression**, v. 24, n. 7, p. 321–6, jun. 1983.

KASKI, D.; ALLUM, J. H.; *et al.* Neuroscience Letters Applying anodal tDCS during tango dancing in a patient with Parkinson ' s disease. **Neuroscience Letters**, v. 568, p. 39–43, 2014.

KASKI, D.; DOMINGUEZ, R.; *et al.* Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. **Clinical Rehabilitation**, v. 28, n. 11, p. 1115–1124, nov. 2014.

KESSLER, S. K. *et al.* Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 2, p. 155–162, abr. 2012.

KEUS, S. H. J. *et al.* Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. **Movement Disorders**, v. 22, n. 4, p. 451–460, 15 mar. 2007.

KEUS, S. H. J. *et al.* Parkinsonism and Related Disorders Clinimetric analyses of the Modified Parkinson Activity Scale. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 15, n. 4, p. 263–269, 2009.

KLOCKGETHER, T. Parkinson's disease: Clinical aspects. **Cell and Tissue Research**, v. 318, n. 1, p. 115–120, 2004.

KOCH, G. *et al.* rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. **Neurology**, v. 65, n. 4, p. 623–5, 23 ago. 2005.

KUNZE, T. *et al.* Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: A large-scale brain network modeling study. **NeuroImage**, v. 140, p. 174–87, 15 out. 2016.

LANGSTON, J. W. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the Iceberg. **Annals of Neurology**, v. 59, n. 4, p. 591–596, 2006.

LATASH, M. L.; ARUIN, A. S.; *et al.* Feedforward postural adjustments in a simple two-joint synergy in patients with Parkinson's disease. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Electromyography**, v. 97, n. 2, p. 77–89, 1995.

LATASH, M. L.; ARUIN, A. S.; *et al.* Anticipatory postural adjustments during self inflicted and predictable perturbations in Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 58, n. 3, p. 326–334, 1995.

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**, v. 636, p. 165–169, 1 jan. 2017.

LEDDY, A. L.; CROWNER, B. E.; EARHART, G. M. Utility of the Mini-BESTest, BESTest, and BESTest Sections for Balance Assessments in Individuals With Parkinson Disease. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, v. 35, n. 2, p. 90–97, jun. 2011.

LEE, R. G. *et al.* Preparatory postural adjustments in parkinsonian patients with postural instability. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 22, n. 2, p. 126–135, 1995.

LEFAUCHEUR, J.-P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). **Clinical Neurophysiology**, 2016.

____. A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005-2016). **Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology**, v. 46, n. 6, p. 319–398, dez. 2016.

LI, X. *et al.* Association between cigarette smoking and Parkinson ' s disease : A. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, 2015.

LIN, C.; CREATH, R. A.; ROGERS, M. W. Variability of Anticipatory Postural

Adjustments During Gait Initiation in Individuals With Parkinson Disease. **Journal of neurologic physical therapy : JNPT**, v. 40, n. 1, p. 40–6, jan. 2016.

LIU, W. *et al.* Bilateral subthalamic stimulation improves gait initiation in patients with Parkinson's disease. **Gait & Posture**, v. 23, n. 4, p. 492–498, jun. 2006.

LUDWIG, J. *et al.* Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. p. 742–745, 2007.

MAELE-FABRY, G. VAN *et al.* Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Environment International**, v. 46, p. 30–43, 2012.

MALOUIN, F. *et al.* Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: A PET study. **Human Brain Mapping**, v. 19, n. 1, p. 47–62, 2003.

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.

____. Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Is Improved by Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Physical Therapy. v. 0, n. 0, p. 1–10, 2016.

MARTIN, M. *et al.* Gait initiation in community-dwelling adults with Parkinson disease: Comparison with older and younger adults without the disease. **Physical Therapy**, v. 82, n. 6, p. 566–577, 2002.

MARTINEZ-MARTIN, P. *et al.* Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; Study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. **Movement Disorders**, v. 22, n. 11, p. 1623–1629, 15 ago. 2007.

MASSION, J. Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination.

Progress in neurobiology, v. 38, n. 1, p. 35–56, jan. 1992.

____. Acquisition of anticipatory postural adjustments in a bimanual load-lifting task: Normal and pathological aspects. **Experimental Brain Research**, v. 128, n. 1–2, p. 229–235, 1999.

MDS, T. *et al.* State of the Art Review The Unified Parkinson ' s Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. **Society**, v. 18, n. 7, p. 738–750, 2003.

MILLE, M.-L. *et al.* Short-Term Effects of Posture-Assisted Step Training on Rapid Step Initiation in Parkinson's Disease. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, v. 33, n. 2, p. 88–95, jun. 2009.

MILLE, M. L. *et al.* Acute effects of a lateral postural assist on voluntary step initiation in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 22, n. 1, p. 20–27, 2007.

MORRELL, F.; JASPER, H. H. Electrographic studies of the formation of temporary connections in the brain. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 8, n. 2, p. 201–15, maio 1956.

MORRIS, M. E. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. **Physical therapy**, v. 80, n. 6, p. 578–97, jun. 2000.

MORRIS, M. E.; IANSEK, R.; GALNA, B. Gait festination and freezing in Parkinson's disease: Pathogenesis and rehabilitation. **Movement Disorders**, v. 23, n. SUPPL. 2, 2008.

NEUMANN, DONALD A. Cinesiologia da marcha. *In*: ELSEVIER (Ed.). . **Cinesiologia do aparelho musculoesquelético fundamentos para reabilitação**. 2. ed. [s.l: s.n.]. .

NIEUWBOER, A. *et al.* Development of an activity scale for individuals with advanced

Parkinson disease: reliability and “on-off” variability. **Physical therapy**, v. 80, n. 11, p. 1087–96, nov. 2000.

NITSCHE, M. A. *et al.* Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. **Supplements to Clinical neurophysiology**, v. 56, n. C, p. 255–76, 2003.

____. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. **European Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 6, p. 1651–1657, 2006.

____. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, 2008.

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

NITSCHE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, v. 57, n. 10, p. 1899–1901, 2001.

NITSCHE, M. A.; PAULUS, W. Transcranial direct current stimulation - Update 2011. **Restorative Neurology and Neuroscience**, v. 29, n. 6, p. 463–492, 2011.

NOYCE, A. J. *et al.* Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. **Annals of Neurology**, v. 72, n. 6, p. 893–901, 2012.

OSTROSKY-SOLIS, F. Neuropsychological characteristics of Parkinson’s disease. **Revista de neurologia**, v. 30, n. 8, p. 788–96, 2000.

PAHAPILL, P. A; LOZANO, A M. The pedunclopontine nucleus and Parkinson’s

disease. **Brain : a journal of neurology**, v. 123 (Pt 9, p. 1767–1783, 2000.

PAHWA, R.; LYONS, K. E. Early Diagnosis of Parkinson ' s Disease : Recommendations From Diagnostic Clinical Guidelines. **Am J Manag.Care**, v. 16, n. March, p. S94–S99, 2010.

PAPEN, M. VON *et al.* The effects of 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS on gait kinematics in Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 121, n. 7, p. 743–754, 23 jul. 2014.

PASCUAL-LEONE, A. *et al.* Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. **Neurology**, v. 44, n. 5, p. 884–91, maio 1994.

PASCUAL-LEONE, A. *et al.* Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. **Neuropsychologia**, v. 37, n. 2, p. 207–17, fev. 1999.

PATEL, N.; JANKOVIC, J.; HALLETT, M. Sensory aspects of movement disorders. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 1, p. 100–112, 2014.

PEPPE, A. *et al.* Gait & Posture Deep brain stimulation of the pedunculo-pontine tegmentum and subthalamic nucleus : Effects on gait in Parkinson ' s disease. **Gait & Posture**, v. 32, n. 4, p. 512–518, 2010.

PETERCHEV, A. V. *et al.* Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices. **Brain Stimulation**, v. 5, n. 4, p. 435–453, out. 2012.

PLOTNIK, M.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J. M. Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 80, n. 3, p. 347–50, mar. 2009.

ROBERTSON, D. G. E.; GRAHAM, E. C.; WHITTLESEY, S. (SANDY) N. Forces and their measurement. *In: Research Methods in Biomechanics*. 2. ed. [s.l: s.n.]. p. 73–102.

ROCCHI, L. *et al.* Step initiation in Parkinson's disease: influence of initial stance conditions. **Neuroscience letters**, v. 406, n. 1–2, p. 128–32, 2 out. 2006.

____. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease. **Journal of Neurosurgery**, v. 117, n. 6, p. 1141–1149, dez. 2012.

ROCHESTER, L. *et al.* Evidence for motor learning in Parkinson's disease: Acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. **Brain Research**, v. 1319, p. 103–111, 2010.

RODRIGUEZ-OROZ, M. C. *et al.* Initial clinical manifestations of Parkinson ' s disease : features and pathophysiological mechanisms. v. 8, n. December, p. 1128–1139, 2009.

RODRIGUEZ-OROZ, M. C. *et al.* Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 12, p. 1128–1139, dez. 2009.

ROGERS, M. W. *et al.* Perturbations of ground support alter posture and locomotion coupling during step initiation in Parkinson's disease. **Experimental Brain Research**, v. 208, n. 4, p. 557–567, 2011.

ROGERS, M. W. *et al.* Postural preparation prior to stepping in patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurophysiology**, v. 106, n. 2, p. 915–924, 2011.

ROSIN, R.; TOPKA, H.; DICHGANS, J. Gait initiation in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 12, n.

5, p. 682–90, set. 1997.

RUBENIS, J. A rehabilitational approach to the management of Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 13, n. SUPPL. 3, p. 495–497, 2007.

RUHE, A.; FEJER, R.; WALKER, B. The test-retest reliability of centre of pressure measures in bipedal static task conditions - A systematic review of the literature. **Gait and Posture**, v. 32, n. 4, p. 436–445, 2010.

SABATINI, U. *et al.* Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. **Brain : a journal of neurology**, v. 123 (Pt 2, n. 2, p. 394–403, fev. 2000.

SCHABRUN, S. M.; LAMONT, R. M.; BRAUER, S. G. Transcranial direct current stimulation to enhance dual-task gait training in Parkinson's disease: A pilot RCT. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, p. 1–14, 2016.

SCHAPIRA, A. H. V. Etiology of Parkinson's disease. **Neurology**, v. 66, n. 10 Suppl 4, p. S10-23, 23 maio 2006.

SCHLENSTEDT, C. *et al.* Anticipatory Postural Adjustment During Self-Initiated, Cued, and Compensatory Stepping in Healthy Older Adults and Patients With Parkinson Disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, p. 29, 2017.

SCHRAG, A.; SAUERBIER, A.; CHAUDHURI, K. R. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 11, p. 1490–1504, 2015.

SHIBLEY, R. *et al.* Quality of life in Parkinson's disease: The relative importance of the symptoms. **Movement Disorders**, v. 23, n. 10, p. 1428–1434, 2008.

SHIMAMOTO, H. *et al.* Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial

magnetic stimulation in Parkinson's disease. **Journal of neurology**, v. 248 Suppl, p. III48-52, 2001.

SIDEROWF, A.; STERN, M. Update on Parkinson disease. **Annals of internal medicine**, v. 138, n. 8, p. 651–8, 15 abr. 2003.

SIEBNER, H. R. *et al.* Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 178, n. 2, p. 91–94, 2000.

SMANIA, N. *et al.* Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 24, n. 9, p. 826–834, 2010.

SOUZA, C. F. M. *et al.* A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. **Rev Neurocienc**, v. 19, n. 4, p. 718–723, 2011.

STAGG, C. J. *et al.* Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 16, p. 5202–5206, 2009.

STEIGER, M. J.; THOMPSON, P. D.; MARSDEN, C. D. Disordered axial movement in Parkinson's disease. **J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry**, v. 61, n. 6, p. 645–648, 1996.

TAYLOR, K. S. M. *et al.* Screening for undiagnosed parkinsonism in people aged 65 years and over in the community. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 12, n. 2, p. 79–85, 2006.

TEIXEIRA, T. *et al.* Randomized controlled trial protocol: balance training with rhythmical cues to improve and maintain balance control in Parkinson's disease. **BMC Neurology**, v. 15, n. 1, p. 162, 2015.

THOMAS, B.; FLINT BEAL, M. Parkinson's disease. **Human Molecular Genetics**, v. 16, n. R2, p. 183–194, 2007.

TOMLINSON, C. L. *et al.* Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *In*: TOMLINSON, C. L. (Ed.). . **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012. .

TOTH, C.; RAJPUT, M.; RAJPUT, A. H. Anomalies of asymmetry of clinical signs in parkinsonism. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 19, n. 2, p. 151–7, fev. 2004.

VALENTINO, F. *et al.* Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study. **Movement Disorders**, v. 29, n. 8, p. 1064–1069, jul. 2014.

VALLABHAJOSULA, S. *et al.* Age and Parkinson's disease related kinematic alterations during multi-directional gait initiation. **Gait & posture**, v. 37, n. 2, p. 280–6, fev. 2013.

VANCE, D. E.; FAZELI, P. L.; CODY, S. L.; BELL, T. R.; POPE, C. N. A Description and Critical Analysis of the Therapeutic Uses of Transcranial Direct Current Stimulation: Implications for Clinical Practice and Research. **Nursing (Auckland, N.Z.)**, v. 6, n. 7, p. 23–31, 18 jul. 2016.

____. A description and critical analysis of the therapeutic uses of transcranial direct current stimulation: implications for clinical practice and research. **Nursing: Research and Reviews**, v. Volume 6, n. 10, p. 23–31, 18 set. 2016.

VAUGOYEAU, M. *et al.* Coordination of axial rotation and step execution: deficits in Parkinson's disease. **Gait & posture**, v. 18, n. 3, p. 150–7, dez. 2003.

VEGA, D. M. P.; COSTA, M. L. G. DA. Estimulación Transcraneal de Corriente Directa en Parkinson - Revisión Sistemática. v. 21, n. 3, p. 356–363, 2013.

VERHEYDEN, G. *et al.* Immediate effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and functional mobility in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 28, n. 14, p. 2040–2041, dez. 2013.

VIALLET, F. *et al.* Coordination between posture and movement in a bimanual load lifting task: putative role of a medial frontal region including the supplementary motor area. **Experimental Brain Research**, v. 88, n. 3, p. 674–684, 1992.

VISSER, J. E. *et al.* The clinical utility of posturography. **Clinical Neurophysiology**, v. 119, n. 11, p. 2424–2436, nov. 2008.

VOLLMANN, H. *et al.* Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over supplementary motor area (SMA) but not pre-SMA promotes short-term visuomotor learning. **Brain Stimulation**, v. 6, n. 2, p. 101–107, 2013.

WAGNER, T.; VALERO-CABRE, A.; PASCUAL-LEONE, A. Noninvasive Human Brain Stimulation. **Annual Review of Biomedical Engineering**, v. 9, n. 1, p. 527–565, 2007.

WASSERMANN, E. M. *et al.* Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. **Neuroscience Letters**, v. 250, n. 3, p. 141–144, 1998.

WEISS, P. H.; HERZOG, J. Subthalamic Nucleus Stimulation Improves Parkinsonian Gait via Brainstem Locomotor Centers. v. 0, n. 0, p. 1–5, 2015.

WICHMANN, T. *et al.* Milestones in Research on the Pathophysiology of Parkinson's Disease. v. 26, n. 6, p. 1032–1041, 2011.

WINTER, D. Human balance and posture control during standing and walking. **Gait & Posture**, v. 3, n. 4, p. 193–214, dez. 1995.

WIRDEFELDT, K. *et al.* Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. **European Journal of Epidemiology, suppl. Supplement**, v. 26, p. S1-58, 2011.

ZHANG, X. *et al.* Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a treatment for major depression during pregnancy. **Archives of Women's Mental Health**, v. 13, n. 4, p. 369–370, 2010.

ZIEMANN, U. *et al.* Consensus: Motor cortex plasticity protocols. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 164–182, 2008.

ANEXO I

PARECER DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Abordagens fisioterapêuticas na Doença de Parkinson.

Pesquisador: Laura Alice Santos de Oliveira

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 29496514.2.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.581.167

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa trata-se de um estudo de intervenção/Experimental que apresenta uma proposta abrangente de investigação da intervenção fisioterapêutica em pacientes com doença de Parkinson.

O projeto está apresentado de forma clara, contendo o embasamento científico necessário para a realização da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar os efeitos de abordagens fisioterapêuticas na DP. O projeto delimita nove objetivos específicos a serem investigados por meio de delineamento único.

O objetivo está claro e em consonância com a literatura apresentada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram bem descritos no projeto e no TCLE atendendo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Há embasamento científico que justifique a pesquisa. No material e métodos existe explicação clara dos exames e testes que serão realizados, bem como a devida justificativa. Existe especificação do tamanho da amostra e justificativa do tamanho definido. Há critérios de inclusão

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)

Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@unisum.edu.br



Continuação do Parecer: 1.581.167

e exclusão bem definidos. A forma de recrutamento dos participantes está clara. Há análise crítica de risco/benefícios. Há explicitação de responsabilidade do pesquisador e da Instituição. Existem critérios para suspender a pesquisa. Há orçamento financeiro detalhado. O local de realização das várias etapas está em definido. Há compromisso de tornar público os resultados. Há esclarecimentos a cerca de valor de ressarcimento. Há garantia de acesso aos dados do pesquisador/instituição e forma de garantir a privacidade. O cronograma de execução está adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A folha de rosto está devidamente preenchida. Existe identificação do pesquisador responsável. O TCLE apresenta todos os elementos obrigatórios. A pesquisadora atendeu a solicitação do parecer anterior.

Recomendações:

Não há recomendação a fazer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_687935E1.pdf	01/06/2016 16:51:26		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_estudos_1_e_2_findos.docx	29/03/2016 15:43:27	Laura Alice Santos de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado	emenda_abordagens_ft_dp_29_03_2	29/03/2016	Laura Alice Santos	Aceito

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@unuam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.581.167

/ Brochura Investigador	016.docx	15:41:03	de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.assinada.pdf	31/03/2014 14:04:30		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 08 de Junho de 2016

Assinado por:
SUSANA ORTIZ COSTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@unisiam.edu.br

ANEXO II

HOEHN & YAHR (MODIFICADA)

ESTÁGIO 0: 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.

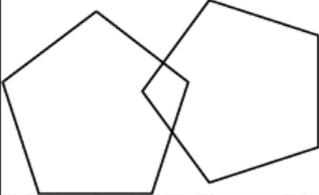
ESTÁGIO 4: Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer de pé sem ajuda.

ESTÁGIO 5: Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda.

ANEXO III

MINIEXAME DO ESTADO MENTAL (MINIMENTAL)

Quadro 1 – Miniexame do estado mental (MEEM)

Orientação temporal (5 pontos)	Qual a hora aproximada?
	Em que dia da semana estamos?
	Que dia do mês é hoje?
	Em que mês estamos?
	Em que ano estamos?
Orientação espacial (5 pontos)	Em que local estamos?
	Que local é este aqui?
	Em que bairro nós estamos ou qual é o endereço daqui?
	Em que cidade nós estamos?
	Em que estado nós estamos?
Registro (3 pontos)	Repetir: CARRO, VASO, TIJOLO
Atenção e cálculo (5 pontos)	Subtrair: $100-7 = 93-7 = 86-7 = 79-7 = 72-7 = 65$
Memória de evocação (3 pontos)	Quais os três objetos perguntados anteriormente?
Nomear 2 objetos (2 pontos)	Relógio e caneta
REPETIR (1 ponto)	“Nem aqui, nem ali, nem lá”
Comando de estágios (3 pontos)	Apanhe esta folha de papel com a mão direita, dobre-a ao meio e coloque-a no chão
Escrever uma frase completa (1 ponto)	Escrever uma frase que tenha sentido
Ler e executar (1 ponto)	Feche seus olhos
Copiar diagrama (1 ponto)	Copiar dois pentágonos com interseção 

Fonte: Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto JH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61(3B):777-81.

ANEXO IV

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Centro Universitário Augusto Motta

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

Projeto de Pesquisa: Abordagens fisioterapêuticas na Doença de Parkinson. Ft. Laura Alice Santos de Oliveira.

O (a) Sr (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa intitulada: “Abordagens fisioterapêuticas na Doença de Parkinson”. A pesquisa tem os seguintes objetivos:

(1). Avaliar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (eTCC) associada ao tratamento fisioterapêutico na Doença de Parkinson. A eTCC é uma corrente elétrica, aplicada no cérebro por meio de eletrodos que são colocados sobre o couro cabeludo. O cérebro é formado por circuitos elétricos e algumas áreas do cérebro tem seu funcionamento alterado devido à Doença de Parkinson, levando a alterações do movimento nesses pacientes. A eTCC parece ser capaz de influenciar as conexões elétricas do cérebro e, quando aplicada nestas áreas alteradas na Doença de Parkinson, teria a capacidade de melhorar seu desempenho motor. A eTCC é aplicada através de pequenos eletrodos de silicone que serão posicionados na sua cabeça. Os eletrodos serão fixados sobre o couro cabeludo envolvidos em uma espuma úmida com soro fisiológico usando faixas elásticas. A aplicação da corrente é normalmente indolor e o procedimento não é invasivo. A aplicação poderá ser interrompida a qualquer momento se você desejar.

(2). quantificar os efeitos do protocolo de tratamento com eTCC associado à fisioterapia convencional sobre o cérebro de pacientes com DP;

(3). avaliar se uma única sessão de eTCC poderia diminuir o quadro de dor e modificar o equilíbrio de indivíduos com Parkinson.

(4). por último, vamos estudar se o fato de um indivíduo ter pouca força nos músculos da coxa tem relação com a falta de equilíbrio.

Serão realizadas diferentes sessões de **tratamento** e de **avaliação**.

Primeiramente você será entrevistado para sabermos se você se encaixa no perfil de paciente que desejamos estudar. Em seguida, será avaliado (**Avaliação 1**) com testes para atividades (como a execução de movimentos e entrevistas sobre seu dia a dia), e para equilíbrio (com testes de movimentos como ficar em um pé só e subir alguns degraus) e o uso de uma plataforma de equilíbrio (um equipamento parecido com uma balança que avalia a oscilação corporal do indivíduo, sobre a qual você deverá ficar de pé por alguns minutos). Além disso serão medidas a velocidade e a cadência da marcha enquanto você anda por 10 metros e a cinemática da marcha (marcadores de borracha serão presos com fita isolante nas articulações das suas pernas e sua marcha será filmada). Também será realizado um teste de amplitude de movimento das articulações da sua perna no quadril, joelho e tornozelo (com uma régua chamada goniômetro). A qualidade de vida e a presença, qualidade e intensidade de dor serão avaliadas por meio de questionários. Finalmente será avaliada a força dos músculos da coxa. Para isso, você ficará sentado numa cadeira semelhante às de musculação e terá que levantar um peso. Serão colocados eletrodos no músculo da sua coxa e um eletrodo especial chamado célula de carga na sua perna, preso por um velcro. Você precisará raspar os

pelos da sua coxa para essa avaliação com um aparelho de barbear de uso individual que será fornecido por mim no dia do exame.

Em seguida você participará de 10 sessões de fisioterapia, com duração de 40 minutos, 3 vezes por semana, em grupo (**Tratamento 1**).

Ao final das 10 sessões, todas as avaliações serão repetidas com os mesmos testes citados acima (**Avaliação 2**). Além disso, você será submetido a um exame de ressonância magnética totalmente gratuito.

Em seguida, você receberá uma sessão de estimulação com ETCC real ou fictícia para avaliar se essa corrente modifica o grau de dor e o equilíbrio postural (**Tratamento 2**). A dor será avaliada através de um questionário e o equilíbrio através da plataforma de equilíbrio já mencionada acima (**Avaliação 3**).

Depois, você será admitido em um dos grupos de tratamento de forma aleatória, sem conhecimento de qual grupo você pertence durante a pesquisa (**Tratamento 3**). Os grupos de tratamento serão os seguintes:

Grupo I: Fisioterapia Convencional e eTCC real. Eletrodos serão colocados sobre seu couro cabeludo. A eTCC será aplicada por um período de 20 minutos. Para a aplicação de eTCC, você estará sentado em uma cadeira em um ambiente tranquilo. O aparelho será ligado, haverá um aumento gradativo da corrente até a quantidade considerada segura por vários trabalhos já realizados em outros países (1-2 mA). Depois, os eletrodos serão removidos e você fará uma sessão de tratamento com um fisioterapeuta por 40 minutos. Assim, serão 10 sessões, com duração total de 1h, 3 vezes por semana.

Grupo I: Fisioterapia convencional e eTCC não fictícia. Eletrodos serão colocados sobre seu couro cabeludo. A eTCC será aplicada somente por poucos segundos. Então, o aparelho será desligado e o posicionamento dos eletrodos será mantido por 20 minutos. Esta aplicação fictícia tem o objetivo de comparar os resultados deste grupo com o grupo que receberá a estimulação real. Depois, os eletrodos serão removidos e você fará uma sessão de tratamento com um fisioterapeuta por 40 minutos. Então serão 10 sessões, com duração total de 1h, 3 vezes por semana.

Ao final dessas 10 sessões, você será submetido a uma nova rodada de avaliações com os mesmos testes citados acima (**Avaliação 4**). Além disso, você será submetido a um novo exame de ressonância magnética totalmente gratuito.

Em seguida, você será submetido a mais 10 sessões de fisioterapia sem estimulação com a corrente, com duração de 40 minutos, 3 vezes por semana, em grupo (**Tratamento 4**).

No fim dessas sessões, você será novamente avaliado com todos os testes citados, exceto o exame de ressonância (**Avaliação 5**).

Um mês após o fim do estudo você será convidado a participar de uma nova sessão de avaliação que será repetida novamente após 3 meses (**Avaliação 6 e 7**). Essas avaliações serão compostas dos mesmos testes já citados, exceto o exame de ressonância.

Você não poderá participar desse estudo se possuir algum tipo de metal implantado no seu corpo, por exemplo, marca passo cardíaco, clips cirúrgicos intracranianos, fragmentos metálicos no corpo ou nos olhos, válvulas cardíacas, próteses metálicas ou de qualquer natureza ou implantes cocleares. Todos os itens estão mencionados no questionário de segurança que você preencherá na entrevista inicial.

Sua participação não é obrigatória e fica comprometido o respeito ao desejo de você não querer participar do estudo, mesmo depois de iniciada a sua participação.

Este trabalho não trará nenhum tipo de benefício financeiro e sua participação é puramente voluntária. As informações obtidas nessa pesquisa não serão associadas a identidade de nenhum dos participantes, respeitando assim o seu anonimato. Estas informações serão utilizadas para fins estatísticos e científicos em publicações de revistas, anais de eventos e congressos. Os resultados da pesquisa e dos exames serão de responsabilidade dos pesquisadores.

Todos os procedimentos serão realizados por um fisioterapeuta. É importante ressaltar, que embora sejam tomados todos os cuidados durante a realização da pesquisa, podem ocorrer episódios como cansaço, dificuldade para respirar, queda, resposta anormal da pressão arterial, vermelhidão no local onde estava o eletrodo de superfície, coceira, formigamento leve ou dor de cabeça. Em casos extremamente raros pode ocorrer crise convulsiva, por isso os participantes não podem ter implante metálico na cabeça, marca passo cardíaco ou episódio anterior de epilepsia. Caso algum dos sintomas ocorra, dispomos de profissionais habilitados para intervir nestas situações. Em casos de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa fica garantido o ressarcimento. A programação usada na estimulação elétrica não provoca lesão no sistema nervoso e pode ser usada sem riscos.

É importante saber que em qualquer fase do experimento você terá acesso à experimentadora responsável: Laura Alice Santos de Oliveira, que pode ser encontrada nestes telefones: (21) 99348-4107, ou no local da pesquisa. Caso você tenha alguma dúvida, entre em contato com o comitê de ética e pesquisa (CEP), localizado na Praça das Nações, 34, Bonsucesso – RJ (Prédio da Pós-Graduação), Tel.: (21) 3882-9752.

Eu garanto que os dados colhidos, serão mantidos em sigilo e você terá o direito de conhecer os resultados obtidos na pesquisa se assim desejar. Se você aceitar participar da pesquisa, não será compensado financeiramente, portanto, sinta-se livre para aceitar ou não participar deste experimento. Informamos ainda que a qualquer momento você poderá interromper sua participação, ou retirar seu consentimento, se sentir necessidade. Como experimentadora responsável, comprometo-me a utilizar os dados coletados nesta pesquisa, justificando a necessidade da utilização e o destino. Qualquer dúvida entre em contato com a experimentadora Laura Alice Santos de Oliveira.

Assinatura da experimentadora: _____

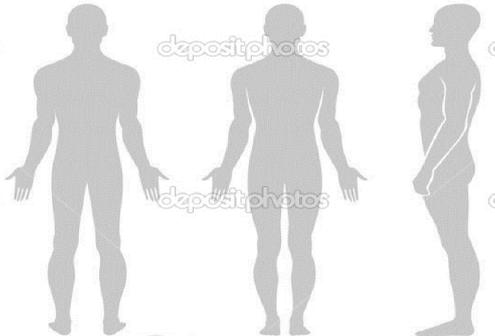
Declaro que estou suficientemente informado a respeito deste estudo cujo as informações eu li, ou foram lidas para mim. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos, seus efeitos, seus desconfortos e riscos. Ficou claro também que minha participação é voluntária e isenta de despesas. Estou ciente que poderei deixar de participar a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízo.

Sendo assim, eu _____
portador do RG: _____, residente à _____
Nº _____, complemento: _____, bairro: _____, cidade: _____,
estado _____, concordo em participar do projeto de pesquisa: Abordagens
fisioterapêuticas na Doença de Parkinson. Responsável: Ft. Laura Alice Santos de
Oliveira. Estou ciente que poderei deixar de participar a qualquer momento, sem
penalização ou prejuízo.

Assinatura do participante: _____

ANEXO V

FICHA DE ANAMNESE

Laboratório de Neurociências da Reabilitação – UNISUAM																																																																									
Ficha de Avaliação																																																																									
Avaliador:		Avaliação: <input type="checkbox"/> 1ª <input type="checkbox"/> 2ª Data: / /																																																																							
Nome																																																																									
Data nascimento:		Telefones:																																																																							
Naturalidade:		Nacionalidade:	Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino																																																																						
Profissão:		Escolaridade:	Cor: <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Índia																																																																						
Endereço:																																																																									
Tempo de diagnóstico:		Neurologista:																																																																							
Medicamentos em uso:																																																																									
Sinais e sintomas: <input type="checkbox"/> Bradíinesia; <input type="checkbox"/> Acinesia; <input type="checkbox"/> Freezing; <input type="checkbox"/> Distonia; <input type="checkbox"/> Tremor; <input type="checkbox"/> Postura flexora; <input type="checkbox"/> Hipertonía; <input type="checkbox"/> Fasdie																																																																									
Comorbidades: <input type="checkbox"/> HAS; <input type="checkbox"/> DM; <input type="checkbox"/> AVC; <input type="checkbox"/> CA; <input type="checkbox"/> ICC; <input type="checkbox"/> IAM; <input type="checkbox"/> TVP; <input type="checkbox"/> DAC; <input type="checkbox"/> Angina instável; <input type="checkbox"/> Déficit visual; <input type="checkbox"/> Vertigem																																																																									
<input type="checkbox"/> outros:																																																																									
Número de quedas no ano:		Fraturas associadas: <input type="checkbox"/> Sim; <input type="checkbox"/> Não; Onde:																																																																							
<p>Quadro Álgico:</p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;">  </div> <div style="flex: 1; padding-left: 10px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="10" style="text-align: center;">Local, frequência e intensidade (EVA)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> <div style="margin-top: 10px;">  </div> </div> </div>				Local, frequência e intensidade (EVA)																																																																					
Local, frequência e intensidade (EVA)																																																																									
Deambulação: <input type="checkbox"/> Sem auxílio; <input type="checkbox"/> Com auxílio (<input type="checkbox"/> Terceiros; <input type="checkbox"/> Bengala; <input type="checkbox"/> Muletas; <input type="checkbox"/> Andador; <input type="checkbox"/> Cadeira de rodas)																																																																									
Peso (Kg):	Altura (cm):	Perna dominante: <input type="checkbox"/> Direita; <input type="checkbox"/> Esquerda																																																																							

ANEXO VI

**ESCALA DE AVALIAÇÃO UNIFICADA PARA A DOENÇA DE PARKINSON
UPDRS- III – PARTE MOTORA**

Avaliador: _____ Paciente: _____ Data: __/__/2016

1. Fala (voz)

0= normal.

1= perda leve da expressão, volume ou dicção.

2= comprometimento moderado. Monótona, arrastada, mas compreensível.

3= comprometimento grave, difícil de ser entendido.

4= incompreensível.

2. Expressão facial

0= normal.

1= mimica minimamente reduzida.

2= leve, mas definida, diminuição da expressão facial.

3= hipomimia moderada, lábios caídos/afastados por algum tempo.

4= fâcies em máscara ou fixa, com perda grave ou total da expressão facial. Lábios afastados 6mm (¼ de polegada) ou mais.

3. Tremor de repouso (face, lábios e queixo)**Face**

0= ausente.

1= leve e infrequente.

2= amplitude leve e persistente; ou amplitude moderada e intermitente.

3= amplitude moderada e presente na maior parte do tempo.

4= amplitude acentuada e presente a maior parte do tempo.

Mão direita

0= ausente.

1= leve e infrequente.

2= amplitude leve e persistente; ou amplitude moderada e intermitente.

3= amplitude moderada e presente na maior parte do tempo.

4= amplitude acentuada e presente a maior parte do tempo.

Mão esquerda

0= ausente.

1= leve e infrequente.

2= amplitude leve e persistente; ou amplitude moderada e intermitente.

3= amplitude moderada e presente na maior parte do tempo.

4= amplitude acentuada e presente a maior parte do tempo.

Pé direito

0= ausente.

1= leve e infrequente.

2= amplitude leve e persistente; ou amplitude moderada e intermitente.

3= amplitude moderada e presente na maior parte do tempo.

4= amplitude acentuada e presente a maior parte do tempo.

Pé esquerdo

0= ausente.

1= leve e infrequente.

2= amplitude leve e persistente; ou amplitude moderada e intermitente.

3= amplitude moderada e presente na maior parte do tempo.

4= amplitude acentuada e presente a maior parte do tempo.

4. Tremor de ação das mãos ou postural das mãos

Mão direita

0= ausente

1= leve, presente na ação.

2= amplitude moderada, presente na ação.

3= amplitude moderada tanto postural quanto na ação.

4= amplitude acentuada, interferindo com a alimentação.

Mão esquerda

0= ausente

1= leve, presente na ação.

2= amplitude moderada, presente na ação.

3= amplitude moderada tanto postural quanto na ação.

4= amplitude acentuada, interferindo com a alimentação.

5. Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado, ignorar roda denteada)

Membro superior direito

0= ausente

1= discreta ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros.

2= leve a moderado.

3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação facilmente.

4= grave, realiza o movimento completo da articulação com dificuldade.

Membro superior esquerdo

0= ausente

1= discreta ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros.

2= leve a moderado.

3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação facilmente.

4= grave, realiza o movimento completo da articulação com dificuldade.

Membro inferior direito

0= ausente

1= discreta ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros.

2= leve a moderado.

3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação facilmente.

4= grave, realiza o movimento completo da articulação com dificuldade.

Membro inferior esquerdo

0= ausente

1= discreta ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros.

2= leve a moderado.

3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação facilmente.

4= grave, realiza o movimento completo da articulação com dificuldade.

6. Bater dedos continuamente – polegar no indicador em sequências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez.

Mão direita

0= normal

1= leve lentificação e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e definida. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções do movimento frequentes.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

Mão esquerda

0= normal

1= leve lentificação e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e definida. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções do movimento frequentes.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

7. Movimentos das mãos (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez).

Mão direita

0= normal

1= leve lentificação e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e definida. Interrupções ocasionais do movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou interrupções durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

Mão esquerda

0= normal

1= leve lentificação e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e definida. Interrupções ocasionais do movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou interrupções durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

8. Movimentos rápidos alternados das mãos (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente).

Mão direita

0= normal

1= leve lentificação e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e definida. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento frequente.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

Mão esquerda

0= normal

1= leve lentificação e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e definida. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento frequente.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

9. Agilidade da perna (bater o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas/ $\pm 7,5$ cm).

Perna direita

0= normal

1= leve lentificação e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e definida. Pode apresentar interrupções ocasionais do movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções frequentes do movimento.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

Perna esquerda

0= normal

1= leve lentificação e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e definida. Pode apresentar interrupções ocasionais do movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação ao iniciar o movimento ou interrupções frequentes do movimento.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

10. Levantar da cadeira (paciente levanta de uma cadeira de espaldar reto, de madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito).

0= normal

1= lento ou pode precisar de mais de uma tentativa

2= levanta-se apoiando nos braços da cadeira.

3= tende a cair para trás, pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue levantar

4= incapaz de levantar-se sem ajuda.

11. Postura

0= normal em posição ereta.

1= não bem ereto, levemente curvado para frente, pode ser normal para pessoas mais velhas.

2= moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para um lado.

3= acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.

4= bem fletido com anormalidade acentuada da postura.

12. Marcha

0= normal

1= anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.

2= anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma, pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.

3= comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.

4= não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

13. Estabilidade postural (respostas ao deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés um pouco separados, o paciente deve ser informado a respeito do teste)

0= normal

1= retropropulsão, mas se recupera sem ajuda.

2= ausência de respostas posturais, cairia se não fosse auxiliado pelo examinador.

3= muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente.

4= incapaz de ficar ereto sem ajuda.

14. Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinando hesitação, diminuição do balançar dos braços, pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral)

0= nenhum.

1= lentificação mínima, deliberadamente caracterizando os movimentos; pode ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.

2= leve grau de lentificação e pobreza de movimento definitivamente anormal; alternativamente, alguma redução de amplitude.

3= lentidão moderada. Pobreza ou pequena amplitude de movimento.

4= lentidão acentuada. Pobreza ou pequena amplitude de movimento.

ANEXO VII**INSTRUÇÕES PARA O EXAME POSTUROGRÁFICO**

“O(a) Senhor(a) vai subir na plataforma e posicionar os pés de maneira confortável. Se necessário iremos ajudá-lo. Serão realizados 2 testes, sendo eles: dar um passo com a perna direita e depois com a esquerda. Ao ouvir o comando “direita” ou “esquerda” o(a) senhor(a) deve dar um passo a frente e sair completamente da plataforma. A cada teste o(a) Senhor(a) poderá descansar, se assim desejar.”

ANEXO VIII**INSTRUÇÕES PARA SESSÃO DE ETCC**

“O(a) Senhor(a) deverá permanecer sentado(a) de forma confortável e com os braços apoiados na cadeira. Retire qualquer objeto metálico que esteja contigo. Assim que o(a) Senhor(a) esteja sentado marcaremos a posição dos eletrodos que ficarão posicionados sobre sua cabeça. Os eletrodos serão umedecidos em soro e presos na sua cabeça utilizando faixas elásticas. Se o(a) senhor(a) sentir qualquer desconforto, não hesite em nos avisar. Quando os procedimentos de colocação dos eletrodos forem concluídos iniciaremos a estimulação. Durante a estimulação, evite conversar, dormir, ou usar o celular para qualquer fim. Ao término da sessão, os eletrodos serão retirados e o(a) senhor(a) será liberado(a) para repetir as avaliações que fez anteriormente”.

ANEXO IX

QUESTIONÁRIO SOBRE EFEITOS ADVERSOS DA APLICAÇÃO DA eTCC

PARTICIPANTE: _____ SESSÃO ÚNICA

Você experimentou alguns dos sintomas seguintes?	Pontue com valores de 1 a 4 no espaço abaixo:(1, ausente; 2, leve; 3, moderado; 4, severo)	Se presente, está relacionado a eTCC? (1, nenhum; 2 remoto; 3, possível, 4, provável; 5, definitivo)	Nota
Dor de cabeça			
Dor no pescoço			
Dor no couro cabeludo			
Prurido			
Formigamento			
Sensação de queimação			
Vermelhidão na pele			
Sonolência			
Dificuldade de concentração			
Mudança repentina de humor			
Outros (especificar)			

**Você acha que foi submetido à estimulação fictícia (*sham*) ou real? () *sham* ()
real**

ANEXO X

CARTA DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO

EXBR-D-17-00684 - Submission Notification to co-author Entrada

Experimental Brain Research <em@editorialmanager.com> 24/11/2017
para mim

inglês > português Traduzir mensagem Desativar para: inglês x

Re: "Postural adjustments preceding gait initiation after a single session of IDCS in individuals with Parkinson's Disease"
Full author list: Carlos Henrique Ramos Horsczaruk, MSc, Thiago Lemos, Débora Cristina Lima da Silva, MSc, Monique de Lima Pereira, Graduate, Erika de Carvalho Rodrigues, PhD, Laura Alice Santos de Oliveira, Ph.D.

Dear Mr. Horsczaruk,

We have received the submission entitled: "Postural adjustments preceding gait initiation after a single session of IDCS in individuals with Parkinson's Disease" for possible publication in Experimental Brain Research, and you are listed as one of the co-authors.

The manuscript has been submitted to the journal by Dr. Ms Laura Alice Santos de Oliveira who will be able to track the status of the paper through his/her login.

If you have any objections, please contact the editorial office as soon as possible. If we do not hear back from you, we will assume you agree with your co-authorship.

Thank you very much.

With kind regards,
Springer Journals Editorial Office