



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Vice-Reitoria de Ensino e de Pesquisa e Extensão

Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

DÉBORA CRISTINA LIMA DA SILVA

EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA SOBRE A CINEMÁTICA DA MARCHA DE
INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON

RIO DE JANEIRO

2017

DÉBORA CRISTINA LIMA DA SILVA

EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR
CORRENTE CONTÍNUA SOBRE A CINEMÁTICA DA MARCHA DE
INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação Stricto-
Sensu em Ciências da Reabilitação do
Centro Universitário Augusto Motta,
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre.

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

RIO DE JANEIRO

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas UNISUAM

612.8 Silva, Débora Cristina Lima da.
S586e Efeito agudo da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre a cinemática da marcha de indivíduos com doença de Parkinson. / Débora Cristina Lima da Silva.- Rio de Janeiro, 2017.
107p.

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

1. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 2. Mobilidade. 3. Doença de Parkinson. 4. Fisioterapia. I. Título.

CDD 22 ed.

EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA
SOBRE A CINEMÁTICA DA MARCHA DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON

DÉBORA CRISTINA LIMA DA SILVA

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação Stricto-Sensu em
Ciências da Reabilitação do Centro
Universitário Augusto Motta, como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dr.^a. LAURA ALICE SANTOS DE OLIVEIRA – ORIENTADORA

UNISUAM

Prof. Dr. THIAGO LEMOS DE CARVALHO

UNISUAM

Prof.^a Dr.^a ARTHUR DE SÁ FERREIRA

UNISUAM

Prof.^a Dr.^a FERNANDA GUIMARÃES DE ANDRADE

INSTITUTO FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – IFRJ

Rio de Janeiro

2017

RESUMO

Das limitações de atividades provocadas pela doença de Parkinson (DP), as alterações da marcha são consideradas como as mais incapacitantes. A marcha na DP é típica, com características de festinação e episódios de congelamento. Devido às alterações na marcha somadas à instabilidade postural e à diminuição de mobilidade, os pacientes apresentam grande risco de quedas e de acidentes. Recentemente, técnicas de estimulação cerebral não invasiva foram introduzidas como ferramenta terapêutica para enfrentamento da DP como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). Esta consiste na aplicação de uma corrente constante de baixa intensidade. Contudo, os efeitos da ETCC sobre as perdas motoras como a marcha na DP ainda não estão totalmente estabelecidos. Com isso, o objetivo principal desse estudo é verificar se a ETCC anódica modifica as variáveis cinemáticas da marcha em indivíduos com DP após uma sessão única de estimulação. Vinte e um indivíduos com DP foram submetidos à 10 sessões de fisioterapia convencional para homogeneizar o nível de atividade física da amostra. Em seguida, foram avaliados através da cinemetria e da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – parte III (UPDRS - III). Depois, receberam uma única sessão de ETCC anódica, nos quais o eletrodo anódico foi alocado 1,8 cm à frente de Cz, na região da área motora suplementar (AMS) e o eletrodo catódico foi colocado na região supraorbital do lado mais afetado (relatado pelo indivíduo). Imediatamente depois, foram reavaliados com os mesmos instrumentos. Quatro pacientes foram excluídos das análises. Assim, os resultados são relativos a 8 pacientes do grupo de ETCC real e 9 do grupo de ETCC fictícia. Os dados da marcha são relativos à perna direita. Houve diferença estatística entre os grupos para a cadência da marcha ($t = 2.627$, $p = 0.007$, $d = -1.60$) e para a variável de número de passadas ($t = -3.095$, $p = 0.018$, $d = 1.40$) quando comparados os grupos ETCC real com ETCC fictícia, com um tamanho de efeito grande. Para todas as outras variáveis, não houve diferenças estatísticas. Os achados deste estudo sugerem que a ETCC anódica administrada em uma única sessão pode melhorar as variáveis cinemáticas da marcha na DP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; fisioterapia; mobilidade; estimulação transcraniana por corrente contínua.

ABSTRACT

From the limitations of activities caused by Parkinson's disease (PD), gait impairments are considered as the most disabling. PD gait is typical, with feasting characteristics and freezing episodes. Due to gait changes together with postural instability and decreased mobility, patients are at large fall risk. Recently, non-invasive brain stimulation techniques have been introduced as a therapeutic tool for coping with PD such as transcranial direct current (tDCS) stimulation. This consists of the application of a constant current of low intensity. However, the effects of tDCS on motor losses such as gait in PD have not yet been fully established. Therefore, the main objective of this study is to verify if the anodal tDCS modifies the kinematic gait variables in individuals with PD after a single stimulation session. Twenty one individuals with PD underwent 10 sessions of conventional physiotherapy to homogenize the level of physical activity of the sample. They were then evaluated through the kinematics and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Part III (UPDRS - III). Then, they received a single anodal tDCS session in which the anodal electrode was allocated 1.8 cm ahead of Cz in the area of the supplementary motor area (AMS) and the cathode electrode was placed in the supraorbital region of the most affected side (reported by the individual). Immediately after, they were reevaluated with the same instruments. Four patients were excluded from the analyzes. Thus, the results are related to 8 patients in the real tDCS group and 9 in the sham tDCS group. The gait data are relative to the right leg. There was a statistical difference between the groups for gait cadence ($t = 2,627$, $p = 0.007$, $d = -1.60$) and for the variable number of strides ($t = -3.095$, $p = 0.018$, $d = 1.40$) when comparing real tDCS with sham tDCS groups. There was also a large effect size for these variables. For all others, there were no statistical differences. The findings of this study suggest that anodal tDCS administered in a single session may improve kinematic gait variables in PD.

Keywords: Parkinson's disease; physiotherapy; mobility; Transcranial stimulation by direct current.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	08
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON.....	12
2.2 ETIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON.....	16
2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE PARKINSON.....	17
2.3.1 A Marcha na Doença de Parkinson.....	19
2.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA DOENÇA DE PARKINSON.....	22
2.5 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DOENÇA DE PARKINSON.....	22
2.5.1 A Estimulação Magnética Transcraniana	25
2.5.2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.....	28
2.5.3 A ETCC na Doença de Parkinson	32
3. JUSTIFICATIVA.....	37
4. OBJETIVOS.....	39
5. HIPÓTESE.....	40
6. MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
6.1 AMOSTRA.....	41
6.2 PROCEDIMENTOS.....	42
6.2.1 Instrumentos de avaliação.....	46
6.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	50
7. ORGANIZAÇÃO DA DISSERTAÇÃO.....	51
8. MANUSCRITO.....	52
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
11. ANEXOS	90

1. INTRODUÇÃO

Em indivíduos com doença de Parkinson (DP), os déficits de marcha podem se tornar um dos principais e mais debilitantes problemas ao longo do tempo, promovendo quedas frequentes, aumentando a morbidade, afetando negativamente a funcionalidade e diminuindo a expectativa de vida (Knutsson *et al.*, 1972; Blin *et al.*, 1990, Bloem & Allen *et al.*, 2013). Apesar de serem eficazes em promover melhoras de algumas alterações motoras, as atuais intervenções farmacológicas parecem não afetar os déficits de marcha na DP (Hely *et al.*, 2005). Assim, estratégias para reduzir o impacto desses déficits são muito importantes no manejo desta doença.

Efeitos promissores sobre a disfunção motora na DP foram encontrados em estudos anteriores que empregaram técnicas de estimulação cerebral não invasiva, como a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) (para uma revisão ver Chou *et al.*, 2015 JAMA) e estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC) Benninger, 2010; Kaski *et al.*, 2014a; Kaski *et al.*, 2014b; Valentino *et al.*, 2014; Ferrucci *et al.*, 2016; Costa-Ribeiro *et al.*, 2016). Particularmente, para a EMTr, os benefícios na DP são mais claros ao se tratar de bradicinesia, discinesia e distúrbios do equilíbrio (Fregni *et al.*, 2005, Chou *et al.*, 2015). Por outro lado, ainda permanecem inconclusivos os efeitos da ETCC em relação aos distúrbios da marcha na DP (Benninger *et al.*, 2010, Kaski *et al.*, 2014a, Kaski *et al.*, 2014b, Costa-Ribeiro *et al.*, 2016). As vantagens da ETCC são que esta se trata de uma técnica de menor custo, mais fácil de manusear, mais segura, portátil, com maior tolerabilidade e com efeitos de maior duração em relação à EMTr (Nitsche *et al.*, 2007).

Em uma revisão sistemática recente sobre a eficácia da ETCC na melhora de sintomas motores em indivíduos com DP (Elsner *et al.*, 2016), não foram encontradas evidências de efeitos sobre a velocidade da marcha nos dois estudos analisados (Benninger *et al.*, 2010, Kaski *et al.*, 2014b). Outra questão importante é que os estudos tiveram como objetivo avaliar os efeitos da ETCC sobre a marcha dos indivíduos com DP empregando apenas medidas de marcha cronometradas e não métodos cinemáticos de análise da marcha (Elsner *et al.*, 2016). Uma evidência promissora para o efeito do ETCC

na cinemática da marcha em indivíduos com DP foi relatada em um estudo que combinou 1Hz EMTr pré-condicionada por ETCC anódica sobre o córtex motor primário (M1) (Von Papen *et al.*, 2014). Os resultados sugeriram um incremento bilateral do comprimento da passada, diminuição da cadência e aumento do tempo de suporte duplo após a estimulação combinada. Em contraste, o EMTr de 1Hz administrado após ETCC anódica, foi ineficaz na melhoria da cinemática da marcha em indivíduos com DP (Von Papen *et al.*, 2014).

Com isso, os efeitos de uma única sessão de ETCC anódica sobre a área motora suplementar (AMS) sobre a cinemática da marcha em indivíduos com DP, durante o período "on", permanecem desconhecidos. Então, parece que antes de associar a ETCC com intervenções fisioterapêuticas, é necessário um passo atrás, através da implementação de estudos que investiguem o efeito isolado da ETCC sobre o desempenho da marcha em indivíduos com DP. Assim, o objetivo deste estudo foi observar os efeitos de uma única sessão de ETCC sobre parâmetros cinemáticos da marcha como comprimento da passada, cadência da marcha, velocidade da marcha e angilação da articulação do tornozelo em indivíduos com DP, após uma única sessão de ETCC anódica sobre a AMS. Hipotetiza-se que uma única sessão de estimulação anódica sobre a AMS poderia modificar a cinemática da marcha em pacientes com DP. A base para o uso de técnicas de estimulação cerebral não-invasiva para enfrentar as manifestações motoras na DP é a hipoativação da AMS, que pode estar envolvida no desenvolvimento de distúrbios da marcha (Buhmann *et al.*, 2003, Rodrigues-Oroz *et al.*, 2009, Wu *et al.*, 2011). A ETCC poderia favorecer uma modulação da excitabilidade cortical induzindo mudanças sinápticas plásticas (Nitsche & Paulus, 2000) e regularizando a função geral da AMS na DP.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A doença de Parkinson (DP) foi descrita em 1817, pelo médico inglês James Parkinson, como sendo uma afecção degenerativa, crônica, progressiva e idiopática do sistema nervoso central (DeMaagd *et al.*, 2015; Ludwig *et al.*, 2007).

Na definição original, Parkinson já delineava os principais sinais motores da doença na monografia intitulada “*An Essay on the Shaking Palsy*” (Parkinson, 1817). Nesse texto, que até os dias atuais é parcialmente válido, a descrição utilizada para a DP era de uma afecção que cursava com “movimento trêmulo involuntário, com força muscular diminuída, propensão de inclinação do tronco para frente, tendência de rapidamente começar a correr, mas com os sentidos e o intelecto intactos”. Entretanto, foi Jean-Martin Charcot, considerado o pai da neurologia, quem em 1879, apresentou outras alterações causadas pela doença, como as disfunções mentais e autonômicas (Teive, 1998). Charcot foi decisivo para que a síndrome recebesse o nome de “Doença de Parkinson”. Quatorze anos depois, foi descoberta a associação entre a DP e a degeneração da substância negra do mesencéfalo, mas, apenas em 1960, a dopamina foi descoberta como o neurotransmissor presente em circuitos relacionados à DP (Jankovic, 2008).

De acordo com a descrição original de Parkinson, as manifestações clínicas da DP podem ser fundamentadas na coexistência de fenômenos hipercinéticos como o tremor de repouso e hipocinéticos como a rigidez, a hipocinesia e a bradicinesia. Sabe-se atualmente que essas características não são exclusivas da DP. Na realidade, elas compõem a chamada síndrome parkinsoniana, qualificada por um conjunto de sinais e sintomas decorrentes da lesão da via nigro-estriatal, uma das principais vias do sistema extrapiramidal. O que diferencia a DP das demais síndromes parkinsonianas é a fisiopatologia desse problema.

2.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

Os núcleos da base constituem um conjunto de estruturas subcorticais que incluem o núcleo caudado e o putâmen (que juntos formam o corpo estriado), o globo pálido externo

(GPe), o globo pálido interno (GPi) e o núcleo subtalâmico. Além destes, há ainda a substância negra, subdividida em parte compacta e parte reticulada – uma estrutura localizada no mesencéfalo e que está conectada de maneira recíproca com os núcleos da base (Purves 2007; Kandel, 2013) (Figura 1).

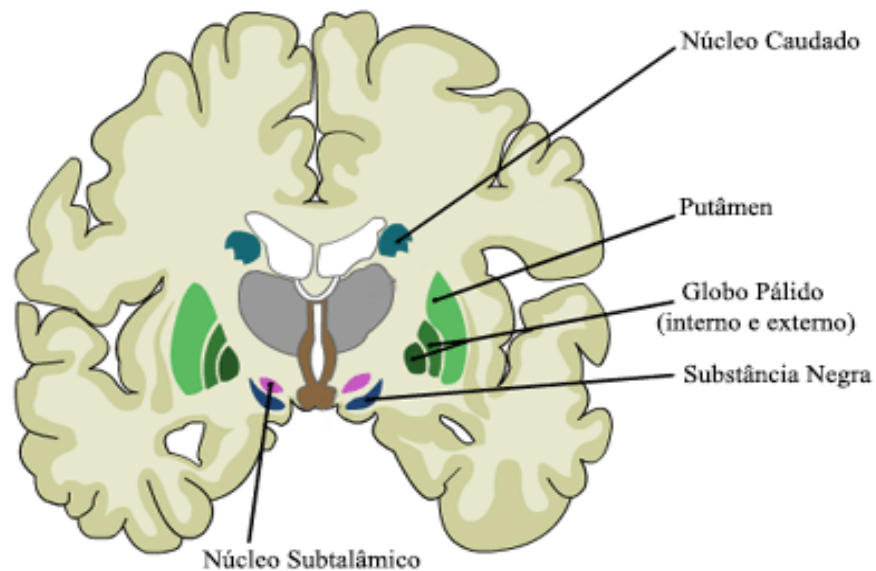


Figura 1 - Corte Coronal do cérebro ilustrando os núcleos da base. Imagem modificada de: http://images1.wikia.nocookie.net/__cb20121122163124/infomedica/pt-br/images/e/ef/DH.Figura2.jpg

A performance das funções motoras em indivíduos saudáveis se dá através da associação de áreas motoras do córtex com os núcleos da base, constituindo a chamada “alça motora”. Nessa alça, o caudado e o putâmen representam o principal alvo das aferências ao sistema. Dentre estas ressalta-se as aferências provenientes dos córtices parietal, temporal e frontal que juntas constituem a via corticoestriatal. As aferências corticais exercem influências excitatórias sobre o corpo estriado, sendo mediadas pelo neurotransmissor glutamato (excitatório).

O caudado e o putâmen emitem projeções aos principais núcleos de saída (substância negra parte reticulada e GPi, respectivamente). A substância negra parte reticulada, por sua vez projeta-se para os colículos superiores do mesencéfalo e de lá para regiões do tronco encefálico relacionadas ao controle dos movimentos dos olhos. O GPi

emite projeções para núcleos específicos do tálamo, cujas eferências direcionam-se para alvos no córtex frontal, relacionados ao controle dos movimentos do corpo, ver figura 2 (Purves, 2007).

As unidades funcionais do caudado e do putâmem são os neurônios espinhosos médios. As projeções desses neurônios, partindo do corpo estriado para o Gpi e de lá para o tálamo, compõem a chamada “via direta”, que tem o papel de realizar a liberação dos neurônios talâmicos para que estimulem os neurônios motores superiores (Figuras 2 e 3). A desinibição talâmica deve-se à ação inibitória das fibras do estriado sobre o GPi, que é tonicamente inibitório, e que, uma vez inibido, deixa de inibir o tálamo. O tálamo então excita o córtex motor facilitando a iniciação do movimento voluntário (Kandel, 2013; Benazzouz *et al.*, 2014); (Figuras 2 e 3). Mais especificamente, os sítios do córtex motor para onde o tálamo envia projeções são a área motora suplementar (AMS) e o córtex pré-motor (CPM), ambos no lobo frontal, regiões importantes para a regulação da amplitude do movimento, seleção e manutenção dos planos de movimento evocados corticalmente (Iansek *et al.*, 1995).

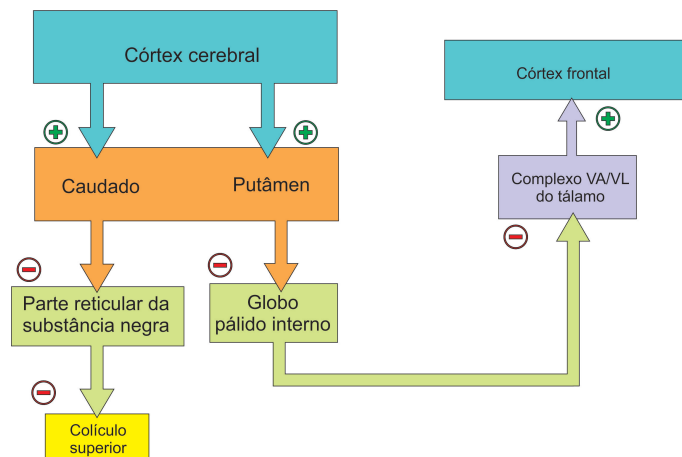


Figura 2 – Diagrama esquemático das projeções dos núcleos da base. Os sinais de mais e menos indicam projeções excitatórias e inibitórias, respectivamente. Imagem adaptada de Purves *et al.*, 2007.

Para reforçar a supressão de movimentos inapropriados, existem circuitos adicionais dos núcleos da base que constituem a chamada “via indireta” (Figura 3). Sua função é aumentar o nível de inibição tônica mediada pelos neurônios de projeção do GPi e substância negra parte reticular. Na via indireta, outra população de neurônios

espinhosos médios do corpo estriado projeta-se para o GPe, que envia projeções tanto para o GPi como para o núcleo subtalâmico da região ventral do tálamo (Purves, 2007). A inibição do globo pálido externo pelo corpo estriado causa desinibição do núcleo subtalâmico, gerando como consequência a excitação do globo pálido interno que tem ação inibitória sobre o tálamo. Então, o tálamo deixa de ativar o córtex motor e os movimentos são inibidos, ver Figura 3 (Wichmann & Dostrovsky, 2011; Kandel, 2013). Assim, do ponto de vista funcional, a via indireta antagoniza a atividade da via direta, atuando de forma conjunta para abrir ou fechar os portões fisiológicos que iniciam e terminam o movimento voluntário.

Outro circuito dos núcleos da base envolve a parte compacta da substância negra. Neurônios espinhosos médios do corpo estriado fazem conexões recíprocas com essa região. Porém, as aferências da substância negra parte compacta para o corpo estriado são mediadas pela dopamina. Dependendo do tipo de receptor contido na via, a dopamina pode exercer uma influência inibitória ou facilitatória. Os neurônios espinhais que fazem parte da via direta possuem receptores dopaminérgicos do subtipo D1 (estimulam a produção de AMPc, a adenosina monofosfato cíclico). Assim, a dopamina quando liberada nessa via aumenta o efeito das aferências excitatórias corticais. Em contrapartida, a subpopulação de neurônios espinhais da via indireta possui receptores dopaminérgicos do tipo D2 (inibem a produção de AMPc). Nesse caso, a liberação da dopamina na via atua impedindo a excitação causada pelas aferências corticais (Purves, 2007).

Em condições normais, o efeito final da liberação de dopamina em ambas as vias é diminuir o fluxo inibitório dos núcleos da base com a consequente liberação dos circuitos talamocorticais e coliculares e o aumento da excitabilidade dos neurônios do córtex motor. A partir do córtex-motor então, a informação é enviada para os motoneurônios através das vias motoras descendentes laterais (principalmente o trato corticoespinhal) e pelas vias ventromediais (especialmente os tratos tecto-espinhal e vestibulo-espinhal) para que o movimento ocorra (Purves *et al.*, 2007)

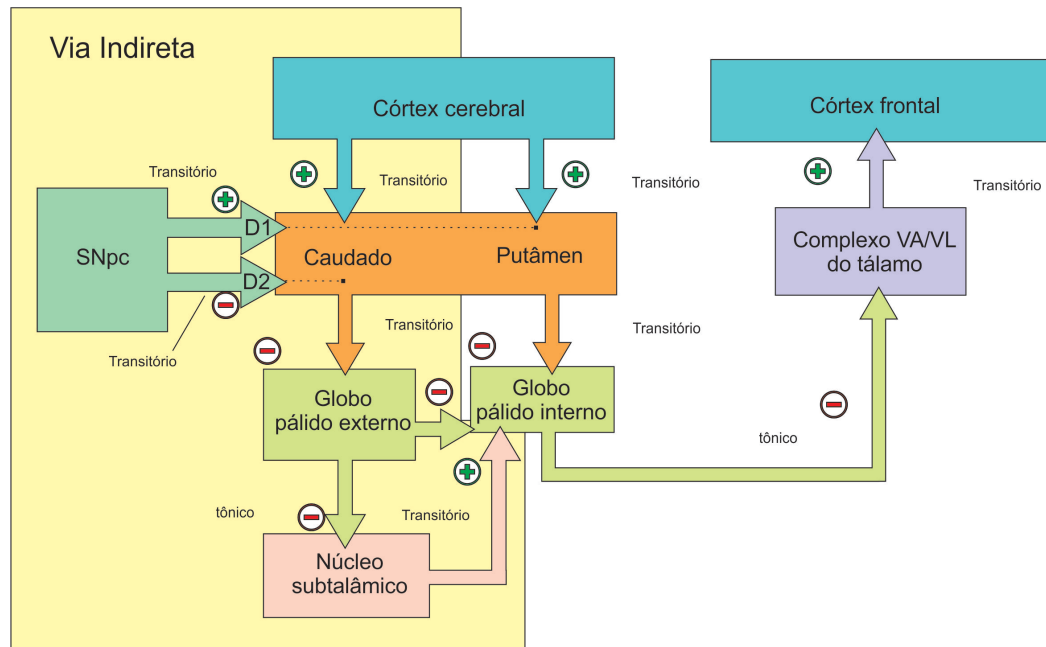


Figura 3 – Ilustração esquematizada resumindo as vias direta e indireta (em fundo amarelo). Os sinais de mais e menos indicam projeções excitatórias e inibitórias, respectivamente. Imagem adaptada de Purves *et al.*, 2007.

A DP é caracterizada pela perda progressiva, e em larga escala, da neuromelanina contida nos neurônios dopaminérgicos (Figura 4), encontrados na substância negra compacta do mesencéfalo, cursando com a morte desses neurônios e produção anormal de corpúsculos de Lewy (uma inclusão intracitoplasmática eosinofílica de composição bioquímica complexa) e de “neuritos de Lewy”, ambos nos neurônios remanescentes (Forno *et al.*, 1996; Ostrosky-Solis, 2000; Schrag *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2014). Essas alterações provocam diminuição das aferências dopaminérgicas da substância negra parte compacta sobre o corpo estriado.



Figura 4 - Comparação entre a substância negra do mesencéfalo em um indivíduo normal (esquerda) e um afetado pela doença de Parkinson (direita). Notar a pigmentação da substância negra íntegra no mesencéfalo na peça à esquerda e alterada na peça à direita Retirado de: <http://emedicine.medscape.com/article/1831191-overview#a2>

A diminuição das aferências dopaminérgicas dificulta a inibição transitória disparada pelo corpo estriado. A consequência disso é a manutenção da inibição tônica do GPi ao tálamo pelas duas vias, direta e indireta, diminuindo a saída eferência motora e, consequentemente inibindo o movimento voluntário. (Chu *et al.*, 2009); (Figura 5). Cogita-se que as alterações motoras se iniciem nas regiões do tronco encefálico (núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeos e vagal e núcleo olfatório anterior) e ascendam a níveis corticais (Braak *et al.*, 2000).

O progressivo aumento da latência na deflagração dos impulsos motores do tálamo para o córtex frontal, é sugerida como responsável pela diminuição de movimento (hipocinesia) comum na DP (Huxman & McGinley, 2006).

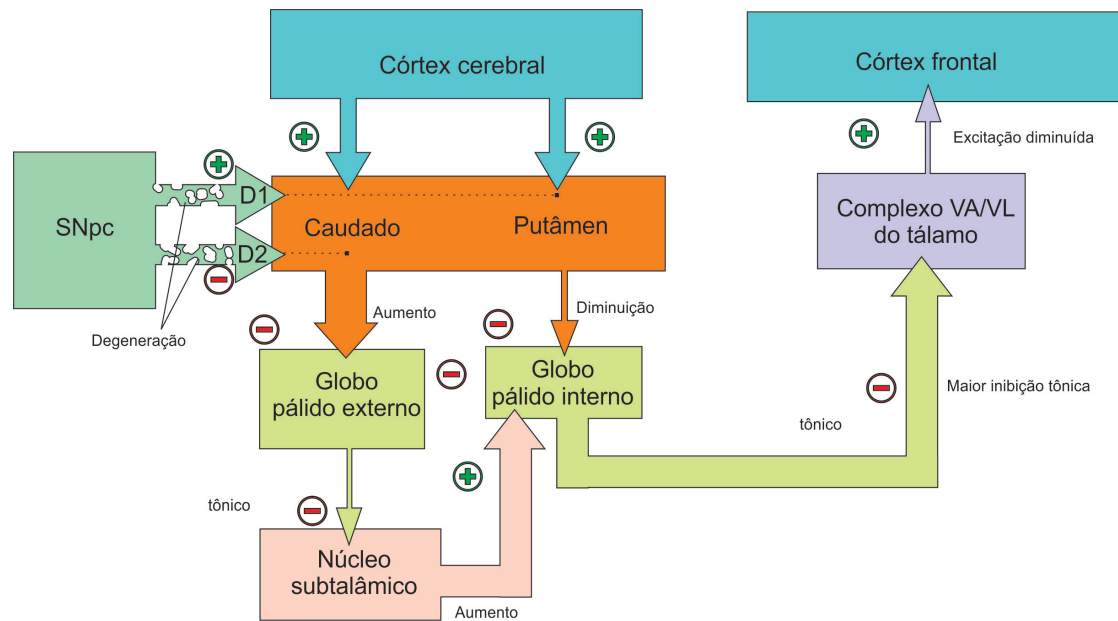


Figura 5. Representação das alterações inibitórias e excitatórias dos núcleos da base na DP. Os sinais inibitórios do corpo estriado na via direta estão diminuídos, resultando na permanência da inibição tônica mantida pelo GPi, com consequente inibição do tálamo. Na via indireta, há aumento da inibição do corpo estriado ao GPe, diminuindo a inibição deste sobre o núcleo subtalâmico que por sua vez estimula o GPi a exercer ainda mais o seu papel inibitório sobre o tálamo. Os sinais de mais e menos indicam projeções excitatórias e inibitórias, respectivamente. Imagem adaptada de Purves *et al.*, (2007).

2.2 ETIOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

Apesar de não existir nenhuma evidência direta que possa apoiar um fator causal da etiologia da DP, alguns mecanismos são propostos, tais como fatores genéticos (neurotoxinas ambientais, estresse oxidativo, excitotoxicidade e anormalidades mitocondriais) e/ou ambientais (Schapira, 2006). Esses fatores combinados ou isolados podem causar depleção de dopamina, desencadeando a DP (Wirdefeldt *et al.*, 2011; Schapira, 2006). Há estudos que sugerem que indivíduos fumantes podem apresentar duas vezes MENOS chances de desenvolver a DP, pois a nicotina pode aumentar a liberação de dopamina no núcleo estriado e inibir a enzima monoamina oxidase, responsável pelo estresse oxidativo (Allan *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 2012). Adicionalmente, assim como

outras doenças neurodegenerativas, um dos maiores fatores de risco para a ocorrência da DP é o envelhecimento (De Lau *et al.*, 2006; Barbosa *et al.*, 2006).

É sabido que, quando os primeiros sintomas da DP surgem, já houve uma perda de aproximadamente 50% dos neurônios da substância negra (parte compacta), chegando a uma redução de cerca 80% nos níveis de dopamina no estriado (Bekris *et al.*, 2010).

2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DP

A depleção de dopamina por degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra desencadeia as chamadas características cardinais da DP, a saber: acinesia (bradicinesia/hipocinesia), rigidez muscular, tremor de repouso e instabilidade postural, entre outros sintomas motores. Também são desencadeados sinais e sintomas não-motores como as desordens cognitivas e psiquiátricas (apatia, ansiedade, alucinações e *delirium*); desordens do sono; distúrbios autonômicos (incontinência urinária, disfunção sexual, hipotensão ortostática, sudorese); alterações gastrointestinais (salivação, disfagia, constipação, náusea, vômitos e refluxo) e alterações sensoriais (dores, distúrbios olfativos, hiposmia, distúrbios visuais) (Langston, 2006; Martinez-Martin *et al.*, 2007; Less *et al.*, 2009; Halliday *et al.*, 2011). Juntas, essas alterações culminam com a diminuição de independência no desempenho das atividades de vida diária (AVDs) e com o comprometimento da qualidade de vida (Gleb *et al.*, 1999; Rubenis, 2007; Boonstra *et al.*, 2008).

Dentre os sintomas motores, o tremor se caracteriza por movimentos involuntários das mãos, numa frequência de 4 a 6 Hz, que ocorrem mais comumente durante o repouso. O tremor tem início de forma leve, intermitente e unilateral, progredindo para um acometimento bilateral com o avanço da doença, podendo ter sua frequência aumentada durante situações de estresse, marcha veloz e esforço cognitivo (Hughes *et al.*, 1992; Hallet, 2012; DeMaagd *et al.*, 2015). Em alguns casos, o tremor prejudica a qualidade de vida, visto que dificulta a realização de atividades funcionais como abrir um zíper, cortar unhas, escrever e manusear talheres, mas na maioria dos casos, tem um impacto unicamente cosmético (Borrione *et al.*, 2014; Rahman *et al.*, 2008).

A rigidez, ou hipertonía plástica, é uma resistência aumentada à movimentação passiva das articulações. Esse fenômeno pode se apresentar de duas maneiras: rigidez em “roda dentada” ou em “cano de chumbo” (Broussolle *et al.*, 2007; Kandel, 2013). Acomete principalmente a musculatura flexora, ocasionando as típicas alterações posturais de semiflexão do joelho e ântero flexão do tronco adotadas por esses pacientes (Hong *et al.*, 2007). A rigidez interfere no desempenho de atividades do dia-a-dia como higiene, vestimenta e alimentação pois limita a mobilidade (DeMaagd *et al.*, 2015).

Por sua vez, a acinesia pode se apresentar sob duas formas: a bradicinesia e a hipocinesia. A bradicinesia é caracterizada pela lentificação dos movimentos. Essa alteração ocorre durante a realização de movimentos voluntários, podendo manifestar-se por dificuldade na iniciação, progressão e finalização da marcha com diminuição do balanço dos membros superiores, entre outros (Grabli *et al.*, 2012; DeMaagd *et al.*, 2015). Essa desordem prejudica a realização de movimentos repetitivos, gerando fadiga excessiva e dificultando a realização de atividades com dupla tarefa (Marsden, 1982). A hipocinesia é caracterizada pela diminuição da amplitude e frequência dos movimentos voluntários (Leddy *et al.*, 2011; Rajput *et al.*, 2004). As manifestações relacionadas com a hipocinesia são a hipomímia (redução das expressões faciais), a micrografia e a minimização dos movimentos integrados durante a realização das AVDs (Berardelli *et al.*, 2001).

A instabilidade postural é outra característica muito comum na DP. Está relacionada com o comprometimento da habilidade de se manter em equilíbrio durante atividades funcionais como a deambulação e mudanças de postura (Morris, 2000, Muller *et al.*, 1997; Ashburn *et al.*, 2001). A instabilidade postural é um sintoma muito incapacitante e se relaciona intimamente com o risco aumentado de quedas (Lois *et al.*, 2006; Martin *et al.*, 2002). O risco de quedas leva ao medo de cair, o que por si só é incapacitante, podendo levar ao isolamento social. Os pacientes com DP apresentam um risco de quedas recorrentes nove vezes maior que um idoso saudável (Bloem, 2001). A progressão da doença aumenta o risco de quedas, limitando o desempenho de atividades e aumentando as restrições na participação social (Jankovic, 2008).

Os sintomas não-motores da DP estão relacionados com alterações de neurotransmissores colinérgicos, serotoninérgicos e adrenérgicos e de neuromoduladores encefálicos (Chaudhuri *et al.*, 2009). A prevalência dos sintomas não-motores é

considerada elevada: depressão (50% dos pacientes), ansiedade (56%), insônia (37%), urgência urinária (35%), salivação excessiva (31%) e dor (40-85%) (Costa *et al.*, 2012; Beiske *et al.*, 2009; Broen *et al.*, 2012). Comumente, considera-se que os sintomas não-motores ocorrem somente em estados avançados ou finais da DP, porém, podem surgir em qualquer estágio da doença, inclusive na sua fase inicial (Goldman & Postuma, 2014).

A DP evolui ao longo dos anos, o que a caracteriza como uma doença crônica. Seus sintomas pioraram com o passar dos anos, o que lhe confere um caráter progressivo (Albin *et al.*, 1995). O aparecimento dos primeiros sinais e sintomas da DP se dá a partir da quinta década de vida (Gordon *et al.*, 2013), inicialmente unilateralmente, tornando-se bilaterais com a progressão da doença (Hughes *et al.*, 1992). Dados da Organização Mundial de Saúde indicam que 1 a 2% da população acima dos 65 anos sofre de DP. Estudos indicam uma prevalência da DP entre 0,1% a 0,3% na população em geral, sendo mais comum em homens (Wirdefeldt *et al.*, 2011; Gordon *et al.*, 2013). No Brasil, a população com DP é estimada em 200 mil indivíduos (DATASUS, 2011). Para 2030, a projeção é de que o número de indivíduos com mais de 50 anos dobre, tendo como resultante uma estimativa de 9 milhões de pessoas com DP no mundo (Pahwa & Lyons, 2010).

A maioria dos indivíduos cuja DP surge precocemente (com idade inferior a 40 anos) apresenta uma progressão mais lentificada da doença, com prevalência de tremor de repouso, o que costuma significar um prognóstico mais favorável (Hoeh & Yard, 1967). Aqueles indivíduos que iniciam a doença em idade mais avançada, apresentam uma progressão mais acelerada, com grande predomínio de rigidez e danos cognitivos (Bloem *et al.*, 2004). Atualmente não é possível prever quando ou que sintomas podem afetar o indivíduo com DP, além de não ser possível prever com que intensidade a doença progredirá, variando de indivíduo a indivíduo (Lewis, 2005).

2.3.1 A marcha na doença de Parkinson

O déficit de dopamina nos núcleos da base gera alterações na execução e regulação da marcha (Bloem *et al.*, 1992). O comprometimento da marcha é considerado como a alteração clínica mais incapacitante da DP, levando à perda de independência funcional,

com impacto negativo sobre a qualidade de vida desses indivíduos (Morris *et al.*, 1999; Morris *et al.*, 2006). A prevalência e a severidade do acometimento da marcha aumentam com a progressão da doença: 3 anos após o diagnóstico, mais de 85% dos indivíduos com DP terão desenvolvido alterações na marcha (Kelly *et al.*, 2012b).

Em alguns indivíduos com DP em estágios entre leve e moderado da doença, alterações importantes de amplitude e do ritmo são notadas quando a velocidade da marcha é modificada, ainda que a relação entre as coordenadas básicas da marcha (como a duração das fases de apoio e balanço) possam estar aparentemente normais (Ebersbach *et al.*, 2013). Sendo assim, nesses estágios, as falhas compensatórias somente são percebidas quando o sistema locomotor como um todo é desafiado ao máximo, como por exemplo ao se adicionar uma tarefa secundária complexa enquanto os indivíduos estão caminhando (Maetzler *et al.*, 2013; Ebersbach *et al.*, 2013).

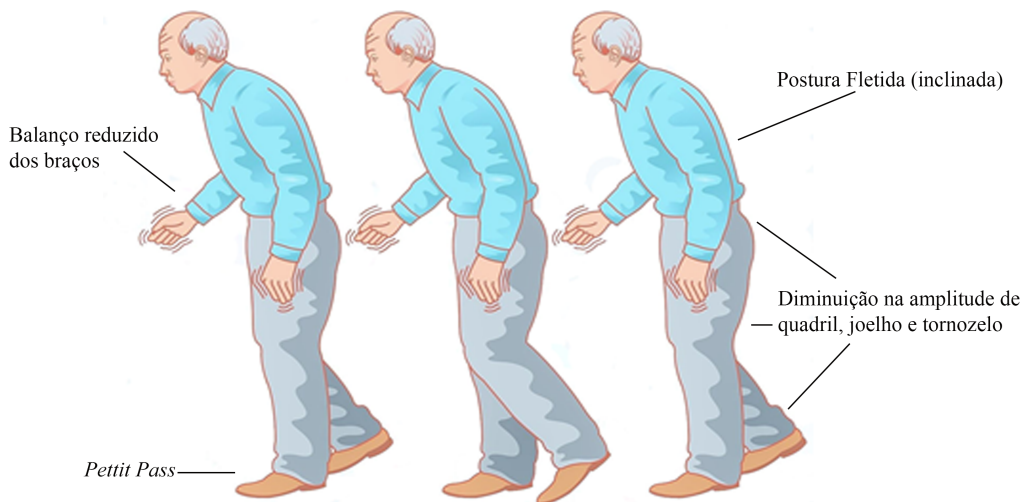


Figura 6 – Ilustração das principais características da marcha em indivíduos com DP. Adaptado de: http://www.libreriamedica.com/blog/wp-content/uploads/2016/08/PARK_marcha-y-postura_LIMPIO.jpg

Os indivíduos com DP apresentam uma marcha típica (Figura 6), caracterizada por hesitações em seu início, passos curtos (*pettit pass*), diminuição da velocidade do passo e da passada, menor amplitude de movimento do quadril, joelhos e tornozelos, elevação reduzida do pé em relação ao solo, aumento da porcentagem do tempo de permanência em duplo suporte, interrupções e acelerações involuntárias, postura inclinada à frente (na

tentativa de alcançar o próprio centro de gravidade), balanço reduzido dos membros superiores e diminuição da rotação do tronco (marcha em bloco) (Murray *et al.*, 1978; Morris *et al.*, 1996; Siegel & Metman, 2000; Morris *et al.*, 2001). Quando comparados a idosos saudáveis, nota-se uma redução da amplitude da plantiflexão em torno de 50 a 60% do ciclo da marcha dos indivíduos com DP (Sofuwa *et al.*, 2005).

Algumas alterações da marcha na DP podem ser agrupadas na definição do fenômeno chamado “festinação”, ou seja, a disposição que o indivíduo apresenta em se mover para frente com passos cada vez mais rápidos e menores, com um deslocamento do centro de gravidade anterior aos pés (Nutt *et al.*, 2011). Outra característica comum durante a marcha de indivíduos com DP é o fenômeno de *freezing* (congelamento), que se caracteriza por episódios descritos pelos indivíduos como a sensação dos “pés ficarem colados ao chão”, envolvendo uma incapacidade temporária e involuntária de se movimentar. O *freezing* pode ocorrer a qualquer momento, sendo mais comum em situações de iniciação da marcha, mudança de direção ou mesmo no curso da deambulação. Acontece de forma mais evidente quando esses indivíduos estão na “fase off” da medicação (ver adiante) (Jankovic, 2008). Episódios de *freezing* em estágios iniciais da DP são breves e sem nenhuma importância funcional (Okuma *et al.*, 2008).

Além dessas características, nota-se que pacientes em estágios moderados de evolução da DP sofrem perturbações durante a marcha quando se deparam com obstáculos (Pieruccini-Faria *et al.*, 2006). Ainda, durante a marcha com ultrapassagem de obstáculos, os pacientes com DP apresentam menor distância entre o pé e o obstáculo e maior número de toques no obstáculo quando comparados com idosos sadios (Michel *et al.*, 2009). Esses indivíduos também relatam diminuição da mobilidade em ambientes estreitos e desordenados (Pretzer-Aboff *et al.*, 2009).

Devido às alterações na marcha somadas à instabilidade postural e as alterações de mobilidade características da doença, os pacientes com DP apresentam grande risco de quedas e de acidentes (Grimbergen *et al.*, 2004; Frenkel-Toledo *et al.*, 2005).

2.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA DP

Recomenda-se que o diagnóstico clínico da DP seja estabelecido de acordo com o *United Kingdom brain bank criteria for diagnosing PD* (Hughes *et al.*, 1992). De acordo com esses critérios, a suspeita da DP deve ser iniciada quando: (i) há presença de bradicinesia; (ii) associada a pelo menos mais um dos sintomas cardinais; (iii) além da exclusão do parkinsonismo (quando é possível identificar a causa do aparecimento dos sinais e sintomas da DP como uso de medicamentos, exposição a produtos tóxicos, traumatismo cranioencefálico e distúrbios metabólicos) (Hughes *et al.*, 1992). Durante o seguimento clínico desses indivíduos deve-se observar pelo menos três dos seguintes critérios: início unilateral, tremor de repouso (entre 4 e 6 Hertz), caráter progressivo, assimetria persistente acometendo mais intensamente um lado nos estágios iniciais, resposta satisfatória à levodopa durante 5 anos ou mais, ocorrência de discinesia e curso clínico da doença de 10 anos ou mais (Hughes *et al.*, 1992; Albin *et al.*, 1995).

O diagnóstico patológico é realizado através da constatação *post-mortem*, por autópsia, da presença de corpúsculos de Lewy, o que tem sido considerado como critério padrão-ouro para a confirmação da doença. Os corpúsculos de Lewy podem ser encontrados nos diferentes estágios da DP, tanto na substância negra quanto em outras regiões do sistema nervoso central. Apesar de o diagnóstico patológico necessitar da detecção da presença de corpos de Lewy, a explicação da participação destes na gênese da doença continua indefinida (Thomas & Beal, 2007; Fishman & Oyler, 2002).

2.5 ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DP

As abordagens para o tratamento da DP disponíveis atualmente são a terapia medicamentosa, terapia por meio da prática de exercícios, técnicas de neurocirurgia e de neuromodulação (Klockgether, 2004).

A terapêutica relacionada à medicação mais utilizada é a reposição de dopamina com levodopa, um facilitador de sua passagem pela barreira hemato-encefálica (Jobges *et al.*, 2007). A levodopa é precursora da dopamina e apresenta boa tolerância para a grande maioria dos indivíduos com DP (Tomlinson *et al.*, 2014). O tratamento com levodopa fornece benefícios significativos para a maior parte dos pacientes com DP. Seu uso está

associado à melhoras no desempenho e na independência na execução das AVDs e aumento da sobrevivência (Rajput *et al.*, 2001). Apesar disto, com o passar dos anos, o uso prolongado desta droga aumenta a incidência de discinesia e flutuações motoras (Martinez-Fernandez *et al.*, 2010). Com a progressão da doença, o indivíduo que utiliza até três doses diárias de Levodopa, passa a distinguir momentos do dia em que seu desempenho nas AVDs é satisfatório (*fase “on”*, que significa que a droga está fazendo efeito). Em outros momentos, a capacidade de execução de tarefas fica prejudicada em virtude da interrupção do efeito da medicação (*fase “off”*) (Tomlinson, 2010). Outros tipos de medicamentos utilizados incluem drogas anticolinérgicas e antilutaminérgicas (Freed *et al.*, 2001).

As abordagens terapêuticas através de programas de exercícios físicos vêm sendo cada vez mais indicadas e utilizadas com o objetivo de melhorar um ou mais aspectos motores da DP (Deane, *et al.*, 2002). As estratégias terapêuticas baseadas em exercícios com bons níveis de evidência relativos à sua eficácia na melhora de sintomas motores na DP seriam: as estratégias cognitivas para a realização de transferências; o treinamento da marcha com o uso de pistas externas; treinamento de equilíbrio associado a treinamento de força muscular de membros inferiores e o treinamento de capacidade física, com exercícios que tenham o papel de melhorar a amplitude de movimento (Keus *et al.*, 2007). Uma meta análise também forneceu evidências de melhoras significativas no quadro clínico de indivíduos com DP a curto prazo após a prática de exercícios visando a melhora do equilíbrio e da marcha (Tomlinson *et al.*, 2012). Exercícios terapêuticos também impactam positivamente a qualidade de vida na DP (Kolk, *et al.*, 2008; Yang, 2015). Outros fatores positivos do uso de exercícios na DP são a melhora da capacidade aeróbica (Bridgewater *et al.*, 1996) e a melhora na capacidade de readquirir ou aprender novas habilidades (Nieuwboer, *et al.*, 2009; Kolk *et al.*, 2008). Verificou-se também que a realização de exercícios pode estimular a síntese de dopamina pelas células dopaminérgicas remanescentes, e com isso, reduzir os sintomas da DP (Suto & Akiyama, 2003).

As abordagens cirúrgicas na DP podem se dar por meio do implante de eletrodos para neuromodulação invasiva profunda ou de células produtoras de dopamina. Essa última técnica consiste em enxertar neurônios embrionários oriundos do mesencéfalo no

núcleo estriado de indivíduos com DP, para estimular a transmissão dopaminérgica. A neuromodulação através do implante de eletrodos nos núcleos alvo se dá por meio de neurocirurgia guiada por técnicas estereotáxicas. Dentre os principais núcleos utilizados, o núcleo subtalâmico é o alvo mais frequente. Após o implante, o eletrodo é conectado a um gerador de pulsos fixado sob a pele da parede torácica do indivíduo, semelhante a como um marca-passo cardíaco é afixado. Essa técnica é conhecida como estimulação profunda cerebral (do inglês, *deep brain stimulation*, DBS). A DBS pode minimizar os prejuízos da função motora na DP por mimetizar as influências que os circuitos dopaminérgicos exerceriam na produção do movimento (Siderowf & Stern, 2003).

Outras técnicas de neuromodulação envolvem seu uso não invasivo: o Neurofeedback, a estimulação magnética transcraniana (do inglês *Transcranial Magnetic Stimulation*,) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (do inglês *transcranial direct current stimulation*).[criar link com próximo parágrafo](#)

O neurofeedback é uma modalidade não invasiva e indolor que consiste em fornecer ao indivíduo um feedback instantâneo da atividade das ondas cerebrais relacionadas a uma dada tarefa por ele executada (Evans *et al.*, 1999). Nessa técnica, os indivíduos são instruídos a tomar conhecimento dos seus padrões de atividade cerebral e a modulá-los por via do reforço positivo durante a execução de uma tarefa alvo (figura 7) podendo melhorar o desempenho nessa tarefa (Crane *et al.*, 2000). Num primeiro momento, as mudanças são de curta duração, mas com o passar do tempo e do treinamento, podem tornar-se duradouras (Rossi-Izquierdo *et al.*, 2013). Na DP, foi demonstrado que o neurofeedback pode minimizar os movimentos distônicos, aumentando assim a qualidade de vida desses indivíduos (Thompson & Thompson, 2002).



Figura 7 – A utilização do neurofeedback na prática clínica. Imagem adaptada de: http://www.neuroconn.de/uploads/images/2013/large_700px/anwendungen_nfb_2_large.jpg

Como são de interesse específico da presente dissertação, as técnicas não invasivas de neuromodulação como a estimulação magnética transcraniana e a estimulação transcraniana por corrente contínua serão discutidas mais detalhadamente em capítulos distintos.

2.5.1 Estimulação magnética transcraniana

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é fundamentada no princípio de indução eletromagnética. Uma bobina é posicionada tangencialmente sobre o escalpo do indivíduo para que ocorra a criação de um campo magnético, que gera um campo elétrico extremamente potente na região do córtex cerebral, provocando como resultado uma despolarização da via córtico espinhal e um potencial aumento da neuroplasticidade (figura 8) (Pascual-Leone *et al.*, 1999; Shimamoto *et al.*, 2001; Pascual-Leone, 2002; Fregni *et al.*, 2004). A EMT caracteriza-se como uma abordagem terapêutica não invasiva, cujo uso exige treinamento e que possui um custo de aquisição elevado (Fregni *et al.*, 2008). Os aparelhos de EMT possibilitam diferentes estratégias de neuromodulação, sendo as mais empregadas a de aplicação de pulsos únicos e a aplicação de séries de pulsos repetidos em um único local (EMT repetitiva ou EMTr) (Wassermann *et al.*, 1998).

De modo geral, a estimulação com pulso único é aplicada com a finalidade de estudar os potenciais motores e sensitivos evocados, a excitabilidade cortical e o mapeamento de regiões encefálicas. A aplicação dessa técnica também fornece dados sobre a integridade funcional de estruturas corticais e da contudibilidade das fibras neurais (Pascual-Leone *et al.*, 1994b).

A EMTr, por sua vez, é utilizada com o intuito de modular a função neuronal, promovendo ou bloqueando os circuitos neuronais nos sítios que almeja estimular, a depender da frequência de pulsos que é aplicada (Wassermann *et al.*, 2012). Geralmente, a frequência da EMTr varia entre um estímulo por segundo (1 Hz ou menos) até 20 ou mais estímulos por segundo (20 Hz ou mais), ou seja, pode ser administrada em baixa frequência (<1Hz) ou em alta frequência (>1Hz) com efeitos opostos. A EMTr de baixa frequência tem a capacidade de diminuir temporariamente a excitabilidade cortical e a EMTr de alta frequência é capaz de aumentar a excitabilidade cortical (Fregni e Pascual-Leone, 2007).

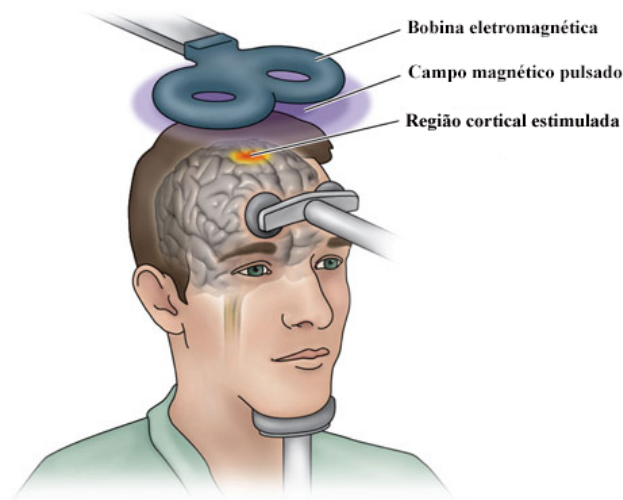


Figura 8 – Ilustração de uma aplicação utilizando a técnica de EMT. Adaptado de: <http://sites.sinauer.com/psychopharm2e/img/webbox1903.01.jpg>

Pascual-Leone *et al.*, (1994) realizaram o primeiro estudo com EMTr em pacientes com DP no qual observaram uma melhora do tempo de reação motora (refletindo uma melhora da acinesia) em pacientes com DP após aplicação de EMTr com frequência de 5

Hz no córtex motor (direito e esquerdo). Em contra partida, Ghabra *et al.*, (1999) falharam em replicar tais resultados.

Estudos posteriores foram conduzidos utilizando a EMTr na DP com o intuito de amenizar os sintomas motores da DP com resultados positivos, porém de curta duração (Siebner *et al.*, 2000). A possível melhora desses sintomas pode estar ligada a alguns mecanismos. Um estudo utilizando a tomografia por emissão de pósitrons (PET) demonstrou que a EMTr aplicada na região motora do córtex frontal pode induzir a liberação de dopamina no striatum (Strafella *et al.*, 2001).

Siebner *et al.*, (2000) estudaram os efeitos da aplicação de EMTr com frequência de 5Hz e com intensidade de 90% do limiar motor sobre a área de representação da mão em M1 em pacientes com DP. Os autores encontraram uma melhora de até 30% na seção motora da escala de UPDRS após uma hora do final da estimulação ativa em comparação com a estimulação fictícia.

Em 2005, Fregni *et al.*, realizaram uma meta-análise na qual concluíram que a EMTr apresenta um efeito moderado na melhora dos sintomas motores medidos pela escala UPDRS ao ser comparada com a estimulação fictícia. Como os estudos analisados pelos autores utilizaram diferentes sítios de estimulação, uma discussão sobre a melhor área a ser estimulada ainda é recorrente.

Flamez *et al.*, (2016) administraram EMTr de baixa frequência na AMS (1Hz) em indivíduos com DP na fase tardia da doença para minimizar as discinesias induzidas pela levodopa, porém, sem nenhum resultado significativo.

Koch *et al.*, (2005) relataram que uma única sessão de EMTr a 1Hz administrada na região da AMS reduz significativamente as discinesias induzidas pela levodopa e seus efeitos perduram por até 30 minutos após a estimulação. Em um estudo subsequente, testando um protocolo de sessão única semelhante, Brusa *et al.*, (2006) demonstraram que os benefícios da EMTr duraram 15 minutos após o final da estimulação, mas ao realizar sessões repetidas por 5 dias, não encontraram efeitos prolongados.

Wagle-Shukla *et al.*, (2007) testaram sessões de EMTr mais longas, ou seja, com 10 dias de EMTr com frequência de 1 Hz, na região de M1 em seis indivíduos com DP, com melhora significativa um dia após a última sessão, porém esse efeito não perdurou a longo prazo.

Filipovic *et al.*, (2009) analisou os efeitos de 1 Hz EMTr aplicada sobre o córtex motor durante 4 dias consecutivos, sem efeitos significativos. Porém, ao comparar os resultados com os valores baseline, foi encontrado uma pequena, porém significativa redução da discinesia após a EMTr real.

Uma meta-análise realizada por Elahi *et al.*, (2009) analisaram o efeito da ETMr versus EMT fictícia, demonstrando resultados inconclusivos para seu uso na DP.

Como é possível constatar, os resultados encontrados nos estudos utilizando a EMTr são contraditórios, porém, efeitos significativos sobre as discinesias são relatados na DP.

2.5.2 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é um método de modulação cortical não invasivo que, através da aplicação de uma corrente contínua de baixa magnitude sobre o crânio, tem a capacidade de modular a excitabilidade cortical, influenciando o desempenho de diversas funções como, por exemplo, a motora (Nitsche *et al.*, 2007). Esse tipo de abordagem tem demonstrado bons resultados em ensaios clínicos, gerando benefícios na reabilitação de patologias mais complexas como depressão e doença de Alzheimer (Fregni *et al.*, 2007).

A ETCC é uma técnica que oferece algumas vantagens quando comparada à EMT. Primeiramente, a portabilidade: o aparelho de ETCC é pequeno, o que possibilitaria deslocá-lo para o tratamento em domicílio – aspecto de grande importância para pacientes com dificuldade de locomoção; em segundo lugar, os efeitos da ETCC apresentam uma grande duração. Por exemplo, uma sessão de 13 minutos de ETCC tem efeitos de excitabilidade cortical por até 2 horas (Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche *et al.*, 2001; Nitsche *et al.*, 2008). Ademais, a ETCC tem um custo de aquisição mais baixo e seu manuseio é bem mais simples do que a EMT (Elsner *et al.*, 2016).

A corrente elétrica contínua flui entre dois eletrodos, denominados catodo e anodo, que são posicionados sobre o couro cabeludo, penetrando no crânio e chegando até o córtex cerebral, podendo levar a modificação do potencial de repouso da membrana neuronal e, por conseguinte, modulando o limiar de excitabilidade e a taxa de disparo neuronal (Fregni *et al.*, 2008). Assim, esta técnica de neuromodulação aumenta a

excitabilidade cortical sem induzir a formação de potenciais de ação (Leone *et al.*, 2007). Outro aspecto importante da ETCC é que seus efeitos são polaridade-dependente, ou seja, há aumento da atividade cortical com estimulação anódica e diminuição da atividade cortical com a estimulação catódica (Brunoni *et al.*, 2011).

Para a colocação dos eletrodos primeiramente estes devem ser encobertos por um tecido de esponja vegetal embebida em soluto salino. Depois são dispostos sobre o escalpo correspondente às regiões-alvo. Finalmente, eles são acoplados a um eletroestimulador constituído por quatro elementos principais: (i) amperímetro, um medidor de intensidade de corrente elétrica, (ii) potenciômetro, um item que consente a administração da intensidade da corrente e (iii) baterias para gerar a corrente (figura 9) e (iv) um par de eletrodos (Nitsche *et al.*, 2008; Butler *et al.*, 2012).

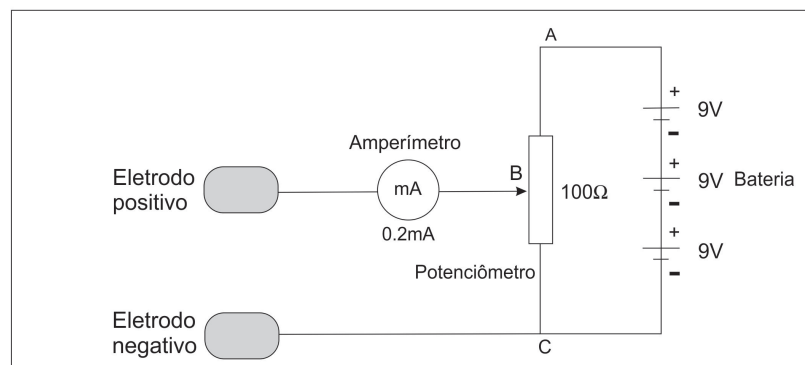


Figura 9 – Circuito elétrico básico do aparelho de ETCC. Extraído de Boggio (2006)

A ETCC pode ser utilizada na geração de uma corrente ativa ou simulada/fictícia (“*sham*”). Durante a corrente ativa, a intensidade da corrente pode ser elevada gradativamente (rampagem de subida ou *fade in*) a uma taxa de aproximadamente $100\mu\text{A/s}$ até atingir a intensidade desejada, a qual permanece constante até o final da sessão, quando também é diminuída gradativamente (rampagem de descida ou *fade out*). Em contrapartida, na neuromodulação fictícia é realizada a rampagem de subida até o atingimento da intensidade da corrente desejada, mas em seguida a corrente é reduzida e o aparelho então é desligado. Através desse procedimento, os efeitos iniciais, como o formigamento leve na área onde o eletrodo está posicionado, podem ser percebido pelo indivíduo, porém não ocorre a estimulação ativa propriamente dita (figura 10).

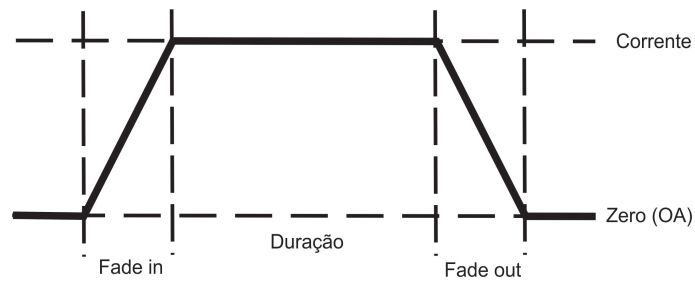


Figura 10 – Esquematização da geração de uma corrente de estimulação

A ETCC possibilita três tipos de montagem: (i) a estimulação anódica, que se distingue pelo posicionamento do eletrodo anódico sobre o córtex que se deseja excitar, enquanto o eletrodo catódico exerce função de aterramento do circuito elétrico, sendo disposto, em geral, sobre o córtex supra orbital contralateral; (ii) a estimulação catódica, que se caracteriza pela inversão do posicionamento dos eletrodos. Assim, o eletrodo catódico é posicionado sobre o córtex que se deseja inibir e (iii) a estimulação bi-hemisférica que consiste na aplicação da estimulação anódica e catódica simultaneamente nos dois hemisférios (Nitsche & Paulus, 2000) (figura 11).



Figura 11 – Esquematização dos três tipos de montagens possíveis na ETCC. (a) estimulação anódica; (b) estimulação catódica; (c) estimulação bi-hemisférica.

A disposição dos eletrodos no crânio do indivíduo depende basicamente da área cortical que se quer modular e o do efeito (excitatório ou inibitório) que se deseja obter. A intensidade da corrente pode variar de 0,5 a 2 mA (miliampères) e sua duração, de segundos a minutos (Valero-Cabre & Pascual-Leone, 2007).

É importante ressaltar que a intensidade da corrente e a duração do estímulo não devem exceder os limites de segurança conhecidos (Nitsche *et al.*, 2003b). É possível definir os limites de segurança da ETCC de acordo com as seguintes fórmulas:

Carga total (C/cm: intensidade de estimulação (A)

Tamanho do eletrodo cm × duração total da estimulação (s)

Densidade de corrente (A/cm²): intensidade de estimulação (A)

Tamanho do eletrodo (cm)

Por outro lado, em humanos foi demonstrado que maiores densidades de corrente resultam em efeitos mais intensos da ETCC (Nitsche *et al.*, 2008).

Alguns estudos clínicos demonstraram que a ETCC pode, por exemplo, ser eficaz em diminuir a dependência à nicotina (Boggio *et al.*, 2008), melhorar o desempenho cognitivo de idosos com doença de Alzheimer (Ferruci *et al.*, 2008) e diminuir a dor em pacientes com fibromialgia (Roizenblat *et al.*, 2007).

A ETCC também tem sido empregada para promover uma facilitação da atividade de áreas corticais específicas envolvidas no aprendizado motor, na tentativa de aprimorar a função motora (Reis *et al.*, 2008). A principal estrutura cortical que envolvida na aprendizagem de uma sequência motora é o M1 (Milliken & Nudo, 2000; Muellbacher *et al.*, 2002). Alguns estudos sugerem que o aumento da excitabilidade gerado pela ETCC de M1 contralateral à mão submetida a um treinamento motor pode resultar em diferentes graus de aperfeiçoamento da função motora em indivíduos saudáveis (Nitsche & Paulus, 2001; Boggio *et al.*, 2006a).

2.5.3 A ETCC na doença de Parkinson

Ao utilizar a ETCC na DP, deve ser levado em consideração o grau de penetração da corrente. De acordo com Wagner *et al.*, (2007) a maior parte da corrente elétrica da ETCC concentra-se na pele, caracterizada como a maior área que provoca impedância. Além disso, a focalidade da ETCC é baixa, exibindo maior densidade de corrente elétrica mais próximo dos eletrodos, que são relativamente grandes (podendo medir entre 20 a 35 cm²). Assim, a baixa focalidade somada ao baixo grau de penetração faz com que, pouco provavelmente, os núcleos da base sejam estimulados de maneira direta pela ETCC, uma vez que se tratam de estruturas pequenas localizadas em regiões cerebrais profundas. Por esses motivos, o melhor sítio de estimulação na DP ainda é alvo de controvérsias. As áreas M1, AMS e CPFDL são as mais utilizadas na estimulação anódica e as áreas supraorbitais, íonion e processos mastóides na catódica quando se trata desses indivíduos (Elsner *et al.*, 2016).

Um dos motivos pelos quais a AMS e o M1 tem sido eleitos como sítios de estimulação anódica se deve ao fato de que durante a realização de um ato motor, são observadas mudanças relacionadas com a atividade neural nessas regiões nos indivíduos com DP. As áreas AMS e M1, por exemplo, destacam-se por apresentarem uma atividade cortical reduzida (Sabatini *et al.*, 2000, Buhmann, 2003). Um aumento de ativação da AMS poderia ser produzido pela ETCC com o intuito de compensar a baixa concentração de dopamina nos núcleos da base, favorecendo a reeducação da função motora (Floel *et al.*, 2014).

Os mecanismos pelos quais a ETCC produz efeitos biológicos ainda não são claros especialmente em relação à DP (Elsner *et al.*, 2016). A presença de um desequilíbrio na excitabilidade das redes neurais corticais e subcorticais acarreta em uma inibição intracortical prejudicada e com isso, surgem a hipocinesia e a rigidez na DP (Takakusaki *et al.*, 2008). Um aumento da excitabilidade cortical induzido pela ETCC para compensar a baixa concentração de dopamina nos NB pode favorecer um mecanismo compensatório positivo capaz de permitir a melhora da função motora através do reequilíbrio da atividade neuronal e a consequente liberação de dopamina em pacientes com DP (Floel *et al.*, 2014).

Um ensaio clínico controlado utilizando quatro sessões consecutivas de ETCC anódica de 2mA por 15 minutos em 13 indivíduos saudáveis, evidenciou um aumento da

atividade da AMS ipsilateral e diminuição da extensão da ativação do giro cingulado anterior, do giro temporal superior e médio direito, do giro frontal superior e médio, e dos córtices somatossensoriais primário e secundário, através de um exame de ressonância magnética funcional (RMf) imediatamente após a última sessão (Kim *et al.*, 2011).

De maneira geral, foi demonstrado que a ETCC anódica aplicada sobre o CPFDL esquerdo de indivíduos com DP com intensidade de 2mA resulta na melhora da memória de trabalho desses indivíduos (Boggio *et al.*, 2006). Fregni *et al.*, (2006) observaram as implicações de uma única sessão de ETCC anódica na região do CPFDL e sobre M1 em 17 indivíduos com DP para melhorar movimentos finos do membro superior. Cada área foi estimulada apenas uma única vez, sendo as aplicações separadas por 48 horas. As estimulações foram realizadas durante 20 minutos, com uma intensidade de 1mA. Os resultados mostraram que a ETCC anódica aplicada em M1 resultou em uma melhora significativa da função motora fina, quando comparada ao ETCC placebo e também quando comparada a estimulação na região do CPFDL.

Em se tratando do uso da ETCC na recuperação da marcha de indivíduos com DP, duas abordagens são relatadas na literatura: estudos que avaliaram o efeito agudo de uma ou, no máximo, algumas sessões de estimulação com ETCC sobre aspectos relacionados à marcha e estudos que associaram a ETCC à prática física para melhora do desempenho na marcha.

Em relação aos estudos que associaram a ETCC com exercícios, ainda há poucos trabalhos publicados e estes são pouco conclusivos. Nessa linha, Kaski *et al.*, (2014) realizaram um estudo cross-over controlado com 16 indivíduos com DP divididos em dois grupos (grupo I: treinamento físico com estimulação anódica e grupo II : treinamento físico com estimulação fictícia). Na ETCC anódica o eletrodo de 40cm² foi colocado centralmente anterior a Cz (10% -20%). O catodo foi posicionado sobre a região do inion. A intensidade da corrente fornecida foi de 2mA com duração de 15 minutos. Os objetivos foram a melhora da velocidade da marcha e do equilíbrio, analisados pelo teste de caminhada de 6 metros (TC6M), teste de caminhada de 10 metros (TC10M) e Timed up and go test (TUG). Os resultados demonstraram um aumento da velocidade da marcha maior no grupo que recebeu o treinamento físico associado à estimulação anódica.

Costa- Ribeiro *et al.*, (2016) aplicaram ETCC anódica na qual o eletrodo anódico

era situado 2 cm anterior ao vértice (a partir da posição de Cz do sistema EEG 10/20) e o eletrodo catódico na região supraorbital do hemisfério contralateral ao lado mais afetado, no qual era indicado pelo próprio indivíduo. A estimulação ocorreu durante 10 sessões que foram seguidas de treinamento da marcha com pistas visuais. A velocidade e a mobilidade da marcha foram avaliadas através do TUG, cadência e comprimento da passada. Também foram analisados os déficits motores através da UPDRS III (parte motora), o equilíbrio, através da escala de equilíbrio de BERG e a qualidade de vida, através do Questionário PDQ-39. Em seus resultados, os autores relatam não terem encontrado diferenças significativas para o fator grupo (real vs. fictícia) nas variáveis relacionadas ao comprimento de passo, cadência e velocidade da marcha no TUG.

Os estudos que avaliaram o efeito agudo de uma ou no máximo algumas sessões de estimulação com ETCC sobre aspectos relacionados à marcha são mais numerosos, porém igualmente inconclusivos. Benninger *et al.*, (2010) realizaram 4 sessões de ETCC anódica sobre o córtex motor e 4 sobre o CPFDL em dias alternados, com o objetivo de avaliar a bradicinesia e a velocidade da marcha com o TC10M durante as fase “on” e “off” da terapia medicamentosa. Ao compararem os resultados entre os grupos (real *versus* fictícia), observou-se uma diminuição na duração do TC10M para o grupo que realizou a estimulação real apenas na fase “off” da medicação. Quando a avaliação *baseline* foi comparada com o desempenho após 24h da aplicação da ETCC, foi encontrado um aumento na velocidade da marcha para ambos os grupos (grupo real e grupo fictícia) para ambas as fases da medicação. Assim sendo, esse estudo não encontrou efeitos benéficos da ETCC sobre a marcha na fase “on” da medicação.

Verheyden *et al.*, (2013) testaram o efeito de uma única sessão de ETCC anódica sobre a estabilidade postural e a mobilidade dos indivíduos com DP. A sessão foi realizada durante 15 minutos, com intensidade de 1mA sobre o M1 do hemisfério dominante. Os vinte participantes foram avaliados através do teste do alcance funcional, do TUG, do TC10M e do giro de 180 graus. Foi observada apenas uma diminuição significativa na velocidade durante o TC10M quando comparada a estimulação fictícia com a real.

Valentino *et al.*, (2014) realizaram um estudo cross-over randomizado com 11 indivíduos com DP para analisar o efeito da ETCC sobre o congelamento da marcha. Cada indivíduo foi avaliado no estado “on” da medicação. Foi aplicada ETCC anódica durante

cinco dias consecutivos. O eletrodo anódico foi posicionado sobre M1 correspondente ao membro inferior. O catodo foi posicionado no córtex orbitofrontal contralateral. As sessões tinham duração de 20 minutos e intensidade de 2mA. Para a condição fictícia a intensidade também era de 2mA, mas após 30s o aparelho era desligado. A gravidade da doença foi avaliada pela UPDRS. A marcha foi analisada através do teste *Stand Walk Sit* (SWS) e a ocorrência de congelamento em diferentes contextos como iniciação/finalização da marcha foi analisada através do *freezing of gait* Questionnaire (FOG-Q). Inicialmente foi realizada uma avaliação *baseline*, imediatamente após a primeira sessão e após a quinta sessão. As medições de todos os parâmetros avaliados pelo SWS melhoraram significativamente após a ETCC anódica. A análise de variância mostrou que o total da UPDRS-III, UPDRS e o FOG-Q tiveram melhoras significativas em comparação a estimulação fictícia.

Manentia *et al.*, (2014) realizaram um estudo comparando a ETCC anódica aguda com a ETCC fictícia sobre o desempenho no TUG em indivíduos com DP. A intensidade da ETCC foi de 2mA, com duração de 7 minutos. O eletrodo de estimulação anódica foi posicionado na região do CPFDL. Os resultados obtidos mostraram uma melhora significativa no tempo para desempenhar o TUG nos indivíduos que receberam a ETCC anódica quando comparado aos indivíduos que realizaram a estimulação fictícia.

Como é possível constatar, os estudos que avaliaram o efeito da ETCC sobre a marcha na DP são poucos e levaram em consideração o efeito da ETCC sobre os aspectos gerais de desempenho da marcha como duração, cadência e velocidade. Nenhum estudo avaliou as possíveis mudanças relacionadas à ETCC aguda nas variáveis cinemáticas da marcha.

Von Papen *et al.*, (2014) observaram os efeitos da EMTr de 1 hertz (Hz) pré-condicionada pela ETCC sobre a cinemática da marcha. A análise cinemática da marcha foi realizada (i) antes; (ii) imediatamente após e (iii) trinta minutos após a aplicação da EMTr de baixa frequência sobre M1 (contralateral ao hemisfério mais afetado), sendo pré-condicionada por ETCC (i) catódica; (ii) anódica ou (iii) fictícia, com a intensidade de 1mA e duração de 10 minutos. Participaram do estudo dez indivíduos com DP e dez indivíduos saudáveis. Os efeitos dessa estimulação sobre a cinemática da marcha foram avaliados pelos seguintes parâmetros: número de passos, comprimento do passo,

comprimento da passada, tempo de duplo apoio, cadência e fase de apoio. Os resultados obtidos sugeriram uma melhora bilateral da marcha nos indivíduos com DP após a EMTr de 1 Hz sobre o M1 do lado do corpo mais afetado precedido por ETCC anódica. Em contraste, a EMTr de 1 Hz administrada sozinha, ou seja, precedida por ETCC fictícia e a EMTr de 1 Hz precedida por ETCC catódica foram ineficazes na melhoria da cinemática da marcha nos indivíduos com DP. Nos participantes saudáveis, a cinemática da marcha não foi afetada por nenhuma intervenção proposta. Assim, fica evidente o potencial benéfico da aplicação da ETCC anódica sobre o desempenho da marcha, mas isso ainda precisa ser melhor esclarecido.

3. JUSTIFICATIVA

De caráter crônico e progressivo, a DP envolve sinais e sintomas como rigidez, tremor de repouso, hipocinesia, acinesia e instabilidade postural as alterações dessas funções corporais tem impacto sobre as atividades diárias dos indivíduos com DP. Dentre elas, as alterações da marcha são consideradas como as mais incapacitantes, especialmente pelo risco aumentado de quedas que por sua vez aumentam os níveis de morbidade e mortalidade nessa doença. Tratamentos visando a melhora no desempenho da marcha na DP são importantes para auxiliar os pacientes no enfrentamento desse problema.

Recentemente, técnicas de neuromodulação cerebral não invasiva foram introduzidas como ferramenta terapêutica coadjuvante para o tratamento da DP. A ETCC surge nesse panorama, como uma técnica de baixo custo, indolor e segura. Contudo, seus efeitos sobre as perdas motoras na DP ainda não estão totalmente esclarecidos. Os protocolos de estimulação na DP ainda precisam ser estabelecidos na busca de eficácia na sua aplicação. É sabido que na DP as áreas AMS e M1 apresentam uma redução da atividade cortical. Aplicada sobre essas regiões, a ETCC poderia propiciar um aumento de ativação dessas áreas, favorecendo a reeducação da função motora.

Os estudos que avaliaram o efeito da ETCC sobre a marcha na DP o fizeram levando em consideração seus aspectos gerais de desempenho como duração e velocidade. Porém, até o presente momento, apenas um estudo, associando a EMT com a ETCC anódica, avaliou aspectos cinemáticos da marcha em indivíduos com DP. A avaliação computadorizada da marcha tem sido relatada como o método fundamental de caracterização da locomoção humana e além disso, tem como um dos principais focos o monitoramento do progresso de um determinado tratamento. A análise cinemática tem um destaque por ser tridimensional, e com isso, apresentar melhor acurácia e especificidade, que são de grande relevância para a avaliação de movimentos complexos e muitas das vezes, invisíveis a “a olho nu”.

Até o momento, sabe-se que uma única sessão de ETCC pode aumentar a velocidade da marcha de maneira sutil em indivíduos com DP, assim como minimizar os episódios de congelamento durante a mesma. Porém, os efeitos da ETCC aguda sobre os

sintomas motores e a cinemática da marcha na DP ainda precisam ser esclarecidos. o presente estudo poderia prover bases para o estabelecimento de protocolos de estimulação para a realização de ensaios clínicos que venham a eleger as maneiras mais eficazes de utilizar a ETCC no enfrentamento da DP.

4. OBJETIVOS

O objetivo geral desse estudo foi verificar se uma única sessão de ETCC anódica influencia o padrão específico da marcha em indivíduos com DP.

Os objetivos específicos foram definir a função motora através da escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS – III) em indivíduos que realizaram a estimulação fictícia e real; identificar os efeitos imediatos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre as variáveis espaço-temporais da marcha nos indivíduos do grupo estimulação fictícia e real; verificar os efeitos imediatos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre os deslocamentos angulares das articulações do tornozelo.

5. HIPÓTESE

Hipotetiza-se que a estimulação transcraniana por corrente contínua aguda sobre a AMS promoverá melhoras significativas nas variáveis espaço temporais e angulares na marcha em indivíduos com DP.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo cego controlado, elaborado de acordo com os princípios que constam na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e aprovado pelo comitê de ética da UNISUAM e do Instituto de Neurologia Deolindo Couto – UFRJ sob o protocolo número: 29496514.2.0000.5235.

6.1 AMOSTRA

Para a realização do presente estudo foi utilizada uma amostragem não probabilística composta por setenta indivíduos com DP em atendimento no Instituto de Neurologia Deolindo Couto (INDC) e Clínica Escola Amarina Motta (CLESAM). Um fisioterapeuta realizou uma entrevista para pesquisa dos critérios de elegibilidade. Foram incluídos os indivíduos com faixa etária entre 50 e 80 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de DP idiopática realizado por um neurologista, estadiamento da doença entre 2 e 3 na escala de incapacidade Hoehn & Yahr, capazes de deambular 10 metros sem a utilização de dispositivo auxiliar de marcha, em uso regular de medicação para a DP e que não possuíssem nenhum tipo de órtese de metal implantada próximo ao local da estimulação (crânio e/ou pescoço). Não foram incluídos no estudo os indivíduos que pudessem apresentar déficit cognitivo (mini mental ≤ 18); outras doenças neurológicas concomitantes; suspeita ou gravidez confirmada; implante metálico craniano; marcapasso cardíaco; crises convulsivas e/ou epiléticas; lesões traumato-ortopédica e/ou reumáticas que pudesse limitar o arco de movimento, impedindo assim a deambulação durante a análise na cinemetria; déficit visual grave sem correção e vertigem (Figura 12). Vinte e um indivíduos aceitaram participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO I). Incluir parágrafo informando que os critérios foram baseados nos protocolos de segurança

Após os procedimentos de recrutamento, os participantes elegíveis foram submetidos a uma anamnese (ANEXO II), seguida de uma avaliação clínica e comportamental (pré-intervenção), que compreendia os seguintes instrumentos: UPDRS – III (ANEXO III) e análise da cinemática da marcha.

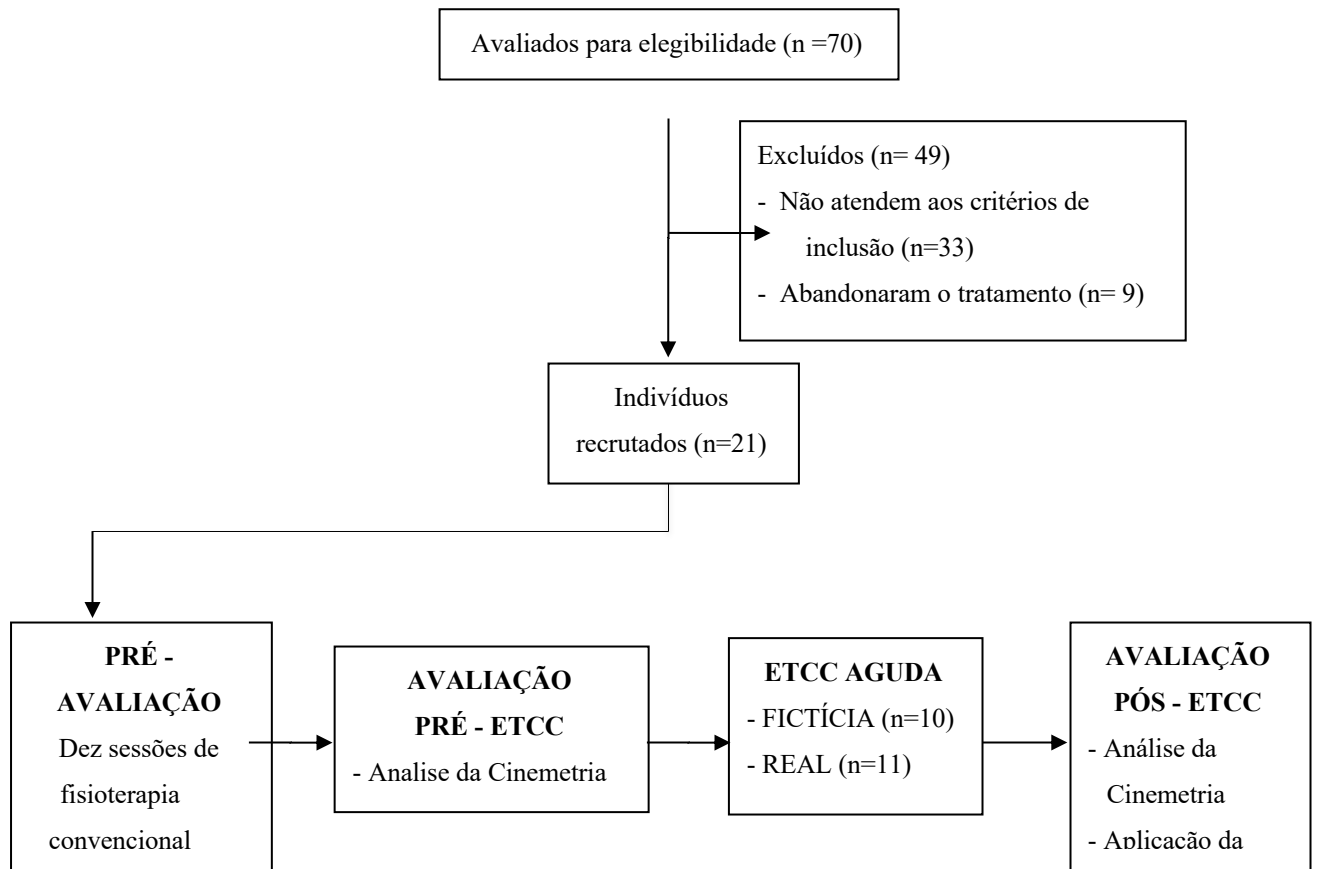


Figura 12 – Fluxograma da captação dos participantes do estudo e da fase procedimental da ETCC

6.2

6.3 PROCEDIMENTOS

Antes de iniciar o protocolo de ETCC aguda, todos os participantes, realizaram dez sessões de fisioterapia em grupo baseado no *guideline* proposto por Keus *et al.*, (2007). Essas sessões foram necessárias para que a amostra fosse homogeneizada em relação ao grau de atividade física de cada indivíduo.

Em seguida, os participantes foram alocados aleatoriamente em dois grupos através de um sorteio realizado pelo endereço eletrônico *randomization.com* por um pesquisador não envolvido nos procedimentos experimentais. Além disso, os participantes

e os examinadores permaneceram cegos quanto ao tipo de estimulação aplicada, que poderia ser:

- **GRUPO I: ETCC fictícia** – Os indivíduos que pertenciam ao grupo fictício receberam estimulação elétrica de 1,2mA, desligada automaticamente em 30 segundos. Foram alocados nesse grupo 10 indivíduos.

- **GRUPO II: ETCC real** – Os participantes do grupo real receberam uma estimulação elétrica de 1,2mA com duração de 15 minutos. Nesse grupo foram alocados 11 indivíduos.



Figura 13 – Aparelho de neuromodulação da marca neuroConn utilizado nesse estudo. Adaptado de: http://img.medicaexpo.com/images_me/photo-g/84837-5271271.jpg

Os parâmetros de estimulação utilizados foram semelhantes aos que foram previamente administrados em estudos relacionados com a melhora da função motora de indivíduos que apresentam a DP (Kuo, Paulus e Nitche, 2008). As densidades de corrente mais altas estão associadas com maiores efeitos da ETCC (Nitsche & Paulus, 2000).

Para a aplicação da ETCC os participantes deveriam estar com a cabeça limpa, sem nenhum tipo de creme ou gel e foram requeridos 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. Foi utilizado um equipamento portátil com capacidade máxima de transmissão elétrica de 5,0 mA da marca neuroConn GmbH 98693 – Ilmenau – Germany (Figura 13).

A área de estimulação foi delimitada através do sistema 10-20 de posicionamento de eletrodos para EEG (figura 14) (Portela *et al.*, 2007).

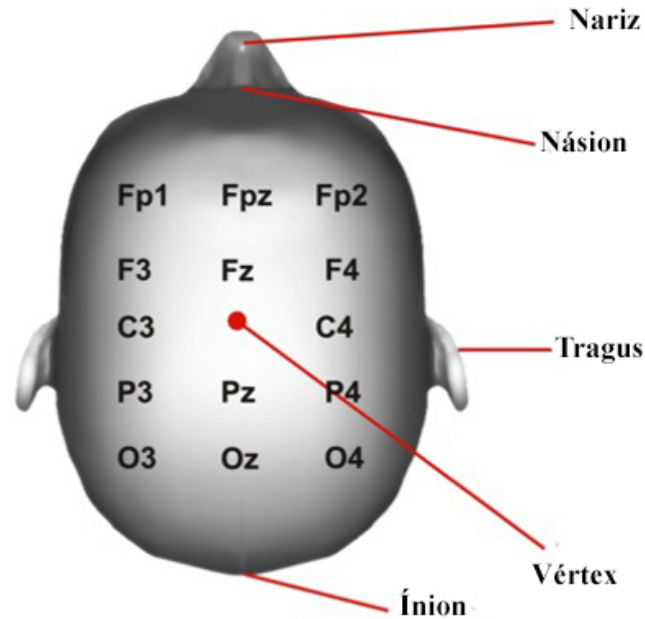


Figura 14 – Delimitação dos pontos do sistema 10-20 para EEG – Adaptado de: Boggio *et al.*, (2006)

Para encontrar a localização aproximada da AMS foram realizadas as seguintes medições: (i) medição da distância entre o nácion (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 foi medido 1,8 cm a frente do vértex para encontrar a região correspondente aproximadamente à AMS (Vollmann *et al.*, 2013; Hayduk-costa *et al.*, 2013; Carlsen *et al.*, 2015) e, com isso, o anodo foi posicionado no escalpo do participante (figura 15).

O catodo foi posicionado na região supra orbital do hemisfério mais acometido pela DP. Após a localização do local de estimulação, os eletrodos tinham 35cm² cada e foram envolvidos por uma esponja vegetal que por sua vez foi umedecida com solução

salina (NaCl 0,9%) e esse conjunto de elementos foi fixado através de duas faixas elástica, para evitar que os eletrodos saíssem do lugar durante a estimulação (Figura 16).

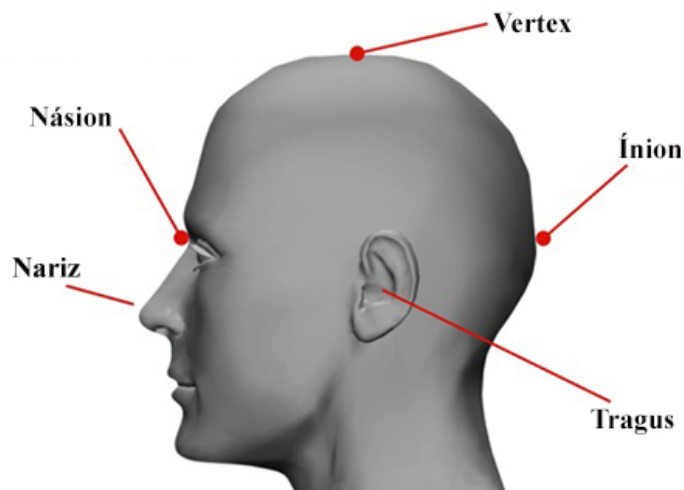


Figura 15 – Pontos anatômicos para a localização da AMS. Adaptado de: Boggio *et al.*, (2006)

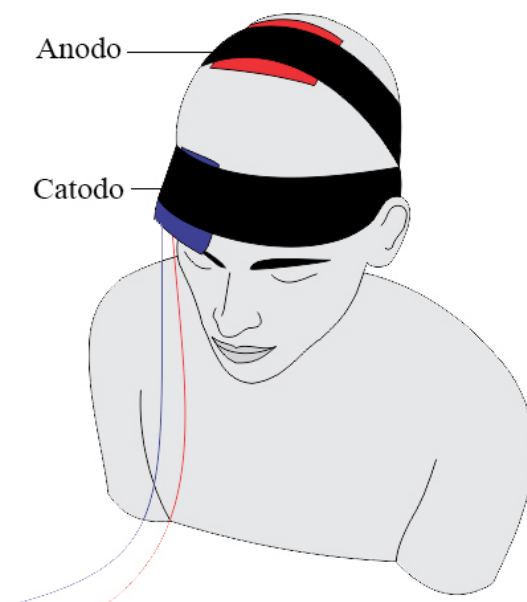


Figura 16 - Disposição dos eletrodos no escalpo do participante. Fonte: pessoal.

Após a colocação dos eletrodos, 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 foi solicitado a responder um questionário (Brunoni *et al.*, 2012) acerca dos sintomas percebidos durante a sessão de estimulação (ANEXO IV). Após a sessão de estimulação os participantes foram reavaliados utilizando os mesmos instrumentos.

6.3.1 Instrumentos de Avaliação

As avaliações foram realizadas por um examinador fisioterapeuta, cego em relação ao tipo de estimulação recebida pelo paciente, treinado para o tipo de estimulação aplicada, através dos seguintes métodos:

UPDRS-III

A escala de pontuação unificada da DP (UPDRS, do inglês Unified Parkinson's Disease Rating Scale) é a escala mais utilizada para a avaliação de incapacidade e comprometimento em indivíduos com DP (Fahn *et al.*, 1987). Avalia os sinais e sintomas da doença, e nível de atividade do indivíduo de forma auto relatada e através da observação clínica pelo avaliador. É utilizada para monitorar a progressão da doença e a eficácia do tratamento. Compreende: Parte I - avaliação de atividade mental, comportamento e humor; Parte II - auto avaliação das atividades de vida diária (AVD), inclui fala, deglutição, escrita, vestuário, higiene, queda, salivação, troca postural na cama, marcha, cortar alimentos; Parte III - exame motor; Parte IV - avaliação das complicações da terapia. Nesse estudo, foi utilizada somente a parte III da escala.

Cinemetria

Os parâmetros cinemáticos, temporais e espaciais da marcha foram obtidos a partir do sistema de análise do movimento Qualisys – ProReflex MCU (QUALISYS MEDICAL AB, Gothenburg, Sweden). Nesse sistema, marcadores reflexivos foram fixados em pontos anatômicos chave do corpo do indivíduo a ser avaliado, conforme o protocolo de aquisição desejado. Quatro câmeras foram posicionadas no espaço utilizado para a avaliação do participante emitiam uma luz infravermelha que tinham como função a captação dos reflexos dos marcadores (De Souza & Rodacki, 2012).

Durante a aquisição dos dados o indivíduo era requerido a deambular de forma semelhante ao que ele realiza em seu dia a dia (velocidade auto selecionada), a partir de um ponto pré determinado até chegar a uma segunda marcação realiza em uma distância de 6 metros. Após isso, o indivíduo deveria retornar ao ponto inicial de partida (Figura 17). A partir dessa captação uma reconstrução em três dimensões (3D) do posicionamento dos marcadores reflexivos era adquirida utilizando o software Qualysis ProReflex 240.

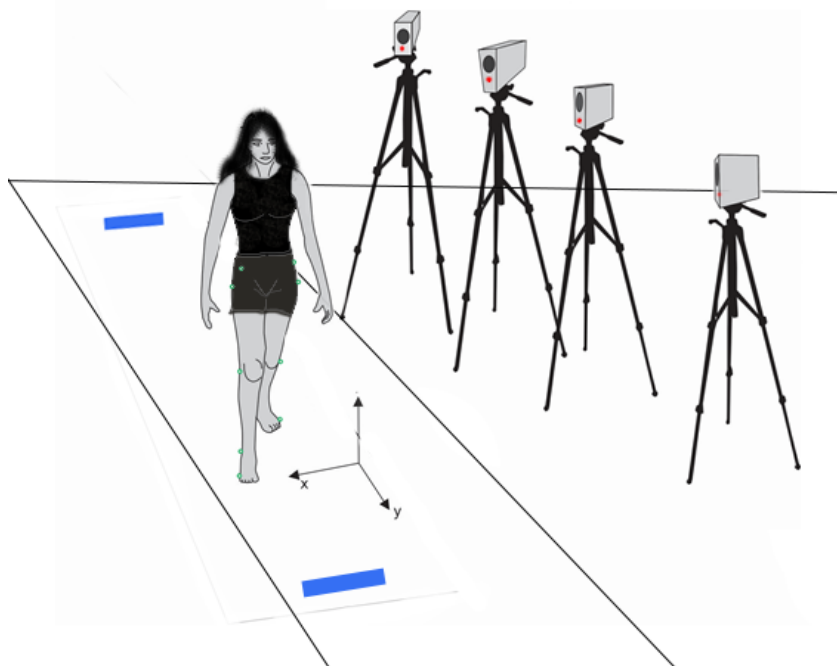


Figura 17 – Adaptação do ambiente de coleta de dados em que os participantes realizaram a análise da cinemática da marcha

Nesse estudo, os marcadores reflexivos foram fixados em ambos os membros inferiores, sobre as seguintes estruturas anatômicas: espinhas ilíacas ântero-superiores direita e esquerda (EIAS), espinhas ilíacas pósterio-superiores direita e esquerda (EIPS), troncâter maior do fêmur, côndilos laterais do fêmur, articulação metatarso-falangeal do quinto dedo, maléolo lateral da tíbia e calcâneo. O sistema foi calibrado de acordo com as orientações do fabricante com um tempo de varredura de 15 segundos. Os valores de referência utilizados foram os eixos: direção médio-lateral (X), ântero-posterior (Y) e vertical (Z). Os indivíduos foram posicionados no local de aquisição com face direcionada para o eixo Y.

Com isso, os ciclos da marcha foram identificados utilizando limiares únicos para o deslizamento linear do calcâneo (marcador de referência para cada lado do corpo). Cada vez que o marcador do calcâneo desaparecia da vista por algum período de tempo, não era possível saber exatamente onde ele poderia reaparecer novamente, e esse dado era descartado. Por esse motivo, durante a análise, dados da perna direita de três indivíduos do grupo real e três indivíduos do grupo sham foram descartados. Já para a perna esquerda a perda de dados foi ainda maior. Assim, apenas os dados relativos a perna direita de 9 indivíduos do grupo de estimulação real e 8 do grupo de estimulação fictícia foram incluídos no manuscrito. Os resultados das análises relativas à perna esquerda encontram-se no anexo V.

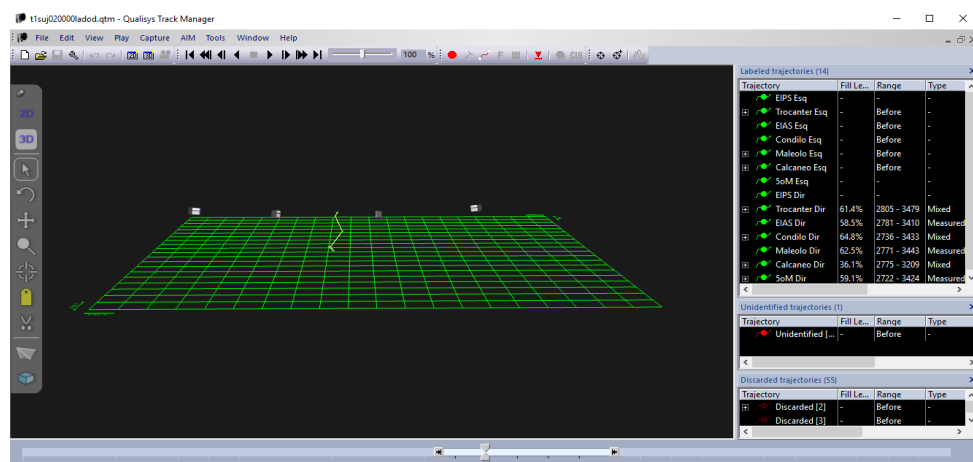


Figura 18 – Imagem capturada da tela de processamento no software QTM durante a aquisição dos sinais cinemáticos.

A primeira etapa da análise destes consistiu em processar os dados dos movimentos captados a partir da cinemetria em duas dimensões (2D) (Figura 18).

Os marcadores foram nomeados baseados nas articulações correspondentes para que fosse gerado um modelo biomecânico (Figura 19).

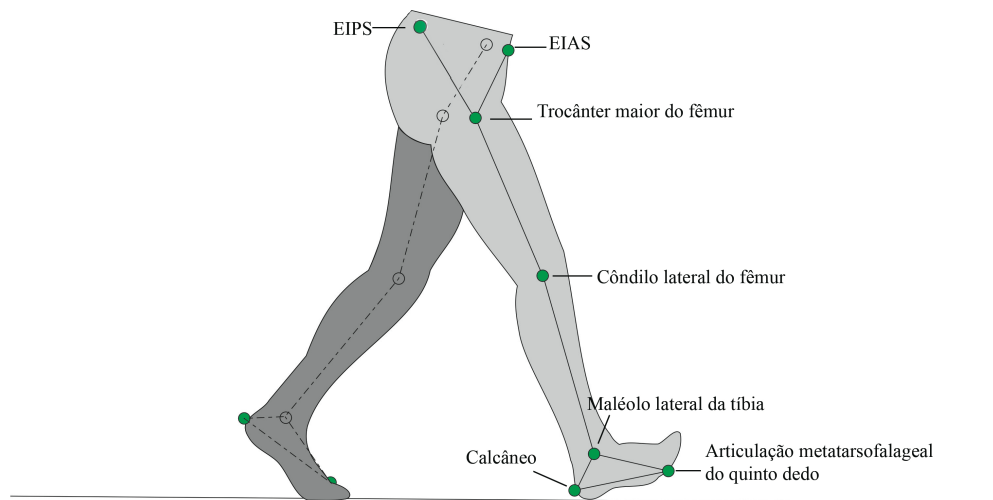


Figura 19 – Esquematização dos marcadores utilizados para a geração do modelo biomecânico.

Após a nomeação das marcações, as sequências correspondentes à marcha do indivíduo foram recortadas e exportadas para o software *R* software 3.1 (R Core Team, 2016), responsável pela construção de rotinas (ANEXO VI) para a geração de gráficos correlacionados com a marcha do indivíduo. Cada sequência continha um ciclo da marcha para cada membro inferior (figura 20).

As variáveis angulares analisadas foram: 1) angulação do tornozelo e 2) angulação do joelho. As variáveis espaço-temporais consideradas para a análise foram: velocidade média da passada (m/s) (média da razão entre o comprimento de cada passada e sua respectiva duração), comprimento médio da passada (m) (somatório do comprimento de todas as passadas no percurso visível / número de passadas), número de passadas (n) (quantidade de ciclos da marcha no percurso visível, determinados pelo toque do calcanhar), Duração média da passada (s) (somatório da duração de todas as passadas no percurso visível / número de passadas) e frequência da passada (n/s) (quantidade de ciclos da marcha no percurso visível / duração de todas as passadas no percurso visível).

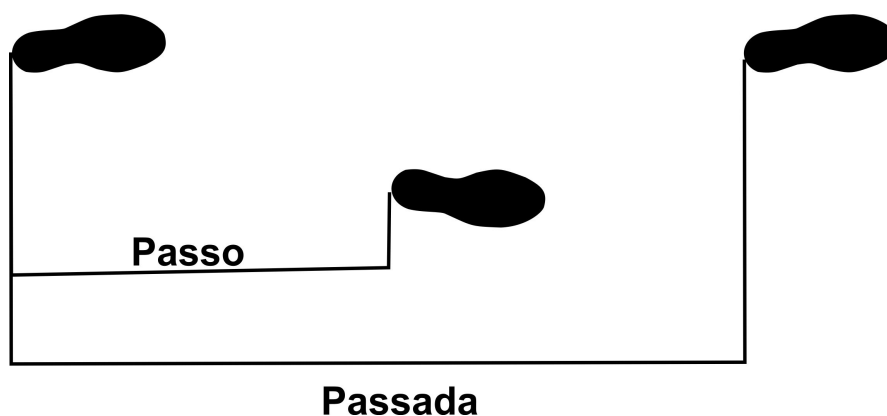


Figura 20 – Esquematização da sequência da passada e do passo.

6.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do programa estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 19.0. Antes da análise de cada grupo foi realizado um teste para a verificação da normalidade da distribuição (Shapiro-Wilk), que constatou a distribuição normal. As análises descritivas foram apresentadas como média e desvio padrão e as comparações entre os grupos foram realizadas utilizando o teste t de student. O nível de significância adotado foi de 5% (valor de $p < 0.05$).

A força ou magnitude dos resultados foi determinada por meio do cálculo do tamanho do efeito (d). O “d” é equivalente a diferença entre médias dos grupos e pode ser pequeno ($d=0,20$), médio ($d=0,50$) e grande ($d=0,80$) de acordo com Cohen *et al.*, (1988).

7. ORGANIZAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

A problemática desse estudo foi contextualizada nos tópicos anteriores através da exposição da introdução do tema, justificativa, objetivos e hipótese. Além disso, os métodos também foram apresentados. No capítulo a seguir, a sessão de métodos será reapresentada no corpo do manuscrito intitulado: “*Acute effect of transcranial direct current stimulation on gait kinematics in subjects with Parkinson's disease*”. Também serão apresentados os resultados e a discussão dos achados desse estudo. Este manuscrito será submetido ao periódico *Revista Brasileira de Fisioterapia*.

8. MANUSCRITO

Effects of transcranial direct continuous stimulation on gait kinematics of Parkinson's disease individuals.

Débora Cristina Lima da Silva¹; Thiago Lemos de Carvalho¹; Arthur de Sá Ferreira¹; Carlos Henrique Ramos Horseczaruk¹, Erika de Carvalho Rodrigues^{1,2}; Laura Alice Santos de Oliveira^{1,3}.

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

ABSTRACT

Background: Of the limitations of activities caused by Parkinson's disease (PD), gait changes are considered as the most disabling. PD gait is typical, with feasting characteristics and freezing episodes. Due to gait changes together with postural instability and decreased mobility, patients are at large risk of falls and accidents. Recently, non-invasive brain stimulation techniques have been introduced as a therapeutic tool for coping with PD such as transcranial direct current (tDCS) stimulation. This consists of the application of a constant current of low intensity. However, the effects of tDCS on motor losses such as gait in PD have not yet been fully established. Therefore, the main objective of this study is to verify if the anodal tDCS modifies the kinematic gait variables in individuals with PD after a single stimulation session. **Methods:** Twenty one individuals with PD underwent 10 sessions of conventional physiotherapy to homogenize the level of physical activity of the sample. They were then evaluated through the kinematics and the motor symptomns with Unified Parkinson's Disease Rating Scale - Part III (UPDRS - III). Then, they received a single anodal tDCS session in which the anodal electrode was allocated 1.8 cm ahead of Cz in the area of the supplementary motor area (AMS) and the cathode electrode was placed in the supraorbital region of the most affected side reported by the individual. Immediately after, they were reevaluated with the same instruments. Four patients were excluded from the analyzes. Thus, the results are related to 8 patients in the real tDCS group and 9 in the sham tDCS group. The gait data are relative to the right leg. **Results:** There was a statistical difference between the groups for gait rate ($t = 2,627$, $p = 0.007$, $d = -1.60$) and for the variable number of strides ($t = -3.095$, $p = 0.018$, $d = 1.40$) when comparing real tDCS with sham tDCS groups. There was also a large effect size for these variables. For all others, there were no statistical differences. **Conclusion:** The findings of this study suggest that anodal tDCS administered in a single session may improve kinematic gait variables in PD.

Key Words: Parkinson`s Disease, physiotherapy; mobility; Transcranial stimulation by direct current.

Introducion

In individuals with Parkinson disease (PD) the gait impairments can become one of the main and more debilitating problems over time, promoting frequent falls, increasing morbidity, impacting negatively on the functionality and decreasing life expectancy (Knutsson, 1972; Blin *et al.*, 1990; Bloem; Allen *et al.*, 2013). Despite effective in provoke improvements in some motor features, the current pharmacological interventions seem not affect gait deficits in PD (Hely *et al.*, 2005). Thus, effective strategies to reduce the impact of these deficits are very relevant in the management of this disease.

Promising effects on motor dysfunction in PD were found by previous studies that employed noninvasive brain stimulation techniques such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (to a review see Chou *et al.*, 2015) and transcranial direct current stimulation (tDCS) (Fregni *et al.*, 2006; Benninger, 2010; Kaski *et al.*, 2014a; Kaski *et al.*, 2014b; Valentino *et al.*, 2014; Ferrucci *et al.*, 2016; Costa-Ribeiro *et al.*, 2016). Particularly, for rTMS, the benefits for PD are more evident in bradikinesia, dyskinesia and balance disturbance (Fregni *et al.*, 2005 Elahi *et al.*, 2009; Chou *et al.*, 2015). On the other hand, the effects of tDCS, a technique of lower cost, easier to use, safer, more portable, with bigger tolerability and with long-last duration effects as compared to rTMS (Nitsche *et al.*, 2007) still remain inconclusive, particularly involving gait disturbance in PD (Benninger *et al.*, 2010, Kaski *et al.*, 2014a; Kaski *et al.*, 2014b; Costa-Ribeiro *et al.*, 2016).

In a recent systematic review about the effectiveness of tDCS in improving motor symptoms in individuals with PD (Elsner *et al.*, 2016), no evidence of effect regarding gait speed (measured by timed gait tests) was found on the two studies analyzed (Benninger *et al.*, 2010; Kaski *et al.*, 2014b). Another important issue is that the studies aimed to evaluate the effects of tDCS on the gait of individual with PD employed only timed gait measures not kinematic methods of gait analysis (Elsner *et al.*, 2016). A promising evidence for the effect of tDCS on gait kinematics in PD was reported in a study that combined 1Hz rTMS preconditioned by anodal tDCS over primary motor cortex (M1) (Von Papen *et al.*, 2014). The results suggested a bilateral increment of stride length, decreased cadence, and increased double support time after the combined stimulation. In

contrast, 1Hz rTMS administered after sham tDCS, was ineffective in improving gait kinematics in individuals with PD (Von Papen *et al.*, 2014).

Therefore, the effects of a single session of tDCS over supplementary motor area (SMA), over the gait kinematics in individuals with PD, during the “on” period, remain unknown. Thus, it seems that prior to associating tDCS with physiotherapeutic interventions, a step back is necessary, by implementing studies that investigate the isolated effect of tDCS on gait performance in individuals with PD. The purpose of this study was to observe the effects of a single tDCS session on gait features as stride length, gait cadence, velocity, and ankle joint angles in individuals with PD after a single session of anodal tDCS over SMA. We hypothesized that a single anodal stimulation session on SMA can modify gait kinematics in patients with PD. The basis for the use of noninvasive brain stimulation techniques to cope with motor manifestations in PD is a hypoactivation of the SMA, which can be involved on the development of gait disturbance (Buhmann *et al.*, 2003, Rodrigues-Oroz *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2011). The tDCS could favor a modulation of cortical excitability inducing synaptic plastic changes (Nitsche & Paulus, 2000) regularizing the general function of SMA in PD.

Materials and methods

Participants and design

This is a randomized, double-blinded, sham-controlled design. Seventy individuals from a local Rehabilitation center were invited to participate (see Figure 1). Inclusion criteria are the following: diagnosis of idiopathic PD by a neurologist; a Hoehn & Yahr stage of 2-3; aged 50-80 years old; being able to walk 10 m without assistive devices and be in regular use of medication for PD. Individuals with Mini-Mental exam score ≤ 18 , other neurological diseases, suspected or confirmed pregnancy, metallic cranial implant, cardiac pacemaker, convulsive and/or seizures, other disorders affecting gait and balance, severe visual impairment uncorrected and dizziness were not included. Twenty-eight individuals met these criteria and accepted to participate. The institutional ethics committee approved this study prior to execution (CAAE 29496514.2.0000.5235). The study was registered on the Brazilian Clinical Trials Registry (ReBec) with the number

RBR-4hvfzj (www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4hvfzj). Every participant signed an informed consent.

= *Insert figure 1 here* =

Procedures

Firstly, the 28 participants were enrolled in a group-based physiotherapy program. This program was performed three times per week, totaling 10 sessions, lasting 40 min each. This program followed the principles of exercises for PD postulated by Keus *et al.*, (2007) and was conducted to homogenize the general level of physical activity of the sample. Seven participants dropped out the study during this phase. After the group-based period, the 21 participants remaining underwent a session of clinical and behavioral assessment (pre-intervention) that included the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) and a gait kinematic analysis. Then, a researcher not involved in the study performed a randomization (www.randomization.com) to allocate the participants into two groups: SHAM group, which received fictitious stimulation and represented the control group (n=10) and REAL group, which received real stimulation (n=11). After the stimulation session, all participants underwent a new session of clinical and behavioral assessment (post-intervention). All procedures of assessment and stimulation were performed at the same time of the day, during "on" period of medication (approximately 1 h after drug intake). Both the volunteers and the examiners remained blinded to the type of stimulation that each group received.

Transcranial direct current Stimulation

A stimulator (NeuroConn equipment – DC, Germany) delivered continuous direct current by a saline soaked pair of surface sponge electrodes (35cm²). The anode was positioned 1.8cm anterior to the location of Cz (based on the international 10-20 system for EEG, Portella *et al.*, 2007), corresponding approximately to the location of SMA (Hayduk-costa *et al.*, 2013; Carlsen *et al.*, 2015). The cathode was positioned over the supra-orbital area ipsilateral to the most affected side. The participants of SHAM group received a continuous directed current of 1.2mA during 30 sec, while the participants of REAL group received electrical stimulation of 1.2mA during 15 min. The current intensity

was ramped up over 10 sec and decreased similarly. At the end of tDCS session, the examiner monitored the occurrence of adverse effects using a specific questionnaire applied to both groups (Brunoni *et al.*, 2012).

Outcomes measures

Gait Kinematics Analysis

Kinematics parameters of gait were obtained from all participants using an optoelectronic system (Qualisys MEDICAL AB, Gothenburg, Sweden). Reflective markers were fixed in both lower limbs of the participants on the following anatomical structures: metatarsal-phalangeal of the fifth finger, calcaneus, lateral malleolus of the tibia, femoral lateral condyles, greater trochanter of the femur, anterior superior iliac spine, and posterior superior iliac spine. For data acquisition, four infrared cameras (ProReflex MCU 240) were positioned along 10m to capture the passive markers affixed to patient's body. The system was calibrated according to manufacturer's instructions before data acquisition. The volunteers were instructed to start walking before, as well as to finish the task after, the acquisition area (6m) to achieve their usual speed. They were required to walk in their usual velocity, to turn around and to return to the starting point. Sampling frequency was set to 200 Hz and the task time varied according to the performance of each patient.

Movements were processed in according to mediolateral (X), longitudinal (Y) and vertical (Z) axes and the reconstruction of the location of reflective markers was performed using Qualisys Track Motion 2.4 (Qualisys MEDICAL AB, Gothenburg, Sweden). The gait data of each patient was exported to the R software 3.1 (R Core Team, 2016) for further processing and analysis. Markers' positions were low-pass filtered using a centered moving-average procedure (35 samples, cut-off ~15 Hz) before calculation of linear velocity and acceleration using the derivative method. Only the calcaneal reflexive markers were used in the analysis. Therefore, gait cycles were identified using single thresholds for linear displacement of the calcaneus as a reference marker for the respective body side. Each time that the calcaneus' marker disappears from view for any period of time it was not possible to know where that marker will reappear and the system loses that

trial. For this reason, during the analysis, data from 3 individuals of the REAL and 3 of the SHAM group were lost for the right leg. For the left leg, the losses were bigger. Thus, only the data relative to the right leg of 8 individuals in the REAL group and 9 in the SHAM group were analyzed.

Spatiotemporal variables comprised stride length (m) (Sum of the length of all strides in the visible route / strides), stride number (Amount of gait cycles in the visible route, determined by the touch of the heel), gait cadence (strides/minute) (Number of gait cycles on the visible route / duration of all strides on the visible route), gait duration (sec) (Sum of the duration of all strides in the visible / stride route) and gait speed (m/sec) (Average of the ratio between the length of each stride and its respective duration (average stride velocity)). Angular variables were ankle and knee joint angles. The mean value of all cycles was used as the representative value whenever a patient exhibited more than one gait cycle for the respective body side.

Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS-III)

The UPDRS is the most widely used scale for the assessment of disability and impairment in individuals with PD (Fahn *et al.*, 1987). UPDRS evaluates the signs and symptoms of the disease and activity level of self-reported as individual and abeam of the clinical observation by the examiner. It is used to monitor disease progression and treatment efficacy. Comprises: Part I - assessment of mental activity, behavior and mood; Part II - self-assessment of activities of daily living (ADLs), including speech, swallowing, writing, clothing, hygiene, fall, salivation, postural change in bed, walking, cutting food; Part III - motor exam; Part IV - evaluation of therapy complications. The guidelines of the Movement Disorders Society for evaluation of PD motor tasks are described in the part III of the UPDRS document. In this study, we used only the UPDRS -III that comprises 14 items with scores from zero, that means the best, and four that means the poorest motor performance in a given task (Fahn *et al.*, 1987; Goetz, 2003).

The data of the same 8 individuals in the REAL group and the 9 in the SHAM group for gait analysis were employed for UPDRS-III analysis.

Statistical Analysis

Alpha level significance was set at .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). For analysis the statistical package SPSS (Statistical Package for Social Sciences - SPSS Inc., Chicago IL, USA) was employed.

Results

Of seventy eligible individuals, twenty-eight accepted to participate in the study (see figure 1). Before performing the acute stimulation, seven participants dropped out the study. Twenty-one participants completed all the steps of this study. During the data analysis, some data relative to gait kinematics were lost due to missing reflexive marker problems. Thus, all the results presented here are relative to 8 individuals in the REAL group and 9 in the SHAM group. The gait data are relative to the right leg.

At baseline, no significant between-group differences were found regarding the demographic and clinical characteristics of the sample (table 1).

= *Insert table 1 here* =

Any participant reported adverse events after stimulation session. The descriptive data of the outcome measures before and after the stimulations are present in table 2.

= *Insert table 2 here* =

There was a statistical difference between groups for gait cadence ($t=2.627$, $p=0.007$, $d=-1.60$) and for stride number variables ($t=-3.095$, $p=0.018$, $d=1.40$) when comparing the real and sham groups. As the Cohen's d indicated, there was also a large

effect size for these variables (according to the classification suggested by Cohen, 1988). For all other variables, there were no statistical differences (table 2). Although this absence, the Cohen's *d* suggested a medium effect size for gait duration and stride length, (see table 2).

Discussion

The main findings of the present study were trends of increased stride length and gait duration leading to a statistical decreasing in gait cadence, with a large effect size, for the individuals in the REAL compared to the SHAM group. It may indicate that after a single anodal tDCS session over SMA the individuals spent more time to cross the same area with larger strides. For the UPDRS-III scores, there were no statistical differences between SHAM and REAL groups, suggesting a lack of effect of A SINGLE anodal tDCS SESSION over SMA over general motor aspects of PD.

It was already described that, among other changes, the gait in PD is hypokinetic; with reduced stride length, decreased gait velocity, shorter stepping, reduced arm swinging and predominance of flexor posture than age-matched control individuals (Morris, 1996; Morris, 1995, Combs *et al.*, 2014; Knutsson, 1972, Morris *et al.*, 1998; Morris *et al.*, 2005; Nemanich *et al.*, 2013). Individuals with PD have reduced stride length and try to compensate this by heavily increases the gait cadence (Morris *et al.*, 1994a and Morris *et al.*, 1994b). In fact, many studies described an increased gait cadence in individual with PD during gait (Knutsson *et al.*, 1972; Morris *et al.*, 1994; Morris *et al.*, 1996; Thaut *et al.*, 1996; Canning *et al.*, 1997; Cuordeiro *et al.*, 2005; Olmo *et al.*, 2005; Willians *et al.*, 2013). Other studies defends that the decreasing of stride length in individuals with PD can be a compensatory strategy to maintain stability by limiting the displacement of the center of mass relative to the base of support (Housdorff *et al.*, 2009; Morris *et al.*, 2010). Irrespective of the underlying mechanism, these alterations have a huge impact over mobility and quality of life in individuals with PD. In the present study, a single session of anodal tDCS seems to improve this impaired gait pattern by decreasing gait cadence. Angular data did not change after anodal tDCS at least at the ankle level, suggesting that the incursion of the ankle articulation was not affected by the stimulation.

We cannot attribute the changes of gait cadence to an increment of the excursion of the hip and or knee articulation because these data were not processed due to acquisition problems.

Regarding to UPDRS-III scores there are some controversial findings after anodal tDCS. Some studies that employed a single or less than 5 sessions of anodal tDCS over M1 found improved scores of UPDRS-III (Valentino *et al.*, 2014 and Fregni *et al.*, 2006) while another studies (Benninger *et al.*, 2010 and Ferrucci *et al.*, 2016) did not (although Benninger *et al.*, 2010 have found an improvement in this measure when they employed a composite UPDRS scores that took into consideration only the features related to bradykinesia). A recent systematic review from Cochrane (Elsner *et al.*, 2016) found no evidence of effect regarding total UPDRS scores in the two studies included (Valentino *et al.*, 2014 and Benninger *et al.*, 2010). Maybe the UPDRS do not be an ideal outcome measure to evaluate the effects of the anodal stimulation since the motor section of this instrument takes into account not only different parts of the body but also different cardinal symptoms of PD. Also, the UPDRS-III has only one subjective sub score regarding it. More studies are still necessary to confirm the effect of anodal tDCS over UPDRS scores in individuals with PD.

Few studies have focused on evaluating the effects of a single anodal tDCS session on gait and those who did or used timed gait measures and/or found conflicting results. Benninger *et al.*, (2010) applied anodal tDCS over M1 and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in 4 sessions of alternating day pacing and evaluated bradykinesia (UPDRS) and gait velocity (10m walk test - TC10m) during the "on" and "off" phases of the medication. When comparing the results between groups, a decrease in TC10M duration for the real group was observed only at the "off" period of the medication, but not for the "on" period. When the gait velocity at the baseline was compared to the performance after 24h of stimulation, an increase in velocity was found for both groups in both phases of the pacing-independent medication. Although the authors justify the effects found in the sham group as a placebo effect, it is important to note that different sites of stimulation were in sham were and real stimulation. Another important point about the study by Benninger *et al.*, (2010) is that the reported results were not separated by stimulation site, which makes it difficult to select the most effective noninvasive pacing protocols for individuals with

PD. In the present study, the effects of real and sham stimulation were tested using exactly the same stimulation sites, only during the "on" period with statistical improvement and with large effect size on gait cadence. In two other studies, both Kaski *et al.*, (2014b) and Costa-Ribeiro *et al.*, (2016) applied anodal tDCS over cerebral sites some centimeters prior to Cz and associated physical training to the tDCS during the "on" period. Kaski *et al.*, 2014b applied tDCS during balance and gait training while Costa-Ribeiro *et al.*, 2016 trained gait by using visual cues after the tDCS session. Only Kaski *et al.*, 2014b found improvements in gait velocity and an increment of stride length. In the present study the aim was to evaluate the isolated effect of tDCS on gait kinematics. A statistical decreasing in gait cadence, with a large effect size, was found for the individuals in the REAL compared to the SHAM group. These results refer only to the right leg. But it is important to consider that the sample was homogenous with respect to staging of the disease, and the Hoehn & Yard score of the participants denoted bilateral impairment.

This study presents some limitations. The main limitation is the absence of a follow-up to monitor if the benefits found lasted for long term. We examined a small sample size of individuals with mild PD stages, only while "on" medication. These features can limit the external validity of the stimulation effect.

Conclusion

Our findings indicate a difference between groups for gait cadence and for stride number variables when comparing the real and sham groups. More studies using a larger sample and stimulating different sites are necessary so that an optimal pacing protocol for walking improvement in PD is established. The next step is to check if other stimulated areas would bring some significant results for gait kinematics in a single session of tDCS.

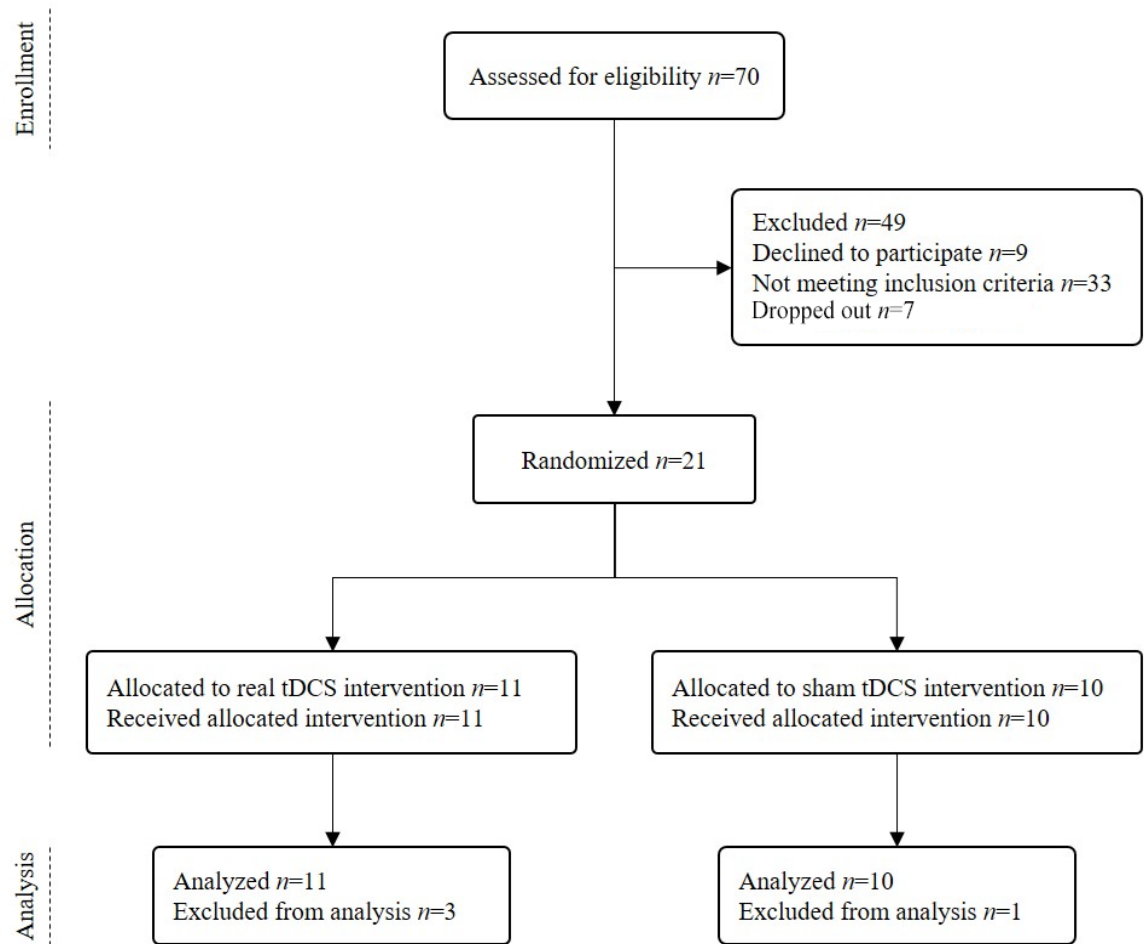


Figure 1. Diagram representing the flow of participants at each stage of the study.

Table 1. Demographic and clinical variables for each group. Data are presented as mean $\pm$ SD or number of occurrences (*n*).

	Real tDCS (<i>n</i> =8)	Sham tDCS (<i>n</i> =9)	<i>p</i> -value*
Age (years)	66 $\pm$ 5	66 $\pm$ 10	0.968
Disease duration (years)	6 $\pm$ 6	5 $\pm$ 1	0.674
MMSE (score)	27 $\pm$ 2	25 $\pm$ 2	0.122
Gender			
<i>male</i> (<i>n</i>)	4	6	0.317
<i>female</i> (<i>n</i>)	4	3	
HY stage			
<i>stage 2</i> (<i>n</i>)	4	2	0.117
<i>stage 2.5</i> (<i>n</i>)	3	7	
<i>stage 3</i> (<i>n</i>)	1	0	

MMSE, Mini-Mental State Examination; HY, Hoehn & Yard Modifying Staging scale; **p*-value from *t*-test for independent measures (age, disease duration and MMSE) or χ^2 test (gender and HY stage).

Table 2. Values referring to the variables of the lower left limb of the individuals with PD of the real tDCS and fictitious tDCS. Data are present as mean $\pm$ SD for pre- and posttest and mean (95% confidence interval) for delta values. Dorsiflexion and plantar flexion angles are expressed in degrees.

	real tDCS (<i>n</i> =8)			sham tDCS (<i>n</i> =9)			<i>t</i> -test results*	
	pre	post	delta	pre	post	delta	<i>p</i> -value	<i>d</i>
UPDRS III	31.55 $\pm$ 9.83	25.91 $\pm$ 9.82	-6.14 (-9.18, -3.10)	31.60 $\pm$ 9.50	26.40 $\pm$ 8.64	-5.00 (-9.98, -0.02)	0.697	0.10
Stride length (m)	1.00 $\pm$ 0.17	1.13 $\pm$ 0.30	0.14 (-0.05, 0.33)	1.14 $\pm$ 0.21	1.08 $\pm$ 0.23	-0.06 (-0.26, 0.13)	0.178	0.73
Stride number (<i>n</i>)	1.75 $\pm$ 0.71	2.61 $\pm$ 0.92	0.88 (0.09, 1.66)	2.11 $\pm$ 0.33	1.89 $\pm$ 0.33	-0.22 (-0.51, 0.07)	0.016	1.40
Gait cadence (n/s)	1.23 $\pm$ 0.58	0.71 $\pm$ 0.22	-0.52 (-0.95, 0.09)	0.80 $\pm$ 0.13	1.04 $\pm$ 0.40	0.24 (0.00, 0.48)	0.007	1.60
Gait duration (s)	1.11 $\pm$ 0.14	1.22 $\pm$ 0.31	0.12 (-0.10, 0.34)	1.22 $\pm$ 0.15	1.15 $\pm$ 0.31	-0.08 (-0.29, 0.14)	0.245	0.63
Gait speed (m/s)	0.90 $\pm$ 0.25	0.87 $\pm$ 0.12	-0.14 (-0.55, 0.28)	0.90 $\pm$ 0.10	0.82 $\pm$ 0.34	-0.09 (-0.31, 0.13)	0.829	0.12
Dorsiflexion (<i>R</i>)	8.32 $\pm$ 4.87	9.54 $\pm$ 4.51	-19.39 (-29.47, -9.31)	9.59 $\pm$ 3.63	9.17 $\pm$ 4.98	-15.17 (-20.39, -9.95)	0.433	0.28
Plantar flexion (<i>R</i>)	-9.85 $\pm$ 14.87	-14.90 $\pm$ 10.19	-0.54 (-1.24, 0.17)	-6.00 $\pm$ 5.95	-8.95 $\pm$ 10.33	0.14 (-0.19, 0.48)	0.824	0.14

R, right limb; *comparison between delta-values from real tDCS versus sham tDCS; *d*, Cohen's effect size.

References

1. Knutsson E. An analysis of Parkinsonian gait. **Brain**. 1972;95:475–86.
2. Blin O, Ferrandez AM, Serratrice G. Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increased variability of stride length. **J Neurol Sci**. 1990;98:91–7.
3. Bloem BR, Grimbergen YAM, Munneke M. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:405-15.
4. Allen, NE., Schwarzel, AK., Canning, C.G. Recurrent falls in Parkinson's disease: a systematic review. **Parkinson's Disease**. 2013:906274.
5. Hely, MA., Morris, JGL., Reid, WGJ., Trafficante, R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. **Movement Disorders**. 2005;20:190–199.
6. Chou YH, Hickey PT, Sundman M, *et al*. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Neurol** 2015;72:432-40.
7. Fregni F, Boggio PS., Santos MC., Lima M, Vieira AL., Rigonatti SP., *et al*. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. **Mov. Disord**. 2006;21;1693–1702.
8. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, Hallett M. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2010;81(10):1105-11.
9. Kaski, D, Allum, JH., Bronstein, AM., Dominguez, RO. Applying anodal tDCS during tango dancing in a patient with Parkinson's disease. **Neurosci Lett**. 2014a;568:39–43.
10. Kaski D, Dominguez RO, Allum JH, Islam AF, Bronstein AM. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. **J Neural Transm (Vienna)**. 2014b;121(7):743-54.
11. Valentino F, Cosentino G, Brighina F, Pozzi NG, Sandrini G, Fierro B, Savettieri G, D'Amelio M, Pacchetti C. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a cross-over study. **Mov Disord**. 2014;29(8):1064-9.

12. Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Marceglia S, Cogiamanian F, Barbieri S, Scarpini E, Priori A. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. **Neurology**. 2008;12:493-8.
13. Ribeiro CA, Bosford T, Aoki Y, Castro R, Baltar A, Shirahige L, Filho AM, Nitsche MA, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial. **Dev Neurorehabil**. 2016;10:1-8
14. Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., *et al.* Transcranial direct current stimulation. **British Journal of Psychiatry**, 2005;186, 446 -447.
15. Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-- systematic review of controlled clinical trials. **Mov Disord** 2009;15;24(3):357-63
16. Elsner, B., Kugler, J., Pohl, M., Mehrholz, J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for idiopathic Parkinson's disease. **Cochrane Database Syst Rev**. 2016
17. Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. **J Neurophysiol**. 2007;97(4):3109-17.
18. Von Papen M, Fisse M, Sarfeld AS, Fink GR, Nowak DA. The effects of 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS on gait kinematics in Parkinson's disease. **Brain Stimul**. 2012;5(3):175-95
19. Buhlmann A, Turbanski S, Schmidtbleicher D. Proprioceptive and sensorimotor performance in Parkinson's disease. **Res Sports Med**. 2006;14:273–87.
20. Rodrigues-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., and Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. **Lancet Neurol**. 8, 1128–1139.
21. Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. **Neurotherapeutics** 2008;5(2):345-61.

22. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **Mov. Desord.** 2000;527:633-639.
23. Keus SHJ. Effectiveness of physiotherapy in Parkinson's disease: the feasibility of a randomized controlled trial. **Park Rel Dis.** 2007;13:115-121.
24. Portella, CE; Silva, JG, Machado, S. EEG spectral coherence inter and intrahemispheric during catching object fall task. **Arq Neurop-siquiatr;** v.65,p.63-67, 2007.
25. Hayduk-Costa G, Drummond NM, Carlsen AN. Anodal tDCS over SMA decreases the probability of withholding an anticipated action. **Behav Brain Res.** 2013;257:208–214.
26. Carlsen A. N., Eagles J. S., MacKinnon C. D. Transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area modulates the preparatory activation level in the human motor system. **Behavioural Brain Research.** 2015;279:68–75.
27. Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **International Journal of Neuropsychopharmacology.** 2012;14(8):133-1145.
28. Fahn S, Mardsen CD, Calne, DB, Goldestein, M, Members of the UPDRS Development Committee. Recent Developments in Parkinson's disease. **Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information.** 1987;2.153-(63): 293-304.
29. Cohen, J. Statistical power analysis for the behavioral sciences – 1988, (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
30. Morris ME. Locomotor training in people with Parkinson disease. **NeurRehabilitation.** 1996;119:551-68
31. Morris ED, Fischer RE, Alpert NM, Rauch SL, Fischman AJ. In vivo imaging of neuromodulation using positron emission tomography; Optimal ligand characteristics and task length for detection of activation. **Human Brain Mapping.** 1995;3:35–55
32. Combs SA, Diehl MD, Chrzastowski C, Didrick N, McCoin B, *et al.* Community-based group exercise for persons with Parkinson disease: a randomized controlled trial. **NeuroRehabilitation** 2013;32: 117–124

33. Morris ME, Iansek R, Matyas T, Summers JL. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. **Brain** 2005;117:1169–1181
34. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. **Brain** 1994a;117:1161- 11x2.
35. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1994b;57:1532-1534.
36. Canning CG, Sherrington C, Lord SR, *et al.* 2009. Exercise therapy for prevention of falls in people with Parkinson's disease: A protocol for a randomized controlled trial and economic evaluation. **Neurology** 1-7
37. Del Olmo and Cudeiro, M.F. Temporal variability of gait in Parkinson disease: effects of a rehabilitation programme based on rhythmic sound cues **Parkinsonism & Related Disorders**, 11 (2005).
38. Williams-Gray C. H. *et al.* . The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 84, 1258–1264 (2013).
39. Morris ME. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. **Phys Ther**. 2000;80:578–597.
40. Ferrucci R, Cortese F, Bianchi M, Pittera D, Turrone R, Bocci T, *et al.* Cerebellar and motor cortical transcranial stimulation decrease Levodopa-induced Dyskinesias in Parkinson's disease. **Cerebellum (London, England)** 2015;15(1):43–7.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sintomas da DP acarretam modificações na atividade de vida diária do indivíduo e de seus familiares, pois mesmo sendo uma doença primariamente caracterizada por alterações motoras, as alterações cognitivas também ocorrem, e juntas estas provocam a dependência funcional desses indivíduos. Por isso terapias eficazes no enfrentamento dos sintomas da DP fazem-se necessárias. Os resultados apresentados na presente dissertação indicam que uma única sessão de ETCC anódica sobre a AMS parece promover melhoras nas variáveis espaço temporais da cinemática da marcha do indivíduo com DP (cadência, comprimento de passada, número de passadas e duração da passada). Porém, algumas limitações devem ser consideradas como um número limitado de participantes e a falta de um acompanhamento a longo prazo. É importante que outros estudos sejam realizados para que seja estabelecido um protocolo de estimulação ideal para esses indivíduos.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albin RL, Young AB, Penney JB. **The functional-anatomy of disorders of the basal ganglia.** Trends in Neuroscience. 1995; 18(2):63-4.

Allen J, Allan LM, Ballard CG. **Autonomic dysfunction in dementia.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:671–7.

Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. **A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers.** Mov Disord. 2006;21(3):411-6.

Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF, Cardoso F. **Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study).** Mov Disord. 2006; 21: 800-08.

Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. **Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool.** Mov Disord. 2012;27(4):480-4.

Bekris L, Mata I, Zabetian C. **The Genetics of Parkinson Disease.** J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010;23(4):228-242.

Benazzouz A, Mamad O, Abedi P, Bouali-Benazzouz R, Chetrit J. **Involvement of dopamine loss in extrastriatal basal ganglia nuclei in the pathophysiology of Parkinson's disease.** Front Aging Neurosci. 2014;13:6.

Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, Pal N, Luckenbaugh DA, Schneider L, *et al.* **Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease.** Neurology. 2011;76(7):601-9.

Benninger DH, Hallett M. **Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Current concepts and outlook 2015.** NeuroRehab. 2015;37(1):11-24

Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, Hallett M. **Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(10):1105-11.

Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. **Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease.** Brain. 2001;124:2131-46.

Blin O, Ferrandez AM, Serratrice G. Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increased variability of stride length. **J Neurol Sci.** 1990;98:91–7.

Bloem B, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. **Prospective assessment of falls in Parkinson's disease.** Journal of Neurology. 2001;248:950-958.

Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. **Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena.** Mov Disord. 2004;19(8):871-84.

Broen MP, Braaksma MM, Patijn J, Weber WE. **Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool.** Mov Disord. 2012;27(4):480-4.

Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. **Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity.** Mov Disord. 2007;15:909-14.

Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2012;14(8):133-1145.

Boggio, P. S. (2006). **Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre memória operacional e controle motor** (Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, SP, Brasil).

Boggio P. S., Ferrucci R., Rigonatti S. P., Covre P., Nitsche M., Pascual-Leone A., *et al.* **Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease.** J. Neurol. Sci. 2006;249, 31–38.

Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski M L, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Fregni F. **A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression.** International Journal of Neuropsychopharmacology. 2008;11(2):249-254.

Boonstra TA, Van der Kooji K, Munneke M, Bloem BR. **Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: Clinical update and pathophysiology.** Current Opinion in Neurology. 2008;21(4):461-71.

Borrione P. **Effects of physical activity in Parkinson's disease: A new tool for rehabilitation** - World Journal of Methodology. 2014;4(3):133.

Braak H, Del Tredici K, Rub U. **Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.** Neurobiol Aging. 2003;24:197–211.

Braak H, Braak E. **Pathoanatomy of Parkinson's disease.** J. Neurol. 2000;243:10.

Bridgewater KJ, Sharpe MH. **Aerobic exercise and early Parkinson's disease.** Neurorehabilitation Neural Repair. 1996;10:233-24.

Buhlmann A, Turbanski S, Schmidtbleicher D. Proprioceptive and sensorimotor performance in Parkinson's disease. **Res Sports Med.** 2006;14:273–87.

Carlsen A. N., Eagles J. S., MacKinnon C. D. Transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area modulates the preparatory activation level in the human motor system. **Behavioural Brain Research**. 2015;279:68–75.

Cerasa A., Koch G., Donzuso G., Mangone G., Morelli M., Brusa L., *et al.* **A network centred on the inferior frontal cortex is critically involved in levodopa-induced dyskinesias.** *Brain*. 2015;138,:414–427.

Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. **Quantitation of non-motor symptoms in Parkinson's disease.** *Eur J Neurol*. 2008;15(2):2-7.

Chen JJ, Swope DM. **Parkinson's disease.** In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, *et al.*, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. New York, New York: McGraw-Hill, 2014.

Chu J, Wagle-Shukla A, Gunraj C. **Impaired presynaptic inhibition in the motor cortex in Parkinson disease.** *Neurology*. 2009;72:842–849.

Chou YH, Hickey PT, Sundman M, *et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Neurol** 2015;72:432-40.

Costa FH, Rosso AL, Maultasch H, Nicaretta DH, Vincent MB: **Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment.** *Arq NeuropS*. 2012;70:617-20.

Costa-Ribeiro CA, Bosford T. Aoki Y, Castro R, Baltar A, Shirahige L, Filho AM, Nitsche MA, Monte-Silva K. **Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial.** *Dev Neurorehabil*. 2016;10:1-8.

Deane KH, Ellis-Hill C, Jones D, Whurr R, Ben-Shlomo Y, Playford ED, Clarke CE. **Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease.** *Mov Disord*. 2002;17(5):984-91.

De Lau LM, Breteler MM. **Epidemiology of Parkinson's disease.** Lancet Neurol. 2006;5(6):525-35.

De Maagd G, Pharm D, Ashock BCP. **Parkinson's Disease and Its Management. Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis.** P T. 2015;40(8):504-32.

Ebersbach G, Moreau C, Gandor F, Defebvre L, Devos D. **Clinical Syndromes: Parkinsonian Gait.** Mov Disord. 2013;28(11):1552-1559.

Eggers C, Grüner U, Ameli M, Sarfeld AS, Nowak DA. **1Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: absence of effect on arm lift and hand grip force control.** Motor Control. 2012;16(2):284-92.

Elahi B, Elahi B, Chen R. **Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function - systematic review of controlled clinical trials.** Mov Disord 2009 Feb 15;24(3):357-63

Evans, James R., and Andrew Abarbanel, eds. **Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback.** San Diego, Calif.: Academic Press, 1999.

Filipovic SR, Rothwell JC, van de Warrenburg BP, *et al.* **Repetitive transcranial magnetic stimulation for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease.** Mov Disord. 2009;24:246–53.

Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. **Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study.** J Clin Psychiatry. 2008;69(1):32-40.

Filipović SR, Rothwell JC, van de Warrenburg BP, Bhatia K. **Repetitive transcranial magnetic stimulation for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease.** *Mov Disord.* 2003;24(2):246-53.

Fahn S, Mardsen CD, Calne, DB, GOLDSTEIN, M, **Members of the UPDRS Development Committee. Recent Developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information.** 1987;2.153-(63): 293-304.

Flöel A, Rösler N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. **Noninvasive brain stimulation improves language learning.** *Journal of Cognitive Neuroscience.* 2008;20(8):1415-22.

Flöel A, Cohen L. **Recovery of function in humans: Cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke.** *Neurobiology of Disease.* 2010;37(2):243-251.

Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Marceglia S, Cogiamanian F, Barbieri S, Scarpini E, Priori A. **Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease.** *Neurology.* 2008;12:493-8.

Fishman PS, Oyler GA. **Significance of the parkin gene and protein in understanding Parkinson's disease.** *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002;2(4):296-302.

Forno LS. **Neuropathology of Parkinson's disease.** *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1996;55:259–272.

Frenkel-Toledo S, Giladi N, Peretz C, Herman T, Gruedlinger L, Hausdorff JM. **Treadmill walking as an external pacemaker to improve gait rhythm and stability in Parkinson's disease.** *Mov. Disord.* 2005; 20: 1109–1114.

Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S. **Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease.** N Engl J Med. 2001;344(10):710-9.

Fregni F., Boggio P. S., Santos M. C., Lima M., Vieira A. L., Rigonatti S. P., *et al.* **Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease.** Mov. Disord. 2006;21;1693–1702

Fregni F, Pascual-Leone A. **Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS.** Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(7):383-93.

Fregni F, Liguori P, Fecteau S, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Boggio PS. **Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving: a randomized, sham-controlled study.** J Clin Psychiatry. 2008;69:32–40.

Galvan A, Wichmann T. **GABAergic circuits in the basal ganglia and movement disorders.** Prog. Brain Res. 2007;160:287–312.

Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. **Falls in Parkinson's disease.** Curr Opin Neurol. 2004;17(4):405-15.

Gleb DJ, Oliver E, Gilman S. **Diagnostic criteria for Parkinson's disease.** Arch Neurol. 1999;56:33-39.

Goldman JG, Postuma R. **Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease.** Curr Opin Neurol. 2014;27(4):434-41.

Gordon PH, Zhao H, Bartley D, Sims LJ, Begay MG, Pirio Richardson S, Lewis J, Rowland AS. **Prevalence of Parkinson disease among the Navajo: a preliminary examination.** J Parkinsons Dis. 2013;3(2):193-8

Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, Quamhawi Z. **Sex differences in Parkinson's disease.** Front Neuroendocrinol 2014;35:370-384.

Glannon W. **Neuromodulation, agency and autonomy.** Brain Topogr. 2014;27(1):46-54.

Grabli D, Karachi C, Welter ML, Lau B, Hirsch EC, Vidailhet M, François C. **Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(10):979-85.

Haller S, Birbaumer N, R. Veit. **Real-time fMRI feedback training may improve chronic tinnitus.** European Radiology, 2010;20:696-703.

Haliday G, Lees A, Stem M. **Milestone in Parkinson's disease-clinical and pathologic features.** Mov Disorders. 2011;26(6):1015-21.

Hallett, M. **Parkinson's disease tremor: pathophysiology.** Parkinsonism Relat Disord. 2012;18(1):85-6.

Hayduk-Costa G, Drummond NM, Carlsen AN. Anodal tDCS over SMA decreases the probability of withholding an anticipated action. Behav Brain Res. 2013;257:208–214.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. **Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases.** 1992;55:181-184.92

Hong M, Perlmuter JS, Earhart GM. **Enhancement of rigidity in Parkinson's disease with activation.** 2007.15;22(8):1164-8

Hoehn, M.M., Yahr MD. **Parkinsonism : onset , progression , and mortality.** Neurology. 1967;17(5):1411-21. bloem BR, Boers I, Cramer M, Westendorp

RG, Gerschlager W. Falls in the elderly. I. Identification of risk factors. Wien Klin Wochenschr . 2004;113(10):352–62.

Iansek R, Bradshaw J, Phillips J, Cunnington R, Morris ME. **Interaction of the basal ganglia and supplementary motor area in the elaboration of movement.** In: Glencross D, Piek J, editors. Motor control and sensorimotor integration. Amsterdam: Elsevier, 1995.

Iansek R, Huxham F, McGingley J. **The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait?** Mov Disord. 2006;21(9):1419-24.

Jankovic J. **Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis.** J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008;79:368-376.

Jöbges EM, Spittler-Schneiders H, Renner CI, Hummelsheim H. **Clinical relevance of rehabilitation programs for patients with idiopathic Parkinson syndrome. II: Symptom-specific therapeutic approaches.** Parkinsonism Relat Disord. 2007;13(4):203-13.

Kandel, ER, Schwartz JH, Jessell TM. **Princípios da Neurociência.** São Paulo: Manole. 2013.

Kaski, D, Allum, JH., Bronstein, AM., Dominguez, RO. Applying anodal tDCS during tango dancing in a patient with Parkinson's disease. **Neurosci Lett.** 2014;568:39–43.

Kaski D, Dominguez RO, Allum JH, Islam AF, Bronstein AM. **Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study.** J Neural Transm (Vienna). 2014b;121(7):743-54

Keus SHJ. **Effectiveness of physiotherapy in Parkinson's disease: the feasibility of a randomized controlled trial.** *Park Rel Dis.* 2007;13:115-121.

Kimmeskamp S, Henning EM. **Heel to toe motion characteristics in Parkinson patients during free walking.** *Clin Biomech.* 2001;16(9):806-12.

Knutsson E. An analysis of Parkinsonian gait. **Brain.** 1972;95:475–86.

Klockgether T. **Parkinson's disease: clinical aspects.** *Cell Tissue Res.* 2004;318(1):115-20.

Kolk NM, King AL. **Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease.** *Mov Disord.* 2013;15:1587-96.

Koch G, Brusa L, Caltagirone C, Peppe A, Oliveri M, Stanzione P, Centonze D. **rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease.** *Neurology.* 2005:623-5.

Kovalev VA, Kruggel F, von Cramon DY. Gender and age effects in structural brain asymmetry as measured by MRI texture analysis. *Neuroimage* 2003;19:895.

Leddy AL, Crowner BE, Earhart GM. **Functional gait assessment and balance evaluation system test: reliability, validity, sensitivity, and specificity for identifying individuals with Parkinson disease who fall.** *Phys Ther.* 2011;91(1):102–13.

Lezak, M. D. (1995). Neuropsychology assessment (3rd ed.). New York: Oxford University Press

Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyer M, Wassermann EM, Hallett M. **Placebo controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease.** *Mov Disord* 2006;21(3):325-31.

Langston, J L. **The Parkinson's Complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg.** Annals of neurology. 2006;59:591-596.

Less AJ, Hardy J, Revezz T. **Parkinson's disease.** The Lancet. 2009;373:2055-66.

Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. **Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(3):343-8.

Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, *et al.* **Caffeine Intake, Smoking, and Risk of Parkinson Disease in Men and Women.** Am J Epidemiol. 2012;1;75(11):1200-7.

Louis ED, Schupf N, Marder K, Tang MX. **Functional correlates of mild parkinsonian signs in the community-dwelling elderly: poor balance and inability to ambulate independently.** Phys Ther. 2002;82(6):566-77.

Liebetanz D., Nitsche M. A., Tergau F., Paulus W. **Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability.** Brain. 2002;125: 2238–2247.

Ludwig J, Remien P, Guballa C, Binder A, Binder S, Schattschneider J. **Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease.** J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. 2012;78:742–745.

Martin M, Shinberg M, Kuchibhatla M, Ray L, Carollo JJ, Schenkman ML. **Gait initiation in community-dwelling adults with Parkinson disease: comparison with older and younger adults without the disease.** Eur J Neurol. 2002;2:2-7.

Manenti R, Brambilla M, Rosini S, Orizio I, Ferrari C, Borroni B, Cotelli M. **Time up and go task performance improves after transcranial direct current stimulation in patient affected by Parkinson's disease.** Neurosci Lett. 2014;19:74-7.

Michel J, Benninger D, Dietz, van Hedel HJA. **Obstacle stepping in patients with Parkinson's disease.** J Neurol. 2009;256:457–63

Maetzler W, Nieuwhof F, Hasmann SE, Bloem BR. **Emerging therapies for gait disability and balance impairment: promises and pitfalls.** Mov. Disord. 2013;28: 1576–1586.

Martinez-Martin P, Schapira, AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Macphee G. **Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's Disease in an international setting: study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients.** Movement Disorders. 2007;22:1623-1629.

Milliken, GW & Nudo. **Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning.** Neurobiology of Learning and Memory. 2000;74(1), 27-55.

Morris ME. **Locomotor training in people with Parkinson disease.** 1996;119:551-68

Morris ME. **Movement disorders in people with Parkinson's Disease: A model for physical therapy.** Physical Therapy. 2000;80:578-597.

Morris ME. **Locomotor training in people with Parkinson disease.** Phys Ther. 2006;86(10):1426-35.

Morris ME, Huxham F, McGinley J, Dodd K, Iansej. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson`s disease. Clin Biomech. 2001;16(6):459-470.

Müller V, Mohr B, Rosin R, Pulvermüller F, Müller F, Birbaumer N. **Short-term effects of behavioral treatment on movement initiation and postural control in Parkinson's disease: a controlled clinical study.** Age Ageing. 2001;30(1):47-52.

Murray MP, Sepic SB, Gardner GM, Downs WJ. **Walking patterns of men with parkinsonism.** Am J Phys Med. 1978;57(6):278-94

Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S, Boroojerdi B, Poewe W, Hallett M. **Early consolidation in human primary motor cortex.** Nature. 2002;415:640–644.

Noort M, Bosch P, Yeo S, Lim S. **Transcranial Magnetic Stimulation for Parkinson`s Disease.** Mov Disord. 2015;30:14.

Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. 2000;527:633-639.

Nutt JG, Bloem BR; Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. **Freezing of Gait: Moving forward on a mysterious clinical phenomenon.** Lancet neurol. 2011;10:734-744.

Nitsche MA, Paulus W. **Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans.** Neurology. 2001;57:1899–1901.

Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, Paulus W. **Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by**

transcranial direct current stimulation in humans. Journal of Physiology. 2003;553:293-301.

Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Pascual-Leone A. **Transcranial direct current stimulation: State of the art.** Brain Stimulation. 2008;3:206-223

Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. **Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex.** J Neurophysiol. 2007;97(4):3109-17.

Nieuwboer AK, Baker AM, Willems D, Jones J, Spildooren I, Lim G, Kwakkel E, Van Wegen L. **The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with Parkinson's disease** Neurorehabilitation and Neural Repair. 2009;23:831–836.

Okuma Y, Yanagisawa N. **The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease.** Mov Disord. 2008;23(2):426-30.

Ostrosky-Solis. **Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson.** Revista brasileira de neurologia. 2000;30:788-796.

Parkinson J. **An Essay on Shaking Palsy,** Sherwood, Neely and Jones: London. 1817

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen, L.G.; Hallett, M. - **Akinesia In Parkinson's Disease. Shortening Of Simple Reaction Time With Focal, Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation.** Neurology. 1994b 44:884-91.

Portella, CL *et al.* **EEG spectral coherence inter and intrahemispheric during catching object fall task.** Arq. Neuro-Psiquiatr.2007;65:63-67.

Potter-Nerger M, Volkmann J. **Deep brain Stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease.** Mov Disord. 2013;28(11):1609-15.

Purves D, Dale F. **Neurociências.** 4a ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

Pahwa R, Lyons KE. **Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines.** Am J Manag Care. 2010;16:94-9.

Pieruccini-Faria F, Menuchi MRTP, Vitória R, Gobbi LTB, Stella F, Gobbi, S. **Parâmetros cinemáticos da marcha com obstáculos em idosos com doença de Parkinson, com e sem efeito da Levodopa: um estudo piloto.** Revista Brasileira de Fisioterapia. 2006;10:243-9.

Pretzer-Aboff I, Galik E, Resnick B. **Parkinson's disease: barriers and facilitators to optimizing function.** Rehabilitation Nursing. 2009;34(2):55–63.

Paulus W. **Transcranial direct current stimulation (tDCS).** Suppl Clin Neurophysiol. 2003;56:249-54.

Portella, CE; Silva, JG, Machado, S. EEG spectral coherence inter and intrahemispheric during catching object fall task. **Arq Neurop-siquiatr;** v.65,p.63-67, 2007.

Rossi-Izquierdo M, Ernst A, Soto-Varela A, Santos-Pérez S, Faraldo-García A, Sesar-Ignacio A, Basta D. **Vibrotactile neurofeedback balance training in patients with Parkinson's disease: reducing the number of falls.** Gait Posture. 2013;37(2):195-200.

Rubenis J. **A rehabilitational approach to the management of Parkinson's disease.** Park Relat Disord. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13:495-7.

Reis J, Robertson E, Krakauer JW, Rothwell J, Marshall L, Gerloff C, Wassermann E, Pascual-Leone A, Hummel F, Celnik PA, Classen J, Floel A, Ziemann U, Paulus W, Siebner HR, Born J, Cohen LG. **Consensus: "Can**

tDCS and TMS enhance motor learning and memory formation?". Brain Stimul.2008;1(4):363-369.

Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, Wetzel T, Rigonatti SP, Tufik S, Boggio PS, Valle AC. **Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study.** Pain Pract 2007;7(4):297-306.

Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. **Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms.** Mov Disord. 2008;23:428-1434.

Rajput, AH, Offord AP., Bear CM. Epidemiology of Parkinson's disease: incidence, classification and mortality. Neurology. 1984;16:78-1.

Rodrigues-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., and Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. **Lancet Neurol.** 8, 1128–1139.

Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, Bozzao L, Berry I, Montastruc JL, Chollet F, Rascol O. Cortical motor reorganization in akinetic patients with parkinson's disease: a functional fMRI study. Brain. 2000;123:394-403.

Samuel M, Ceballos-Baumann A, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham R. **Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study.** Brain. 1997;120(6):963-76.

Siderowf A, Stern M. **Update on Parkinson disease.** Ann Intern Med. 2003;138(8):651-8.

Suto C, Akiyama K. **Regulation of brain function by exercise.** Neurobiology of Disease. 2003;13: 1–14, 2003

Siegel KL, Metman LV. **Effects of bilateral posteroventral pallidotomy on gait of subjects with Parkinson disease.** . Arch Neurol. 2000;57(2):198-204.

Sofuwa O, Nieuwboer A, Desloovere K, Willems AM, Chavret F, Jonkers I. **Quantitative gait analysis in Parkinson's disease: comparison with a healthy control group.** Arch Phys Med Rehabil. 2005;86:1007-13.

Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H. **Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease.** J Neurol. 2001;248:48-52.

Schapira AH. **Etiology of Parkinson's disease.** Neurology. 2006;23:66(10):S10-23.

Schrag A, Horsfall L, Walters K. **Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study.** Lancet Neurol. 2015;1:57–64.

Tao W, Liu T, Zheng R, Feng H. **Gait analysis using weareble sensors.** Sensors (Basel). 2012;12:2255-83.

Teive AGH. **O Papel de Charcot na Doença de Parkinson.** Arq. Neuro-Psiquiatria. 1998;4:14.

Thompson M, & Thompson L. **Biofeedback for movement disorders (dystonia with Parkinson's disease): Theory and preliminary results.** Journal of Neurotherapy. 2002;6(4):51–70.

Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, Demertzi A, Laureys S. **tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study.** Neurology. 2014;82(13):1112-8.

Thomas B, Beal MF. **Parkinson's disease.** Hum MoL Genet. **2007;15:183-94.**

Tomlinson CL, Herd CP, Clarke CE, Meek C, Patel S, Stowe R, Deane KH, Shah L, Sackley CM, Wheatley K, Ives N. Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. Cochrane Database Syst Rev. **2014;17:(6).**

Vollmann H, Conde V, Sewerin S, Taubert M, Sehm B, Witte OW, *et al.* Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over supplementary motor area (SMA) but not pre-SMA promotes short-term visuomotor learning. Brain stimulation. **2013;6(2):101-7.**

Valentino F, Cosentino G, Brighina F, Pozzi NG, Sandrini G, Fierro B, Savettieri G, D'Amelio M, Pacchetti C. **Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a cross-over study.** Mov Disord. **2014;29(8):1064-9.**

Valerie EK, Shumway-Cook A. **The ability of people with Parkinson's disease to modify dual-task performance in response to instructions during simple and complex walking tasks.** Exp Brain Res. **2014;232(1):10-18.**

Verheyden, G, Purdey J, Burnett M. Immediate effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and functional mobility in Parkinson's disease. Brain. **2014;28:2040-2041.**

Von-Papen M, Fisse M, Sarfeld AS, Fink GR, Nowak DA. **The effects of 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS on gait kinematics in Parkinson's disease.** Brain Stimul. **2012;5(3):175-95.**

Wagle Shukla A, Shuster JJ, Chung JW, Vaillancourt DE, Patten C, Ostrem J, Okun MS. **Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Therapy in Parkinson Disease: A Meta-Analysis.** 2016;8(4):356-66.

Walker JE, Kozlowski GP, Lawson R. **A modular activation/coherence approach to evaluating clinical/QEEG correlations and for guiding neurofeedback training: modular insufficiencies, modular excesses, disconnections, and hyperconnections.** J Neurother. 2007;11:25–44.

Wassermann EM, Ziemann U, Chen R. **Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation.** Neurosci Lett 1998;250:141-144.

Wassermann EM, Zimmermann T. **Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps.** Pharmacol Ther. 2012;133(1):98–1

Wichmann T, Dostrovsky J O. **Pathological basal ganglia activity in movement disorders.** Neuroscience. 2011;98:232-244.

Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. **Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence.** Eur J Epidemiol. 2011;26(1):S1-58.

Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. **Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia.** Neurotherapeutics 2008;5(2):345-61.

Yang F, Trolle Y, Bellocco R, Adami HO, Fang F, Pedersen NL, Wirdefeldt K. **Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort.** Brain. 2015;138:269-75.

11. ANEXOS

ANEXO I

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 frequência da passada 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 II

ANAMNESE

Data do atendimento: __/__/__ avaliador: _____ CÓD SUJEITO: _____

FICHA DE AVALIAÇÃO – PARKINSON

Nome: _____

Telefone: _____ Data de Nas. __/__/__ Idade: ____ Sexo: ☐ masc. ☐ fem. Cor: _____

Estado Civil: _____ Naturalidade: _____ Procedência: _____

Escolaridade: _____ Profissão: _____ Médico: _____

Data do Diagnóstico: __/__/__ Queixa Principal: _____

Realiza fisioterapia: ☐ sim ☐ Não Tempo: _____ Frequência: _____

Quedas: ☐ Sim ☐ Não Frequência: _____ Correção visual: ☐ Sim ☐ Não

Sinais e sintomas: ☐ Bradicinesia; ☐ Acinesia; ☐ Freezing; ☐ Distonia; ☐ Tremor; ☐ Postura flexora;
☐ Hipertonia; ☐ Fascie

Comorbidades: ☐ HAS; ☐ DM; ☐ AVC; ☐ CA; ☐ ICC; ☐ IAM; ☐ TVP; ☐ DAC; ☐ Angina instável; ☐ Déficit visual; ☐ Vertigem; ☐ Outros: _____

Altura (cm): _____; Peso (Kg): _____ Número de quedas no ano: _____

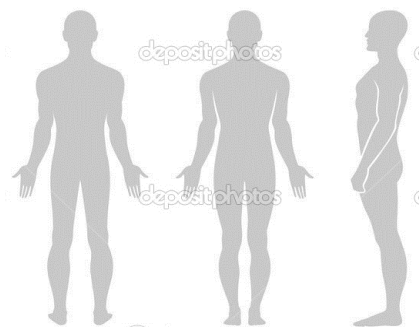
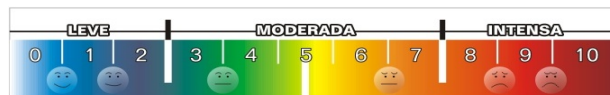
Fraturas associadas: ☐ Sim; ☐ Não; Onde: _____

Deambulação: ☐ S/Auxílio; ☐ C/auxílio (☐ Terceiros; ☐ Bengala; ☐ Muletas; ☐ Andador; ☐ Cadeira de rodas).

Perna dominante: ☐ Direita; ☐ Esquerda.

Quadro Álgico: ☐ Sim; ☐ Não

(Local, frequência e intensidade)



OBS: _____

ANEXO III

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= mímica minimamente reduzida.

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

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

4= fâcies em máscara ou fixa, com pedra grave ou total da expressão facial. Lábios afastados 6mm ($\frac{1}{4}$ de polegada) ou mais.

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

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= retropulsão, 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 IV

QUESTIONÁRIO SOBRE EFEITOS ADVERSOS DA APLICAÇÃO DA ETCC

PARTICIPANTE: _____ SESSÃO AGUDA

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 *sham* (fictícia) ou real? () *sham* () real

ANEXO V

TABELA RELACIONADA AO MEMBRO INFERIOR ESQUERDO DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Table 2. Valores referentes as variáveis do membro inferior esquerdo dos Indivíduos com DP dos ETCC real e ETCC fictícia. Os dados estão representados como média $\pm$ DP para pré e pós-teste e média (intervalo de confiança de 95%) para valores delta. Dorsiflexão e ângulos de flexão plantar são expressos em graus.

	ETCC real ($n=8$)			ETCC fictícia ($n=9$)			Resultados do test-t *	
	pre	pós	delta	pre	pós	delta	<i>p</i> -value	<i>d</i>
Comprimento da passada (m)	0.80 $\pm$ 0.42	1.12 $\pm$ 0.36	0.07 (-0.43, 0.57)	1.04 $\pm$ 0.50	1.31 $\pm$ 0.44	0.48 (-0.11, 1.08)	0.32	-0.53
Número de passadas (<i>n</i>)	1.67 $\pm$ 1.32	1.55 $\pm$ 0.82	0.10 (-0.89, 1.09)	2.33 $\pm$ 1.21	1.25 $\pm$ 0.71	-0.67 (-1.59, 0.26)	0.32	0.54
Cadência da marcha (n/s)	2.85 $\pm$ 1.53	0.72 $\pm$ 0.31	-1.40 (-2.27, -0.54)	1.60 $\pm$ 1.06	0.77 $\pm$ 0.25	-0.07 (-0.61, 0.47)	0.19	-1.36
Duração da marcha (s)	0.90 $\pm$ 0.32	1.20 $\pm$ 0.39	0.41 (0.02, 0.80)	1.00 $\pm$ 0.50	1.26 $\pm$ 0.44	0.41 (0.02, 0.80)	0.92	-0.05
Velocidade da marcha (m/s)	0.74 $\pm$ 0.40	0.83 $\pm$ 0.33	-0.05 (-0.52, 0.42)	0.93 $\pm$ 0.33	1.06 $\pm$ 0.12	-0.45 (-0.13, 1.02)	0.13	-0.82
Dorsiflexão (<i>E</i>)	6.81 $\pm$ 5.69	7.51 $\pm$ 2.84	2.88 (-3.78, 9.55)	6.45 $\pm$ 5.79	6.83 $\pm$ 6.48	5.92 (-1.17, 13.02)	0.40	-0.28
Flexão plantar (<i>E</i>)	-12.45 $\pm$ 8.60	-9.57 $\pm$ 8.79	0.25 (0.01, 0.48)	-14.94 $\pm$ 11.15	-9.02 $\pm$ 6.61	-0.03 (-0.10, 0.04)	0.02	0.97

E=membro inferior esquerdo; *comparação entre valores de delta para ETCC real versus ETCC fictícia; *d*=tamanho de efeito de Cohen

ANEXO VI

ROTINAS UTILIZADAS NO SOFTWARE R PARA A ANÁLISE DOS DADOS

RELACIONADOS À CINEMETRIA

```
1 # COLOCAR ESTE ROTEIRO NA MESMA PASTA EM QUE ESTIVEREM OS ARQUIVOS .TSV
2
3 # TROCAR O NOME ENTRE ASPAS ABAIXO PELO NOME DO ARQUIVO QUE SERÁ ANALISADO
4 arquivo.ESQ <- "t4suJ01pos0000ladoE.tsv"
5 arquivo.DIR <- "t4suJ01pos0000ladoD.tsv"
6
7 marcadores <- c("EIPS Esq", "Trocanter Esq", "EIAS Esq", "Condilo Esq", "Maleolo Esq", "Calcaneo Esq", "50M Esq", "EIPS Dir", "Trocanter Dir", "EIAS Dir", "Condilo Dir",
8 "Maleolo Dir", "Calcaneo Dir", "50M Dir")
9 marcadoresXYZ <- vector(mode="character", length=3*length(marcadores))
10 XYZ <- c("X", "Y", "Z")
11 index <- 1
12 for (i in 1:length(marcadores)) {
13   for (j in 1:3) {
14     marcadoresXYZ[index] <- paste(marcadores[i], XYZ[j], sep="")
15     index <- index+1
16   }
17 }
18
19 # serie temporal lado ESQ
20 dados.ESQ <- read.delim(arquivo.ESQ, header=TRUE, dec=".", fileEncoding="windows-1252", col.names = marcadoresXYZ, as.is=TRUE, stringsAsFactors=FALSE)
21 cabecalho.dados <- dados.ESQ[1:9,1:11]
22 FS<-as.numeric(as.character(cabecalho.dados[3,2]))
23 XYZ.dados.ESQ <- dados.ESQ[-c(1:10),]
24 tempo <- as.matrix(c(1:nrow(XYZ.dados.ESQ)))/as.numeric(as.character(FS))
25 dev.new(); par(mfcol=c(3,2))
26 for (i in 1:length(marcadoresXYZ)/2){
27   if (all(is.na(XYZ.dados.ESQ[,i]))==TRUE){
28     plot(1, type="n", main= marcadoresXYZ[i], xlab= "Time (s)", ylab= "Position (mm)");
29   } else {
30     plot(tempo, XYZ.dados.ESQ[,i], type="l", main= marcadoresXYZ[i], xlab= "Time (s)", ylab= "Position (mm)")
31   }
32 }
33
34 # serie temporal lado DIR
35 dados.DIR <- read.delim(arquivo.DIR, header=TRUE, dec=".", fileEncoding="windows-1252", col.names = marcadoresXYZ, as.is=TRUE, stringsAsFactors=FALSE)
36 cabecalho.dados <- dados.DIR[1:9,1:11]
37 FS<-as.numeric(as.character(cabecalho.dados[3,2]))
38 XYZ.dados.DIR <- dados.DIR[-c(1:10),]
39 tempo <- as.matrix(c(1:nrow(XYZ.dados.DIR)))/as.numeric(as.character(FS))
40 dev.new(); par(mfcol=c(3,2))
41 for (j in 1:length(marcadoresXYZ)/2){
42   if (all(is.na(XYZ.dados.DIR[,j]))==TRUE){
43     plot(1, type="n", main= marcadoresXYZ[j], xlab= "Time (s)", ylab= "Position (mm)");
44   } else {
45     plot(tempo, XYZ.dados.DIR[,j], type="l", main= marcadoresXYZ[j], xlab= "Time (s)", ylab= "Position (mm)")
46   }
47 }
```

```
1 # reinicia todas as variáveis
2 rm(list=ls(all=TRUE))
3
4 # oculta os alertas
5 options(warn=-1)
6
7 # ajusta o diretório com arquivos
8 setwd(paste(getwd(),""))
9
10 # abre todos os arquivos .TSV do diretório atual
11 all.files <- list.files(pattern=".tsv", full.names=FALSE)
12 n.files <- length(all.files)
13
14 # cria os rótulos dos dados
15 marcadores <- c("EIPS Esq", "Trocanter Esq", "EIAS Esq", "Condilo Esq", "Maleolo Esq", "Calcaneo Esq", "50M Esq", "EIPS Dir", "Trocanter Dir", "EIAS Dir", "Condilo Dir", "Maleolo Dir", "Calcaneo Dir", "50M Dir")
16 marcadoresXYZ <- vector(mode="character", length=3*length(marcadores))
17 XYZ <- c("X", "Y", "Z")
18 index <- 1
19 for (q in 1:length(marcadores)) {
20   for (j in 1:length(XYZ)) {
21     marcadoresXYZ[index] <- paste(marcadores[q], XYZ[j], sep="")
22     index <- index+1
23   }
24 }
25
26 # cria tabela de resultados
27 variaveis <- c("Passados (N)", "Comprimento da passada (m)", "Duração da passada (s)", "Velocidade da marcha (m/s)", "Cadência da marcha (N/s)")
28 resultados.ESQ <- matrix(data=NA, nrow=n.files/2, ncol=length(variaveis))
29 colnames(resultados.ESQ) <- variaveis
30 rownames(resultados.ESQ) <- all.files[seq(2,length(all.files),2)]
31 resultados.DIR <- matrix(data=NA, nrow=n.files/2, ncol=length(variaveis))
32 colnames(resultados.DIR) <- variaveis
33 rownames(resultados.DIR) <- all.files[seq(1,length(all.files),2)]
34
35 # loop to analyze all participants
36 row=1
37 for (i in seq(1,n.files,2)) {
38   dev.new(); par(mfcol=c(3,2))
39
40   arquivo.DIR <- all.files[i]
41   print(paste("Analyzing signals:", arquivo.DIR, quote=FALSE))
42   # altura da linha horizontal
43   limiar <- as.numeric(readline("Digite o valor do limiar, lado DIREITO:"))
44   # intervalo de tempo onde ocorre o início da passada (is = 200 amostras)
45   janela <- as.numeric(readline("Digite o valor da janela, lado DIREITO:"))
46   source("analise.DIR.R")
47
48   arquivo.ESQ <- all.files[i+1]
49   # altura da linha horizontal
50   print(paste("Analyzing signals:", arquivo.ESQ, quote=FALSE))
51   limiar <- as.numeric(readline("Digite o valor do limiar, lado ESQUERDO:"))
52   # intervalo de tempo onde ocorre o início da passada (is = 200 amostras)
53   janela <- as.numeric(readline("Digite o valor da janela, lado ESQUERDO:"))
54   source("analise.ESQ.R")
55
56   readline("Press ENTER to analyze the next signals...")
57   row = row+1
58 }
59
60 # save results in multiple .TXT files
61 write.table(resultados.DIR, file="Cinematica DIR.txt", quote=FALSE, sep="\t", dec=".", col.names=NA)
62 write.table(resultados.ESQ, file="Cinematica ESQ.txt", quote=FALSE, sep="\t", dec=".", col.names=NA)
63
64 print("Análise completa!", quote=FALSE)
65
66 # present summary data of:
67 print("Resultados dos sinais do lado direito", quote=FALSE)
68 print(resultados.DIR, quote=FALSE)
69 print("Resultados dos sinais do lado esquerdo", quote=FALSE)
70 print(resultados.ESQ, quote=FALSE)
71
```

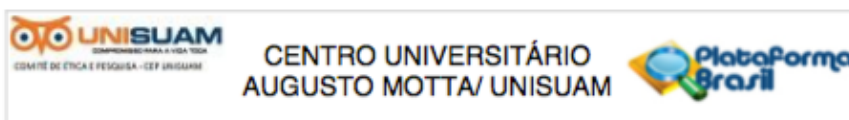
```

1 # atualizado em 12/12/2016
2
3 # reinicia todas as variaveis
4 rm(list=ls(all=TRUE))
5
6 # oculta os alertas
7 options(warn=1)
8
9 # abre todos os arquivos .TSV do diretorio atual
10 all.files <- list.files(pattern=".tsv", full.names=FALSE)
11 n.files <- length(all.files)
12
13 # cria os rotulos dos dados
14 marcadoreis <- c("EIPS Esq", "Trocanter Esq", "EIAS Esq", "Condilo Esq", "Moleola Esq", "Calcaneo Esq", "SOM Esq", "EIPS Dir", "Trocanter Dir", "EIAS Dir", "Condilo Dir", "Moleola Dir", "Calcaneo Dir", "SOM Dir")
15 marcadoreisXYZ <- vector(mode="character", length=3*length(marcadoreis))
16 XYZ <- c("X", "Y", "Z")
17 index <- 1
18 for (q in 1:length(marcadoreis)) {
19   for (j in 1:length(XYZ)) {
20     marcadoreisXYZ[index] <- paste(marcadoreis[q],XYZ[j], sep="")
21     index <- index+1
22   }
23 }
24
25 # cria tabela de resultados
26 variaveis <- c("Passados (N)", "Comprimento do passado (s)", "Duração do passado (s)", "Velocidade da marcha (m/s)", "Cadência da marcha (N/s)")
27 resultados.ESQ <- matrix(data=NA, nrow=n.files/2, ncol=length(variaveis))
28 colnames(resultados.ESQ) <- variaveis
29 rownames(resultados.ESQ) <- all.files[seq(2,length(all.files),2)]
30 resultados.DIR <- matrix(data=NA, nrow=n.files/2, ncol=length(variaveis))
31 colnames(resultados.DIR) <- variaveis
32 rownames(resultados.DIR) <- all.files[seq(1,length(all.files),2)]
33
34 # loop para analisar todos os participantes
35 row=1
36 for (i in seq(1,n.files,2)) {
37   # inicializar figura para salvar o gráfico
38   name2write <- paste(substr(as.character(all.files[i]),1,7),".jpeg", sep="")
39   jpeg(name2write); par(mfcol=c(3,2))
40
41   N=39 #calcaneo_DIR_2
42   arquivo.DIR <- all.files[i]
43   print(paste("Analyzing signals:", name2write), quote=FALSE)
44   # altura da linha horizontal
45   linhar <- as.numeric(readline("Digite o valor do linhar, lado DIREITO:"))
46   # intervalo de tempo onde ocorre o inicio da passada (ts = 200 amostras)
47   janela <- as.numeric(readline("Digite o valor do janela, lado DIREITO:"))
48   source("analise_DIR.R")
49
50   N=38 #calcaneo_ESQ_2
51   arquivo.ESQ <- all.files[i+1]
52   print(paste("Analyzing signals:", arquivo.ESQ), quote=FALSE)
53   # altura da linha horizontal
54   linhar <- as.numeric(readline("Digite o valor do linhar, lado ESQUERDO:"))
55   # intervalo de tempo onde ocorre o inicio da passada (ts = 200 amostras)
56   janela <- as.numeric(readline("Digite o valor do janela, lado ESQUERDO:"))
57   source("analise_ESQ.R")
58
59   print("----- PLOT STORED -----")
60   row = row+1
61   dev.off()
62 }
63
64 # save results in multiple .TXT files
65 write.table(resultados.DIR, file="Cinematática DIR.txt", quote=FALSE, sep="\t", dec=".", col.names=NA)
66 write.table(resultados.ESQ, file="Cinematática ESQ.txt", quote=FALSE, sep="\t", dec=".", col.names=NA)
67
68 print("Análise completa!", quote=FALSE)
69
70 # present summary data of:
71 print("Resultados dos sinais do lado direito", quote=FALSE)
72 print(resultados.DIR, quote=FALSE)
73 print("Resultados dos sinais do lado esquerdo", quote=FALSE)
74 print(resultados.ESQ, quote=FALSE)
75
76 # reinicia os alertas
77 options(warn=0)

```

ANEXO VII

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_687935 E1.pdf	01/06/2016 16:51:26		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_estudos_1_e_2_fundos.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:** comiteetica@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@unisum.edu.br

ANEXO VIII

CARTA DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO

----- Forwarded message -----

From: <eesserver@eesmail.elsevier.com>
Date: 2017-11-07 15:51 GMT-02:00
Subject: Submission Confirmation
To: laura.oliveira@ifrrj.edu.br

Title: Effects of acute transcranial direct-current stimulation on gait kinematics of Parkinson's disease individuals
Parkinsonism & Related Disorders
Full Length Article

Dear Dr. Oliveira,

Please do not respond to this email by using the reply button.

Your submission entitled "Effects of acute transcranial direct-current stimulation on gait kinematics of Parkinson's disease individuals" has been received by Parkinsonism & Related Disorders

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <https://ees.elsevier.com/parkreldis/>.

Your username is: laura.oliveira@ifrrj.edu.br

If you need to retrieve password details please go to: http://ees.elsevier.com/parkreldis/automail_query.asp

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System
Parkinsonism & Related Disorders