



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Vice-Reitoria Acadêmica

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – PPGCR

Mestrado em Ciências da Reabilitação

MARCELLO PAZ SOARES FELICIO

**EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA NOS DESLOCAMENTOS POSTURAIS DE INDIVÍDUOS COM
DOENÇA DE PARKINSON**

Rio de Janeiro

Abril 2018



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Vice-Reitoria Acadêmica

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – PPGCR

Mestrado em Ciências da Reabilitação

**EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA NOS DESLOCAMENTOS POSTURAIS DE INDIVÍDUOS COM
DOENÇA DE PARKINSON**

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta como requisito para obtenção do grau de Mestre, na linha de pesquisa Avaliação Funcional em Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Lemos de Carvalho

Rio de Janeiro

Abril 2018

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas UNISUAM

615.8
F314e

Felicio, Marcello Paz Soares.

Efeito agudo da estimulação transcraniana por corrente contínua nos deslocamentos posturais de indivíduos com doença de Parkinson / Marcello Paz Soares Felicio. – Rio de Janeiro, 2018.
48p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação). Centro Universitário Augusto Motta, 2018.

1. Reabilitação neurológica. 2. Controle postural. 3. Transtornos de movimento. I. Título.

CDD 22 ed.

**EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA NOS DESLOCAMENTOS POSTURAIS DE INDIVÍDUOS COM
DOENÇA DE PARKINSON**

MARCELLO PAZ SOARES FELICIO

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta como requisito para obtenção do grau de Mestre, na linha de pesquisa Avaliação Funcional em Reabilitação.

Aprovada em ____ / ____ / 2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. THIAGO LEMOS DE CARVALHO – UNISUAM (orientador)

Profª. Dra. LAURA ALICE SANTOS DE OLIVEIRA – UNISUAM

Profª. Dra. ERIKA DE CARVALHO RODRIGUES – UNISUAM

Profª. Dra. ADRIANE MARA DE SOUZA MUNIZ - ESEFEX

Rio de Janeiro

2017

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DP	Doença de Parkinson
ETCC	Estimulação Elétrica por Corrente Contínua
AVC	Acidente Vascular Cerebral
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
CM	Centro de Massa
CG	Centro de Gravidade
HY	Escala Hoehn & Yahr
CP	Centro de Pressão
AP	Anterior-posterior
ML	Medial-lateral
IMC	Base Aberta
TA	Tandem
DR	Distâncias Radiais
DR_{RMS}	Valor Quadrático Médio das Distâncias Radiais
DR_{VM}	Velocidade Média das Distâncias Radiais
DR_{FM}	Frequência Média das Distâncias Radiais

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Núcleos da base e estruturas circundantes (adaptada de WICHMANN & DELONG, 2015).....	4
FIGURA 2. Plataforma de força e os eixos correspondentes às forças horizontais (X,Y) e verticais (Z), mensurados por meio dos sensores piezoelétricos em cada um dos vértices do equipamento (adaptado de BARELA & DUARTE, 2011).....	8
FIGURE 3. Postural sway during feet apart (black lines) and tandem stance (gray lines) in pre- (left panels) and post-tDCS (right panels) moments. Data from representative subjects of REAL group (#23, male, 60 years-old). For illustrative purposes, data are shown for a short (10s) epochs.....	23
FIGURE 4. Effects of acute-tDCS on postural sway. Post- minus pre-tDCS (delta-tDCS) values for RD_{RMS} (A, D), RD_{MV} (B, E) and RD_{MF} (C, F) for the REAL (white circles) and SHAM (black circles) groups during feet apart (upper lines) and tandem stance (bottom lines). Corresponding <i>P</i> -value of between-group <i>t</i> -test comparison is showed as inset. Data are presented as mean $\pm 95\%$ confidence interval.....	23

LISTA DE TABELAS

Table 1. Mean $\pm$ SD or number of occurrences of demographic, anthropometric and clinical measures of REAL and SHAM groups.....	20
--	----

Resumo

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem sido amplamente aplicada na reabilitação da doença de Parkinson (DP). No presente estudo, investigou-se o deslocamento postural em pacientes com DP é alterado após uma única sessão de ETCC. Voluntários diagnosticados com DP foram distribuídos aleatoriamente em um grupo REAL (N=9) ou PLACEBO (N=9), sendo solicitados que permanecessem de pé por 45 segundos com os pés afastados (base aberta) ou alinhados (tandem). A avaliação postural foi realizada antes (pré) e imediatamente após (pós) uma sessão única de 15 minutos de ETCC anódica (2mA) aplicada nas áreas motoras mediais. As coordenadas do centro de pressão foram adquiridas através de uma plataforma de força e transformadas em distância radial (DR). A partir da DR foram calculados o valor RMS, a frequência média e a velocidade média. O valor pós- menos pré-ETCC (delta-ETCC) foi comparado (i) com o valor zero através do teste *t* para uma amostra e (ii) entre grupos com teste *t* para amostras independentes. A significância estatística foi fixada em 5%, corrigida para comparações múltiplas. Para as posturas base aberta e tandem os valores de delta-ETCC não foram diferente de zero ($P>0,08$), ou seja, não houve nenhuma alteração significativa em qualquer variável entre os momentos pré- e pós-ETCC. Além disso, não foi observada nenhuma diferença significativa entre grupos ($P>0,297$), embora um tamanho de efeito moderado tenha sido observado para o valor RMS durante a postura base aberta ($d=0,54$), indicando uma redução na amplitude do deslocamento postural no grupo REAL ($DR_{RMS}=-1.2\pm 2,7\text{mm}$; média $\pm$ SD) comparado com grupo PLACEBO ($DR_{RMS}=0.1\pm 2.5\text{mm}$). Em resumo, uma única sessão de ETCC sobre áreas motoras não apresenta efeito imediato significativo no controle postural de voluntários com DP. Dessa forma, nenhuma recomendação relevante a respeito dos efeitos agudos estimulação elétrica de baixa intensidade se faz necessário para o desenvolvimento de programas terapêuticos destinados a reabilitação da estabilidade postural nessa população.

Palavras-chave: controle postural; reabilitação neurológica; transtornos do movimento.

Abstract

Transcranial direct-current stimulation (tDCS) has been widely applied for the rehabilitation of Parkinson disease (PD). In the present study, we asked whether postural sway of PD patients is affected after a single session of tDCS. PD patients were randomly assigned to a REAL ($N=9$) or SHAM ($N=9$) group and asked to stand upright with feet apart or tandem position for 45s each. Balance assessment was made before (pre) and immediately after (post) a single 15min application of anodal-tDCS (1.2mA) applied at the medial motor areas. Center-of-pressure coordinates were acquired through a force platform and transformed in radial distance (RD); RMS, mean frequency and mean velocity were then calculated. Post- minus pre-tDCS (delta-tDCS) was compared (i) with zero-value through one-sample t -test and (ii) between groups with t -test for independent samples. Statistical threshold was set at 5%, corrected for multiple comparisons. For both feet apart and tandem stance tasks, the delta-tDCS was not different from zero-value (all $P>0.08$), meaning no significant changes in any variable from pre- to post-tDCS. Additionally, no significant between-group differences were found (all $P>0.297$), although a moderate effect size was attained for RMS during tandem stance ($d=0.54$), referring to a reduction in postural sway amplitude in REAL ($RD_{RMS}=-1.2\pm2.7\text{mm}$; mean $\pm$ SD) compared to SHAM ($RD_{RMS}=0.1\pm2.5\text{mm}$) group. In summary, a single-session of tDCS over motor areas has no relevant immediate effect on postural control of PD patients. Accordingly, no special concern regarding the acute effect of low-level electrical stimulation is needed for the design of subsequent balance rehabilitation program in this population.

Key-words: postural control; neurorehabilitation; movement disorders.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	2
2.1. Doença de Parkinson – Características e Epidemiologia	2
2.2. Etiologia da Doença de Parkinson	3
2.3. Sintomas Motores da Doença de Parkinson	6
2.4.1. Avaliação do Controle da Estabilidade Postural	8
2.5. Intervenções Terapêuticas na Doença de Parkinson	9
3. OBJETIVOS	11
3.1. Objetivos gerais	11
3.2. Objetivos específicos	11
3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES.....	12
4. MÉTODOS.....	13
4.1. Participantes	13
4.2. Procedimentos	13
4.3. Estimulação transcraniana por corrente contínua	14
4.4. Aquisição e análise de dados posturográficos	14
4.5. Análise estatística	15
5. RESULTADOS	16
6. CONSIDERAÇÕES GERAIS E CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS.....	29

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma degeneração crônica e progressiva do sistema nervoso central (COELHO, 2012), podendo acometer todas as faixas etárias, sendo mais comum em população idosa (DE RIJK *et al.*, 1997) e mais frequente no sexo masculino (MENEZES & TEIVE, 2003). A fisiopatologia da DP é caracterizada pela perda progressiva de neurônios na substância nigra do mesencéfalo, resultando na diminuição de dopamina com despigmentação dessa estrutura (MELNICK, 2009). Sua etiologia não está totalmente elucidada, mas acredita-se que o mecanismo patogênico é multifatorial, incluindo estresse oxidativo, anormalidades mitocondriais, excitotoxicidade e fatores inflamatórios, neurotoxinas ambientais, fatores genéticos e envelhecimento (TEIVE, 2003).

Uma das características do indivíduo com DP é a perda da capacidade de controle da estabilidade postural (HORAK *et al.*, 1992; BLOEM *et al.*, 2003). A presença da DP aumenta em 38-68% o risco de quedas na população acometida, sendo maior de acordo com a extensão e evolução da doença (MAK & PANG, 2009). Dessa forma, mais da metade dos indivíduos com DP apresentam histórico de quedas (BERGARECHE *et al.*, 2005), o que usualmente acarreta em perda da mobilidade e redução na qualidade de vida (MATINOLLI *et al.*, 2011). As alterações posturais observadas no indivíduo com DP incluem falta de reação postural, adoção de postura em flexão e rotação do tronco diminuída (MELNICK, 2009). Indivíduos que apresentam instabilidade postural e alterações na marcha podem desenvolver depressão e maior grau de deficiência comparados com indivíduos com tremor dominante (GEORGE *et al.*, 2010).

Condutas fisioterapêuticas têm sido empregada para tratamento dos sintomas motores e limitações do indivíduo com DP, principalmente no que se refere às alterações no controle postural desses indivíduos (HORAK *et al.*, 1992; SCHONEBURG *et al.*, 2013), proporcionando aumento da mobilidade global e das habilidades nas tarefas cotidianas e melhorando a qualidade de vida desses indivíduos (CHOLEWA *et al.*, 2013). Mais recentemente, técnicas de estimulação cerebral não-invasiva foram introduzidas como ferramenta terapêutica para enfrentamento da DP. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) desponta nesse cenário. A ETCC é uma técnica não invasiva, não dolorosa e extremamente segura, quando aplicada utilizando os protocolos já estabelecidos (NITSCHKE & PAULUS 2001; IYER *et al.* 2005). A aplicabilidade e eficácia da ETCC na reabilitação de doenças neurológicas vêm sendo estudada nos últimos anos com resultados satisfatórios em

indivíduos com sequela de acidente vascular cerebral (AVC; MADHAVAN & SHAH, 2012; SCHJETNAN *et al.*, 2013; STAGG & JOHANSEN-BERG, 2013), traumatismo craniano (KANG *et al.*, 2012; LEŚNIAK *et al.*, 2013) e esclerose múltipla (FERRUCCI *et al.*, 2013). A aplicação da ETCC pode gerar benefícios motores para os indivíduos com DP (FREGNI *et al.*, 2006), facilitando o processo de reabilitação. Contudo, os efeitos da ETCC sobre as perdas motoras na DP — em particular no que se refere aos prejuízos no controle da estabilidade postural — ainda não estão estabelecidos (FREGNI *et al.*, 2006; GRÜNER *et al.*, 2010; BENNINGER *et al.*, 2010). No presente estudo foram investigados os efeitos agudos da ETCC no controle da estabilidade postural de indivíduos com DP.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Doença de Parkinson – Características e Epidemiologia

A segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo é DP, atrás apenas da doença de Alzheimer (HULEATT *et al.*, 2015). A DP é uma doença crônica, causada pela perda seletiva de neurônios dopaminérgicos localizados na *pars compacta* da substância nigra, determinando uma diminuição da neurotransmissão dopaminérgica no corpo estriado, em especial no putâmen. Seus sintomas característicos são o tremor de repouso, a rigidez muscular e a acinesia ou bradicinesia (SHIH *et al.*, 2006; CHAN *et al.*, 2010). Além da sintomatologia motora, existem outros eixos que são influenciadores nos níveis de qualidade de vida (QV) para pessoas com DP: a depressão, ansiedade, déficits cognitivos, distúrbios do sono e disfunção autonômica são exemplos de sintomas não-motores da DP que podem acarretar reduções no nível de QV das pessoas acometidas pela doença (KANDEL, 2013; MARTINEZ-MARTIN, 2007).

Estima-se que aproximadamente 1 milhão de pessoas no Estados Unidos da América e outras 10 milhões de pessoas em todo mundo sejam acometidas pela DP (RICHARDSON & HOSSAIN, 2013). O risco de desenvolver a doença é de aproximadamente 1,5% e a prevalência é estimada em 100 a 200 casos por 100.000 indivíduos, tendo a idade média do início dos sintomas 60 anos. Existe apenas um estudo sobre prevalência da DP no Brasil, indicando a ocorrência dessa patologia em 3.3% da população com idade superior a 65 anos no município de Bambuí/MG (BARBOSA *et al.*, 2006). A incidência da DP está intimamente relacionada com a idade, apresentando de 1 a 3 casos por 100.000 pessoas com idade inferior a 45 anos, 3.100 casos por 100.000 pessoas na faixa etária de 75-85 anos e 4.300 casos por

100.000 pessoas com idade superior a 85 anos (SCHAPIRA et al., 2014). Há diferenças entre gêneros quanto ao risco de vir a sofrer de DP e quanto a severidade dos sintomas e respostas ao tratamento, sendo a incidência da doença 1.5 vezes maior nos homens em comparação com as mulheres (SMITH & DAHODWALA, 2014). A duração média da doença desde o diagnóstico até a morte pode chegar a 15 anos e a taxa de mortalidade é estimada entre 1,5% a 2%. As evidências científicas preveem que, com o aumento progressivo da longevidade da população mundial, a incidência da DP venha a aumentar significativamente nas próximas décadas (PEREIRA & GARRETT, 2010).

2.2. Etiologia da Doença de Parkinson

Os NB são constituídos por quatro estruturas principais: o estriado (formado pelo núcleo caudado e pelo putâmen), o globo pálido, a substância nigra e o núcleo subtalâmico (FIGURA 1). O estriado é a principal estrutura aferente dos NB, recebendo projeções provenientes do córtex cerebral, tálamo e tronco encefálico. O globo pálido consiste em dois subnúcleos: o segmento interno é uma das principais estruturas eferentes dos NB, enquanto o segmento externo faz parte da circuitaria intrínseca dos NB. A substância nigra também é formada por dois subnúcleos distintos, a parte compacta contém células dopaminérgicas que se projetam de forma maciça ao estriado e aos demais NB; a parte reticular é outro núcleo eferente principal dos NB — de fato, a parte reticular da substância nigra e o segmento interno do globo pálido podem ser considerados como uma única estrutura eferente, dividida pela cápsula interna (FIGURA 1). Por sua vez, o núcleo subtalâmico recebe projeções do globo pálido externo, do córtex cerebral, do tálamo e do tronco encefálico, e envia projeções eferentes para ambos os segmentos do globo pálido. A visão tradicional da estrutura e função dos núcleos da base (NB) preconiza que estes possuem uma função motora, dada seu padrão de projeção de aferências e eferências para as áreas motoras corticais, via tálamo (WICHMANN & DELONG, 2015), atuando no planejamento, organização e coordenação da postura e ações voluntárias (GRAYBIEL, 2000). Contudo, evidências de projeções recíprocas entre os NB e áreas corticais não-motoras indicam a participação desse conjunto de núcleos em funções outras, como processos cognitivos e regulação emocional. Dessa forma, doenças dos NB estão associadas a distúrbios comportamentais e psiquiátricos complexos (WICHMANN & DELONG, 2015).

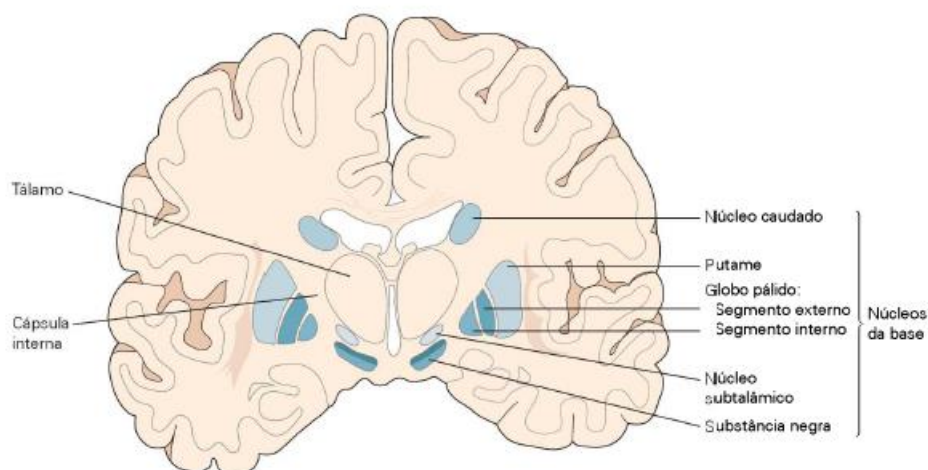


FIGURA 1. Núcleos da base e estruturas circundantes (adaptada de WICHMANN & DELONG, 2015).

A DP tem como principal característica neuropatológica uma acentuada perda de neurônios dopaminérgicos localizados na substância nigra parte compacta, que enviam projeções para o núcleo estriado (CHAN *et al.*, 2010), ocasionando uma redução nos níveis de dopamina no corpo estriado, além de alterações em suas conexões com o córtex pré-frontal (ARAKI *et al.*, 2001; BLANDINI *et al.*, 2000). É necessária uma diminuição de aproximadamente 70% de dopamina nessa estrutura, correspondendo a uma redução de 50% dos neurônios da substancia nigra, para desencadear os sinais cardinais da DP (LANGSTON, 2006; LEVY & FERREIRA, 2003). Entretanto, a neuropatologia da DP não está restrita à via nigroestriatal, de forma que anormalidades histológicas são também encontradas em outros grupos celulares dopaminérgicos e não-dopaminérgicos (DAUER & PRZEDBORSKI, 2003).

A etiologia da DP é multifatorial, incluindo fatores como o envelhecimento, predisposição genética, exposição a toxinas ambientais, fatores imunes e inflamatórios e características inatas do sistema nigroestriatal dopaminérgico (YACOUBIAN & STANDAERT, 2009). Isto sugere que a DP representa uma síndrome e nenhum mecanismo aparenta ser a causa primária da doença, sendo a neurodegeneração resultado da ação sinérgica de várias causas e mecanismos (YACOUBIAN & STANDAERT, 2009). Dentre estes múltiplos fatores que desempenham um papel fundamental na DP, o envelhecimento parece ser o maior fator de risco (WANG *et al.*, 2014). As toxinas ambientais são uma possível causadora da DP, uma vez que os sintomas da DP podem ser induzidos através de injeção de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-

tetrahidropiridina (MPTP) e pela intoxicação crônica de manganês (RAPPOLD & TIEU, 2010). O MPTP é uma neurotoxina que leva à degeneração dos neurônios dopaminérgicos e perda da dopamina no corpo estriado (TYAGI *et al.*, 2015), sendo amplamente empregado para indução de DP em modelos animais, especialmente roedores (QUIK & HUANG, 2009). Além disso, a exposição a herbicidas, pesticidas e materiais pesados em ambientes rurais podem estar associados a um aumento do risco de desenvolvimentos da DP (RAPPOLD & TIEU, 2010). Além desses fatores, descobertas recentes foram feitas ao nível das mutações genéticas e sua relação com a DP. Estudos de genes autossômicos dominantes (a α -synuclein e o LRRK2, por exemplo) e recessivos (como o Parkin, DJ1, PINK1 e o ATP13A2) trouxeram informações importantes acerca dos mecanismos de indução de morte dos neurônios dopaminérgicos, tal como a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo, a neuroinflamação e a degradação proteica (RAPPOLD & TIEU, 2010).

Outros fatores, definidos como fatores comportamentais, estão associados a uma ação neuroprotetora. Diversos estudos demonstraram uma diminuição do risco de desenvolver DP associado aos hábitos do tabagismo (CHECKOWAY *et al.*, 2002; HERNAN *et al.*, 2001; THACKER *et al.*, 2007) ao consumo de cafeína (relacionado com a inibição dos receptores de adenosina; ASCHERIO *et al.*, 2001; LOGROSCINO, 2005; PALACIOS *et al.*, 2012; ROSS *et al.*, 2000; SCHWARZSCHILD *et al.*, 2002) ou ambos (HERNAN *et al.*, 2002).

A fisiopatologia da instabilidade postural na DP é complexa. A diminuição dos mecanismos de reflexos posturais são as alterações mais significativas (BENATRU *et al.*, 2008), porém a sua contribuição para o quadro geral da DP não é completamente elucidada. A instabilidade postural leve é mais frequente em indivíduos com DP não tratada e aparentemente inevitável em estágio mais avançados, sendo considerada um fator de risco para quedas (KERR *et al.*, 2010). Indivíduo com DP apresentam importante redução nos limites de estabilidade comparados com controles da mesma faixa etária (ROSSI *et al.*, 2009). Mesmo durante o uso de medicamentos, indivíduos com DP apresentam prejuízo do controle postural e menores limites de estabilidade postural comparados com indivíduos sem doença neurológica (MENANT *et al.*, 2011). Apesar disso, indivíduos com DP apresentam melhor desempenho em tarefas que envolvam a manutenção da estabilidade postural durante períodos de utilização dos medicamentos, quando comparado aos períodos off (ou seja, na ausência da medicação; MENANT *et al.*, 2011).

2.3. Sintomas Motores da Doença de Parkinson

Clinicamente, a DP é caracterizada pelos sinais motores cardinais: tremor, rigidez muscular, bradicinesia ou acinesia e instabilidade postural (ou “TRAP”, na sigla em inglês; JANKOVIC, 2008). O primeiro sinal a apresentar manifestação em cerca de 70% dos indivíduos com DP é o tremor em repouso. Diferentemente do tremor cerebelar, o tremor de repouso ocorre durante a inatividade, com uma frequência de 4 a 6 Hz, acometendo principalmente os segmentos distais do esqueleto apendicular e apresentando diminuição durante a realização de movimentos voluntários, (JANKOVIC, 2008; LEES *et al.*, 2009). Em indivíduos com idade inferior a 40 anos, o tremor apresenta característica mais severa nos membros inferiores, intensificado quando ao se sentar ou deitar (LEES *et al.*, 2009). O tremor é agravado por estresse emocional ou quando o paciente está consciente ao ser observado. Ele cessa durante o sono e se desenvolve mais comumente nos membros, mas pode ser visto na mandíbula e língua (O' SULLIVAN e SCHMITZ, 1993; FERRAZ e BORGES, 2002; JANKOVIC, 2008).

A rigidez muscular pode ser definida como uma elevação persistente da tonicidade muscular, não sendo velocidade-dependente (DOHERTY *et al.*, 2011). É caracterizada por co-contração de músculos agonista e antagonistas, acarretando uma diminuição da flexibilidade muscular, gerando uma limitação do arco de movimento articular, e por consequência acarretando dor em grandes articulações. A rigidez está associada a deformidades posturais, tais como hipercifose, postura com flexão de pescoço, rigidez de pescoço e tronco, escoliose e síndrome de Pisa. As alterações posturais estão relacionadas além da rigidez postural com outros mecanismos intrínsecos, como alterações do tecido conjuntivo, distonia, efeitos farmacológicos colaterais, distúrbios proprioceptivos, miopatia, entre outras (DOHERTY *et al.*, 2011; JANKOVIC, 2008).

Já a bradicinesia é caracterizada pelo déficit no planejamento, iniciação e realização de movimentos voluntários, podendo ser observado através de uma lentidão e diminuição contínua do arco de movimento e velocidades de ações sequenciais, sendo mais comum em ações repetitivas (LEES *et al.*, 2009; JANKOVIC, 2008). O indivíduo com DP pode apresentar rigidez ou imobilidade da expressão facial, além de diminuição na expressão de emoções, sendo denominada hipomimia ou “fácies em máscara”. A fala pode apresentar comprometimento, sendo devagar, quieta (hipofonese), com ritmo

e melodia diminuídos, apresentando disartria. A praxia fina também pode apresentar algum nível de comprometimento, sendo observado micrografia (LEES et al., 2009; JANKOVIC, 2008; KLOCKGETHER, 2004). Sinais de medo, atenção ou ansiedade, entre outras mudanças do estado emocional do indivíduo com DP, podem influenciar a bradicinesia, podendo desencadear paradoxalmente a realização acelerada dos movimentos, condição denominada cinesia paradoxal (JANKOVIC, 2008).

2.4. Controle Postural e Instabilidade Postural na Doença de Parkinson

O controle da estabilidade postural é definido como a capacidade de um indivíduo se manter em posição ortostática (“em pé”), mantendo a projeção vertical do centro de massa (CM) do corpo (isto é, o centro de gravidade, CG) dentro dos limites da sua base de suporte (WINTER, 1995). A manutenção da postura em pé é determinada pela integração das informações oriundas do sistema vestibular, visual e proprioceptivo (SHULBERT & MINOR, 2004) e dos ajustes neuromusculares dos músculos posturais (TING & McKAY, 2007). Os ajustes posturais necessários para manutenção da posição do corpo no espaço podem ser quantificados pela análise das forças de reação do solo (por meio de plataformas de força), dos padrões de ativação muscular (eletromiografia) e dos deslocamentos articulares (avaliação cinemática; VISSER *et al.*, 2008).

A instabilidade postural mostra-se como um dos sinais mais debilitantes da DP, uma vez que a maior parte dos pacientes apresentam uma inadequada interação dos sistemas responsáveis pela estabilidade corporal (JANKOVIC, 2008; KLOCKGETHER, 2004). Como consequência desta alteração os pacientes com DP tendem a deslocar seu centro de gravidade para frente, sendo incapazes de realizar movimentos compensatórios para readquirir equilíbrio e assim se veem expostos a frequentes quedas. (DIMITROVA; HORAK; NUTT, 2004). A instabilidade postural pode ser caracterizada como um déficit dos ajustes posturais antecipatórios e compensatórios, comprometendo a manutenção da estabilidade corporal (JANKOVIC, 2008; KLOCKGETHER, 2004). Essas mudanças são acompanhadas de alterações no alinhamento postural, em um padrão de flexão principalmente no plano sagital (DOHERTY et al., 2011; HORAK et al., 2005). O nível de comprometimento do sistema de controle postural está fortemente associado com a evolução da doença e o quadro clínico do indivíduo com DP. O quadro de instabilidade postural é raramente observado nos primeiros estágios da DP (indivíduos com escores entre 1 e 1,5 na escala de Hoehn & Yahr, [HY]). Entretanto, esse quadro é marcante em indivíduos em

estágios mais avançados da doença (escores de 2,5 a 4 na Escala de HY; HOEHN; YAHR, 1967; GOETZ et al., 2004). No paciente com DP que apresenta sinais de instabilidade postural, a medida que a base de apoio se estreita (apoio com um pé à frente do outro ou apoio em apenas um membro) ou as demandas de atenção variam (situações em que a atenção fica dividida) o nível de instabilidade aumenta significativamente (O' SULLIVAN, 2004).

2.4.1. Avaliação do Controle da Estabilidade Postural

A posturografia é uma das técnicas mais empregadas para a avaliação do controle da estabilidade postural. Trata-se da análise dos deslocamentos posturais realizadas por meio do uso de plataformas de força (FIGURA 2). A plataforma de força quantifica as forças e momentos de forças verticais (força Z ou força de reação do solo) e horizontais (força X e Y, ou forças de cisalhamento). A partir das forças e momentos de forças podem ser calculadas as coordenadas do centro de pressão dos pés (CP). O CP é o ponto de aplicação das forças verticais atuantes sobre o corpo, projetadas sobre a superfície de suporte, sendo o resultado coletivo da atividade neuromuscular postural e da atuação da força gravitacional. Para controlar a posição do CM — na verdade, de sua projeção vertical, o CG — o sistema de controle postural atua reposicionando o CP, como em um jogo de gato e rato (WINTER, 1995). As mudanças na posição anterior-posterior (AP) e medial-lateral (ML) do CP ao longo do tempo é comumente representada por um estabilograma (isto é, pela série temporal da posição do CP), enquanto os deslocamentos nas direções AP e ML são representadas pelo estatocinesiograma (DUARTE & FREITAS, 2010).

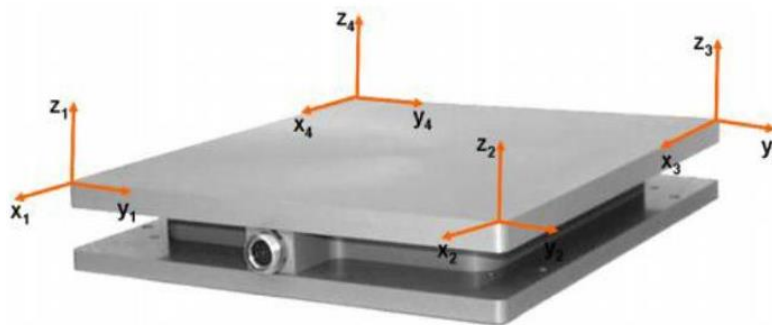


FIGURA 2. Plataforma de força e os eixos correspondentes às forças horizontais (X,Y) e verticais (Z), mensurados por meio dos sensores piezoelétricos em cada um dos vértices do equipamento (adaptado de BARELA & DUARTE, 2011).

Os protocolos de avaliação posturográficos são variados, podendo empregar mudanças na base de suporte (pés afastados, unidos, posição unipodal), alterações na superfície (estável ou instável) e modificações na entrada da informação visual (instruindo os voluntários a manter os olhos aberto ou olhos fechados, por exemplo). Por conta dessas inúmeras variações de condições de teste, não há um consenso sobre o protocolo a ser empregado, tempo de duração em que o indivíduo permanece sobre a plataforma, e quais medidas posturográficas devem ser analisadas (DUARTE E FREITAS, 2010). Contudo, alguns esforços têm sido feitos nesse sentido — ver, por exemplo, PIETRO *et al.*, 1996; SCOPPA *et al.*, 2013).

A análise do sinal posturográfico pode ser realizado nos domínios temporal, espacial ou espectral. Como exemplo de variáveis temporais temos a amplitude e velocidade média dos deslocamentos do CP em uma das direções (AP ou ML; PIETRO *et al.*, 1996). A variável espacial mais empregada é a área de deslocamento do CP, considerando usualmente a área correspondente à uma elipse cujo centro se encontra em uma região em torno das coordenadas do CP, região essa estimada com uma probabilidade de 95% (SCHUBERT & KIRCHNER, 2014). No domínio espectral, normalmente se emprega a frequência média ou mediana no sinal do CP em cada uma das direções (PIETRO *et al.*, 1996).

2.5. Intervenções Terapêuticas na Doença de Parkinson

A DP pode ser controlada por meio de tratamento medicamentoso e fisioterapêutico adequados. Por exemplo, é sabido que os distúrbios de marcha

apresentados pelos pacientes com DP melhoram com medicamentos; no entanto, com o uso prolongado, a terapia farmacológica deixa de ser eficaz (HORSTINK et al., 2006). Esse tipo de resultado destaca a importância da prescrição do tratamento fisioterapêutico para reabilitação do paciente com DP. É o que mostra o estudo de ELLIS et al. (2005), que observaram que os benefícios foram significativamente maiores nos pacientes submetidos ao tratamento fisioterapêutico quando comparados àqueles que receberam o tratamento medicamentoso isolado. Nesse estudo, as melhorias foram observadas em relação à mobilidade, marcha e para o desempenho nas atividades de vida diárias (ELLIS et al., 2005). KEUS et al. (2007) corroboraram a importância de condutas fisioterapêuticas para o tratamento de pessoas com DP, sendo uma das recomendações para a melhora do equilíbrio dos pacientes. Essas condutas fisioterapêuticas possibilitam minimizar os efeitos dos sintomas motores em associação ao tratamento medicamentoso (LUN et al., 2005), além de auxiliar o aproveitamento da dose ótima da medicação (LIM et al., 2005). Foi avaliada a efetividade de um programa de exercícios domiciliares (consistindo de fortalecimento muscular e amplitude de movimento) e de educação quanto a condições que favorecem o risco de queda (ASHBURN et al., 207). Os autores observaram que houve uma redução significativa no número de quedas após a aplicação do programa e isso se repercutiu até 6 meses após o treinamento (ASHBURN et al., 2007).

Além da terapêutica farmacológica e fisioterapêutica, outras estratégias vêm sendo utilizadas para a reabilitação do paciente com DP. Uma das mais promissoras é a estimulação cerebral não invasiva, dentre as quais a estimulação transcraniana de corrente contínua (ETCC) tem ganhado mais destaque (NITSCHKE & PAULUS 2001; IYER *et al.* 2005). A ETCC é uma técnica não invasiva, não dolorosa e extremamente segura, quando aplicada utilizando os protocolos já estabelecidos (NITSCHKE & PAULUS 2001; IYER *et al.* 2005). Ela consiste da aplicação de uma corrente constante de baixa intensidade, que flui por eletrodos posicionados sobre o crânio. Essa corrente, por sua vez, induz um fluxo elétrico que pode alterar a função cerebral (NITSCHKE *et al.* 2003). A estimulação anódica da ETCC pode ser empregada para aumentar tanto a excitabilidade quanto a frequência de disparo dos neurônios corticais (BASTANI & JABERZADEH, 2012).

Alguns estudos aplicaram a ETCC com o objetivo de promover ganhos nas funções motoras de indivíduos com DP (BENNINGER *et al.*, 2010; KASKI *et al.*, 2014; COSTA-RIBEIRO *et al.*, 2016). BENNINGER *et al.* (2010) utilizou algumas

sessões de aplicação isolada da ETCC nas regiões motoras e pré-motora, além do córtex pré-frontal, enquanto KASKI *et al.* (2014) verificou o efeito de apenas 1 sessão de ETCC anódica nas regiões motora e pré-motora associada a fisioterapia. Ambos os estudos observaram melhorias no desempenho de marcha e equilíbrio, havendo ainda redução da bradicinesia. Contudo, deve-se destacar o fato de que, no trabalho de KASKI *et al.* (2014), a melhora foi maior na condição onde as condutas fisioterapêuticas convencionais foram combinadas com ETCC. A aplicação isolada da ETCC não foi capaz de promover melhoras significativas em nenhuma das medidas, enquanto a realização de exercícios sem a aplicação de ETCC gerou menores ganhos nos indivíduos com DP (KASKI *et al.*, 2014).

Os efeitos agudos da ETCC no controle postural, entretanto, somente foram estudados somente em indivíduos sem alterações neurológicas. No estudo de Dutta e colaboradores (2014), observou-se que a ETCC anódica em áreas motoras primárias promoveu um aumento significativo da excursão máxima do CP durante tarefas de alcance funcional em adultos saudáveis. Os efeitos agudos da aplicação do ETCC sobre o controle postural em indivíduos com DP ainda não foram alvos de investigações, o que torna os achados do presente estudo relevantes tanto em termos teóricos-conceituais quanto clínicos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos agudos de uma única sessão de ETCC sobre o controle da estabilidade postural de indivíduos com DP.

3.2. Objetivos específicos

- Quantificar os deslocamentos posturais de indivíduos com DP em diferentes posturas antes e depois de uma sessão única de ETCC.
- Quantificar os deslocamentos posturais de indivíduos com DP em diferentes posturas antes e depois de uma sessão única de estimulação placebo.
- Comparar os deslocamentos posturais de indivíduos com DP submetidos ao ETCC e a estimulação placebo.

3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES

As poucas evidências existentes apontam para o potencial da ETCC no tratamento de alterações da marcha e estabilidade postural em indivíduos com DP. Contudo, o efeito agudo dessa abordagem no controle da estabilidade postural nessa população ainda não foi investigado. Uma vez que a ETCC associada às condutas fisioterapêuticas convencionais estão sendo empregadas no tratamento da DP, conhecer os potenciais efeitos, deletérios ou benéficos, que ocorram imediatamente após sua aplicação pode ser útil para a elaboração da abordagem terapêutica subsequente. Além disso, a investigação de possíveis mudanças no controle da estabilidade postural após o uso de ETCC em área motoras (como a área motora suplementar e a área motora primária) podem fornecer pistas do papel dessas regiões cerebrais na organização dos ajustes posturais nessa população.

4. MÉTODOS

4.1. Participantes

Um total de dezoito pacientes com DP participaram do estudo quase-experimental, do tipo pré-teste e pós-teste. Os participantes foram alocados aleatoriamente em dois grupos: REAL (N=9) e PLACEBO (N=9). Os participantes foram incluindo no presente estudo com base nos seguintes critérios. Idade entre 50-80 anos; diagnóstico neurológico de DP idiopática; Estágios 2 a 3 na Escala Hoehn & Yahr; ser capaz de deambular por 10 metros sem auxílio de dispositivos; estar fazendo uso regular de medicamento para DP. Aqueles que apresentaram escore ≤ 18 pontos no exame Mini-Mental, outras doenças neurológicas ou desordens que afetem a marcha e equilíbrio, suspeita ou confirmação de gravidez, implante metálico craniano, marcapasso cardíaco, convulsões e/ou epilepsias, tonturas e graves deficiências não corrigidas, foram excluídas do estudo. Termo de consentimento livre e esclarecido foi fornecido antes da participação no estudo. O experimento foi aprovado no Comitê de Ética local (número do processo 29496514.2.0000.5235; APÊNDICE 1) e respeitaram as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e a Declaração de Helsinki de 1964. O estudo foi cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBec número RBR-4hvfzj).

4.2. Procedimentos

Todos os procedimentos foram realizados em uma única sessão, para evitar possíveis variações diárias no quadro clínico dos pacientes e nas medidas posturográficas. Os pacientes foram instruídos a executar duas tarefas, cuja ordem foi definida aleatoriamente: (i) manter a postura ortostática com os pés afastados na altura do quadril (base aberta, BA); e (ii) manter a postura ortostática com os pés alinhados um a frente do outro, com o pé esquerdo sempre posicionado atrás (*tandem*, TA). Durante todas as tarefas, os pacientes deveriam fixar os olhos em uma referência visual posicionada na parede distante cerca de 2m. Essa referência consistia em um círculo de cor escura localizada na altura do rosto dos pacientes. Um único teste com duração de 45 segundos foi realizado para cada tarefa, para evitar a fadiga ou desconforto aos pacientes. O número de tentativas e a duração dos testes foram considerados suficientes para permitir a análise adequada dos dados posturográficos (LE CLAIR & RIACH 1996; CARPENTER et al., 2001). As tarefas foram executadas antes (pré-ETCC) e

imediatamente após (pós-ETCC) uma única sessão de estimulação REAL ou PLACEBO.

4.3. Estimulação transcraniana por corrente contínua

Os indivíduos foram randomizados utilizando um sistema eletrônico (randomization.com) em dois grupos: REAL e PLACEBO. Os avaliadores e participantes mantiveram-se “cegos” no que tange a estimulação utilizada durante a aplicação da ETCC. No grupo REAL (n=9) foi realizada estimulação por 15 minutos utilizando intensidade de 2mA. Enquanto no outro grupo, PLACEBO (n=9) foi utilizado a mesma intensidade de corrente, entretanto, por apenas 30 segundos. Este protocolo seguiu um estudo que apresentou efeitos positivos avaliando a funcionalidade de indivíduos com DP (ex., KUO et al., 2008).

O eletrodo cátodo (35 cm²) foi posicionado na região supra orbital do hemisfério mais acometido. Os eletrodos foram envolvidos em uma esponja vegetal e umedecidos com solução salina (0,9%), sendo então fixados no escalpo dos participantes com faixas elásticas.

Foi realizada limpeza do escalpo e remoção de objetos metálicos do participante (brincos, chaves e outros), posicionando-os e instruindo que os mesmos permanecessem sentados em repouso durante a realização do procedimento. Utilizou um sistema bipolar de ETCC portátil (NeuroConn GmbH 98693, Ilmenau). Os eletrodos foram fixados no escalpo utilizando faixas elásticas, envolvendo-os em esponja vegetal e umedecendo-os em solução salina (0,9%). No qual o eletrodo ânodo (35cm²) foi fixado bilateralmente a 1,8 centímetros anteriormente ao vértex, aproximadamente acima aos córtex motor primário (M1) e à área motora suplementar (AMS) (VOLLMANN et al., 2013; HAYDUK-COSTA et al., 2013; CARLSEN et al., 2015). Enquanto o eletrodo cátodo, de mesmo tamanho, foi fixado na região supra orbital do hemisfério mais acometido.

4.4. Aquisição e análise de dados posturográficos

As coordenadas do centro de pressão (CP) foram obtidas a partir das medidas de forças de reação do solo adquiridas com uma plataforma de força (AccuSway^{PLUS}, AMTI). Os dados foram amostrados a uma taxa de 100Hz e armazenados para análise posterior. As coordenadas do CP foram filtradas (passa-baixa de 5Hz, do tipo Butterworth de 2ª ordem) e os 5 segundos iniciais foram excluídos. Os 40 segundos restantes (4.000 amostras) foram usados para análise. Para ambas as tarefas, o

deslocamento do CP na direção lateral e anterior-posterior foi convertido em séries temporais das distâncias radiais (DR; PRIETO et al., 1996), de acordo com a equação 1:

$$DR = \sqrt{CPx^2 + CPy^2} \quad (\text{eq. 1})$$

onde CPx e CPy se referem as coordenadas do CP na direção lateral e anterior-posterior, respectivamente. A partir da série temporal das DR o valor quadrático médio (DR_{RMS}), a velocidade média (DR_{VM}) e a frequência média (DR_{FM}) foram computados.

4.5. Análise estatística

As posições BA e TA não foram diretamente comparadas na análise estatística subsequente, uma vez que são esperadas diferenças nos deslocamentos posturais entre essas duas tarefas (ex., LEMOS et al., 2015). Duas abordagens estatísticas foram utilizadas para análise. Uma análise de variância (ANOVA) de modelo misto com dois fatores foi aplicado para verificar o efeito principal e a interação entre grupo (REAL vs PLACEBO) e momento (pré- *versus* post-ETCC). Em caso de obtenção de um F significativo, o pós-teste de Tukey-HSD foi aplicado. Além disso, aplicou-se um teste-*t* para medidas independentes para comparação entre grupos (REAL versus SHAM), usando o valor pós- menos pré-ETCC (delta-ETCC) como variável dependente. O *d* de Cohen foi utilizado como uma medida do tamanho do efeito (COHEN, 1988) e foi interpretado como se segue: $d < 0,2$, efeito trivial; $0,2 < d < 0,5$, efeito pequeno; $0,5 < d < 0,8$, efeito moderado; $d > 0,8$, efeito grande. A significância estatística (α) foi fixada em 5%. Análise foi realizada em ambiente STATISTICS® (Statsoft).

5. RESULTADOS

Os resultados da presente dissertação estão apresentados na forma de manuscrito, submetido para apreciação ao periódico “*Arquivos de Neuro-Psiquiatria*” (ANEXO 1).

Original Article

A single session of transcranial direct-current stimulation of motor areas does not modulates postural sway of parkinsonians

Marcello S. Felício¹, Carlos H.R. Horsczaruk¹, Laura A.S. de Oliveira^{1,2}, Erika C. Rodrigues^{1,3}, Thiago Lemos^{1*}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM, Rio de Janeiro, Brasil; ²Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia – IFRJ, Rio de Janeiro, Brasil; ³Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino – IDOR, Rio de Janeiro, Brasil

***Corresponding author:** Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM, Praça das Nações no. 34, 3º andar, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, 21041-010, Brasil.

e-mail: lemostdc@gmail.com (T.L.)

Abstract

Transcranial direct-current stimulation (tDCS) has been widely applied for the rehabilitation of Parkinson disease (PD). In the present study, we asked whether postural sway of PD patients is affected after a single session of tDCS. PD patients were randomly assigned to a REAL ($N=9$) or SHAM ($N=9$) group and asked to stand upright with feet apart or tandem position for 45s each. Balance assessment was made before (pre) and immediately after (post) a single 15min application of anodal-tDCS (1.2mA) applied at the medial motor areas. Center-of-pressure coordinates were acquired through a force platform and transformed in radial distance (RD); RMS, mean frequency and mean velocity were then calculated. Post- minus pre-tDCS (delta-tDCS) was compared with zero-value through one-sample t -test and between groups with t -test for independent samples. Statistical threshold was set at 5%, corrected for multiple comparisons. For both feet apart and tandem stance tasks, the delta-tDCS was not different from zero-value (all $P>0.08$), meaning no significant changes in any variable from pre- to post-tDCS. Additionally, no significant between-group differences were found (all $P>0.297$), although a moderate effect size was attained for RMS during tandem stance ($d=0.54$), referring to a reduction in the amplitude of sway in REAL ($RD_{RMS}=-1.2\pm2.7\text{mm}$; mean $\pm$ SD) compared to SHAM ($RD_{RMS}=0.1\pm2.5\text{mm}$) group. In summary, a single-session of tDCS over motor areas has no relevant immediate effect on postural control of PD patients. Accordingly, no special concern regarding the acute effect of low-level electrical stimulation is needed for the design of subsequent balance rehabilitation program in this population.

Key-words: postural control; neurorehabilitation; movement disorders.

1. Introduction

Parkinson disease (PD) is a highly prevalent disease, characterized by a progressive degeneration of dopaminergic neurons at the basal ganglia structures of the central nervous system [Mhyre et al., 2012]. Along with tremor, rigidity and akinesia, postural instability is a common signal of PD [Marsden, 1994; Jankovic, 2008]. The presence of PD more than doubled the risk of fall in elderlies [Mak and Pang, 2009] with important consequences for mobility and quality of life [Matinolli et al., 2011].

Wearable technologies and force platform has been widely applied for quantification of postural sway in a range of neurological conditions [Nardone and Schieppati, 2010; Del Din et al., 2016]. For PD, specifically, postural sway measures — in terms of feet center-of-pressure (CoP) displacement — are significant larger when compared to age-matched healthy subjects [Schieppati and Nardone 1991; Rocchi et al., 2002; Hagiwara et al., 2004; Stylianou et al., 2011], being highly associated with severity of the disease and history of fall [Matinolli et al., 2011; Howcroft et al., 2017]. Remarkable, whole-body lateral stability is more compromised in PD, even in early stages of the disease [Mitchell et al., 1995; Rocchi et al., 2002; Stylianou et al., 2011].

Because pharmacological and surgical approaches used to counterbalance PD signs and symptoms had limited or contradictory effects on postural impairments of these patients [Rocchi et al., 2002; Nantel et al., 2012; Greve et al., 2014; Johnson et al., 2015], noninvasive brain stimulation had been recently applied in PD motor rehabilitation. Particularly, transcranial direct-current stimulation (tDCS) has emerged in this scenario as a noninvasive, non-painful and safe technology [Nitsche and Paulus, 2001]. However, early investigation of tDCS on motor rehabilitation of PD shown conflicting results. Anodal tDCS over the motor and prefrontal cortices for eight sessions [Benninger et al., 2010], or in a single-session concomitant with physical training [Kaski et al., 2014], improve gait, balance and clinical measures of PD. On the other hand, 10 sessions of tDCS over the supplementary motor area (SMA) followed by physical therapy had minimal effect on functional mobility of PD patients [Costa-Ribeiro et al., 2015].

One limitation of these studies is the lack of appreciation about the acute effects of tDCS on postural control of PD patients. It is known, for instance, that significant decreases in size and velocity of CoP displacement were found in healthy young subjects after a single-session of anodal tDCS over motor areas during quiet stance [Dutta et al., 2014] and dual-task postural tasks [Zhou et al., 2014], which is suggestive

of an acute beneficial effect of stimulation on postural control. Depending on how PD patients respond to the acute application of tDCS, harder or more conservative physical therapeutic approach could be designed, which could improve the overall effect of the intervention. Specifically, we could ask: does the stimulation have an immediate effect on postural control of PD patients? If so, what would be its impact on subsequent physical intervention? In the present study, we aim the answer the first of the proposed question, through the investigation of the acute effect of tDCS applied over the motor cortices on postural control of PD patients.

2. Methods

2.1. Participants

A total of eighteen PD patients (7 males) participate in this quasi-experimental, one group pretest-posttest design study. Participants were randomly assigned to one of two groups: REAL ($N=9$) and SHAM ($N=9$). There were no differences between the groups regarding demographic, anthropometric or clinical measures (Table 1). Participants were included in the study based on the following criteria: aged 50-80 years old; neurological diagnosis of idiopathic PD; Hoehn & Yahr stage of 2 to 3; being able to walk 10 m without assistive devices; be in regular use of PD medication. Those that showed Mini-Mental exam score ≤ 18 , other neurological diseases or other disorders affecting gait and balance, suspected or confirmed pregnancy, metallic cranial implant, cardiac pacemaker, convulsive and/or seizures, severe visual impairment uncorrected and dizziness were not included. Written informed consent was provided prior to participation in the study. The experiment was approved by the local ethical committee (process number 29496514.2.0000.5235) and conformed to the latest amendments set by the Declaration of Helsinki. The study was registered on the local Clinical Trials Registry (ReBec processes number RBR-4hvfzj).

Table 1. Mean $\pm$ SD or number of occurrences of demographic, anthropometric and clinical measures of REAL and SHAM groups.

	REAL (N=9)	SHAM (N=9)	P-value*
Age (years)	65 $\pm$ 5	66 $\pm$ 9	0.877
Height (cm)	164 $\pm$ 7	167 $\pm$ 6	0.394
Weight (kg)	77 $\pm$ 12	69 $\pm$ 9	0.134
Gender (M/F)	6/3	7/2	n.a.
UPDRS III (score)	30 $\pm$ 10	32 $\pm$ 9	0.677
HY (score)	2.3 $\pm$ 0.3	2.4 $\pm$ 0.2	0.346
Disease duration (yrs)	4 $\pm$ 5	6 $\pm$ 2	0.396

**t*-test for independent measure; M, male. F, female. HY Hoehn & Yahr stage score. n.a., not applicable.

2.2. Experimental procedures

All the procedures were completed in the same day, to avoid possible between-days' variability in patients' clinical condition and posturographic measures. In addition, all patients were required to be under proper medication, meaning in the ON phase. The patients were instructed to perform two tasks, randomly assigned: (i) stand quietly with the feet hip-width apart; and (ii) tandem stance, with the right feet behind and the body weight distributed as equally as possible between legs. During all tasks, a visual reference was provided as an eyes-level dotted mark in the wall approximately 2-3m in front of the patients. A single-45s trial was performed for each task, to avoid fatigue or discomfort to the patients, being considered sufficient for the analysis of posturographic data [Le Clair and Riach, 1996]. The tasks were performed right before (pre-tDCS) and immediately after (post-tDCS) a single session of REAL or SHAM stimulation.

2.3. Transcranial Direct Current Stimulation

Those in the REAL group were submitted to 15-min of stimulation with an intensity of 2 mA [Brunoni et al., 2012]. The SHAM group received 30s of stimulation at the same intensity; after that, the device was turn off but the participants remains seated for the rest of the 15-min period. Both the participants and the experimenters were blind in relation to the type of stimulation applied in each subject.

Stimulation was delivered through a battery-driven stimulator (NeuroConn GmbH 98693, DEU) using a pair of surface, saline-soaked (0.9%) sponge electrodes (5x7cm). Participants' scalps were cleaning and metallic objects (such as keys and rings) were removed before electrode positioning. For the bilateral stimulation of the medial motor areas (medial primary motor cortex and supplementary motor area) the anode electrode was placed 1.8cm ahead of the participants' vertex [Vollmann et al., 2013; Hayduk-Costa et al., 2013; Carlsen et al., 2015]. The cathode electrode was placed at the supraorbital region, contralateral to the affected body side, as reported by the participant. Both electrodes were strapped in participant's scalp with an elastic band. Participants were instructed to remain seated in a chair in a relaxed position during all the procedures.

2.4. Data acquisition and processing

CoP coordinates were derived from ground reaction forces acquired with a force platform (AccuSwayPLUS, AMTI). Data were sampled at 100Hz and stored for offline processing. COP coordinates were low-pass filtered (5Hz cutoff, 2nd order Butterworth filter) and the first 5s were excluded, with the remaining 40s used for analysis. For both tasks, CoP displacement in lateral and forward-backward directions was converted to radial distance (RD) time series [Prieto et al., 1996], following equation 1:

$$RD = \sqrt{COPx^2 + COPY^2} \quad (\text{eq. 1})$$

were COPx and COPY refer to COP coordinates in the lateral and forward-backward directions, respectively. Radial distance root means square value (RD_{RMS}), mean velocity (RD_{MV}) and mean frequency (RD_{MF}) was computed.

2.5. Statistical analysis

Specific differences among feet apart and tandem stance were not considered in the statistical analysis, once it is expected changes in postural sway from one task to another [e.g., Lemos et al., 2015]. After confirming the Gaussian distribution of the data vectors (Shapiro-Wilks $P>0.06$), two statistical approaches were applied. Firstly, a one-sample t -test was used to compare the post- minus pre-tDCS (delta-tDCS) for all variables with zero value. Secondly, t -test for independent measure was applied for comparison between groups (REAL *versus* SHAM), also using the delta-tDCS as dependent variable. Cohen's d was used as an effect size metric [Cohen, 1988] for the second approach, being interpreted as follow: $d<0.2$, trivial effect; $0.2<d<0.5$, small effect; $0.5<d<0.8$, moderate effect; $d>0.8$ large effect. Statistical significance (α) was set at 5%, corrected for multiple comparison ($P=0.01$). Analysis was performed in STATISTICA® environment.

3. Results

Postural sway from representative subject of REAL group during feet apart and tandem stance tasks are presented in Figure 3. Irrespective of the between-tasks differences in postural sway, no significant changes seem to occur from pre- and post-tDCS moment.

Group analysis confirm this result, as delta-tDCS was not different from zero value for any of the RD-derived variables for both feet apart and tandem stance (all $P>0.081$; Fig. 4). In addition, between-group comparison reveals no difference in delta-tDCS values from REAL and SHAM group (all $P>0.297$). However, a moderate effects size was found for postural sway size during tandem stance task (RD_{RMS} $d=0.54$) — from Figure 4, it is possible to observed that mean RD_{RMS} delta-tDCS value of the REAL group was slightly smaller and its 95% confidence interval spans a larger range of negative values than the SHAM group.

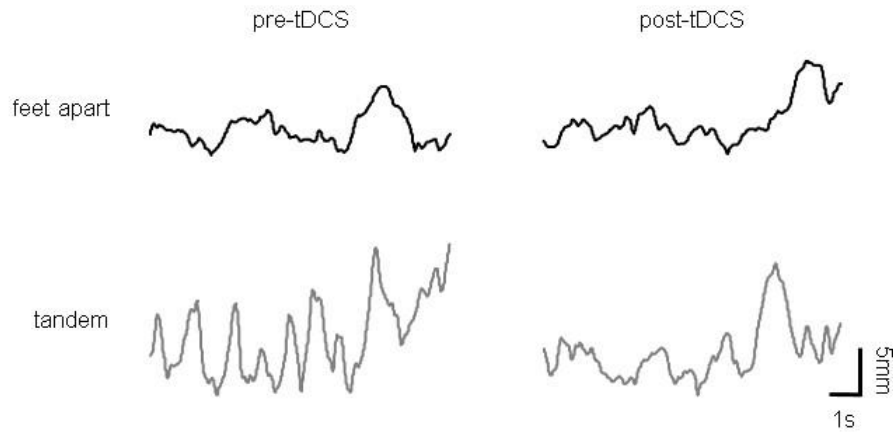


Fig. 3. Postural sway during feet apart (black lines) and tandem stance (gray lines) in pre- (left panels) and post-tDCS (right panels) moments. Data from representative subjects of REAL group (#23, male, 60 years-old). For illustrative purposes, data are shown for a short (10s) epochs.

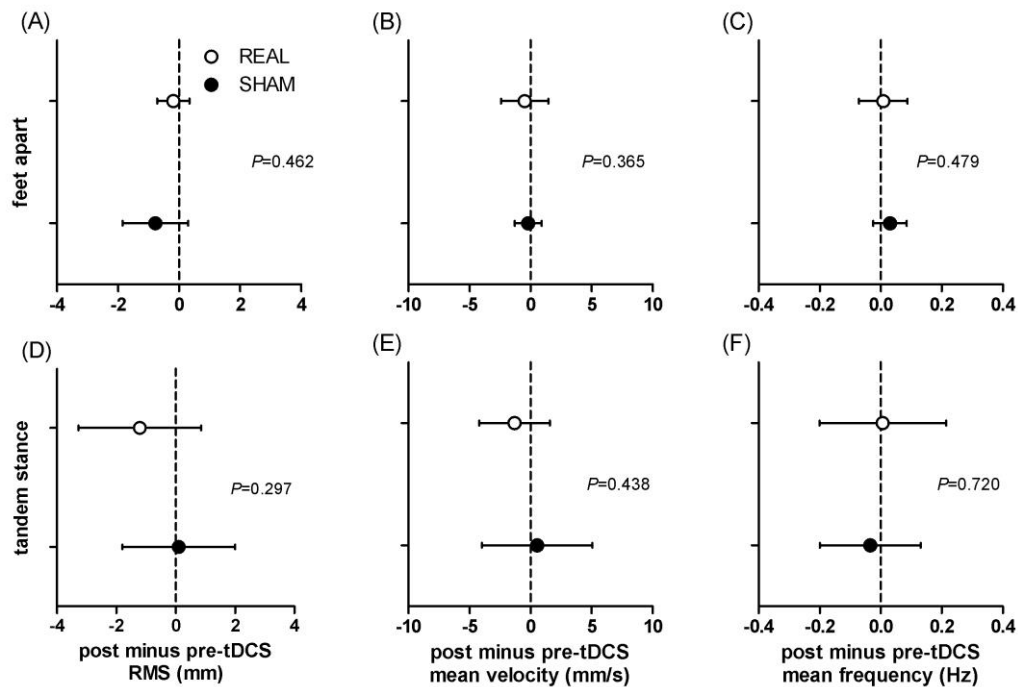


Fig. 4. Effects of acute-tDCS on postural sway. Post- minus pre-tDCS (delta-tDCS) values for RD_{RMS} (A, D), RD_{MV} (B, E) and RD_{MF} (C, F) for the REAL (white circles) and SHAM (black circles) groups during feet apart (upper lines) and tandem stance (bottom lines). Corresponding P-value of between-group t-test comparison is shown as inset. Data are presented as mean $\pm$ 95% confidence interval.

4. Discussion

The main aim of the present study was to investigate the acute effect of tDCS over the motor cortices on postural sway of PD patients. Our main results indicate that a single-session of low-level electrical stimulation on the medial motor areas of PD patients have no significant effect on postural control, although the effect size analysis suggests a moderate reduction in postural sway amplitude after REAL stimulation.

Postural sway in PD patients are expected to be largely higher than age-matched healthy subjects [Schieppati and Nardone 1991; Rocchi et al., 2002; Hagiwara et al., 2004; Stylianou et al., 2011]. Indeed, augmented amplitude and velocity of postural sway, particularly when the lateral whole-body stabilization is challenged, is considered a distinguish factor between early-stage and severely impaired PD patients and their healthy counterparts [Mitchell et al., 1995; Rocchi et al., 2002; Stylianou et al., 2011]. Effective therapeutic interventions usually improve body stabilization during stance. In the present study, however, no significant effect of acute tDCS was observed neither in REAL or in the SHAM group (see Fig. 4), although some qualitative, marginal reduction in postural sway could be inferred from effect size estimates. The fact that this non-significant effect was observed in tandem stance corroborate with the fact that lateral stabilization is more compromised in this population [Morris et al., 2000; Bonnet et al., 2014], being potentially more sensible to subtle interventions.

In the present investigation, the medial motor cortices stimulation aimed at enhancing the excitability mainly of the SMA (consistently under-activated in PD [Herz et al. 2014; Wu et al., 2014]), which is part of the typically impaired cortico-basal-thalamocortical network of PD. It worth no notice that the present procedure involves stimulation of this circuitry with the patients under the ON period, in which the required dose of dopaminergic medication should be taken. Interestingly, there are clear evidences that use of levodopa by PD patients could result in a plenty of benefits, but lead to marked impairments in balance control; in fact, the use of levodopa causes significant increases in postural sway size [Rochi et al., 2002; Bonnet et al., 2017]. This effect is attributed to reduced muscle tone as result of dopaminergic modulation [Rocchi et al., 2002]. On the other hand, deep brain stimulation on basal ganglia promotes significant reduction in postural sway of parkinsonians [Rocchi et al., 2002; Nantel et al., 2012; Greve et al., 2014; Johnson et al., 2015] and positive effects on overall body balance [Stefani et al., 2007]. This diverging result on postural sway pattern could be attributed to distinct mechanisms of action of the applied intervention: while

dopaminergic modulation act on the excitability of cortico-striatal loop [Michely et al., 2015], deep brain stimulation could be acting on non-basal-thalamocortical circuitries [e.g., the striatal-pedunculopontine pathway; Mena-Segovia and Giordano, 2003]. It could be speculated, altogether, that the direct stimulation of the cortico-basal-thalamocortical loop — through pharmacological or noninvasive brain stimulation approaches — is not that relevant for the improvement of body stability control of PD patients, which explains why our intervention was not effective in reduce postural sway measures in these individuals.

Conclusion

As demonstrated in the present study, acute tDCS have no influence on postural strategies adopted by parkinsonians. Therefore, no special recommendation regarding the subsequent therapeutic design aimed at balance rehabilitation is necessary; differences in therapeutic approaches observed in the literature [Benninger et al., 2010; Kaski et al., 2014; Costa-Ribeiro et al., 2015] could be related to numerous factors, including but not restricted to pre-intervention patients' characteristics and program design, intensity and duration. Nevertheless, further investigations are required to explore different types of stimulation — e.g., electrode configuration, cortical sites of stimulation and total duration of the procedure — on balance control of PD.

253 **References**

- 254 Benninger et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 287 Howcroft et al. PLoS ONE 12:e0172398. DOI:
 255 81:1105-1111, 2010. 288 10.1371/journal.pone.0172398, 2017.
 256 Bonnet et al., *J Neurphysiol* 112:2638-2646, 289 Matinolli et al., *Acta Neurol Scand* 123:193-
 257 2014. 290 200, 2011.
 258 Bonnet et al., *Behav Brain Res* 331:67-75, 2017. 291 Mena-Segovia and Giordano, *Brain Res* 986:30-
 259 Brunoni et al., *Brain Stimul* 5:175-195, 2012. 292 38, 2003.
 260 Carlsen et al., *Behav Brain Res* 279:68-75, 293 Mhyre et al., *Subcell Biochem* 65:389-455,
 261 2015. 294 2012.
 262 Cohen, *Statistical power analysis for the* 295 Michely et al., *Brain* 138:664-678, 2015.
 263 *behavioral sciences*. 2nd ed., New Jersey, 296 Mitchell et al., *Neurosci Lett* 197:133-136,
 264 Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 297 1995.
 265 Costa-Ribeiro et al., *Develop Neurorehab* DOI: 298 Morris et al., *Gait Posture* 12:205-216, 2000.
 266 [10.3109/17518423.2015.1131755](https://doi.org/10.3109/17518423.2015.1131755), 2015. 299 Nantel et al., *Parkinson Relat Disord* 18:285-
 267 Del Din et al., *Mov Disord* 31:1293-1313, 2016. 300 289, 2012.
 268 Dutta et al., *Neurorehab* 34:789-798, 2014. 301 Nardone and Schieppati, *Eur J Phys Rehabil*
 269 Greve et al., *Am J Phys Med Rehab* 93:365-371, 302 *Med* 46:221-237, 2010.
 270 2014. 303 Nitsche and Paulus, *Neurol* 57:1899-1901,
 271 Hagiwara et al., *Mov Disord* 19:437-445, 2004. 304 2001.
 272 Hayduk-Costa et al., *Behav Brain Res* 257:208- 305 Prieto et al., *IEEE Trans Biomed Eng* 43:956-
 273 214, 2013. 306 966, 1996.
 274 Herz et al., *Hum Brain Mapp* 35:3227-3237, 307 Rocchi et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*
 275 2014. 308 73:267-274, 2002.
 276 Jankovic, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 309 Schieppati and Nardone, *Brain* 114:1227-1244,
 277 79:368-376, 2008. 310 1991.
 278 Johnson et al., *Gait Posture* 41:929-934, 2015. 311 Stefani et al., *Brain* 130:1596-1607, 2007.
 279 Kaski et al., *Clin Rehab* 28:1115-1124, 2014. 312 Stylianou et al., *Int J Neurosci* 121:614-621,
 280 Le Clair and Riach, *Clin Biomech* 11:176-178, 313 2011.
 281 1996. 314 Vollmann et al., *Brain Stimul* 6:101-107, 2013.
 282 Lemos et al., *J Electromyogr Kinesiol* 25:168- 315 Wu et al., *Neurosci Lett* 524:55-59, 2014.
 283 174, 2015. 316 Zhou et al., *Eur J Neurosci* 39:1343-1348, 2014.
 284 Mak and Pang, *J Neurol* 25:742-749, 2009.
 285 Marsden, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*
 286 57:672-681, 1994.

6. CONSIDERAÇÕES GERAIS E CONCLUSÃO

Foi demonstrado, no presente estudo, que a ETCC aguda não apresenta influência nas estratégias posturais adotadas em indivíduos com DP. Portanto, nenhuma recomendação especial sobre futuros projetos terapêuticos destinados para a reabilitação do equilíbrio é necessária; diferenças de abordagens terapêuticas observadas na literatura (BENNINGER et al., 2010; KASKI et al., 2014; COSTA-RIBEIRO et al., 2015) podem estar relacionados a inúmeros fatores, incluindo, mas não restrito, as características dos pacientes e o desenho do programa, assim como a intensidade e duração da estimulação e exercícios propostos. Futuras investigações se fazem necessárias para investigar como diferentes características do protocolo de estimulação — ex. posicionamento do eletrodo, sítios de estimulação cortical e o total da duração do procedimento — afetam o controle postural de indivíduos com DP.

REFERÊNCIAS

- ARAKI T, MIZUTANI H, MATSUBARA M, IMAI Y, MIZUGAKI M, ITOYAMA Y. Nitric oxide synthase inhibitors cause motor deficits in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11:125-133.
- ASCHERIO A, ZHANG SM, HERNÁN MA, KAWACHI I, COLDITZ GA, SPEIZER FE, WILLETT WC. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol*. 2001;50(1):56-63
- ASHBURN A, FAZAKARLEY L, BALLINGER C, PICKERING R, MCLELLAN LD, FITTON C. A randomised controlled trial of a home based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):678-84.
- BARBOSA MT, CARMELLO P, MAIA DP, CUNNINGHAM MC, GUERRA HL, LIMA-COSTA M, CARDOSO F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord*. 2006;21(6):800-808.
- BARELA AMF, DUARTE M. Use of force plate for acquisition of kinetic data during human gait. *Brazilian Journal of Motor Behavior*. 2011;6(1):56-6.
- BASTANI A, JABERZADEH S. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(4):644-57.
- BENATRU I, VAUGOYEAU M, AZULAY JP. Postural disorders in Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin*. 2008;38(6):459-465.
- 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):1105-1111.
- BLANDINI F, NAPPI G, TASSORELLI C, MARTIGNONI E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2000;62(1):63-88.
- BLOEM BR VJ, ALLUM JH. Posturography. In: Movement disorders – handbook of clinical neurophysiology. Hallett M. (Ed.) Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2003;295-336.
- BERGARECHE A, DE LA PUENTE E, LÓPEZ DE MUNAIN A, SARASQUETA C, DE ARCE A, POZA JJ. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism: a door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J Neurol* 2005;25(1):340–45.
- 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. Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(10):1105-1111.
- BONNET CT, DELVAL A, DEFEBVRE L. Interest of active posturography to detect age-related and early Parkinson's disease-related impairments in mediolateral postural control. *J Neurophysiol*. 2014;112:2638–2646.
- BONNET CT, DELVAL A, SZAFFARCZYK S, DEFEBVRE L. Levodopa has primarily negative influence on postural control in patients with Parkinson's Disease. *Behavioural Brain Research*. 2017;331:67-75.
- CARLSEN AN, EAGLES JS, MACKINNON CD. Transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area modulates the preparatory activation level in the human motor system. *Behav Brain Res*. 2015;279:68-75.

- CARPENTER MG, FRANK JS, SILCHER CP, PEYSAR GW. The influence of postural threat on the control of upright stance. *Exp Brain Res*. 2001;138(2):210-8.
- CHAN CS, GERTLER TS, SURMEIER DJ. A molecular basis for the increased vulnerability of substantia nigra dopamine neurons in aging and Parkinson's disease. *Mov Disorders*. 2010;25(1):63-70.
- CHECKOWAY H, POWERS K, SMITH-WELLER T, FRANKLIN GM, LONGSTRETH WT JR, SWANSON PD. Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake. *Am J Epidemiol*. 2002;155(8):732-8.
- CHOLEWA J, BOCZARSKA-JEDYNAK M, OPALA G. Influence of physiotherapy on severity of motor symptoms and quality of life in patients with Parkinson disease. *Neurol i Neurochirurgia Polska*. 2013;47(3):256-262.
- COELHO M, FERREIRA JJ. Late-state Parkinson disease. *Nat Rev Neurology*. 2012;8(8):435-442.
- COSTA-RIBEIRO A, MAUX A, BOSFORD T, TENÓRIO Y, MARQUES D, CARNEIRO M, NITSCHKE MA, FILHO AM, MONTE-SILVA K. Dopamine-independent effects of combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson's disease. *J Rehabil Med*. 2016;48(9):819-823.
- DAUER W, PRZEDBORSKI S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003;39(6):889-909.
- DE RIJK MC, TZOURIO C, BRETELER MMB. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the Europarkinson collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:10-5.
- DIMITROVA D, HORAK FB, NUTT JG. Postural muscle responses to multidirectional translations in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol*. 2004;91:489-501.
- DOHERTY KM, WARRENBURG BPV, PERALTA MC, SILVEIRA-MORIYAMA L, AZULAY J, GERSHANIK OS, BLOEM BR. Postural deformities in Parkinson's Disease. *Lancet Neurol*. 2011;10:538-549.
- DUARTE M, FREITAS SMSF. Revisão sobre posturografia baseada em plataforma de força para avaliação do equilíbrio. *Rev Bras de Fisio*. 2010;14(3):183-192.
- DUTTA A, BOULENOUAR RS, GUIRAUD D, NITSCHKE MA. Delineating the effects of anodal transcranial direct current stimulation on myoelectric control based on slow cortical potentials. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014;2014:3094-7.
- ELLIS T, DE GOEDE CJ, FELDMAN RG, WOLTERS EC, KWAKKEL G, WAGENAAR RC. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(4):626-32.
- FERRAZ HB, BORGES V. Doença de Parkinson. *Rev Bras Med*. 2002;59(4):207-219.
- FERRUCCI R, BRUNONI AR, PARAZZINI M, VERGARI M, ROSSI E, FUMAGALLI M, MAMELI F, ROSA M, GIANNICOLA G, ZAGO S, PRIORI A. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Cerebellum*. 2013;12:485-492.
- FREGNI F, BOGGIO PS, VALLE AC, ROCHA RR, DUARTE J, FERREIRA MJL, WAGNER T, FECTEAU S, RIGONATTI SP, RIBEIRO M, FREEDMAN SD, PASCUAL-LEONE A. A Sham-Controlled Trial of a 5-Day Course of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Unaffected Hemisphere in Stroke Patients. *Stroke*. 2006;37:2115-22.
- GRAYBIEL AM. The basal ganglia. *Curr Biol*. 2000;10(14):509-511.

- GEORGE RJ, NUTT JG, BURCHIEL, HORAK FB. A meta-regression of the long-term effect of deep Brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurol.* 2010;75:1292-9.
- GOETZ CG, POEW, W, RASCO O, SAMPAIO C, STEBBINS GT, COUNSELL C, GILADI N, HOLOOWAY RG, MOORE CG, WENNING YAHR MD, SEIDL L. Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Movement Disorders*, New York. 2004;19:1020-28.
- GREVE DJM, LUNA NM, DE SIQUEIRA JP, PROTA C, ALONSO AC. Assessment of postural balance among individuals with Parkinson disease with and without effects from dopaminergic medications. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93(5):365-71.
- GRÜNER U, EGGERS C, AMELI M, SARFELD AS, FINK GR, NOWAK DA. 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: effects on bradykinesia of arm and hand. *J Neural Transm.* 2010;117:207-216.
- HAGIWARA, N., HASHIMOTO, T., AND IKEDA, S. Static balance impairment and its change after pallidotomy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2004;19:437-45.
- 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.
- HERNÁN MA, CHECKOWAY H, O'BRIEN R, COSTA-MALLEN P, DE VIVO I, COLDITZ GA, HUNTER DJ, KELSEY KT, ASCHERIO A. MAOB intron 13 and COMT codon 158 polymorphisms, cigarette smoking, and the risk of PD. *Neurology.* 2002;14;58(9):1381-7.
- HERNÁN MA, ZHANG SM, RUEDA-DECASTRO AM, COLDITZ GA, SPEIZER FE, ASCHERIO A. Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Ann Neurol.* 2001;50(6):780-6.
- HERZ D. M., EICKHOFF S. B., LOKKEGAARD A. & SIEBNER H. R. Functional neuroimaging of motor control in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Human brain mapping.* 2014;35:3227-3237.
- HOEHN, MM, YAHR MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, New York. 1967;17:427-42.
- HORAK FB, DIMITROVA D, NUTT JG. Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2005;193(2):504-21.
- HULEATT PB, KHOO ML, CHUA YY, TAN TW, LIEW RS, BALOGH B, DEME R, GÖLÖNCSE F, MAGYAR K, SHEELA DP, HO HK, SPERLÁGH B, MÁTYUS P, CHAI CLL. Novel Arylalkenylpropargylamines as Neuroprotective, Potent, and Selective Monoamine Oxidase B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease. *J. Med Chem.* 2015; 58(3): 1400-1419.
- HORAK FB, NUTT JG, NASHNER LM. Postural inflexibility in parkinsonian subjects *J Neurol Sci.* 1992;111:46-58.
- HORSTINK M, TOLOSA E, BONUCCELLI U, DEUSCHL G, FRIEDMAN A, KANOVSKY P, LARSEN JP, LEES A, OERTEL W, POEWE W, RASCOL O, SAMPAIO C. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2006 Nov;13(11):1170-85.
- IYER MB, MATTU U, GRAGMAN J, LOMARED M, SATO S, WASSERMANN EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurol.* 2005;64(5):872-875.

- JANKOVI, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:368–376.
- JOHNSON L, RODRIGUES J, TEO WP, WALTERS S, STELL R, THICKBROOM G, MASTAGLIA F. Interactive effects of GPI stimulation and levodopa on postural control in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2015;41:929–934.
- KANG EK, KIM DY, PAIK NJ. Short report: Effect of stimulation frequency on immediate freezing of gait in newly activated STN DBS in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(10):1015-17.
- KASKI D, DOMINGUEZ RO, ALLUM JH, ISLAM AF, BRONSTEIN AM. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2014;28(11):1115-24.
- KERR GK, WORRINGHAM CJ, COLE MH, LACHEREZ PF, WOOD JM SILBURN PA. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(2):116-24.
- KEUS SH, BLOEM BR, HENDRIKS EJ, BREDERO-COHEN AB, MUNNEKE M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord*. 2007;15;22(4):451-60.
- KLOCKGETHER T. Parkinson's Disease: Clinical Aspects. *Cell Tissue Res*. 2004;318:115-120.
- KUO MF, PAULUS W, NITSCHKE MA. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex*. 2008;18:648-651.
- LANGSTON JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*. 2006;59(4):591-596.
- LE CLAIR K, RIACH C. Postural stability measures: what to measure and for how long. *Clin Biomech*. 1996;11(3):176-178.
- LEES AJ, HARDY J, REVESZ T. Parkinson's Disease. *Lancenet*, 2009;373:2055-66.
- LEMONS T, IMBIRIBA LA, VARGAR CD, VIEIRA TM. Modulation of tibialis anterior muscle activity changes with upright stance width. *J Electromyogr Kinesiol*. 2015;25:168-74.
- LÉSNIK M, POLANOWSKA K, SENIÓW J, CZŁONKOWSKA A. Effects of repeated anodal tDCS coupled with cognitive training for patients with severe traumatic brain injury: a pilot randomized controlled trial. *J Head Trauma Rehabil*. 2013; 29(3): 20-29.
- LEVY A, FERREIRA J. Doença de Parkinson: Manual Prático. Lisboa: Lidel - Edições Técnicas. 2003.
- LIM I, VAN WEGEN E, DE GOEDE C, DEUTERKOM M, NIEUWBOER A, WILLEMS A, JONES D, ROCHESTER L, KWAKKEL G. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2005;19(7):695-713.
- LOGROSCINO G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect*. 2005;113(9):1234-8.
- LUN V, PULLAN N, LABELLE N, ADAMS C, SUCHOWERSKY O. Comparison of the effects of a self-supervised home exercise program with a physiotherapist-supervised exercise program on the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(8):971-5.
- MADHAVAN S, SHAH B. Enhancing motor skill learning with transcranial direct current stimulation – a concise review with applications to stroke. *Neurophysiologic Imaging and Stimulation*. 2012; 3(66):133-40.

- MAK MKY, PANG MYC. Balance confidence and functional mobility are independently associated with falls in people with Parkinson's Disease. *J. Neurol.* 2009;25(6):742-9.
- MARTINEZ-MARTIN P, SCHAPIRA AH, STOCCHI F, SETHI K, ODIN P, MACPHEE G, TSUBOI Y. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders.* 2007;22(11):1623-1629.
- MATINOLLI M, KORPELAINEN JT, SOTANIEMI KA, MYLLYLÄ VV, KORPELAINEN R. Recurrent falls and mortality in Parkinson's Disease: a prospective two-year follow-up study. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(3):193-200.
- MELNICK ME. Distúrbios metabólicos hereditários e genéticos dos núcleos da base em adulto. Cap.24. In: Umphred DA, editor. Reabilitação Neurológica. 5ª edição. São Paulo: Elsevier. 2009; 705-18.
- MENA-SEGOVIA J, GIORDANO M. Striatal dopaminergic stimulation produces c-Fos expression in the PPT and an increase in wakefulness. *Brain Res.* 2003;986: 30-8.
- MENANT JC, LATT MD, MENZ HB, FUNG VS, LORD SR. Postural sway approaches center of mass stability limits in Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2011;26(4):637-643.
- MENEZES MS, TEIVE HAG. Introdução Cap. 1. In: Menezes MS, TEIVE HAG, editors. Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003. p.1-2.
- MICHELY J, VOLZ LJ, BARBE MT, HOFFSTAEDTER F, VISWANATHAN S, TIMMERMAN L, EICKHOFF SB, FINK GR, GREFKES C. Dopaminergic modulation of motor network dynamics in Parkinson's disease. *Brain.* 2015;138(3):664-78.
- MITCHELL SL, COLLINS JJ, DE LUCA CJ, BURROWS A, LIPSITZ LA. Open-loop and closed-loop postural control mechanisms in Parkinson's disease: increased mediolateral activity during quiet standing. *Neurosci Lett.* 1995;197:133-136.
- MORRIS M, IANSEK R, SMITHSON F, HUXHAM F. Postural instability in Parkinson's disease: a comparison with and without a concurrent task. *Gait Posture.* 2000;12:205-216
- NANTEL J, MCDONALD JC, BRONTE-STEWART H. Effect of medication and STN-DBS on postural control in subjects with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:285-289.
- NITSCHKE MA, PAULUS M. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurol.* 2001;57(10):1899-1901.
- PALACIOS N, XIANG GAO MD, MCCULLOUGH ML, SCHWARZSCHILD MA, SHAH R, GAPSTUR S, ASCHERIO AMD. Caffeine and risk of Parkinson disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord.* 2012; 27(10): 1276-1282.
- PEREIRA D, GARRETT C. Risk factors for Parkinson disease: an epidemiologic study. *Acta Med Port.* 2010;23(1):15-24.
- PIETRO SMD, SANTOMÉ JA. Presence of two new fatty acid binding proteins in catfish liver. *Biochemistry and cell biology.* 1996;74(5):675-680.
- O'SULLIVAN SB, SCHMITZ TJ. Fisioterapia: avaliação e tratamento. Ed São Paulo: Manole. 4ª edição. 2004
- QUIK M, HUANG LZ, PARAMESWARAN N, BORDIA T, CAMPOS C, PEREZ XA. Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol.* 2009;78(7):677-85.
- RAPPOLD PM, TIEU K. Astrocytes and therapeutics for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics.* 2010;7(4):413-23.

- RICHARDSON JR, HOSSAIN MM. Microglial ion channels as potential targets for neuroprotection in Parkinson's disease. *Neural Plast.* 2013;2013.
- ROCCHI L, CHIARI L, HORAK FB. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:267–274.
- ROSS GW, ABBOTT RD, PETROVITCH H, MORENS DM, GRANDINETTI A, TUNG KH, TANNER CM, MASAKI KH, BLANCHETTE PL, CURB JD, POPPER JS, WHITE LR. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA.* 2000;283(20):2674-9.
- ROSSI M, SOTO A, SANTOS S, SESAR A, LABELLA T. A prospective study of alterations in balance among patients with Parkinson's Disease. Protocol of the postural evaluation. *Eur Neurol.* 2009;61(3):171-176.
- SCHAPIRA AHV, OLANOW CW, GREENAMYRE JT, BEZARD E. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *Lancet.* 2014;384(9942):545-55.
- SCHIEPPATI M, NARDONE A. Free and supported stance in Parkinson's disease. *Brain.* 1991;114: 1227–1244.
- SCHJETNAN AGP, FARAJI J, METZ GA, TATSUNO M, LUCZAK A. Transcranial Direct Current Stimulation in Stroke Rehabilitation: A Review of Recent Advancements Stroke. *Research and Treatment.* 2013;2013.
- SCHONEBURG B, MANCINI M, HORAK F, NUTT JG. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disorders.* 2013;28(11):1474–1482.
- SCHUBERT MC, MINOR LB. Vestibulo-ocular physiology underlying vestibular hypofunction. *Physical therapy.* 2004;84(4):373-385.
- SCHUBERT P, KIRCHNER M. Ellipse area calculations and their applicability in posturography. *Gait & posture.* 2014;39(1):518-522.
- SCHWARZSCHILD MA, CHEN JF, ASCHERIO A. Caffeinated clues and the promise of adenosine A(2A) antagonists in PD. *Neurology.* 2002;58(8):1154-60.
- SCOPPA F, CAPRA R, GALLAMINI M, SHIFFER R. Clinical stabilometry standardization: basic definitions–acquisition interval–sampling frequency. *Gait & posture.* 2013;37(2):290-292.
- SHIH MC, HOEXTER MQ, ANDRADE LAFD, BRESSAN R. A. Parkinson s disease and dopamine transporter neuroimaging: a critical review. *São Paulo Med J,* 2006;124,(3)168-75.
- SMITH KM, DAHODWALA N. Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders. *Exp Neurol.* 2014;25(9):44-56.
- STAGG CJ, JOHANSEN-BERG H. Studying the effects of transcranial direct-current stimulation in stroke recovery using magnetic resonance imaging. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2013;7(857):1-8.
- STEFANI A, LOZANO AM, PEPPE A, STANZIONE P, GALATI S, TROPEPI D, PIERANTOZZI M, BRUSA L, SCARNATI E, MAZZONE P. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130(6):1596-607.
- STYLIANOU AP, MCVEY MA, LYONS KE, PAHWA R, LUCHIES CW. Postural sway in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2011;121:614–621.
- TEIVE HAG. Etiopatogenia da doença de Parkinson. In: MENEZES MS, TEIVE HAG, editors. Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003;32-7.

- TING LH, MCKAY JL. Neuromechanics of muscle synergies for posture and movement. *Current opinion in neurobiology*. 2007;17(6):622-628.
- THACKER EL, O'REILLY EJ, WEISSKOPF MG, CHEN H, SCHWARZSCHILD MA, MCCULLOUGH ML, CALLE EE, THUN MJ, ASCHERIO A. Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68(10):764-8.
- TYAGI RK, BISHT R, PANT J, KUMAR P, MAJEED ABA, PRAKASH A. Possible role of GABA-B receptor modulation in MPTP induced Parkinson's disease in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2015;67(2); 211-217.
- VISSER JE, CARPENTER MG, VAN DER KOOIJ H, BLOEM BR. The clinical utility of posturography. *Clinical Neurophysiology*. 2008;119:2424-36.
- VOLLMANN H, CONDE V, SEWERIN S, TAUBERT M, SEHM B, WITTE OW, VILLRINGER A, RAGERT P. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over supplementary motor area (SMA) but not pre-SMA promotes short-term visuomotor learning. *Brain Stimul*. 2013;6:101-107.
- YACOUBIAN TA, STANDAERT DG. Targets for neuroprotection in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(7):676-87.
- WANG X, WANG M, YANG L, BAI J, YAN Z, ZHANG Y. Inhibition of Sirtuin 2 exerts neuroprotection in aging rats with increased neonatal iron intake. *Neural Regen Res*. 2014; 9(21):1917-22.
- WICHMANN T, DELONG MR. Núcleos da Base. Cap. 43. In: Kandel ER, Princípios de Neurociências, 5ª edição. Ed. Artmed. 2013 p. 852-866.
- WINTER DA. Anatomy, biomechanics and control of balance during standing and walking. *Waterloo Biomechanics*, 1995.
- WU T, LIU J, ZHANG H, HALLETT M, ZHENG Z, CHAN P. Attention to Automatic Movements in Parkinson's Disease: Modified Automatic Mode in the Striatum. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):3330-42.

APÊNDICE 1. FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

**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@unisua.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM



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_ET.pdf	01/06/2016 16:51:26		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_estudos_1_e_2_fndos.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. Paria, 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: comitedetica@unisum.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 1 – Folha de submissão à revista Arquivos em Neuro-Psiquiatria

Arquivos de Neuro-Psiquiatria

ARQUIVOS DE
NEURO-PSIQUIATRIA**A single session of tDCS on motor areas does not modulates
postural sway of Parkinson's disease individuals**

Journal:	<i>Arquivos de Neuro-Psiquiatria</i>
Manuscript ID:	ANP-2018-0061
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	09-Feb-2018
Complete List of Authors:	Felicio, Marcello; Centro Universitario Augusto Motta, Graduate Program in Rehabilitation Sciences Horsczaruk, Carlos; Centro Universitario Augusto Motta, Graduate Program in Rehabilitation Sciences Oliveira, Laura; Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Mestrado Rodrigues, Erika; university Center Augusto Motta, Postgraduate Program of Rehabilitation Science Lemos, Thiago; Centro Universitario Augusto Motta, Graduate Program in Rehabilitation Sciences
Keyword:	postural control, neurorehabilitation, movement disorders

SCHOLARONE™
Manuscripts<https://mc04.manuscriptcentral.com/anp-scielo>