



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Ulla Monteiro Werneck

Estudo piloto de validação clínica de uma montagem de multieletrodos não-invasiva para estimulação elétrica profunda em pacientes com doença de Parkinson

Rio de Janeiro

2023

Ulla Monteiro Werneck

**Estudo piloto de validação clínica de uma montagem de multieletrodos não- invasiva
para estimulação elétrica profunda em pacientes com doença de Parkinson**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao Programa de
Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e
Experimental, da Universidade do Estado do Rio de
Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer

Coorientador: Prof. Dr. Flávio Nigri

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

W492 Werneck, Ulla Monteiro.
 Estudo piloto de validação clínica de uma montagem de multieletrodos não-invasiva
 para estimulação elétrica profunda em pacientes com doença de Parkinson / Ulla Monteiro
 Werneck – 2023.
 113f.

Orientador: Prof. Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer
Coorientador: Prof. Dr. Flávio Nigri

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de
Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Parkinson, Doença de - Teses. 2. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 3.
Eletrodos. 4. Estudos de validação. I. Dáquer, Egas Caparelli Moniz de Aragão. II. Nigri,
Flávio. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV.
Título.

CDU 616.858-008.6

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Ulla Monteiro Werneck

**Estudo piloto de validação clínica de uma montagem de multieletrodos não- invasiva
para estimulação elétrica profunda em pacientes com doença de Parkinson**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao Programa de
Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e
Experimental, da Universidade do Estado do Rio de
Janeiro.

Aprovada em 29 de setembro de 2023.

Orientador: Prof. Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Flávio Nigri

Hospital Universitário Pedro Ernesto

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Liana Catarina Lima Portugal

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof.^a Dra. Janine Ribeiro Camatti

Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ

Prof.^a Dra. Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade

Universidade Federal da Paraíba

Rio de Janeiro

2023

DEDICATÓRIA

À Valéria Bruno minha querida amiga, que tanto me incentiva e apoia.

Aos meus pais, que me proporcionaram a base sólida que me permitiu chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Egas Caparelli pelo convite, pela oportunidade e confiança.

Ao orientador Flavio Nigri, pelos ensinamentos e pela paciência.

À assistente de Pesquisa Samara Marchon Detes, pelo companheirismo e pela ajuda na coleta dos dados, além do carinho com que tratou todos os nossos pacientes.

A todos os professores do serviço de Neurologia do HUPE em especial para a Mariana Spitz.

À mestra Alessandra Sayão, e a aluna de iniciação científica Marisa Oliveira pela coleta dos dados cognitivos e pela disponibilidade, paciência com os pacientes.

Aos membros da banca examinadora.

O projeto teve parceria com a Soterix Medical Inc. (NY, EUA) em colaboração com o Professor Dr. Abhishek Datta, CTO Soterix Medical e a unidade docente assistencial de neurocirurgia (UDA, HUPE/UERJ).

RESUMO

WERNECK, Ulla Monteiro. *Estudo piloto de validação clínica de uma montagem de multieletrodos não- invasiva para estimulação elétrica profunda em pacientes com doença de Parkinson*. 2023. 113 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

A doença de Parkinson (DP) apresenta alteração da marcha, sintomas cognitivos e de depressão. Alterações na excitabilidade e na conectividade do córtex com o núcleo caudado têm sido associadas a uma variedade de distúrbios neurológicos que causam queda cognitiva, depressão e disfunção da marcha biológica. A tDCS (do inglês: transcranial direct current stimulation) demonstrou efeito na marcha, cognição e motivação na DP. Técnicas inovadoras como a montagem periorbital com microeletrodos de alta definição HD-tDCS (do inglês: high definition - tDCS), têm potencial para projetar o campo elétrico para o núcleo estriado. Neste estudo piloto, procuramos evidenciar clinicamente a possibilidade de projetar o campo elétrico em estruturas cerebrais profundas com a montagem periorbital de HD-tDCS. Foi utilizado um desenho experimental cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Então, 14 indivíduos foram randomizados e submetidos a 4 sessões de estimulação durante uma semana (1 sessão/dia X 4 dias). Foram avaliados a marcha e o equilíbrio com testes padronizados e a flutuação motora e a depressão através de escalas. Os indivíduos foram convidados a realizar nova intervenção após 8 semanas. Um total de 10 indivíduos completou os dois ciclos de tratamento propostos (placebo e intervenção). A montagem apresentou segurança e tolerância. Houve melhora significativa para a estimulação experimental na escala de depressão. A estimulação experimental também mostrou tendência de melhora estatisticamente não significativa em desfechos de marcha com tarefas dos indivíduos durante a estimulação experimental após 30 dias. Além disso, a estimulação experimental mostrou tendência de melhora em todos os testes de marcha, escala de flutuação dos sintomas e questionário de satisfação do tDCS. Nossos resultados sugerem que a montagem proposta foi capaz de produzir um campo elétrico em áreas subcorticais do cérebro, envolvidas na gênese dos sintomas da DP, conforme indicado pelo estudo preliminar de modelagem elétrica. O aumento da amostra poderá confirmar a tendência observada. A ampliação do estudo de modelagem elétrica será importante para relacionar os resultados com o efeito em diferentes estruturas da base do cérebro.

Palavras-chave: HD-tDCS; doença de Parkinson; estimulação elétrica; estimulação transcraniana por corrente contínua.

ABSTRACT

WERNECK, Ulla Monteiro. *Clinical validation pilot study of a non-invasive multielectrode assembly for deep electrical stimulation in patients with parkinson's disease*. 2023. 113 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Parkinson's disease (PD) can alter the gait, cognitive symptoms and depression. Changes in the excitability and connectivity of the cortex with the caudate nucleus have been associated with a variety of neurological disorders that cause cognitive impairment, depression, and biological gait dysfunction. tDCS (transcranial direct current stimulation) has demonstrated an effect on gait, cognition and motivation in PD. Innovative techniques such as periorbital assembly with high definition HD-tDCS (high definition - tDCS) microelectrodes have the potential to project the electric field to the striated nucleus. **OBJECTIVE:** In this pilot study, we sought to clinically demonstrate the possibility of projecting the electrical field into deep brain structures with the HD-tDCS periorbital montage. **METHODOLOGY:** We used a crossover, randomized, double-blind, placebo-controlled experimental design. For this purpose, 14 Individuals were randomized and underwent 4 stimulation sessions during one week (1 session/day X 4 days). Gait and balance were assessed with standardized tests, and motor fluctuation and depression were assessed using scales. Individuals were invited to perform a new intervention after 8 weeks. **RESULTS:** A total of 10 individuals completed the two proposed treatment cycles (placebo and intervention). The assembly was safe and tolerant. There was significant improvement for experimental stimulation on the depression scale. Experimental stimulation also showed a trend toward statistically non-significant improvement in subjects' task gait outcomes during experimental stimulation after 30 days. Furthermore, experimental stimulation showed a trend toward improvement in all gait tests, symptom fluctuation scale, and tDCS satisfaction questionnaire. **CONCLUSION:** Our results suggest that the proposed assembly was capable of producing an electric field in subcortical areas of the brain, involved in the genesis of PD symptoms, as indicated by the preliminary electrical modeling study. Increasing the sample may confirm the observed trend. Expanding the electrical modeling study will be important to relate the results to the effect on different structures at the base of the Encephalon.

Keywords: HD-tDCS; Parkinson's disease; electrical stimulation; transcranial direct current stimulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Conectopatia do caudado	19
Figura 2 –	Modelagem computacional do estudo com valores do campo elétrico em volts por metro	20
Figura 3 –	Ruptura da barreira hematoencefálica na doença de Parkinson.....	26
Figura 4 –	Neuroinflamação.....	27
Figura 5 –	Escala de H&Y: Tempo médio de transição das fases	32
Figura 6 –	Aparelho de tDCS convencional	41
Figura 7 –	Posição dos eletrodos no sistema 10-20 de eletroencefalograma	42
Figura 8 –	Avaliação da estabilidade dinâmica da marcha	56
Figura 9 –	TUG - <i>Timed Up and Go Test</i>	57
Figura 10 –	BBS - <i>Berg Balance Scale</i>	58
Figura 11 –	Aparelho de HD-tDCS utilizado.....	61
Figura 12 –	Protocolo de intervenção.....	62
Figura 13 –	Esquema de testagens do estudo.....	63

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	DGI.....	78
Gráfico 2 –	BBS.....	79
Gráfico 3 –	TUG.....	80
Gráfico 4 –	6MWT.....	81
Gráfico 5 –	UPDRS IV.....	82
Gráfico 6 –	MADRS.....	83
Gráfico 7 –	Satisfação do paciente.....	84
Gráfico 8 –	Satisfação do acompanhante.....	85

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Estágios da DP segundo a escala de Hoehn e Yahr (modificada).....	32
Fluxograma 1 –	Fluxograma do Cross-Over	63
Quadro 2 –	Evolução dos Pacientes do Grupo 1 - Sham/Experimental	68
Quadro 3 –	Evolução dos Pacientes do Grupo 2 - Experimental/Sham	71
Quadro 4 –	Dados Demográficos dos Participantes que Completaram o Estudo.....	75
Fluxograma 2 –	Recrutamento e Alocação	76
Quadro 5 –	Frequência Relativa do CRQ	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Estatística descritiva DGI.....	78
Tabela 2 –	Estatística descritiva BBS.....	79
Tabela 3 –	Estatística descritiva TUG.....	80
Tabela 4 –	Estatística descritiva 6MWT.....	81
Tabela 5 –	Estatística descritiva UPDRS IV.....	82
Tabela 6 –	Estatística descritiva MADRS.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6MWT	<i>Six Metre Walk Test</i>
10MWT	<i>Ten Metre Walk Test</i>
ACC	<i>Anterior Cingulate Cortex</i>
ANOVAs	Análises de Variância
BBS	<i>Berg Balance Scale</i>
BL	Medida Basal
CePeM	Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário
CRQ	<i>Comfort Rating Questionnaire</i>
DA	<i>Dopamine Agonists</i>
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
DGI	<i>Dynamic Gait Index</i>
DLPFC	<i>Dorsolateral Prefrontal Cortex</i>
DP	Doença de Parkinson
DT	Dupla Tarefa
EEG	Eletroencefalograma
FEM	<i>Finite Element Method</i>
fMRI	<i>functional Magnetic Resonance Image</i>
FOG	<i>Freezing of Gait</i>
GABA	Ácido γ -aminobutírico
HD-tDCS	<i>High-Definition transcranial Direct Current Stimulation</i>
H&Y	Hoen e Yahr
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
LabEEL	Laboratório de Estimulação Elétrica do Sistema Nervoso
LEDD	<i>Levodopa Equivalent Daily Dose</i>
M1	Córtex Motor Primário
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Dementia</i>
MME	Mini-Exame do Estado Mental
MRI	Ressonância Magnética Funcional
mVLPFC	<i>medial Ventrolateral Prefrontal Cortex</i>

NiBS	<i>Noninvasive Brain Stimulation</i>
OFC	<i>Orbital Frontal Cortex</i>
PFC	<i>Prefrontal Cortex</i>
PMC	<i>Premotor Cortex</i>
QSEa	Questionário de Satisfação da Estimulação do acompanhante
QSEp	Questionário de Satisfação da Estimulação do paciente
REM	<i>Rapid Eyes Movement</i>
SMA	<i>Supplementary Motor CórteX</i>
SNC	Substância Negra compacta
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
tDCS	<i>transcranial Direct Current Stimulation</i>
TES	<i>Transcranial Electric Stimulation</i>
TMS	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>
TUG	<i>Timed Up and Go Test</i>
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UKPDSBB	<i>United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Scale</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	22
1.1	Doença de Parkinson	22
1.1.1	<u>Conceito</u>	22
1.1.2	<u>Epidemiologia</u>	24
1.1.3	<u>Fisiopatologia</u>	25
1.1.4	<u>Manifestações clínicas</u>	28
1.1.5	<u>Critérios diagnósticos</u>	30
1.1.6	<u>Critérios de gravidade</u>	31
1.1.7	<u>Tratamento</u>	33
1.2	Marcha e Cognição	33
1.2.1	<u>Marcha na doença de Parkinson</u>	36
1.3	Estimulação elétrica cerebral não-invasiva	40
1.3.1	<u>Estimulação elétrica por corrente contínua -TDCS</u>	41
1.3.2	<u>Estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição - HD-tDCS</u>	44
1.3.3	<u>Estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição - HD-tDCS profunda</u>	47
2	OBJETIVOS	51
2.1	Objetivo geral	51
2.2	Objetivos específicos	51
3	METODOLOGIA	52
3.1	Desenho experimental	52
3.2	Seleção de pacientes	52
3.2.1	<u>Critérios de inclusão</u>	53
3.2.2	<u>Critérios de exclusão</u>	54
3.3	Procedimentos	54
3.3.1	<u>Contato inicial</u>	54
3.3.2	<u>Entrevista de triagem</u>	54
3.3.3	<u>Avaliação</u>	55
3.3.3.1	Avaliação objetiva da marcha e locomoção funcional	56

3.3.3.2	Avaliação do equilíbrio estático e dinâmico	58
3.3.3.3	Avaliação de aspectos de flutuação, discinesias	58
3.3.3.4	Avaliação da depressão	59
3.3.3.5	Avaliação da reação à estimulação e escalas de satisfação	59
3.3.4	<u>Intervenção</u>	60
3.3.4.1	HD-tDCS periorbital	60
3.3.4.2	Protocolo de tratamento	61
4	ESTATÍSTICA	64
4.1	Análise estatística	64
5	RESULTADOS	66
5.1	Resultados individuais	66
5.2	Resultados gerais	74
5.3	Resultados de reação à estimulação	76
5.4	Resultados motores	78
5.5	Resultado da escala de discinesia e flutuação motora clínicos	82
5.6	Resultado da escala de depressão	83
5.7	Resultados de percepção do paciente	84
5.8	Resultados de efeito de sequência	85
6	DISCUSSÃO	86
	CONCLUSÃO	90
	REFERÊNCIAS	91
	ANEXO A - CONEP – Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos	105
	ANEXO B - TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	106

INTRODUÇÃO

A estimulação elétrica não invasiva cerebral (NiBS, do inglês: *Noninvasive Brain Stimulation*) inclui um conjunto de tecnologias e técnicas já estabelecidas no tratamento de diversas patologias, que têm como principal efeito, a modulação da excitabilidade do cérebro (FINISGUERRA et al., 2019; POLANÍA et al., 2018). As duas modalidades mais utilizadas são a estimulação magnética transcraniana (TMS, do inglês: *Transcranial Magnetic Stimulation*) e a estimulação elétrica transcraniana (TES, do inglês: *Transcranial Electric Stimulation*). A TMS foi inicialmente utilizada para estudo de excitabilidade cerebral e posteriormente utilizada no tratamento dos sintomas de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas e, inclusive, demonstrou seu efeito na depressão e no congelamento na doença de Parkinson (MI et al., 2019; YOKOE et al., 2018). A TES compreende diversas formas de correntes elétricas e diferentes montagens de eletrodos. A forma mais comum de TES na literatura é a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS, do inglês: *Transcranial Direct Current Stimulation*) (REED; KADOSH, 2018).

Tanto a TES quanto a TMS são utilizadas normalmente para estimular estruturas do córtex cerebral. Porém, as montagens de TES existentes não atingem estruturas profundas, pois o campo elétrico produzido pela TES é superficial e difuso (DATTA et al., 2008). Estimulações com TMS – que utilizam bobinas designadas a produzir um campo elétrico profundo – foram utilizadas com o objetivo de neuromodular áreas profundas. Mas, apesar de atingir a profundidade desejada no próprio córtex, o campo elétrico é difuso e não atinge áreas subcorticais (UENO; SEKINO, 2021; DENG et al., 2013). Então, hoje ainda não existe uma técnica de estimulação cerebral não-invasiva que atinja estruturas profundas de forma específica e circunscrita.

Na tDCS convencional, emprega-se pares de eletrodos relativamente grandes ($>3\text{cm}^2$) posicionados a vários centímetros de distância. Modelagem computacional através de método por elementos finitos (FEM, do inglês: *Finite element method*) da cabeça (DATTA et al., 2008) demonstram que é possível obter concentração da corrente elétrica em regiões específicas do córtex cerebral através de uma montagem com multieletrodos de pequena dimensão (1cm^2) dispostos em um arranjo 4x1 (eletrodo central de estimulação cercado por 4 eletrodos de retorno). Esta montagem passou a ser denominada de HD-tDCS ou tDCS de alta definição (HD-tDCS, do inglês: *High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation*).

Estudos subsequentes com FEM confirmaram que a HD-tDCS possui significativamente maior focalidade que a tDCS convencional. A estimulação mais focalizada e melhor direcionada apresenta mais vantagens em termos de eficiência. Porém, o método de elementos finitos com HD-tDCS apresenta maior variabilidade individual da focalidade. Como vantagem, a HD-tDCS admite ajuste do pico do campo elétrico cerebral (densidade de corrente) para que a estimulação coincida com a polarização obtida através da tDCS convencional, produzindo dessa forma a mesma eficiência no alvo desejado, porém poupando as áreas adjacentes (EDWARDS et al., 2013).

Montagens com microeletrodos de alta definição são utilizados para produzir maior concentração de corrente e campos mais circunscritos. O efeito fisiológico da HD-tDCS foi demonstrado em 2012 por Caparelli-Dáquer. A HD-tDCS mostrou maior eficiência em comparação a tDCS e maior focalidade quando utilizada a montagem 4X1. A montagem 4x1 demonstrou efeito em desfechos de memória de trabalho em sujeitos normais (WANG et al., 2021; KE et al., 2019). Microeletrodos vêm sendo também utilizados para estimulação de rede de conectividade funcional (FISHER et al., 2012).

Entretanto, com a estimulação elétrica e as montagens existentes, não é possível atingir estruturas profundas a não ser de maneira indireta (YANG et al., 2021; NONNEKES et al., 2014). Técnicas de tDCS com montagens inovadoras utilizando microeletrodos têm potencial para estimulação profunda, tais como a montagem periorbital HD-tDCS. Essa montagem de eletrodos periorbital – elaborada por Haberbosch e colaboradores (2019) –, que projeta o campo elétrico através dos olhos e do nervo ótico para o córtex visual primário no lobo occipital, mostrou segurança e tolerabilidade. Da mesma forma a montagem periorbital profunda, com multieletrodos de HD-tDCS proposta, projeta o campo elétrico e forma-se através dos eletrodos positivos que estão em torno dos olhos através dos olhos e pelo nervo ótico. No entanto após o campo elétrico ser formado pelos eletrodos positivos (anodos) periorbitais e ser projetado profundamente pelo nervo ótico até o meio do cérebro, é atraído para o topo da cabeça onde está o outro eletrodo de polo negativo (catodo) da montagem. Assim o campo elétrico faz uma forma de “L” passando pelos ventrículos laterais e alcançando a porção anterior do estriado. Desta forma, o presente trabalho é um estudo piloto que, através de uma montagem de HD-tDCS periorbital, busca projetar o campo elétrico para a cabeça do núcleo caudado nos gânglios da base.

A cabeça do núcleo caudado recebe as projeções corticoestriatais que formam um conjunto de cinco alças. Estas partem de diferentes áreas do córtex e projetam-se para o núcleo caudado. As terminações dessas cinco alças no estriado podem ser divididas em três

regiões funcionais gerais: a parte rostral (motivação), a dorsal (cognição) e a parte posterior (planejamento motor) (HUANG et al., 2017; HABER, 2016; DRAGANSKI et al., 2008). Na parte mais rostral, chegam aferências do córtex pré-frontal medial ventro-lateral-mVLPFC (do inglês: *medial ventrolateral prefrontal cortex*) e do córtex frontal orbital-OFC (do inglês: *orbital frontal cortex*), envolvidas nas emoções e na motivação; mais ao centro as terminações vindas do córtex cingulado anterior rostral e dorsal-ACC (do inglês: *anterior cingulate cortex*) (HABER, 2016; ALEXANDER et al., 1986).

O ACC tem função de transição da área emocional e motivacional – que é relacionada ao ACC rostral para a área de processos cognitivos, que é relacionada ao ACC dorsal. Em relação à região funcional dorsal do estriado envolvida com a cognição, existem três alças envolvidas nesses processos cognitivos superiores ou “funções executivas”. O ACC dorsal manda projeções para o caudado adjacente às projeções do córtex pré-frontal-PFC (do inglês: *prefrontal cortex*) e do córtex dorsolateral-DLPFC (do inglês: *dorsolateral prefrontal cortex*). Mais posteriormente, no corpo do núcleo caudado, estão as terminações vindas do córtex pré-motor-PMC (do inglês: *premotor cortex*), envolvidas em diferentes aspectos do planejamento motor (HABER, 2016). A montagem periorbital profunda projeta o campo elétrico para o caudado rostral que encontra-se no estriado dorsal.

Pessoas com doença de Parkinson (DP) têm evidências de desconexão córtico-estriatal, córtico-cortical e mostram alteração da atividade do núcleo caudado (CRONIN-GOLOMB, 2010). Esta causa alterações não apenas motoras como também cognitivas e de humor (FANG et al., 2020; CRONIN-GOLOMB, 2010). Já é bem estabelecido que a DP está relacionada à morte dos neurônios dopaminérgicos na substância negra compacta (SNc) no tronco cerebral. Soma-se à alteração estrutural da SNc a deficiência da conectividade funcional que está reduzida com relação a diversas regiões do cérebro como a ínsula, o lobo temporal, o cerebelo, a ponte, o estriado (caudado e putamen) e diversas regiões dos gânglios da base. A conexão do SNc com o tálamo também está reduzida e, por consequência, com regiões do córtex que possuem alças de conexão com o caudado. Ocorre também desconexão do SNc com a área motora suplementar (SMA, do inglês: *supplementary motor cortex*) e com o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC, do inglês: *dorso lateral prefrontal cortex*). A alteração da marcha biológica, de estados emocionais e da cognição correlaciona-se com a gravidade desta desconexão, que compromete o caudado de duas formas: na saída de estímulos para o tálamo através dos núcleos dos gânglios da base e na entrada de estímulos vindos do DLPFC, SMA. Esta desconexão do caudado também ocorre em relação às redes neurais.

De fato, três redes neurais são cruciais para uma cognição eficiente: a rede de saliência, a rede de modo padrão e a rede central executiva. A rede de modo padrão, considerada uma rede de tarefa negativa, inclui uma coleção de regiões cerebrais que são desativadas de forma confiável durante o desempenho da tarefa cognitiva; alguns de seus nós são o córtex pré-frontal medial e o córtex cingulado posterior (TOMIYAMA et al., 2019; CHANG et al., 2018). A rede de modo padrão tem relação com memória semântica, memória autobiográfica, pensamento futuro e pensamento perspectivo. A rede central executiva, muitas vezes caracterizada como uma rede positiva para tarefas, abrange um sistema frontoparietal ancorado no córtex pré-frontal dorsolateral e no córtex parietal posterior, que mostra forte coativação durante o desempenho de tarefas cognitivamente exigentes (PUTCHA et al., 2016).

Tradicionalmente, acredita-se que a rede de saliência, associada à áreas de recepção, processamento e retransmissão tanto no córtex cingulado anterior dorsal quanto no córtex fronto-insular, esteja envolvida na filtragem, detecção e integração de informações (DONG-CHEN et al., 2023; FAN et al., 2019). De uma forma geral, a rede de saliência e a rede central executiva estão ativas durante tarefas cognitivas que exijam atenção a estímulos externos enquanto a rede de modo padrão está inibida. Apesar da interação entre as três redes serem essenciais para uma cognição eficiente, o acoplamento funcional inverso, ou seja, quando uma está ativada a outra inibida, entre a rede de saliência e a rede de modo padrão parece ser chave durante episódios de esforço cognitivo bem-sucedido.

Na doença de Parkinson, está presente uma diminuição no acoplamento funcional entre a rede de saliência e a rede executiva, além de um acoplamento funcional positivo entre a rede de saliência e a rede de modo padrão (PUTCHA et al., 2016). Esta conectopatia relaciona-se clinicamente com menores pontuações em testes de funções executivas nesta população (PUTCHA et al., 2016). O caudado é um dos nós dessas três redes e parte importante desta interação. O caudado rostral é nó da rede de modo padrão e o caudado dorsal é nó da rede central executiva (ALVES et al., 2019; TOMIYAMA et al., 2019).

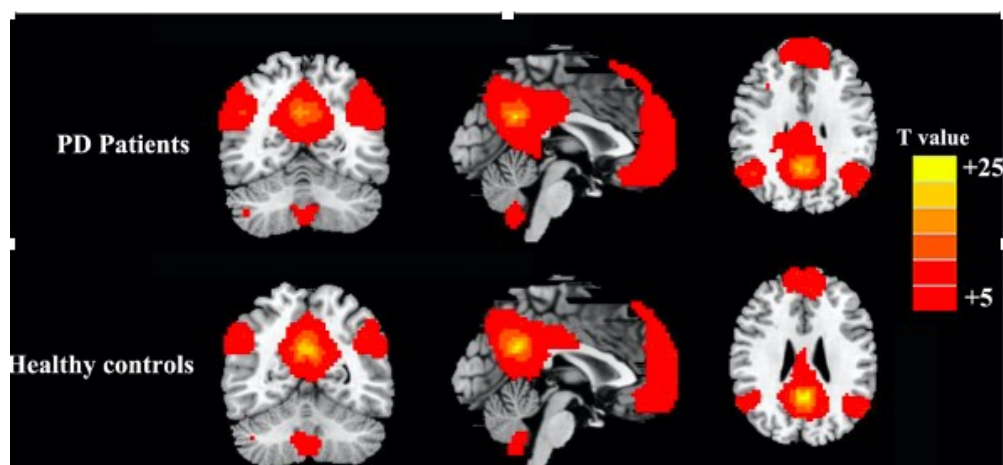
A tDCS, através da modulação do estado de repouso da membrana do neurônio, tem a capacidade de modular a despolarização espontânea da atividade das redes neuronais (BRUNONI et al., 2012; NITSCHKE et al., 2008).

As regiões cerebrais não operam isoladamente, mas interagem com outras regiões através de redes. Como tal, a estimulação de uma região pode impactar e ser impactada por outras regiões da sua rede (FOX et al., 2014; FISHER et al., 2012). O caudado é conectado a essas três redes neurais e pode apresentar patologia conectiva em relação a elas. Quando o

sujeito com doença de Parkinson apresenta redução de conexão do caudado dorsal com a rede de saliência (córtex cingulado anterior e insula anterior), a apresentação clínica é a queda cognitiva, redução da flexibilidade cognitiva e comportamento obsessivo compulsivo (TOMYIAMA et al., 2019; CHANG et al., 2018). Além das alterações descritas anteriormente, na doença de Parkinson as redes de modo padrão e a central executiva (figura 1), ambas conectadas ao caudado, também estão patologicamente acopladas durante a execução de tarefas cognitivas e de atenção (ALVES et al., 2019; RUPPERT et al., 2021).

O caudado é alvo indireto em alguns estudos de estimulação elétrica não-invasiva que visam melhorar aspectos cognitivos e motores da doença de Parkinson. Estes estudos estimulam áreas cognitivas como o pré-frontal orbital e o córtex pré-frontal dorsolateral. Ambos os córtices possuem alças de conexão com o caudado. Com este tipo de estimulação observam-se resultados positivos na cognição, motivação, marcha automática, marcha com tarefas e equilíbrio (Da SILVA et al., 2011; LATTARI et al., 2017; DORUK et al., 2014; ALONZO et al., 2013). Estas deficiências encontradas no Parkinson são relacionadas à alteração de excitabilidade e desconexão do caudado (WRIGHT et al., 2020; CRONIN-GOLOMB, 2010). Além disso, o sujeito com doença de Parkinson utiliza mecanismos compensatórios quando há necessidade de flexibilidade da marcha e da marcha com tarefa, uma deficiência comum, sendo possível observar melhora quando regiões corticais são acionadas e aumentam sua excitabilidade – e por consequência o caudado também tem sua excitabilidade aumentada devido às suas alças de conexão com diversas áreas pré-frontais (LATTARI et al., 2017; YOGEV-SELIGMANN et al., 2022).

Figura 1 – Conectopatia do caudado

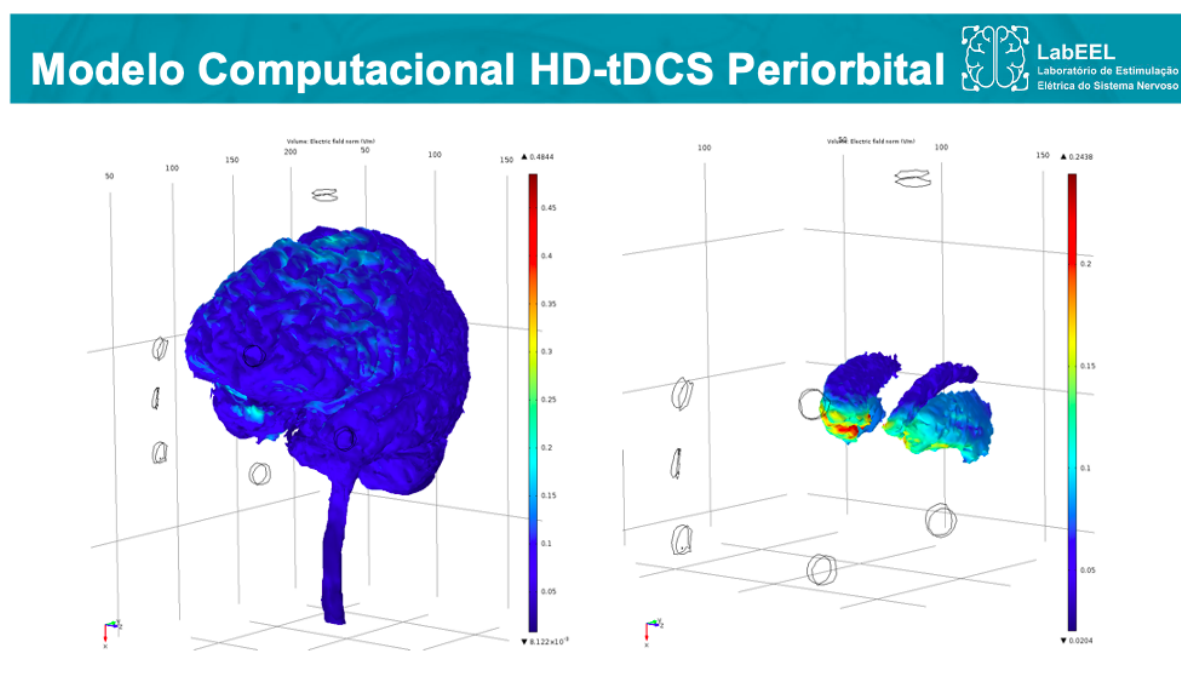


Nota: Pode ser observada na fileira de cima a hiperconectividade da rede de modo padrão em pacientes com doença de Parkinson em relação à população normal na fileira de baixo

Fonte: DONG - CHEN et al., 2023.

A estimulação não-invasiva cortical tem sido investigada extensivamente, demonstrando efeito em desfechos motores, de marcha e de cognição na doença de Parkinson e em outras doenças neurológicas e psiquiátricas. O efeito benéfico da tDCS foi demonstrado em diversas doenças neurológicas como acidente vascular cerebral (FREGNI et al., 2005; HUMMEL et al., 2005) e em doenças psiquiátricas, como na depressão crônica (BOGGIO et al., 2008). A tDCS aplicada sobre o córtex pré-frontal mostrou efeito nos desfechos de marcha e cognição na doença de Parkinson (BUENO et al., 2019; LATTARI et al., 2017; DORUK et al., 2014; KASKI et al., 2014; BOGGIO et al., 2006). A tDCS mostrou efeitos que duram até 4 semanas em desfechos de marcha quando aplicada sobre o córtex motor primário e de cognição quando aplicada sobre o córtex motor suplementar (GU et al, 2022; POL et al., 2021).

Figura 2 - Modelagem computacional do estudo com valores do campo elétrico em volts por metro



Nota: É possível observar o campo elétrico com intensidade baixa no córtex (à esquerda) e o campo elétrico mais intenso no estriado anterior – mais profundo (à direita)

Fonte: DATTA; CAPARELLI-DÁQUER, 2019.

No entanto, não há estudos que investiguem a resposta à projeção do campo elétrico, utilizando multieletrodos de HD-tDCS, diretamente para áreas subcorticais – mais especificamente para o núcleo caudado. Neste estudo, por meio de seis eletrodos periorbitais, foi aplicada uma corrente anódica, e por meio de um eletrodo em Cz (pelas coordenadas do sistema 10/20 do EEG- Eletroencefalograma) foi aplicada uma corrente catódica. Esta

montagem com microeletrodos foi calculada através de sistema de modelagem (figura 2) e projeta o campo elétrico para o núcleo caudado (HABERBOSCH et al., 2019; CAPARELLI-DÁQUER et al., 2012). Este estudo teve o intuito de testar a tolerabilidade da montagem e através de testes clínicos com desfechos de marcha, motores, emocionais que demonstraram modificar a excitabilidade do córtex e do núcleo estriado envolvendo as alças citadas, a capacidade de projeção do campo elétrico para o núcleo caudado através de uma montagem periorbital (FLODEN et al., 2011; ZAKZANIS et al., 2005).

1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

1.1 Doença de Parkinson

1.1.1 Conceito

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa complexa, relacionada à idade e que causa morte de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. Apresenta-se com déficits motores e não motores (POSTUMA et al., 2015; SIMON et al., 2019). Causa alteração cognitiva, emocional e motora com disfunção da marcha e evidente alteração da excitabilidade cerebral cortical e subcortical (FANG et al., 2020; CRONIN-GOLOMB, 2010). É o distúrbio do movimento mais prevalente e representa a segunda doença neurodegenerativa mais comum do sistema nervoso central. A prevalência, que aumenta com a idade, atinge 1% da população acima de 60 anos e chega a 4% nas faixas etárias mais altas (De LAU; BRETELER 2006; DORSEY et al., 2018). Hoje afeta mais de dez milhões de pessoas e representa uma carga socioeconômica que tende a aumentar à medida que a população idosa cresce (DORSEY et al., 2018). Originalmente descrita por James Parkinson em seu “Ensaio sobre a paralisia dos tremores” de 1817, seus principais sintomas motores, ditos cardinais, ainda são considerados as marcas da doença de Parkinson: bradicinesia, rigidez e/ou tremor e instabilidade postural (POSTUMA, 2015; FAHN et al., 2006). Com o agravamento da doença surge o congelamento da marcha.

Porém, antes do aparecimento dos sintomas motores já há evidências de queda cognitiva – redução de função executiva, memória de trabalho e atenção. Soma-se ao quadro cognitivo o aumento do custo de troca de tarefa e redução da flexibilidade cognitiva (UC et al., 2006; RANCHET et al., 2016). Não apenas os sintomas cognitivos surgem antes, mas também os sintomas de depressão podem preceder os motores em cinco anos ou mais. (PRANGE et al., 2022; WALTER et al., 2015).

A doença de Parkinson altera a excitabilidade de neurônios corticais e subcorticais, utilizando vias compensatórias para marcha e cognição (PELICIONI et al., 2022; RANCHET et al., 2020). A progressão da doença é desafiadora, com o surgimento de distúrbios da

marcha. E as alterações cognitivas, que se tornam refratárias ao tratamento medicamentoso, são causas de incapacidade (BENNINGER et al., 2010; POSTUMA et al., 2015).

A doença de Parkinson é relacionada à morte dos neurônios dopaminérgicos na substância negra compacta no tronco cerebral. E à deficiência de dopamina no núcleo estriado (núcleo putamen e núcleo caudado) (FAHN, 2006; SIMON et al., 2019). Sua patogênese envolve dois mecanismos principais: agregação de alfa-sinucleína e desregulação da homeostase celular devido a neuroinflamação. O depósito de alfa-sinucleína e a alteração dos circuitos dopaminérgicos ocorrem em diversas áreas do cérebro e compromete tanto os circuitos córtico-corticais quando fronto-estriatais (DONG-CHEN et al., 2023; MAITI et al., 2017).

Clinicamente manifesta-se com os sintomas motores, cognitivos e emocionais. Como já descrito anteriormente, os sintomas motores cardinais são bradicinesia (lentidão do movimento), rigidez, tremor e instabilidade postural (FAHN, 2006). Já os sintomas cognitivos são disfunção executiva, incluindo déficits de atenção, velocidade de processamento mental, distúrbios verbais, comprometimento da memória de trabalho e impulsividade (MAITI et al., 2017). Os sintomas emocionais são depressão, ansiedade e transtorno de humor (MARSH, 2013; BARONE, 2011).

A doença de Parkinson caracteriza-se por disfunção de marcha e sobrecarga cognitiva durante tarefas motoras e que aumenta na presença da dupla tarefa na marcha, podendo causar deficiência irreversível da capacidade de dupla tarefa na marcha (SALAZAR et al., 2017).

O conceito de funções distintas alças frontoestriatais recebeu mais apoio de estudos anatômicos mais recentes (MORRIS et al., 2016; ALEXANDER et al., 1986). De fato, Alexander e colaboradores (1986) propõem pelo menos 5 circuitos segregados que envolvem alvo cortical frontal discreto, zonas de vias estriatofugas, conforme retornam através dos núcleos ventrolateral, ventroanterior e medial dorsal no tálamo para o córtex nas regiões da área motora suplementar, dos campos oculares frontais, do córtex pré-frontal dorsolateral, do córtex orbitofrontal lateral e do córtex cingulado anterior (TAYLOR et al., 1986). O circuito de retorno para área motora suplementar, de projeções vindas do córtex para o caudado através do tálamo, está inibido na doença de Parkinson (VAN NULAND et al., 2019). A redução da atividade da área motora suplementar causa alteração no ajuste postural necessário para a marcha (JACOBS et al., 2009).

Um outro fator importante é a relação da alteração do caudado na depressão e o impacto desta na alteração da marcha cognitiva, mais biológica, no indivíduo com doença de Parkinson. A depressão altera a capacidade de tomada de decisão e, esta é importante para

flexibilizar a caminhada em situações do dia a dia. (HEBDA-BOON et al., 2023; MORRIS et al., 2016).

1.1.2 Epidemiologia

A incidência aumenta de 5 a 10 vezes da sexta à nona décadas de vida. A prevalência da doença de Parkinson também aumenta com a idade. Em uma meta-análise estadunidense, a prevalência aumentou de menos de 1% de homens e mulheres de 45 a 54 anos para 4% de homens e 2% de mulheres de 85 anos ou mais (MARRAS et al., 2018). A mortalidade não aumentou, em comparação com indivíduos não afetados na primeira década após o diagnóstico de DP, mas aumenta posteriormente (PINTER et al., 2015). À medida que a população global envelhece, espera-se que a prevalência de DP aumente dramaticamente, dobrando nas próximas duas décadas (DORSEY et al., 2018). Acompanhando esse aumento, o fardo social e econômico da doença de Parkinson aumentará, a menos que sejam identificados tratamentos, curas ou meios de prevenção mais eficazes (KALTENBOECK et al., 2012; SIMON et al., 2019). Em estimativas baseadas no uso de cuidados de saúde, a incidência de DP varia de 5 em 100.000 a mais de 35 em 100.000 novos casos anualmente (TWELVES et al., 2003).

Soma-se ao fardo a presença de queda cognitiva destes sujeitos, que aumenta com a progressão da doença (MONASTERO et al., 2018; PIGOTT et al., 2015). O comprometimento cognitivo leve MCI (do inglês: *mild cognitive dementia*) é considerado um estado intermediário entre o envelhecimento cognitivo normal e a demência precoce, com prevalência de MCI variando de 20 a 41% (PEDERSEN et al., 2017; WEINTRAUB et al., 2012). A queda cognitiva reduz a mobilidade independente. Estudos de coorte mostram que o MCI na doença de Parkinson é associado com a idade e os scores motores, enquanto uma forte associação negativa é observada com nível educacional (MONASTERO et al., 2018; PIGOTT et al., 2015).

1.1.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da doença de Parkinson engloba fatores que convergem para caminhos específicos, incluindo disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, agregação de proteínas, autofagia prejudicada e neuroinflamação (FAHN, 2003; SIMON et al., 2019). As repostas inflamatórias podem, por si só, contribuir para a patogênese da doença. Foi demonstrado em estudos iniciais com modelos de doença de Parkinson em roedores (6-hidroxidopamina e 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) que a inibição da ativação microglial com insulto inflamatório pré e pós-neurotóxico de minociclina levou a uma atenuação significativa da morte das células dopaminérgicas na substância negra compacta, sugerindo que a micróglia de processos inflamatórios induzidos pode estar contribuindo para a degeneração dessas células (WU et al., 2002). Há também evidências robustas sugerindo que a alfa sinucleína pode desencadear diretamente a ativação da micróglia e iniciar processos inflamatórios. Por exemplo, em culturas primárias, a alfa-sinucleína viabiliza uma ativação dose-dependente da micróglia (WU et al., 2002; FAHN et al., 1971).

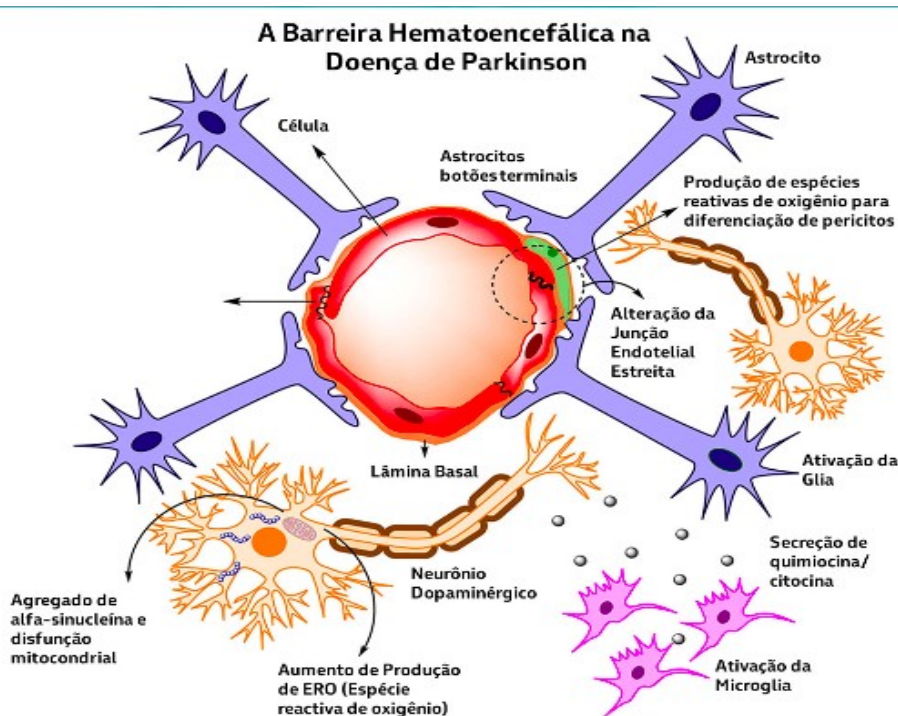
Patologicamente, a doença de Parkinson é definida pela perda de neurônios dopaminérgicos na SNc localizada no mesencéfalo e associada a corpos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas de agregados insolúveis de alfa-sinucleína. A doença de Parkinson é patologicamente definida pela perda da inervação dopaminérgica nigroestriatal, embora a neurodegeneração não se limite apenas aos neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta, mas também envolva células localizadas em outras regiões da rede neural (WU et al., 2002) e também envolve neurônios não dopaminérgicos. Trabalhos mais recentes sugerem que a perda de terminais dopaminérgicos no núcleo estriado dos gânglios da base, em oposição à perda de neurônios no sistema nervoso, é crucial para o início dos sintomas motores (SIMON et al., 2019).

Como mencionado anteriormente, a rede de modo padrão, a rede executiva central e a rede de saliência são as três redes intrínsecas mais importantes da ativação do cérebro humano. O caudado relaciona-se com as três redes e é parte da rede central executiva e da rede de modo padrão. O caudado rostral é nó da rede de modo padrão e o caudado dorsal é nó da rede central executiva (ALVES et al., 2019; TOMIYAMA et al., 2019).

O núcleo caudado funciona não apenas no planejamento da execução do movimento, mas também no aprendizado, memória, recompensa, motivação e emoção (TOMIYAMA et al., 2019). Assim, a alteração de excitabilidade e conexão nas redes neurais que envolvem o

caudado, como a rede de modo padrão, a rede central executiva e a rede de saliência, alteram estas funções na doença de Parkinson (PUTCHA et al., 2016; TOMIYAMA et al., 2019). E a alteração da excitabilidade no caudado e diversas áreas do cérebro relacionadas a esses sintomas colaboram para a queda motora, cognitiva e motivacional dessa população (RUPPERT et al., 2021; PUTCHA et al., 2016). Tanto a alteração na excitabilidade quanto a alteração conectiva têm suas raízes na fisiopatologia – neuroinflamação, morte neuronal e apoptose (SIMON et al., 2019; CRONIN-GOLOMB, 2010).

Figura 3 – Ruptura Barreira Hematoencefálica na doença de Parkinson



Fonte: SIMON et al., 2019

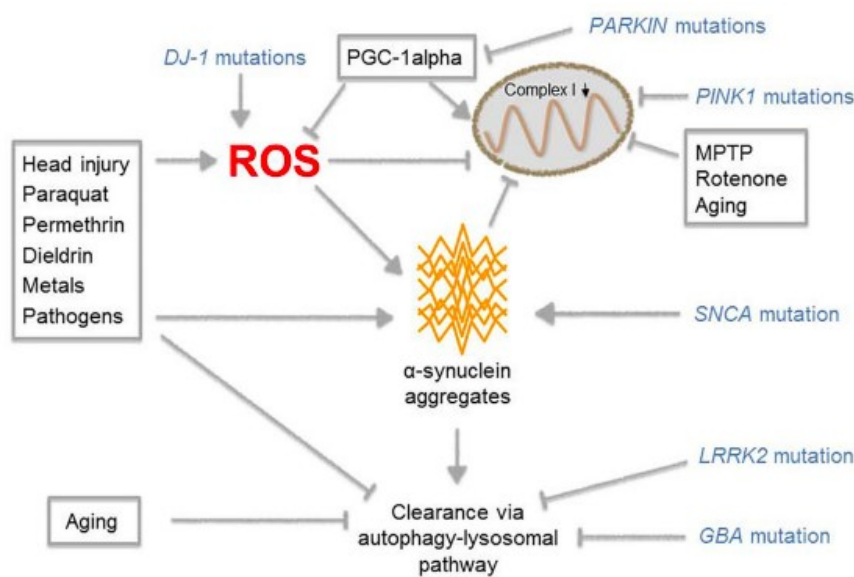
A interrupção da barreira hemato encefálica na doença de Parkinson tem sido bastante controversa. Hoje acredita-se que o aumento de sua permeabilidade na doença de Parkinson correlaciona-se com o aumento de toxicidade cerebral. Além disso, um estudo de neuroimagem com tomografia por emissão de pósitrons encontrou deficiências no fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com doença de Parkinson que estavam altamente associadas a discinesias e tratamento com levodopa (HIRANO et al., 2008).

Essas mudanças no fluxo sanguíneo cerebral foram associadas a um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e angiogênese. Além disso, Kortekaas e colaboradores (2005) sugeriram que os pacientes com Parkinson têm uma função reduzida da glicoproteína P no mesencéfalo, que está associada a uma interrupção da barreira hemato

encefálica – processo relacionado à degeneração e ao envelhecimento. Este deixa o cérebro mais suscetível ao acúmulo de compostos de toxinas. Levando em consideração que o acúmulo de α -sinucleína está associado à patogênese da doença de Parkinson, é possível que uma redução da glicoproteína P possa estar relacionada ao acúmulo de α -sinucleína no cérebro. No entanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar a importância da glicoproteína P neste processo.

Finalmente, a liberação de citocinas pró-inflamatórias pela micróglia e astrócitos durante a doença de Parkinson está associada a um aumento da morte neuronal. É importante ressaltar que a perda de interações de sinalização entre os astrócitos e o sistema vascular do sistema nervoso central por meio de alterações na expressão de proteínas está associada a alterações morfológicas, e, portanto, desencadeia a indução de astrócitos a um estado mais reativo. Esses resultados destacam a importância dos astrócitos na modulação das propriedades barreira hematoencefálica e o envolvimento da astrogliose reativa durante a ruptura da barreira hematoencefálica (CABEZAS et al., 2014).

Figura 4 – Neuroinflamação



Fonte: SIMON et al., 2019

Fatores ambientais e genéticos influenciam a patogênese da doença de Parkinson, impactando vias, incluindo função mitocondrial, estresse oxidativo, agregação de alfa-sinucleína e vias de depuração para proteínas anormais.

1.1.4 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da doença de Parkinson são amplas e incluem sintomas motores e não motores que apresentam desafios para as atividades de vida diária e qualidade de vida (JANKOVIC; TAN., 2020). As características clínicas da doença surgem em parte da degeneração progressiva dos neurônios produtores de dopamina nos gânglios da base, incluindo a substância negra no mesencéfalo. Mas a degeneração dos neurônios não-dopaminérgicos está implicada em muitos sintomas motores e não motores (SIMON et al., 2019; FAHN, 2003).

Os sintomas motores cardinais causam limitações funcionais e podem dar origem a uma variedade de deficiências secundárias, como fraqueza muscular (ou seja, capacidade reduzida dos músculos para gerar força, alteração da marcha – por exemplo, velocidade de caminhada reduzida, comprimento da passada, cadência), redução do nível de independência e de eficiência na caminhada, redução da capacidade aeróbica e quedas. Estas deficiências secundárias, juntamente com o agravamento dos sintomas motores à medida que a doença progride, podem desencadear um ciclo vicioso de declínio adicional no nível de atividade física, atividade e participação (WUEHR et al., 2020; MIRELMAN et al., 2019).

Alterações motoras mais características da DP são: tremor em repouso, rigidez, alterações posturais, bradicinesia, perda de reflexos posturais e, por fim, o congelamento. Afetam tanto os membros superiores quanto os membros inferiores.

A bradicinesia (lentidão nos movimentos) é o sintoma mais incapacitante da doença, está presente desde o início da DP, resultando em grande dificuldade na marcha e movimentos finos das mãos (PROUD et al., 2019). O congelamento caracterizado pelo bloqueio motor durante movimentos ativos é mais frequente em ações que envolvem os membros inferiores como a marcha. O congelamento da marcha (FOG, do inglês: *freezing of gait*) ocorre normalmente para iniciar a marcha (relacionado ao planejamento e alças do caudado com a área motora suplementar) e na mudança de direção desta (relacionado a alternância e flexibilidade da marcha em circuitos do caudado com o DLPFC) e é relacionado com a gravidade da doença e da queda cognitiva (GAO et al., 2020; WEISS et al., 2020; VAN NULAND et al., 2020).

O tremor de repouso é uma das características mais evidentes e conhecidas; pode acometer membros superiores, lábios, queixo e língua, tendendo a se atenuar, de maneira geral, com a execução do movimento (MOREIRA, 2007) e agravando quando a pessoa com

DP é submetida a estresse ou durante alguma tarefa cognitiva. Costuma melhorar durante o sono e tem resposta variável ao tratamento medicamentoso (ROCHA, 2004). A instabilidade postural é um preditor da qualidade da marcha e risco de quedas, possivelmente associada à imobilidade axial relacionada à doença e constitui um indicador útil na avaliação da gravidade desta (POURGHAYOOMI et al., 2020). A instabilidade postural resulta em uma postura na qual a cabeça está flexionada e os ombros caídos, reduzindo ainda mais a percepção de estabilidade na marcha e a interação com o ambiente, reduzindo a capacidade de promoção da marcha biológica.

Além das deficiências motoras, a DP também é caracterizada por sintomas não motores, incluindo fadiga, depressão, ansiedade, distúrbios do sono, deficiências cognitivas, problemas comportamentais e disfunção da bexiga/intestino (TIBAR et al., 2018). Sintomas psiquiátricos como depressão e ansiedade impactam a marcha severamente na DP.

Hoje em dia, cada vez mais a DP é entendida como uma forma complexa de “ordem superior” de comportamento, com influências proeminentes de processos mentais (executivo função, atenção, um julgamento de pistas externas/internas). Desta forma, o impacto é particularmente evidente nas condições de dupla tarefa (DT), que altera os parâmetros da marcha, incluindo a variabilidade entre passadas, tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com DP (DRAGAŠEVIĆ-MIŠKOVIĆ et al., 2021). A marcha na presença de depressão na DP tem uma variabilidade aumentada tornando a baixa performance da dupla tarefa ainda mais acentuada.

A depressão na doença de Parkinson está relacionada a aumento de risco de quedas e redução da marcha independente. A caminhada com tarefas testada através do DGI (*Dynamic Gait Index*) é uma avaliação cognitiva da marcha independente com dupla tarefa. Indivíduos com doença de Parkinson apresentam menor pontuação no DGI, sendo recomendado como primeiro teste a ser administrado para detectar o risco de queda em pessoas residentes na comunidade com DP (DIBBLE et al, 2008). Indivíduos com doença de Parkinson de leve a moderada que têm score do DGI igual ou maior de 19 pontos têm risco de quedas reduzido (WUEHR et al., 2020; DIBBLE et al, 2008).

Os déficits da marcha da doença de Parkinson – na presença de queda cognitiva e/ou depressão e ou redução motivacional – limitam a capacidade de gerenciar demandas de tarefas complexas e podem afetar a locomoção, interrompendo a capacidade de executar planos cognitivos e motores simultaneamente e de responder com flexibilidade às mudanças no ambiente. A lentidão e redução da alternância da marcha na doença de Parkinson é marcante

e, quando a capacidade de alternância está prejudicada, a velocidade da marcha e o comprimento do passo são reduzidos, aumentando o risco de quedas (PLOTNIK et al., 2020).

Hoje, sabe-se que o caudado está envolvido não apenas em funções cognitivas como no controle emocional e no controle da marcha (GRAFF-RADFORD et al., 2017). A atrofia do núcleo caudado em idosos está relacionada à redução da velocidade da marcha – e em indivíduos com doença de Parkinson a redução dopaminérgica no caudado é relacionada com o congelamento da marcha e maior deficiência desta (HERMAN et al., 2014).

Estudos em indivíduos com doença de Parkinson, mostraram sintomas cognitivos específicos como redução da performance em tarefas relacionadas à linguagem e memória verbal e maior ansiedade e depressão (VERREYNT et al., 2011; MODESTINO et al., 2016). Soma-se aos sintomas da queda cognitiva e ansiedade e depressão, o pior desempenho em tarefas de atenção espacial, orientação visuoespacial e memória de trabalho (VERREYNT et al., 2011; MODESTINO et al., 2016).

1.1.5 Crítérios diagnósticos

Por não haver biomarcadores definitivos, a doença de Parkinson tem diagnóstico clínico. Os sintomas motores cardinais são três: tremor, rigidez e bradicinesia. O paciente deve apresentar bradicinesia (lentidão do movimento) associado a tremor e/ou rigidez. Abertura unilateral do quadro que se torna bilateral, com progressão sempre assimétrica. Os sintomas de instabilidade da marcha surgem de modo lento, sendo pouco perceptíveis no primeiro ano da doença. Estes parâmetros são definidos pelos critérios de diagnóstico clínico do Banco do Cérebro da Sociedade da Doença de Parkinson do Reino Unido - UKPDSBB (do inglês: *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*) (HUGHES et al., 1992). Os sintomas mais bem caracterizados da DP incluem hiposmia, constipação, transtornos do humor e transtorno do comportamento do sono REM ou RBD (REM, do inglês: *rapid eye movement sleep*) ou (RBD, do inglês: *REM sleep behavior disorder*) (POSTUMA et al., 2015; FAHN et al., 2006).

1.1.6 Crítérios de gravidade

A escala de estadiamento de Hoen e Yahr (H&Y) é amplamente utilizada na doença de Parkinson. A escala foi originalmente projetada para ser uma escala descritiva simples de estadiamento que fornecesse uma estimativa geral da função clínica na DP, combinando déficits funcionais (incapacidade) e sinais objetivos (deficiência) (HOEHN; YAHR,1967; GOETZ et al., 2004).

Essa escala proporciona uma avaliação clínica e evolutiva da DP, podendo ser utilizada para aferir as limitações funcionais, classificando-as em leves, moderadas ou graves. A escala original de 5 (cinco) pontos (Estágio 1-5) foi posteriormente modificada para uma escala de 7 (sete) pontos que incluiu os estágios 1,5 e 2,5. (EBERSBACH et al., 2006; HOEHN; YAHR,1967).

Conceito de que a gravidade da disfunção parkinsoniana geral está relacionada ao envolvimento motor bilateral e comprometimento do equilíbrio/marcha. O crescente comprometimento motor parkinsoniano, portanto, pode ser mapeado desde doença unilateral (Estágio 1) até doença bilateral (Estágio 2) sem dificuldades de equilíbrio, até a presença de instabilidade postural (Estágio 3), perda de independência física (Estágio 4) e cadeira de rodas – ou acamado (Estágio 5). Nesta escala simples que estadiava os pacientes no seu nível atual de função, os autores originais nunca presumiram ou sugeriram que os pacientes geralmente iniciavam a DP como Estágio I e declinavam sequencialmente para o Estágio 5 ou morte (GOETZ et al., 2004).

Originalmente concebida como uma escala de cinco pontos (1–5), durante a década de 1990, foram introduzidos incrementos de 0,5 em alguns ensaios clínicos. A escala baseia-se na escala de 7 pontos (GOETZ et al., 2004). A escala revista está no quadro a seguir:

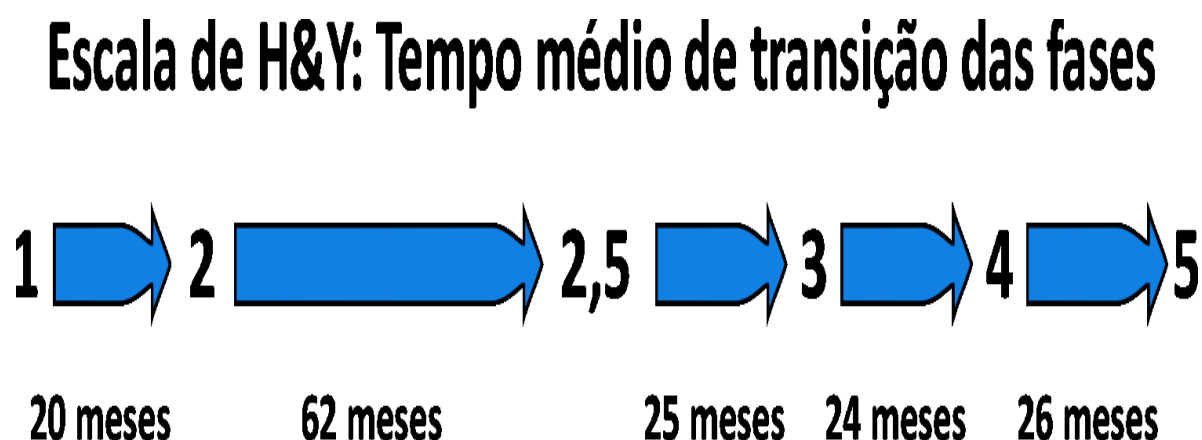
Quadro 1 - Estágios da doença de Parkinson segundo a escala de Hoehn e Yahr (modificada)

Estágio 0	Nenhum sinal da doença
Estágio 1	Doença unilateral
Estágio 1,5	Envolvimento unilateral e axial
Estágio 2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio
Estágio 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no “teste do empurrão”
Estágio 3	Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; capacidade para viver independente
Estágio 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem ajuda
Estágio 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda

Fonte: GOETZ et al., 2004

A DP pode ser detectada em seus estágios iniciais ou já ter progredido para os demais. Como a DP é progressiva, presume-se que a pessoa com DP diagnosticada como estágio IV já tenha transitado pelos estágios I, II e III. Estudo do Instituto Nacional de Neurociência de Cingapura investigou o tempo de progressão da DP através dos estágios de H&Y (YING et al., 2010).

Figura 5 - Escala de H&Y: Tempo médio de transição das fases



Fonte: YING et al., 2010

O tempo médio de progressão de cada uma das etapas de transição foram semelhantes, exceto a taxa de transição de 2 a 2,5, que foi mais lenta. Pessoas com doença de Parkinson de maior duração, as mais idosas ou as que tiveram o diagnóstico retardado, apresentaram tempo de progressão significativamente mais curto da Fase 2 a 2,5 (GOODWIN, 2008).

1.1.7 Tratamento

As opções atuais de tratamento dos sintomas da doença de Parkinson incluem a terapia medicamentosa, a fisioterapia e a cirurgia. Apesar da boa resposta à Levodopa nos primeiros anos, aos poucos vão surgindo discinesias (FAHN, 2006). A manutenção do programa de exercício da fisioterapia a longo prazo, apesar de trazer resultados na marcha, é bastante desafiadora mesmo utilizando programas domiciliares (OKADA et al., 2021; RADDER et al., 2020; VAN DER KOLK et al., 2018). Apesar da estimulação cerebral profunda (DBS, do inglês: *Deep Brain Stimulation*) ser uma técnica estabelecida e muitas vezes utilizada quando a terapia convencional falha, esta exige uma população definida, envolve os riscos da cirurgia e eventos adversos, incluindo depressão e declínio cognitivo progressivo (ZHENG et al., 2021). Neste sentido, há uma necessidade real de novas alternativas terapêuticas que possam facilitar a melhora tanto dos sintomas motores quanto dos cognitivos com consequente melhora da marcha e locomoção funcional.

Atualmente, as técnicas de estimulação não invasiva do sistema nervoso vêm sendo amplamente tentadas na doença de Parkinson. A tDCS já demonstrou efeito e segurança na DP e pode ser utilizada para controlar os sintomas tanto de marcha quanto cognitivos e de depressão (PANG, 2021; JIANG et al., 2020).

1.2 **Marcha e cognição**

Em particular, foram propostas duas redes corticais da marcha; uma via direta e outra indireta (La FOUGÈRE et al., 2010; ZWERGAL et al., 2012). A via direta está potencialmente envolvida no controle automático da marcha via córtex motor primário, cerebelo e medula espinhal. A via indireta em situações desafiadoras – ou seja, aquelas que

requerem controle cognitivo em oposição ao controle automático da marcha –, e envolve adicionalmente áreas pré-frontais e pré-motoras (HEROLD et al., 2017).

Portanto, o controle da marcha implica equilíbrio sutil entre os processos de controle automático e executivo (cognitivo), que depende das demandas e das habilidades individuais. Estudos de espectroscopia cortical durante a marcha demonstraram que há um aumento da atividade do córtex pré-frontal e do córtex motor primário durante a Dupla Tarefa quando comparada a caminhada simples em diferentes populações (MAIDAN et al., 2016).

O aumento da ativação do córtex pré-frontal sob condições de caminhada em Dupla Tarefa tem sido relatado repetidamente em diferentes grupos de participantes; jovens saudáveis, idosos saudáveis, indivíduos sobreviventes de acidente vascular cerebral crônico e com doença de Parkinson (HEROLD et al., 2017; MAIDAN et al., 2016; HAMACHER et al., 2015; HOLTZER et al., 2015).

Embora adultos tenham respondido à carga cognitiva adicional com aumento da ativação do córtex pré-frontal (MEESTER et al., 2014), isso não foi associado a parâmetros de marcha alterados (HEROLD et al., 2017; MAIDAN et al., 2018). Sendo assim, evidências mostram que quando a execução automática da marcha está comprometida, seja pelo envelhecimento normal, patologia do sistema nervoso central ou carga cognitiva episódica, os indivíduos podem compensar mudando para o controle cognitivo, em particular o controle executivo no córtex pré-frontal (MEESTER et al., 2014; MAIDAN et al., 2016). Apesar disso a queda na performance na dupla tarefa da marcha ocorre apenas em idosos saudáveis e/ou indivíduos com patologias que comprometem o sistema nervoso central (HAMACHER et al., 2015; MAIDAN et al., 2016).

Considerando que um maior aumento na ativação do córtex pré-frontal observado da caminhada simples para a Dupla Tarefa foi relacionado a uma maior mudança no desempenho motor em idosos saudáveis (HOLTZER et al., 2015), observa-se, da mesma forma, uma associação negativa entre a ativação do córtex pré-frontal e o desempenho da marcha em pessoas com doença de Parkinson (MAIDAN et al., 2016).

Graças ao esforço em conjunto de inúmeros estudiosos no assunto, hoje sabe-se que processos cognitivos supra-medulares controlam e definem a marcha, tanto em circunstâncias mais desafiadoras como também durante condições normais do dia a dia. Uma vez que um movimento se torna aprendido, ou automático, a ativação ocorre em áreas do córtex envolvidas com o controle motor como na área motora suplementar (SMA, do inglês: *Supplementary motor area*) do lobo frontal, nas áreas sensório-motoras primárias, nos gânglios da base (armazenamento de programas motores a longo prazo) e no cerebelo.

Durante a caminhada de rotina, os programas de movimento aprendidos anteriormente são modificados, se necessário, de acordo com um fluxo contínuo de informações sensoriais de todas as modalidades de percepção, sendo estes processados durante todo o tempo por vias associativas que flexibilizam e viabilizam a marcha (MIRELMAN et al., 2019; SHERIDAN et al., 2003; ROWE et al., 2002).

Durante a caminhada na comunidade precisa-se de habilidades como subir no meio fio e descer ou mesmo saltar uma poça de água; o que chamamos de negociação com o obstáculo. Além disso muitas vezes associamos outra tarefa à marcha como pensar, fazer conta, fazer uma lista de compras, falar ao telefone ou carregar algo como uma bandeja: esta habilidade chamamos de Dupla Tarefa (MAIDAN et al., 2016). O controle neural da caminhada Dupla Tarefa e da negociação com obstáculos é mediado por várias regiões do cérebro, entre elas o cortex frontal. O córtex frontal, e especificamente o córtex pré-frontal e seus circuitos relacionados, estão envolvidos na Dupla Tarefa e têm sido implicados no planejamento, na organização, na execução e no ajuste ao ambiente da caminhada (MAIDAN et al., 2016; De FREITAS et al., 2018).

As vias locomotoras podem ser afetadas diferentemente em diferentes patologias e alterar a flexibilidade da marcha. Por exemplo, na doença de Parkinson (DP), as regiões dorsais do putamen são inicialmente envolvidas, gradualmente progredindo para as áreas ventrais (KISH et al., 1988; BRUCK et al., 2006). Portanto, a via de controle cognitivo motor será inicialmente afetada em pacientes com DP, uma vez que, os ajustes posturais antecipatórios deficientes podem resultar em congelamento da marcha. Da mesma maneira, déficits no funcionamento cognitivo observados em pacientes idosos, especialmente deprimidos, e pacientes com comprometimento cognitivo leve ou Doença de Alzheimer podem ter o risco de queda aumentado (MIRELMAN et al., 2012; COHEN et al., 2011).

Sendo assim, visto que a marcha é influenciada por mecanismos de controle cognitivo e cortical de ordem superior, diversos estudos se propuseram a investigar a atividade cerebral durante a marcha para observar quais as áreas cognitivas estariam envolvidas (AL-YAHYA et al., 2019; MAIDAN et al., 2016; MAIDAN et al., 2018). A espectroscopia funcional no infravermelho próximo fNIRS (do inglês: *functional near infra read spectroscopy*) tem sido usada para examinar a ativação do córtex frontal durante a caminhada em idosos saudáveis, relatando níveis aumentados de hemoglobina oxigenada (HbO₂) durante a caminhada com Dupla Tarefa (DT), em comparação com a caminhada normal.

Algumas pesquisas vêm avançando no sentido de compreender melhor a cognição e a marcha na doença de Parkinson. Ao investigar o papel do lobo frontal durante a Dupla Tarefa

e a negociação de obstáculos, em idosos saudáveis e pacientes com doença de Parkinson, MAIDAN e colaboradores (2016) observaram que pacientes com doença de Parkinson tiveram maior ativação durante caminhada habitual. Além disso a utilização de oxigênio (HbO₂) nas áreas cerebrais frontais e pré-frontais (sinal de atividade neural local), aumentou durante a dupla tarefa, apenas em idosos saudáveis. Já durante a negociação de obstáculos, a HbO₂ aumentou em pacientes com doença de Parkinson e mostrou uma tendência a aumentar em idosos saudáveis. Uma outra medida de utilização de áreas cognitivas durante a marcha é o custo da dupla tarefa onde compara-se o tempo de caminhada (simples), sem tarefa (em metros por segundo), com o tempo de caminhada adicionando uma tarefa cognitiva como por exemplo uma sequência de subtrações a partir de um número estabelecido previamente (chamada de dupla tarefa cognitiva de subtração). O maior custo de Dupla Tarefa e de Negociação com Obstáculo e pior desempenho cognitivo foram observados em pacientes com doença de Parkinson. Então pode-se dizer que pessoas com DP têm um padrão de ativação cortical alterado durante a marcha, a marcha com Dupla Tarefa e a negociação com o obstáculo na marcha. Um padrão diferente de ativação frontal durante a caminhada foi observado entre os grupos.

A maior ativação durante a caminhada habitual em pacientes com doença de Parkinson sugere que o córtex pré-frontal desempenha um papel importante já durante a caminhada simples. No entanto, uma maior ativação em relação à linha de base durante a negociação de obstáculos – e não durante a Dupla Tarefa nos pacientes com doença de Parkinson – demonstra que a ativação pré-frontal depende da natureza da tarefa. Esses achados podem ter implicações importantes para a reabilitação da marcha em pacientes com doença de Parkinson (CONRADSSON et al., 2015).

1.2.1 Marcha na doença de Parkinson

A doença de Parkinson envolve degeneração de neurônios dopaminérgicos da substância negra e comprometimento dos circuitos dopaminérgicos, especialmente circuitos motores e alterando o planejamento e a execução do ato motor. Ocorre um erro de cálculo para mais, onde a predição do parkinsoniano é de que seu passo será maior do que realmente é – e os passos ficam menores e com grande variabilidade. Além disso, a rigidez de tronco altera a marcha e agrava a instabilidade postural (PALAKURTHI et al., 2019).

A alteração de marcha também se expressa na redução da base de apoio, redução do equilíbrio unipodal, variabilidade do tamanho dos passos e redução da dorsiflexão do pé no apoio inicial. Devido à bradicinesia, o movimento dos braços está diminuído durante a marcha. Todos estes fatores reduzem a qualidade e segurança da marcha biológica, que envolve a necessidade de maior flexibilidade cognitiva, aumentando assim o risco de quedas e reduzindo a funcionalidade independente na doença de Parkinson (MIRELMAN et al., 2019; LATTARI et al., 2017).

Em condições de marcha mais desafiadoras, indivíduos normais ativam áreas pré-frontais para flexibilizar e viabilizar a marcha. Indivíduos com alteração neurológica e/ou psiquiátrica, por ter os circuitos de marcha afetados, utilizam uma carga cognitiva alta durante a caminhada normal, simples e do dia-a-dia (MIRELMAN et al., 2019; MIRELMAN et al., 2012).

Na doença de Parkinson ocorre alteração da excitabilidade cortical de regiões motoras e pré-motoras (M1 e SMA), que causa alteração na marcha. Estudos de imagem cerebral com tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética funcional (MRI) mostraram déficits estriato-nigrais subcorticais na DP, que afetam a atividade da rede motora cortical e alteram a marcha (POL et al., 2021). Nada obstante, a alteração de redes cognitivas relacionadas às alças cortico-estriatais entre estruturas pré-frontais também mostram-se alteradas (MACFARLANE et al., 2015; DORUK et al., 2014).

A estimulação com tDCS no DLPFC esquerdo melhora o equilíbrio e a mobilidade funcional em comparação com a tDCS placebo. Os mecanismos compensatórios que apoiam a função motora em indivíduos com doença de Parkinson podem ter sido melhorados pela tDCS no DLPFC, levando a uma melhoria da mobilidade funcional e do equilíbrio (LATTARI et al., 2017).

Na doença de Parkinson reforça-se a ideia de que a cognição e as áreas pré frontais servem como compensação para manter a flexibilidade da marcha em sujeitos com doenças neurológicas que afetam áreas motoras automáticas, como os gânglios da base (DORUK et al., 2014; LATTARI et al., 2017). Dada a atividade reduzida das regiões corticais pré-motoras e motoras primárias, e a compensação com áreas pré-frontais para manter a funcionalidade de marcha, tem havido um interesse crescente na aplicação clínica da tDCS em regiões pré-frontais para contrabalançar as respectivas alterações e melhorar a marcha na doença de Parkinson.

A ligação entre os gânglios da base do cérebro e a coordenação e planejamento motor estão bem documentadas (POL et al., 2021). A marcha e o equilíbrio têm correlação

significativa com o volume do núcleo caudado em pacientes com hiperintensidades da substância branca (MACFARLANE et al., 2015). Resultados semelhantes também foram encontrados nos estudos da doença de Parkinson e comprometimento cognitivo (ROSSO et al., 2017; SURKONT et al., 2021).

Fatores comportamentais como a queda cognitiva e a apatia interferem na marcha e na mobilidade. Durante o acompanhamento de longo prazo, os sujeitos com doença de Parkinson com maior nível educacional mostraram melhor prognóstico do MCI com algumas reversões para estágios menos avançados (PARK et al., 2019).

A tDCS aplicada sobre regiões pré-frontais, pode exercer um efeito benéfico na memória de trabalho em pacientes com DP e esta melhora tem correlação positiva com desfechos de marcha na DP (LATTARI et al., 2017; BOGGIO et al., 2006). Esse efeito pode ser explicado pelo aumento local na excitabilidade do córtex pré-frontal dorsolateral que pode de forma indireta excitar circuitos de marcha cognitiva (com tarefas) nos gânglios da base como a marcha testada pelo DGI (LATTARI et al., 2017).

A alteração no planejamento motor gera um cálculo aumentado da tarefa tanto motora quanto de marcha demonstrada no teste de dois passos e no teste de inclinação do tronco à frente. A alteração do cálculo com estimativa maior do que o movimento real agrava com a severidade da doença avaliada através das escalas de Hoehn & Yahr e UPDRS (POL et al., 2021).

O exercício é amplamente utilizado para o tratamento da Marcha na DP. As artes marciais, o treino de marcha com pistas, a dança e o exercício com resistência tiveram maior efeito no aumento da velocidade e na melhora da qualidade da marcha quando comparado com placebo. O mesmo pode-se dizer para fisioterapia. A caminhada na esteira não teve efeito significativo na marcha quando comparado ao grupo controle. Assim, observa-se que exercícios mais funcionais e a marcha com tarefas têm mais eficiência para tratar as alterações de equilíbrio e de marcha do que a marcha na esteira que envolve a marcha mais automática (ERNST et al., 2023; TOMLINSON et al., 2001).

O tratamento dos sintomas de alteração da marcha pode se realizado com exercício, fisioterapia e com a tDCS – tanto em regiões motoras quanto em regiões pré-frontais (ERNST et al., 2023; LATTARI et al., 2017; DORUK et al., 2014; TOMLINSON et al., 2001).

Como avaliação da marcha funcional na doença de Parkinson podemos apontar o teste *Timed Up and Go* (TUG) como uma medida válida e confiável (ÇEKOK et al., 2020). Estudos prévios mostram que o teste *Timed Up and Go* (TUG) é um teste clínico simples e amplamente utilizado para a avaliação da marcha funcional, função dos membros inferiores,

equilíbrio, mobilidade e risco de queda em várias populações. Além disso pontos de corte para risco de queda e para compreensão de cada estágio da doença foram bem estabelecidos para este teste onde a amostra deste estudo encontra-se na fase moderada de redução da velocidade do teste, que inicia 11.35 segundos para pacientes de Parkinson com risco de quedas moderado (ÇEKOK et al., 2020).

O Índice Dinâmico da Marcha – DGI (do inglês: *Dinamic Gait Index*) foi criado para testar equilíbrio dinâmico e o status do sistema vestibular em pacientes com esclerose múltipla, acidente vascular cerebral e disfunção vestibular (SHUWAY-COOK; WOOLLACOTT, 2007). O equilíbrio dinâmico durante a marcha é mais prejudicado em pessoas com doença de Parkinson que apresentavam cognição anormal do que naquelas com cognição normal. Este achado mostra a estreita relação entre equilíbrio, marcha e cognição nesta população (MORRIS et al., 2019).

Na doença de Parkinson o DGI mostra boa correlação teste-reteste e boa correlação com a escala de equilíbrio de Berg – BBS (do inglês; *Berg balance scale*). Como a maioria das quedas na doença de Parkinson são relacionadas com a caminhada na comunidade e a Dupla Tarefa, os indivíduos têm a autoconfiança e qualidade de vida reduzidos quando comparados a indivíduos que não têm risco de quedas. O DGI correlaciona-se com a UPDRSIII (parte motora) e com o escala de estadiamento do Parkinson – Hoehn e Yahr. Assim o DGI mostra informações validas sobre a marcha e o equilíbrio no Parkinson.

A instabilidade postural é causa de incapacidade em pacientes com doença de Parkinson, que interfere com a negociação com o obstáculo durante a marcha (STEGEMÖLLER et al., 2012). Alguns pacientes podem se sentir inseguros e instáveis ao caminhar, passar ou contornar obstáculos e até mesmo quando estão sentados. As quedas – uma ocorrência mais frequente – podem prejudicar a qualidade de vida do paciente e também aumentar a sua taxa de mortalidade. Apesar de sua frequência, a fisiopatologia da instabilidade postural é pouco compreendida. A incapacidade de modificar estratégias de função motora de acordo com o tipo de superfície de caminhada e condições de tarefa, além de um padrão anormal de ativação de músculos antagonistas, parecem ser alguns dos preditores de instabilidade postural. Assim como o DGI avalia o equilíbrio dinâmico e a capacidade de negociar com obstáculos, existem medidas de avaliação para o equilíbrio estático, que também correlaciona-se com a performance da marcha (SMANIA et al., 2010; DIMITROVA et al, 2003; STEGEMÖLLER et al., 2012).

A marcha e a cognição podem sofrer interferência dos níveis de depressão e motivação na doença de Parkinson. Além disso, há evidências de que circuitos cognitivos corticais

tenham um envolvimento específico sendo parcialmente responsáveis por alterações da marcha na doença (ORTELLI et al., 2019; LIU et al., 2022). A MADRS apresenta boa validade para avaliar sintomas de depressão em indivíduos com doença de Parkinson. Com três fatores responsáveis pela variação total de score: "tristeza-anedonia", compreendendo tristeza aparente, tristeza relatada, dificuldades de concentração, lassidão, incapacidade de sentir, pensamentos pessimistas e ideias suicidas; "ansiedade", com redução do sono e da tensão interna; e "sintomas vegetativos", com redução do apetite.

Anedonia pode ser causada por uma diminuição na ativação da região do cérebro envolvida na recompensa e na motivação, conhecida como corpo estriado ventral alvo da montagem deste estudo (KETHARANATHAN et al., 2016; LEENTJENS et al., 2000). O Parkinson afeta áreas do cérebro que produzem dopamina, norepinefrina e serotonina – substâncias químicas envolvidas na regulação do humor, energia, motivação, apetite e sono. A prevalência da depressão no Parkinson é de 25%. Depressão ou sintomas de depressão, como consequência de alterações na química cerebral relacionadas.

A MADRS têm sido utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas depressivos nestes pacientes não deprimidos. Além disso, também tem sido usada como escalas diagnósticas para avaliar a presença ou ausência de transtorno depressivo em pacientes com doença de Parkinson.

1.3 Estimulação elétrica cerebral não-invasiva

A estimulação elétrica não-invasiva é um conjunto de técnicas que inclui, mas não é restrita, a estimulação magnética transcraniana – TMS (do inglês: *transcranial magnetic stimulation*) e a elétrica transcraniana - TES.

A TMS é uma técnica de estimulação cerebral não-invasiva que pode ser usada tanto como uma ferramenta investigativa como por exemplo para diagnóstico eletrofisiológico do cérebro, quanto como uma opção de tratamento na prática clínica. (MOSCATELLI et al., 2021; LEFAUCHEUR et al., 2014; ROSSINI et al., 2015; BAPTISTA et al., 2019).

1.3.1 Estimulação elétrica por corrente contínua -TDCS

As técnicas não-invasivas de estimulação do sistema nervoso são amplamente utilizadas para modular a excitabilidade do córtex cerebral. A tDCS, uma forma de TES, tem a capacidade de alterar também a excitabilidade das vias corticoespinhais causando modificações na excitabilidade dos neurônios que pode se manter após a estimulação ser cessada, tendo um efeito de neuromodulação (NITSCHKE; PAULUS, 2000). A tDCS é utilizada em diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, como por exemplo no tratamento de alguns sintomas da doença de Parkinson: disfunções motoras, cognitivas e comportamentais (BAPTISTA et al., 2019).

A tDCS convencional (figura 6) utiliza eletrodos grandes (35cm²) que produzem um campo elétrico difuso e pouco específico. É ideal para tratamento quando o objetivo é estimular grandes áreas. Já teve seu efeito fisiológico demonstrado, através de técnica de potencial evocado motor com utilização de TMS, por Nitsche e Paulus (2000). Os mecanismos subjacentes são atribuídos à mecanismos plásticos similares à potencialização e à depressão de longa duração (TREPEL, 1998; FROC et al., 2000), devidos à modulação de receptores excitatórios glutamatérgicos (LIEBETANZ et al., 2002; NITSCHKE et al., 2003), bem como de receptores inibitórios GABAérgicos (NITSCHKE et al., 2004), respectivamente.

Figura 6 - Aparelho de tDCS convencional citada pelo estudo de Nitsche e Paulus

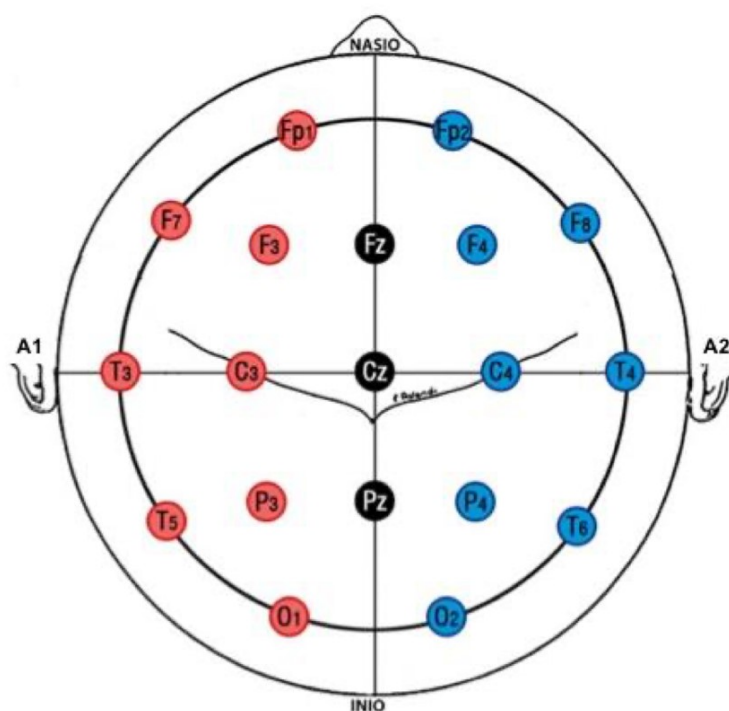


Fonte: <https://amperemedical.com.hk/index.php/1x1-tDCS-2/>

A montagem mais utilizada posiciona o catodo na região supraorbital/frontal e o anodo sobre o córtex motor contralateral em C3 (considerando o sistema internacional de montagem de eletroencefalograma (EEG) 10/20) (Figura 7). A estimulação do córtex motor primário é capaz de mediar efeitos analgésicos através da modulação inibitória de conexões M1-talâmicas, entre outras projeções córtico-corticais e córtico-subcorticais envolvidas no processamento da dor (VALLE et al, 2009).

A durabilidade do efeito depende da duração do estímulo e, com sessões repetidas, os efeitos dessa terapia podem durar por longos períodos (NITSCHKE; PAULUS, 2001; VALLE et al, 2009). A aplicação de uma corrente pequena (1-2mA) por 5 minutos é capaz de alterar a excitabilidade cortical local em até 30-60 minutos após o término do estímulo (NARO et al, 2016). Se aplicado por mais de cinco minutos, as alterações provocadas podem ser sustentadas por muitas horas (LANG et al, 2005). Apesar dos resultados positivos da tDCS, os estudos mostram que há grande variabilidade inter-individuo devido ao aspecto anatômico pois os resultados pois não têm como precisar se o eletrodo está no topo do giro ou não (MIKKONEN et al., 2020).

Figura 7 - Posição dos eletrodos no sistema 10-20 de eletroencefalograma



Fonte: https://sbnc.org.br/wpcontent/uploads/2015/05/1512584738_Norma_montagens_EEG_.pdf

Dessa forma, para que haja efeito a longo prazo são necessárias exposições repetidas (Da SILVA et al, 2012). Em pacientes com dor crônica expostos a ciclos de 20 minutos por cinco dias consecutivos houve alívio da dor por um período de aproximadamente três a quatro meses (KNOTKOVA et al., 2013). O efeito a longo prazo também se deve à plasticidade sináptica mediada por NMDA, e foi demonstrado que os efeitos do tDCS são revertidos se administrado um antagonista farmacológico desse receptor.

Portanto, a sinapse glutamatérgica cálcio-dependente parece ter um papel na plasticidade neuronal induzida pelo tDCS (STAGG et al., 2018). Assim, é provável que os efeitos não sejam restritos ao potencial de ação e que receptores GABA e dopaminérgicos também estejam envolvidos, juntamente com mudanças transitórias na densidade de canais protéicos, níveis de cálcio e 3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico (AMPC). O campo elétrico gerado pode alterar concentrações iônicas e induzir a migração de proteínas transmembrana, além de alterar o equilíbrio ácido-básico tecidual (BOES et al 2018; NARO et al, 2016.)

O perfil de segurança do tDCS é excelente, uma vez que, conforme explicado, o tratamento não é capaz de gerar um potencial de ação, e o principal efeito colateral reportado é desconforto mínimo no escalpo. Cefaleia leve foi relatada em 11% dos casos. Foi estabelecida segurança para aplicações de até 60 minutos com correntes de até 4mA de intensidade (KENNEY-JUNG et al, 2018).

Leve eritema subjacente na pele sob os eletrodos é considerado comum, cessando após o estímulo (BIKSON et al, 2016). Essa irritação cutânea transitória pode ser prevenida com o correto manuseio dos eletrodos, umedecendo a esponja adequadamente. Não há relatos de deterioração cognitiva ou motora após as sessões (ANTAL et al, 2010; ANTAL et al, 2017; FREGNI et al, 2006).

Não foram reportados eventos adversos sérios com o uso dessa técnica em mais de 33.200 sessões com mais de 1000 pacientes. Entende-se por efeitos adversos sérios: dano cerebral irreversível, incapacidade permanente, morte, hospitalização ou a necessidade de intervenção médica para impedir qualquer um desses desfechos. Estudos analisados entre 2000-2016 não reportaram eventos adversos severos, com exceção de um episódio convulsivo em uma criança portadora de epilepsia e um episódio de suicídio em um paciente com síndrome depressiva grave. No entanto, em ambos os casos não foi provada relação dos episódios com o tratamento (ANTAL et al, 2017).

As vantagens dessa técnica em relação a outras técnicas de estimulação cerebral não-invasiva são sua portabilidade, baixo custo, facilidade na aplicação e maior segurança clínica (NAKAGAWA et al, 2016).

Recentemente, Edwards e colaboradores (2013) obtiveram evidências experimentais indiretas favorecendo o princípio de focalidade de outra técnica de TES que utiliza eletrodos menores, a HD-tDCS.

1.3.2 Estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição – HD-tDCS

Na tDCS convencional, emprega-se pares de eletrodos relativamente grandes ($>3\text{cm}^2$) posicionados a vários centímetros de distância. Modelos computacionais por elementos finitos (FEM) da cabeça (DATTA et al., 2008) demonstram que é possível obter concentração da corrente elétrica em regiões específicas do córtex cerebral através de uma montagem com multieletródos de pequena dimensão (1cm^2) dispostos em um arranjo 4x1 (eletrodo central de estimulação cercado por 4 eletrodos de retorno), montagem que passou a ser denominada de HD-tDCS (ou tDCS de alta definição).

Estudos subsequentes com FEM confirmaram que a HD-tDCS possui significativamente maior focalidade que a tDCS convencional (EDWARDS et al., 2013). A estimulação mais focalizada e melhor direcionada apresenta mais vantagens em termos de eficiência, admitindo ajuste do pico do campo elétrico cerebral (densidade de corrente) para que a estimulação com HD-tDCS coincida com a polarização obtida através da tDCS convencional, produzindo dessa forma a mesma eficiência no alvo desejado, porém poupando as áreas adjacentes (DATTA et al., 2008). Assim, pode produzir campos mais focais e superficiais quando os eletrodos estão mais próximos (5cm) como na montagem 4X1 que teve seu efeito fisiológico demonstrado por CAPARELLI-DÁQUER em 2012.

Embora os estudos clínicos e científicos que utilizam esta técnica tenham frequentemente produzido os resultados desejados (NITSCHKE et al., 2000), estudos de imagem (LANG et al., 2005; ANTAL et al., 2011) e de modelagem de elementos finitos (DATTA et al., 2009; SADLEIR et al., 2010) mostram que montagens convencionais de tDCS produzem fluxo de corrente através de vias difusas, concentrando corrente em áreas distantes do alvo nominal. A modelagem prevê que a substituição dos dois eletrodos grandes por um conjunto de eletrodos menores pode melhorar o direcionamento (DMOCHOWSKI et al., 2011).

Especificamente, uma configuração de anel 4x1 foi proposta para restringir a corrente fisiologicamente eficaz a uma área dentro do perímetro do anel (DATTA et al., 2009; SUH et al., 2010). Os avanços no design do eletrodo e na composição do gel permitem uma

estimulação segura e indolor com área de contato do eletrodo reduzida e densidade de corrente mais alta do que a usada com eletrodos convencionais. A HD-tDCS já mostrou evidência de uma mudança na excitabilidade cortical pós estimulação do córtex motor, usando o potencial evocado motor TMS (MEP) como medida de excitabilidade. Porém, o efeito fisiológico da estimulação produziu não apenas um aumento significativo na amplitude e no potencial evocado motor mas, também um aumento na variabilidade deste após a estimulação experimental quando comparada com a estimulação placebo. A estimulação foi bem tolerada por todos os indivíduos, com efeitos adversos limitados à sensação transitória sob os eletrodos. Um modelo computacional de alta resolução confirmou as previsões de maior focalidade usando a montagem 4x1 HD tDCS em comparação com a tDCS convencional. As simulações também indicaram que a variabilidade na colocação do eletrodo central em relação à localização do alvo (sulco central) poderia ser responsável pelo aumento da variabilidade colhida pelo MEP. Estes resultados fornecem suporte para o uso cuidadoso desta técnica onde a HD-tDCS focal com campos elétricos mais circunscritos e maior intensidade é desejada. O alinhamento do campo elétrico com o eixo neuronal é fundamental para o efeito final (ALEKSEICHUK et al., 2019).

Existe um debate quanto a possibilidade da TES alcançar alvos profundos, e se a estimulação com eletrodos de alta definição pode alcançar alvos mais profundos. O estudo de Huang e colaboradores (2017) mostra que é possível com a otimização adequada. Estes modelos vêm sendo validados por medidas intracranianas nos pacientes.

Baseado no princípio de esferas, com relação ao campo elétrico, quando os eletrodos estão mais próximos o campo será mais superficial, ou seja, o componente tangencial deste será maior. Quando os eletrodos se distanciam, o campo elétrico se aprofunda: assim, o componente radial é maior. Então quando a montagem possui dois eletrodos mais próximos, a componente tangencial é maior e o campo elétrico não mudará nas porções mais profundas do tecido.

Finalmente, estes modelos chegaram a predição que o líquido cefalorraquidiano (LCR) nos espaços inter-hemisféricos e ventriculares poderia guiar a corrente para estruturas profundas do cérebro (DATTA et al., 2013; SENÇO et al., 2015). Infelizmente, apesar da crescente sofisticação nesses modelos computacionais (DMOCHOWSKI et al., 2013; LUU et al., 2016), nenhuma dessas previsões do modelo foi diretamente validada. Os primeiros esforços de validação para modelos esféricos simples usaram gravações ex vivo (RUSH; DRISCOLL, 1968). Modelos modernos compararam previsões com registros da superfície do couro cabeludo humano (BANGERA et al., 2010; DATTA et al., 2013), mas modelos

detalhados não foram validados com registros intracranianos in vivo. Também não há certeza se a distribuição espacial das intensidades do campo elétrico no cérebro está suficientemente bem prevista para garantir a segmentação baseada em modelos (HUANG et al., 2017; DATTA et al., 2008).

Huang e colaboradores (2017) conduziu um estudo com registro intracraniano in vivo em humanos para medir diretamente as intensidades de campo elétrico produzidas pelo TES na superfície cortical e em áreas cerebrais mais profundas. Foram relatados os resultados de dez (10) pacientes submetidos a monitoramento invasivo para cirurgia de epilepsia, com grades subdurais, tiras e eletrodos de profundidade.

Essas gravações foram então comparadas com vários modelos computacionais detalhados, incluindo condutividade diferencial entre crânio esponjoso e compacto e anisotropia da substância branca. Ao fazer isso, foram obtidos modelos calibrados que respondem conclusivamente a questões pendentes sobre magnitudes de estimulação, distribuição espacial e escolhas de modelagem. Por exemplo, foi descoberto que as magnitudes máximas do campo elétrico são de aproximadamente 0,8 V/m quando se utiliza o máximo geralmente aceito de estimulação do couro cabeludo de 2 mA (HUANG et al., 2017). E com modelos de predição de margem de erro pequena (0,10v/m).

Estas baixas intensidades de campo estão abaixo dos níveis normalmente utilizados em estudos com animais, constituindo um desafio para estudos futuros sobre os mecanismos de ação do TES.

Existem muitos desafios para que se possa quantificar e estimar este campo elétrico induzido mesmo por uma corrente mais focal como a HD-Tdcs, que é mais específica para o paciente. Isto é desafiador porque depende de muitos fatores. Depende da trajetória, do posicionamento da montagem, do posicionamento de cada eletrodo e deste em relação a própria anatomia cerebral. Temos as dobras dos giros em relação a anatomia que podem servir como barreira ou como facilitador dependendo da montagem que se utilize (HUANG et al 2017). Outro fator é a propriedade biofísica da condutividade elétrica. O tecido cerebral que vai permitir que a corrente flua e seja direcionada para um alvo cortical ou subcortical. Para este fim, diversos parâmetros como posição dos eletrodos e intensidades diferentes e a propriedade de condução do campo elétrico de cada tecido do cérebro devem ser considerados e também fundamentados para a modulação da resposta (HUANG et al 2017).

Quanto à anatomia cerebral, a localização, profundidade e largura dos sulcos também variam drasticamente de um indivíduo para outro. Foi observado que existe uma perda de focalidade quando a intensidade aumenta e vice-versa. Portanto, focalidade e intensidade não

podem ocorrer de forma simultânea (DMOCHOWSKI et al., 2012). Da mesma forma que foi observado que a variabilidade é maior na HD-tDCS (CAPARELLI-DAQUER et al., 2012)

Sendo assim, o estudo de Huang e colaboradores (2017) foi importante para facilitar a validação de novas abordagens de modelagem, fazendo testagem intraoperatória e comparando estas com modelos de predição de campo elétrico para projeção de campos profundos para 1 e 2mA com microelétrodos de HD-TES. Existe uma relação linear entre a intensidade da corrente e a magnitude do campo elétrico. Então, espera-se que com estudos com intensidade 4mA obtenha-se um maior campo elétrico futuramente (CHHATBAR et al., 2018; KHADKA et al., 2020).

A corrente interferencial e a estimulação pulsada com formato de onda de alta frequência (4.000hz) produzem uma resposta fisiológica similarmente robusta e menos sensação na pele. No entanto, com relação ao alcance de estruturas alvo desejadas, tanto a corrente interferencial e a estimulação pulsada são iguais à estimulação de alta definição por corrente contínua. Sendo assim, devido às similaridades entre as estas três formas de estimulação em termos de intensidade e focalidade que estas atingem o cérebro, é possível comparar e encontrar diversas similaridades entre estudos com tACS e HD-tDCS (RUFFINI et al., 2013; NITSCHKE & PAULUS, 2000, 2001; NITSCHKE et al., 2003).

1.3.3 Estimulação elétrica por corrente contínua de alta definição - HD-tDCS profunda

Modelos de predição do campo elétrico no cérebro investigaram a colocação dos eletrodos de registro invasivos (intra-operatórios) determinada por considerações clínicas. Para estimar a magnitude e orientação do campo elétrico através do cérebro, foi construído um modelo anatômico realista de condutividade na cabeça para cada sujeito. O modelo foi calibrado combinando medições com os campos elétricos previstos (DMOCHOWSKI et al., 2011; 2012). Neste modelo de predição, as tensões medidas foram fortemente correlacionadas entre locais com os valores de potencial elétrico previstos. O mesmo se aplica a todos os dez sujeitos do estudo (HUANG et al., 2017).

Para determinar os campos elétricos em cada eletrodo, foi calculada a diferença das tensões registradas entre eletrodos vizinhos dividida pela distância entre eletrodos (ver 'Medições de tensão e campo elétrico projetado'). Isto fornece uma medida do campo elétrico

local ao longo da direção de um determinado par de eletrodos em unidades de V/m, que foi chamado de “campo elétrico projetado” (HUANG et al., 2017).

As previsões e medidas da projeção deste campo elétrico, que foi calculado para um sujeito dos sujeitos, mostram valores brutos. Destes valores brutos retira-se o ruído. Como esperado, a correlação dos campos elétricos previstos e medidos é menor do que para os potenciais brutos, pois o campo calculado é a diferença de duas medições próximas, cada uma com algum ruído inerente. Resultados semelhantes foram obtidos para todos os dez sujeitos, sugerindo que a distribuição espacial da magnitude dos campos elétricos foram bem previstas pelo modelo (LOUVIOT et al., 2022). Quando comparados às gravações das projeções de campo medidas e com as previstas, tanto para eletrodos corticais quanto para os de profundidade (intra-operatórios). Observe-se também que as projeções de campo medidas em eletrodos de profundidade são quase tão fortes quanto em eletrodos corticais (o desvio padrão das projeções de campo medidas através dos eletrodos é de 0,059 V/m e 0,065 V/m, respectivamente) (HUANG et al., 2017).

Montagens de multieletrodos de HD-tDCS quando utilizam eletrodos mais distantes podem criar campos elétricos mais profundos, devido ao componente tangencial da projeção do campo elétrico (LOUVIOT et al., 2022). Medidas de EEG intraoperatórias mostram que quando se afasta os eletrodos, como esperado para eletrodos distantes (DMOCHOWSKI et al., 2011; 2012), os campos elétricos mais fortes são alcançados sob os eletrodos estimuladores (por exemplo, na nossa montagem é esperado maior campo elétrico nos eletrodos periorbitais).

A modelagem computacional é utilizada para prever a direção e a magnitude do campo elétrico. Para este fim, é utilizado modelo de cabeça derivado de uma fusão de inúmeras imagens de ressonância magnéticas de alta resolução (DATTA, 2008). Um estudo computacional de tolerância investigou a estimulação com corrente alternada com eletrodos dispostos de forma periorbital. Conduzido por Haberbosh e colaboradores (2019), esta montagem de TES periorbital projetou previamente o campo elétrico para o córtex visual primário no lobo occipital através dos olhos (por ser um meio aquoso, é um tecido altamente condutor) passando pelo nervo ótico (facilita condução do campo elétrico por estar alinhado em relação a este) (ALEKSEICHUK et al., 2019; SENÇO et al., 2015; DATTA et al., 2013). Para avaliar a tolerabilidade, as intensidades da estimulação realizadas através de TES periorbital foram comparadas aos padrões de segurança para a estimulação fotóptica. Neste estudo a montagem periorbital demonstrou segurança e tolerabilidade.

Como já mencionado, existe um debate quanto a possibilidade da TES alcançar alvos profundos. E se a estimulação com eletrodos de alta definição pode alcançar alvos mais profundos. O estudo de Huang e colaboradores (2017) mostra que é possível com a otimização adequada. Sobre tDCS profunda, além do escalpo, o líquido cefalorraquidiano é o tecido mais condutivo no cérebro. Então pode-se utilizar estes caminhos de líquidos altamente condutivos para direcionar a corrente para atingir regiões mais profundas do cérebro.

No nosso trabalho a montagem tem a capacidade de alcançar o caudado porque, segundo cálculos com modelos computacionais por método de elementos finitos de alta resolução com utilização de ressonância magnética, a corrente penetra no cérebro através dos olhos e o campo elétrico é projetado posteriormente através do nervo ótico. Esta projeção ocorre porque além do nervo ótico ser constituído de matéria branca, que é altamente condutiva, o campo elétrico também está em alinhamento com o eixo do neurônio.

Uma vez que o campo elétrico flui pelo nervo ótico, na altura do caudado, considerando direção supero-inferior, este é atraído para cima, pelo polo negativo da montagem de HD-tDCS, que encontra-se em Cz- no topo da cabeça.

Logo acima do nervo ótico e na direção de Cz está o ventrículo lateral, que é um meio aquoso. Como o meio aquoso é altamente condutor, o campo elétrico é atraído e encontra facilidade de fluir nesta direção (DATTA et al., 2013; SENÇO et al., 2015).

Assim, o campo elétrico é projetado anteroposteriormente até encontrar o polo negativo na altura do caudado (passado pelo córtex OPC e ventrículo lateral, células endimárias deste etc). Isto porque o eletrodo negativo (-2mA) está em Cz Como se a corrente do campo elétrico fizesse um L (ROTHON, 2023).

Este fenômeno ocorre porque o tecido líquido do cérebro é mais condutivo que o tecido cerebral (matéria branca e cinzenta). E então ocorre um fenômeno de escalamento da corrente que aumenta conforme penetra em regiões mais profundas do cérebro com meio líquido. O campo elétrico acumula no caudado com uma intensidade similar à estimulação cortical, porque uma vez que o campo elétrico passa pelo ventrículo lateral, e através de suas células endimárias atinge o caudado, este campo elétrico aumenta (DATTA et al., 2013; SENÇO et al., 2015). Os valores máximos em uma determinada profundidade resumidos para todos os sujeitos e montagens indicam que áreas profundas do cérebro podem experimentar campos elétricos que são comparáveis em magnitude à superfície cortical (HUANG et al., 2016).

Além disso, com a focalidade há perda de intensidade e vice-versa. A estimulação profunda perde em focalidade mas pode ganhar em intensidade (DMOCHOWSKI et al., 2011).

Neste trabalho buscamos embasar este racional teórico com objetivo de correlacionar com o estudo da modelagem desenvolvida neste laboratório. Além disso, foram seguidas as diretrizes e normas de segurança altamente rígidas baseadas em trabalhos prévios que utilizaram a neuromodulação com HD-TES para atingir alvos profundos.

Desta forma observa-se que o olho já foi utilizado para projetar o campo elétrico para estruturas profundas (HABERBOSCH et al., 2019). Adicionado a este fato, uma montagem periorbital de TES já foi utilizada com tolerabilidade e segurança para os olhos e nervo óptico. Portanto, a montagem periorbital profunda com multieletrodos de HD-tDCS proposta pode ter a capacidade de projeção do campo elétrico para o caudado utilizando de forma segura o nervo óptico para este fim.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Verificar, através de desfechos clínicos, se a montagem periorbital de HD-tDCS é capaz de interferir com as estruturas dos núcleos da base, conforme previsto nos estudos de modelagem elétrica.

2.2 Objetivos específicos

Verificar a segurança e aplicabilidade da montagem periorbital de HD-tDCS;

Determinar a duração do efeito das intervenções;

Estudar os efeitos da montagem periorbital de HD- tDCS:

- a) Sobre os sintomas puramente motores, no equilíbrio e na marcha funcional;
- b) Sobre as funções cognitivas, através do estudo da marcha com obstáculos/ tarefas simultâneas;
- c) Na flutuação dos sintomas e na discinesia da doença de Parkinson;
- d) Na depressão

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho experimental

Trata-se de estudo experimental duplo-cego, no qual o paciente e o avaliador estão cegados para o tipo de estimulação aplicada, desenvolvido no Laboratório de Estimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL), sediado no CePeM (Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário) do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE, UERJ). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (CAAE 04208818.9.0000.5259). Todos os pacientes passarão previamente pela triagem no HUPE e apresentarão aprovação médica para participação no estudo. A participação de cada paciente estará condicionada à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente aprovado pelo CEP-HUPE (Anexo II).

3.2 Seleção de pacientes

A amostra foi composta por 10 pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson. Eles são recrutados a partir: do encaminhamento da população com doença de Parkinson em acompanhamento ambulatorial no serviço de Neurologia e de Neurocirurgia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE, UERJ), bem como a partir de seu arquivo morto; da demanda espontânea gerada pelos cartazes de divulgação do estudo afixados no hospital, na Universidade e pela página do laboratório via Facebook.

Os pacientes foram aleatoriamente designados para um grupo experimental de neuromodulação e submetidos a estimulação com HD-tDCS experimental ou a HD-tDCS placebo, no qual, durante a sessão de HD-tDCS, a corrente elétrica será ligada e logo em seguida desligada (modo automático de operação do equipamento), assim permanecendo durante todo o tempo do suposto tratamento. Serão utilizados os critérios de inclusão e exclusão a seguir.

3.2.1 Crítérios de inclusão

Selecionamos indivíduos com doença de Parkinson de acordo com os critérios da UKPDSBB (*United Kingdom Parkinson's Society Brain Bank*) de leve a moderada (H & Y entre 1,5-2,5), aptos para caminhar dez metros sem assistência em seis segundos ou mais (10MWT, do inglês: *ten metre walk test*) e capazes de entender tarefas e testes do estudo (MMEE- Mini-Exame do Estado Mental maior ou igual a 22 pontos).

Puderam participar homens e mulheres com mais de 40 anos e com uma dose estável de Levodopa maior ou igual a 200mg. Os sujeitos deveriam estar com a medicação inalterada por 30 dias.

Foram feitas três medidas de triagem e uma medida de caracterização: Teste de caminhada de dez metros, Mini-Exame do Estado Mental e Hohen e Yahr (escala de estadiamento da DP) foram feitos para a triagem e *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* foi feita para caracterização.

O Mini-Exame do Estado Mental avalia a cognição e a capacidade de compreensão do sujeito (FOLSTEIN, et al., 1975; ALMEIDA, 1998). O teste de caminhada de dez metros é uma medida da velocidade da marcha em metros por segundos (NASCIMENTO et al., 2012). A escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* subescala 3 (UPDRS III) (GOETZ et al., 2007) caracteriza os aspectos motores da doença de Parkinson. A escala Hoehn e Yahr (H&Y) faz o estadiamento da doença de Parkinson quanto a instabilidade postural e lateralidade do quadro (POSTUMA et al., 2015; GOETZ et al., 2007).

Para os critérios de inclusão foi colhida a medicação diária e calculada a dose equivalente diária de Levodopa (LEDD, do inglês: *Levodopa equivalent daily dose*) e foram feitos o teste de Hohen e Yahr para o estadiamento, o Teste de Caminhada de Dez Metros-10MWT e o Mini Exame do Estado Mental-MEEM. Conforme foram sendo feitas as checagens de critério de inclusão, foram sendo observados os dados para verificar se não havia nenhum dos critérios de exclusão presentes. Por fim, caso o sujeito estivesse apto e tivesse interesse em participar do estudo, ele então lia e assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.2.2 Crêterios de exclusão

Foram excluídos indivíduos com outros diagnósticos ou condição médica que inviabilize a participação, com contraindicação para receber tDCS como implantes que tenham interferência elétrica ou cirurgias, traumas na cabeça e convulsões. Foram também excluídos indivíduos que tinham modificado medicação nos últimos 30 dias, e aqueles que tomavam inibidores dos canais cálcio e/ou de sódio de a  o central.

3.3 **Procedimentos**

3.3.1 Contato inicial

Os pacientes são contatados primeiramente por telefone por um membro da equipe do laboratório, quando são questionados sobre seu interesse e disponibilidade para participar do estudo. Nessa etapa, alguns dados preliminares são obtidos e a entrevista de triagem   agendada.

3.3.2 Entrevista de triagem

Os pacientes preencheram, junto ao entrevistador, uma ficha com dados clínicos e sociodemográficos, além de outros questionários que avaliam a possibilidade de participação no estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Para os critérios de inclusão foram colhidas a medicação diária e calculada a dose equivalente diária de Levodopa (LEDD, do inglês: *Levodopa equivalent daily dose*) (TOMLINSON et al., 2010). Foram feitas três medidas de triagem e duas de caracterização: teste de caminhada de dez metros, questionário de triagem para o uso de tDCS/TMS e Mini-Exame do Estado Mental foram feitos para a triagem – e Hoehn e Yahr e *Unified Parkinson’s Disease Scale* para estadiamento e caracterização.

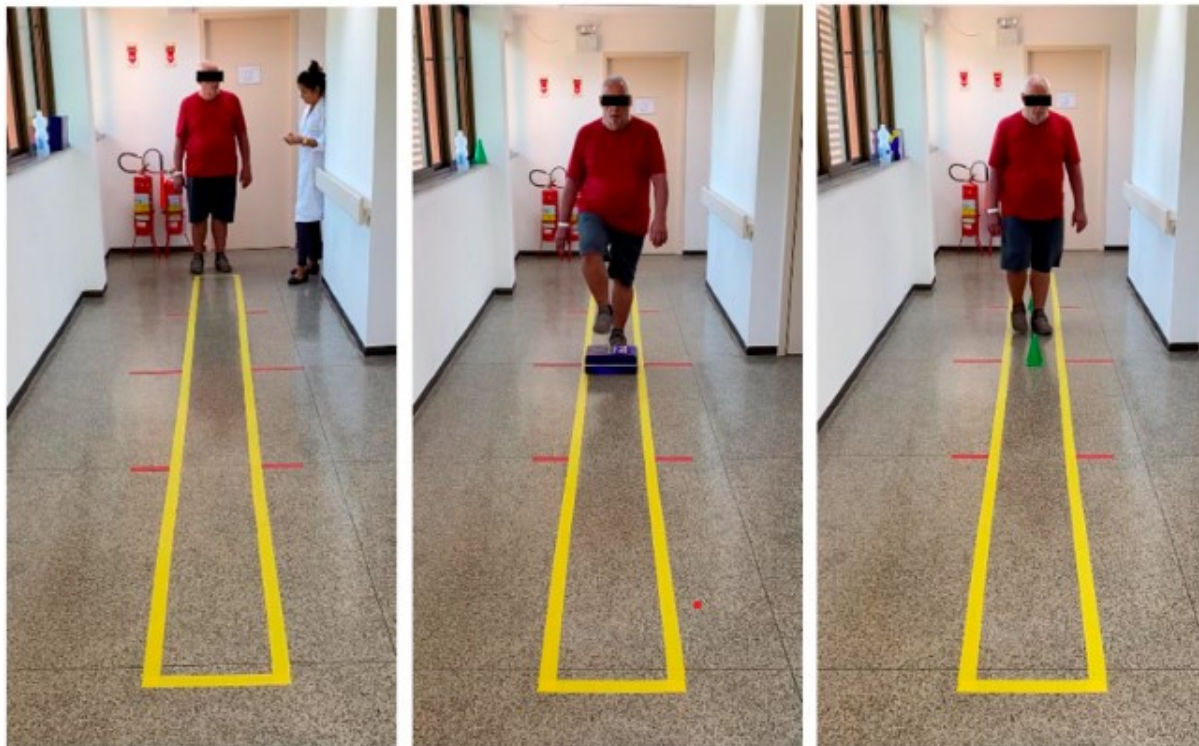
O Mini-Exame do Estado Mental avalia a cognição e a capacidade de compreensão do sujeito (FOLSTEIN, et al., 1975; ALMEIDA, 1998). O teste de caminhada de dez metros é uma medida da velocidade da marcha em metros por segundos (NASCIMENTO et al., 2012). A escala *Unified Parkinson's Disease Scale* subescala 3 (UPDRS III) (GOETZ et al., 2007) caracteriza os aspectos motores da doença de Parkinson e foi utilizada para a caracterização da amostra. A escala Hohen e Yahr (H&Y) faz o estadiamento da doença de Parkinson quanto a instabilidade postural e lateralidade do quadro e foi utilizada para critério de inclusão (POSTUMA et al., 2015; GOETZ et al., 2007). Por fim, caso o paciente esteja apto e tenha interesse em participar do estudo, ele lê e assina o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo II).

3.3.3 Avaliação

Na primeira fase do estudo, os pacientes foram submetidos a procedimentos de quantificação subjetiva e objetiva da marcha, cognição e humor (1) na sexta-feira da semana anterior ao início da intervenção; (2) 24 horas após a quarta sessão de tratamento; (3) uma e (4) quatro semanas após o final da intervenção. Foi feito então um período de lavagem da intervenção (8 semanas a partir da data da avaliação pós imediata), para evitar efeitos de carregamento. A segunda fase do estudo cruzado foi feita então seguindo a randomização e o mesmo sistema da primeira fase. Foram empregados os instrumentos de triagem e avaliação descritos a seguir.

3.3.3.1 Avaliação objetiva da marcha e locomoção funcional

Figura 8 – Avaliação da estabilidade dinâmica da marcha



Fonte: Laboratório de Eletroestimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL) projeto HD-tDCS periorbital

DGI - Dynamic Gait Index: O Índice Dinâmico de Marcha (DGI) foi desenvolvido por Shumway-Cook e Woollacott em 1991 para avaliar estabilidade dinâmica durante atividades de marcha em idosos e populações com doenças neurológicas. O DGI inclui itens como caminhada ao mudar a velocidade e girar a cabeça, marcha com giro, passar por cima e ao redor de obstáculos e subir escadas. Avalia não apenas a caminhada habitual em estado estacionário, mas também caminhada durante tarefas mais desafiadoras que envolvem áreas pré-frontais e mais cognitivas (SHUMWAY-COOK et al., 2013; TORCHIO et al., 2022).

Figura 9 – TUG - *Timed Up and Go Test*



Fonte: Laboratório de Eletroestimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL) projeto HD-tDCS periorbital

TUG - *Timed Up and Go Test*: foi desenvolvido por Podsiadlo e Richardson em 1991, baseado na versão denominada teste *Get-up and Go*, proposta por Mathias e colaboradores em 1986. Avalia a marcha funcional através da mensuração do tempo, em segundos e milissegundos, de levantar da cadeira caminhar três metros e sentar na cadeira de novo (MATHIAS et al., 1986; PODSIADLO; RICHARDSON, 1991).

6MWT - *Six Metre Walk Test*: o teste de caminhada de seis metros é uma medida de desempenho usada para avaliar a velocidade de caminhada em metros por segundo em uma curta distância (LAM et al., 2010).

3.3.3.2 Avaliação do equilíbrio estático e dinâmico

Figura 10 – BBS - *Berg Balance Scale*



Fonte: Laboratório de Eletroestimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL) projeto HD-tDCS periorbital

BBS - *Berg Balance Scale*: foi desenvolvida por Berg e colaboradores em 1991 e avalia o equilíbrio estático e dinâmico de diversas populações neurológicas. A escala de equilíbrio de Berg avalia o desempenho do equilíbrio funcional com base em 14 itens comuns na vida cotidiana. A pontuação máxima que pode ser alcançada é 56 e cada item possui uma escala ordinal de cinco alternativas variando de 0 a 4 pontos. A escala já foi traduzida para o português (MIYAMOTO et al., 2004; BERG et al., 1992).

3.3.3.3 Avaliação de aspectos de flutuação, discinesias

UPDRS IV - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) é uma avaliação abrangente de 50 perguntas sobre sintomas motores e não motores associados ao Parkinson. A

subescala IV tem 4 itens que avaliam a flutuação da medicação e as discinesias da doença de Parkinson (POSTUMA et al., 2015; LUO et al., 2021).

3.3.3.4 Avaliação da depressão

MADRS - *The Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale*: criada por Montgomery e Marie Asberg em 1979, é uma escala de 10 itens amplamente utilizada para avaliar a gravidade da depressão em ensaios clínicos e na prática clínica. Seu score varia de 0-60 pontos. Sujeitos com score menor ou igual a seis são classificados como sem depressão. A escala MADRS foi traduzida e validada para o português (FERNANDES et al., 2019; QUILTY et al., 2013; MONTGOMERY; ÅSBERG, 1979).

3.3.3.5 Avaliação da Reação à Estimulação e Escalas de Satisfação

CRQ – *Comfort Rating Questionnaire*- avalia os efeitos colaterais (dor, formigamento, queimação, fadiga, nervosismo, concentração perturbada, percepção visual perturbada, dor de cabeça) durante e imediatamente após a estimulação (pontuação somada) e desconforto geral em uma escala de 1-10 pontos que varia de “nada” (1) a “extremamente” (10). Além disso, a ocorrência de flashes de luz (fosfenos) e distúrbios do sono após estimulação foi digitalizada em uma questão dicotômica (PALM et al., 2014).

QSEp – Questionário de Satisfação da Estimulação do paciente – questionário com dez itens que avaliam aspectos da vida geral do sujeito e os efeitos da estimulação sobre seus sintomas segundo o próprio. Cada item varia de -3 a 3.

QSEa – Questionário de Satisfação da Estimulação do acompanhante – questionário com dez itens que avaliam aspectos da vida geral do sujeito e os efeitos da estimulação sobre seus sintomas segundo o seu acompanhante -3 a 3.

3.3.4 Intervenção

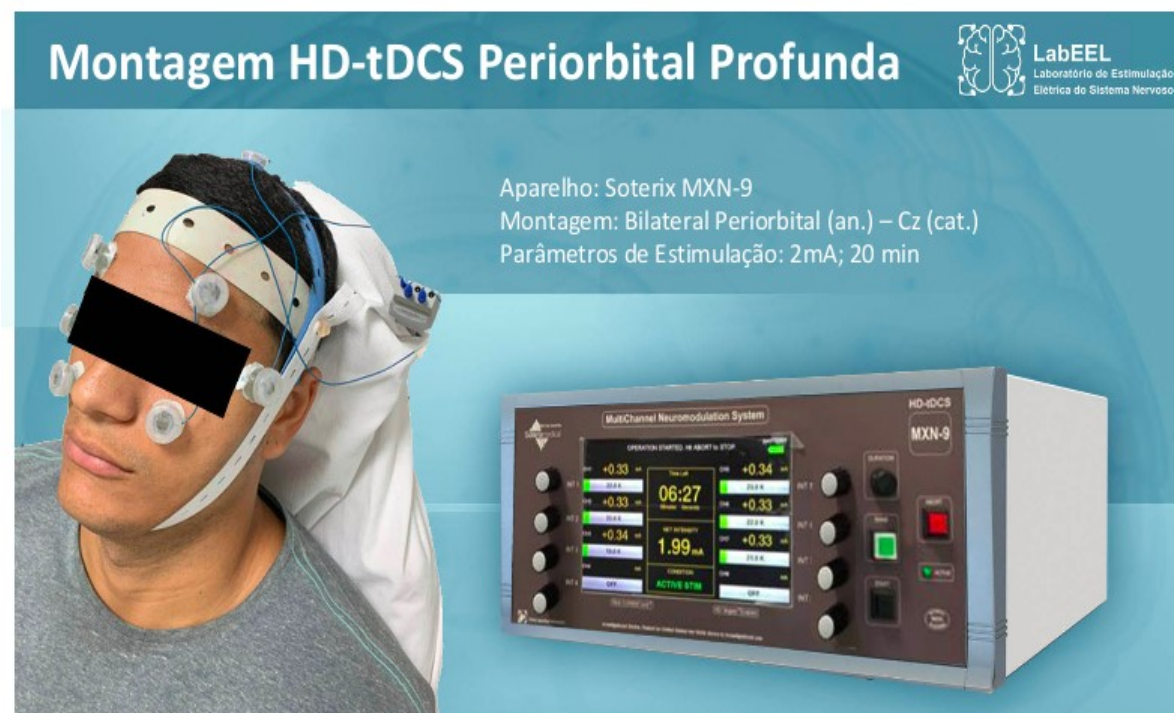
3.3.4.1 HD-tDCS periorbital

A corrente foi aplicada através de uma montagem de multieletrodos constando de eletrodos 7 de HD-tDCS com 1 cm de diâmetro (78,5 mm²). São empregados eletrodos de Ag-Cl sinterizado semelhantes aos utilizados nos eletrodos de EEG. A referência para a cabeça consistirá em 1 eletrodo dispostos sobre Cz do sistema de coordenadas 10/20 eletroencefalografia e de 6 eletrodos periorbitais. Dos eletrodos periorbitais, serão dispostos 3 de cada lado em torno dos olhos (um eletrodo acima, um na lateral e outro abaixo dos olhos). Foi utilizada uma faixa elástica para centralizar o eletrodo de Cz e cola de maquiagem para fixar os cases dos eletrodos da face.

Para o grupo ativo, será aplicada uma corrente catódica sobre Cz (visando neuromodulação inibitória no sítio de aplicação) – e nos eletrodos periorbitais será aplicada uma corrente anódica (visando neuromodulação excitatória no sítio de aplicação), com intensidade de 2mA durante 20 minutos. No grupo placebo, a corrente se eleva até 1mA durante 1 minuto e logo decresce por mais 1 minuto até 0Ma, assim permanecendo durante 20 minutos. Os eletrodos foram aplicados através de cases com tampas e estes foram fixados no rosto (periorbital) com cola de maquiagem. Essa montagem foi determinada de acordo com uma modelagem computacional para projetar o campo elétrico para o caudado desenvolvida por Datta e Caparelli-Dáquer em 2019. A duração da estimulação foi de 20 minutos.

Ao fim, a corrente novamente se eleva até 1mA e decai até 0mA durante 2 minutos (um para subida e outro para descida). O tratamento com HD-Tdcs foi aplicado através de um aparelho de estimulação cerebral transcraniana de baixa intensidade e corrente direta, carregado por baterias, da marca Soterix de 8 canais (Soterix Medical Inc, New York, NY, USA), modelo MXN9 HD-tDCS.

Figura 11 - Aparelho de HD-tDCS utilizado



Fonte: Laboratorio de Eletroestimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL) projeto HD-tDCS periorbital

3.3.4.2 Protocolo de tratamento

Os pacientes são atendidos individualmente em sala exclusivamente designada para pesquisa. Os atendimentos são realizados por pesquisadores previamente treinados, sob a supervisão do pesquisador responsável. Cada paciente receberá ao todo 8 sessões de HD-tDCS placebo ou experimental, conforme seu grupo de estimulação (1 sessão/dia X 4 dias X 2 semanas com intervalo de *washout* = 8 sessões- 4 experimental e 4 placebo).

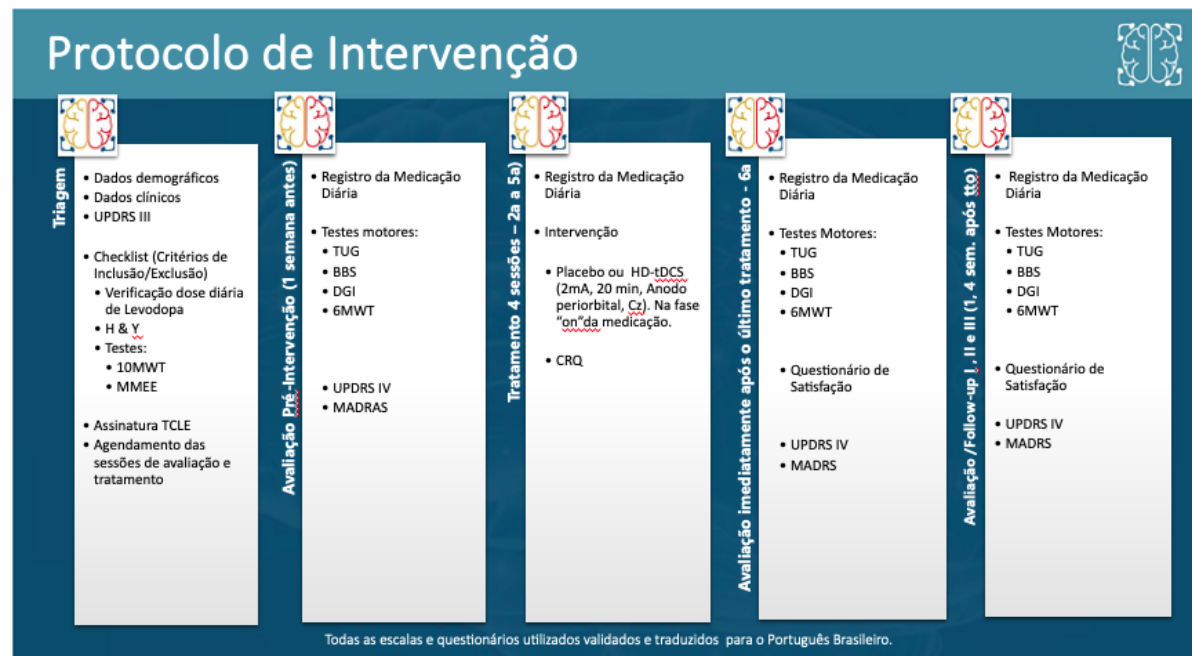
Antes do início de cada sessão de estimulação, todos os pacientes são perguntados sobre uso de qualquer medicação nas últimas 24 horas.

Quaisquer efeitos adversos durante e/ou após a estimulação são diariamente observados e documentados em questionário próprio para posterior análise.

Todos os testes foram realizados no estado “ON” da medicação, aproximadamente 1 hora após a ingestão dos medicamentos dopaminérgicos (Levodopa), para os pacientes com doença de Parkinson.

A figura XX mostra uma organização esquemática de cada etapa do estudo a partir da triagem até a última avaliação de seguimento.

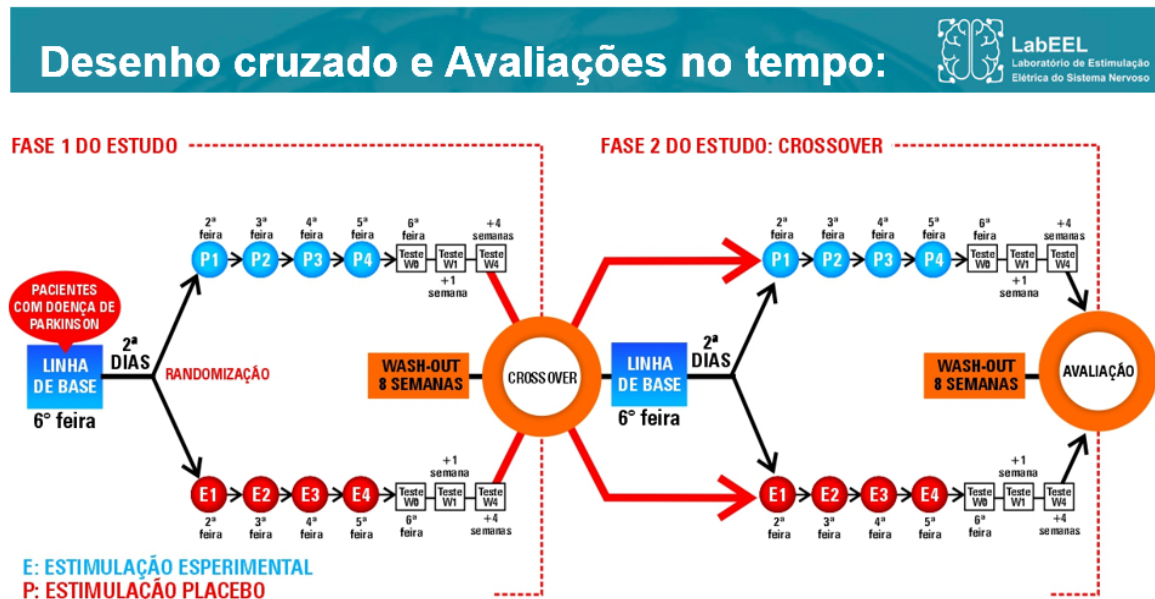
Figura 12 - Protocolo de intervenção



Legenda: UPDRS III (*Unified Parkinson's Disease Scale* subitens três e três); H & Y (Hoen e Yahr); 10MWT (*Ten Metre Walk Test*); MEEM (Mini exame do Estado Mental); TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido); TUG (*Timed Up and Go Test*); BBS (*Berg Balance Scale*); DGI (*Dynamic Gait Index*); 6MWT (*Six metre Walk Test*); UPDRS IV (*Unified Parkinson's Disease Scale* subescala quatro).

Fonte: Laboratório de Eletroestimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL) projeto HD-tDCS periorbital

Fluxograma 1 – Fluxograma do Cross-Over



Fonte: Laboratório de Eletroestimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL) projeto HD-tDCS periorbital

Os pacientes foram atendidos individualmente em sala exclusivamente designada para pesquisa. Cada paciente recebeu ao todo 4 sessões de HD-tDCS periorbital e 4 sessões de HD-tDCS periorbital placebo, tendo um washout de 8 semanas entre as intervenções (1 sessão/dia X 4 dias).

Figura 13 - Esquema de testagens do estudo



Fonte: Laboratório de Eletroestimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL) projeto HD-tDCS periorbital

4 ESTATÍSTICA

4.1 Análise estatística

A normalidade dos dados foi testada a partir do teste W de Shapiro-Wilk. O teste de esfericidade de Mauchly ou W de Mauchly foi realizado para validar a análise de variância de medidas repetidas (ANOVA). Todos estavam dentro dos parâmetros exigidos de $p > 0,05$.

A avaliação da tolerabilidade à estimulação foi feita através da frequência relativa onde os sintomas foram contabilizados através de porcentagem quando presentes.

Neste estudo as 4 medidas de desfecho motor foram: 6MWT, DGI, TUG e BBS e as medidas de desfecho clínico das flutuações motoras, de depressão e de percepção da estimulação do paciente foram UPDRS IV, QSE, CRQ e MADRS, respectivamente. Nelas empregamos índices de variação relativos à medida de linha de base (anterior ao tratamento), calculados a partir da fórmula geral $X/BL+X$, na qual “BL” representa a medida basal, e “X” as medidas subsequentes. Neste índice, valores iguais a 0,5 indicam ausência de mudança com relação à medida da linha de base, valores acima de 0,5 indicam aumento relativo à medida basal e valores abaixo de 0,5 indicam redução em relação à linha de base. Nos desfechos DGI, BBS 6MWT, QSEp, QSEa, o aumento significa melhora e nos desfechos do TUG, UPDRS IV e MADRS o aumento significa piora. De acordo com as avaliações realizadas, obtivemos 3 índices para o 6MWT, DGI, TUG e BBS (um inicial -iW0, um de médio prazo - iW1, e um de longo prazo- iW4), o mesmo foi feito para 2 dos desfechos clínico e de depressão da UPDRS IV e da MADRS.

Para o QSEp e QSEa, por não ter o valor do BL – no caso o primeiro questionário é feito após a estimulação em W0 e feita a comparação do início do tratamento (W0), da avaliação de médio prazo (W1) e do final em W4. Desta forma, foi feita a ANOVA e gráfico de linha para averiguar se havia diferença significativa entre os grupos (W0, W1 e W4 placebo e intervenção entre os indivíduos).

No grupo de indivíduos que foram submetidos às duas intervenções (experimental e placebo) de tratamento, com intervalo (*wash-out*), estudamos o efeito induzido por HD-tDCS periorbital experimental e placebo sobre os desfechos através de análises de variância (ANOVAs) de medidas repetidas de 2 vias, tendo como fatores “entre sujeitos” o tratamento (2 níveis) e os scores de 6MWT, DGI, TUG, BBS, UPDRS IV E MADRS (4 níveis). E

também os scores do QSEp e do QSEp (3 níveis), sendo o nível de significância para todos considerado $\alpha=0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Resultados individuais

A documentação de todas as medicações durante os estudos realizados com tDCS são de fundamental importância visto que múltiplas classes de medicação podem impactar o efeito de tDCS (MACLAREN et al., 2018; NITSCHKE et al., 2003). Por isso, além da documentação da medicação diária, este estudo também teve a preocupação de manter a janela de horário da medicação dopaminérgica (devido a sua vida curta) similar para todos os indivíduos. A estimulação e as testagens foram realizadas na fase on da medicação – a partir de uma hora após a ingestão da medicação até três horas após (LATTARI et al., 2017; NITSCHKE et al., 2003). Com relação a dosagem de Levodopa diária, cinco indivíduos (116,119,120,123 e 126) tinham dosagem até 600 mg diários, três indivíduos (114,121 e 122) tinham uma dosagem entre 600 e 1000mg e dois indivíduos (113 e 124) dosagem maior de 1500mg diários.

Pacientes com doença de Parkinson têm alta prevalência de hipertensão arterial. Isto ocorre tanto devido a alteração das funções autonômicas causadas pela doença quanto da redução da atividade física relacionada ao impacto que os sintomas motores têm sobre a qualidade de vida (TSUKAMOTO et al., 2013; FAHN, 2006). Neste estudo seis indivíduos eram hipertensivos e faziam uso de medicação anti-hipertensiva (113,116,119,122,123 e 126), e, desses, três pacientes faziam uso de Betabloqueadores (113 119 e 122). O uso de mais de uma medicação anti-hipertensiva e de betabloqueadores pode aumentar o risco de quedas.

Pacientes que sofrem de hipertensão arterial têm maior risco de quedas. O uso de mais de uma medicação hipertensiva causa uma tendência a hipotensão que pode levar a quedas. Desses indivíduos, dois (113 e 114) tiveram uma queda nos últimos seis meses antes do estudo (que se classifica como indivíduo com medo de cair). E um indivíduo teve uma queda dentro de casa (126) durante a primeira fase do estudo (experimental). Indivíduos com quedas prévias têm o tempo maior para caminhar e na negociação com o obstáculo como no caso dos testes DGI e 6MWT (TORCHIO et al., 2022; LAM et al., 2010).

Com relação ao perfil clínico dos indivíduos, um (126) tinha hepatite C e fazia uso de imunossupressor e corticoide. Dois indivíduos tinham hipotireoidismo e faziam reposição de hormônio T4 (113 e 114). Apenas um indivíduo tinha hipercolesterolemia e fazia uso de

sinvastatina (124). Dois tinham hiperplasia prostática benigna e faziam uso Dutam Savastina e Tadalafila (124) e de Mesilato de Doxazosina (120). Um paciente tinha lobociatalgia e dor crônica com indicação cirúrgica de dissectomia e por isso fazia uso de Tylex e Pregabalina (114). O mesmo paciente também sofria de hiperglicemia e fazia uso de Glifage (114). Todas estas são condições que podem afetar a marcha, níveis de fadiga e de motivação na doença de Parkinson (POSTUMA et al., 2015; FAHN, 2006).

Seis indivíduos precisaram modificar a medicação entre as duas fases do estudo. A modificação foi feita logo após do ultimo testagem da fase 1 do estudo (W4) – portanto todos os indivíduos estavam com a medicação mantida por no mínimo 30 dias antes de iniciar a segunda fase do estudo. Desses seis, um precisou modificar a dosagem de medicação antiparkinsoniana (114). Dois introduziram medicação nova para a doença de Parkinson sendo estas Risagilina (116) e Entacapona (122). Quanto à introdução de medicação para outras condições, um individuo iniciou o uso de Tylex (codeína + Paracetamol) e Pregabalina para dor lombar (114), um individuo (119) iniciou com Maxapram (inibidor seletivo da recaptação de serotonina), um individuo modificou a medicação para acidez gástrica (120) e um individuo (113) iniciou com melatonina para tratar a alteração do sono.

Quanto ao tempo de doença e níveis de flutuação da medicação, dois indivíduos tinham menos de cinco anos de DP (119 e 126). Quanto aos sintomas motores, cinco pacientes tinham tremor (119, 120, 121,123 e 124) e cinco instabilidade da marcha (113,114,116, 122 e 126). Na primeira fase do estudo, três indivíduos apresentaram discinesia (113, 114, 116 e 124). Dos dez indivíduos da amostra, apenas três trabalhavam (114,116 e 121); quatro (113,116,119 e 124) faziam exercícios regulares; e dois (113 e 123) faziam fisioterapia.

Com relação à ocorrência de congelamento, pode-se dizer que esta não tem uma relação direta com a neuroestimulação desta montagem. Como a montagem de HD-tDCS periorbital potencialmente projeta o campo elétrico para os gânglios da base e para as estruturas do encéfalo e o congelamento tem correlação com a alteração de outras áreas cerebrais como o córtex parietal posterior e o córtex occipital, os eventos de congelamento da amostra foram utilizados para caracterizar a amostra e avaliar os níveis de segurança durante os testes de marcha (MARQUEZ et al., 2022; MATAR et al., 2019).

Quadro 2 – Evolução dos Pacientes do Grupo 1 - Sham/Experimental (continua):

Pac Grupo 1	Clínica da doença de Parkinson e Histórico de Quedas.	Sham			Experimental		
		Medicação	Exercícios/ Fisioterapia	Resultados Status Funcional	Medicação	Exercícios/ Fisioterapia	Resultados Status Funcional
114	Discinesia (pescoço), distonia dolorosa (pé esquerdo). Congelamento para girar sem bloqueio em portais. Flutuação com dor nas mãos e na perna esquerda na fase off Queda 6 meses antes do estudo iniciar.	Prolopa BD 100/25mg, Prolopa HBS 100/25, Pisa 1,5mg, Azilect 1mg, Entacapona 200mg e Glifage XR 500 mg.	Não fazia exercício. Não fazia fisioterapia.	Melhora motora geral. Melhora do sono.	Introduziu Tylex e pregabalina	Iniciou hidro-ginástica Continuou sem fazer fisioterapia	Melhora motora geral maior. Melhora do seu desempenho no trabalho. Melhora no foco para a leitura. Melhora na utilização de eletroeletrônicos. Manteve a melhora do sono e melhorou do transtorno do sono REM.
116	Distonia dolorosa pé esquerdo. Flutuação com dor e câibra na panturrilha esquerda, pescoço e joelhos na fase off. Congelamento com pequenos passos em linha reta. Sem quedas.	Prolopa 100/25, Pramipexol e Losartana Potássica 50 mg.	Bicicleta 3X por semana. Não fazia fisioterapia	Melhora geral motora. Melhora do sono.	Introduziu Melisato de Risagilina (iMAOB)	Mantido	Melhora ainda maior dos sintomas motores gerais (tremor). Melhora da funcionalidade. Retorno ao trabalho. Melhora para realizar os serviços de casa. Maior foco. Melhora na utilização de dispositivos eletrônicos. Mantida a melhora do sono.

Quadro 2 – Evolução dos Pacientes do Grupo 1 - Sham/Experimental (continuação):

Pac Grupo 1	Clínica da doença de Parkinson e Histórico de Quedas.	Sham			Experimental		
		Medicação	Exercícios/ Fisioterapia	Resultados Status Funcional	Medicação	Exercícios/ Fisioterapia	Resultados Status Funcional
120	Sem discinesias. Congelamento no giro e no reto. Flutuação com disfagia e dor toracolombar na fase off. Sem quedas.	Prolopa BD 100/25 mg Pramipexol 0,25 mg Clonazepan 0,5 mg Duomo, Finasterina.	Não Fazia exercício. Não fazia fisioterapia.	Apetite melhor. Sono melhor.	Excluiu Pantoprazol e incluiu Divena (40mg).	Mantido	Melhora dos sintomas motores gerais (tremor). Melhora maior do apetite e aumento a abertura da boca. Melhora para utilizar os talheres. Manteve a melhora do sono e redução do transtorno do sono REM
121	Discinesia (no pescoço), distonia dolorosa (no pé direito). Congelamento no reto. Flutuação com dor nas pernas na fase off. Sem quedas.	Prolopa 100/25 mg e Pramipexol 0,125mg.	Não fazia exercício. Não fazia fisioterapia	Melhora motora geral. Melhora da coordenação fina para utilizar talheres. Melhora do sono.	Mantida.	Mantido	Melhora ainda maior dos sintomas motores gerais (tremor). Melhora ainda maior para usar talheres. Melhora no trabalho. Melhora na utilização de dispositivos eletrônicos. Mantida a melhora do sono.

Quadro 2 – Evolução dos Pacientes do Grupo 1 - Sham/Experimental (conclusão):

Pac Grupo 1	Clínica da doença de Parkinson e Histórico de Quedas.	Sham			Experimental		
		Medicação	Exercícios/ Fisioterapia	Resultados Status Funcional	Medicação	Exercícios/ Fisioterapia	Resultados Status Funcional
122	Discinesia (nas pernas), distonia dolorosa (nos pés). Congelamen- to no reto. Flutuação com dor nas pernas na fase off. Sem quedas.	Prolopa 200/50, Mantidam 100mg. Hidroclorotia- zida 50mg, Atenolol 50mg e 12,5 Losartana.	Não Fazia exercício. Não fazia fisioterapia.	Melhora motora geral. Melhora para interagir com outras pessoas. Melhora do sono.	Introduziu Entacapo- na.	Mantido.	Sintomas motores melhoraram mais. Melhora na utilização dos talheres. Manteve a melhora na interação social. Melhora para atividades funcionais. Manteve a melhora do sono.
123	Discinesia (nas pernas), distonia dolorosa (nas mãos e nos pés). Congelamen- to no reto e no giro. Flutuação com dor nas pernas na fase off. Sem quedas	Prolopa 100/25, Akineton 25mg, Hidroclorotiazida 25m e Maleatoato de Inalapril 10mg.	Ginástica 1X por semana. Fisioterapia 1X por semana.	Melhora geral motora. Melhora no trabalho. Melhora na capacidade de usar talheres. Melhora do sono.	Mantida	Parou a ginástica e a fisioterapia.	Maior melhora motora. Melhora no trabalho. Maior melhora para usar talheres. Melhora para as atividades funcionais. Melhora para cuidar da casa. Melhora do foco para leitura. Melhora do sono.

Fonte: Elaboração do próprio autor.

Quadro 3 – Evolução dos Pacientes do Grupo 2 - Experimental/Sham (continua):

Pac Grupo 2	Clínica da doença de Parkinson e Histórico de Quedas.	Sham			Experimental		
		Medicação	Exercícios/ Fisioterapia	Resultados Status Funcional	Medicação	Exercícios/ Fisioterapia	Resultados Status Funcional
113	Discinesia (Tronco e pescoço), sem distonia dolorosa. Congelamento para girar sem bloqueio em portais. Flutuação com dor ombro direito na fase off. Queda 6 meses antes de começar o estudo.	Prolopa DR 200/50mg Puran T4 65,4 mg Contam 200mg.	Pilates 3X por semana. Fisioterapia 1X por semana.	Melhora motora geral. Melhora para interagir com outras pessoas. Melhora para comer usando talheres.	Introduziu melatonina.	Exercício mantido. Fisioterapia mantida.	Mantida a melhora motora geral. Mantida a melhora para interagir com outras pessoas. Mantida a melhora para comer usando talheres.
119	Discinesia (perna esquerda), distonia dolorosa (pé esquerdo). Flutuação com dor e câibra na perna na fase off Congelamento no giro. Sem quedas	Prolopa 100/25 3x por dia, astovastatina, cálcio, atenolol 25, assert 100mg e bromazepam 3mg.	Hidroginástica 3X semana. Não fazia fisioterapia.	Melhora dos sintomas motores na fase on. Melhora do apetite. Melhora da concentração Melhora do sono.	Mantida	Mantido	Manteve a melhora dos sintomas motores na fase on. Manteve a melhora do apetite. Manteve a melhora da concentração Manteve a melhora do sono.

Quadro 3 – Evolução dos Pacientes do Grupo 2 Experimental/Sham (conclusão):

Pac Grupo 2	Clínica da doença de Parkinson e Histórico de Quedas.	Sham			Experimental		
		Medicação	Exercícios/ Fisioterapia	Resultados Status Funcional	Medicação	Exercícios/ Fisioterapia	Resultados Status Funcional
124	Discinesia (perna direita), distonia dolorosa (pés). Flutuação com dor no joelho direito na fase off. Congelamen to no reto e no giro. Sem quedas.	Prolopa 200/50mg, Entacapon 200mg, Pramipexol 1mg, Dutam, Savastina 40mg, Tadalafila 5mg.	Não faz exercício. Não faz fisioterapia.	Melhora motora geral. Melhora do foco. Melhora do apetite. Melhora para alimentação com o garfo. Melhora no trabalho. Melhora para comer usando talheres.	Mantida	Mantido	Manteve a melhora motora geral. Manteve a melhora do foco. Manteve a melhora do apetite. Mantida a melhora para comer usando talheres. Manteve a melhora no trabalho.
126	Discinesia na perna esquerda. Sem distonia. Flutuação com dor no joelho direito na fase off. Sem Congela- mento. Sem quedas.	Prolopa 100/25 mg, Prednisona, Azatioprina 50mg e Losartana de 50mg.	Não fazia exercício. Não fazia fisioterapia	Melhora motora geral. Melhora do apetite. Melhora da funcionali- dade. Melhora para realizar as atividades de casa.	Mantida.	Mantido	Manteve a melhora motora geral. Manteve a melhora do apetite. Manteve a melhora da funcionalida de. Manteve a melhora para realiza as atividades de casa.

Fonte: Elaboração do próprio autor.

Quanto aos resultados finais do trabalho, quando relacionados aos resultados de qualidade de vida relatados pelos pacientes (Quadros XX e YY), pode-se dizer que tivemos alguns pontos positivos no final do estudo: dez (todos) relataram melhora geral dos sintomas motores, quatro (114,116, 121 e 124) relataram melhor desempenho no trabalho, seis (113,120, 121, 122, 123 e 124) relataram melhor capacidade para utilizar talheres, cinco (116, 121, 122, 123 e 126) relataram melhora nas atividades de vida diária como se vestir e tomar banho, três (116, 123, 126) relataram melhora na capacidade de cuidar da casa, quatro (114, 116, 121 e 123) relataram melhora na utilização de eletroeletrônicos, cinco (114,116,119, 123 e 124) relataram mais foco e concentração durante a leitura, cinco (113, 116, 121, 122 e 123) relataram maior capacidade de interagir com outras pessoas, cinco (116, 119, 120, 124 e 126) relataram se alimentar melhor e seis (114,119, 120, 121, 122 e 123) relataram um sono melhor.

Ao observar de forma mais detalhada o relato de satisfação dos indivíduos, foi constatado que os três indivíduos que trabalhavam fora tiveram melhora no trabalho (114,116 e 121). O paciente 116 tinha muita flutuação durante o dia e no final do estudo melhorou e pôde retornar ao trabalho de forma presencial. Os indivíduos que cuidavam da casa relataram melhora para desempenhar esta função (114, 116, 121 e 123), sendo que o paciente 121 não varria a casa há muito tempo por conta do tremor. Este último teve uma melhora importante do tremor durante o estudo. Como resultado, é importante ressaltar que todos os indivíduos observaram alguma melhora dos seus sintomas motores e de uma forma geral os indivíduos que iniciaram o estudo com a estimulação experimental, mantiveram a melhora adquirida na primeira fase do estudo até o fim do estudo. Assim pode-se dizer que o estudo trouxe benefícios aos indivíduos e possivelmente a estimulação experimental proporcionou melhora funcional em maior grau segundo o relato qualitativo dos indivíduos.

Com relação à marcha funcional onde o indivíduo precisava levantar da cadeira, caminhar e modificar a direção avaliado pelo TUG, não foi possível observar resultados homogêneos no grupo 2 (que iniciou com o tratamento experimental). Possivelmente um fator foi a presença de congelamento nos indivíduos em alguns dias de testagem. O congelamento tem uma resposta muito boa ao tratamento com levodopa nos primeiros anos (FAHN,2006). Com o uso prolongado da medicação (mais de cinco anos), esta resposta do congelamento à levodopa torna-se irregular. Como a maioria dos indivíduos tinha congelamento associado a mais de cinco anos de medicação dopaminérgica, o congelamento ocorria de forma imprevisível e quando estava presente no dia da testagem do TUG influenciou também os resultados deste teste.

Do grupo que iniciou o estudo com intervenção na avaliação do pós de longo termo (W4) a maioria manteve clínica similar e o 126 melhorou bastante das discinesias. Do grupo que iniciou o estudo com intervenção, a metade terminou melhor (119 e 126) e a metade finalizou o estudo com a clínica similar (113 e 124). Do grupo que iniciou com placebo, quando foi avaliada a estimulação experimental e, comparada a linha de base (2BL) com o estudo com intervenção na avaliação de pós de longo termo (2W4), a maioria manteve clínica similar. Deste grupo todos melhoraram a clínica no final do estudo em relação ao início. A única exceção foi o indivíduo 114 que abriu um quadro de lombociatalgia piorando os níveis de dor na fase off da medicação.

Um dos sintomas do Parkinson é a depressão e muitos pacientes apresentam este sintoma. Oito indivíduos iniciaram o estudo com níveis de depressão de leve a moderado (com exceção apenas do 123 e 124), avaliados pela escala MADRS. Do grupo que iniciou o estudo com intervenção todos terminaram com níveis similares. Com exceção do indivíduo 126 que teve uma melhora grande. Esta paciente estava com muita dor no joelho quando entrou no estudo e foi melhorando, o que pode ter influenciado os níveis de depressão. Já do grupo que iniciou com placebo, metade melhorou e metade terminou com níveis similares.

Quando comparado o início com o final do estudo, o grupo que iniciou com a estimulação experimental e fez a estimulação placebo na segunda fase mostrou uma pequena melhora no tempo da marcha, avaliado pelo 6MWT, com relação ao grupo que iniciou com placebo na última avaliação do estudo. Resultados similares ocorreram também na negociação com o obstáculo e no equilíbrio o avaliados pelo DGI e BBS. Assim, pode-se dizer que teve interação entre as medidas repetidas de testagem e a estimulação experimental no sentido de potencializar o efeito de melhora da marcha e do equilíbrio deste grupo – não do grupo que iniciou com estimulação placebo.

5.2 Resultados gerais

À época do recrutamento dos sujeitos, 105 pacientes estavam sendo acompanhados no ambulatório de síndrome de desordem do movimento na neurologia, dos quais 44 com diagnóstico de doença de Parkinson possuíam mais de 40 anos e com dose diária de levodopa acima ou igual a 200mg – portanto, eram elegíveis para nosso estudo. Outros 2 contataram

por livre demanda através de cartazes e postagem em grupos de doença de Parkinson em mídias sociais.

Os pacientes com idade inferior a 40 anos foram excluídos para evitar fatores que podem confundir, pois possuem características clínicas diferentes, o que poderia tornar o desfecho menos confiável (SIMON et al., 2019). Soma-se a este grupo 2 pacientes que foram contatados através de grupo de Parkinson pelo Facebook.

Dentre os 46 pacientes acima de 40 anos, 7 não atenderam aos critérios de inclusão. Dos restantes, 19 residiam fora da região metropolitana, não sendo possível o recrutamento devido à necessidade de comparecimento ao local do estudo 4 vezes por 1 semana em dois momentos do estudo e mais testagens 1 vez por semana totalizando 17 visitas no período de 3 meses.

Dos 14 sujeitos restantes, 14 concordaram em participar do estudo, foram recrutados e alocados de forma aleatória nos grupos de intervenção. Trata-se, portanto, em parte de uma amostra de conveniência e em parte livre demanda.

Dos pacientes selecionados, 4 eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino, com idades variando entre 46 e 77 anos. O estadiamento do Hoehn & Yahr do grupo selecionado entre 2 e 2,5 foram então classificados com doença de Parkinson leve (Quadro 1)

Informações detalhadas, incluindo o estadiamento da doença de Parkinson, medida através do Hoehn & Yahr, e dose de Levodopa diária (LEED em mg/dia) em uso no momento do estudo, estão relacionados no Quadro 2, a seguir:

Quadro 4 – Dados demográficos dos participantes que completaram o estudo

CodPAC	Sexo	Idade	Estado Civil	Escolaridade	H & Y	UPDRS III	LEED	MEEM	LADO	Anos DP
PD 113	F	74	Viúva	Ensino superior	2	32	1543,33	29	DIREITO	12
PD 114	F	59	Casada	Fundamental Incompleto	2	28	638,33	26	ESQUERDO	9
PD 116	M	54	Casado	Fundamental Incompleto	2,5	32	554,00	24	ESQUERDO	10
PD 119	F	64	Viúva	Ensino Médio Completo	2	29	300,00	26	ESQUERDO	3
PD 120	M	77	Casado	Fundamental Incompleto	2	31	454,00	26	DIREITO	8
PD 121	F	46	Solteira	Pós-Graduação	2	28	710,00	27	ESQUERDO	11
PD 122	F	52	Divorciada	Fundamental Incompleto	2,5	28	1000,00	30	ESQUERDO	8
PD 123	F	48	Solteira	Fundamental Completo	2	34	400,00	25	ESQUERDO	6
PD 124	M	64	Casado	Superior Completo	2	30	1543,33	24	DIREITO	13
PD 126	F	63	Divorciada	Ensino Médio Incompleto	2	25	300	23	DIREITO	4

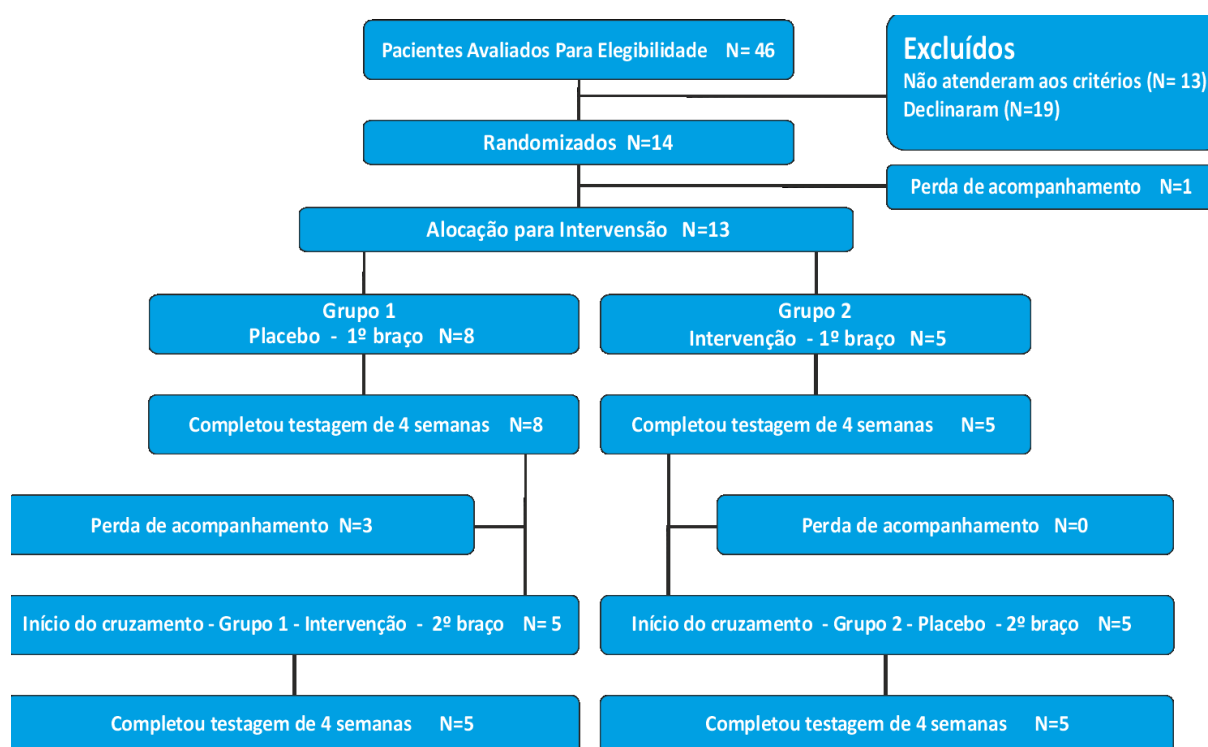
Legenda: CodPac: código do paciente; H & Y: escala de estadiamento Hoehn & Yahr; LEED: dose diária equivalente de levodopa em miligramas por dia; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; UPDRS III: *United Parkinson's Disease Rating Scale*; LADO: lado de abertura do quadro; Anos DP: anos de diagnóstico de doença de Parkinson.

Dos 14 sujeitos que entraram no estudo e foram randomizados, 1 desistiu após a linha de base. Então, 13 foram alocados conforme a randomização. Dos 13 sujeitos, 3 desistiram após concluir o primeiro braço da pesquisa. Desses, 2 desistiram porque tinham dificuldade para vir – ambos não tinham acompanhante disponível – 1 desistiu porque teve osteoartrite do joelho, o que abriu um quadro de dor aguda.

Dentre os sujeitos que completaram o primeiro ciclo de intervenção (13 sujeitos), apenas dez retornaram para o segundo braço após oito semanas. Os três sujeitos que não retornaram eram do grupo placebo.

Em relação aos dez sujeitos que retornaram, 5 iniciaram o estudo no grupo placebo e 5 iniciaram no grupo intervenção. Todos os 3 sujeitos que não retornaram para o segundo braço, iniciaram o estudo no grupo placebo (Fluxograma 2).

Fluxograma 2 – Recrutamento e Alocação



5.3 Resultados de reação à estimulação

O tratamento foi bem tolerado por todos os pacientes. Todos eles reportaram sensação de formigamento no couro cabeludo nos segundos iniciais do tratamento, com interrupção

desse sintoma logo após. Os sujeitos apresentaram efeitos adversos leves de queimação e coceira, mas não apresentaram efeitos adversos graves. O quadro 4 abaixo mostra a frequência relativa do CRQ (*Comfort Rating Questionnaire*).

Quadro 5 – Frequência Relativa do CRQ

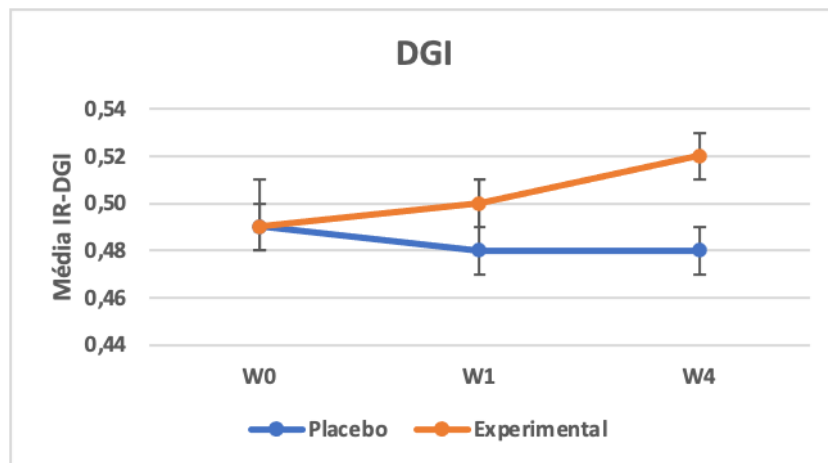
SINTOMAS	Indivíduos sintomático					
	ATIVOS			Placebo		
	FR %	Média	DP	FR%	Média	DP
DURANTE ESTIMULAÇÃO						
Dor	10	1,1	0,4	20	1,4	1
Formigamento	80	3,1	1,8	70	2,7	1,9
Queimação	80	2,4	1,6	90	2,7	1,2
Fadiga	-	1,0	0,1	-	1	-
Nervosismo	10	1,1	0,2	20	1,2	0,3
Dificuldade de Concentração	-	1	-	-	1	-
Distúrbio da Percepção Visual	-	1	-	10	1,2	0,6
Cefaléia	20	1,6	1,6	10	1,2	0,6
APÓS ESTIMULAÇÃO						
Dor	-	1	-	-	1	-
Formigamento	10	1,1	0,3	-	1	-
Queimação	10	1,1	0,3	-	1	-
Fadiga	-	1	-	-	1	-
Nervosismo	-	1	-	-	1	-
Dificuldade de Concentração	-	1	-	-	1	-
Distúrbio da Percepção Visual	-	1	-	-	1	-
Cefaléia	10	1,5	1,5	-	1	-
ESTIMULAÇÃO DESCONFORTÁVEL						
Clarão durante/após estimulação	10	0,9	0,1	10	1	1
Distúrbio no sono após estimulação	40	0,8	0,2	50	0,8	0,3

5.4 Resultados motores

DGI – Índice de resposta

O resultado da ANOVA de medidas repetidas indicou que não houve diferença estatisticamente significativa entre a intervenção experimental utilizada e o Placebo, avaliados pelo índice de resposta (IR) DGI (HD-tDCS Placebo x HD-tDCS Experimental) ($F(1)= 2,41$; $p=0,16$). Com base nos gráficos, observa-se tendência não significativa de melhora na pontuação do teste no grupo experimental.

Gráfico 1 – DGI



Legenda: Resultado da ANOVA de medidas repetidas para IR- DGI Placebo x Experimental ($F(1)= 2,41$; $p=0,16$).

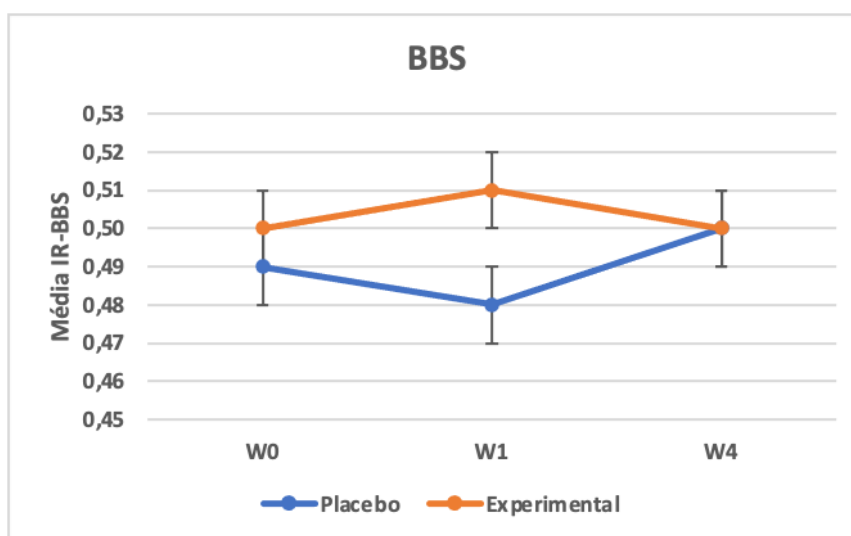
Tabela 1 – Estatística descritiva DGI

DGI	Média	Erro Padrão	N
ShPos10	0,49	0,02	10
ShW110	0,48	0,03	10
ShW410	0,48	0,00	10
ExpPos10	0,49	0,00	10
ExpW110	0,50	0,01	10
ExpW410	0,52	0,01	10

BBS – Índice de resposta

O resultado da ANOVA de medidas repetidas indicou que não houve diferença estatisticamente significativa entre a intervenção experimental utilizada e o placebo (entre os grupos), avaliados pelo índice de resposta (IR) BBS (HD-tDCS Placebo x HD-tDCS Experimental) ($F(1) = 1,47$; $p=0,26$). Com base nos gráficos, observa-se tendência não significativa de melhora na pontuação do teste no grupo experimental.

Gráfico 2 – BBS



Legenda: Resultado da ANOVA de medidas repetidas para IR- BBS Placebo x Experimental ($F(1)= 1,47$; $p=0,26$).

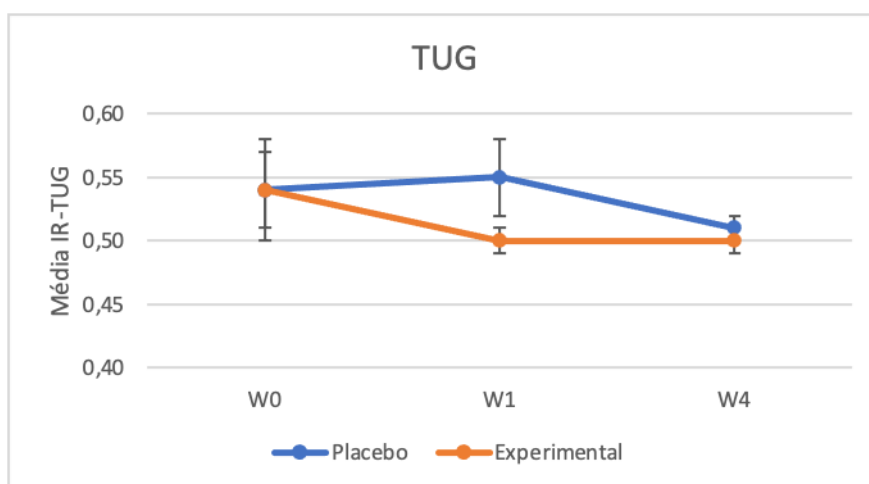
Tabela 2 – Estatística descritiva BBS

BBS	Média	Erro Padrão	N
ShPos10	0,49	0,01	10
ShW110	0,48	0,00	10
ShW410	0,50	0,00	10
ExpPos10	0,50	0,00	10
ExpW110	0,51	0,01	10
ExpW410	0,50	0,00	10

TUG - Índice de resposta

O resultado da ANOVA de medidas repetidas indicou que não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimental e placebo, avaliados pelo índice de resposta (IR) TUG (HD-tDCS Placebo x HD-tDCS Experimental) ($F(1)= 0,96$; $p=0,35$). Com base nos gráficos, observa-se tendência não significativa de melhora no tempo do teste no grupo experimental.

Gráfico 3 – TUG



Legenda: Resultado da ANOVA de medidas repetidas para IR - TUG Experimental x Placebo ($F(1)= 0,96$; $p=0,35$)

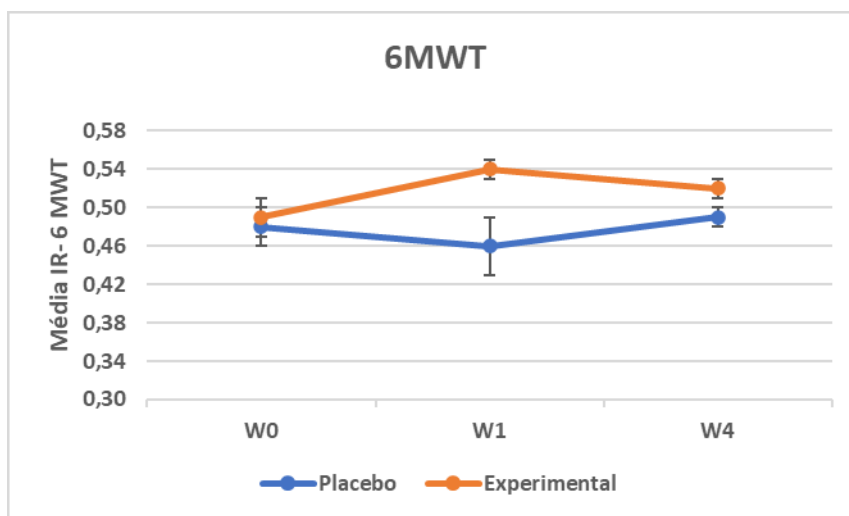
Tabela 3 - Estatística descritiva TUG

TUG	Média	Erro Padrão	N
ShPos10	0,54	0,03	10
ShW110	0,55	0,03	10
ShW410	0,51	0,01	10
ExpPos10	0,54	0,04	10
ExpW110	0,50	0,01	10
ExpW410	0,50	0,01	10

6MWT - Índice de resposta

O resultado da ANOVA de medidas repetidas indicou que não houve diferença significativa entre a intervenção experimental e o Placebo, avaliados pelo índice de resposta (IR) - 6MWT Placebo x Experimental ($F(1)= 10,4$; $p=0,11$). Com base nos gráficos, observa-se tendência não significativa de melhora na velocidade do teste no grupo experimental.

Gráfico 4 - 6MWT



Legenda: Resultado da ANOVA de medidas repetidas par 6 MWT Intervenção x 6MWT ($F(1)= 10,4$; $p=0,11$).

Tabela 4 - Estatística descritiva 6MWT

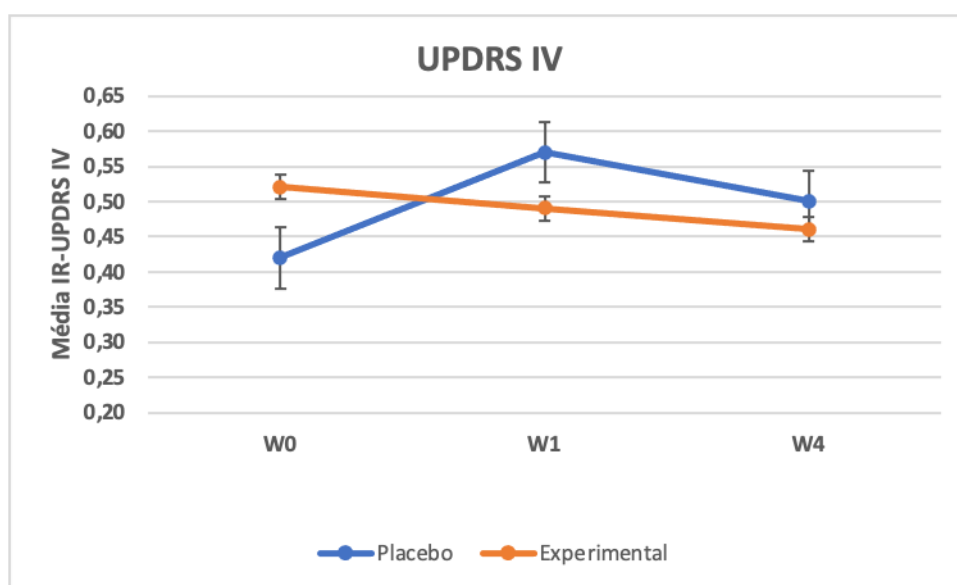
6MWT	Média	Erro Padrão	N
ShPos10	0,48	0,02	10
ShW110	0,46	0,02	10
ShW410	0,49	0,01	10
ExpPos10	0,49	0,02	10
ExpW110	0,54	0,01	10
ExpW410	0,52	0,01	10

5.5 Resultado da escala de discinesia e flutuação motora clínicos

UPDRS IV - Índice de resposta

O resultado da ANOVA de medidas repetidas indicou que a intervenção experimental comparada com a intervenção Placebo não teve efeito estatisticamente significativo ao longo do tratamento, avaliada pelo índice de resposta (IR) UPDRS IV (HD-tDCS Placebo x HD-tDCS Experimental) ($F(1)= 0,17$; $p=0,90$). Com base nos gráficos, observa-se tendência não significativa de melhora na score do teste no grupo experimental.

Gráfico 5 – UPDRS IV



Legenda: Resultado da ANOVA de medidas repetidas para IR- UPDRS IV Experimental x Placebo ($F(1)= 0,17$; $p=0,90$).

Tabela 5 - Estatística Descritiva UPDRS IV

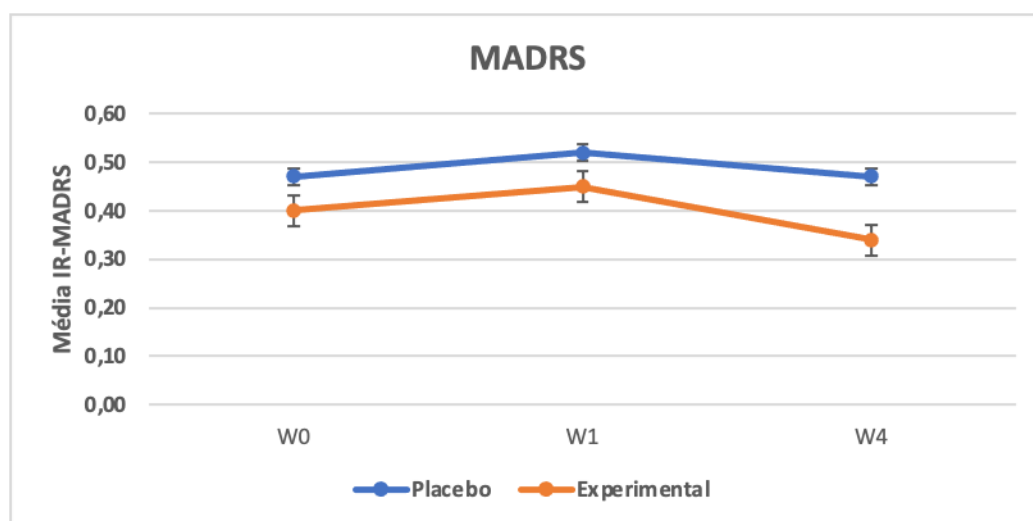
UPDRS IV	Média	Erro Padrão	N
ShPos10	0,42	0,12	10
ShW110	0,57	0,07	10
ShW410	0,50	0,09	10
ExpPos10	0,52	0,04	10
ExpW110	0,49	0,03	10
ExpW410	0,46	0,04	10

5.6 Resultado da escala de depressão

MADRS - Índice de resposta

O resultado da ANOVA de medidas repetidas indicou que a intervenção experimental utilizada apresentou diferença estatisticamente significativa em comparação ao placebo sobre a escala de depressão (onde menores valores indicam melhora), avaliada pelo índice de resposta (IR) MADRS (HD-tDCS Placebo x HD-tDCS Experimental) ($F(1)= 8,32$; $p=0,02$). Analisando os tratamentos separadamente, com base no gráfico o IR - MADRS Experimental apresentou diminuição no índice, indicando melhora em relação a linha de base e o IR-MADRS Placebo não apresentou mudança no índice avaliado pelo IR-MADRS Experimental ($t(9)= 0,71$ $p=0,95$). O Placebo não apresentou mudança no índice avaliado pelo (IR) MADRS - Placebo ($t(9)= -1,11$, $p=0,91$).

Gráfico 6 – MADRS



Legenda: Resultado da ANOVA de medidas repetidas para IR- DGI Experimental x Placebo ($F(1)= 8,32$; $p=0,02$).

Tabela 6 - Estatística descritiva MADRS

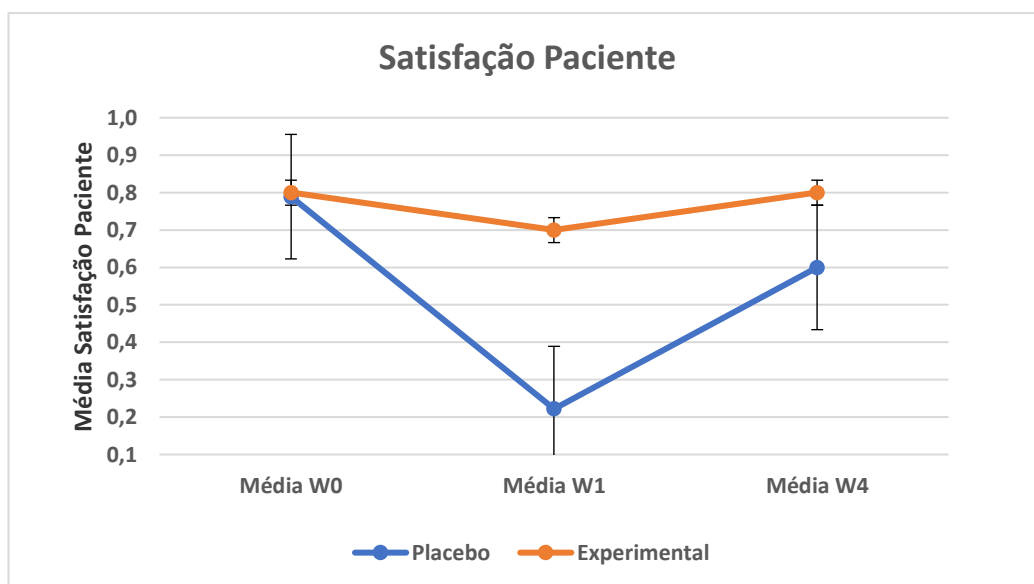
MADRS	Média	Erro Padrão	N
ShPos10	0,47	0,09	9
ShW110	0,52	0,07	9
ShW410	0,47	0,10	9
ExpPos10	0,40	0,09	9
ExpW110	0,45	0,09	9
ExpW410	0,34	0,09	9

5.7 Resultados de percepção do paciente

Satisfação do paciente

Na ANOVA não houve diferença entre os grupos. Com base nos gráficos, observa-se tendência não significativa de melhora na pontuação do teste no grupo experimental.

Gráfico 7 – Satisfação do paciente

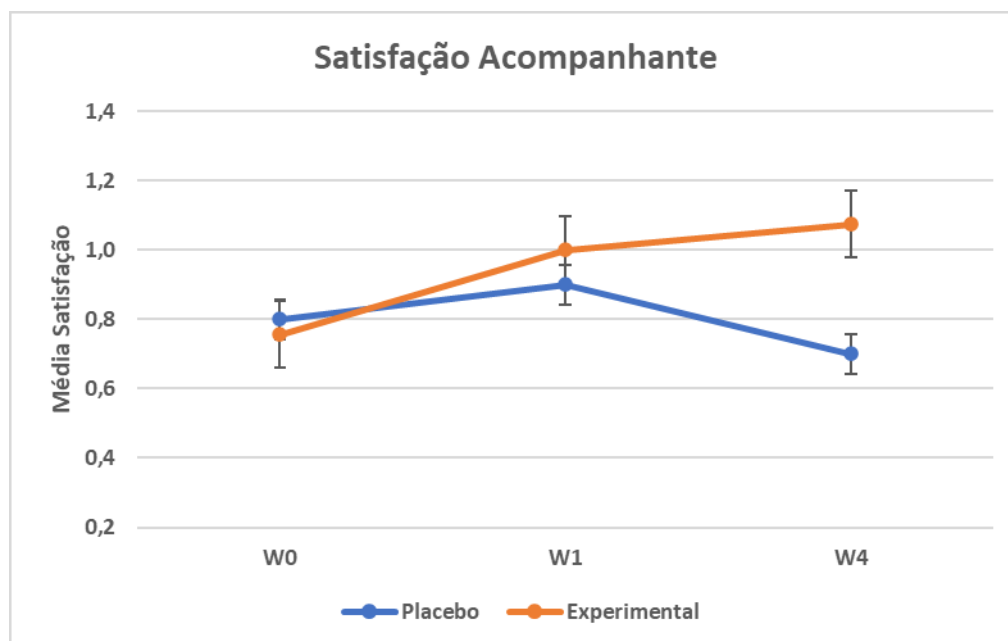


Legenda: Resultado da ANOVA de medidas repetidas para IR- Satisfação Paciente experimental x placebo ($F(1)= 0,71$; $p=0,42$).

Satisfação do acompanhante

Na ANOVA não houve diferença entre os grupos. Com base nos gráficos, observa-se tendência não significativa de melhora na pontuação após 4 semanas no questionário no grupo experimental.

Gráfico 8 – Satisfação do acompanhante



Legenda: Resultado da ANOVA de medidas repetidas para IR- Satisfação do Acompanhante Experimental x Placebo ($F(1) = 3,56$; $p = 0,09$)

5.8 Resultados de efeito de sequência

O efeito de sequência foi realizado como covariante para todos os testes tendo como resultado: DGI ($F(1) = 5,76$; $p = 0,04$), MADRS ($F(1) = 6,83$; $p = 0,03$), 6MWT ($F(1) = 3,71$; $p = 0,90$), TUG ($F(1) = 0,75$; $p = 0,41$), BBS ($F(1) = 1,24$; $p = 0,30$) e UPDRS IV ($F(1) = 0,42$; $p = 0,53$) Houve efeito de sequência para MADRS e Para o DGI.

6 DISCUSSÃO

Com base nos dados do estudo foi observado que os pacientes alocados no grupo de randomização que iniciou a primeira fase do estudo com a estimulação com HD-tDCS periorbital experimental, obtiveram maior índice de retorno para o segundo fase de tratamento comparado com os pacientes que iniciaram com HD-tDCS periorbital placebo. Tal fato nos faz questionar se a estimulação experimental seria capaz de melhorar sintomas de marcha ou humor mais do que a estimulação placebo, motivando os pacientes a retornar e repetir o tratamento. Podemos perceber também que, em relação à gravidade da doença, o grupo de pacientes que não retornou para o segundo ciclo era semelhante ao grupo que completou as duas etapas propostas.

Além da maior taxa de retorno, a intervenção experimental também mostrou melhora de desfecho de depressão e tendência de melhora da marcha cognitiva - com tarefas. Como se sabe sintomas de depressão causam redução da mobilidade e estão relacionados a histórico de fadiga e quedas na DP. Soma-se a este fator, a deficiência de negociação com o obstáculo e da marcha com tarefas relacionadas ao medo de quedas na DP, um outro problema que aumenta o risco de quedas. O tratamento da marcha cognitiva e da motivação são atualmente um dos principais desafios no manejo de pacientes com DP (WUEHR et al., 2020; TIBAR et al., 2018). Nosso estudo mostrou melhora no DGI – apesar de não significativa, pode sugerir a investigação com uma amostra maior. Estes resultados vão em direção aos achados de Lattari e colaboradores (2017). Na caminhada mais ecológica, que ocorre em situações cotidianas, a motivação é fundamental para uma funcionalidade independente (POURGHAYOOMI et al., 2020; LATTARI et al., 2017).

Somando-se a possibilidade da tDCS melhorar desfechos de marcha e de depressão na DP, a tDCS também tem uma boa associação com a medicação dopaminérgica. Isto mostra que a tDCS pode ser utilizada como coadjuvante no tratamento de sintomas da DP quando associada a medicamentos já consagrados, pois não há interação da técnica com drogas sistêmicas (BENNINGER et al., 2010; NITSCHKE et al., 2008). É uma técnica indolor que pode causar, como principais efeitos adversos, formigamento e sensação de queimação de intensidade baixa (BIKSON et al., 2016; KESSLER et al., 2012). Em nosso estudo a ocorrência de efeitos adversos foi similar a de outros estudos com intervenção com tDCS ficando na faixa de 80% de pacientes que os apresentaram reações adversas leves neste estudo, que são comuns no uso da técnica. O tratamento com tDCS possui muitas vantagens

no manejo dos sintomas clínicos, como baixo custo, uma vez que não há custos altos de manutenção, pois as baterias são recarregáveis e as esponjas podem ser reutilizadas sem prejuízo no tratamento. Além disso, seu perfil de segurança é excelente (FREGNI et al., 2005; NITSCHKE et al., 2003).

Mesmo apresentando perfil de segurança satisfatório da tDCS e da ampla utilização da técnica em pacientes com patologias neurológicas, a técnica mais específica com eletrodos de HD-tDCS que possibilita construção de campos mais profundos ou mais circunscritos ainda não é extensamente disseminada. Não existem estudos que investiguem os efeitos da HD-tDCS na DP. Analisamos as publicações disponíveis na literatura que relacionam DP e HD-tDCS – mas não foi encontrado nenhum estudo, o que torna nosso trabalho pioneiro e inédito por utilizar técnica de neuromodulação com multieletrodos de HD-tDCS (KESSLER et al., 2012; NITSCHKE et al., 2008).

Apesar do tratamento com tDCS para a DP e outras alterações neurológicas ser amplamente empregado e estudado, poucos estudos investigaram a utilização de técnica de multieletrodos porém maiores -de tDCS- na DP. Um estudo que utilizou intervenção com tDCS multicanais em áreas pré-frontais e motoras do córtex cerebral em 24 sujeitos com doença de Parkinson, demonstrou melhora nos desfechos de marcha cognitiva avaliada pelo DGI. Porém, visto que a estimulação foi associada a caminhada na esteira, não é possível precisar o efeito da tDCS sobre a marcha (NA et al., 2022).

Alguns estudos investigaram o efeito da tDCS na marcha com tarefas sem associação com outros tratamentos. A tDCS já demonstrou efeito em desfechos de marcha funcional (TUG) marcha com obstáculos (DGI) e equilíbrio (BBS) na DP quando aplicada sobre o DLPFC (LATARI et al., 2016). Desta forma, demonstrou-se que estimulação não-invasiva sobre estruturas pré-frontais têm efeito na marcha. Durante nosso trabalho, que pretendeu estimular um alvo relacionado a cognição e a motivação, muitos pacientes relataram melhora importante na marcha e mostraram-se satisfeitos com o tratamento quando analisados de forma individual e subjetiva. Apesar disso, outros estudos similares não encontraram melhora nos desfechos de marcha, mas apenas melhora em desfechos de depressão e cognição (OLIVEIRA et al., 2021; LIU et al., 2021). Sendo assim, são necessárias mais pesquisas multicêntricas com amostras maiores. Pesquisas futuras devem se concentrar na determinação dos parâmetros da tDCS que são mais benéficos para a recuperação funcional de pacientes com DP.

Com relação a desfechos de depressão, dois estudos que utilizaram o DLPFC como alvo (um alvo cognitivo) demonstraram efeito de depressão e cognição em pacientes com DP

(DORUK et al., 2014; ALONZO et al., 2013). Já foi demonstrado que a estimulação com tDCS, apesar de obter alcance de forma indireta, pode modular o estriado mostrando eficácia em desfechos motores e cognitivos (KREITZER; MALENKA., 2008). E estes achados assimila-se com os achados de melhora na escala de depressão MADRS no grupo experimental encontrado em nosso estudo.

Como já dito, a dupla tarefa e a negociação com o obstáculo durante a marcha são deficientes na doença de Parkinson. Por outro lado, alguns estudos indicaram que pode ser benéfico o treino destes para pessoas com severidade de leve a moderada - como a população deste estudo - em comparação com tarefa única ou nenhuma intervenção (DE FREITAS et al., 2018; STROUWEN et al., 2017). Associado a este, o treino de equilíbrio e atividades funcionais como as que constam no TUG e no BBS são importantes (DE FREITAS et al., 2018; CONRADSSON et al., 2015). Em alguns estudos a utilização de negociação com o obstáculo e treino de dupla tarefa durante o treinamento apresentou benefícios relacionados à marcha nesta população (velocidade da marcha, comprimento do passo e cadência) e ao equilíbrio (equilíbrio médio-lateral e ântero-posterior em testes com olhos fechados) (STROUWEN et al., 2017; MAIDAN et al., 2018). A associação do treino de marcha com a neuromodulação tem a capacidade de potencializar o tratamento (OLIVEIRA et al., 2021).

Como há muita heterogeneidade dos efeitos produzidos pela estimulação e além disso há muita variabilidade nos pacientes com afecções neurológicas, como no caso deste estudo o paciente com doença de Parkinson, considerações individuais como a clínica e a anatomia cerebral são importantes. E dentro deste escopo, existem muitos fatores individuais que poderiam prever a capacidade de resposta tanto da HD-tDCS quanto da tDCS. Por isso o estudo desta temática é importante e portanto é necessário individualizar esta análise para verificar a distribuição deste campo elétrico e assim otimizar o uso da neuroestimulação.

Modelos de predição do campo elétrico no cérebro utilizando eletrodos de registro invasivos mostram que é possível alcançar estruturas profundas com intensidade de campo elétrico similar à do córtex (uma estrutura superficial) graças ao potencial de escalonamento do campo elétrico que o meio líquido (líquido cefalorraquidiano) proporciona devido a sua alta condutividade (HUANG et al., 2017; SENÇO et al., 2015; DATTA et al., 2011). Ao final do cálculo do campo de cada eletrodo – e depois de retirado o ruído – foi possível chegar a uma fórmula em unidades V/m (HUANG et al., 2017). A distribuição espacial também foi prevista pelo modelo onde a magnitude para 1mA é de 0,8 V/m e desvio padrão de aproximadamente 0,06V/m (LOUVIOT et al., 2022). para criação de campos elétricos mais profundos. Onde há um maior componente radial (mais profundidade), é necessário um

desenho de montagem com maior distanciamento dos eletrodos (DMOCHOWSKI et al., 2011; 2012). Portanto, cálculos conceituais demonstram que a montagem periorbital profunda com multieletrodos de HD-tDCS proposta neste estudo pode projetar do campo elétrico para estruturas profundas do subcórtex.

No experimento pode ser observado efeito de sequência no teste DGI e na escala MADRS. O grupo que iniciou o estudo com a estimulação experimental obteve melhores scores na segunda fase do estudo. Os efeitos de sequência acontecem quando sequências de condições em um experimento interagem entre si. Uma hipótese é de que as medidas repetidas de avaliação tenham surtido um efeito de aprendizado nos sujeitos.

Mesmo sendo inovador, devido a projeção do campo elétrico para estruturas profundas, o presente estudo apresentou algumas limitações metodológicas – como, por exemplo, o fato de lidarmos com uma amostra de conveniência. Houve dificuldade no recrutamento. Em parte, pela necessidade de deslocamento cinco vezes por semana até o local do estudo, o que impossibilitou a inclusão de pacientes com atividades laborais no período agendado, pacientes que residem em áreas afastadas ou com dificuldades de locomoção. E em parte porque o início da coleta ocorreu durante a pandemia de coronavírus-19 (COVID-19).

Considerando o valor clínico do estudo, as similaridades da amostra testada com a população em geral e a variabilidade dos resultados que mostraram estar dentro dos padrões normais para pesquisas com intervenção de tDCS em populações com doenças neurológicas, pode-se observar a relevância deste estudo para pesquisas futuras.

CONCLUSÃO

O tratamento com HD-tDCS periorbital profunda em indivíduos com doença de Parkinson demonstrou-se seguro e sem efeitos colaterais ou adversos.

Houve melhora na escala de depressão MADRS dos indivíduos após o tratamento com HD-tDCS periorbital experimental.

Porém, não houve melhora significativa em desfechos de mobilidade, como o DGI e no BBS ou em desfechos clínicos como a escala UPDRS IV. Pôde-se observar apesar disso que houve desfechos motores e clínicos com melhores scores no grupo experimental. Sugerindo, assim, potencial melhora parcial da marcha cognitiva e de desfechos clínicos de discinesias e flutuação dos sintomas após o tratamento.

Apesar de ter havido relatos de melhora no grupo de estimulação experimental no QSEp e QSEa, e o mesmo não ocorrer no grupo placebo, não houve significância estatística para as diferenças de intervenção nos Questionários de Satisfação citados.

Dessa forma, é possível sugerir a estimulação cerebral não-invasiva por meio da técnica de HD-tDCS periorbital profunda como um método alternativo em potencial valor clínico para o controle dos sintomas em pacientes com doença de Parkinson.

Nossos resultados sugerem que a montagem proposta pode ser capaz de produzir um campo elétrico em estruturas cerebrais profundas, envolvidas na gênese dos sintomas da doença de Parkinson, conforme indicado pelo estudo preliminar de modelagem elétrica. O aumento da amostra poderá confirmar a tendência observada. A ampliação do estudo de modelagem elétrica será importante para relacionar os resultados com o efeito em diferentes estruturas da base do encéfalo.

REFERÊNCIAS

- AL-YAHYA, E. et al. Neural Substrates of Cognitive Motor Interference During Walking; Peripheral and Central Mechanisms. **Front Hum Neurosci**, v. 12, p. 536, 2019.
- ALEXANDER, G. E.; DELONG, M. R.; STRICK, P. L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. **Annu Rev Neurosci**, v. 9, p. 357–381, 1986.
- ALMEIDA, O. P. Mini exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 56, n. 3B, p. 605-612, 1998.
- ALONZO, A. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression: analysis of response using a three-factor structure of the Montgomery-Åsberg depression rating scale. **J Affect Disord**, v. 150, n. 1, p. 91-95, 2013.
- ALVES, P. N. et al. An improved neuroanatomical model of the default-mode network reconciles previous neuroimaging and neuropathological findings. **Commun Biol**, v. 2, p. 370, 2019.
- ANTAL, A. et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. **J Pain Symptom Manage**, v. 39, n. 5, p. 890-903, 2010.
- ANTAL, A. et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. **Clin Neurophysiol**, v. 128, n. 9, p. 1774-1809, 2017.
- BANGERA, N.B. et al. Experimental validation of the influence of white matter anisotropy on the intracranial EEG forward solution. **J Comput Neurosci**, v. 29, n. 371–387, 2010.
- BAPTISTA, A. F. et al. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC2-NIN-CP). **PAIN Reports**, v. 4, n. 1, p. e692, 2019.
- BARONE P. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. **Eur J Neurol**, v. 18, n. Suppl 1, p. 11-15, 2011.
- BENNINGER, D. H. et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 81, n. 10, p. 1105-1111, 2010.
- BIKSON, M. et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. **Brain Stimul**, v. 9, n. 5, p. 641-661, 2016.
- BOES, A.D. et al. Noninvasive Brain Stimulation: challenges and opportunities for a new clinical specialty. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 30, n. 3, p. 173-179, 2018.
- BOGGIO, P. S. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. **J Neurol Sci**, v. 249, n. 1, p. 31-38, 2006.

BOGGIO, P. S. et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. **Int J Neuropsychopharmacol**, v.11, n. 2, p. 249-254, 2008.

BRÜCK, A. et al. Striatal subregional 6-[18F]fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease: a two-year follow-up study. **Mov Disord**, v. 21, n. 7, p. 958-963, 2006.

BRUNONI, A. R. et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain Stimul**, v. 5, n. 3, p. 175-195, 2012.

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

CABEZAS, R. et al. Astrocytic modulation of blood brain barrier: perspectives on Parkinson's disease. **Front Cell Neurosci**, v. 8, p. 211, 2014.

CAPARELLI-DÁQUER, E.M. et al. A Pilot Study on Effects of 4×1 High-Definition tDCS on Motor Cortex Excitability. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, v. 2012, p. 735–738, 2012.

ÇEKOK, K. et al. Timed Up and Go Test With a Cognitive Task: Correlations With Neuropsychological Measures in People With Parkinson's Disease. **Cureus**, v. 12, n. 9, p. e10604, 2020.

CHANG, Y. T. et al. Salience Network and Depressive Severities in Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment: A Structural Covariance Network Analysis. **Front Aging Neurosci**, v. 9, p. 417, 2018.

COHEN, R. G.; NUTT, J. G.; HORAK, F. B. Errors in postural preparation lead to increased choice reaction times for step initiation in older adults. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 66, n. 6, p. 705-13, 2011.

CONRADSSON, D. et al. The Effects of Highly Challenging Balance Training in Elderly With Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 29, n. 9, p. 827-836, 2015.

CRONIN-GOLOMB, A. Parkinson's disease as a disconnection syndrome. **Neuropsychol Ver**, v. 20, n. 2, p. 191-208, 2010.

Da SILVA, A. F. et al. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. **J Vis Exp**, n. 51, p. 2744, 2011.

DATTA, A. et al. Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis. **J Neural Eng**, v. 5, n. 2, p. 163-174, 2008.

DATTA, A. et al. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. **Brain Stimul**, v. 2, n. 4, p. 201-207, 2009.

DATTA, A. et al. Validation of finite element model of transcranial electrical stimulation using scalp potentials: implications for clinical dose. **J Neural Eng**, v. 10, n. 3, p. 036018, 2013.

DE FREITAS, T. B. et al. The effects of dual task gait and balance training in Parkinson's disease: a systematic review. **Physiother Theory Pract**, v. 36, n. 10, p. 1088-1096, 2020.

DE LAU, L. M.; BRETELER, M. M. Epidemiology of Parkinson's disease. **Lancet Neurol**, v. 5, n. 6, p. 525-535, 2006.

DENG, Z. D.; LISANBY, S. H.; PETERCHEV, A. V. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. **Brain Stimul**, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2013.

DRAGANSKI, B. et al. Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. **J Neurosci**, v. 28, n. 28, p. 7143-52, 2008.

DIBBLE, L. E. et al. Diagnosis of fall risk in Parkinson disease: an analysis of individual and collective clinical balance test interpretation. **Phys Ther**, v. 88, n. 3, p. 323-332, 2008.

DIMITROVA, D.; HORAK, F. B.; NUTT, J. G. Postural Muscle Responses to Multidirectional Translations in Patients With Parkinson's Disease. **Journal of Neurophysiology**, v. 91, n. 1, p. 489-501, 2004.

DMOCHOWSKI, J. P. et al. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. **J Neural Eng**, v. 8, n. 4, p. 046011, 2011.

DMOCHOWSKI, J. P.; BIKSON, M.; PARRA, L. C. The point spread function of the human head and its implications for transcranial current stimulation. **Phys Med Biol**, v. 57, n. 20, p. 6459-6477, 2012.

DMOCHOWSKI, J. P. et al. 2013. Targeted transcranial direct current stimulation for rehabilitation after stroke. **Neuroimage**, v. 75, p. 12-19, 2013.

DONG-CHEN, X. et al. Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions. **Signal Transduct Target Ther**, v. 8, n. 1, p. 73, 2023.

DORSEY, E. R. et al. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **J Parkinsons Dis**, v. 8, n. s1, p. S3-S8, 2018.

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

DRAGAŠEVIĆ-MIŠKOVIĆ, N. T. et al. Impact of depression on gait variability in Parkinson's disease. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 200, p. 106324, 2021.

EBERSBACH, G. et al. Scales in Parkinson's disease. **J Neurol**, v. 253, n. Suppl 4, p. IV32-35, 2006.

EDWARDS, D. et al. Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS. **Neuroimage**, v. 74, p. 266-275, 2013.

ERNST, M. et al. Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, n. 1, p. CD013856, 2023.

FAHN, S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. **Ann N Y Acad Sci**, v. 991, p. 1-14, 2003.

FAHN, S. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. **J Neural Transm Suppl**, v. 2006, n. 71, p. 1-15, 2006.

FAHN, S.; LIBSCH, L. R.; CUTLER, R. W. Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor. **J Neurol Sci**, v. 14, n. 4, p. 427-455, 1971.

FAN, F. et al. Functional fractionation of default mode network in first episode schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 210, p. 115-121, 2019.

FANG, C. et al. Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. **Parkinsons Dis**, v. 2020, p. 2076942, 2020.

FERNANDES, F. et al. SIGMA-VB: Validity and reliability of the Brazilian Portuguese version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale using the Structured Interview Guide for the MADRS. **Braz J Psychiatry**, v. 41, n. 4, p. 297-302, 2019.

FINISGUERRA, A.; BORGATTI, R.; URGESI, C. Non-invasive Brain Stimulation for the Rehabilitation of Children and Adolescents With Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review. **Front Psychol**, v. 10, p. 135, 2019.

FISHER, K. M.; ZAAIMI, B.; BAKER, S.N. Reticular formation responses to magnetic brain stimulation of primary motor cortex. **J Physiol**, v. 590, n. 16, p. 4045-4060, 2012.

FLODEN, D.; VALLESI, A.; STUSS, D.T. Task context and frontal lobe activation in the Stroop task. **J Cogn Neurosci**, v. 23, n. 4, p. 867-879, 2011.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.

FOX, M. D. et al. Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 111, n. 41, p. E4367-375, 2014.

FREGNI, F. et al. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 76, n. 12, p. 1614-1623, 2005.

- FREGNI, F. et al. Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. **Depress Anxiety**, v. 23, n. 8, p. 482-484, 2006.
- FREITAS, T. B. et al. The effects of dual task gait and balance training in Parkinson's disease: a systematic review. **Physiother Theory Pract**. v. 36, n. 10, p. 1088-1096, 2020.
- FROC, D. J. et al. Long-Term Depression and Depotentiation in the Sensorimotor Cortex of the Freely Moving Rat. **The Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 1, p. 438–445, 2000.
- GAO, C. et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments. **Transl Neurodegener**, v. 9, p. 12, 2020.
- GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. **Mov Disord**, v. 19, n. 9, p. 1020-1028, 2004.
- GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. **Mov Disord**, v. 22, n. 1, p. 41-47, 2007.
- GOODWIN, V. A. et al. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Mov Disord**, v. 23, n. 5, p. 631-640, 2008.
- GRAFF-RADFORD, J. et al. Caudate nucleus as a component of networks controlling behavior. **Neurology**, v. 89, n. 21, p. 2192-2197, 2017.
- GU, J. et al. The Effect and Mechanism of Transcranial Direct Current Stimulation on Episodic Memory in Patients with Mild Cognitive Impairment. **Front Neurosci**, v. 16, p. 811403, 2022.
- HABER, S. N. Corticostriatal circuitry. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 18, n. 1, p. 7-21, 2016.
- HABERBOSCH, L. et al. Safety Aspects, Tolerability and Modeling of Retinofugal Alternating Current Stimulation. **Front Neurosci**, v. 13, p. 783, 2019.
- HAMACHER, D. et al. Brain activity during walking: A systematic review. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 57, p. 310-327, 2015.
- HEBDA-BOON, A. et al. The impact of instrumented gait analysis on decision-making in the interprofessional management of cerebral palsy: A scoping review. **Eur J Paediatr Neurol**, v. 42, p. 60-70, 2023.
- HERMAN, T. et al. Gray matter atrophy and freezing of gait in Parkinson's disease: Is the evidence black-on-white? **Mov Disord**, v. 29, n. 1, p. 134-139, 2014.
- HEROLD, F. et al. Functional near-infrared spectroscopy in movement science: a systematic review on cortical activity in postural and walking tasks. **Neurophotonics**, v. 4, n. 4, p. 041403, 2017.

- HIRANO, Y. et al. Effects of chewing in working memory processing. **Neurosci Lett**, v. 436, n. 2, p. 189-192, 2008.
- HOEHN, M. M.; YAHN, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 5, p. 427-442, 1967.
- HOLTZER, R. et al. Online fronto-cortical control of simple and attention-demanding locomotion in humans. **Neuroimage**, v. 112, p. 152-159, 2015.
- HUANG, H. et al. Mapping Dorsal and Ventral Caudate in Older Adults: Method and Validation. **Front Aging Neurosci**. v. 9, p. 91, 2017.
- HUGHES, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181-184, 1992.
- HUMMEL, F. et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. **Brain**, v. 128, n. 3, p. 490-499, 2005.
- JACOBS, J. V. et al. The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 164, n. 2, p. 877-885, 2009.
- JANKOVIC, J.; TAN, E. K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 91, n. 8, p. 795-808, 2020.
- JIANG, Y. et al. Effect of rTMS on Parkinson's cognitive function: a systematic review and meta-analysis. **BMC Neurol**, 2020 Oct 19; v. 20, n. 1, p. 377, 2020.
- KALTENBOECK, A. et al. Direct costs and survival of medicare beneficiaries with early and advanced Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 18, n. 4, p. 321-326, 2012.
- KASKI, D. et al. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. **Clin. Rehabil**, v. 28, n. 11, p. 1115-1124, 2014.
- KE, Y. et al. The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Working Memory Training in Healthy Young Adults. **Front Hum Neurosci**, v. 13, p. 19, 2019.
- KENNEY-JUNG, D. L. et al. Transcranial Direct Current Stimulation: Mechanisms and Psychiatric Applications. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am**, v. 28, n. 1, p. 53-60, 2019.
- KESSLER, S. K. et al. Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. **Brain Stimul**, v. 5, n. 2, p. 155-162, 2012.
- KHADKA, N. et al. Adaptive current tDCS up to 4 mA. **Brain Stimul**. v. 13, n. 1, p. 69-79, 2020.

- KISH, S. J.; SHANNAK, K.; HORNYKIEWICZ, O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. **N Engl J Med**, v. 318, n. 14, p. 876-880, 1988.
- KNOTKOVA, H.; PORTENOY, R. K.; CRUCIANI, R. A. Transcranial direct current stimulation (tDCS) relieved itching in a patient with chronic neuropathic pain. **Clin J Pain**, v. 29, n. 7, p. 621-622, 2013.
- KORTEKAAS, R. et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. **Ann Neurol**, v. 57, n. 2, p. 176-179, 2005.
- KREITZER, A. C.; MALENKA, R. C. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. **Neuron**, v. 60, n. 4, p. 543-554, 2008.
- La FOUÈRE, C. et al. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. **Neuroimage**, v. 50, n. 4, p. 1589-1598, 2010.
- LANG, N. et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? **Eur J Neurosci**, v. 22, n. 2, p. 495-504, 2005.
- LATTARI, E. et al. Can transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex improves balance and functional mobility in Parkinson's disease? **Neurosci Lett**, v. 636, p. 165-169, 2017.
- LEFAUCHEUR, J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clinical Neurophysiology**, v. 125, n. 11, p. 2150–2206, 2014.
- LIEBETANZ, D. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. **Brain**, v. 125, n. 10, p. 2238–2247, 2002.
- LIU, X. et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Aging Neurosci**, v. 13, p. 746797, 2021.
- LUO, S. et al. Novel Approach to Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Monitoring in Clinical Trials: Longitudinal Item Response Theory Models. **Mov Disord Clin Pract**, v. 8, n. 7, p. 1083-1091, 2021.
- LUU, P. et al. Slow-Frequency Pulsed Transcranial Electrical Stimulation for Modulation of Cortical Plasticity Based on Reciprocity Targeting with Precision Electrical Head Modeling. **Front Hum Neurosci**, v. 10, p. 377, 2016.
- LOUVIOT, S. et al. Transcranial Electrical Stimulation generates electric fields in deep human brain structures. **Brain Stimul**, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2022.
- MACFARLANE, M. D. et al. Shape abnormalities of the caudate nucleus correlate with poorer gait and balance: results from a subset of the LADIS study. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 59-71. e1, 2015.

- MAITI, P.; MANNA, J.; DUNBAR G. L. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. **Transl Neurodegener**, v. 6, p. 28, 2017.
- MAIDAN, I. et al. The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking Among Patients With Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 30, n. 10, p. 963-971, 2016.
- MAIDAN, I. et al. Evidence for Differential Effects of 2 Forms of Exercise on Prefrontal Plasticity During Walking in Parkinson's Disease. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 32, n. 3, p. 200-208, 2018.
- MARQUEZ, J. S. et al. Corrigendum: Neural Correlates of Freezing of Gait in Parkinson's Disease: An Electrophysiology Mini-Review. **Front Neurol**, v. 13, p. 864942, 2022. Erratum for: **Front Neurol**. v. 11, p. 571086, 2020.
- MARRAS, C. et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. **NPJ Parkinsons Dis**, v. 4, p. 21, 2018.
- MARSH, L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 13, n. 12, p. 409, 2013.
- MATAR, E. et al. Identifying the neural correlates of doorway freezing in Parkinson's disease. **Hum Brain Mapp**. v. 40, n. 7, p. 2055-2064, 2019.
- MATHIAS, S.; NAYAK, U.S.; ISAACS, B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 67, n. 6, p. 387-389, 1986.
- MEESTER, D. et al. Associations between prefrontal cortex activation and H-reflex modulation during dual task gait. **Front Hum Neurosci**, v. 8, p. 78, 2014.
- MIKKONEN, M. et al. Cost of focality in TDCS: Interindividual variability in electric fields. **Brain Stimul**, v. 13, n. 1, p. 117-124, 2020.
- MIRELMAN, A. et al. Executive function and falls in older adults: new findings from a five-year prospective study link fall risk to cognition. **PLoS One**, v. 7, n. 6, p. e40297, 2012.
- MIRELMAN, A. et al. Gait impairments in Parkinson's disease. **Lancet Neurol**, v. 18, n. 7, p. 697-708, 2019.
- MIYAMOTO, S. T. et al. Brazilian version of the Berg balance scale. **Braz J Med Biol Res**, v. 37, n. 9, p. 1411-1421, 2004.
- MODESTINO, E. J. et al. Side-of-onset of Parkinson's disease in relation to neuropsychological measures. **Brain Behav**, v. 7, n. 1, p. e00590, 2016.
- MONASTERO, R. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PaCoS). **J Neurol**, v. 265, n. 5, p. 1050-1058, 2018.

MONTGOMERY, S.A.; ASBERG, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. **Br J Psychiatry**, v. 134, p. 382-389, 1979.

MOREIRA, C. S. et al. Doença de Parkinson: Como diagnosticar e tratar. **Revista Científica Da Faculdade De Medicina De Campos**, v. 2, n. 2, p. 19–29, 2007.

MORRIS, L.S. et al. Fronto-striatal organization: Defining functional and microstructural substrates of behavioural flexibility. **Cortex**, v. 74, p. 118-133, 2016.

MOSCATELLI, F. et al. Transcranial Magnetic Stimulation as a Tool to Investigate Motor Cortex Excitability in Sport. **Brain Sci**, v. 11, n. 4, p. 432, 2021.

NAKAGAWA, K. et al. A transcranial direct current stimulation over the sensorimotor cortex modulates the itch sensation induced by histamine. **Clin Neurophysiol**, v. 127, n. 1, p. 827-832, 2016.

NARO, A. et al. Cortical connectivity modulation induced by cerebellar oscillatory transcranial direct current stimulation in patients with chronic disorders of consciousness: A marker of covert cognition? **Clin Neurophysiol**, v. 127, n. 3, p. 1845-1854, 2016.

NASCIMENTO, L. R. et al. Different instructions during the ten-meter walking test determined significant increases in maximum gait speed in individuals with chronic hemiparesis. **Rev Bras Fisioter**, v. 16, n. 2, p. 122-127, 2012.

NITSCHKE, M.A. et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. **Suppl Clin Neurophysiol**, v. 56, p. 255-276, 2003.

NITSCHKE, M. A. et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. **Clinical Neurophysiology**, v. 115, n. 10, p. 2419–2423, 2004.

NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimul**, v. 1, n. 3, p. 206-223, 2008.

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

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

NONNEKES, J. et al. Subcortical structures in humans can be facilitated by transcranial direct current stimulation. **PLoS One**, v. 9, n. 9, p. :e107731, 2014.

OKADA, Y. et al. Effectiveness of Long-Term Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Parkinsons Dis**, v. 11, n. 4, p. 1619-1630, 2021.

OLIVEIRA, P. C. A. et al. Transcranial Direct Current Stimulation on Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Neurol**, v. 12, p. 794784, 2022.

ORTELLI, P. et al. How Cognition and Motivation "Freeze" the Motor Behavior in Parkinson's Disease. **Front Neurosci**, v.13, p. 1302, 2019.

PALAKURTHI, B.; BURUGUPALLY, S. P. Postural Instability in Parkinson's Disease: A Review. **Brain Sci**, v. 9, n. 9, p. 239, 2019.

PALM, U. et al. The role of contact media at the skin-electrode interface during transcranial direct current stimulation (tDCS). **Brain Stimul**, v. 7, n. 5, p. 762-764, 2014.

PANG, M. Y. Physiotherapy management of Parkinson's disease. **J Physiother**. v. 67, n. 3, p. 163-176, 2021.

PARK, C. L. et al. Unique contribution of education to behavioral and psychosocial antecedents of health in a national sample of African Americans. **J Behav Med**, v. 42, n. 5, p. 860-872, 2019.

PEDERSEN, K. F. et al. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. **Neurology**, v. 88, n. 8, p. 767-774, 2017.

PELICIONI, P. H. S. et al. Cortical activation during gait adaptability in people with Parkinson's disease. **Gait Posture**, v. 91, p. 247-253, 2022.

PIGOTT, K. et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. **Neurology**, v. 85, n. 15, p. 1276-1282, 2015.

PINTER, B. et al. Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. **Mov Disord**, v. 30, n. 2, p. 266-269, 2015.

PLOTNIK, M. et al. Gait asymmetry, and bilateral coordination of gait during a six-minute walk test in persons with multiple sclerosis. **Sci Rep**, v. 10, n. 1, p. 12382, 2020.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **J Am Geriatr Soc**, v. 39, n. 2, p. 142-148, 1991.

POL, F. et al. The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. **Transl Neurodegener**, v. 10, n. 1, p. 22, 2021.

POLANÍA, R.; NITSCHKE, M.A.; RUFF, C.C. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. **Nat Neurosci**, v. 21, n. 2, p. 174-187, 2018.

POSTUMA, R. B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015.

POURGHAYOOMI, E. et al. A new postural stability-indicator to predict the level of fear of falling in Parkinson's disease patients. **Biomed Eng Online**, v. 19, n. 1, p. 64, 2020.

PRANGE, S. et al. Depression in Patients with Parkinson's Disease: Current Understanding of its Neurobiology and Implications for Treatment. **Drugs Aging**, v. 39, n. 6, p. 417-439, 2022.

PROUD, E. L. et al. Measuring Hand Dexterity in People With Parkinson's Disease: Reliability of Pegboard Tests. **Am J Occup Ther**, v. 73, n. 4, p. 7304205050p1-7304205050p8, 2019.

PUTCHA, D. et al. Salience and Default Mode Network Coupling Predicts Cognition in Aging and Parkinson's Disease. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 22, n. 2, p. 205-215, 2016.

QUILTY, L. C. et al. The structure of the Montgomery-Åsberg depression rating scale over the course of treatment for depression. **Int J Methods Psychiatr Res**, v. 22, n. 3, p. 175-184, 2013.

RADDER, D. L. M. et al. Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 34, n. 10, p. 871-880, 2020.

RANCHET, M.; BROUSSOLLE, E.; PAIRE-FICOUT, L. Longitudinal Executive Changes in Drivers with Parkinson's Disease: Study Using Neuropsychological and Driving Simulator Tasks. **Eur Neurol**, v. 76, n. 3-4, p. 143-150, 2016.

RANCHET, M. et al. Changes in Prefrontal Cortical Activity During Walking and Cognitive Functions Among Patients With Parkinson's Disease. **Front Neurol**, v. 11, p. 601686, 2020.

REED, T.; COHEN KADOSH R. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. **J Inherit Metab Dis**, v. 41, n. 6, p. 1123-1130, 2018.

ROCHA, M. S. G. Doença de Parkinson: aspectos neurpsicológicos. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA, organizadores. Neuropsicologia hoje. São Paulo: Artes Médicas; p. 349-370, 2004.

ROSSINI, P. M. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. **Clin Neurophysiol**, v. 126, n. 6, p. 1071-1107, 2015.

ROSSO, A. L. et al. Slowing gait and risk for cognitive impairment: The hippocampus as a shared neural substrate. **Neurology**, v. 89, n. 4, p. 336-342, 2017.

ROWE, J. et al. Attention to action: specific modulation of corticocortical interactions in humans. **Neuroimage**, v. 17, n. 2, p. 988-998, 2002.

RUFFINI, G. et al. Transcranial current brain stimulation (tCS): models and technologies. **IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng**, v. 21, n. 3, p. 333-345, 2013.

RUPPERT, M. C. et al. The default mode network and cognition in Parkinson's disease: A multimodal resting-state network approach. **Hum Brain Mapp**, v. 42, n. 8, p. 2623-2641, 2021.

RUSH, S.; DRISCOLL, D. A. Current distribution in the brain from surface electrodes. **Anesth Analg**, v. 47, n. 6, p. 717-723, 1968.

SADLEIR, R. J. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in a realistic head model. **Neuroimage**, v. 51, n. 4, p. 1310-1318, 2010.

SALAZAR, R. D. et al. Dual tasking in Parkinson's disease: Cognitive consequences while walking. **Neuropsychology**, v. 31, n. 6, p. 613-623, 2017.

SENÇO, N. M. et al. Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. **Expert Rev Med Devices**, v. 12, n. 4, p. 381-391, 2015.

SHERIDAN, P. L. et al. Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. **J Am Geriatr Soc**, v. 51, n. 11, p. 1633-1637, 2003.

SHUMWAY-COOK A, WOOLLACOTT M. **Motor control: theory and practical applications**. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.

SIMON, D. K.; TANNER, C. M.; BRUNDIN, P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. **Clin Geriatr Med**, v. 36, n. 1, p. 1-12, 2019.

SMANIA, N. et al. Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. **Neurorehabil Neural Repair**. v. 24, n. 9, p. 826-834, 2010.

STAGG, C. J.; ANTAL, A.; NITSCHKE, M. A. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. **J ECT**, v. 34, n. 3, p. 144-152, 2018.

STEGEMÖLLER, E. L. et al. Postural instability and gait impairment during obstacle crossing in Parkinson's disease. **Arch Phys Med Rehabil**. v. 93, n. 4, p. 703-709, 2012.

STROUWEN, C. et al. Training dual tasks together or apart in Parkinson's disease: Results from the DUALITY trial. **Mov Disord**, v. 32, n. 8, p. 1201-1210, 2017.

SUH H. S. et al. Reduced spatial focality of electrical field in tDCS with ring electrodes due to tissue anisotropy. **Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc**, v. 2010, p. 2053-2056, 2010.

SURKONT, J. et al. Subcortical microstructural diffusion changes correlate with gait impairment in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 87, p. 111-118, 2021.

TAYLOR, A. E.; SAINT-CYR, J. A.; LANG, A. E. Frontal Lobe dysfunction in Parkinson's Disease. **Brain**, v. 109, n. 5, p. 845-883, 1986.

TIBAR, H. et al. Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease and Their Impact on Quality of Life in a Cohort of Moroccan Patients. **Front Neurol**, v. 9, p. 170, 2018.

TOMIYAMA, H. et al. Dysfunction between dorsal caudate and salience network associated with impaired cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder: A resting-state fMRI study. **Neuroimage Clin**, v. 24, p. 102004, 2019.

TOMLINSON, C. L. et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 25, n. 15, p. 2649-2653, 2010.

TORCHIO, A. et al. Identification of modified dynamic gait index cutoff scores for assessing fall risk in people with Parkinson disease, stroke and multiple sclerosis. **Gait Posture**, v. 91, p. 1-6, 2022.

TREPEL, C. Long-term potentiation in the neocortex of the adult, freely moving rat. **Cerebral Cortex**, v. 8, n. 8, p. 719-729, 1998.

TWELVES, D.; PERKINS, K. S.; COUNSELL, C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 18, n. 1, p. 19-31, 2003.

UC, E. Y. et al. Driving with distraction in Parkinson disease. **Neurology**, v. 67, n. 10, p. 1774-1780, 2006.

UENO, S.; SEKINO, M. Figure-Eight Coils for Magnetic Stimulation: From Focal Stimulation to Deep Stimulation. **Front Hum Neurosci**, v. 15, p. 805971, 2021.

VALLE, A. et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. **J Pain Manag**, v. 2, n. 3, p. 353-361, 2009.

VAN DER KOLK, N. M. et al. A remotely supervised home-based aerobic exercise programme is feasible for patients with Parkinson's disease: results of a small randomised feasibility trial. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 89, n. 9, p. 1003-1005, 2018.

VAN NULAND, A. J. M. et al. GABAergic changes in the thalamocortical circuit in Parkinson's disease. **Hum Brain Mapp**, v. 41, n. 4, p. 1017-1029, 2020.

VERREY, N. et al. Cognitive differences between patients with left-sided and right-sided Parkinson's disease. A review. **Neuropsychol Rev**, v. 21, n. 4, p. 405-424, 2011.

WALTER, U. et al. Prediction of Parkinson's disease subsequent to severe depression: a ten-year follow-up study. **J Neural Transm (Vienna)**, v. 122, n. 6, p. 789-797, 2015.

WANG, H.; ZHANG H. High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Over the Right Lateral Prefrontal Cortex Increases Maximization Tendencies. **Front Behav Neurosci**, v. 15, p. 653987, 2021.

WEINTRAUB, S.; WICKLUND, A. H.; SALMON, D. P. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 2, n. 4, p. a006171, 2012.

WEISS, D. et al. Freezing of gait: understanding the complexity of an enigmatic phenomenon. **Brain**, v. 143, n. 1, p. 14-30, 2020.

WRIGHT, N. et al. Elevated caudate connectivity in cognitively normal Parkinson's disease patients. **Sci Rep**, v. 10, n. 1, p. 17978, 2020.

WU, D. C. et al. Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease. **J Neurosci**, v. 22, n. 5, p. 1763-1771, 2002.

WUEHR, M. et al. Independent domains of daily mobility in patients with neurological gait disorders. **J Neurol**, v. 267, n. Suppl 1, p. 292-300, 2020.

YANG, C. L. et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on posture, movement planning, and execution during standing voluntary reach following stroke. **J Neuroeng Rehabil**, v. 18, n. 1, p. 5, 2021.

YOGEV-SELIGMANN, G.; KRASOVSKY, T.; KAFRI, M. Compensatory movement strategies differentially affect attention allocation and gait parameters in persons with Parkinson's disease. **Front Hum Neurosci**, v. 16, p. 943047, 2022.

YOKOE, M. et al. The optimal stimulation site for high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A double-blind crossover pilot study. **J Clin Neurosci**, v. 47, p. 72-78, 2018.

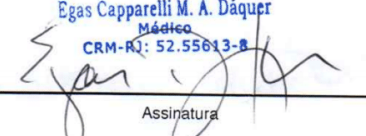
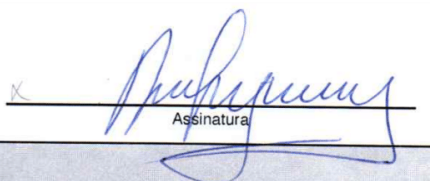
ZAKZANIS, K. K.; MRAZ, R.; GRAHAM, S. J. An fMRI study of the Trail Making Test. **Neuropsychologia**, v. 43, n. 13, p. 1878–1886, 2005.

ZHAO, Y. J. et al. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. **Mov Disord**, v. 25, n. 6, p. 710-716, 2010.

ZHENG, Z. et al. Levodopa Challenge Test Predicts STN-DBS Outcomes in Various Parkinson's Disease Motor Subtypes: A More Accurate Judgment. **Neural Plast**, v. 2021, p. 4762027, 2021.

ZWERGAL, A. et al. Aging of human supraspinal locomotor and postural control in fMRI. **Neurobiol Aging**, v. 33, n. 6, p.1073-1084, 2012.

ANEXO A - CONEP – Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos

 Plataforma Brasil			
MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Estudo dos Efeitos da Estimulação Elétrica por Corrente Contínua em Populações Patológicas com Alterações na Marcha			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 100			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Egas M. Caparelli Dáquer			
6. CPF: 962.567.707-06		7. Endereço (Rua, n.º): SENADOR VERGUEIRO 147 FLAMENGO apt 501 RIO DE JANEIRO RIO DE JANEIRO 22230000	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: 21981220555	10. Outro Telefone:
		11. Email: egas@uerj.br	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: 14 / 11 / 2019		Egas Capparelli M. A. Dáquer Médico CRM-RJ: 52.55613-8  Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ		13. CNPJ: 33.540.014/0017-14	
14. Unidade/Órgão: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ			
15. Telefone: (21) 1587-6353		16. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: _____		CPF: 024.832.787-95	
Cargo/Função: _____			
Data: ____ / ____ / ____		 Assinatura	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

ANEXO B - TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Programa InovUERJ em colaboração com
UDA de Neurocirurgia e DCF/IBRAG



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:

Nº APTO:

BAIRRO:

CIDADE:

CEP:

TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº

..... APTO:

BAIRRO:

CIDADE:

CEP:

TELEFONE: DDD (.....)

II. DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: Estudo dos Efeitos da Estimulação Elétrica por Corrente Contínua em Populações Patológicas com Alterações na Marcha
2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer (Médico, MSc PhD – Professor Adjunto, IBRAG-UERJ e Diretor, LabEEL-UERJ).



Programa InovUERJ em colaboração com
UDA de Neurocirurgia e DCF/IBRAG



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO

III. EXPLICAÇÕES DOS PESQUISADORES AO PARTICIPANTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA

Prezado (a) participante,

Você está sendo convidado(a) a participar voluntariamente deste estudo. O nosso objetivo é avaliar de que forma a estimulação não invasiva do sistema nervoso interfere com o funcionamento cerebral. Por meio deste estudo, os pesquisadores do Laboratório de Estimulação Elétrica do Sistema Nervoso da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (LabEEL-UERJ) desejam: (1) compreender os efeitos da estimulação não invasiva do sistema nervoso no funcionamento dos neurônios e na forma como suas vias e redes se conectam; (2) analisar se e como estes efeitos interagem com a função neuropsicológica (por exemplo: atenção, memória, abstração, emoção); (3) analisar se e como estes efeitos interagem com a função motora (por exemplo: na marcha, na força muscular, no equilíbrio); (4) por meio deste conhecimento, desenvolver protocolos de tratamento para indivíduos com doenças neurológicas e psiquiátricas.

Você será solicitado(a) a comparecer no local do estudo e reservar de 1 a 3 horas do seu tempo, variando em função do roteiro de atividades programadas, sendo estas: avaliação inicial; sessões de estimulação não invasiva do sistema nervoso; visitas de acompanhamento (1, 3 e 6 meses após o fim das sessões de tES e ou/TMS).

Antes de iniciar qualquer procedimento, pediremos que você retire objetos como óculos, pulseiras, anéis, cordões, relógio, grampos ou presilhas de cabelo ou qualquer objeto metálico. É importante que você saiba que todos os procedimentos realizados em nosso estudo – exames, avaliações funcionais e estimulação transcraniana – NÃO CAUSAM DOR e são NÃO INVASIVOS (isto significa que não furam, não cortam, não ferem a sua pele ou qualquer parte do seu corpo).

Exame de imagem de ressonância magnética (RM) de crânio.

Este é um procedimento não invasivo usado rotineiramente para a realização de exames médicos. Em nosso estudo, as imagens obtidas através da ressonância magnética nos permitirão observar as estruturas que estão contidas dentro do seu crânio. A RM é muito segura para a maioria das pessoas, mas você será monitorado(a) durante todo o procedimento dentro da máquina para caso algum problema ocorra.

Uma vez que a máquina de RM gera um forte campo magnético e ondas de rádio, você precisa saber que:

- Você não poderá entrar na máquina de RM se você possuir algum tipo de metal implantado no seu corpo (por exemplo: marca passo cardíaco, cliques cirúrgicos, fragmentos metálicos no corpo)



Programa InovUERJ em colaboração com
UDA de Neurocirurgia e DCF/IBRAG



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO

ou nos olhos, válvulas cardíacas, próteses metálicas ou de qualquer natureza ou implantes cocleares). Por isso, alguém fará essas perguntas a você antes de você entrar na máquina de RM e é importante que você seja sincero(a) ao responder essas perguntas.

- Durante a realização do exame, você precisará permanecer deitado(a) e imóvel. Sua cabeça será posicionada na máquina de forma a minimizar quaisquer movimentos de cabeça e pescoço. Por isso, você pode se sentir desconfortável se você não gostar de ficar em lugares fechados (claustrofobia). Durante todo o procedimento, você será capaz de falar com as pessoas que estão controlando a máquina através de um sistema de altofalantes. No caso de uma emergência, você poderá pedir para parar o exame. Se você tem claustrofobia, você deve avisar ao pesquisador.
- A máquina de RM produz um ruído muito alto, que produziu prejuízo auditivo em um pequeno número de pacientes.

Mapeamento cerebral e avaliação neurofisiológica por Estimulação Magnética Transcraniana (TMS, do Inglês *Transcranial Magnetic Stimulation*) neuronavegada.

As imagens geradas pelo exame de RM (descrito acima) serão utilizadas durante o mapeamento cerebral para podermos determinar as regiões do seu cérebro que serão estudadas durante as avaliações neurofisiológicas e a estimulação.

Durante o mapeamento, você estará sentado(a) confortavelmente em uma cadeira, com o apoio de almofadas para os braços e pescoço. Colocaremos uma faixa elástica em sua cabeça que possui um sensor para que o neuronavegador possa localizar sua cabeça no espaço e corrigirá-la com a sua imagem de ressonância magnética.

Para a realização deste exame, uma parte do aparelho chamada “bobina” será colocada levemente sobre a sua cabeça. Após um som de “clique”, você poderá sentir um de seus músculos contrair de maneira involuntária. Ao mesmo tempo, mediremos o quanto o seu músculo contraiu em função deste estímulo (“clique”) utilizando um aparelho de “eletromiografia”. Esta medida será feita utilizando sensores, chamados eletrodos, que serão colocados pelo experimentador em sua pele utilizando uma fita adesiva. Estes eletrodos/sensores não serão introduzidos no interior do seu corpo, e, portanto, não lhe machucarão e não causarão dor. Para colocar os eletrodos, em alguns casos, será necessário retirar os pelos do local com uma lâmina de barbear descartável, que será jogada imediatamente na lixeira após esta etapa. Em seguida, sua pele será limpa com álcool e algodão ou gaze.

A avaliação com TMS não causa dor, é não invasiva e muito segura para a maioria das pessoas. No entanto, é importante que você saiba que:

- A TMS induz uma corrente elétrica de alta voltagem em fios e aparelhos eletrônicos e pode danificar os circuitos elétricos de implantes eletrônicos que se encontrem perto do equipamento. Por isso, você será perguntado(a) se possui marca passo cardíaco, cliques cirúrgicos, fragmentos



Programa InovUERJ em colaboração com
UDA de Neurocirurgia e DCF/IBRAG



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO

metálicos na cabeça, nos olhos ou no pescoço, válvulas cardíacas, próteses metálicas ou de qualquer natureza na região da cabeça e pescoço ou implantes cocleares.

- A utilização da TMS em uma pequena porcentagem das pessoas que apresentavam crises epiléticas levou ao aparecimento de crises. Por este motivo, a técnica possui restrições de ser feita em indivíduos que sofram de epilepsia. Aqueles que possuam casos de epilepsia na família deverão se reportar aos pesquisadores principais.
- Os efeitos colaterais mais frequentes após a utilização da TMS são: dor de cabeça passageira, um desconforto no local da estimulação, cansaço devido ao tempo em que ficam na mesma posição. A contração de músculos, causada pelo estímulo com a TMS pode ser desconfortável para algumas pessoas. Para evitar esses efeitos, você terá alguns períodos de descanso durante a realização da avaliação.

Eletroencefalografia (EEG).

A Eletroencefalografia (EEG) é um exame médico muito seguro, não invasivo e indolor feito rotineiramente para observar como as regiões do seu cérebro se conectam e se comunicam entre si com grande precisão temporal.

Para realização do exame de EEG, pediremos a você que:

- No dia do exame, em sua casa, lave a sua cabeça com sabão neutro (por exemplo: sabão de côco) e não aplique qualquer tipo de condicionador, cremes com ou sem enxague em sua cabeça, mesmo que em quantidades mínimas.
- Será colocada uma touca apropriada com eletrodos em sua cabeça. Sob cada eletrodo, será aplicado um creme/gel para obtermos um melhor contato do eletrodo com o seu couro cabeludo e, com isso, um exame de qualidade.
- Após o exame, haverá uma quantidade residual de creme/gel dos eletrodos em sua cabeça. Traga uma toalha para secar sua cabeça após o exame.

Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIRS, do Inglês; *Near Infrared Spectroscopy*).

A Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIRS) é um procedimento simples, não invasivo e que não causa dor, que permite a obtenção de mapas de ativação do seu cérebro com grande precisão espacial. Para realizá-lo, colocaremos uma touca apropriada com receptores em sua cabeça. Eventualmente, a touca também admite eletrodos de EEG (assim possibilitando que ambos os exames sejam realizados simultaneamente).



Programa InovUERJ em colaboração com
UDA de Neurocirurgia e DCF/IBRAG



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO

Avaliação cinético-funcional.

Serão realizados testes e/ou escalas padronizados, traduzidos e validados para o Português do Brasil para detecção e avaliação da magnitude dos efeitos da intervenção proposta a função motora de interesse (por exemplo: marcha, sentar e levantar, força muscular, equilíbrio).

Avaliação neuropsicológica.

Serão aplicados testes e/ou escalas neuropsicológicas padronizados, traduzidos e validados para o Português do Brasil para detecção e avaliação da magnitude dos efeitos da intervenção proposta em funções neuropsicológicas (por exemplo: atenção, memória, abstração, emoção).

Estimulação Elétrica Transcraniana.

A estimulação transcraniana por corrente contínua é uma técnica não invasiva, segura e indolor que não oferece riscos aos participantes. Além da segurança desta técnica já ter sido testada por muitos pesquisadores, tais estudos concluíram que os parâmetros que utilizaremos em nosso estudo promovem, temporariamente, efeitos motores e cognitivos, sem qualquer efeito negativo para os participantes do estudo.

Pretendemos verificar de que forma a aplicação da corrente elétrica em doses muito baixas e de forma não invasiva (isto é, superficialmente sobre a pele da cabeça, através de eletrodos comuns de EEG, ou esponjas conectadas a um gerador de corrente à pilha, sem que se faça nenhum corte ou perfuração) é capaz de modular a atividade do seu cérebro e potencialmente interferir com a função motora e/ou cognitiva. Tal conhecimento nos permitirá entender o potencial terapêutico da estimulação transcraniana por corrente contínua e planejar sua utilização no tratamento de condições neurológicas e psiquiátricas.

Esta técnica consiste na colocação de 2 ou mais eletrodos (pode ser sob a forma de esponjas embebidas em solução salina ou eletrodos semelhantes ao de EEG) estrategicamente posicionados sobre a cabeça, de forma a passar um pulso fraco e indolor ao longo de até 30 minutos que irá estimular regiões específicas do seu cérebro. A corrente tem o potencial de causar vermelhidão na área onde o eletrodo for posicionado ou ao redor dessa área, mas com um caráter transitório. Até o momento, nenhum efeito intolerável ou de longa duração foi reportado por outros estudos – e de acordo com o nosso conhecimento, nenhum participante pediu para se retirar de um estudo por desconforto ou intolerância à técnica.



Programa InovUERJ em colaboração com
UDA de Neurocirurgia e DCF/IBRAG



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO

IV. RISCOS E BENEFÍCIOS ENVOLVIDOS NESTE ESTUDO

Estudos anteriores sobre a segurança dos métodos a serem utilizados neste estudo não indicaram riscos ao funcionamento cerebral ou alteração permanente.

Em relação à estimulação elétrica transcraniana, no início da aplicação da corrente elétrica, alguns pacientes sentem uma sensação desconfortável de “coceira” ou discreta queimação que desaparece após alguns minutos. Em raras situações, algum paciente se queixou de dano à pele que ficou vermelha durante um dia. Embora alguns dos benefícios da estimulação cerebral na recuperação das funções motoras e cognitivas já tenham sido bem demonstrados em pacientes neurológicos e psiquiátricos, as condições ideais de estimulação (dose, tempo de estimulação etc) ainda não foram estabelecidas. Por isso, nós não garantimos que você receberá qualquer benefício direto a partir deste estudo e acreditamos que, na hipótese mais pessimista, a estimulação transcraniana por corrente contínua não apresente nenhum efeito.

Caso surja algum tipo de efeito adverso durante ou após o estudo, os participantes serão encaminhados ao setor do hospital competente para diagnóstico e tratamento da queixa, bem como por médico participante do estudo.

V. ESCLARECIMENTOS DADOS PELOS PESQUISADORES SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

- Sua participação é voluntária (sua escolha). Você ou seu responsável legal terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga qualquer prejuízo à sua pessoa.
- Você ou seu responsável legal terá acesso às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios, assim como aos resultados parciais ou totais relacionados à pesquisa, a qualquer momento, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.
- Você terá preservada a confidencialidade, o sigilo e a privacidade das suas informações e dados.

VI. DESPESAS E COMPENSAÇÕES

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas, assim como não há compensação financeira relacionada à sua participação. Qualquer despesa adicional será absorvida pelo orçamento da pesquisa.



Programa InovUERJ em colaboração com
UDA de Neurocirurgia e DCF/IBRAG



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO

VII. CONTATO EM CASO DE DÚVIDAS, INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas: Dra. Ana Heloisa de Medeiro, Dra Ulla Monteiro Werneck, Dr Diogo Corrêa, Alexandre Messenger, Dr Raniel Luiz Fidelis ou Prof. Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer, que poderão ser encontrados no telefone (21) 2868-8426, no Laboratório de Estimulação Elétrica do Sistema Nervoso, Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ, sito à Av. 28 de Setembro 77 / 4º andar, Vila Isabel, Rio de Janeiro – RJ; ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ, sito à Av. Professor Manuel de Abreu, 444 / 2º andar, Vila Isabel, Rio de Janeiro – RJ telefone (21) 2868-8253.

ATENÇÃO: *Caso você decida participar deste estudo, pedimos que evite participar de outros estudos no presente momento. Caso opte por participar de outro estudo ou precise iniciar tratamento para alguma condição de saúde que se apresente durante a realização deste estudo, pedimos que você comunique imediatamente esta decisão aos responsáveis pela pesquisa.*



Programa InovUERJ em colaboração com
UDA de Neurocirurgia e DCF/IBRAG



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO

VIII. DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO DO PARTICIPANTE OU DE SEU RESPONSÁVEL LEGAL

Eu, _____, acredito ter sido suficientemente esclarecido(a) a respeito das informações contidas neste documento, que li ou que foram lidas para mim, descrevendo a pesquisa intitulada “*Estudo dos Efeitos da Estimulação Elétrica por Corrente Contínua em Populações Patológicas com Alterações na Marcha*”.

Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e que ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas.

Assim sendo, declaro que concordo voluntariamente em participar deste estudo e tenho ciência de que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo de qualquer natureza.

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura do paciente/representante legal

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha*

** Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.*

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deste sujeito do estudo ou seu representante legal para a participação nesta pesquisa.

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo