

ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE DO PORTO  
INSTITUTO POLITÉCNICO DO PORTO

Rita Alexandra Ferreira Meireles

# Efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em Indivíduos com Doença de Parkinson

Dissertação submetida à Escola Superior de Saúde do Porto para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Terapia Ocupacional, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Ângela Fernandes, Professora Adjunta na Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto, e coorientação do Mestre Carlos Campos, Professor Adjunto na Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto.

Dezembro, 2018

## Resumo

**Objetivos:** O presente estudo tem como objetivo comparar o efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua aplicada no córtex dorsolateral esquerdo e no córtex motor bilateral no tempo de reação, mobilidade funcional e equilíbrio em tarefa simples e *dual-task* de indivíduos com doença de Parkinson.

**Métodos:** Este estudo segue um desenho longitudinal quantitativo experimental *crossover*, tratando-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego. A amostra foi composta por 7 participantes com doença de Parkinson com idade média de 62 anos. Foi realizada uma avaliação inicial, na qual foi aplicado o questionário sociodemográfico, MoCA, Escala de *Hoehn & Yahr* e domínios II e III da UPDRS. Pré e pós intervenção foi feita uma avaliação da velocidade de reação, da mobilidade funcional, do sentar-levantar e do equilíbrio em tarefa simples e dupla. Todos os participantes foram sujeitos a três intervenções, uma sessão na qual a estimulação foi aplicada no córtex motor bilateral (CMB), uma com aplicação no córtex dorsolateral esquerdo (CDE) e uma *Sham*, seguindo uma ordem aleatória.

**Resultados:** Os resultados estatísticos obtidos não permitiram concluir qual o tipo de estimulação que apresenta melhores resultados nas variáveis em estudo. No entanto, na comparação das médias dos resultados obtidos nas avaliações pré e pós intervenção verificou-se uma melhoria nos resultados da mobilidade funcional, do sentar-levantar e no equilíbrio de olhos abertos e fechados na estimulação do CMB. Na intervenção no CDE observaram-se melhorias na mobilidade funcional em tarefa simples e dupla, e no equilíbrio de olhos abertos na direção ântero-posterior e com os olhos fechados.

**Conclusão:** Na estimulação do CMB foram observadas melhorias na velocidade de reação, mobilidade funcional não associada ao desempenho de tarefas cognitivas em simultâneo, e no equilíbrio, principalmente de olhos fechados, onde estão ausentes mecanismos de *biofeedback*. Por sua vez, a estimulação do CDE apresentou melhorias na mobilidade funcional quando associada ao desempenho simultâneo de uma tarefa cognitiva (*dual-task*), e no equilíbrio quer nas recolhas realizadas de olhos abertos, como nas recolhas executadas de olhos fechados.

**Palavras chave:** Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua, Doença de Parkinson, Córtex Motor Bilateral, Córtex Dorsolateral Esquerdo, Equilíbrio, Mobilidade Funcional, Velocidade de Reação, *Dual-Task*.

## **Abstract**

**Objective:** The aim of the present study was to compare the effect of Transcranial Direct Current Stimulation on the left dorsolateral cortex and the bilateral motor cortex on the reaction time, functional mobility, and single task and dual-task balance of individuals with Parkinson's disease.

**Methods:** This study follows a longitudinal quantitative experimental cross-over design, in a randomized double-blind clinical trial. The sample consisted of 7 participants with Parkinson's disease, with mean age of 62 years. An initial evaluation was carried out, in which the sociodemographic questionnaire, MoCA, Hoehn & Yahr Scale and UPDRS domains II and III were applied. The pre and post-intervention evaluation consisted in an evaluation of reaction speed, functional mobility, sit-up and balance was performed in a single and dual task. All participants were submitted to three interventions, one session in which stimulation was applied in the bilateral motor cortex (CMB), one in the left dorsolateral cortex (CDE) and one Sham stimulation, following a random order.

**Results:** The statistical results obtained did not allow to conclude the type of stimulation that presents better results in the variables under study. However, in the comparison of the means of the results obtained in the pre and post-intervention evaluations, was observed an improvement in the results of functional mobility, sit-up evaluation and balance with the eyes open and closed in the stimulation of CMB. In the CDE intervention, improvements were observed in functional mobility in single and dual task, and in the balance with the eyes open and closed.

**Conclusion:** In the stimulation of CMB, there were improvements in the reaction speed; functional mobility not associated to the performance of cognitive tasks simultaneously; and in balance, especially with closed eyes, where biofeedback mechanisms are absent. CDE stimulation, on the other hand, presented improvements in functional mobility when associated with dual-task, and in the balance between open-eye collections and closed-eye collections.

**Keywords:** Transcurrent Chain Stimulation, Parkinson's Disease, Bilateral Motor Cortex, Dorsolateral Left Cortex, Balance, Functional Mobility, Reaction Rate, Dual-Task.

## **Agradecimentos**

À Professora Ângela Fernandes, pela a orientação ao longo de todo o processo de investigação, e pela constante e incansável disponibilidade. O meu muito obrigada.

Ao professor Carlos Campos, pela partilha e atenta coorientação.

À Terapeuta Helena Sousa, pelos sábios conselhos e pela preocupação permanente.

À minha família, por toda a paciência, apoio e por estarem sempre presentes.

Aos meus amigos, por toda a disponibilidade que tiveram em ouvir os meus desabaços durante todo este tempo, por todos os momentos de amizade e partilha, e pela motivação incondicional e conselhos que sempre me deram. Obrigada por compreenderem os meus períodos de ausência, e por todo o cuidado e carinho que demonstraram.

Aos meus colegas (e mais que companheiros) do HFAR, pela alegria contagiante de todos vós, por nunca me deixarem desanimar, e por toda a motivação que me deram.

Aos meus colegas de mestrado, por todo este caminho que trilhamos juntos, apesar de todas as adversidades. Obrigada pelo apoio mútuo dos últimos dois anos.

Aos participantes deste estudo, que permitiram o desenvolvimento de toda a investigação, mostrando-se sempre disponíveis para ajudar no que fosse necessário. Obrigada por toda a disponibilidade e carinho que me deram.

## **Lista de Abreviaturas**

**5TSTS** – 5 Time Sit to Stand Test

**ACh** – acetilcolina

**ASN** – proteína alfa-sinucleína

**AVDs** – Atividades da Vida Diária

**CDE** – Córtex Dorsolateral Esquerdo

**CMB** – Córtex Motor Bilateral

**CoP** – Centro de Pressão

**ETCC** – Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua

**GABA** – ácido c-aminobutírico

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**MDCoPap** – Média de deslocamento do CoP na direção antero-posterior

**MDCoPml** – Média de deslocamento do CoP na direção médio-lateral

**MoCA** – Avaliação Cognitiva de Montreal

**NICE** – National Institute for Clinical Excellence

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**SDCoPap** – Desvio padrão do CoP na direção antero-posterior

**SDCoPml** – Desvio padrão do CoP na direção medio-lateral

**SPSS** – Statistical Package for the Social Sciences

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TUG** – Timed Up and Go

**TSV** – Tab-separated values

**UPDRS** – Unified Parkinson's Disease Rating Scale

**VMCoPap** – velocidade média do CoP na direção antero-posterior

**VMCoPml** – velocidade média do CoP na direção médio-lateral

# Índice

Resumo .....	I
Abstract .....	II
Agradecimentos .....	III
Lista de Abreviaturas .....	IV
Índice.....	V
Índice de Tabelas .....	VI
Índice de Figuras.....	VII
I. Introdução.....	1
II. Revisão da Literatura .....	4
Enquadramento da Patologia.....	4
Alterações Estruturais e Bioquímicas no Córtex Cerebral .....	11
Plasticidade Cerebral na Doença de Parkinson .....	14
Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC).....	15
Plasticidade Cerebral e ETCC.....	16
<i>Dual-task</i> .....	18
III. Métodos.....	22
Desenho de estudo.....	22
Participantes/Amostra .....	22
Instrumentos .....	23
Procedimentos .....	27
IV. Resultados.....	31
Caracterização da Amostra.....	31
Resultados Avaliação Pré e Pós Estimulação.....	33
V. Discussão .....	45
VI. Conclusão .....	52
VII. Referências Bibliográficas.....	53

## Índice de Tabelas

<b>Tabela I</b> - Caracterização sociodemográfica da amostra	31
<b>Tabela II</b> – Dados Clínicos da amostra relativos à doença de Parkinson	32
<b>Tabela III</b> - Caracterização da terapia farmacológica seguida pela amostra	32
<b>Tabela IV</b> - Caracterização da terapia farmacológica seguida pela amostra	33
<b>Tabela V</b> - Anova para medidas repetidas mista para a velocidade de reação, TUG, TUG dual-task, 5TSTS e 5TSTS dual-task	38
<b>Tabela V</b> - Anova para medidas repetidas mista para a velocidade de reação, TUG, TUG dual-task, 5TSTS e 5TSTS dual-task	43
<b>Tabela VII</b> – Teste-t para amostras emparelhadas para as variáveis MDCoPap OA, SDCoPml AO e VMCoPap DT	44

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> – Média do tempo pré e pós cada intervenção, do teste de Velocidade de Reação	34
<b>Figura 2</b> – Média do tempo pré e pós cada intervenção, do teste de TUG	34
<b>Figura 3</b> – Média do tempo pré e pós cada intervenção, do teste de TUG <i>dual-task</i>	35
<b>Figura 4</b> – Média das respostas corretas pré e pós cada intervenção, do teste de TUG <i>dual-task</i>	35
<b>Figura 5</b> – Média das respostas erradas pré e pós cada intervenção, do teste de TUG <i>dual-task</i>	35
<b>Figura 6</b> – Média do tempo pré e pós cada intervenção, do teste de 5TSTS	36
<b>Figura 7</b> – Média do tempo pré e pós cada intervenção, do teste de 5TSTS <i>dual-task</i>	37
<b>Figura 8</b> – Média das respostas corretas pré e pós cada intervenção, do teste de 5TSTS <i>dual-task</i>	37
<b>Figura 9</b> – Média das respostas erradas pré e pós cada intervenção, do teste de 5TSTS <i>dual-task</i>	37
<b>Figura 10</b> – Valores da diferença dos resultados entre o pré e pós estimulação na variável Área do CoP.	39
<b>Figura 11</b> – Valores da diferença dos resultados entre o pré e pós estimulação na variável Média de deslocamento do CoP na direção antero-posterior.	39
<b>Figura 12</b> – Valores da diferença dos resultados entre o pré e pós estimulação na variável Média de deslocamento do CoP na direção medio-lateral	40
<b>Figura 13</b> – Valores da diferença dos resultados entre o pré e pós estimulação na variável Velocidade Média do CoP na direção antero-posterior.	41
<b>Figura 14</b> – Valores da diferença dos resultados entre o pré e pós estimulação na variável Velocidade Média do CoP na direção medio-lateral	41
<b>Figura 15</b> – Média das respostas corretas pré e pós cada intervenção, da plataforma de forças	42
<b>Figura 16</b> – Média das respostas erradas pré e pós cada intervenção, da plataforma de forças	42

## I. Introdução

A doença de Parkinson foi descrita pela primeira vez por *James Parkinson*, em 1817, que a descreveu como uma “paralisia agitante”, sendo mais tarde explorada por *Jean-Martin Charcot*, que elaborou uma descrição mais detalhada dos sintomas desta patologia, e propôs a alteração do seu nome para “Doença de Parkinson” (1).

Esta é caracterizada como uma doença neurodegenerativa multissistêmica, com perda progressiva de neurónios dopaminérgicos na substância negra pars compacta, que condiciona o normal funcionamento dos circuitos diretos e indiretos dos gânglios da base e das vias córtico-estriato-talâmicas do Sistema Nervoso Central (SNC), que vão desencadear o comprometimento do controlo motor voluntário, frequentemente observado em indivíduos com este diagnóstico (2-6).

O córtex cerebral é anatomicamente e fisiologicamente organizado em redes complexas, que são indispensáveis para o ótimo funcionamento cerebral, bem como para a aquisição e realização de todas as atividades do nosso dia-a-dia. Na doença de Parkinson, os circuitos que nos permitem realizar os ajustes necessários para produção de movimento eficaz e para a aquisição de novas aprendizagens motoras encontram-se condicionados, devido principalmente às alterações estruturais e bioquímicas existentes ao nível dos gânglios da base e córtex motor primário (7). Nesse sentido, torna-se pertinente compreender de que forma podemos atuar ao nível destes circuitos neuronais, como forma de melhorar a capacidade motora de indivíduos com diagnóstico de doença de Parkinson e, conseqüentemente, melhorar a sua funcionalidade e diminuir o grau de incapacidade fortemente ligado a esta patologia.

A Estimulação Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC) é um tipo de neuroestimulação não invasiva, que tem sido amplamente estudada em várias patologias, tendo merecido destaque pelos efeitos positivos observados nas patologias de origem neurológica. Na ETCC é transmitido um sinal elétrico de baixa intensidade, com o objetivo de modular a excitabilidade do tecido cortical e subcortical e, conseqüentemente, o comportamento do tecido neuronal (8-10). Por esse motivo, a investigação científica atual sugere que a ETCC possa atuar ao nível das estruturas afetadas nesta doença, baseando-se nos princípios de neuroplasticidade para conseguir manter e/ou recuperar alguma da capacidade motora naturalmente perdida com o desenvolvimento da patologia (11-13).

Contudo, os estudos desenvolvidos até ao momento destacam maioritariamente a

estimulação das áreas cerebrais mais afetadas pela patologia, como o córtex motor, não considerando as áreas adjacentes que desempenham funções motoras secundárias e que, para além de apresentarem um possível potencial de recuperação superior, são também recrutadas para pelo SNC para colmatar as falhas já instaladas ao nível das áreas motoras primárias (14). Nesse sentido, torna-se importante desenvolver um estudo através do qual se procure compreender os efeitos da ETCC ao nível de uma área motora primária (córtex motor bilateral) e uma área motora secundária (córtex dorsolateral esquerdo), e o impacto da estimulação de cada área na funcionalidade de indivíduos com doença de Parkinson.

Importa ainda ressaltar que grande parte das atividades realizadas no nosso quotidiano têm como pré-requisito a execução de duas tarefas em simultâneo, sendo esta exigência designada de *dual-task*. Sabe-se também que, na doença de Parkinson, os circuitos neuronais diretos e indiretos responsáveis pela execução de tarefas duplas se encontram comprometidos, motivo pelo qual esta patologia tem um impacto tão grande na funcionalidade e independência dos indivíduos (14).

Deste modo, foi realizado o presente estudo com o objetivo de comparar o efeito da ETCC aplicada no córtex dorsolateral esquerdo (CDE) e no córtex motor bilateral (CMB) no tempo de reação, mobilidade funcional e equilíbrio em tarefa simples e *dual-task* de indivíduos com doença de Parkinson.

De forma a responder ao objetivo do estudo, o presente trabalho foi organizado em vários capítulos, com o objetivo de facilitar e clarificar a sua compreensão. Após esta introdução (capítulo I) é apresentada a revisão bibliográfica sobre a temática (capítulo II), sendo constituída por subcapítulos nos quais se pretende realizar um enquadramento da patologia, alterações anatómicas e bioquímicas decorrentes da mesma, a técnica de ETCC e os seus pressupostos aplicados à doença de Parkinson, e os vários processos neuronais relacionados com esta patologia e as variáveis em estudo. No capítulo III é realizada uma exposição dos processos metodológicos adotados, dos instrumentos de avaliação utilizados, dos processos de recolha e tratamentos de dados, e ainda a descrição da amostra que constituiu o presente estudo. No capítulo seguinte (capítulo IV), são apresentados os resultados obtidos, assim como as várias etapas da sua análise. Estes resultados são discutidos no capítulo seguinte (capítulo V), procedendo-se à sua análise e comparação com dados obtidos em estudos semelhantes, e exposição das limitações do estudo. Por fim, as conclusões gerais do estudo e sugestões para

futuras investigações são apresentadas no capítulo VI, sendo o último capítulo (capítulo VII) dedicado às referências bibliográficas consultadas.

## II. Revisão da Literatura

### Enquadramento da Patologia

A doença de Parkinson é caracterizada como uma patologia neurodegenerativa multissistêmica progressiva, que envolve o comprometimento gradual do controlo motor voluntário (2-4).

No ano de 2005 cerca de 4.1 a 4.6 milhões de pessoas apresentavam o diagnóstico desta patologia sendo que, segundo as projeções estatísticas, este número deve duplicar até ao ano de 2030 (2,15). Atualmente, estima-se que afete aproximadamente 1% da população mundial com mais de 60 anos (2). Embora o género masculino apresente uma incidência superior comparativamente ao género feminino (2:1, respetivamente), esta tendência tem vindo a diminuir com a idade (nas faixas etárias mais elevadas a incidência entre géneros é semelhante), verificando-se ainda, na última década, uma diminuição desta diferença em todas as faixas etárias (16-18). Embora a maioria dos diagnósticos seja realizado entre os 58 e os 63 anos de idade, verifica-se que o aumento da idade é acompanhado de um acréscimo da incidência desta patologia, sendo que em indivíduos com 50 anos de idade esta é de 2,5 em 100000 habitantes, enquanto que em pessoas com 80 anos é observado um valor de 100 casos em cada 100000 habitantes (16,19,20). Por outro lado, verifica-se que, nos casos em que o diagnóstico é realizado em faixas etárias mais jovens (cerca de 5 a 10% dos casos), os primeiros sintomas se manifestam entre os 21 e os 40 anos de idade (16,21).

No que diz respeito à etiologia, alguns estudos indicam que a manifestação desta patologia é multifatorial, resultando de uma interação entre fatores genéticos e ambientais (22,23). Relativamente aos fatores genéticos, estima-se que apenas 15% dos casos apresentem um familiar direto com diagnóstico de Parkinson. Contudo, foram identificadas várias mutações génicas que tornam o indivíduo mais predisposto à manifestação desta patologia, estando identificados 9 genes autossómicos, dominantes e recessivos, que apresentam uma forte correlação com a doença de Parkinson (22-24). No que diz respeito aos fatores ambientais, foram reportados vários casos de diagnóstico de Parkinson após a exposição prolongada a pesticidas e compostos químicos como MPTP (produto secundário tóxico na síntese clandestina de um análogo da petidina) e ingestão de água proveniente de poços contaminados (24-27). Já a ingestão de café pode apresentar uma tendência inversamente proporcional, parecendo atuar como fator protetor para a mesma, embora a evidência científica atual não seja consensual nesta

questão (28,29). A exposição a agentes infecciosos, tais como a Encefalite Letárgica ou o *Influenza*, é apontada como um dos possíveis fatores ambientais correlacionadas com o diagnóstico desta patologia (30,31). Esta exposição parece potencializar a ocorrência de alterações em vários mecanismos celulares relacionados com esta patologia, tais como disfunções nos mecanismos de ação mitocondrial, *stress* oxidativo, agregação proteica anormal, degradação proteica, desregulação dos mecanismos de autofagia e alterações dos mecanismos inflamatórios (23,24).

Os principais sintomas associados a esta patologia são designados de sinais cardinais, sendo estes a presença de tremor em repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade/alterações posturais (15). O tremor em repouso (usualmente com uma frequência entre 3 a 5 Hz), é o primeiro sintoma motor a manifestar-se em aproximadamente 70% dos indivíduos com Parkinson. Geralmente este é observado de forma assimétrica, sendo mais notório durante a realização de atividade motora contralateral e na deambulação. A sua manifestação é também mais comum no membro superior do que no membro inferior (32). A rigidez muscular é denotada durante a realização de mobilização passiva, sendo uniforme em toda a amplitude do movimento das articulações em avaliação. Esta apresenta uma maior intensidade quando se encontra associada ao tremor em repouso, e ainda durante a realização de atividade motora contralateral e de tarefas motoras associadas a tarefas cognitivas (*dual-task*) (32). Relativamente à bradicinesia, este é o sintoma motor mais incapacitante da doença de Parkinson, afetando todas as estruturas corporais. Esta consiste na dificuldade em iniciar um movimento, acompanhada de maior lentidão durante a produção de uma resposta motora. Inicialmente é observada em atividades simples do quotidiano, como abotoar o casaco ou apertar um botão, e por pequenas alterações observadas no padrão da marcha (tanto ao nível do movimento dos membros superiores como inferiores). Por sua vez, a instabilidade postural desenvolve-se como consequência de alterações graduais no equilíbrio. Estas alterações contribuem para a diminuição da velocidade e estabilidade da marcha, sendo muitas vezes acompanhada de *freezing*, aumentando, conseqüentemente, o risco de queda (32). Com o desenvolvimento da patologia, ocorre um agravamento do quadro motor, manifestando-se sintomas como comprometimento global da marcha, acentuação dos défices no equilíbrio e coordenação, acinesia grave, perda do controlo de esfíncteres, disartria, paralisia bilateral das cordas vocais e disfagia (3,33).

*Strupp* e colaboradores (2018) desenvolveram um estudo, no qual pretendiam compreender a percepção dos indivíduos com diagnóstico de Parkinson sobre o impacto que a sintomatologia manifestada tem no cotidiano, verificando-se que 70% dos indivíduos se sente severamente afetado pela patologia. As razões mais frequentemente apontadas foram os défices na mobilidade (34,9% dos participantes), défices na coordenação (17%), alterações na fala (12,2%), e dificuldade em realizar Atividades da Vida Diária (7,8%) (34).

Contudo, o quadro clínico da doença de Parkinson engloba também a presença de sintomatologia não motora, que se encontra dividida em alterações do funcionamento do sistema autónomo, perturbações do sono, perturbações cognitivas e psiquiátricas e alterações sensoriais. Assim, pode ser reportada a presença de sintomas como a apatia, anedonia, alterações/queixas de memória, diminuição ou perda do olfato e/ou paladar, dor generalizada, hipotensão ortostática, alterações de humor, depressão, ansiedade, ataques de pânico, quadros demenciais, sudorese/seborreia excessiva, sialorreia, fadiga, sonolência diurna excessiva, alterações no ciclo circadiano, pesadelos recorrentes, alterações urinárias e sexuais e obstipação (32,35-39).

Antes mesmo de se verificar a manifestação dos sintomas motores e de, na maior parte dos casos, a patologia ser diagnosticada, é usualmente reportada a presença de sintomas não motores, que podem manifestar-se até 10 anos antes do diagnóstico (40). Um estudo realizado por *Pont-Sunyer* e colaboradores (2015), que contou com a participação de 109 indivíduos com diagnóstico de doença de Parkinson e um grupo de controlo, concluiu que a presença desta sintomatologia nos anos que antecedem a manifestação dos sintomas motores está presente em cerca de 60 a 70% dos casos (35,41).

Deste modo, os critérios de diagnóstico para a presença clinicamente provável desta patologia consideram a combinação de pelo menos dois sinais cardinais, sendo considerada a presença clinicamente definida de Parkinson quando o indivíduo apresenta pelo menos três dos sinais anteriormente descritos. São ainda considerados como sinais e sintomas que auxiliam o diagnóstico a postura axial alterada, dificuldade em virar-se na cama, postura em flexão, micrografia, distonia do pé e hálux, fala disártrica ou com perda da tensão articulatória, blefarospasmos, disfagia, distúrbio do sono, distúrbios sexuais e dermatite seborreica (42,43). Para que este possa ser realizado, é necessário diferenciar os sintomas apresentados dos sinais manifestados no processo normativo de envelhecimento, e distinguir a doença de Parkinson de outras patologias que apresentem sintomatologia comum, tais como a doença de Huntington ou

a Degeneração Palidopontonigral (16,44,45).

Para tal, o processo de diagnóstico tem por base o historial clínico do paciente, a progressão dos sintomas e sinais observados com a introdução de tratamento farmacológico dopaminérgico e a realização de exames físicos e de imagem médica. A execução destes exames clínicos tem por base a identificação de alterações estruturais e bioquímicas características desta patologia, que se refletem na manifestação da sintomatologia motora e não motora (46,47).

Relativamente à presença de comorbilidades, a doença de Parkinson apresenta um índice elevado de associação com outras patologias, verificando-se a presença de comorbilidades em cerca de 80% dos casos com diagnóstico de Parkinson realizados há 10 ou mais anos (47-49). Deste modo, verifica-se uma maior associação a patologias osteoarticulares e fraturas, possivelmente como consequência da sintomatologia motora do Parkinson; pneumonias e patologias respiratórias; e ainda patologias cardiovasculares (48-51).

No que se refere ao prognóstico, este considera não só a progressão da sintomatologia manifestada e o seu impacto na participação e funcionalidade do indivíduo, como também outros fatores clínicos associados, o suporte social e familiar do indivíduo, e ainda o acesso ao tratamento farmacológico e não farmacológico (52-54). Atualmente, existem alguns fatores/comportamentos de risco que podem indicar a presença de um quadro de pior prognóstico, sendo estes (55):

- Diminuição notória da eficácia do tratamento farmacológico na sintomatologia motora, mesmo após a realização de ajustes clínicos;
- Diminuição da independência na realização de Atividades da Vida Diária;
- Aumento progressivo da ocorrência de períodos “*off*”;
- Discinesias, diminuição da mobilidade e quedas frequentes;
- Manifestação de sintomatologia psiquiátrica (depressão, ansiedade, alucinações, psicose).;
- Comprometimento da função respiratória, incluindo ocorrência de dispneia em repouso, necessidade de administração de O<sub>2</sub> em repouso (com capacidade vital igual ou inferior a 30%) e recusa de utilização de ventilação artificial;
- Progressão rápida da sintomatologia motora (perda de capacidade de realização de levante, fala ininteligível, aumento do risco de disfagia).;
- Comprometimento nutricional crítico observado no período de 12 meses

(incapacidade de suprir os valores diários de ingestão calórica e de hidratação, perda contínua de peso ou recusa de utilização de métodos de alimentação artificial).;

- Complicações clínicas observadas no período de 12 meses, como pneumonias por aspiração recorrentes, pielonefrite, sepsis, febre recorrente ou a presença de 3 ou mais úlceras de pressão.

Considerando a sintomatologia e os défices mencionados anteriormente, o processo de intervenção nesta patologia tem como objetivo otimizar a funcionalidade e participação do indivíduo, através do controlo tanto dos sintomas motores (que numa fase inicial podem ser o que mais condicionam o desempenho do indivíduo), como dos sintomas não motores. Para tal, as *guidelines* mais atuais recomendam a implementação conjunta de terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, através de uma abordagem multidisciplinar.

Deste modo, e de forma a abordar todas as áreas possivelmente afetadas, é aconselhável que a equipa seja constituída por profissionais de neurologia, geriatria, clínica geral, fisioterapia, psiquiatria, neuropsicologia, fisioterapia, terapia da fala, terapia ocupacional, sexologia, nutrição e assistência social (56).

No que diz respeito à terapêutica farmacológica, esta tem como objetivos atenuar a manifestação de sintomas motores e não motores, e deve sofrer ajustes clínicos constantes, de acordo com a sintomatologia apresentada, a intensidade e a progressão da mesma. As funções primárias da utilização de fármacos na doença de Parkinson são:

- Equilibrar os níveis de dopamina (com recurso a *Levodopa* e agonistas dopaminérgicos);
- Normalizar a concentração de acetilcolina (ACh), potenciando a diminuição da mesma;
- Medicação de suporte utilizada para sintomas não motores, tais como obstipação, incontinência de esfíncteres, alterações no padrão de sono ou depressão.

Contudo, tal como em todas as terapêuticas farmacológicas, existem efeitos secundários que devem ser considerados e vigiados por todos os profissionais de saúde no processo de intervenção. Durante a utilização prolongada de fármacos dopaminérgicos (entre 2 a 7 anos, em média), podem ocorrer flutuações no efeito ativo da medicação, criando os períodos “*on*”

(quando a concentração de dopamina está elevada), e “*off*” (quando os níveis de dopamina se encontram baixos) de resposta motora (57). Estes períodos podem ser marcados por um aumento da manifestação dos sintomas motores na fase “*off*”, e na ocorrência de discinesias (produção de movimentos patologicamente excessivos). Estas alterações podem ocorrer várias vezes ao longo do dia, seguindo o ciclo de: Fase “*off*”; Fase “*on*”, com presença de discinesias que não condicionam a funcionalidade do indivíduo; e Fase “*on*” com discinesias incapacitantes.

Deve ainda considerar-se que a medicação dopaminérgica (particularmente os agonistas dopaminérgicos) pode conduzir à manifestação de comportamentos obsessivos, especialmente quando o diagnóstico é realizado em faixas etárias mais jovens ou em indivíduos que já apresentavam tendências aditivas ou compulsivas antes de iniciar o tratamento farmacológico. Este quadro de compulsividade pode manifestar-se através de *Punding* (comportamento estereotipado e, muitas vezes, disruptivo) e/ou comportamentos aditivos (fármacos, jogos de azar, sexo, compras, compulsividade alimentar, cleptomania) (58).

Uma outra metodologia de intervenção possível é o recurso a intervenção cirúrgica. Esta é considerada uma opção viável quando a utilização de medicação dopaminérgica é continuada e já não consegue atuar ao nível dos sintomas motores, e nenhuma outra opção de tratamento farmacológico é eficaz. Na maioria dos casos, recorre-se à implementação de elétrodos no córtex cerebral, que permitam a estimulação elétrica do núcleo subtalâmico. A cirurgia apresenta como vantagens a diminuição da toma de medicação e redução dos seus efeitos secundários; e quando é encontrada a intensidade ótima de estimulação, que permite neutralizar diretamente o tremor em repouso e as discinesias (58,59). Contudo, este método de intervenção é extremamente invasivo e acarreta vários riscos, quer durante a cirurgia como durante o período pós-cirúrgico. Por este motivo os critérios de inclusão e exclusão para a realização deste procedimento são muito restritos, pelo que muitos indivíduos não são elegíveis para a realização do mesmo (59).

Como terapêuticas não farmacológicas, torna-se essencial o trabalho conjunto das áreas de fisioterapia, terapia da fala e terapia ocupacional. Segundo a *guideline* publicada pela *Royal Dutch Society for Physical Therapy* (2004), o trabalho da fisioterapia é desenvolvido com o objetivo de melhorar ou manter a independência, segurança e bem-estar dos indivíduos durante todo o processo de produção de movimento. Para tal, o foco do trabalho desta área recai sobre a promoção da atividade motora, prevenção de quedas, manutenção e/ou melhoria da mobilidade, redução das limitações das atividades e restrições na participação relacionada com a mobilidade.

Assim, consideram seis domínios de intervenção, sendo estes as transferências (por exemplo, levantar-se de uma cadeira e sair da cama); a postura corporal; os movimentos de alcançar e segurar; o equilíbrio; a marcha; e capacidade física (força muscular, mobilidade articular, condição física geral, por exemplo) (60).

Já a intervenção da terapia da fala foca três domínios, sendo estes as alterações na fala (disartria e bloqueios comunicativos), com o objetivo de melhorar a inteligibilidade e comunicação do indivíduo, através do aumento da intensidade da voz que, simultaneamente, ativa a respiração, a qualidade da voz e a articulação; os distúrbios da deglutição orofaríngea; e a sialorreia, e as principais limitações na participação que esta sintomatologia pode provocar (61,62).

Por sua vez, a intervenção da terapia ocupacional tem como principais objetivos a promoção da participação e funcionalidade nas várias atividades que o indivíduo realiza ou pretende realizar e a redução das restrições na participação nos vários contextos de desempenho. Para tal, considera os sintomas motores e não motores apresentados, intervindo a nível motor, cognitivo, sensorial, social e de comunicação e na regulação emocional dos indivíduos, considerando para tal uma abordagem holística. (63)

O desempenho ocupacional ocorre através de uma interação dinâmica entre a pessoa, a ocupação e o meio ambiente. No caso da doença de Parkinson, e uma vez que a participação ocupacional pode estar gravemente comprometida, a intervenção da terapia ocupacional considera os objetivos do indivíduo, as suas principais dificuldades, os pontos fortes do seu desempenho e os requisitos das atividades, e restrições ambientais que possam condicionar a sua participação. Um outro aspeto importante é que a intervenção é direcionada tanto no indivíduo com Parkinson como nos seus familiares e/ou cuidadores (63,64).

As abordagens de intervenção utilizadas nesta valência têm em consideração a manifestação dos diversos sintomas desta patologia. Numa fase inicial, em que não são evidenciadas limitações na participação, o terapeuta ocupacional pode fornecer informações clínicas sobre a importância de manter ou melhorar o desempenho ocupacional diário, fornecendo estratégias a implementar para que isso seja possível. Quando o indivíduo já apresenta algumas limitações e necessita de supervisão ou ajuda para a realização de algumas atividades do quotidiano, o principal objetivo da intervenção consiste em fornecer estratégias compensatórias para a realização das mesmas, tanto ao indivíduo como aos cuidadores. Quando

aplicável, recorre-se ainda à adaptação das atividades em questão e/ou do ambiente (63,64).

Com o desenvolvimento da patologia, a necessidade de implementação de estratégias compensatórias, utilização de tecnologias de apoio e a adaptação das atividades e dos vários contextos em que as mesmas se realizam aumenta. Por este motivo, torna-se importante a realização de uma avaliação regular e sistemática, para assim conseguir ajustar o plano terapêutico de acordo com as necessidades dos indivíduos e seus familiares ao longo das várias fases da patologia (64).

Atualmente, a investigação científica desenvolvida destaca o potencial da estimulação cerebral não invasiva, da qual a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é exemplo, como metodologia complementar de intervenção na doença de Parkinson (65).

### **Alterações Estruturais e Bioquímicas no Córtex Cerebral**

Como já foi referido anteriormente, a principal alteração observada no Parkinson é a degeneração progressiva dos neurónios da substância negra pars compacta, estrutura que integra os gânglios da base, e que é responsável por emitir projeções de neurónios dopaminérgicos para o corpo estriado, que tem como função estimular a ação dos neurónios inibitórios responsáveis pela ausência de movimento involuntário. Esta perda de neurónios dopaminérgicos é responsável pelo desenvolvimento e manifestação dos sinais cardinais observados nesta patologia (46).

Outra das alterações observadas é a presença de Corpos de *Lewy* no interior das células nervosas. Estas estruturas são constituídas por agregados de proteínas alfa-sinucleínas (ASN), uma proteína pré-sináptica que pode ativar as células Linfócitos T, desencadeando uma resposta autoimune (66-68). Para além disso, em alguns casos são detetadas mutações genéticas na ASN, que podem estar também ligadas à manifestação desta patologia (68).

No entanto, muito embora as alterações referidas anteriormente expliquem a sintomatologia motora descrita, os sintomas não motores têm merecido destaque na investigação científica atual, uma vez que vários estudos indicam que a sua manifestação ocorre vários anos antes do aparecimento dos sinais cardinais. Assim, foi possível detetar alterações anatómicas e bioquímicas nas estruturas cerebrais relacionadas com a manifestação de grande parte da sintomatologia não motora presente (69,70). Estas alterações podem ser importantes para o

diagnóstico precoce desta patologia, e conseqüente melhoria do prognóstico do indivíduo (71).

Importa assim destacar que, ao nível dos gânglios da base, pode ser também visível uma diminuição do volume do núcleo caudado, do tálamo e da substância branca. Como os gânglios da base estão relacionados não só com o controlo do movimento voluntário e aprendizagem processual, como também com controlo do movimento ocular e algumas funções cognitivas e emocionais, as alterações suprarreferidas podem contribuir para a explicação da sintomatologia não motora observada (71,72).

As alterações observadas no cerebelo representam também um papel importante nesta patologia, uma vez que o normal aumento de atividade cerebral observado durante a execução de atividades cognitivas se encontra comprometido nos indivíduos com Parkinson. Como o cerebelo estabelece conexões dopaminérgicas recíprocas com os gânglios da base, e uma vez que nesta patologia se verifica uma diminuição progressiva dos neurónios dopaminérgicos ao nível destas últimas estruturas, observa-se também uma diminuição do volume da massa cinzenta do cerebelo (71-74).

Já ao nível do tálamo verifica-se uma perda neuronal de 30 a 40%, com conseqüente diminuição do volume talâmico. Nesta patologia em específico, observa-se um maior comprometimento do núcleo intralaminar, e redução significativa da região anterior, dorsomedial e dos núcleos anteriores centrais (71, 74-76). Como o tálamo tem como principais funções a transmissão de impulsos sensitivos provenientes de outras regiões do córtex cerebral, ajudar na regulação do sistema autónomo, e considerando que desempenha um papel importante na aquisição de conhecimentos e no estado de consciência, estas alterações podem contribuir para a manifestação de alguma sintomatologia não motora reportada anteriormente (71, 75, 76).

São também mencionadas alterações no hipotálamo, observando-se uma degeneração predominante no núcleo tuberomamilar e nos núcleos hipotalâmicos laterais e posteriores, embora ocorra uma perda de volume global em todos os núcleos (71,77,78). Para além disso, verifica-se uma diminuição nos neurotransmissores, nomeadamente nos níveis de dopamina, melanina, serotonina e hipocreatina (71,79). Sabe-se que o hipotálamo está relacionado com a manutenção da homeostase e controlo do sistema autónomo, no controlo das emoções e comportamentos, no controlo do aparelho sexual e na regulação do estado de consciência e do ciclo circadiano, pelo que o comprometimento do seu normal funcionamento contribui para a sintomatologia descrita. Estas alterações hipotalâmicas conduzem a uma degeneração

secundária do corpo estriado, que é responsável pela síntese de dopamina, e que também contribui para o défice progressivo deste neurotransmissor, e conseqüentemente para a manifestação de sintomas como a alteração no ciclo circadiano e distúrbios endócrinos (71,80,81).

Também podem ser observados comprometimentos ao nível do sistema límbico, como consequência das alterações manifestadas no tálamo e hipotálamo, uma vez que estas estruturas são parte integrante deste sistema (11, 82-84). Assim, e considerando que o sistema límbico é responsável pela emoção e comportamento emocional, e que colabora no processo de aprendizagem, podem contribuir para as alterações emocionais e diminuição da criatividade observados nesta patologia.

Para além disso, são também identificadas alterações a nível bioquímico, que interferem com a transmissão do potencial de ação neuronal e, conseqüentemente, com o normal funcionamento do SNC (85).

Nas células da glia, que são responsáveis por assegurar o suporte e nutrição dos neurónios, verificam-se alterações nos astrócitos, que vão ter impacto na regulação da concentração intra e extracelular de substâncias importantes para o normal funcionamento cerebral, como a concentração de sódio e potássio; e ainda na regulação dos neurotransmissores, uma vez que os astrócitos atuam na restrição da difusão de neurotransmissores para a fenda sinática e na sua recaptção (85-88).

Relativamente à dopamina, e tal como já foi referido anteriormente, sabe-se que uma das principais alterações no Parkinson é a diminuição dos níveis deste neurotransmissor, com maior incidência no caudado, no pútamen e na substância negra pars compacta (89-91). Esta perda deve-se essencialmente a stress oxidativo e, em alguns casos, à existência de uma pré-disposição genética para a redução da concentração deste neurotransmissor (89). Torna-se importante compreender que, para além de desempenhar um papel preponderante na ativação dos circuitos de recompensa, a dopamina atua no controlo das funções motoras, com destaque para a ativação muscular e o controlo do movimento voluntário, motivo pelo qual a manifestação dos sinais cardinais ocorre quando o défice de dopamina nos gânglios da base é igual ou superior a 80% (89-91).

No entanto, podem ser também observadas alterações nos níveis de ACh, ácido c-aminobutírico (GABA) e glutamato, que se manifestam de diferente forma nas várias estruturas

do SNC (91, 92). No sistema extrapiramidal, por exemplo, observa-se um decréscimo na concentração de dopamina e GABA, acompanhado de um aumento de ACh e glutamato (89,91). Estas alterações conduzem à manifestação de sintomas não motores, tais como défices olfativos, depressão, alterações gastrointestinais, sudorese/ seborreia excessiva, sialorreia, dificuldade na aquisição de conhecimentos, défices na memória e alterações cognitivas (90-94).

## **Plasticidade Cerebral na Doença de Parkinson**

O cérebro humano encontra-se organizado em redes complexas, que são indispensáveis para o ótimo funcionamento cerebral, bem como para a aquisição e realização de todas as atividades do nosso dia-a-dia. A aquisição de novas aprendizagens envolve vários processos neuronais, que são responsáveis pela reorganização dos padrões de conectividade cortical e subcortical (7,95,96).

Um modelo desenvolvido recente sobre a aquisição de aprendizagens motoras propõe uma visão diferente sobre o papel do cerebelo, gânglios da base e córtex motor primário neste processo, com base na exigência da tarefa solicitada (7). A aprendizagem motora torna-se uma mudança relativamente permanente na aprendizagem, como resultado da prática e da experiência (97). Nesse sentido, têm sido estudadas as diferenças existentes entre a aquisição de uma nova sequência de movimentos e a adaptação do movimento durante a atividade, face às exigências ambientais (95,98,99).

A aprendizagem motora ocorre através de uma fase inicial de aquisição rápida, e de uma fase de consolidação e automatização, que é mais lenta. Os gânglios da base estão envolvidos em todas as fases de aprendizagem motora, particularmente durante a aprendizagem da sequência motora nas fases de consolidação e a automatização (95,99-102)

Considerando as alterações do córtex cerebral observadas no Parkinson, verifica-se que indivíduos com esta patologia demonstraram uma redução na aquisição de aprendizagem motora, quando comparados com um grupo de controlo (103-106). Contudo, sabe-se também que para compensar os défices nos gânglios da base, são recrutadas regiões cerebrais adicionais com o objetivo de melhorar os níveis de desempenho durante a aprendizagem motora (107,109). A existência de mecanismos compensatórios é também observada no processo de automatização de tarefas motoras, procurando deste modo superar os défices dopaminérgicos ao nível dos gânglios da base e do estriado, ainda que o desempenho continue a ser inferior ao de indivíduos

saudáveis (109).

A neuroplasticidade assume assim um papel importante na compreensão destas alterações compensatórias, uma vez que é este mecanismo fisiológico que permite a modificação de redes neurais existentes em resposta a mudanças no comportamento ou ambiente, promovendo a reorganização cerebral (110,111). Para compreender melhor este processo no Parkinson, torna-se importante ressaltar que os mecanismos neuronais subjacentes à reorganização cerebral são também responsáveis pela aquisição de novas aprendizagens quando existem alterações no córtex cerebral, decorrentes do desenvolvimento de patologias neurológicas (112,113). Um outro fator relevante é o facto de as alterações na transmissão dopaminérgica poderem influenciar a reorganização cerebral, isto é, a plasticidade no nível dos sistemas neurológicos, através das vias diretas e indiretas e da sua interação com os circuitos gânglio-tálamo-corticais basais (114, 115). Estes dados vão ao encontro aos resultados obtidos em vários estudos realizados em indivíduos com Parkinson, que evidenciaram uma alteração na plasticidade de neurónios dos gânglios da base e estruturas subcorticais relacionadas (116,117). Estas alterações podem estar diretamente relacionadas com os défices observados ao nível da memória e aquisição de aprendizagens que se manifestam nesta patologia (116,118)

### **Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)**

A ETCC é uma técnica de estimulação não invasiva, que consiste na transmissão de um sinal elétrico de baixa intensidade, com o objetivo de modular a excitabilidade do tecido cortical e subcortical e, conseqüentemente, o comportamento do tecido neuronal (8-10). A transmissão da corrente elétrica é realizada através de dois elétrodos colocados no couro cabeludo (ânodo e cátodo), suportados por esponjas embebidas em solução salina, que permitem uma melhor transmissão do sinal elétrico (119). A eficácia desta técnica depende de vários parâmetros, tais como a intensidade da corrente e a duração do estímulo aplicado, a periodicidade e número de sessões realizadas, e ainda o intervalo temporal entre a realização das mesmas (119). Os elétrodos devem também obedecer a normas específicas, no que diz respeito à sua forma, dimensão e local de aplicação. Estes devem ser posicionados de acordo com o sistema 10-20 de eletroencefalografia, com o objetivo de assegurar que a estimulação é realizada nas áreas pretendidas. Usualmente utiliza-se uma tipologia de montagem bipolar, na qual um dos elétrodos é colocado sobre a área do escalpe que se pretende estimular (elétrodo de estimulação), enquanto

que o outro é designado por elétrodo de retorno ou elétrodo terra, e que não interfere com o SNC. A dimensão dos elétrodos deve também ser considerada, uma vez que quanto menor for a dimensão dos mesmos, maior será a focalidade e especificidade da estimulação, uma vez que a corrente elétrica é direcionada de forma mais precisa. Atualmente é recomendada a utilização de elétrodos com uma área de 25 a 35cm<sup>2</sup>, com um formato retangular ou circular. A intensidade da corrente utilizada deve também situar-se entre 1 a 2mA, sendo que a duração da intervenção de estimulação deve variar entre 5 a 20 minutos (119-121).

A investigação desenvolvida nesta técnica questiona a possibilidade de a utilização deste tipo de estimulação ter um efeito positivo no funcionamento motor e cognitivo de indivíduos com Parkinson, na aprendizagem motora e nos possíveis mecanismos neurofisiológicos associados. Embora o Parkinson seja definido como uma patologia neurodegenerativa progressiva, sabe-se que, fisiologicamente, é caracterizada pela perda progressiva de neurónios dopaminérgicos na substância negra pars compacta (5,6). Esta perda de neurónios dopaminérgicos resulta em alterações do funcionamento coordenado entre os circuitos diretos e indiretos dos gânglios da base o que, por sua vez, induz uma atividade anormal nas vias córtico-estriato-talâmicas do SNC (118,122,123)

Deste modo, torna-se importante compreender as alterações estruturais e bioquímicas que ocorrem no córtex cerebral, decorrentes do desenvolvimento desta patologia, para assim perceber a relevância da intervenção através ETCC e potenciais resultados esperados, tanto a nível motor como cognitivo.

### **Plasticidade Cerebral e ETCC**

A ETCC demonstrou ter efeitos positivos no processo de neuroplasticidade em idosos saudáveis, uma vez que apresentam potencial de modular a excitabilidade cortical, produzindo efeitos imediatos e a longo prazo (9,124,125). Tal como foi referido anteriormente, a ETCC emite correntes elétricas constantes de baixa intensidade, que modulam a excitabilidade neuronal através da indução de alterações no potencial de membrana em repouso de tecidos corticais e subcorticais (8-10).

Para além disso, outros mecanismos fisiológicos podem também estar relacionados com a ETCC, tais como a modulação dinâmica da eficácia sináptica e a indução da liberação de neurotransmissores (11-13).

Na doença de Parkinson, a indução de liberação de dopamina através das vias corticoestriadas glutamatérgicas é considerado um dos possíveis benefícios da aplicação da ETCC, facto que já foi observado em estudos realizados em modelos animais (13,126, 127).

Mais recentemente foi também sugerido que a ETCC pode ter um papel neurprotetor nesta patologia, através da redução do stress oxidativo de neurónios dopaminérgicos (126). Adicionalmente, verifica-se que a ETCC modula a conectividade funcional dos circuitos córtico-estriado e tálamo-cortical no cérebro humano (128). Para além disso, a ETCC pode auxiliar no ajuste do potencial de membrana em repouso, mediado por alterações na ativação do recetor N-metil-d-aspartato e inibição GABAérgica (9,12,13,129).

Orban de *Xivry* e *Shadmehr* (2014) propuseram três princípios-chave subjacentes aos efeitos da ETCC no controlo motor e na aprendizagem, mediante a polarização utilizada:

- Alteração das taxas de ativação neuronal (aumento anodal e diminuição da estimulação catódica), que pode ser responsável pelos efeitos da ETCC no desempenho motor;
- Fortalecimento e estabilização de associações recém-formadas no córtex cerebral através da polarização anodal;
- Formação de novos e padrões neuronais após a exposição a estimulação anódica.

Estes dois últimos mecanismos podem estar relacionados com as fases de aquisição e consolidação da aprendizagem motora, e são particularmente potenciados quando são combinados com outros métodos de intervenção não farmacológica (130).

Deste modo, e considerando os mecanismos suprarreferidos, a ETCC pode ter o potencial de influenciar a plasticidade sináptica, o que pode melhorar a aquisição de aprendizagens e desempenho motor na doença de Parkinson. Atualmente, existem resultados promissores sobre os efeitos da ETCC no funcionamento motor global, no desempenho dos membros superiores e na marcha de pessoas com Parkinson, quando aplicada no CDE e no CMB. Segundo um estudo de Arias e colaboradores (2012), a aplicação de ETTC no córtex dorsolateral tem impacto na redução da fadiga durante a realização de tarefas motoras de execução rápida (131). Relativamente aos efeitos da aplicação ETCC no CMB, *Fregni* e colaboradores (2006) verificaram a existência de melhorias globais na funcionalidade motora, expressas pelo melhor desempenho dos indivíduos em tarefas de velocidade de reação e na melhoria da pontuação obtida no domínio motor da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). Três meses

após a realização da estimulação foram observadas melhorias na marcha, diminuição da bradicinesia e melhorias no controlo do movimento voluntário (110).

Ressalva-se ainda que a ETCC pode também influenciar as redes neuronais cognitivas, através da alteração da excitabilidade cortical em regiões cognitivas chave que são potencialmente penetráveis, como o córtex pré-frontal dorsolateral (132). Sabe-se que na doença de Parkinson existe um comprometimento das funções cognitivas, que parecem estar relacionadas com as alterações dopaminérgicas no estriado, devido a alterações nos circuitos frontoparietais colinérgicos (133).

Embora todos os mecanismos apresentados apontem para um efeito benéfico da ETCC na sintomatologia motora e não motora de indivíduos com Parkinson, a investigação científica produzida nesta temática ainda é escassa, pelo que se torna importante perceber quais são os efeitos produzidos pela ETCC em indivíduos com Parkinson (134).

Contudo, ressalva-se também que grande parte das tarefas desempenhadas no quotidiano envolvem a realização de duas tarefas em simultâneo (*dual-task*), e não a realização de tarefas motoras ou cognitivas simples. Desta forma, como se pretende perceber os efeitos da ETCC no quotidiano dos indivíduos, torna-se importante compreender a implicação desta técnica na dupla-tarefa (134).

### ***Dual-task***

A capacidade de executar duas tarefas em simultâneo, designada de *dual-task* ou dupla-tarefa, é um pré-requisito para a realização de grande parte das atividades do quotidiano. Assim, o *dual-task* envolve a execução de uma tarefa primária (ou principal), para a qual a atenção é direcionada, e de uma tarefa secundária, que é realizada ao mesmo tempo, mas para a qual a atenção não é dirigida. Geralmente, estas atividades envolvem a realização de uma tarefa de carácter motor e de uma tarefa cognitiva, sendo que, na grande maioria das situações, a tarefa motora é desempenhada automaticamente (135). Este mecanismo automatizado é adquirido através de processos de aprendizagem motora que, após repetição continuada de padrões de movimento realizados em situações semelhantes, conduzem à formação de programas de ação (136). Como estes programas de ação são controlados por um circuito aberto, é necessária uma reduzida interferência dos mecanismos atencionais que, dessa forma, podem ser direcionados para o desempenho de outras tarefas, realizada em simultâneo (137). Por outro lado, quando as

duas tarefas em execução exigem um grau elevado de processamento da informação, o desempenho de ambas é comprometido, uma vez que os mecanismos atencionais têm de ser partilhados para que ocorra o processamento das duas tarefas (138,139). Em casos de quadros patológicas, as alterações estruturais e/ou bioquímicas do córtex cerebral podem fazer com que tarefas anteriormente automatizadas passem a requerer um processamento controlado, exigindo uma maior intervenção dos processos atencionais para a sua realização (140,141).

No caso da doença de Parkinson, verificam-se alterações no controlo motor durante a execução de tarefas duplas, que condicionam, e em alguns casos impedem, a realização das mesmas (142).

Estas alterações apresentam um impacto negativo nos indivíduos com esta patologia, uma vez que, de um modo geral, ocorre um aumento da dependência funcional e, conseqüentemente, diminuição da qualidade de vida (143,144). Deste modo, pode considerar-se que as alterações observadas na execução de tarefas cognitivas e/ou motoras durante a dupla-tarefa são um bom indicador do estado funcional do indivíduo, podendo também contribuir para a delineação do plano terapêutico.

Ao nível da marcha, por exemplo, é observado que, quando esta é associada a uma tarefa cognitiva, ocorre um decréscimo da sua velocidade, redução do comprimento da passada e diminuição da simetria e coordenação entre o membro inferior direito e esquerdo (145,146). Quando comparados a um grupo de controlo, os indivíduos com Parkinson apresentam uma marcha mais lenta, com fase de suporte bilateral mais longa e de menor cadência (147-149). Embora os sintomas motores característicos desta patologia contribuam para as alterações nos padrões motores, e que estas se reflitam ao nível da marcha, ocorre também um decréscimo no desempenho de tarefas cognitivas em atividades de *dual-task* (com maior número de erros associados) (150).

Ressalva-se ainda que, tal como já foi referido, existem vários défices cognitivos associados a esta patologia, nomeadamente ao nível das funções executivas, atenção e memória, que também se podem refletir na dificuldade acrescida durante a realização de tarefas de *dual-task* (145).

Existem várias hipóteses explicativas que pretendem explicar estas dificuldades e o seu impacto nesta patologia. Por um lado, estas alterações podem ser explicadas pelo facto de, quando é pedido para realizar uma tarefa motora isolada sem qualquer associação a tarefas

cognitivas, ocorrer uma melhoria no padrão de movimento produzido, mais próximo do que seria esperado num padrão de movimento normativo. Nesta situação ocorre uma ativação mais isolada do córtex motor, não recorrendo à ativação de outras áreas cerebrais estruturalmente alteradas nesta patologia e que contribuem para a produção de movimento, como os gânglios da base. Já quando é requerida a realização de *dual-task*, ocorre uma maior ativação de várias regiões corticais, que podem comprometer o desempenho tanto da tarefa motora como da tarefa cognitiva (151). Muito embora nos grupos de controlo se observe que, em casos de execução de tarefas não automatizadas, ocorre uma priorização das tarefas motoras; nesta patologia verifica-se ainda as tarefas cognitivas e motoras são processadas pelo córtex cerebral com o mesmo grau de prioridade. Este fator exerce um papel preponderante nas alterações observadas no padrão de marcha quando associado a tarefas cognitivas, contribuindo para o aumento do risco de queda associado a esta patologia, e conseqüente risco de lesão (152).

*Brown e Marsden* (1991) realizaram um estudo com indivíduos com Parkinson e um grupo de controlo, no qual era pedido que realização uma versão informatizada do instrumento *Stroop*, associada a uma tarefa secundária. Os resultados obtidos permitiram observar que, para além de os participantes com patologia obterem um resultado global inferior ao grupo de controlo, apresentaram ainda mais erros no desempenho da tarefa secundária (153). *Fernandes e colaboradores* (2015), realizaram um estudo no qual analisaram o equilíbrio estático em indivíduos com doença de Parkinson em condições de tarefa simples e dual-task, comparando os resultados obtidos com os de um grupo de controlo sem patologia. Deste modo, concluíram que os indivíduos com doença de Parkinson apresentavam mais défices ao nível equilíbrio estático, tanto na tarefa simples como em dual-task, sendo que o impacto da realização de uma tarefa adicional no equilíbrio foi semelhante nos dois grupos (154).

Uma outra hipótese explicativa baseia-se na degeneração dos neurónios dopaminérgicos nos gânglios da base que, como mencionado anteriormente, assumem um papel fundamental no desempenho quer de tarefas motoras, como de tarefas cognitivas (155). Deste modo, parece existir uma forte correlação entre os circuitos dopaminérgicos e o desempenho de tarefas duplas, facto pelo qual a intervenção farmacológica com recurso a dopamina pode melhorar o desempenho durante a realização das mesmas (156).

No entanto, ainda não é possível afirmar quais as áreas cerebrais que garantem melhores resultados da estimulação e quais os efeitos desta técnica em indicadores de desempenho mais

complexos, como é o caso da dupla-tarefa (tarefa motora e cognitiva em simultâneo) (156).

### III. Métodos

#### Desenho de estudo

A presente investigação apresenta um desenho longitudinal quantitativo experimental *crossover*, tratando-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego. A escolha de um estudo deste carácter prendeu-se com o facto de o presente trabalho de investigação se caracterizar pelo estudo de uma relação de causalidade entre os tipos de intervenção em análise (os vários tipos de estimulação utilizados) e as variáveis selecionadas (157). Para que fosse proporcionada a dupla-cegueira do estudo, foi necessária a colaboração de três investigadores, sendo um responsável pela realização dos momentos de avaliação, outro investigador foi responsável pelas sessões de intervenção, e um terceiro investigador foi responsável pela randomização dos tipos de intervenção atribuídos em cada sessão a cada um dos participantes, pela ordem de aplicação dos instrumentos de avaliação utilizados, e pelos números atribuídos aos participantes, como número de partida, nas tarefas de *dual-task*. Todas as randomizações foram realizadas com recurso à aplicação *Random.org*.

Considerando o número reduzido de participantes, optou-se pela realização de um estudo do tipo *crossover*, no qual todos os participantes foram sujeitos às várias condições experimentais definidas no protocolo de intervenção. Neste tipo de desenho de estudo o sujeito age como a sua própria medida de controlo sendo, por esse motivo, mais adequado a estudo de carácter experimental que apresente uma amostra reduzida (158).

#### Participantes/Amostra

A amostra deste estudo é do tipo não probabilístico por conveniência. Esta foi selecionada a partir de uma população acessível de indivíduos com doença de Parkinson, sendo membros integrantes da Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson – Delegação Distrital do Porto. A escolha da associação foi feita por conveniência, dada a proximidade da mesma ao local de realização da avaliação e intervenção do estudo, a disponibilidade demonstrada pela mesma em cooperar e divulgar o presente projeto, e o histórico de colaboração já estabelecido anteriormente com a Escola Superior de Saúde.

O projeto foi divulgado aos membros da associação através da página que a mesma dispõe nas redes sociais, e do envio de um panfleto de divulgação e esclarecimento para os associados, através do e-mail institucional da associação. Os membros que demonstraram

interesse cederam os contactos pessoais aos autores do estudo, que entraram em contacto com os mesmos com o intuito de esclarecer qualquer dúvida adicional sobre o projeto, e de agendar uma primeira intervenção.

Para que os sujeitos fossem elegíveis para o estudo, e considerando as recomendações presentes na literatura, foram constituídos como critérios de inclusão: a). apresentar diagnóstico de doença de Parkinson há pelo menos dois anos.

Como critérios de exclusão, a consulta da literatura desenvolvida até ao momento permitiu determinar que estes deveriam ser os seguintes: a) apresentar diagnóstico de outra patologia de origem neurológica para além da doença de Parkinson; b) apresentar alguma perturbação visual prévia, que impedisse a administração do protocolo de avaliação; c) obter resultado inferior a 10 no MoCA, devido à possível presença de défice cognitivo severo; d) ter diagnóstico de Epilepsia, ou qualquer outra contraindicação clínica para a realização da estimulação; e) apresentar implantes metálicos intracranianos ou *Pacemaker*.

Assim, a amostra foi constituída por 9 indivíduos, no entanto, durante o período de avaliação inicial verificou-se que 2 dos participantes não realizaram na totalidade o protocolo definido, por não conseguirem executar parte das tarefas motoras que eram solicitadas. Nesse sentido, e após uma conversa entre os investigadores, os participantes e os cuidadores que os acompanharam, os participantes optaram por não continuar no estudo, demonstrando a sua disponibilidade por participar em futuros estudos semelhantes, que não requeressem as tarefas motoras exigidas pelo estudo atual. Desta forma, a amostra final do presente estudo foi constituída por 7 indivíduos.

## **Instrumentos**

Com o objetivo de caracterizar a amostra, o protocolo de avaliação inicial foi constituído por um questionário sociodemográfico, a Avaliação Cognitiva *Montreal* (MoCA), a Escala de *Hoehn & Yahr* e a *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS).

O questionário sociodemográfico foi construído com o objetivo de recolher dados de identificação (idade, género, nacionalidade, estado civil, grau de escolaridade, concelho de residência), informações relacionadas com a patologia (tempo de diagnóstico, comorbilidades associadas, tratamento farmacológico habitual, intervenção terapêutica não farmacológica, utilização de auxiliares de marcha, número de quedas), e ainda dados relativos à prática de

atividade física. Antes da aplicação do mesmo foi realizada uma breve explicação introdutória, na qual foi enfatizado o caráter confidencial de todo o estudo. As questões foram colocadas pelo avaliador, sendo todas as respostas registadas pelo mesmo.

A MoCA consiste num teste breve de rastreio especificamente desenvolvido para a avaliação das formas mais ligeiras de declínio cognitivo, que examina vários domínios tais como as funções executivas, capacidade viso-espacial, memória a curto prazo, atenção, concentração e memória de trabalho, linguagem e orientação temporal e espacial. Apresenta uma pontuação máxima de 30 pontos e, muito embora o ponto de corte mais utilizado seja de 26 pontos, a validação realizada para a população portuguesa considera o ponto de corte de 22 pontos. O *Alpha* de *Cronbach* para este instrumento é de 0,83 (159).

A Escala de *Hoehn e Yahr* é uma escala de avaliação simples, utilizada para determinar o estágio em que o desenvolvimento da patologia se encontra, com base em medidas globais dos sinais e sintomas apresentados, que permitem classificar o indivíduo no que diz respeito à sua incapacidade. Nesta escala a patologia é dividida em 6 estádios, classificados de 0 a 5, na qual o 0 corresponde à ausência de qualquer sintoma que interfira na funcionalidade do indivíduo; de 1 a 3 considera-se que apresenta incapacidade leve a moderada; e 4 a 5 indicam a presença de incapacidade grave (160,161).

A UPDRS foi utilizada com a finalidade de avaliar os sinais, sintomas e percepção dos indivíduos quanto ao seu desempenho das atividades da vida diária (AVDs), com base no autorrelato e observações clínicas; e as alterações motoras manifestadas. A escala é constituída por 42 itens compreendidos em quatro domínios: 1) atividade mental, comportamento e distúrbios de humor; 2) AVDs; 3) exploração motora; e 4) complicações do tratamento, como discinésias e flutuações. A pontuação de cada item varia entre 0 e 4, sendo que o valor mínimo indica a ausência de qualquer défice, enquanto que o valor máximo corresponde à incapacidade total. No protocolo de avaliação foram incluídas as questões integradas no domínio 2 e 3, e avaliadas de forma isolada dos restantes domínios. Este instrumento apresenta um ICC de 0,92 sendo que, especificamente para os domínios suprarreferidos, é verificado um ICC de 0,85 e 0,90, respetivamente (162).

Antes da realização de cada uma das intervenções foi aplicado um breve protocolo de avaliação distinto do utilizado na avaliação inicial, com o objetivo de obter informação mais detalhada sobre o efeito da ETCC nas variáveis em estudo, motivo pelo qual o protocolo foi também aplicado no final da intervenção. Nesta avaliação recorreu-se à utilização de uma tarefa

computorizada para avaliação da velocidade de reação, do *Timed Up and Go* (TUG), do *5 Time Sit to Stand Test* (5TSTS) e à avaliação do equilíbrio com recurso à utilização da Plataforma de Forças.

Para a avaliação da velocidade de reação foi utilizada uma aplicação computorizada, designada de “*Human Benchmark – Reaction Time*”. Nesta aplicação é apresentado um estímulo visual de cor vermelha, num ecrã posicionado a aproximadamente 50 cm do indivíduo, sendo solicitado que, assim que o estímulo visual assuma a cor verde, pressione o mais rapidamente possível a barra de espaços do teclado do computador. Foram realizados 5 ensaios, sendo registado o tempo de reação em milissegundos, sendo considerado o melhor resultado obtido (163).

O TUG tem como objetivo avaliar o equilíbrio e a mobilidade, cronometrando o tempo (em segundos) que a pessoa demora a realizar a tarefa proposta. Na tarefa avaliada na sua forma simples (apenas associada à tarefa motora) é pedido que a pessoa se levante de uma cadeira (com a altura do assento definida entre 44 a 47cm de altura), caminhe uma distância de 3 metros a uma velocidade que lhe seja confortável, vire 180°, volte para a cadeira e se sente. São realizados 3 ensaios, dos quais é contabilizado aquele concretizado em menor tempo (164). A utilização do TUG é recomendada nas *guidelines* do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) para a identificação de indivíduos que apresentem risco de queda, e que necessitem de uma avaliação mais detalhada ao nível do equilíbrio e da marcha (165). Apresenta ainda um ICC inter-observadores e intra-observadores de 0,99 (166). Os resultados obtidos podem ser relacionados com a velocidade da marcha, equilíbrio, nível funcional e capacidade de deambular no exterior. Os pontos de corte para este instrumento são: tempo de execução igual ou superior a 30 segundos – predição de dependência funcional na população idosa institucionalizada (166); tempo de execução igual ou superior a 13,5 segundos – elevado risco de queda para indivíduos residentes na comunidade (167).

Este instrumento foi aplicado na sua forma simples e ainda associado a uma tarefa cognitiva (contagem regressiva). Assim, foi solicitado aos indivíduos que, a partir de um número, entre 60 e 99, atribuído de forma aleatória pelo avaliador (com recurso à aplicação *Random.org*), subtraísse sucessivamente de 3 em 3, enquanto realizava a tarefa original do TUG. Foram também realizados 3 ensaios, sendo selecionado o melhor resultado obtido.

Quando o indivíduo não apresenta nenhuma mudança perceptível na posição de sentado, em pé ou durante a marcha enquanto desempenha uma tarefa cognitiva em simultâneo (contagem

regressiva) quando comparado ao desempenho no TUG sem *dual-task*, considera-se que não apresenta risco de queda. Quando a tarefa dupla afeta a contagem ou marcha em mais de >10% quando comparada ao TUG sem *dual-task*, considera-se que existe um risco de queda moderado. Quando o indivíduo para de contar enquanto caminha, ou para de caminhar enquanto conta, considera-se que apresenta um risco de queda severo (168,169).

O 5TSTS tem como objetivo avaliar o equilíbrio e a mobilidade, sendo para isso cronometrado o tempo (em segundos) que o participante demora a levantar-se e sentar-se cinco vezes seguidas numa cadeira. É pedido ao indivíduo que se sente numa cadeira (com altura entre 43 a 47cm), com as pernas afastadas, e os braços cruzados sobre os ombros. Seguidamente é solicitado ao indivíduo que, no menor tempo possível, se levante e sente da cadeira cinco vezes consecutivas, sem recorrer ao apoio lateral da mesma. São realizados três ensaios, dos quais é selecionado o melhor tempo obtido. Esta tarefa foi realizada na sua forma simples, como descrito anteriormente, e ainda associado a uma tarefa cognitiva (contagem regressiva de 3 em 3, a partir de um número previamente fornecido pelo avaliador, entre 60 e 99). Este instrumento apresenta um valor de ICC de 0,76 a 0,99 para a confiabilidade de teste-reteste, e de 0,97 a 1,00 para a confiabilidade entre avaliadores (32,35,41). As pontuações de corte deste instrumento são de 12 segundos, para a população em geral, e 16 segundos para a população com doença de Parkinson (37,41). Deste modo, indivíduos com doença de Parkinson que apresentem um tempo de execução desta tarefa (não associada a tarefa cognitiva) superior a 16 segundos, apresentam um maior risco de queda, sinalizando ainda a possível presença de défices ao nível da mobilidade e equilíbrio (35,48).

A utilização da plataforma de forças teve como objetivo avaliar o equilíbrio estático em tarefa simples e dupla, através da média de deslocamento do CoP (centro de pressão) na direção ântero-posterior (MDCoPap) e médio-lateral (MDCoPml), do desvio padrão do CoP ântero-posterior (SDCoPap) e medio-lateral (SDCoPml), da velocidade média do CoP ântero-posterior (VMCoPap) e médio-lateral (VMCoPml) e a área do CoP. Estes dados foram extraídos pelo programa QTM, e exportados no formato TSV para o *software* MATLAB, e posteriormente inseridos na base de dados, para realizar o tratamento estatístico com recurso ao SPSS. Estes dados foram obtidos através da plataforma de forças da *Bertec Corporation* (USA), modelo FP4060-10, com registo das forças segundo as componentes x, y e z; conectada a um amplificador *Bertec* AM 6300, que por sua vez se encontrava conectada a conversor analógico-digital de 16 bits, da marca

*Biopac*; e ao *software Qualysis Track Manager (QTM)*, que foi utilizado para a análise estabilométrica das variáveis obtidas. A aquisição dos dados foi realizada a uma frequência de 100 Hz, durante um período de 60 segundos e foram analisados os 30 segundos mais estáveis.

Durante a aquisição de dados foram solicitadas aos participantes três tarefas:

- Permanecer em pé, posicionado na plataforma de forças, com os braços ao longo do corpo e os pés posicionados à largura dos ombros, olhando fixamente para uma marca colocada na parede (a 3m de distância e à altura do campo de visão do indivíduo).;
- Permanecer em pé, posicionado na plataforma de forças, com os braços ao longo do corpo e os pés posicionados à largura dos ombros, com os olhos fechados;
- Permanecer em pé, posicionado na plataforma de forças, com os braços ao longo do corpo e os pés posicionados à largura dos ombros, olhando fixamente para uma marca colocada na parede (a 3 m de distância e à altura do campo de visão do indivíduo), sendo associada uma tarefa cognitiva (contagem regressiva de 3 em 3, a partir de um número aleatório entre 60 e 99, atribuído previamente pelo avaliador).

A ordem de realização das tarefas foi também aleatória, com recurso ao programa *Random.org*.

## **Procedimentos**

Primeiramente foi realizada uma revisão bibliográfica, no sentido de recolher informações referente à investigação realizada até ao momento de pesquisa sobre a utilização de ETCC na doença de Parkinson. Com base nas informações recolhidas na literatura, procedeu-se à definição dos objetivos de estudo e respetivas variáveis, e construção do protocolo de recolha de dados e do protocolo de intervenção.

Seguidamente, foi submetida a proposta de realização do presente estudo à Comissão de Ética da Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto, obtendo um parecer positivo. Foi também estabelecido o contacto com a Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson – Delegação Distrital do Porto, com o intuito de divulgar o projeto junto dos seus associados. Os indivíduos que demonstraram interesse em participar no estudo foram contactados pelos

investigadores, que procederam à marcação de uma sessão inicial, com a finalidade de explicar com maior pormenor os objetivos do estudo e esclarecer potenciais dúvidas, assim como proceder à entrega do Consentimento Informado e a aplicação do protocolo de avaliação inicial. No que diz respeito ao protocolo de avaliação inicial, e considerando a natureza do estudo, foi construído um primeiro protocolo de avaliação, com a finalidade de recolher as primeiras informações sobre cada um dos participantes, no que diz respeito aos dados sociodemográficos e sobre a doença de Parkinson uma avaliação das funções cognitivas, através do MoCA; recolha de informações sobre os sinais e sintomas percebidos pelo indivíduo, assim como a influência dos mesmos no desempenho das AVDs, recorrendo à aplicação dos domínios II e III da UPDRS.

Estabeleceu-se também que a intervenção seria realizada nas instalações da Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto, devido aos vários equipamentos necessários tanto para a recolha de dados como para a aplicação da ETCC, motivo pelo qual os participantes deveriam reunir as condições necessárias para se deslocar até lá. Depois disto, e verificado o cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 9 indivíduos para participar no estudo. Deste modo, foram agendadas as três intervenções, considerando que o horário de realização das mesmas deveria respeitar os períodos “*on*” e “*off*”, caso fossem verificados, com o objetivo de evitar a realização das mesmas no período “*off*” de cada participante.

Para a avaliação dos efeitos imediatos da estimulação, e considerando o desenho do estudo, foi também delineado um protocolo de avaliação para ser aplicado antes e após a realização de cada uma das intervenções. Importa referir que o protocolo de avaliação foi sempre aplicado pelo mesmo avaliador (avaliador cego), ressaltando também que existiu um treino da aplicação deste protocolo antes da administração do mesmo. A aplicação deste protocolo teve como objetivo avaliar a velocidade de reação (através de uma tarefa computadorizada); a mobilidade funcional e equilíbrio, tanto em tarefa simples como em dupla-tarefa (TUG simples e *dual-task* e do 5TSTS simples e *dual-task*); e das várias variáveis selecionadas para o estudo do CoP, recorrendo à plataforma de forças. A ordem de implementação dos vários instrumentos do protocolo e os números atribuídos a cada participante durante as tarefas de *dual-task* foram randomizados por um terceiro investigador, com recurso à aplicação *Random.org*.

Antes da primeira intervenção, foram novamente mencionados os potenciais efeitos secundários sentidos após a realização da estimulação. De seguida procedeu-se à administração

do protocolo de Avaliação Pré Estimulação sendo que, após a conclusão desta avaliação, procedeu-se à realização da intervenção, seguida de uma nova avaliação, seguindo o mesmo protocolo que a realizada anteriormente. Este procedimento foi seguido durante as 3 intervenções. Ressalva-se que todas foram realizadas sob condições semelhantes (foram realizadas sempre na mesma sala, seguindo a mesma a disposição do espaço), com horário de início da sessão igual em todos os momentos de intervenção.

No que diz respeito ao protocolo de intervenção, definiu-se que os participantes seriam expostos de forma aleatória a 3 condições de estimulação diferentes, sendo estas:

- ETCC anódica no CDE, com a colocação do cátodo na região supraorbital direita (Fp2) e do ânodo da posição F3;
- ETCC anódica no CMB, com a colocação do cátodo na região supraorbital direita (Fp2) e do ânodo colocado sobre M1 e M2;
- ETCC *Sham* (com funcionalidade de efeito placebo), com os elétrodos colocados em posição semelhante à utilizada na estimulação ativa. Contudo, o dispositivo é ligado apenas por 30 segundos, com o objetivo de proporcionar a sensação inicial associada à normal estimulação da ETCC, mas sem fornecer corrente ativa no restante período de estimulação.

Para a aplicação da estimulação transcraniana, recorreu-se à utilização de 2 elétrodos esponja, com as dimensões de 75x50mm (35cm<sup>2</sup>), embebidas numa solução salina, de 0,9% de NaCl, conectados a um neuroestimulador da empresa TCT *Research Limited*. Para que a posição dos elétrodos fosse mantida durante a intervenção, foi utilizado um *kit* de montagem de *neopren*, constituído por faixas de *neopren* ajustáveis, que permitiram fixar os elétrodos no couro cabeludo do indivíduo.

Tendo por base os protocolos utilizados em estudos semelhantes, foi ainda definido que cada intervenção teria a duração de 20 minutos, com um intervalo de 48h entre cada um dos momentos de intervenção. A intensidade de corrente definida foi de 2.0 mA, acrescentando-se ainda que a ordem pela qual foi aplicado cada tipo de estimulação foi randomizada através do programa *Random.org*.

Depois de concluídos os 3 momentos de intervenção, iniciou-se o processo de tratamento e análise dos dados obtidos, com recurso à versão 25 do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), para o sistema operativo *Windows* e ao software *MATLAB*, versão R2017b. Os

dados recolhidos através do protocolo de avaliação inicial, do TUG simples e *dual-task*, do 5TSTS simples e *dual-task* e da velocidade de reação foram inseridos numa base de dados do programa SPSS para, posteriormente realizar a análise estatística dos mesmos. Para a análise dos dados obtidos através da plataforma de forças foram selecionadas as variáveis MDCoPap, MDCoPml, o SDCoPap, SDCoPml, VMCoPap, VMCoPml e a área do CoP. Estes dados foram extraídos pelo programa QTM, e exportados no formato TSV para o *software* MATLAB, e posteriormente inseridos na base de dados, para realizar o tratamento estatístico com recurso ao SPSS.

Os resultados das variáveis quantitativas foram analisados recorrendo-se a medidas de tendência central (médias) e medidas de dispersão (desvio padrão); as variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e frequências relativas.

Para a análise inferencial utilizou-se a análise de medidas repetidas, recorrendo-se ao modelo linear geral para medidas repetidas, com um nível de significância de 0,05. Quando se verificou que o valor p era inferior a 0,05, concluiu-se que existiam diferenças significativas entre os três tipos de estimulação aplicada, procedeu-se assim à aplicação de um Teste-t para amostras emparelhadas, com a finalidade de perceber qual/quais os tipos de intervenção que apresentavam melhor eficácia, nas variáveis em questão.

## IV. Resultados

Este capítulo é iniciado pela descrição e caracterização da amostra, realizada através da explanação dos resultados obtidos nos instrumentos aplicados no momento de avaliação inicial, seguida dos resultados obtidos com base na recolha de dados realizada pré e pós intervenção.

### Caracterização da Amostra

A amostra do presente estudo foi constituída por 7 indivíduos com diagnóstico de doença de Parkinson, sendo 6 do género masculino e 1 do género feminino. Apresenta uma média de idades de 62 anos, com idade mínima e máxima de 42 e 73 anos, respetivamente. Relativamente ao peso, verifica-se que a média do mesmo é de 76,57kg, com um mínimo de 50kg e um máximo de 90kg. No que diz respeito à altura, foi registada uma altura média de 171,43cm, com um máximo de 172cm e mínimo de 164cm. A partir destes dois fatores foi possível calcular o IMC de cada participante, verificando que, segundo os dados disponibilizados pela OMS, 14,29% da amostra (1 indivíduo) se encontra abaixo do seu peso ideal; 14,29% da amostra (1 indivíduo) se encontra no seu intervalo de peso normal; 42,86% da amostra está enquadrado no escalão “Acima do Peso”, e 28,57% dos participantes (2 indivíduos) apresenta um valor de IMC correspondente a “Obesidade Grau I”. Relativamente ao número de anos de escolaridade, foram considerando os anos de escolaridade com aproveitamento positivo, não sendo contabilizados os anos nos quais os indivíduos não foram aprovados. Deste modo, é possível observar que a amostra apresenta uma média de 11 anos de escolaridade, com um mínimo de 4 anos e um máximo de 17 anos, tabela I.

Tabela I - Caracterização sociodemográfica da amostra (N=7)

		<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
	Idade (anos)	62,00	13,10	42,00	73,00
	Peso (kg)	76,57	13,88	50,00	90,00
	Altura (cm)	171,43	4,39	164,00	176,00
	IMC	26,05	4,63	17,57	31,14
	Escolaridade (anos)	11,00	6,22	4,00	17,00
		<b>N</b>		<b>%</b>	
<b>Género</b>	Feminino	1		14,29	
	Masculino	6		85,71	

DP-Desvio Padrão; n-frequência absoluta; %- frequência relativa

No que diz respeito aos dados relativos à patologia, (Tabela II), foi possível observar que a amostra apresenta uma média de tempo de diagnóstico de 5,71 anos, com um mínimo de 2 anos de diagnóstico, e um máximo de 10 anos. Relativamente à prática de atividade física, verificou-se uma média de 3,71 horas semanais de prática deste tipo de atividade.

Tabela II – Dados Clínicos da amostra relativos à doença de Parkinson (N=7)

		<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
	Tempo de Diagnóstico (anos)	5,71	2,50	2,00	10,00
	Prática de Atividade Física (horas por semana)	3,71	5,28	0,00	15,00
<b><i>Sintomas Apresentados</i></b>	Rigidez Muscular Tremor de repouso Fadiga Alterações no sono Apatia Flutuações do humor Dificuldade na tomada de decisão Impulsividade Descontrolo por compras				
<b><i>Terapêutica Não Farmacológica</i></b>	Fisioterapia Hidroterapia Acupuntura				

DP-Desvio Padrão

Foram ainda recolhidas informações sobre a terapia farmacológica prescrita a cada um dos participantes, que se encontra descrita na tabela seguinte:

Tabela III - Caracterização da terapia farmacológica seguida pela amostra (N=7)

<b><i>Terapêutica Farmacológica</i></b>
<i>Madopar (Levodopa+Benserazida)</i>
<i>Ropinirol</i>
<i>Sertralina</i>
<i>Ditropan</i>
<i>Azilect</i>
<i>Opryme</i>

Relativamente ao momento de avaliação inicial, foi possível observar que, ao nível do MoCA, todos os participantes cumpriam o requisito de obter uma pontuação igual ou superior a 10 pontos neste instrumento de avaliação. Verificou-se ainda que todos os participantes obtiveram um resultado superior a 22 pontos, o que indica que nenhum dos indivíduos apresenta défice cognitivo. No que diz respeito à Escala de *Hoehn e Yahr*, a pontuação mínima foi de 1, correspondente à manifestação de sintomas de modo unilateral, sem impacto na funcionalidade do indivíduo; enquanto que a pontuação máxima foi de 3 pontos, o que equivale à manifestação sintomatológica bilateral de forma leve a moderada, com visível instabilidade postural, mas com capacidade de viver de modo independente. 14,29% dos participantes (1 indivíduo) obteve a pontuação 1, 28,57% (2 indivíduos) dos indivíduos obteve a pontuação 2, e 57,14% (4 indivíduos) obteve a pontuação correspondente ao grau 3. Foi ao nível UPDRS que foi observada uma maior discrepância entre os resultados de cada participante, sendo obtida uma média de 5,71 pontos em 52 pontos possíveis, com um desvio padrão de  $\pm 5,71$  no domínio referente às AVDs; e uma média de 8,14 pontos num máximo de 68, com um desvio padrão de  $\pm 5,24$  no domínio de exploração motora.

Tabela IV - Caracterização da terapia farmacológica seguida pela amostra (N=7)

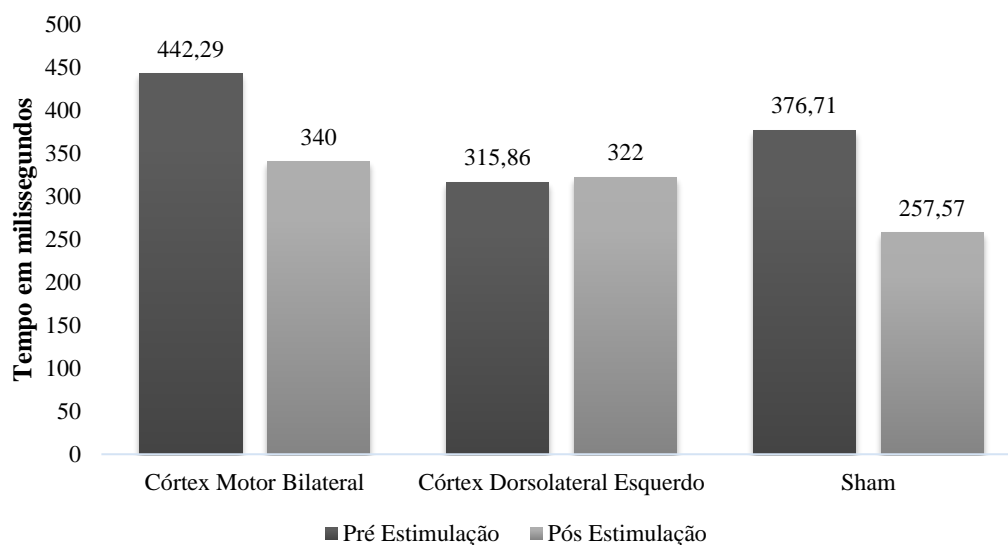
<b>Instrumento de Avaliação</b>		<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<i>Montreal Cognitive Assessment (pontos)</i>		26,71	2,69	23,00	30,00
<i>UPDRS – domínio II – AVDs (pontos)</i>		5,71	5,71	1,00	18,00
<i>UPDRS – domínio III – Exploração Motora (pontos)</i>		8,14	5,24	1,00	17,00
<b>N</b>				<b>%</b>	
<i>Escala de Hoehn e Yahr</i>	Grau 1	1		14,29	
	Grau 2	2		28,57	
	Grau 3	4		57,14	

DP-Desvio Padrão; n-frequência absoluta; %- frequência relativa

### **Resultados Avaliação Pré e Pós Estimulação**

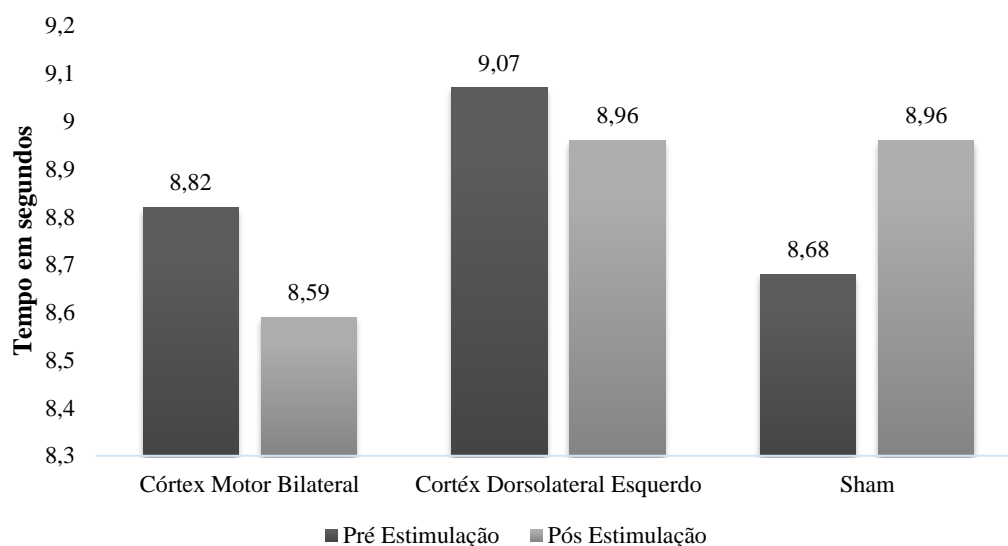
Para a interpretação dos resultados obtidos nas avaliações pré e pós intervenção, recorreu-se à comparação das médias dos melhores resultados obtidos por cada indivíduo nas diferentes tarefas realizadas, e ainda à inferência estatística para verificar a existência de diferenças

estatisticamente significativas entre os resultados dos dois momentos de avaliação, para cada intervenção.



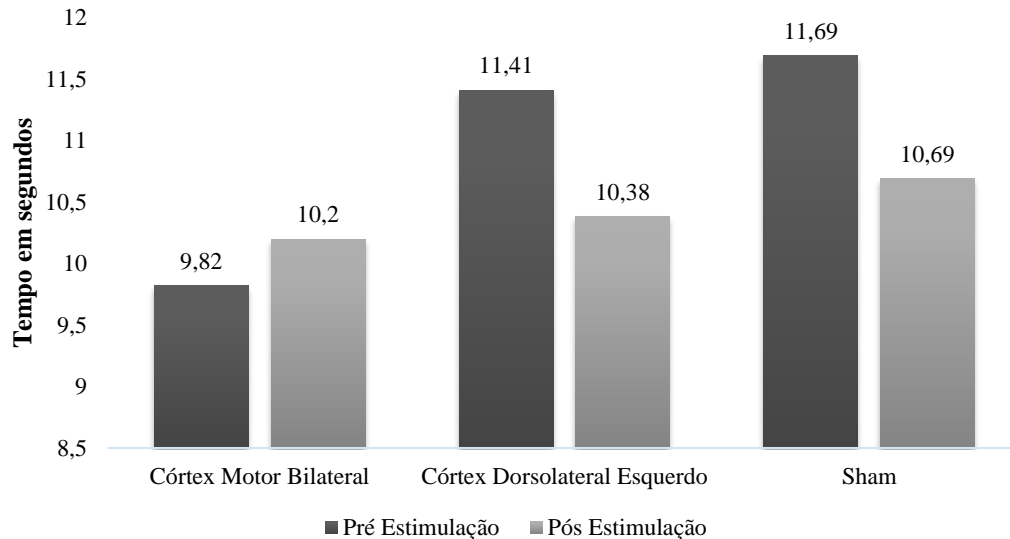
**Figura 1** – Média do tempo pré e pós cada intervenção, do teste de Velocidade de Reação

Através da comparação das médias obtidas na tarefa de velocidade de reação, foi possível observar uma melhoria da mesma nas intervenções no CMB e *Sham* (com uma diminuição média do tempo de execução da tarefa de 102,29ms e 124,14ms, respetivamente). Por outro lado, na intervenção no CDE registou-se um ligeiro aumento médio do tempo de velocidade de realização do exercício de 6,14ms dos 7 participantes.



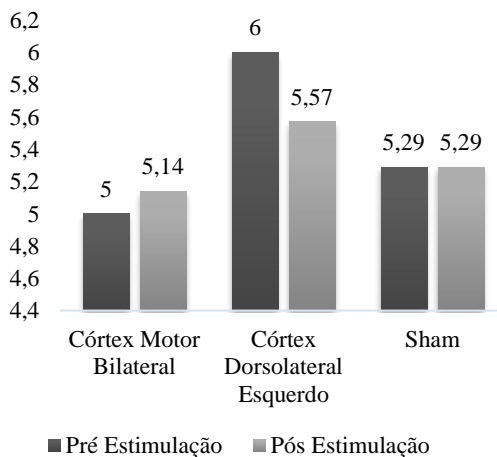
**Figura 2** – Média do tempo pré e pós cada intervenção, do teste de TUG

Ao nível do TUG, verificou-se uma ligeira diminuição do tempo de execução nas intervenções no CMB e CDE, de 0,23 e 0,11 segundos, respetivamente. Contudo, na intervenção *Sham* verifica-se um aumento de 0,28 segundos na média do melhor resultado obtido.

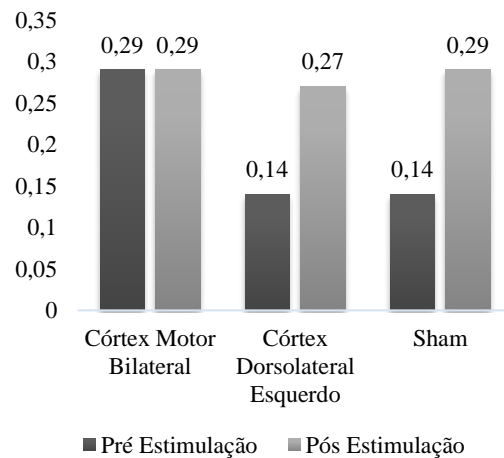


**Figura 3** – Média do tempo pré e pós cada intervenção, do teste de TUG *dual-task*

No que diz respeito ao TUG associado a uma tarefa cognitiva (*dual-task*), verificou-se um aumento do tempo de execução da tarefa na intervenção no CMB (0,38 segundos), observando-se uma tendência inversa nas intervenções de estimulação do CDE e *Sham*, nas quais foi registada uma diminuição de 1,03 segundos e 1,00 segundos, respetivamente.

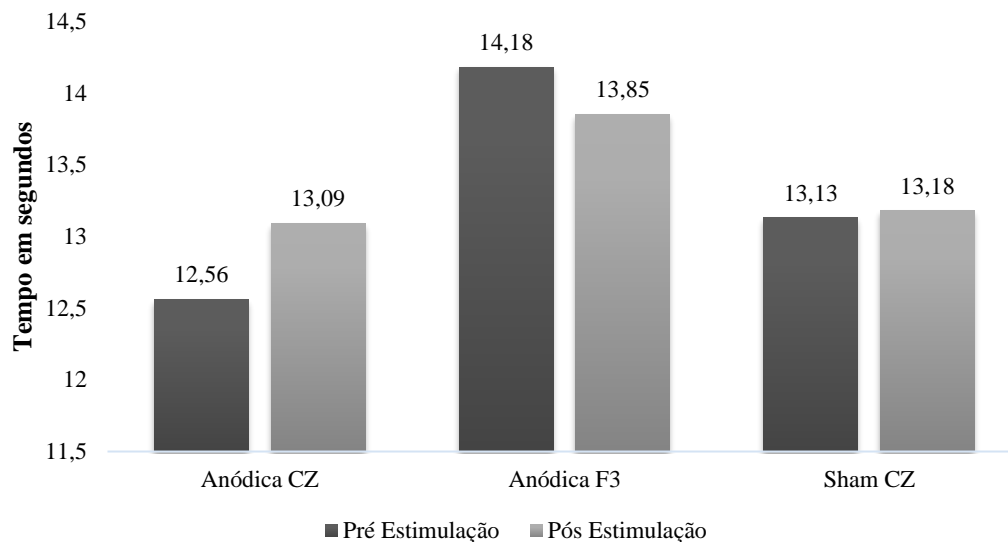


**Figura 4** – Média das respostas corretas pré e pós cada intervenção, do teste de TUG *dual-task*



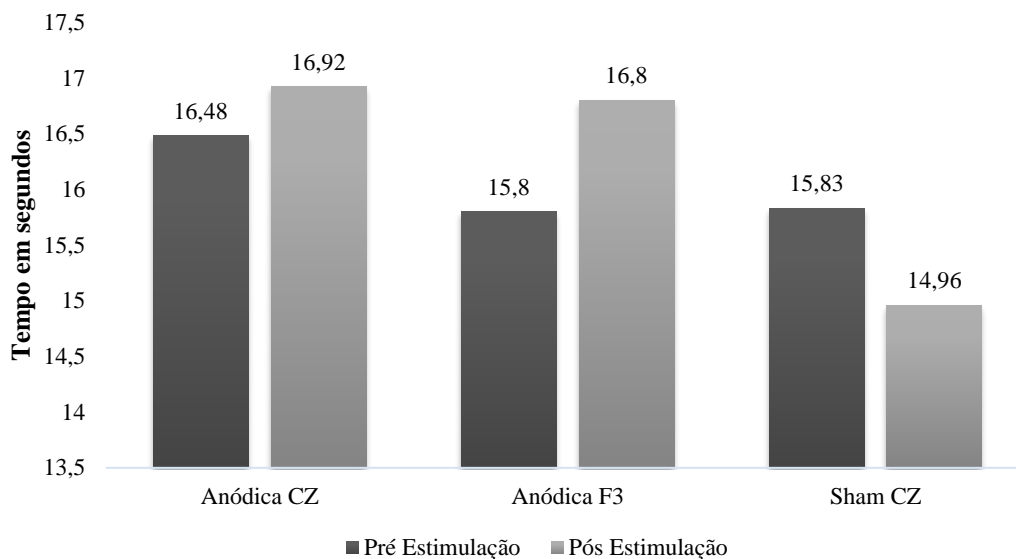
**Figura 5** – Média das respostas erradas pré e pós cada intervenção, do teste de TUG *dual-task*

Relativamente às respostas corretas e erros registados na tarefa cognitiva associada, verificou-se que, na intervenção no CMB ocorreu aumento do número médio de respostas corretas, sem alteração do número de erros associados; enquanto que na intervenção CDE se registou uma diminuição do número de respostas corretas, associado a um aumento do número de erros. Por sua vez, na intervenção *Sham* não ocorreram alterações no número de respostas corretas, contudo foi associado um maior número de erros.



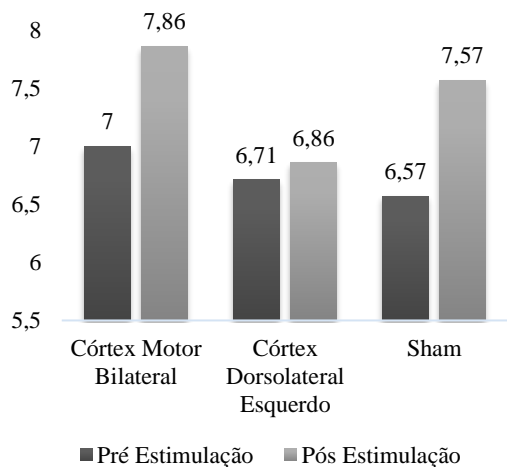
**Figura 6** – Média do tempo pré e pós cada intervenção, do teste de 5TSTS

Relativamente ao 5TSTS, foi verificado um aumento do tempo de execução da tarefa nas intervenções CMB e *Sham*, sendo esta mais notória na primeira intervenção referida. No que diz respeito à intervenção CDE, verificou-se a tendência inversa, com uma diminuição média de 0,33 segundos do tempo de execução do exercício.

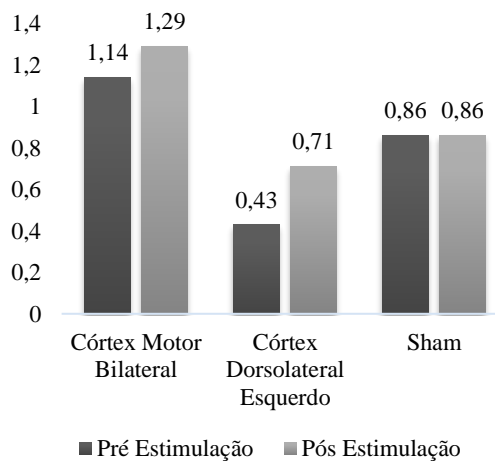


**Figura 7** – Média do tempo pré e pós cada intervenção, do teste de 5TSTS *dual-task*

Por sua vez, a análise das médias do melhor tempo de realização do 5TSTS associado a uma tarefa cognitiva (*dual-task*) permite observar que foi verificado um aumento do tempo de realização do exercício nas intervenções CMB e CDE, de 0,44 segundos e 1,00 segundos, respectivamente; ocorrendo uma diminuição de 0,87 segundos na intervenção *Sham*.



**Figura 8** – Média das respostas corretas pré e pós cada intervenção, do teste de 5TSTS *dual-task*



**Figura 9** – Média das respostas erradas pré e pós cada intervenção, do teste de 5TSTS *dual-task*

Contudo, verificou-se um aumento do número de respostas corretas após a realização de todas as intervenções, sendo também observado um aumento do número de erros associados após

a realização das intervenções CMB e CDE. A média do número de erros manteve-se igual após a realização da intervenção *Sham*.

Para verificar se as diferenças observadas entre os resultados Pré e Pós intervenção eram estatisticamente significativas, procedeu-se à análise estatística dos dados, através da análise de medidas repetidas, recorrendo ao modelo linear geral para medidas repetidas para as variáveis Velocidade de Reação, TUG, TUG *dual-task*, 5TSTS e 5TSTS *dual-task*. A análise dos resultados estatísticos obtidos permitiu verificar que as diferenças registadas em cada intervenção não foram estatisticamente significativas, uma vez que o valor p do teste de efeito dentre-sujeitos é superior a 0,05 em todos os testes aplicados.

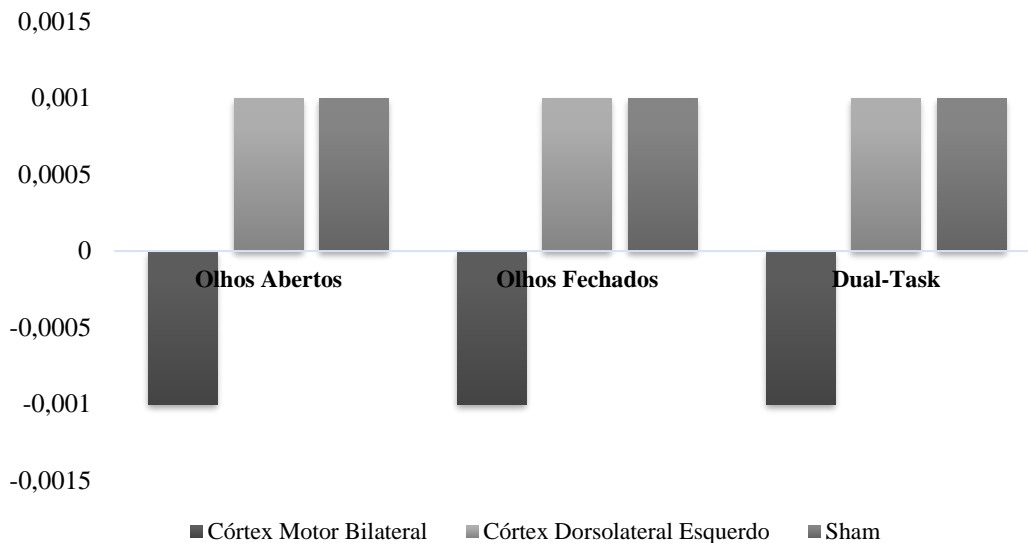
Tabela V - Anova para medidas repetidas mista para a velocidade de reação, TUG, TUG *dual-task*, 5TSTS e 5TSTS *dual-task* (N=7)

	<b>F</b>	<b>Valor-p</b>
<i>Velocidade de Reação</i>	0,940	0,418
<i>TUG</i>	0,081	0,122
<i>TUG dual-task</i>	1,628	0,237
<i>5TSTS</i>	3,526	0,062
<i>5TSTS dual-task</i>	1,500	0,262

### **Plataforma de Forças**

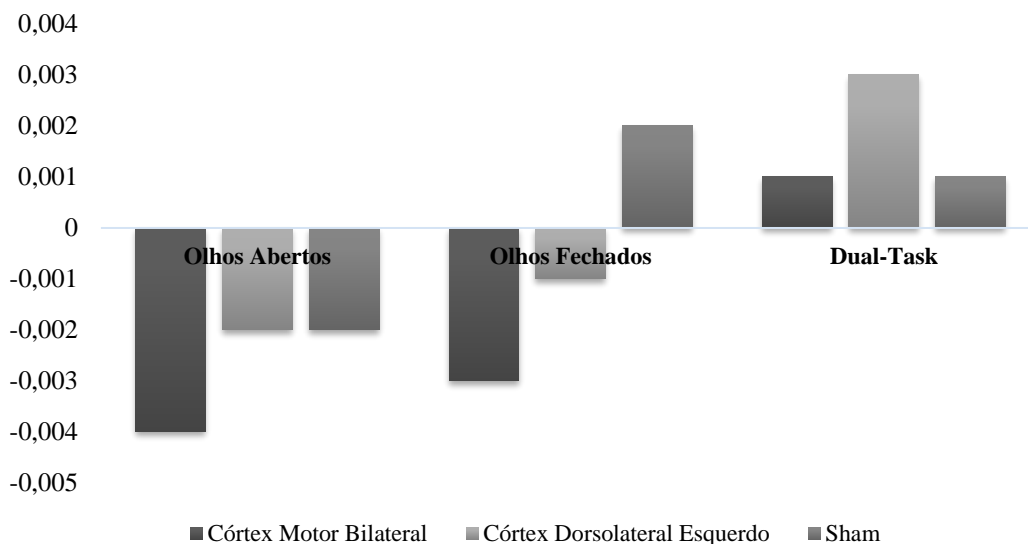
Para a análise dos dados obtidos através da plataforma de forças, foram selecionadas as variáveis Área do CoP, MDCoPap, MDCoPml, SDCoPap, SDCoPml, VMCoPap e VMCoPml.

Para a interpretação dos resultados recorreu-se à comparação das diferenças médias registadas entre a avaliação pré e pós estimulação, para cada uma das diferentes condições de aquisição de dados (olhos abertos, olhos fechados e *dual-task*) nas variáveis Área do CoP, MDCoPap, MDCoPml, VMCoPap e VMCoPml. Recorreu-se ainda à inferência estatística para verificar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os resultados dos dois momentos de avaliação em cada intervenção, analisando as variáveis Área do CoP, MDCoPap, MDCoPml, SDCoPap, SDCoPml, VMCoPap e VMCoPml



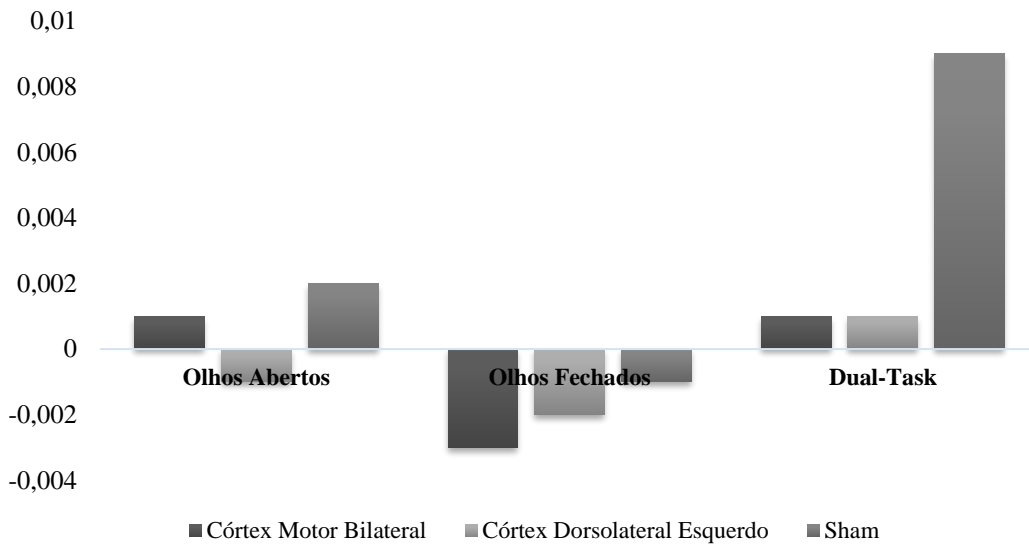
**Figura 10** – Valores da diferença dos resultados entre o pré e pós estimulação na variável Área do CoP.

A análise da diferença média registada na área do CoP permite observar que foi verificada uma diminuição da mesma em todas as condições de aquisição, quando a ETCC foi realizada no CMB. Relativamente à estimulação do CDE e Sham, verificou-se um ligeiro aumento da área do CoP entre a avaliação pré e pós sessão.



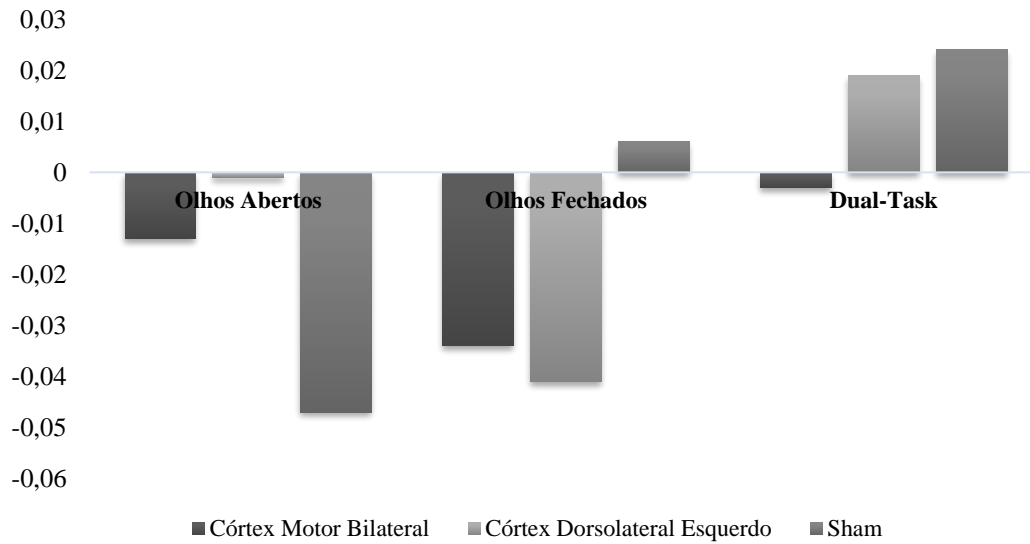
**Figura 11** – Valores da diferença dos resultados entre o pré e pós estimulação na variável Média de deslocamento do CoP na direção antero-posterior.

No que diz respeito à Média de deslocamento do CoP na direção ântero-posterior, foi observada uma menor média de deslocação destes valores em todas as aquisições realizadas com os olhos abertos. Quando se solicitava aos participantes que permanecessem na plataforma com os olhos fechados, verificou-se uma melhoria destes valores quando a estimulação ocorreu no CMB e CDE, verificando-se uma tendência inversa no Sham. Relativamente à aquisição dual-task, os resultados obtidos antes da realização da estimulação foram sempre melhores, comparativamente ao pós-estimulação.



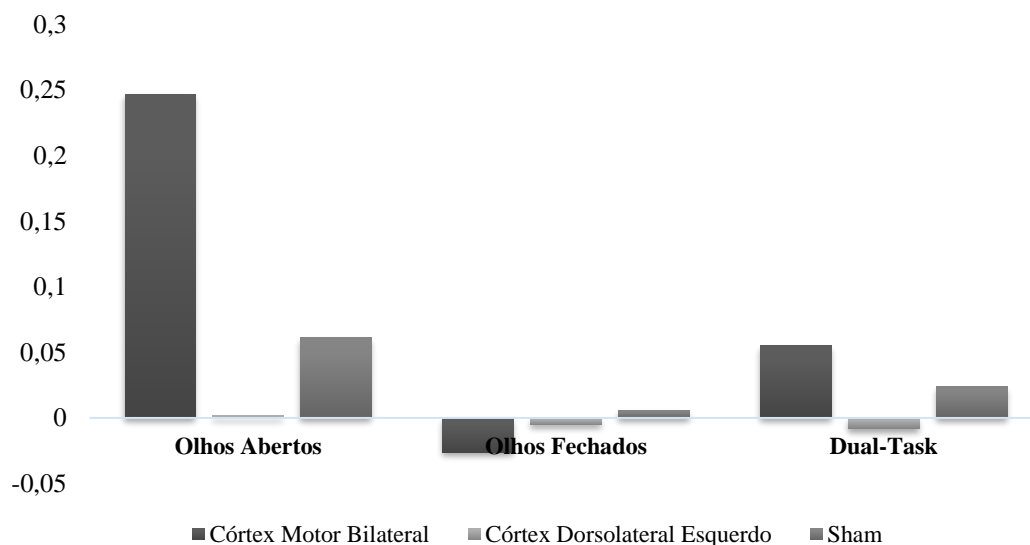
**Figura 12** – Valores da diferença dos resultados entre o pré e pós estimulação na variável Média de deslocamento do CoP na direção medio-lateral

Na Média de deslocamento do CoP na direção lateral foram observadas melhorias pós estimulação em todas as aquisições realizadas com os olhos fechados. Na aquisição realizada com os olhos abertos, foi possível observar uma melhoria dos resultados obtidos quando a estimulação ocorreu no CDE. Os resultados obtidos nas aquisições *dual-task* foram novamente superiores no momento pós estimulação, o que indica que ocorreu um maior deslocamento do CoP na direção medio-lateral após a realização de todas as sessões de estimulação.



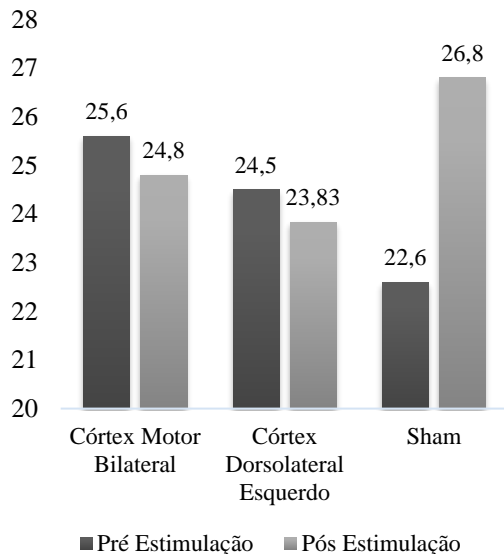
**Figura 13** – Valores da diferença dos resultados entre o pré e pós estimulação na variável Velocidade Média do CoP na direção antero-posterior.

Relativamente aos dados obtidos referentes à Velocidade Média do CoP na direção antero-posterior, foi observada uma melhoria dos mesmos em todas as aquisições realizadas após a estimulação do CMB. Após a estimulação do CDE também se verificou uma melhoria dos valores desta variável na aquisição de olhos fechados. Na estimulação *Sham* também se observou uma melhoria destes valores na aquisição realizada com os olhos abertos.

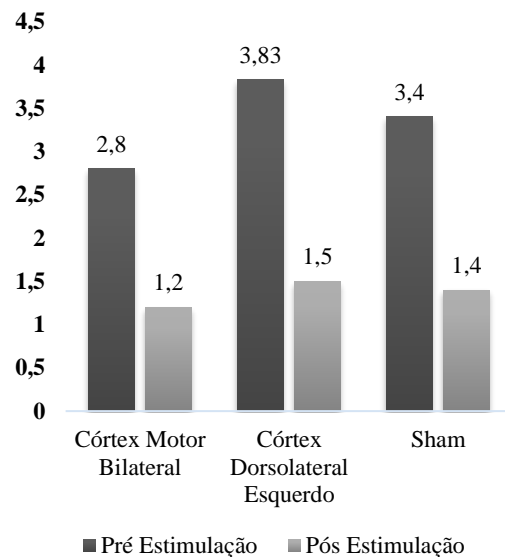


**Figura 14** – Valores da diferença dos resultados entre o pré e pós estimulação na variável Velocidade Média do CoP na direção medio-lateral

No que concerne aos dados obtidos sobre a Velocidade Média do CoP na direção medio-lateral, foram denotadas melhorias na aquisição realizada com os olhos fechados após as estimulações do CMB e CDE, e ainda na aquisição dual-task, após a estimulação do CDE.



**Figura 15** – Média das respostas corretas pré e pós cada intervenção, da plataforma de forças



**Figura 16** – Média das respostas erradas pré e pós cada intervenção, da plataforma de forças

No que diz respeito ao desempenho durante a aquisição associada ao *dual-task*, verificou-se um aumento do número das respostas corretas na intervenção *Sham*, acompanhada de uma diminuição do número de erros. Já nas intervenções de estimulação do CMB e CDE foi observada uma diminuição do número de respostas corretas na avaliação pós avaliação, acompanhada de uma diminuição no número de erros, também em ambas.

Para proceder à interpretação estatística dos resultados, e verificar se as diferenças observadas entre os resultados Pré e Pós intervenção eram estatisticamente significativos, recorreu-se novamente à análise de medidas repetidas, através do modelo linear geral para medidas repetidas. Cada uma das variáveis foram avaliadas separadamente nos momentos em que o indivíduo permanecia de olhos abertos (OA), quando o indivíduo permanecia de olhos fechados (OF), e quando era solicitada uma tarefa de *dual-task* (DT). Em cada um destes momentos foi realizada uma comparação entre os resultados obtidos antes e após a realização da intervenção.

Tabela VI – Teste de efeitos dentre-sujeitos para as variáveis Área do CoP, MDCoPap, MDCoPml, SDCoPap, SDCoPml, VMCoPap, VMCoPml

		<b>F</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Olhos Abertos</b>	Área CoP	3,488	0,064
	MDCoPap	0,690	0,520
	MDCoPml	9,679	<b>0,003</b>
	SDCoPap	0,178	0,839
	SDCoPml	6,305	<b>0,013</b>
	VMCoPap	0,996	0,398
	VMCoPml	3,891	0,050
<b>Olhos Fechados</b>	Área CoP	3,004	0,088
	MDCoPap	1,471	0,268
	MDCoPml	1,735	0,218
	SDCoPap	0,609	0,560
	SDCoPml	0,733	0,501
	VMCoPap	0,722	0,506
	VMCoPml	2,742	0,105
<b>Dual-Task</b>	Área CoP	3,361	0,114
	MDCoPap	1,426	0,278
	MDCoPml	3,867	0,092
	SDCoPap	4,206	0,083
	SDCoPml	0,251	0,782
	VMCoPap	12,459	0,782
	VMCoPml	3,361	0,114

MDCoPap – Média de deslocamento do CoP na direção antero-posterior; MDCoPml – Média de deslocamento do CoP na direção médio-lateral; SDCoPap – Desvio padrão do CoP antero-posterior; SDCoPml – Desvio padrão do CoP médio-lateral; VMCoPap – Velocidade média do CoP antero-posterior; VMCoPml – Velocidade média do CoP médio-lateral.

Na recolha realizada com os olhos abertos, verificou-se a existência de diferenças estatisticamente significativas nas variáveis MDCoPml e SDCoPml. Nesse sentido, foi realizado um Teste-t para amostras emparelhadas, constatando-se que, na primeira variável mencionada, a intervenção *Sham* apresentou diferenças estatisticamente significativas comparativamente às intervenções de estimulação do CMB e CDE. O mesmo se verificou na segunda variável referida, onde foi novamente observada uma diferença estatisticamente significativa da intervenção *Sham* comparativamente às intervenções no CMB e CDE. Nas restantes variáveis não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as várias intervenções realizadas.

Relativamente aos dados obtidos quando os indivíduos permaneciam de olhos fechados, não observada qualquer diferença estatisticamente significativa entre as várias intervenções.

O mesmo se verificou no que diz respeito às recolhas da tarefa de *dual-task*, onde também não observadas diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções realizadas.

Tabela VII – Teste-t para amostras emparelhadas para as variáveis MDCoPap OA, SDCoPml AO e VMCoPap DT

	Variável	Intervenção		Diferença entre médias ± Dp	Valor-p
<b>Olhos Abertos</b>	<b>MDCoPml</b>	<b>CZ</b>	<b>F3</b>	0,001 ± 0,001	0,072
			<i>Sham</i>	0,002 ± 0,002	<b>0,040</b>
		<b>F3</b>	<i>Sham</i>	0,003 ± 0,002	<b>0,010</b>
	<b>SDCoPml OA</b>	<b>CZ</b>	<b>F3</b>	0,001 ± 0,001	0,522
			<i>Sham</i>	0,001 ± 0,001	0,065
		<b>F3</b>	<i>Sham</i>	0,001 ± 0,001	<b>0,015</b>
<b>Dual-Task</b>	<b>VMCoPap</b>	<b>CZ</b>	<b>F3</b>	-0,022 ± 0,097	0,560
			<i>Sham</i>	0,027 ± 0,113	0,544
		<b>F3</b>	<i>Sham</i>	0,004 ± 0,118	0,917

MDCoPml – Média de deslocamento do CoP na direção médio-lateral; SDCoPml – Desvio padrão do CoP médio-lateral; VMCoPap – Velocidade média do CoP ântero-posterior.

## V. Discussão

A doença de Parkinson é marcada pela perda progressiva de neurónios dopaminérgicos, pode ser relevante estudar o efeito da ETCC não só nas áreas diretamente afetadas pela perda neuronal, como também as áreas adjacentes, tendo por base os princípios de neuroplasticidade. Atualmente, os estudos desenvolvidos nesta área abordam essencialmente estimulação do córtex motor, descurando o estudo de áreas motoras secundárias, principalmente no que diz respeito ao à aprendizagem e desempenho motor a curto prazo (170-173). Sabe-se também que os estudos desenvolvidos até ao momento que correlacionam a eficácia da ETCC aplicada no córtex dorsolateral esquerdo são maioritariamente direcionados para a análise dos efeitos denotados a nível não motor (memória visual e regulação emocional, por exemplo), sendo ainda escassa a investigação desenvolvida na componente motora (174).

Assim, o presente estudo tem como objetivo comparar o efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua aplicada no CDE e no CMB no tempo de reação, mobilidade funcional e equilíbrio em tarefa simples e dupla de indivíduos com doença de Parkinson. A realização da análise estatística dos dados permitiu verificar que apenas foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois tipos de estimulação utilizados e a intervenção *Sham* nas variáveis MDCoPml OA e SDCoPml OA adquiridas na plataforma de forças. Contudo, através da comparação das médias dos resultados obtidos antes e após cada intervenção foi possível observar melhorias nos resultados obtidos em todas as intervenções. A investigação científica desenvolvida até ao momento indica que a ETCC pode ser uma técnica altamente promissora no ramo da neuroreabilitação, uma vez que os mecanismos de modulação da excitabilidade cortical inerentes a esta estimulação apresentam um impacto potencialmente positivo na neuroplasticidade, reaprendizagem motora e preservação de capacidades motoras e cognitivas de indivíduos com patologia neurológica (115,119,175,176). *Elsner* e colaboradores (2016) realizaram uma revisão sistemática sobre o efeito geral da ETTC em indivíduos com diagnóstico de doença de Parkinson, concluindo que embora não exista evidência suficiente para afirmar que a ETCC tem efeito na redução da incapacidade global nesta patologia, são notórias melhorias ao nível da capacidade motora, observadas através da diminuição na pontuação obtida no domínio III da UPDRS (177). Já em estudos desenvolvidos por *Fregni* e colaboradores (2006) e *Benninger* e colaboradores (2010) foi observada uma correlação positiva entre a realização de sessões de ETCC e a melhoria da capacidade motora (110,177). As diferenças denotadas nos vários

estudos publicados dificultam conclusões, mas podem ser explicadas tanto pela diversidade dos protocolos de ETCC implementados, como também pela pouca diversidade das áreas cerebrais alvo abordadas (178-181).

Neste estudo, relativamente à estimulação do CMB, verificou-se uma melhoria no desempenho dos participantes na tarefa de velocidade de reação, no TUG e no 5TSTS, destacando-se que, nos dois últimos, as melhorias obtidas foram as mais acentuadas, comparativamente às restantes intervenções de estimulação. Destaca-se ainda que, foi verificado um aumento do número de respostas corretas no 5TSTS *dual-task*, muito embora o tempo médio de execução da tarefa após a realização da intervenção seja superior ao obtido antes mesma. No que diz respeito às variáveis analisadas com recurso à plataforma de forças, a estimulação do CMB foi o tipo de estimulação no qual se verificou mais melhorias, apesar de não significativas, com destaque para a aquisição realizada de olhos fechados, na qual todas as variáveis apresentaram melhores resultados após a intervenção. No que diz respeito à aquisição de olhos fechados, também se observaram melhorias na área do CoP e em todas as variáveis recolhidas na direção ântero-posterior. Ressalva-se ainda que foi neste tipo de estimulação que se verificou um menor número de erros na aquisição de *dual-task* na plataforma de forças. *Boggio* e colaboradores (2006) estudaram o efeito da aplicação de ETCC no CMB, demonstrando que a realização de apenas uma sessão apresenta um efeito significativo na função motora, correlacionando esta melhoria com consequentes alterações na excitabilidade do córtex motor, que se prolongam por um período de até três meses (183).

Por outro lado, *Fregni* e colaboradores (2006) e *Valentino* e colaboradores (2014) desenvolveram estudos que pretendiam estudar os efeitos da estimulação do CMB com recurso à ETCC, e que demonstraram que a aplicação desta técnica no córtex motor durante o período “*off*” dos indivíduos apresentava efeitos imediatos no desempenho motor após a realização da intervenção (110,184). Contudo, quando a mesma técnica de estimulação foi realizada durante o período “*on*”, não foram observadas alterações a nível motor imediatamente após a intervenção, sendo que estas só se manifestaram entre 5 a 7 dias após a mesma. Ressalva-se ainda que estes efeitos positivos se prolongaram no tempo, continuando a manifestar-se até 4 semanas após a aplicação da ETCC (184). No presente estudo, as intervenções de estimulação foram sempre realizadas durante a fase “*on*” dos indivíduos, sendo o protocolo de avaliação aplicado no início e no final de cada intervenção. Tal facto pode explicar a ausência do registo de potenciais efeitos

positivos desta técnica, uma vez que a manifestação dos mesmos pode não ocorrer de forma imediata, especialmente quando realizado durante o período “on”.

No que diz respeito à estimulação do CDE, foi observada uma melhoria no desempenho no TUG e TUG DT, destacando-se o facto de ser a estimulação na qual foram obtidos os melhores resultados neste último instrumento, verificando-se o melhor tempo de execução da tarefa, o maior número de respostas corretas e o menor número de respostas erradas. Relativamente ao 5TSTS DT, verificou-se também o aumento do número de respostas corretas após a estimulação. Nos dados obtidos na plataforma de forças enquanto o participante permanecia com os olhos abertos, foi também observada uma melhoria geral de todas as variáveis recolhidas na direção ântero-posterior e na variável MDCoPml. Já na recolha realizada com os olhos fechados foi possível observar uma melhoria geral das variáveis, com exceção da área do CoP. Na recolha de *dual-task* foi apenas observada uma ligeira melhoria na variável VMCoPml, verificando-se ainda um menor número de erros na recolha de *dual-task* da plataforma. Swank e colaboradores (2016) realizaram um estudo no qual pretenderam estudar o efeito da realização de um sessão de estimulação ETCC no CDE no *dual-task*, em indivíduos com doença de Parkinson. Os resultados obtidos permitiram observar uma melhoria global do desempenho das tarefas de *dual-task*, principalmente quando na presença de um fator distrator, correlacionando os circuitos neuronais do CDE com a priorização das tarefas cognitivas no desempenho em *dual-task* (185).

Analisando as variáveis estudadas, no que diz respeito à de velocidade de reação, um estudo realizado por Fregni e colaboradores (2006) procurou estudar os efeitos da ETCC nesta tarefa. Para tal, realizaram intervenções de estimulação através da ETCC no córtex motor e córtex dorsolateral esquerdo, e ainda realização de intervenções *Sham*, durante o período “off” dos participantes. Os resultados obtidos neste estudo permitiram que concluir que foram observadas melhorias significativas na velocidade de reação motora nas intervenções de estimulação, quando comparados com os resultados obtidos na intervenção *Sham* (65,110). No entanto, no presente estudo foram obtidos resultados distintos dos mencionados na literatura, uma vez que se verificou uma melhoria do tempo de execução da tarefa nas intervenções no CMB e CDE (mais notório nesta última), enquanto que na intervenção no CDE se observou um ligeiro aumento do tempo de execução da tarefa. Embora estes resultados fossem esperados para a intervenção no CMB, uma vez que envolve a estimulação do CMB, a melhoria dos resultados obtidos na intervenção *Sham* não vai de encontro aos resultados obtidos em estudos desenvolvidos em condições semelhantes.

Relativamente aos efeitos na ETCC na marcha, em estudos desenvolvidos por *Benninger* e colaboradores (2014), *Kaski* e colaboradores (2014) e *Manenti* e colaboradores (2014), foi observada uma melhoria global no desempenho da marcha após a realização de intervenções de estimulação no CMB, com uma diminuição significativa nos períodos de *freezing* (171,178,184). Muito embora no presente estudo a marcha não tenha sido avaliada de forma isolada, foram recolhidos dados relativos à mobilidade funcional durante a mesma, através do desempenho no TUG. Considerando os resultados obtidos em estudos anteriores, seria expectável observar uma melhoria no desempenho desta tarefa após a realização das intervenções de estimulação. Nesse sentido, e embora não tenham sido observadas diferenças estatisticamente significativas entre os momentos de avaliação pré e pós intervenção, foi possível observar uma melhoria do tempo de execução desta tarefa nas intervenções de estimulação do CMB e CDE, observando-se ainda um aumento do mesmo na intervenção *Sham*. Deste modo, e embora não seja possível afirmar estatisticamente que se verificou um impacto positivo das estimulações do CMB e CDE no desempenho do TUG, possivelmente devido ao número reduzido de participantes, os dados obtidos podem indicar que a realização de um maior número de intervenções com recurso a estas estimulações pode ser positiva na mobilidade funcional e marcha, com destaque para a estimulação do CMB.

No sentido de perceber os efeitos da estimulação por ETCC no CDE, *Lattari* e colaboradores (2017) desenvolveram um estudo com o objetivo de compreender os efeitos deste tipo de estimulação nessa área no equilíbrio e mobilidade funcional de indivíduos com Parkinson, demonstrando que uma única sessão de ETTC apresenta efeitos positivos nestas duas componentes (186). No presente estudo, procurou-se também perceber o impacto desta técnica na mobilidade funcional. A recolha destes dados foi realizada a partir do TUG e do 5TSTS, sendo ambos utilizados na sua versão simples e associada a *dual-task*. Se, tal como já foi mencionado anteriormente, a nível do TUG simples se observou uma diminuição do tempo de execução desta tarefa nas intervenções de estimulação do CMB e CDE, sendo registada uma tendência inversa na intervenção *Sham*, no 5TSTS foi observada uma diminuição do tempo de realização do exercício apenas na estimulação do CDE, observando-se um ligeiro aumento do mesmo nas restantes intervenções. O facto de apenas serem denotadas melhorias com a estimulação do CDE pode estar relacionado com o facto de se tratar de uma área motora secundária, na qual se verifica uma menor perda de neurónios dopaminérgicos o que, associado ao princípios de neuroplasticidade desta

técnica, pode permitir a modificação de redes neurais como resposta às alterações decorrentes da patologia, promovendo a reorganização cerebral (186,188).

Relativamente à correlação entre o impacto da ETCC no *dual-task* em indivíduos com doença de Parkinson, num estudo desenvolvido por *Swank, Mehta e Criminger* (2016) não foram observadas melhorias estatisticamente significativas na marcha associada a uma tarefa cognitiva após as intervenções de estimulação. No entanto, foi possível observar um melhor desempenho na tarefa cognitiva face à presença de fatores distratores (ainda que não acompanhada de alterações na tarefa motora), podendo indicar que a ETCC pode ter influenciado positivamente os mecanismos neurológicos associados ao *dual-task* (189,190). No presente estudo foi observado que, muito embora não existam diferenças significativas entre os resultados obtidos antes e após a realização das intervenções de estimulação, ocorreu um decréscimo no tempo de execução da tarefa motora (TUG) nas intervenções no CDE e *Sham*. Contudo, no que diz respeito à tarefa cognitiva, na primeira intervenção no CDE ocorreu uma diminuição do número de respostas corretas associada a um aumento do número de erros, enquanto que na intervenção *Sham* não se verificaram alterações a este nível antes e após a intervenção. Contudo, ressalva-se que o número de respostas corretas registadas na intervenção CDE foi sempre superior ao número registado nas restantes intervenções. Por sua vez, na intervenção no CMB verificou-se um ligeiro aumento do tempo de execução da tarefa motora, contudo foi possível observar uma melhoria no desempenho da tarefa cognitiva, com aumento do número médio de respostas corretas e sem alteração do número de erros associados, o que pode ter demonstrado uma priorização da tarefa cognitiva. Por sua vez, nos dados obtidos através do 5 TSTS em *dual-task* foi observado um aumento do número de respostas corretas após a realização de todas as intervenções de estimulação, sendo também observado um aumento do número de erros associados após a realização das intervenções no CMB e CDE, não ocorrendo alteração da mesma na intervenção *Sham*, ainda que sem expressão estatisticamente significativa. Esta observação pode estar relacionada com o facto de existir um menor medo de cair associado a esta tarefa, comparativamente a outros instrumentos de avaliação da mobilidade funcional (como o TUG), que pode contribuir para a priorização da tarefa cognitiva, detrimento da rapidez de execução motora.

No que concerne à análise dos resultados obtidos na plataforma de forças, foi possível verificar que as variáveis que registaram alterações mais notórias foram recolhidas durante a tarefa na qual se solicitava ao indivíduo que permanecesse de olhos abertos. Destaca-se ainda que as

variáveis recolhidas enquanto os indivíduos permaneciam de olhos fechados não demonstraram qualquer diferença estatisticamente significativa. Uma das características da doença de Parkinson é que, de uma forma geral, os indivíduos apresentam maior dificuldade em manter o equilíbrio de pé com os olhos fechados e/ou quando estão sujeitos a condições de dupla tarefa, uma vez que vários estudos indicam que a estabilidade postural é tanto maior quanto maior for o grau de controlo visual uma vez que existe um maior mecanismo de *biofeedback* associado (154). Deste modo, pode ser possível explicar o facto de se verificarem diferenças nos resultados obtidos nas aquisições em que o indivíduo permanecia de olhos abertos, não sendo estas manifestadas, ou tão notórias, quando o indivíduo se encontrava de olhos fechados ou na aquisição de *dual-task*.

Já as variáveis recolhidas na plataforma de forças associadas a uma tarefa cognitiva revelaram uma diminuição significativa das respostas corretas na intervenção *Sham*, acompanhada de uma diminuição do número de erros. Relativamente às intervenções no CMB e CDE, foi observado um aumento do número de respostas corretas na avaliação pós intervenção, acompanhada de uma diminuição no número de erros também em ambas. Deste modo, e considerando que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a avaliação inicial e final nas diferentes intervenções, os dados obtidos através da plataforma de forças não permitem concluir que um tipo de estimulação utilizada contribua globalmente para a melhoria do equilíbrio em *dual-task*.

Através da análise das médias obtidas em cada uma das variáveis foi possível verificar que, de um modo geral, ocorreu uma melhoria dos resultados obtidos nas intervenções no CMB e CDE, não sendo verificadas alterações marcadas nas variáveis recolhidas na intervenção *Sham*. Estes resultados podem assim indicar que existiu uma maior estabilidade postural durante a recolha de dados após a realização das duas intervenções mencionadas, ainda que sem expressão estatisticamente significativa (191). Ressalva-se ainda que nestas duas intervenções foram observadas melhorias em todas as variáveis recolhidas na direção ântero-posterior quando os indivíduos permaneciam de olhos abertos, destacando-se a recolha realizada com os olhos fechados pela melhoria dos resultados de todas as variáveis para estas duas intervenções, com exceção da Área do CoP na intervenção CDE.

Já os resultados da estimulação *Sham* indicam que esta intervenção apresentou um melhor impacto positivo na velocidade de reação e na mobilidade funcional com e sem associação ao desempenho de tarefa cognitiva em simultâneo. Contudo, é necessário considerar que um dos

possíveis efeitos secundários associados à ETCC é a fadiga sentida no período pós intervenção. Este facto pode explicar as diferenças observadas durante a intervenção de *Sham*, uma vez que a possibilidade de manifestação de fadiga sentida no período pós intervenção é consideravelmente mais pequena do que durante a intervenção no CMB e CDE (192). Estes resultados podem ser também explicados pela produção significativa de resposta placebo associada à ETTC *Sham*, observada em vários estudos desenvolvidos anteriormente (193,194).

Uma limitação deste estudo foi o reduzido número de participantes, motivo pelo qual se torna pertinente a realização de um estudo semelhante com uma amostra superior. O facto de não existir concordância entre os resultados obtidos e os resultados observados na literatura previamente existente pode também estar relacionado com a grande variedade de protocolos de implementação da ETCC existentes, não só ao nível das áreas cerebrais seleccionadas, como na duração, frequência e intensidade das intervenções de estimulação. A realização das intervenções de ETCC durante o período “*on*” pode também ter condicionado os resultados obtidos, uma vez que estes poderiam ter sido mais expressivos se a avaliação pós intervenção fosse realizada entre 5 a 7 dias após a intervenção de ETCC.

## VI. Conclusão

O presente estudo teve como objetivo comparar o efeito da estimulação transcraniana de corrente contínua aplicada no CMB e CDE no tempo de reação, mobilidade funcional e equilíbrio em tarefa simples e dupla de indivíduos com doença de Parkinson.

Os resultados obtidos indicam que não existe evidência estatisticamente significativa que permita concluir qual o tipo de estimulação que apresenta melhores resultados nas variáveis em estudo. No entanto, através da comparação das médias dos resultados obtidos nas avaliações pré e pós intervenção foi possível observar que a estimulação do CMB apresentou melhorias na velocidade de reação, mobilidade funcional não associada ao desempenho de tarefas cognitivas em simultâneo, e no equilíbrio, principalmente na ausência de mecanismos de *biofeedback* (recolha realizada de olhos fechados). Por sua vez, a estimulação do CDE apresentou melhorias na mobilidade funcional quando associada ao desempenho simultâneo de uma tarefa cognitiva (*dual-task*), e no equilíbrio quer nas recolhas realizadas de olhos abertos, como nas recolhas executadas de olhos fechados.

Deste modo, os resultados obtidos podem levantar questões pertinentes para a realização de estudos futuros, no sentido de aprofundar o conhecimento já existem sobre a ETCC na doença de Parkinson. Nesse sentido, e considerando as limitações do presente estudo, torna-se pertinente a realização de estudos futuros nesta temática, sugerindo-se a realização de estudos com um maior número de participantes. Sugere-se ainda que os protocolos de intervenção sejam padronizados, no sentido de obter informação mais uniformizada para cada tipo de estimulação. Em investigações futuras pode ainda ser pertinente a realização de uma avaliação mais tardia caso esta seja realizada durante o período “*on*”; e ainda a implementação do mesmo protocolo procedimental durante a fase “*off*”, como forma de comparar as diferenças nos tempos de resposta motora entre os dois momentos. Por fim, e uma vez que a realização de várias sessões de intervenção para cada tipo de estimulação se revela mais eficaz, pode ser considerada a realização de protocolos de intervenção mais longos, como forma de verificar os efeitos da estimulação de forma mais prolongada.

## VII. Referências Bibliográficas

- 1 – Lanskey JH, McColgan P, Schrag AE, Acosta-Carbonero J, Rens G, Morris HR, Weills RS. Can neuroimaging predict dementia in Parkinson's disease?. *BRAIN*. 2018; 141: 2545–2560.
- 2 – Pringsheim T, Jette N, Frolkis A. et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2014; 29, 1583–1590.
- 3 – Lotankari S, Prabhavalkar KS, Bhatti LK. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neurosci. Bull.* 2017; 33 (5):585–597.
- 4 – Frisardi V, Santamato A, Cheeran B. Parkinson's disease: new insights into pathophysiology and rehabilitative approaches. *Parkinson's Dis* 2016. 2016; 3121727.
- 5 – Berg D, Lang AE, Postuma RB, Maetzler W, Deuschl G, Gasser T, Siderowf A, Schapira AH, Oertel W, Obeso JA, Olanow CW, Poewe W, Stern M. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol.* 2013; 2(5):514-24.
- 6 – Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A, McNamara JO, White LE. 2008. Neuroscience, Sunderland, Massachusetts, Sinauer Associates, Inc.
- 7 – Penhune C, Steele J. Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behavioural Brain Research.* 2012; 226 (2):579-591.
- 8 – Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of longlasting after-effects. *Journal of Physiology.* 1964; 172, 369-382.
- 9 – Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology.* 2000; 527(3), 633-639.
- 10 – Nonnekes J, Geurts AC, Nijhuis LB, van Geel K, Snijders AH, Bloem BR, Weerdesteyn V. Reduced StartReact effect and freezing of gait in Parkinson's disease: two of a kind?. *J Neurol.* 2014;261(5):943-50.
- 11 – Parasuraman, R., McKinley, R. Using noninvasive brain stimulation to accelerate learning and enhance human performance. *Hum. Factors J. Hum. Factors Ergon.* 2014; Soc., <http://dx.doi.org/10.1177/0018720814538815>.

- 12 – Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, O’Shea J, Wylezinska M, Kincses ZT, Morris PG, Matthews PM, Johansen-Berg H. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J. Neurosci.* 2009; 29, 5202–5206.
- 13 – Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hironaka N, Kobayashi K, Hanakawa T, Watanabe K, Honda M, 2013. Transcranial direct-current stimulation increases extracellular dopamine levels in the rat striatum. *Front. Syst. Neurosci.* 7, 6, <http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2013.00006>.
- 14 – Schabrun SM, Lamont RM, Brauer SG (2016) Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Dual-Task Gait Training in Parkinson’s Disease: A Pilot RCT. *PLoS ONE* 11(6): e0158497. doi:10.1371/journal.pone.0158497.
- 15 – Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kiebertz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007; 68:384–6.
- 16 – Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson’s disease. *Lancet.* 2004; 363: 1783–93.
- 17 – Lai BC, Schulzer M, Marion S, Teschke K, Tsui JK. The prevalence of Parkinson’s disease in British Columbia, Canada, estimated by using drug tracer methodology. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003; 9: 233–38.
- 18 – Tanner CM, Goldman SM. 1996. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol.Clin.* 14:317–35.
- 19 – Inzelberg R, Schechtman E, Paleacu D. Onset age of Parkinson disease. *Am J Med Genet.* 2002; 111: 459–60.
- 20 – Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, et al. 2003. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am. J. Epidemiol.* 157:1015–22.
- 21 – Golbe LI. Young-onset Parkinson’s disease: a clinical review. *Neurology.* 1991; 41: 168–73.
- 22 – Ren R, Sun Y, Zhao X, Pu X. Recent Advances in Biomarkers for Parkinson’s Disease Focusing on Biomarkers, Omics and Neuroimaging. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53 (10): 1495–1506.

- 23 – van Dijk KD, Teunissen CE, Drukarch B, Jimenez CR, Groenewegen HJ, Berendse HW, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease: a pathogenetically based approach. *Neurobiol Dis.* 2010; 39:229–41.
- 24 – Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol.* 1994; 36: 659–61.
- 25 – Ransom BR, Kunis DM, Irwin I, Langston JW. Astrocytes convert the parkinsonism inducing neurotoxin, MPTP, to its active metabolite, MPP+. *Neurosci Lett.* 1987; 75: 323–28.
- 26 – Singer TP, Ramsay RR. Mechanism of the neurotoxicity of MPTP: an update. *FEBS Lett.* 1990; 274: 1–8.
- 27 – Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environ Res.* 2001; 86: 122–27.
- 28 – Morens DM, Grandinetti A, Reed D, White LR, Ross GW. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: false association or etiologic clue? *Neurology.* 1995; 45: 1041–51.
- 29 – Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA.* 2000; 283: 2674–79.
- 30 – Gamboa ET, Wolf A, Yahr MD, et al. Influenza virus antigen in postencephalitic parkinsonism brain: detection by immunofluorescence. *Arch Neurol.* 1974; 31: 228–32.
- 31 – Casals J, Elizan TS, Yahr MD. Postencephalitic parkinsonism: a review. *J Neural Transm.* 1998; 105: 645–76.
- 32 – Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gomez JB, Martinez-Sarries J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. *Mov Disord.* 1994; 9: 76–83.
- 33 – Dehay B, Bové J, Rodríguez-Muela N, Perier C, Recasens A, et al. 2010. Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 30:12535–44.
- 34 – Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. 1999. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology*52:302–8.
- 35 – O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicalPathological study. *Mov. Disord.* 2008; 23, 101–106.

- 36 – Stacy M. Sleep disorders in Parkinson’s disease: epidemiology and management. *Drugs Aging*. 2002; 19: 733–39.
- 37 – McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson’s disease. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 363–75.
- 38 – Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson’s disease. *Lancet*. 1986; 1: 1366–69.
- 39 – Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson’s disease. *J Neurol*. 2003; 250 (suppl 1): I28–30.
- 40 – Schrag A, Horsfall L, Walters K. Prediagnostic presentations of Parkinson’s disease in primary care: a casecontrol study. *Lancet Neurol*. 2015; 14, 57–64.
- 41 – Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson’s disease (The ONSET PD Study). *Mov. Disord*. 2015; 30, 229–237.
- 42 – Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson’s disease. *Ann Neurol*. 1992; 32 (Suppl): S 125-127.
- 43 – Moreira CS, Martins KFC, Neri VC, Araújo PG. Parkinson’s Disease: How to diagnose and to treat. *Revista Científica da FMC*. 2007; 2: 19-29.
- 44 – Stoessl AJ, Rivest J. Differential diagnosis of parkinsonism. *Can J Neurol Sci*. 1999; 26 (suppl 2): S1–4.
- 45 – Wijker M, Wszolek ZK, Wolters EC, et al. Localization of the gene for rapidly progressive autosomal dominant parkinsonism and dementia with pallido-ponto-nigral degeneration to chromosome 17q21. *Hum Mol Genet*. 1996; 5: 151–54.
- 46 – Mazzoni P, Shabbott B, Corte’s JC. Motor control abnormalities in Parkinson’s disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2: a009282.
- 47 – Teive HA, Bertucci Filho DC, Munhoz RP. Unusual motor and non-motor symptoms and signs in the early stage of Parkinson’s disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2016; 74: 781–784.
- 48 – Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA. Parkinson’s disease and its comorbid disorders: an analysis of Michigan mortality data, 1970–1990. *Neurology*. 1994; 44:1865–1868.

- 49 – Csoti I, Jost WH, Reichmann H. Parkinson's disease between internal medicine and neurology. *J Neural Transm.* 2016; 123:3–17.
- 50 – Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'Brien PC, Rocca WA. Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population based study. *Mov Disord.* 2006; 21 (4):446–455.
- 51 – Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Bower JH, Maraganore DM, Oberg AL, Rocca WA. Fracture risk after the diagnosis of Parkinson's disease: influence of concomitant dementia. *Mov Disord.* 2006; 21 (9):1361–1367.
- 52 – The GSF Proactive Identification Guidance (PIG). The Gold Standards Framework Centre in End of Life Care. 2016.
- 53 – Lugassy M. A palliative care approach to Parkinson's and other neurodegenerative diseases. National Hospice and Palliative Care Organization Palliative Care Resource Series. 2016; National Hospice and Palliative Care Organization.
- 54 – Lana RC, Álvares LMRS, Nasciutti-Prudente C, Goulart FRP, Teixeira-Salmela LF, Cardoso FE. Percepção da Qualidade de Vida de Indivíduos com Doença de Parkinson Através do PDQ-39. *Rev. bras. fisioter.* 2007; v. 11, n. 5, p. 397-402.
- 55 – Goy ER, Bohlig A, Carter J, et al. Identifying predictors of hospice eligibility in patients with Parkinson disease. *Am J Hosp Palliat Care.* 2015; 32:29-33.
- 56 – Multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson. CBO in press; 2008.
- 57 – Sanders Er. Parkinson handboek, een beknopte leidraad voor de praktijk. 2nd ed. Utrecht: Academic Pharmaceutical Productions BV; 2007.
- 58 – Martinez-Martin P, Deuschl G. Effect of medical and surgical interventions on healthrelated quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 Apr 30;22(6):757-65.
- 59 – Wolters EC, van Laar T. *Bewegingsstoornissen.* Amsterdam: VU Uitgeverij; 2002.
- 60 – Keus SHJ, Hendriks HJM, Bloem BR, Bredero-Cohen AB, de Goede CJT, van Haaren M, et al. KNGF-richtlijn Ziekte van Parkinson. Amersfoort: Koninklijk Genootschap voor Fysiotherapie; 2004. Report No.: V-19/2004.

- 61 – Marigliani C, Gates S, Jack SD. Speech Pathology and Parkinson's Disease. In: Morris M, Iannsek R, editors. Parkinson's Disease: a team approach. Melbourne, Australia: Buscombe Vicprint; 1997.
- 62 – Kalf JG, de Swart BJ, Bonnier M, van den Boom J, Hofman M, Kocken J, et al. NVLFrichtlijn Logopedie bij de ziekte van Parkinson. Woerden: Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie, 2008.
- 63 – Dixon L, Duncan D, Johnson P, Kirkby L, O'Connell H, Taylor H, et al. Occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3).
- 64 – Deane KH, Ellis-Hill C, Jones D, Whurr R, Ben-Shlomo Y, Playford ED, et al. Systematic review of paramedical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002 Sep;17(5):984-91.
- 65 – Flöel A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage*. 2014; 85(3): 934-947.
- 66 – Miki Y, Tanji K, Mori F, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. PLA2G6 accumulates in Lewy bodies in PARK14 and idiopathic Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2017; 645: 40–45.
- 67 – Gupta R, Kim C, Agarwal N, Lieber B, Monaco EA. Understanding the influence of Parkinson disease on Adolf Hitler's decision-making during World War II. *World Neurosurg*. 2015; 84: 1447–1452.
- 68 – Cieri D, Brini M, Cali T. Emerging (and converging). pathways in Parkinson's disease: keeping mitochondrial wellness. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 483: 1020–1030.
- 69 - Wu Y, Le W, Jankovic J. Preclinical biomarkers of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2011; 68: 22–30.
- 70 – Mahlkecht P, Seppi K, Poewe W. The concept of prodromal Parkinson's disease. *J Parkinson's Dis*. 2015; 5: 681–697.
- 71 – Prakash KG, Bannur BM, Chavan MD, Saniya K, Sailesh KS, Rajagopalan A. Neuroanatomical changes in Parkinson's disease in relation to cognition: An update. *J Adv Pharm Technol Res*. 2016; 7: 123.
- 72 – Rolland AS, Herrero MT, Garcia-Martinez V, Ruberg M, Hirsch EC, Francois C. Metabolic activity of cerebellar and basal.

- ganglia-thalamic neurons is reduced in Parkinsonism. *Brain*. 2007; 130 (Pt 1): 265–275.
- 73 – Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson’s disease. *Brain*. 2013; 136 (Pt 3): 696–709.
- 74 – Giompres P, Delis F. Dopamine transporters in the cerebellum of mutant mice. *Cerebellum*. 2005; 4: 105–111.
- 75 – Aglioti S. The role of the thalamus and basal ganglia in human cognition. *J Neurolinguistics*. 1997; 10: 255–265.
- 76 – Shirvalkar P, Seth M, Schiff ND, Herrera DG. Cognitive enhancement with central thalamic electrical stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 17007–17012.
- 77 – Zimmerman D. Thinking with your hypothalamus. *Philos Phenomenol Res*. 2001; 63: 521–541.
- 78 – Langston JW, Forno LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 1978; 3: 129–33.
- 79 – Politis M, Piccini P, Pavese N, Koh SB, Brooks DJ. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson’s disease: An in vivo 11C-raclopride PET study. *Exp Neurol*. 2008; 214: 112–116.
- 80 – Sandyk R, Iacono RP, Bamford CR. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ital J Neurol Sci* 1987, 8: 227–234.
- 81 – Breen DP, Nombela C, Vuono R, Jones PS, Fisher K, Burn DJ, et al. Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2016, 31: 1062–1066.
- 82 – Xia J, Miu J, Ding H, Wang X, Chen H, Wang J, et al. Changes of brain gray matter structure in Parkinson’s disease patients with dementia. *Neural Regen Res* 2013, 8: 1276–1285.
- 83 – Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Martinez-Corral M. Changes in artistic style and behaviour in Parkinson’s disease: Dopamine and creativity. *J Neurol* 2009, 256: 816–819.
- 84 – Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen EN, Bohl J, et al. Amygdala pathology in Parkinson’s disease. *Acta Neuropathol* 1994, 88: 493–500.

- 85 – Theodosios DT, MacVicar B. Neurone-glia interactions in the hypothalamus and pituitary. *Trends Neurosci.* 1996; 19: 363–367.
- 86 – Villalba RM, Smith Y. Neuroglial plasticity at striatal glutamatergic synapses in Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci.* 2011; 5: 68.
- 87 – Voronkov DN, Khudoerikov RM, Dovedova EL. Changes in neuroglial interactions in nigrostriatal brain structures on modeling of dopamine system dysfunction. *Neurosci Behav Physiol.* 2014; 44: 1073–1077.
- 87 – Fiacco TA, Agulhon C, McCarthy KD. Sorting out Astrocyte Physiology from Pharmacology. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2008; 49 (1): 151–74. PMID 18834310.
- 88 – Çakır; et al. Reconstruction and flux analysis of coupling between metabolic pathways of astrocytes and neurons: application to cerebral hypoxia. *Theor Biol Med Model.* 2007.
- 89 – Alexander GE. Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004; 6: 259–280.
- 90 – Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, Di Rocco A. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Parkinson's Dis.* 2011.
- 91 – Werner FM, Covenas R. Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in Parkinson's disease: focus on anti-Parkinsonian drugs. *Curr Drug Ther.* 2015; 10: 66-81
- 92 – Blaszczyk JW. Parkinson's Disease and Neurodegeneration: GABA-Collapse Hypothesis. *Frontiers in Neuroscience.* 2016; 269: 10.
- 93 – Jaeger D, Kita H. Functional connectivity and integrative properties of globus pallidus neurons. *Neuroscience* 2011, 198: 44–53.
- 94 – Werner FM, Covenas R. Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in generalized epilepsy: a focus on antiepileptic drugs. *Curr Med Chem* 2011, 18: 4933–4948.
- 95 – Doyon Y, McCammon JM, Miller JC, Faraji F, Ngo C, Katibah GE, Amora R, Hocking TD, Zhang L, Rebar EJ. Heritable targeted gene disruption in zebrafish using designed zinc-finger nucleases. *Nat. Biotechnol.* 2008; 26, 702–708.

- 96 – Antonini A, Ioannis IU, Rodolfi G, Landi A, Natuzzi F, Siri C, Pezzoli C. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *Journal of Neurology*. 2011; 258(4); 579–585.
- 97 – Lippa CF, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ. Anti-bodies to alfa-synuclein detect Lewy bodies in many Down's syndrome brains with Alzheimer's disease. *Ann.Neurol*. 1999; 45,353-357.
- 98 – Doyon J, Benali H. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*. 2005;15(2):161-7.
- 99 – Ungerleider LG, Doyon J, Karni A. Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem*. 2002;78(3):553-64.
- 100 – Diedrichsen J, Hashambhoy Y, Rane T, Shadmehr R. Neural Correlates of Reach Errors. *J Neurosci*. 2005; 25(43): 9919–9931.
- 101 – Scott TG, Fadiga L, Arbib MA, Rizzolatti G. Premotor Cortex Activation during Observation and Naming of Familiar Tools. *Neuroimage*. 1997; 6, 231–236.
- 102 – Laforce RJ, Doyon J. Differential role for the striatum and cerebellum in response to novel movements using a motor learning paradigm. *Neuropsychologia*. 2002;40(5):512-7.
- 103 – Felix K, Gain K, Paiva E, Whitney K, Jenkins ME, Spaulding SJ. Upper Extremity Motor Learning among Individuals with Parkinson's Disease: A Meta-Analysis Evaluating Movement Time in Simple Tasks. *Parkinsons Dis*. 2012; 2012: 589152.
- 104 – Smiley-Oyen AL, Lowry KA, Emerson QR. Learning and retention of movement sequences in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(8):1078-87.
- 105 – Stephan M A, Meier B, Zaugg SW, Kaelin-Lang A. Motor sequence learning performance in Parkinson's disease patients depends on the stage of disease. *Brain Cogn*. 2011;75, 135–140.
- 106 – Nieuwboer A, L, Stephan L, Swinnen P. Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2009; 15(3); s53-s58.
- 107 – Carbon M, Ghilardi MF, Feigin A, Fukuda M, Silvestri G, Mentis MJ, Ghez C, Moeller JR, Eiderlberg D. Learning networks in health and Parkinson's disease: Reproducibility and treatment effects. *Human Brain Mapping*. 2009; 19(3); 197-211.

- 108 – Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*. 2005;128(Pt 10):2250-9.
- 109 – Wu T, Wang J, Wang C, Hallett M, Zang Y, Wu X, Chan P. Basal ganglia circuits changes *Neurosci Lett*. 2012;524(1):55-9. in Parkinson's disease patients.
- 110 – Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:377-401.
- 111 – Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J. Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*. 2007;83(6):375-400.
- 112 – Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res*. 2008;51(1): S225-39.
- 113 – Monfils MH, Plautz EJ, Kleim JA. In search of the motor engram: motor map plasticity as a mechanism for encoding motor experience. *Neuroscientist*. 2005;11(5):471-83.
- 114 – Helmich RC, Derikx LC, Bakker M, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cereb Cortex*. 2010;20(5):1175-86.
- 115 – Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, Fregni F. *J Neurol Sci*. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. 2006;249(1):31-8.
- 116 – Schroll H, Vitay J, Hamker FH. Dysfunctional and compensatory synaptic plasticity in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2014;39(4):688-702.
- 117 – Udupa K, Chen R. Motor cortical plasticity in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2013;4:128.
- 118 – Carpinella I, Crenna P, Calabrese E, Rabuffetti M, Mazzoleni P, Nemni R, Ferrarin M. Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2007;15(4):543-51.
- 119 – Gandiga PC, Hummel FC, Cohen L. Transcranial DC Stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2006; 845-850.

- 120 – Brunoni AR, Nitsche M, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical Research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*. 2012; 175-195.
- 121 – Been G, Ngo TT, Miller SM, Fitzgerald P. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *ScienceDirect*. 2007; 346-361.
- 122 – Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 1989;12(10):366-75.
- 123 – DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15 Suppl 3:S237-40.
- 124 – Zimmerman M, Hummel FC. ,\*Front Aging Neurosci. Non-Invasive Brain Stimulation: Enhancing Motor and Cognitive Functions In Healthy Old Subjects. *Front Aging Neurosci*. 2010; 2:149.
- 125 – Ni X, Liu S, Lu F, Shi X, Guo X. Efficacy and safety of Tai Chi for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(6):e99377.
- 126 – Lu Y, Wang C, Chen C, Xue G. Spatiotemporal Neural Pattern Similarity Supports Episodic Memory. *Biology*. 2015; 25, 780–785
- 127 – Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci*. 2001; 21, RC157.
- 128 – Antal A, Polania R, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Paulus W. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *Neuroimage*. 2011;55(2):590-6.
- 129 – Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002 Oct;125(Pt 10):2238-47.
- 130 – Orban de Xivry JJ, Shadmehr R. Electrifying the motor engram: effects of tDCS on motor learning and control. *Exp Brain Res*. 2014; 232(11):3379-95.

- 131 – Arias P, Robles-García V, Espinosa N, Corral Y, Cudeiro J. Validity of the finger tapping test in Parkinson's disease, elderly and young healthy subjects: is there a role for central fatigue? *Clin. Neurophysiol.* 2012; 123, 2034–2041. doi: 10.1016/j.clinph.2012.04.001
- 132 – Fertoni A, Brambilla M, Cotelli M, Miniussi C. The timing of cognitive plasticity in physiological aging: a tDCS study of naming. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 131.
- 133 – Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain.* 2015; 138(6): 1454–1476.
- 134 - Yogev-Seligmann G, Rotem-Galili Y, Mirelman A, Dickstein R, Giladi N, Hausdorff JM. How Does Explicit Prioritization Alter Walking During Dual-Task Performance? Effects of Age and Sex on Gait Speed and Variability. *Physical Therapy.* 2010;90(2),177–186.
- 135 – Yogev G, Hausdorff JM, Giladi N. The Role of Executive Function and Attention in Gait. *Mov Disord.* 2008; 23 (3):329-472.
- 136 – Schmidt RA, Wrisberg CA. *Aprendizagem e performance mo-tora: uma abordagem da aprendizagem baseada no problema.* 2ªed. Porto Alegre: Artmed; 2001.
- 137 – Ladewig I. A importância da atenção na aprendizagem de habilidades motoras. *Rev Paul Educ Fís.* 2000; Suppl 3:S62-71.7.
- 138– Bowen A, Wenman R, Mickelborough J, Foster J, Hill E, Tallis R. Dual-task effects of talking while walking on velocity and balance following a stroke. *Age and Ageing.* 2001;30:319-23.
- 139 – Mulder T, Zijlstra W, Geurts A. Assessment of motor recovery and decline. *Gait and Posture.* 2002; 16:198-210.
- 140 – 8. Haggard P, Cockburn J, Cock J, Fordham C, Wade D. Interference between gait and cognitive task in a rehabilitating neurological population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69:479-86.
- 141 – Cook J, Fordham C, Cockburn J, Haggard P. Who knows best? Awareness of divided attention difficulty in a neurological rehabilitation setting. *Brain Inj.* 2003; 17 (7):561-74.
- 142 – Beauchet O, Berrut G. Gait and dual-task: definition, interest, and perspectives in the elderly. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2006; 4 (3):215-25.

- 143 – Margis R, Donis KC, Schonwald SV, Rieder CRM. WHOQOL-OLD assessment of quality of life in elderly patients with Parkinson's disease: influence of sleep and depressive symptoms. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010; 32 (2):125-31.
- 144 – Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ; CARPA Study Group. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology.* 2008; 70 (23):2241-7.
- 145 – Kelly VE, Eusterbrock AJ, Shumway-Cook A. A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: Motor and Cognitive contributions, mechanisms and clinical implications. *Parkinson's Disease.* 2012:1-14.
- 146 – Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual-tasking. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80 (3):347-50.
- 147 – Baker K, Rochester L, Nieuwboer A. The immediate effect of attentional, auditory and a combined cue strategy on gait during single and dual-tasks in Parkinson's Disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88 (12):1593-1600.
- 148 – Brown LA, de Bruin N, Doan JB, Suchowersky O, Hu B. Novel challenges to gait in Parkinson's disease: the effect of concurrent music in single and dual-task contexts. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90 (9):1578-83.
- 149 – Rochester L, Hetherington V, Jones D, Nieuwboer A, Willems AM, Kwakkel G, et al. The effect of external rhythmic cues (auditory and visual). on walking during a functional task in homes of people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86 (5):999-1006.
- 150 – O'Shea S, Morris ME, Ianssek R. Dual-task interference during gait in people with Parkinson Disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks. *Phys Ther.* 2002; 82 (9):888-97.
- 151 – WU T, Hallet M. Neural correlates of dual-task performance in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79 (7):760-66.
- 152 – Bloem BR, Grimbergen YAM, Dijk GV, Munneke M. The "posture second" strategy: a review of wrong priorities in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006; 248 (1):196-204.
- 153 – Brown RG, Marsden CD. Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain.* 1991;114 (Pt 1A):215-31.

- 154 – Fernandes A, Coelho T, Vitória A, Ferreira A, Santos R, Rocha N, Fernandes L, Tavares J. Standing balance in individuals with Parkinson's disease during single and dual-task conditions. 2015.
- 155 – Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn.* 2000; 42 (2):183-200.
- 156 – Lord S, Baker K, Nieuwboer a, Burn D, Rochester L. Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? *J Neurol.* 2011; 258 (4):566-72
- 157 –Fortin M. O Processo de Investigação Da Concepção à Realização de. *Lusodidacta.* 2000; 2<sup>a</sup>ed.
- 158 – Hochman B, Naha FX, Filhos RST, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa - Research designs. *Acta Cirúrgica Brasileira.* 2005;20,3-9.
- 159 – Freitas S, Simões MR, Martins C, Vilar M, Santana I. Estudos de Adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA). para a População Portuguesa. *Avaliação Psicológica.* 2010; 9 (3), pp. 345-357.
- 160 –Martínez-Martín P, Rojo-Abuin JM, Rodríguez-Violante M, Serrano-Dueñas M, Garretto N, Martínez-Castrillo JC, Arillo VC, Fernández W, Chaná-Cuevas P, Arakaki T, Alvarez M, Ibañez IP, Rodríguez-Blázquez C, Chaudhuri KR, Merello M. Analysis of four scales for global severity evaluation in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2016; 5;2:16007.
- 161 – Martínez-Martín P. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology.* 2009; 73, 1584–1591.
- 162 – Siderowf A, McDermott M, Kieburtz K, Blindauer K, Plumb S, Shoulson I. Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Mov Disord.* 2002;17(4):758-63.
- 163 – Paula SS, Canningb CG. Five-repetition sit-to-stand. *Journal of Physiotherapy.* 2014: 60-168.

- 164 – Siggeirsdóttir K, Jónsson B, Jónsson H, Iwarsson S - The timed “Up & Go” is dependent on chair type. *Clin Rehab.* 2002; 16(6): 609-616.
- 165 – Yoon J. Does the Wealthier Elderly Show Better Standing Balance? Socioeconomical Factors and Standing Balance of the Elderly Living in Rural and Urban Areas in South Korea. *Physical Therapy Korea* Vol.24 No.1 pp.97-104.
- 166 – Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991 Feb;39(2):142-8.
- 167 – Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther.* 2000 Sep;80(9):896-903.
- 168 – Ruthruff E, Johnston JC, Van Selst MA (2001) Why practice reduces dual-task interference. *J Exp Psychol Human* 27:3–21.
- 169 – Jehu DA, Paquet N, Lajoie Y. Examining the stability of dual-task posture and reaction time measures in older adults over five sessions: a pilot study. *Aging Clin Exp Res.* 2016; 28:1211–1218.
- 170 – F. Maidan, H. Nieuwhof, M.F. Bernad-Elazari, B.R. Reelick, N. Bloem, J.E. Giladi, J.M. Deutsch, J.A. Hausdorff, A. Claassen, 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* 30 (10) (2016) 963–971.
- 171 – D. Kaski, J.H. Allum, A.M. Bronstein, R.O. Dominguez, Applying anodal tDCS during tango dancing in a patient with Parkinson’s disease, *Neurosci. Lett.* 568(2014) 39–43.
- 172 – D. Kaski, R.O. Dominguez, J.H. Allum, A.F. Islam, A.M. Bronstein, Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson’s disease: a pilot randomized controlled study, *Clin. Rehabil.* 28(2014) 1115–1124.
- 173 – A. Berardelli, J.C. Rothwell, P.D. Thompson, M. Hallett, Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson’s disease, *Brain J. Neurol.* 124 (2001) 2131–2146.

- 174 – Javadi AH, Walsh V. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimulation*. 2011.
- 175 – Lindenberg R, Nachtigall L, Meinzer M, Sieg MM, Flöel A. Differential effects of dual and unihemispheric motor cortex stimulation in older adults. *J Neurosci*. 2013;33:9176–83.
- 176 – Cummifor CM, Naacimento TD, Foerster BR, Clauw DJ, Zubieta J, Harria RE, da Silva AF. Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Research & Therapy*. 2016; 18:40.
- 177 – Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation for improving idiopathic Parkinson's syndrome. An abridged version of a Cochrane review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52(6):902-906. Epub 2016 Oct 4.
- 178 – Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, Hallett M. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(10):1105-11.
- 179 – Kaminski E, Steele CJ, Hoff M, Gundlach C, Rjosk V, Sehm B, Villringer A, Ragert P. Transcranial direct current stimulation (tDCS) over primary motor cortex leg area promotes dynamic balance task performance. *Clin. Neurophysiol*. 2016;127, 2455–2462.
- 180 – Dumont AJ, Araujo MC, Lazzari RD, Santos CA, Carvalho DB, Francode RC, Ferreira LA, Galli M, Oliveira CS., Effects of a single session of transcranial direct current stimulation on static balance in a patient with hemiparesis: a case study. *J. Phys. Ther. Sci*. 2015;27,955–958.
- 181 – Verheyden G, Purdey J, Burnett M, Cole J, Ashburn A. Immediate effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and functional mobility in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2013;28,2040–2041.
- 182 – Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, Braite R, Cruz VC, Rocha RR, et al. Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett*. 2006; 404: 232–236.

- 183 – Williams J, Imamura M, Fregni F. Updates On The Use Of Non-Invasive Brain Stimulation In Physical And Rehabilitation Medicine. *J Rehabil Med.* 2009; 41: 305–311.
- 184 – Valentino F, Cosentino G, Brighina F, Pozzi NG, Sandrini G, Fierro B, Savettieri G, D’Amelio M, Pacchetti C. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a cross-over study. *Mov. Disord.* 2014; 29, 1064–1069.
- 185 – Swank C, Mehta J, Criminger C. Transcranial direct current stimulation lessens dual task cost in people with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2016; 28;626:1-5.
- 186 – Lattari E, Costa SS, Campos C, de Oliveira AJ, Machado S, Neto GAM. Can transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex improves balance and functional mobility in Parkinson’s disease?. *Neuroscience Letters.* 2016;636,165–169
- 187 – F. Fregni, D.K. Simon, A. Wu, A. Pascual-Leone, Non-invasive brain stimulation for Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis of the literature, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76,1614–1623.
- 188 – Rossini PM, Marciani MG, Caamia M, Roma V, Zarola F. Nervous propagation along ‘central’ motor pathways in intact man: characteristics of motor responses to ‘bifocal’ and ‘unifocal’ spine and scalp non-invasive stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;61:272–286.
- 189 – Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, et al. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2009;106:1590–5.
- 190 – Waters-Metenier S, Husain M, Wiestler T, Diedrichsen J. Bihemispheric transcranial direct current stimulation enhances effector-independent representations of motor synergy and sequence learning. *J Neurosci.* 2014;34:1037–50.
- 191 – Furubayashi T, Terao Y, Arai N, Okabe S, Mochizuki H, Hanajima R. Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area. *Exp. Brain Res.* 2008;185, 279–286.

192 – Okano A, Montenegro RA, Farinatti PTV, Li LM, Brunoni AR, Fontes EB. Estimulação cerebral na promoção da saúde e melhoria do desempenho físico. *Rev Bras Educ Fís Esporte*. 2013;20ed,796.022.

193 – Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295:1737–40.

194 – DosSantos MF, Martikainen IK, Nascimento TD, Love TM, DeBoer MD, Schambra HM, et al. Building up analgesia in humans via the endogenous  $\mu$ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminar report. *PLoS One*. 2014;9:e102350.