



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO –
INTERUNIDADES
(Biodinâmica do Movimento)**

**EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA NOS AJUSTES POSTURAIS SOB PERTURBAÇÃO EXTERNA EM
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON**

VICTOR SPIANDOR BERETTA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO –
INTERUNIDADES
(Biodinâmica do Movimento)**

**EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA NOS AJUSTES POSTURAIS SOB PERTURBAÇÃO EXTERNA EM
PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON**

VICTOR SPIANDOR BERETTA

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Câmpus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências do Movimento.
Orientadora: Profa. Dra. Lilian Teresa Bucken Gobbi.
Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Vitório.

B492e

Beretta, Victor Spiandor

Efetividade da estimulação transcraniana por corrente contínua nos ajustes posturais sob perturbação externa em pacientes com doença de Parkinson / Victor Spiandor Beretta. -- Rio Claro, 2022

120 f. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Instituto de Biociências, Rio Claro

Orientadora: Lilian Teresa Bucken Gobbi

Coorientador: Rodigo Vitório

1. Equilíbrio postural. 2. Doença de Parkinson. 3. Estimulação cerebral. 4. Distúrbio do movimento. 5. Reabilitação. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Rio Claro. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: EFETIVIDADE DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NOS AJUSTES POSTURAIS SOB PERTURBAÇÃO EXTERNA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

AUTOR: VICTOR SPIANDOR BERETTA

ORIENTADORA: LILIAN TERESA BUCKEN GOBBI

COORIENTADOR: RODRIGO VITORIO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIAS DO MOVIMENTO, área: Biodinâmica da Motricidade Humana pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. LILIAN TERESA BUCKEN GOBBI (Participação Virtual)
Departamento de Educação Física / UNESP - Instituto de Biociências de Rio Claro - SP

Prof. Dr. ALEXANDRE HIDEKI OKANO (Participação Virtual)
Centro de Matemática, Computação e Cognição / Universidade Federal do ABC - Santo André/SP

Profa. Dra. PAULA FAVARO POLASTRI ZAGO (Participação Virtual)
Departamento de Educação Física / UNESP - Faculdade de Ciências de Bauru - SP

Profa. Dra. SUHAILA MAHMOUD SMAILI SANTOS (Participação Virtual)
Departamento de Fisioterapia - Centro de Ciências da Saúde / UEL - Universidade Estadual de Londrina - PR

Prof. Dr. FÁBIO MÍCOLIS DE AZEVEDO (Participação Virtual)
Departamento de Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. RENATO DE MORAES (Participação Virtual)
Universidade de São Paulo / Escola de Educação Física e Esportes de Ribeirão Preto - SP

Rio Claro, 21 de março de 2022

Dedico este trabalho aos meus pais Sergio e Maria Regina,
à minha irmã Stephannie e à minha noiva Catarina.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, por tudo o que ocorreu na minha vida, por ter colocado tantas pessoas boas ao meu lado e por esse grande objetivo alcançado nessa jornada.

Aos meus pais Sergio Beretta e Maria Regina Beretta, por todo o apoio, paciência e confiança que me foi dado para a minha formação pessoal e profissional. Obrigado por estarem ao meu lado me dando suporte e me ajudando nos momentos mais complicados durante todo esse processo, e por estarem ao meu lado em todas pequenas conquistas. Agradeço por tudo que me ensinaram, pela amizade e por acreditarem em mim. Amo vocês.

À minha irmã Stephannie Beretta por todo o companheirismo que sempre tivemos e que foi ainda mais fortalecido nesses últimos anos. Você com certeza é a pessoa mais forte que eu conheço. Obrigado por todo o apoio emocional, por ser a minha melhor amiga, minha *personal trainer* e minha irmãzinha. Amo você.

À minha tia Maria Eliza Beretta, por sempre estar comigo em todos os momentos da minha vida, pela paciência, e por estar ao meu lado em todos os passos desta jornada. Agradeço também à minha vó Adelaide que apesar de não estar presente fisicamente, sempre esteve ao meu lado cuidando de mim em todos os momentos.

À minha noiva Catarina Scarabottolo, por todo o amor, respeito, companheirismo e paciência que teve comigo durante todo esse tempo. Esteve sempre ao meu lado em toda essa trajetória, nos momentos difíceis e sempre valorizando todas as minhas pequenas conquistas. Com certeza você ajudou a eu me tornar uma pessoa e um profissional melhor. Obrigado por ser a minha companheira e fazer os meus dias mais leves. Te amo!

À minha orientadora Profa. Dra. Lilian Gobbi, pela oportunidade de eu fazer parte, desde a minha IC, de um dos maiores laboratórios de controle motor e estudos da doença de Parkinson do país. Obrigado por todos os ensinamentos, dedicação, “puxões de orelha”, discussões, mas acima de tudo, pelo respeito e amizade comigo durante esses anos de convivência. Você foi muito importante para o meu desenvolvimento acadêmico. Obrigado pela paciência em meus momentos de ansiedade e nas viagens internacionais e por ter “comprado” as minhas ideias durante todo esse processo. Obrigado pela disponibilidade em me ajudar sempre que precisei.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Rodrigo Vitória, pelos constantes ensinamentos que foram extremamente importantes na minha formação acadêmica. Obrigado pela nossa conversa no congresso da *Movement Disorders* de 2017 no Canadá que você veio contar sobre a ideia de desenvolver estudos com a ETCC. Você foi muito importante para a realização desse projeto e dos artigos publicados. Obrigado por sempre acreditar e confiar nas minhas

capacidades quando eu mesmo duvidava. Obrigado por ser meu coorientador e principalmente por ser meu amigo.

Aos membros do LEPLO por todos esses anos de trabalho, alegrias e risadas que passei com vocês, em especial ao Paulo Cezar (PC) e Diego (Jet), por terem paciência e por me ajudarem sempre que precisei com as coisas acadêmicas, e principalmente, com o suporte que me deram nos momentos mais difíceis que eu passei. Obrigado pelas nossas ligações, que eram “sagradas”, para conversarmos, darmos risadas e discutirmos ideias sobre projetos, análises e artigos. Como eu disse na minha dissertação, obrigado por termos trabalhados juntos todos esses anos e espero que isso possa ocorrer por muito tempo. Vocês são irmãos que a vida me deu.

Agradeço também ao Vinicius (B1), Diego (Jet), Núbia, Priscila, Belli e Moraca por toda a paciência, amizade e ajuda com as coletas de dados desta tese. Obrigado Vinicius (B1) por ter me ajudado nos procedimentos experimentais mesmo em outra cidade. Agradeço também Marcelo pela ajuda na elaboração da rotina para análise dos dados e por todas as nossas conversas. Vocês foram muito importantes para a realização desta tese.

Aos meus amigos que tanto me apoiaram e torceram por mim, vocês são especiais em minha vida. Obrigado aos casais Aninha e PC, Miriã e Jet, Ellen e Rodrigo por todos os momentos juntos na “quarta da alegria” e nas conversas e jogos online.

À CNPq, pelo apoio financeiro, na forma de bolsa de estudos, durante os primeiros meses de realização desta dissertação.

Agradeço muito à Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro que possibilitou o desenvolvimento deste projeto (tese), participação de congressos científicos, visita técnica e de artigos científicos publicados em revistas importantes para a área. O apoio financeiro foi realizado na forma de bolsa de doutorado regular no país processo nº 2018/07385-9, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

Introdução: pacientes com doença de Parkinson (DP) apresentam alterações nas respostas posturais e na habituação à perturbação externa devido aos déficits no funcionamento das vias córtico-basais. Apesar da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) modular o funcionamento das vias córtico-basais, ainda não está claro seus benefícios nas respostas posturais em pacientes com DP. **Objetivos:** analisar a efetividade de diferentes intensidades de uma sessão da ETCC nos ajustes posturais durante a habituação às perturbações externas (Estudo 1), e analisar a efetividade de oito sessões de ETCC nas respostas posturais em pacientes com DP (Estudo 2). **Metodologia:** vinte e quatro pacientes com DP participaram do Estudo 1 (*crossover*) e 20 do Estudo 2 (ensaio clínico com dois braços paralelos). Os 20 pacientes completaram o estudo e foram distribuídos randomicamente em dois grupos: 10 no grupo da ETCC ativa (a-ETCC) e 10 no grupo *sham* (s-ETCC). No Estudo 1, a ETCC anódica foi aplicada sobre o córtex motor primário (M1) com intensidades de 1mA, 2mA e *sham* em três dias diferentes (~2 semanas de intervalo) durante 20 minutos antes da avaliação do controle postural. Perturbação externa (7 tentativas) foi realizada pelo deslocamento posterior da base de suporte. No Estudo 2 foram realizadas oito sessões de ETCC durante três semanas. A partir dos resultados do Estudo 1, a intensidade de 2 mA foi utilizada no Estudo 2. As características das estimulações ativa e *sham* e as avaliações do controle postural foram semelhantes ao Estudo 1. No Estudo 2, a avaliação foi realizada nos momentos pré, após oito sessões e um mês após o término da intervenção. Os mesmos parâmetros eletromiográficos, do centro de pressão e da atividade do córtex pré-frontal (PFC) nos ajustes posturais preditivos e reativos foram analisados em ambos os estudos. ANOVA *two-way* com fator para condição de estimulação (1mA x 2mA x *sham*) e tentativa (1x2x3x4x5x6x7), com medidas repetidas foram realizadas no Estudo 1. No Estudo 2, foram realizadas ANOVAs *two-way* com o fator para grupo (a-ETCC x s-ETCC) e momento (pré x pós x *Follow-up*), com medidas repetidas para o último fator. **Resultados:** habituação à perturbação foi evidenciada independente da condição de estimulação. Pacientes com DP apresentaram menor latência dos músculos gastrocnêmio na condição de 2 mA e bíceps femoral em 1 mA, e menor tempo de reecuperação em ambas as condições em relação à *sham*. Nos ajustes reativos, a atividade do PFC no hemisfério não-estimulado foi menor na condição de 2 mA quando comparada a *sham*. No Estudo 2 foi evidenciado diminuição no tempo em posição instável nos momentos pós e *Follow-up* em relação ao pré para o grupo a-ETCC e menor atividade do PFC no hemisfério estimulado no momento pós quando comparado aos momentos pré e *Follow-up*. **Conclusão:** ETCC no M1, principalmente com 2 mA, alterou positivamente as respostas posturais de pacientes com DP. Porém, não foi capaz de promover a habituação à perturbação em menos tentativas. Oito sessões de ETCC parece melhorar o equilíbrio dos pacientes com DP após e um mês após o termino das sessões.

Palavras-chaves: Doença neurodegenerativa. Desordens do movimento. Controle postural. Translação da base de suporte. Estimulação elétrica.

ABSTRACT

Background: Patients with Parkinson's disease (PD) demonstrate impairments in postural responses and habituation to external perturbation due to deficits in the functioning of the corticobasal pathways. Although transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates the functioning of the corticobasal pathways, it is still unclear whether tDCS can benefit postural responses in patients with PD. **Aims:** To analyze the effectiveness of different intensities of a single session of tDCS on postural adjustments during habituation to external perturbation (Study 1), and to analyze the effectiveness of eight sessions of tDCS on postural responses in patients with PD (Study 2). **Methods:** Twenty-four patients with PD participated in Study 1 (crossover) and 20 in Study 2 (clinical trial with two parallel arms). Twenty patients completed the study and were randomly assigned into two groups: 10 in the active tDCS group (a-tDCS) and 10 in the sham group (s-tDCS). In Study 1, anodal tDCS was applied over the primary motor cortex (M1) with intensities of 1mA, 2mA, and sham on three different days (~2 weeks apart) for 20 minutes before assessing postural control. External perturbation (7 trials) was performed by posterior displacement of the support base. In Study 2, eight tDCS sessions were performed over three weeks. From the results of Study 1, the intensity of 2 mA was used in Study 2. Characteristics of active and sham stimulations and the postural control assessments were similar to Study 1. In Study 2, the assessment was performed at the pre, after eight sessions, and one month after the end of the tDCS sessions. The same parameters of electromyographic, center of pressure, and prefrontal cortex (PFC) activity in predictive and reactive postural adjustments were analyzed in both studies. Two-way ANOVA with stimulation condition (1mA x 2mA x sham) and trial (1x2x3x4x5x6x7) factors, with repeated measures, were performed in Study 1. In Study 2, two-way ANOVAs were performed with group (a- tDCS x s-tDCS) and moment (pre x post x follow-up) factors, with repeated measures for the moment. **Results:** habituation to the perturbation was evidenced regardless of the stimulation condition. Patients with PD had lower latency of the medial gastrocnemius at 2 mA and biceps femoris muscles at 1 mA, and shorter time in an unstable position in both conditions compared to sham. In the reactive adjustments, PFC activity in the non-stimulated hemisphere was lower in the 2 mA condition when compared to sham. In Study 2, a decrease in time in unstable position was observed at the post and follow-up moments in relation to the pre for the a-tDCS group and lower PFC activity in the stimulated hemisphere at the post than pre and follow-up moments. **Conclusion:** tDCS in M1, mainly with 2 mA, improved the postural responses of patients with PD. However, tDCS was not able to promote habituation to the perturbation in fewer trials. Eight sessions of tDCS seem to improve the balance of patients with PD after and one month after the end of the sessions.

Keywords: Neurodegenerative disease. Movement disorders. Postural control. Support-base translation. Electric stimulation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Contrabalanceamento da ordem de apresentação da estimulação transcraniana nos 3 dias.....	28
Figura 2 – (a) Representação do posicionamento dos eletrodos da ETCC em pacientes que possuem o membro direito como o mais afetado pela DP; (b) touca com os optodos da fNIRS.	30
Figura 3 - Representação do desenho experimental do protocolo da ETCC e da avaliação do controle postural em cada dia.	32
Figura 4 - (a) Percepção e (b) número de acertos da condição da estimulação em cada sessão.	40
Figura 5 - Efeito principal de condição: a) Tempo de latência do GM; b) Tempo de latência do BF; c) tempo para recuperar o equilíbrio.....	41
Figura 6 - Efeito principal de condição de estimulação para a análise da atividade cortical no ajuste preditivo: a) Médias e erros-padrão do Δ da [HbO ₂] no hemisfério não estimulado; b) Médias e erros-padrão do Δ da [HbO ₂] no hemisfério estimulado.....	46
Figura 7 - Efeito principal de condição para a análise da atividade cortical no ajuste reativo: a) Médias e erros-padrão do Δ da [HbO ₂] no hemisfério não estimulado; b) Médias e erros-padrão do Δ da [HbO ₂] no hemisfério estimulado.	47
Figura 8 - Correlação significativa entre o desempenho do controle postural no baseline e a mudança na resposta postural induzida pela ETCC no $\Delta 1$ do tempo de recuperação (a) e no $\Delta 2$ da latência do GM (b) e do tempo de recuperação (c).....	48
Figura 9 - Fluxograma do estudo demonstrando o número de participantes envolvidos nas etapas de recrutamento, alocação e análise dos dados.....	63
Figura 10 - Protocolo experimental com os dias das sessões com aplicação da ETCC e avaliações do controle postural.....	63
Figura 11 - Percepção da condição de estimulação (a) do grupo a-ETCC e (b) do grupo s-ETCC.....	70
Figura 12 - Médias e desvios-padrão do tempo para recuperar o equilíbrio: Interação entre grupo e momento (a); Valores individuais da diferença dos momentos pós e Follow-up em relação ao momento pré dos grupos a-ETCC (b) e s-ETCC (c).....	71
Figura 13 - Médias e erros-padrão da concentração relativa de HbO ₂ no hemisfério cerebral estimulado: Interação entre grupo e momento (a); Valores individuais da diferença dos	

momentos pós e Follow-up em relação ao momento pré dos grupos a-ETCC (b) e s-ETCC (c).
..... 73

Figura 14 - Correlação significativa entre o desempenho do controle postural no momento pré e a mudança na resposta postural induzida pela ETCC no tempo de recuperação no $\Delta 1$ (a) e no $\Delta 2$ (b). 76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com DP. Variáveis paramétricas são apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão e variáveis não-paramétricas (escalas e dados com distribuição não-normal) como mediana (quartis).	26
Tabela 2 – Mediana e quartis (25 e 75) da pontuação das sensações e desconforto após cada estimulação.	39
Tabela 3 - Médias e desvios-padrão das variáveis temporais da EMG e do CoP.	42
Tabela 4 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros de amplitude da EMG e do CoP nos ajustes preditivos.	44
Tabela 5 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros EMG e do CoP nos ajustes reativos.	45
Tabela 6 - Correlação entre a mudança na resposta postural induzida pela ETCC e as variáveis demográficas, clínicas, cognitivas e desempenho no controle postural no <i>baseline (sham)</i>	49
Tabela 7 - Características clínicas e demográficas dos participantes por grupo. Variáveis paramétricas são apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão e variáveis não-paramétricas (escalas e dados com distribuição não-normal) como mediana (quartis).	67
Tabela 8 - Mediana e quartis (25 e 75) da pontuação das sensações e desconforto por grupo.	69
Tabela 9 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros temporais da EMG.	71
Tabela 10 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros de amplitude da EMG e do CoP, e médias e erros-padrão da atividade cortical nos ajustes preditivos.	74
Tabela 11 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros de amplitude da EMG e do CoP, e médias e erros-padrão da atividade cortical nos ajustes reativos.	75
Tabela 12 - Correlação entre a mudança na resposta postural induzida pela ETCC no grupo a-ETCC e as variáveis demográficas, clínicas, cognitivas.	77

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a-ETCC	ETCC ativa
BF	Bíceps Femoral
cm	Centímetros
cm/s	Centímetros por segundos
CoP	Centro de Pressão
DP	Doença de Parkinson
EEG	Eletroencefalografia
EMG	Eletromiografia
ETCC	Estimulação transcraniana por corrente contínua
fNIRS	Espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho
FU	<i>Follow-up</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GM	Gastrocnêmio medial
HbO ₂	Hemoglobina oxigenada
H&Y	Hoehn e Yahr
Hz	Hertz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Índice de coativação
iEMG	Integral eletromiográfica
LEDD	Dose diária equivalente de levodopa
LEPLO	Laboratório de Estudos da Postura e da Locomoção
M1	Córtex motor primário
mA	Miliampere
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
mg	Miligrama
mm	Milímetro
MRP	Média de Resposta Padronizada
ms	Milissegundos
nm	Nanômetro
ns	Não significativo

ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
s-ETCC	ETCC sham
SENIAM	<i>Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TA	Tibial anterior
VM	Vasto Medial
vs	Versus

LISTA DE SÍMBOLOS

R	Coeficiente de correlação de Pearson
r_s	Coeficiente de correlação de Spearman
Δ	Delta
μv	Microvolts
$\mu\text{mol/l}$	Micromol por litro
η_p^2	<i>Partial eta-Squared</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. ESTUDO 1: influência de diferentes intensidades da estimulação transcraniana por corrente contínua nos ajustes posturais em situações com perturbação externa da postura em pacientes com doença de Parkinson	20
2.1 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1.1 <i>Objetivos e Hipóteses</i>	23
2.2 MATERIAIS E MÉTODO	25
2.2.1 <i>Participantes</i>	25
2.2.2 <i>Delineamento Experimental</i>	26
2.2.3 <i>Avaliação clínica</i>	28
2.2.4 <i>Protocolo da ETCC</i>	29
2.2.5 <i>Avaliação do controle postural</i>	30
2.2.6 <i>Aquisição e análise dos dados</i>	32
2.2.7 <i>Análise estatística</i>	36
2.3 RESULTADOS	38
2.3.1 <i>Efeitos adversos e desconforto da ETCC</i>	38
2.3.2 <i>Percepção da condição de estimulação (intensidade)</i>	39
2.3.3 <i>Parâmetros temporais da EMG e do CoP</i>	40
2.3.4 <i>Amplitude da EMG e parâmetros do CoP</i>	43
2.3.4.1 <i>Ajustes preditivos</i>	43
2.3.4.2 <i>Ajustes reativos</i>	43
2.3.5 <i>Atividade cortical (oxigenação do córtex pré-frontal)</i>	46
2.3.5.1 <i>Ajustes preditivos</i>	46
2.3.5.2 <i>Ajustes reativos</i>	47
2.3.6 <i>Parâmetros relacionados com a mudança na resposta postural induzida pela ETCC</i> ..	47
2.4 DISCUSSÃO	50
2.5 CONCLUSÃO.....	55
3. ESTUDO 2: efetividade de oito sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua nos ajustes posturais de pacientes com doença de Parkinson em situações com perturbação externa: ensaio clínico randomizado	56
3.1 REVISÃO DA LITERATURA	56
3.1.1 <i>Objetivos e Hipóteses</i>	59
3.2 MATERIAIS E MÉTODO	61
3.2.1 <i>Participantes</i>	61
3.2.2 <i>Delineamento Experimental</i>	62
3.2.3 <i>Avaliações clínicas, cognitivas e do controle postural</i>	64
3.2.4 <i>Análise dos dados</i>	64

3.2.5 Múltiplas sessões da ETCC	64
3.2.6 Análise estatística	65
3.3 RESULTADOS	67
3.3.1 Características dos participantes	67
3.3.2 Efeitos adversos e desconforto da ETCC	68
3.3.3 Percepção da condição de estimulação	69
3.3.4 Parâmetros temporais da EMG e do CoP	70
3.3.5 Amplitude da EMG e parâmetros do CoP	72
3.3.5.1 Ajustes preditivos.....	72
3.3.5.2 Ajustes reativos.....	72
3.3.6 Atividade cortical (inferência indireta pela fNIRS)	72
3.3.6.1 Ajustes preditivos.....	72
3.3.6.2 Ajustes reativos.....	72
3.3.7 Correlação entre os efeitos da ETCC e as características clínicas/cognitivas e o desempenho no controle postural no momento pré.....	76
3.4 DISCUSSÃO	78
3.5 CONCLUSÃO.....	84
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
REFERÊNCIAS	89
APÊNDICE 1 – Questionário para participação do estudo	105
APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido	106
APÊNDICE 3 – Questionário adaptado sobre sensação e efeitos adversos da estimulação ..	110
APÊNDICE 4 – Tabela com os valores transformados utilizados na análise estatística do Estudo 2	113
APÊNDICE 5 – Análise por intenção de tratar do Estudo 2	114
ANEXO 1 – Parecer consubstanciado do comitê de ética	118

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, há aproximadamente 208 milhões de habitantes dos quais 28 milhões são indivíduos acima dos 60 anos (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE, 2013), indicando que cerca de 13,5% da população do país é composta por idosos. Na projeção realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), espera-se que, em 2038, 22,5% da população do Brasil seja composta por idosos. Devido ao aumento no número de idosos e da expectativa de vida da população, também vêm aumentando o número de idosos com doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson (DP) (DE LAU; BRETELER, 2006). No mundo, aproximadamente 10 milhões de pessoas são acometidas pela DP (LAUZE; DANEALU; DUVAL, 2016). Especificamente no Brasil, a DP acomete cerca de 3,3% da população acima dos 64 anos (BARBOSA *et al.*, 2006), o que corresponde a aproximadamente 627 mil idosos nos dias atuais. Por fim, se calculado a partir da projeção realizada pelo IBGE do número de idosos, em 2038, no Brasil haverá cerca de 1 milhão e 200 mil idosos com DP. Esse cálculo foi realizado sem levar em consideração os indivíduos com idade menor que 65 anos. Dessa forma, faz-se necessário cada vez mais estudos que busquem avançar o conhecimento em relação à DP.

A DP é caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra parte compacta do mesencéfalo, que produzem a dopamina, um neurotransmissor responsável por regular a atividade do córtex motor (PETERSON; HORAK, 2016a; TAKAKUSAKI *et al.*, 2004a; WICHMANN; DELONG, 2014). A diminuição dos níveis dopaminérgicos inibe os sistemas motores tálamo-cortical e do tronco encefálico (PETERSON; HORAK, 2016a), o que compromete a atividade de estruturas encefálicas (BENNINGER; HALLETT, 2015; OBESO *et al.*, 2008; WICHMANN; DELONG, 2014) e causa diversas alterações motoras (TAKAKUSAKI *et al.*, 2004a; WICHMANN; DELONG, 2014). Além disso, a alteração na concentração de dopamina nos núcleos da base característica na DP compromete a execução de movimentos automáticos e leva a distúrbios no programa motor, havendo assim maior compensação por parte do córtex (ORCIOLI-SILVA *et al.*, 2020, 2021; PETERSON; HORAK, 2016a; WICHMANN; DELONG, 2014). Os sinais e sintomas cardinais da DP são a bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular e instabilidade postural (JANKOVIC, 2008).

O controle postural é sistema complexo que tem por base a interação de processos dinâmicos sensório-motores (HORAK, 2006), em que ocorre uma interação entre os fatores individuais, da tarefa e do ambiente (HORAK; HENRY; SHUMWAY-COOK, 1997;

MANCINI; NUTT; HORAK, 2020a). As principais metas funcionais presentes no controle postural são a orientação postural e o equilíbrio (HORAK, 2006; MANCINI; NUTT; HORAK, 2020a). A orientação postural está relacionada com a posição dos segmentos corporais no ambiente. Já o equilíbrio, está relacionado com as forças internas e externas que agem sobre o corpo buscando manter o centro de massa dentro do limite de estabilidade durante situações com perturbações (HORAK, 2006). O limite de estabilidade se relaciona com a oscilação do centro de pressão (CoP) dentro da base de suporte e varia entre os indivíduos (HORAK; DIMITROVA; NUTT, 2005; PALMIERI et al., 2002; WINTER; PATLA; FRANK, 1990).

O tratamento mais utilizado para o controle dos sinais e sintomas da DP é o medicamentoso, por meio da ingestão de Levodopa (TARAZI et al., 2014). Porém, o uso contínuo desta substância acarreta efeitos colaterais como discinesias (movimentos involuntários), flutuações motoras, alucinação e diminuição dos seus efeitos benéficos ao longo do tempo (JANKOVIC, 2000; VOON et al., 2009). Além disso, o controle postural parece ser pouco responsivo ao tratamento medicamentoso (BLOEM et al., 1996; CURTZE et al., 2015; NONNEKES et al., 2016). Com isso, outras formas de intervenções vêm sendo exploradas na DP, entre elas o exercício físico (GOBBI et al., 2009; LAUZE; DANEALT; DUVAL, 2016; SMANIA et al., 2010), a utilização de dicas, instruções e informações adicionais (BERETTA, 2017; CHONG; HORAK; WOOLLACOTT, 2000; SMITH; JACOBS; HORAK, 2012, 2014; WEAVER et al., 2014), estimulação profunda do cérebro (CASA-FAGES; ALONSO-FRECH; GRANDAS, 2017) e mais recente, a estimulação não invasiva do cérebro, como a estimulação transcraniana magnética e estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) (BERETTA et al., 2020b; BROEDER et al., 2015; FREGNI et al., 2006, 2021; LATTARI et al., 2017; LEE et al., 2019; LIU et al., 2021; MADRID; BENNINGER, 2021; OLIVEIRA et al., 2022; ORRÙ et al., 2019).

A ETCC é uma técnica que gera correntes elétricas de baixa intensidade (geralmente de 1-2 mA) através do couro cabeludo que alteram o potencial de membrana das células neuronais, levando ao aumento ou diminuição da excitabilidade da área encefálica alvo (NITSCHKE et al., 2002; NITSCHKE; PAULUS, 2000). Essa técnica de estimulação é aplicada por meio de dois tipos de eletrodos, o ânodo e o cátodo. De maneira geral, a estimulação anódica provoca o aumento da excitabilidade das áreas alvos, aumentando sua atividade espontânea, enquanto a estimulação catódica diminui a excitabilidade destas áreas (FREGNI et al., 2021; NITSCHKE et al., 2002, 2008; NITSCHKE; PAULUS, 2000). A ETCC altera a excitabilidade neural do córtex cerebral (NITSCHKE et al., 2002; NITSCHKE; PAULUS, 2000, 2001), e seus efeitos podem ser observados também em áreas subcorticais (BOLZONI; PETTERSSON; JANKOWSKA, 2013;

NONNEKES et al., 2014). Ainda, a ETCC parece ser capaz de fortalecer as sinapses neuronais (POLANIA et al., 2011) e de modular o fluxo sanguíneo (ZHENG; ALSOP; SCHLAUG, 2011), modificando a quantidade de oxigênio disponível em áreas corticais e subcorticais (VITÓRIO et al., 2019; ZHENG; ALSOP; SCHLAUG, 2011). Além disso, a ETCC tem se mostrado efetiva na melhora de diversos comprometimentos motores e não motores da DP, como nas funções cognitivas (BOGGIO et al., 2006; MANENTI et al., 2016), na severidade motora da doença, nos parâmetros do andar e da mobilidade funcional, na bradicinesia e no equilíbrio (BENNINGER et al., 2010; BROEDER et al., 2015; FREGNI et al., 2021; LATTARI et al., 2017; LIU et al., 2021; MADRID; BENNINGER, 2021). Porém, em nosso conhecimento, até o presente momento não está clara a efetividade dessa técnica no controle postural em pacientes com DP, principalmente em situações com perturbações externas (FOROGH et al., 2018; KASKI et al., 2014; LATTARI et al., 2017; LU et al., 2018).

As perturbações externas estão presentes nas atividades da vida diária dos indivíduos e aumentam o risco de quedas em pacientes com DP, uma vez que suas respostas posturais são inadequadas (MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b; VISSER et al., 2008). Respostas reativas em pacientes com DP têm revelado diminuição na flexibilidade do Sistema Nervoso Central (SNC) em controlar os músculos de forma adequada em situações de perturbações externas da postura (HORAK; DIMITROVA; NUTT, 2005; HORAK; NUTT; NASHNER, 1992; MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b). Além disso, há evidências de que pacientes com DP apresentam atraso na habituação à perturbação, destacando a dificuldade destes indivíduos em alterar os padrões das respostas posturais (BERETTA, 2017; BERETTA et al., 2021b; NANHOE-MAHABIER et al., 2012). Esse declínio no controle postural parece estar relacionado aos déficits no funcionamento das vias córtico-basais, que são alteradas pela DP (FLING et al., 2013; JAHN et al., 2008; PETERSON; DIJKSTRA; HORAK, 2016; VAN OOTEGHEM; FRANK; HORAK, 2017). Como consequência, há a necessidade de maior contribuição de outras áreas encefálicas envolvidas no planejamento e programação motora postural, como o córtex motor primário (M1), área motora suplementar, córtex pré-frontal e o cerebelo (JACOBS; HORAK, 2007; MIHARA et al., 2008; PETERSON; DIJKSTRA; HORAK, 2016; RAYMOND; LISBERGER; MAUK, 1996; VAN OOTEGHEM; FRANK; HORAK, 2017).

Os efeitos da ETCC no controle postural em situações com perturbação externa da postura, tanto agudos como crônicos, foram pouco investigados (DE MOURA et al., 2019; LIU et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2022). O estudo de Nonnekes et al. (2014) indicou melhora nas respostas posturais de indivíduos adultos jovens em situação de perturbação externa da postura

após a aplicação da ETCC anódica. Esta melhora foi observada pela diminuição da latência muscular, o que possibilita ao indivíduo responder de forma mais rápida após a perturbação. Já o estudo de Kaski e colaboradores (2014) demonstrou que os pacientes com DP recuperaram o equilíbrio em menos tempos após perturbação quando a ETCC foi combinada com exercício físico. Porém, as respostas posturais não foram beneficiadas pela ETCC realizada de maneira isolada (sem exercício físico) (KASKI et al., 2014). Dessa forma, é possível sugerir que a ETCC seja utilizada para melhorar as respostas à perturbação em populações com problemas de equilíbrio, sendo que os sistemas corticais de indivíduos com alterações neurológicas (circuitaria prejudicada, como a DP) possa ser mais sensível aos efeitos da ETCC (WU et al., 2008). Em nosso conhecimento, até o momento, os efeitos agudos (uma sessão) e crônicos (múltiplas sessões) da ETCC no controle postural de indivíduos com desordens neurológicas, principalmente nos ajustes posturais em situações com perturbações externas em pacientes com DP, foram pouco investigados (BERETTA et al., 2020b; DE MOURA et al., 2019; DONG et al., 2021; LIU et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2022). Além disso, os benefícios da ETCC parecem variar de acordo com a intensidade e duração do protocolo de intervenção (ELSNER et al., 2016; GOODWILL et al., 2017; NITSCHKE; PAULUS, 2000), e as características individuais parecem interferir nas respostas à estimulação (ALBIZU et al., 2020; DAGAN et al., 2018; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; MANOR et al., 2021; MIZUGUCHI; KATAYAMA; KANOSUE, 2018), o que destaca a necessidade de mais pesquisas nesta área para o estabelecimento de protocolos específicos que possam otimizar/potencializar os benefícios da ETCC na DP (VITÓRIO et al., 2019). Ainda, essa falta de estabelecimento no protocolo e no conhecimento das informações individuais que podem influenciar na resposta à ETCC dificultam sua aplicação clínica (FREGNI et al., 2021; MADRID; BENNINGER, 2021; TAHTIS; KASKI, 2017).

A presente tese avança no sentido de investigar o uso de uma técnica de estimulação cortical em áreas/circuitarias cerebrais, alteradas pela DP, que estão envolvidas nas respostas posturais em situações com perturbação externa, destacando os efeitos de diferentes intensidades da ETCC. Além disso, busca analisar o efeito de múltiplas sessões da ETCC nesses ajustes posturais, avançando o conhecimento sobre possíveis estratégias para beneficiar as respostas posturais, visto sua importância na melhora da qualidade de vida dessa população. Desta forma, a presente tese pretende responder os seguintes questionamentos: I) Uma sessão de ETCC é capaz de melhorar o controle postural em situações com perturbações externas? Estas possíveis melhoras são influenciadas pela intensidade de corrente da ETCC? Qual intensidade de corrente é mais eficiente para a habituação à perturbação externa em pacientes

com DP? II) Múltiplas sessões (oito sessões) de ETCC são capazes de promover benefícios no controle postural em situações com perturbação externa? Estes possíveis benefícios podem permanecer um mês após o término da sessões? III) Características clínicas/cognitivas e o nível de desempenho no controle postural antes da ETCC ativa estão relacionados com as possíveis mudanças nas respostas posturais induzidas pela estimulação? Para responder estas questões, dois estudos foram planejados.

2. ESTUDO 1: influência de diferentes intensidades da estimulação transcraniana por corrente contínua nos ajustes posturais em situações com perturbação externa da postura em pacientes com doença de Parkinson

2.1 REVISÃO DA LITERATURA

A habilidade do sistema de controle postural em retomar a posição corporal e/ou resistir a uma perturbação, por meio da integração das informações sensoriais, da atividade muscular e do controle do centro de massa adequado, é necessária para a manutenção do equilíbrio (GANDOLFI et al., 2018; MANCINI; NUTT; HORAK, 2020a, 2020b). Para isso, os ajustes posturais preditivos e reativos devem ser modulados de acordo com as características de cada perturbação (CHONG; HORAK; WOOLLACOTT, 2000; CHONG; JONES; HORAK, 1999). Os ajustes posturais preditivos podem ser entendidos como preparação para a perturbação (HORAK; HENRY; SHUMWAY-COOK, 1997; MOCHIZUKI et al., 2008). Assim, o SNC busca detectar e prever a perturbação por meio de experiências prévias e utilizar informação antecipada (BLEUSE et al., 2008), aumentando a magnitude da atividade muscular e do deslocamento do CoP (BERETTA, 2017). Os ajustes reativos ocorrem após a perturbação da postura (HENRY; FUNG; HORAK, 1998; MACPHERSON; HORAK, 2014; MAKI; MCILROY; CLIN GERIATR, 1996; MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b) e são desencadeados por sinais sensoriais, tendo a restauração da posição corporal após a ocorrência da perturbação como seu principal objetivo (ALEXANDROV et al., 2005; MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b; PARK; KANG; HORAK, 2015). Algumas estratégias de controle são evidenciadas nas respostas posturais após situações com perturbações externas como as estratégias de tornozelo, de quadril, suspensória e do passo (GANDOLFI et al., 2018; HORAK; HENRY; SHUMWAY-COOK, 1997; MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b).

As respostas reativas têm sido analisadas por estudos que realizaram perturbações desencadeadas por movimentos de rotação e translação da superfície de suporte (CHONG; HORAK; WOOLLACOTT, 2000; DIMITROVA; HORAK; NUTT, 2004; DIMITROVA; NUTT; HORAK, 2004; HENRY; FUNG; HORAK, 1998; HORAK; DIMITROVA; NUTT, 2005; SMITH; JACOBS; HORAK, 2012, 2014). Pacientes com DP demonstram dificuldade em alterar os padrões de resposta postural e dificuldade em controlar de maneira adequada os músculos em situações com perturbação externa (HORAK; DIMITROVA; NUTT, 2005; HORAK; HENRY; SHUMWAY-COOK, 1997; HORAK; NUTT; NASHNER, 1992), evidenciando excessiva coativação e maior atividade do músculo antagonista (BLOEM, 1992;

CHONG; HORAK; WOOLLACOTT, 2000; CHONG; JONES; HORAK, 1999; HORAK; NUTT; NASHNER, 1992; LANG et al., 2019; MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b). Além disso, esses pacientes demonstram atraso na habituação (adaptação) às perturbações (BERETTA et al., 2021b; NANHOE-MAHABIER et al., 2012). Este atraso na habituação parece estar relacionado aos déficits no funcionamento dos núcleos da base, sendo esta área associada à aprendizagem e ao controle dos movimentos (WILKINSON; KHAN; JAHANSHAH, 2009).

As respostas posturais parecem ser geradas principalmente por estruturas subcorticais como o núcleo pedúnculo pontino e a formação reticular ponto medular (MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b; NONNEKES et al., 2014). Além dessas áreas, outras estruturas encefálicas estão envolvidas neste controle, destacando-se áreas do córtex cerebral (como os córtices motor e pré-frontal), os núcleos da base e o cerebelo (JACOBS; HORAK, 2007; MIHARA et al., 2008; TAKAKUSAKI, 2017). A atividade cortical parece ter um papel importante na antecipação e no planejamento à perturbação, otimizando as respostas posturais por meio de mudanças nos comandos no *central-set* (BASTIAN, 2006; HORAK; DIENER, 1994; JACOBS; HORAK, 2007), o que é afetado na DP (CHONG; JONES; HORAK, 1999; LEE et al., 1995). Pacientes com DP demonstram maior ativação no córtex pré-frontal e outras regiões como a área motora suplementar na tentativa de compensação do desempenho ruim do controle postural devido aos déficits nas circuitarias causados pela doença (JACOBS, 2014; MAHONEY et al., 2016; OBESO et al., 2008). A participação dessas áreas ocorre principalmente no controle da postura em situações mais desafiadoras (HEROLD et al., 2017; MIHARA et al., 2008; PAYNE; TING, 2020; ST GEORGE et al., 2021) e em indivíduos com déficits no controle postural (PAYNE; TING, 2020), que aumentam a necessidade de recursos atencionais (MIHARA; MIYAI, 2016) e compensatórios (ST GEORGE et al., 2021).

Durante o processo de habituação a estas perturbações, ocorre diminuição da atividade da área motora suplementar, o que sugere maior adaptação e menor necessidade de recursos corticais para responder à perturbação (MIERAU; HULSDUNKER; STRUDER, 2015; PAYNE; HAJCAK; TING, 2019). Os núcleos da base participam do controle postural atuando na pré-seleção de uma resposta e em sua otimização de acordo com as características da perturbação (JACOBS; HORAK, 2007). Ainda, os núcleos da base recebem inputs sensoriais e buscam automatizar a seleção e a execução de uma resposta postural baseada no contexto específico (GRILLNER et al., 2005; TAKAKUSAKI et al., 2004b). Com isso, devido à alteração na sua funcionalidade causada pela doença (aumento nas projeções inibitórias devido ao aumento dos neurotransmissores GABAérgicos), pode ser que pacientes com DP precisem

aumentar a atividade cortical para responder à perturbação (TAKAKUSAKI *et al.*, 2004b). Porém, apresentam pouca atividade excitatória do tálamo sobre o M1, resultando em hipoativação desta região cortical (PETERSON; HORAK, 2016a). Desta forma, os pacientes com DP necessitam de mais tentativas para conseguir habituar à perturbação e recrutar áreas adicionais para o controle (BERETTA, 2017; BERETTA *et al.*, 2021b; NANHOE-MAHABIER *et al.*, 2012).

Estudos recentes têm apontado a ETCC como uma técnica promissora para aumentar a excitabilidade cortical e promover benefícios nos parâmetros motores e não-motores em pacientes com DP (BOGGIO *et al.*, 2006; CONCEIÇÃO *et al.*, 2021; COSTA-RIBEIRO *et al.*, 2016; FREGNI *et al.*, 2021; MADRID; BENNINGER, 2021; ORRÙ *et al.*, 2019). É importante ressaltar que os estudos existentes apresentam grande variabilidade nos parâmetros utilizados no protocolo de intervenção, com intensidades variando entre 1 e 4 mA e duração da sessão entre 10 e 30 minutos (BOGGIO *et al.*, 2006; FREGNI *et al.*, 2006; GOODWILL *et al.*, 2017; LATTARI *et al.*, 2017; WORKMAN *et al.*, 2020; YOTNUENGKIT *et al.*, 2018). Além desta variabilidade, estudos anteriores que buscaram comparar diferentes intensidades da ETCC na excitabilidade do córtex cerebral em diferentes populações evidenciaram resultados controversos (HO *et al.*, 2016; KIDGELL *et al.*, 2013; MURRAY *et al.*, 2015; SHEKHAWAT; STINEAR; SEARCHFIELD, 2013; VIGNAUD *et al.*, 2018). Enquanto alguns estudos indicaram efeitos superiores da estimulação com intensidade de 2 mA na excitabilidade cortical (MURRAY *et al.*, 2015; SHEKHAWAT; STINEAR; SEARCHFIELD, 2013), outros não demonstraram diferença entre 2 mA e 1 mA na excitabilidade cortical (HO *et al.*, 2016; KIDGELL *et al.*, 2013; VIGNAUD *et al.*, 2018). Mais especificamente para a DP, apesar de resultados positivos nos parâmetros motores e não-motores, o conhecimento em relação aos efeitos de diferentes intensidades da ETCC ainda não é bem estabelecido. O estudo de Boggio *et al.* (2006) comparou a estimulação com intensidade de 1 e 2 mA e indicou que apenas a sessão de ETCC com intensidade de 2 mA (e 20 minutos de duração) foi capaz de melhorar a memória de trabalho de pacientes com DP. Já a revisão sistemática e meta-análise de Goodwill *et al.* (2017) evidenciou que não houve diferença entre as intensidades de aplicação da ETCC nos aspectos motores de pacientes com DP. Ainda, Liu e colaboradores (2021) demonstraram que intensidades menores que 2 mA parecem ser mais benéficas para a severidade motora em pacientes com DP quando comparadas com a intensidade de 2 mA.

No controle postural, a ETCC também parece ser capaz de promover benefícios. Lattari e colaboradores (2017) apontaram efeito positivo após uma única sessão de ETCC anódica (2 mA durante 20 minutos) no equilíbrio e na mobilidade funcional em pacientes com DP. Apesar

de efeitos positivos, em nosso conhecimento, até o momento foram encontrados apenas dois estudos que analisaram os efeitos da ETCC no controle postural em situações com perturbação externa (KASKI et al., 2014; NONNEKES et al., 2014). Nonnekes *et al.* (2014) demonstraram que indivíduos adultos jovens quando submetidos a uma sessão de ETCC anódica no M1 (2 mA durante 15 minutos) diminuíram o tempo de latência nas respostas posturais em situações com perturbação externa (NONNEKES et al., 2014). Já o estudo de Kaski e colaboradores (2014) indicaram que uma sessão de ETCC sobre o córtex motor (2 mA durante 15 minutos) combinada com exercícios físicos em pacientes com DP diminuíram o tempo para recuperar o equilíbrio no teste de retropulsão. Porém, quando a ETCC foi realizada de maneira isolada, não foram evidenciados benefícios na recuperação do equilíbrio (KASKI et al., 2014). Além dos resultados controversos em relação às diferentes intensidades da ETCC, as características dos indivíduos parecem interferir nos efeitos da ETCC (DAGAN et al., 2018; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; MANOR et al., 2021; MIZUGUCHI; KATAYAMA; KANOSUE, 2018). Dessa forma, identificar fatores que podem estar relacionados com a responsividade à ETCC são importantes para otimizar os protocolos para uma possível aplicação para a prática clínica (TAHTIS; KASKI, 2017; VITÓRIO et al., 2019).

2.1.1 Objetivos e Hipóteses

Baseado no exposto acima, o presente estudo tem como objetivos: i) analisar o efeito de uma sessão com diferentes intensidades (1 e 2 mA) da ETCC anódica sobre o M1 nos ajustes posturais durante a habituação de pacientes com DP em situações com perturbação externa; e ii) investigar se nível de desempenho do controle postural no *baseline* (determinado pelo valor na condição *sham*) e se as características clínicas e cognitivas estão associadas às mudanças nas respostas posturais induzidas pela ETCC. As hipóteses do estudo são que uma sessão da ETCC no M1 com intensidades de 1 e 2 mA principalmente com 2 mA (BOGGIO et al., 2006), alteram de maneira positiva o controle postural de pacientes com DP e possibilitem a habituação em menos tentativa (NONNEKES et al., 2014) em situações com perturbação externa em relação à condição *sham*. Em relação à atividade cortical, espera-se que ocorra diminuição nas fases reativas e aumento da atividade nas fases preditivas com o passar das tentativas após a estimulação ativa da ETCC (HEROLD et al., 2017; MIERAU; HULSDUNKER; STRUDER, 2015). Por fim, espera-se que os pacientes com DP com pior desempenho no controle postural (maior amplitude do CoP e tempo de latência no GM) apresentem benefícios maiores após a ETCC devido à maior possibilidade de melhora (DAGAN et al., 2018; LI; UEHARA;

HANAKAWA, 2015; MIZUGUCHI; KATAYAMA; KANOSUE, 2018). Ainda, espera-se que as características clínicas/cognitivas, como a severidade motora da DP e a condição cognitiva global, não estejam associadas com as mudanças nas respostas posturais (FREGNI et al., 2006).

2.2 MATERIAIS E MÉTODO

2.2.1 Participantes

A análise (a priori) no software G*Power realizada com base no estudo de Nonnekes *et al.* (2014) indicou que um tamanho total da amostra com pelo menos 21 participantes é necessário para alcançar 80% do poder usando a ANOVA *two-way* com medidas repetidas ($\alpha < 0,05$). A variável utilizada para o cálculo foi a latência do músculo GM ($F_{1,9} = 8,484$). Desta forma, 30 pacientes com DP foram convidados e selecionados para participar deste Estudo 1. Os pacientes foram recrutados junto ao banco de dados do Programa de Atividade Física para pacientes com doença de Parkinson (PROPARKI – UNESP Rio Claro).

Como critério de inclusão, os pacientes deveriam ter diagnóstico de DP idiopática, baseado nos critérios determinados pelo Banco de Cérebro de Londres (HUGHES *et al.*, 1992), idade acima dos 50 anos, estar no estágio entre 1 e 3 na escala de Hoehn & Yahr (H&Y), e possuir locomoção independente. Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos para a composição da amostra: (i) alteração no medicamento específico para a DP; (ii) histórico de problemas de ordem ortopédica e de visão que impossibilitassem o cumprimento do protocolo experimental; (iii) presença de doença não controlada que pudesse afetar as funções sensoriais periféricas (ex: diabetes); (iv) indicativo de presença de declínio cognitivo severo (score < 24 no Mini Exame do Estado Mental – MEEM para indivíduos alfabetizados e score < 19 para analfabetos – BRUCKI *et al.*, 2003); e (v) pacientes com risco de receber a ETCC (implantes neurais, marcapasso, histórico de convulsões e epilepsia) (Apêndice 1). Dos 30 pacientes com DP recrutados, seis foram excluídos do presente estudo (Figura 1 e Tabela 1). Cabe destacar que os pacientes eram fisicamente ativos devido ao envolvimento nas atividades do PROPARKI.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com DP. Variáveis paramétricas são apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão e variáveis não-paramétricas (escalas e dados com distribuição não-normal) como mediana (quartis).

Sexo (Masculino/Feminino)	14/10
Idade (anos)	68,91 $\pm$ 8,47
Massa Corporal (Kg)	72,74 $\pm$ 11,36
Estatura (cm)	164,45 $\pm$ 10,68
MDS-UPDRS III (0-132 pts)	33,50 (30,00-41,50)
MEEM (0-30 pts)	27,50 (26,00-28,00)
Tempo da doença (anos)	3,00 (3,00-7,00)
LEDD (mg/dia)	545,01 $\pm$ 288,59

MDS-UPDRS III = *Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s disease Rating Scale* parte motora; MEEM = Mini Exame do Estado Mental; LEDD = *Levodopa Equivalent Daily Dose*. Nota: tabela adaptada dos artigos publicados proveniente desse estudo. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1545968320962513> e <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.11.012>.

2.2.2 Delineamento Experimental

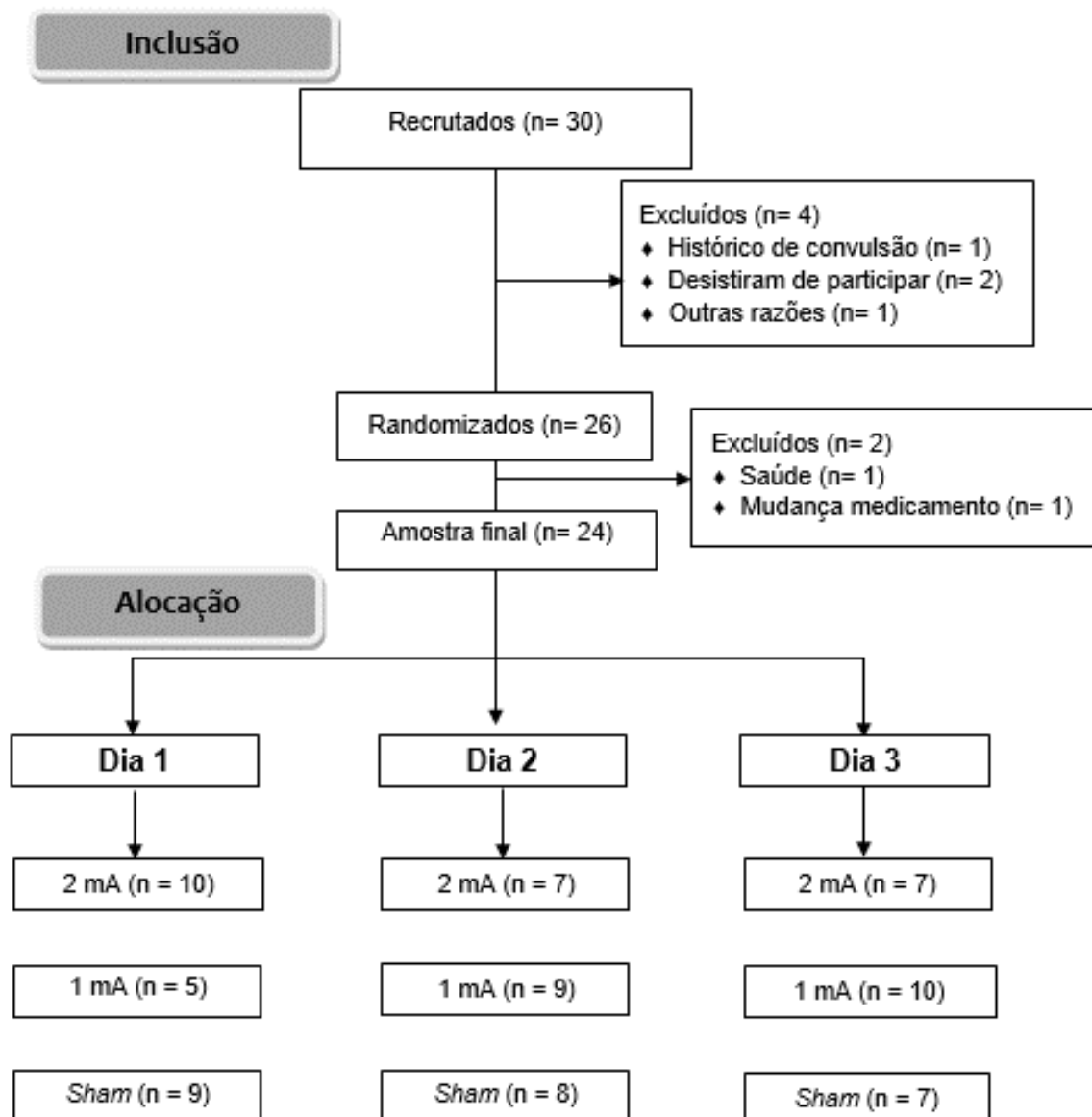
Todos os procedimentos experimentais desse estudo *crossover*, randomizado, duplo-cego e *sham*-controlado foram realizados nas dependências do Laboratório de Estudos da Postura e da Locomoção (LEPLO), Departamento de Educação Física da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Rio Claro. O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da mesma Universidade (Parecer número 2.739.491/CAAE: 87653818.2.0000.5465 - Anexo 1). Após o fornecimento do consentimento (Apêndice 2), os indivíduos foram convidados a participar do protocolo de avaliações do controle postural descrito a seguir. As avaliações do controle postural dos idosos com DP foram realizadas em estado “ON” da medicação específica da doença. Cada indivíduo participou dos testes em três dias diferentes (dia 1, dia 2 e dia 3) com intervalo de aproximadamente duas semanas entre eles (NONNEKES et al., 2014). Além de ser respeitado o estado “ON”, as avaliações foram realizadas preferencialmente no período da manhã e sempre no mesmo horário para cada participante (FREGNI et al., 2006).

Os procedimentos experimentais foram semelhantes em todos os dias e incluíram: posicionamento dos eletrodos da eletromiografia (EMG), protocolo de ETCC anódica (com intensidade de 1 mA, 2 mA ou *sham*), posicionamento dos optodos da espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho (fNIRS) e avaliação do controle postural. A ordem de apresentação do tipo de estimulação foi contrabalanceada entre os 26 sujeitos, porém, dois

foram excluídos por não participarem dos três dias de avaliações/estimulação (por motivos de saúde e mudança do medicamento). Os valores da figura 1 representam apenas a distribuição da amostra final (24 indivíduos que realizaram os três dias de avaliações/estimulação). Dessa forma, dos 24 pacientes com DP, cinco participantes realizaram a estimulação anódica com intensidade de 1 mA, 10 pela estimulação com 2 mA e outros nove pela estimulação *sham* no dia 1. No dia 2, nove indivíduos realizaram a estimulação com 1 mA, sete com a estimulação de 2 mA e oito com a *sham*. Já no dia 3, 10 indivíduos realizaram a estimulação com 1 mA, sete com a estimulação de 2 mA e sete com a *sham* (Figura 1). Essa ordem foi determinada de forma randômica por um membro da equipe que não forneceu informações aos participantes durante a avaliação do controle postural. Ainda, para garantir o duplo-cego, esse membro da equipe foi responsável por aplicar o protocolo da ETCC. Além disso, antes do dia 1 foi obtido, a partir do banco de dados do LEPLO, o grau de acometimento motor da DP e a condição cognitiva dos participantes para a caracterização da amostra.

Um questionário adaptado foi realizado antes da avaliação do controle postural para analisar as possíveis sensações e desconfortos da ETCC. Esse questionário possui 11 itens/sensações que foram perguntados aos pacientes e mais dois itens que foram observados pelo avaliador (Apêndice 3). Para cada item foi dada uma pontuação de acordo com a intensidade da sensação/desconforto, sendo: “Nenhum (0) = Não senti a sensação abordada”, “Leve (1) = senti suavemente a sensação abordada”, “Moderado (2) = senti a sensação abordada”, “Forte (3) = senti a sensação abordada a um grau considerável” (ANTAL et al., 2017; BRUNONI et al., 2011). Ainda, após o dia 3, os pacientes foram indagados para saber se os mesmos foram capazes de perceber qual o tipo/intensidade recebeu em cada dia (ANTAL et al., 2017; BRUNONI et al., 2011; TANG; HAMMOND; BADCOCK, 2016). O protocolo da ETCC e as avaliações clínica e do controle postural realizadas são descritas abaixo.

Figura 1 - Contrabalanceamento da ordem de apresentação da estimulação transcraniana nos 3 dias.



Nota: figura adaptada do artigo publicado proveniente desse estudo. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1545968320962513>.

2.2.3 Avaliação clínica

Uma anamnese foi aplicada em todos os participantes com o intuito de coletar dados do histórico clínico, cognitivo, medicamentoso e tempo de diagnóstico da doença. Os dados clínicos dos participantes foram obtidos a partir do banco de dados do LEPLO, sendo as avaliações realizadas por um período máximo de seis meses antes das avaliações do controle postural (Tabela 1). As avaliações clínicas e cognitivas foram realizadas por um avaliador experiente, por meio das escalas consideradas padrão ouro para avaliação clínica da DP: (i)

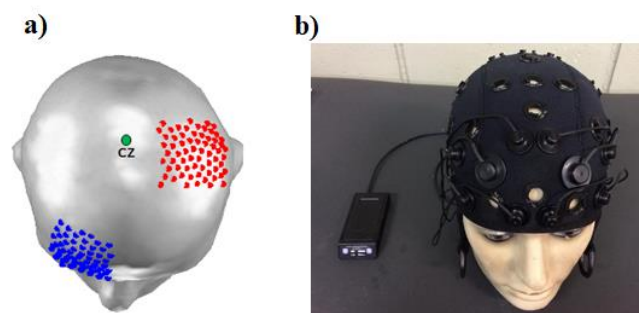
Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) parte III (motora) (GOETZ *et al.*, 2008) para identificar o grau de acometimento motor da DP. O estado de acometimento motor da doença foi determinado pela pontuação obtida, sendo que quanto maior a pontuação, mais acometido se encontra o paciente (pontuação máxima de 132 pontos); (ii) escala de Hoehn e Yahr (H&Y), versão adaptada (SCHENKMAN *et al.*, 2001), para identificar o estágio evolutivo da doença; (iii) MEEM para rastreio da condição cognitiva dos pacientes, sendo que quanto maior a pontuação obtida, menor é o comprometimento cognitivo (BRUCKI *et al.*, 2003). O MEEM é composto por questões tipicamente agrupadas em sete categorias: orientação para tempo, orientação para local, registro de palavras, atenção e cálculo, lembrança de palavras mencionadas, linguagem e capacidade construtiva visual. Além disso, foi determinada a dose diária equivalente de levodopa (LEDD) (TOMLINSON *et al.*, 2010).

2.2.4 Protocolo da ETCC

Para a realização da ETCC, o participante permaneceu sentado em uma cadeira confortável e foram colocados eletrodos em esponjas com solução salina (35 cm²) no escalpo conectados a um dispositivo de ETCC Microestim GENIUS (NKL Produtos Eletrônicos, Brusque/SC, Brasil). As intensidades da ETCC anódica foram de 1 mA e 2 mA (de acordo com a descrição do protocolo experimental) com duração de 20 minutos, adicionados a um período inicial de 30 segundos de subida e final de 30 segundos de descida da corrente. O eletrodo ânodo foi posicionado no M1 localizado na posição C3/C4, de acordo com o sistema internacional 10-20 de eletroencefalografia (EEG) (NONNEKES *et al.*, 2014; RAMPERSAD *et al.*, 2014) e o eletrodo de referência foi posicionado na região supraorbital contralateral (NONNEKES *et al.*, 2014; RAMPERSAD *et al.*, 2014; VASEGHI; ZOGHI; JABERZADEH, 2015a) (Figura 2a). Esse protocolo de estimulação (posicionamento do ânodo no M1) foi determinado devido à alteração na atividade do M1 na DP e pela possibilidade de alterar a excitabilidade de outras áreas do córtex motor (área motora suplementar e pré-motora) (ANTAL *et al.*, 2017; ASHIKHMIN; ALIEV, 2016; STAGG *et al.*, 2009) que também estão envolvidas no controle postural (TAKAKUSAKI, 2017). Ainda, possibilita a comparação com estudos prévios (ALON *et al.*, 2012; KASKI *et al.*, 2014; NONNEKES *et al.*, 2014), avançando na determinação de protocolos específicos de ETCC para a DP (TAHTIS; KASKI, 2017). A ETCC foi realizada no hemisfério cerebral contralateral ao hemicorpo mais afetado pela DP (COSENTINO *et al.*, 2017), determinado pelo cálculo a partir dos itens (3.3b, 3.3c, 3.3d, 3.3e, 3.4a, 3.4b, 3.5a, 3.5b,

3.6a, 3.6b, 3.7a, 3.7b, 3.8a, 3.8b, 3.15a, 3.15b, 3.16a, 3.16b, 3.17a, 3.17b, 3.17c, e 3.17d) da MDS-UPDRS (lado direito menos o lado esquerdo). Valores positivos indicaram que o membro mais afetado é o direito e os negativos indicaram que o membro mais afetado é o esquerdo (BERETTA, 2017; BERETTA et al., 2015; BOONSTRA et al., 2014; UITTI et al., 2005). Este método foi escolhido devido à melhora na performance motora demonstrada em pacientes com DP quando estimulado o hemisfério contralateral ao hemicorpo mais afetado (COSENTINO et al., 2017). Para a estimulação sham, os eletrodos foram posicionados da mesma forma descrita acima. Entretanto, a estimulação foi realizada nas fases dos 30 segundos de subida e de descida da corrente e, entre estas fases, a estimulação permaneceu ativa por 10 segundos com intensidade de 2 mA. No restante do tempo (20 minutos), o participante não recebeu estimulação (LATTARI et al., 2017) atuando como uma condição placebo (Figura 3). Esta forma de estimulação (*sham*) é amplamente utilizada como placebo nos estudos com a ETCC, pois é sugerido que a sensação de formigamento causado durante a ETCC desaparece após um período de 10 a 20 segundos (KASKI et al., 2012). Com isso, esperava-se que boa parte dos participantes não fosse capaz de distinguir entre a estimulação real (anódica) e a falsa (*sham*) (GANDIGA; HUMMEL; COHEN, 2006), impossibilitando que os mesmos saibam qual tipo de estímulo foi realizado em cada dia (BOGGIO et al., 2008).

Figura 2 – (a) Representação do posicionamento dos eletrodos da ETCC em pacientes que possuem o membro direito como o mais afetado pela DP; (b) touca com os optodos da fNIRS.



Eletrodo vermelho = eletrodo ânodo posicionado no M1 hemisfério cerebral contralateral ao hemicorpo mais afetado pela DP(C3); Eletrodo azul = eletrodo de referência posicionado na região supraorbital ipsilateral ao hemicorpo mais afetado pela DP.

2.2.5 Avaliação do controle postural

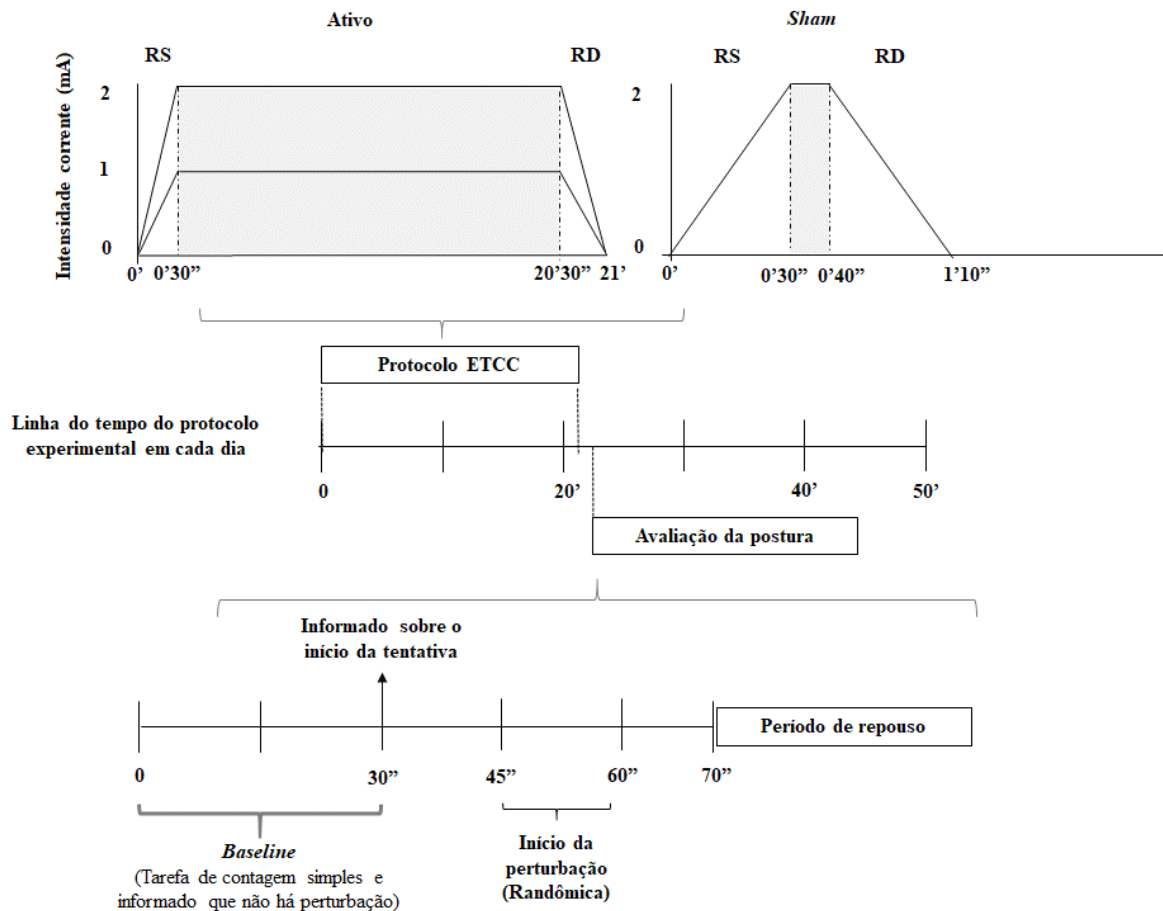
O indivíduo permaneceu sobre uma plataforma de força em posição bipodal com os pés paralelos a uma distância similar à largura pélvica. A plataforma de força foi posicionada sobre o equipamento RC – SLIDE que realiza a perturbação da postura (BERETTA, 2017; BERETTA

et al., 2019, 2021b). O equipamento de perturbação postural compreende uma placa de aço medindo 50 x 50 cm que percorre um trilho medindo 12 cm de comprimento ajustável com potenciômetro. A placa é movida por uma força (sempre de mesma intensidade e amplitude de deslocamento) gerada por um sistema eletromecânico. O equipamento foi calibrado antes do início da avaliação de cada participante para garantir a mesma intensidade (velocidade de deslocamento) em todas as tentativas e para todos os indivíduos. A velocidade da perturbação determinada foi de 20 cm/s com amplitude do deslocamento da plataforma de 5 cm. Estes valores foram escolhidos para que o indivíduo não precisasse realizar a estratégia do passo para recuperar o equilíbrio após a perturbação (BERETTA et al., 2019).

O participante sofreu perturbações posturais causadas na base de suporte, realizadas pelo deslocamento da plataforma no sentido posterior de forma imprevisível temporalmente. Sete tentativas com perturbação foram realizadas, sendo que a cada tentativa teve a duração total de aproximadamente 70 segundos. Nos primeiros 30 segundos foi solicitado ao participante a realização de contagem simples (adição de 1) com o intuito de padronizar a demanda atencional e diminuir os efeitos dos diferentes pensamentos durante o período *baseline* (HOLTZER et al., 2016). Ainda, foi informado que o mesmo permanecesse o mais parado e o mais relaxado possível, e que neste período não ocorreria perturbação (para cálculo do período *baseline* da atividade cortical que está descrito a seguir na seção 2.2.6). Após isso, o participante foi informado que a tentativa irá iniciar e que a perturbação pode ocorrer a qualquer momento. Para garantir a imprevisibilidade, a perturbação ocorreu no período entre 15 e 25 segundos a partir da instrução de início da tentativa, de forma randômica. O tempo total de cada tentativa foi utilizado para análise da resposta postural. Além disso, entre cada tentativa houve um intervalo de aproximadamente 30 segundos para a preparação dos equipamentos e para movimentação do participante (buscando evitar a permanência prolongada na mesma posição estática). O protocolo experimental foi pensado desta forma para que as avaliações não excedessem 30/40 minutos após a estimulação, visto ser este período sugerido como o pico do efeito agudo da ETCC (FARNAD et al., 2021; NITSCHKE et al., 2008; NONNEKES et al., 2014) (Figura 3).

Para segurança, os indivíduos utilizaram um equipamento arnês durante a avaliação do controle postural. Este equipamento é composto por um cinto de segurança modelo “paraquedista” (CARBOGRAFITI CG 700/750), acoplado a um trava-quedas retrátil (CARBOGRAFITI CG 500N). O trava-quedas estava fixado a um sistema de polias preso no teto, impedindo que o indivíduo corresse o risco de cair após sofrer as perturbações.

Figura 3 - Representação do desenho experimental do protocolo da ETCC e da avaliação do controle postural em cada dia.



A área cinza no protocolo da ETCC representa o período da estimulação ativa. RS = Rampa de subida; RD = Rampa de descida. Nota: figura adaptada do artigo publicado proveniente desse estudo. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1545968320962513>.

2.2.6 Aquisição e análise dos dados

Ajustes preditivos e reativos: Na análise da EMG e do CoP, os dados foram coletados por um período de cinco segundos antes da perturbação até o final da tentativa, e na análise da atividade cortical, os dados foram coletados durante toda a tentativa. Os ajustes posturais preditivos dos parâmetros de interesse (EMG e CoP) foram analisados por um período de janelamento de 250 ms antes até a ocorrência da perturbação (BERETTA, 2017; SANTOS; KANEKAR; ARUIN, 2010; SHIRATORI; LATASH, 2001). Os ajustes reativos do CoP foram analisados por um período de janelamento entre a perturbação e 800 ms (HORAK; DIMITROVA; NUTT, 2005) e da EMG por um período entre o início da atividade muscular após a perturbação e 250 ms (CLEWORTH et al., 2016; DE FREITAS; KNIGHT; BARELA, 2010). O início da atividade muscular foi determinado por um algoritmo semiautomático pelo

primeiro ponto em que o valor foi maior que a média + 4 desvios padrão do período *baseline* e que permanecesse acima desse valor por pelo menos 50 ms (CLEWORTH et al., 2016). O período *baseline* para a atividade muscular foi determinado por um período de janelamento entre 400 ms e 200 ms antes da perturbação e para o CoP de 1500 ms a 500 ms antes da perturbação (CLEWORTH et al., 2016). Já para a atividade cortical, para o período *baseline* foram considerados os 10 segundos imediatamente antes ao momento de instrução de início da tentativa.

Para a atividade cortical (fNIRS), o janelamento preditivo foi determinado pelo período de 10 segundos antes até o momento da perturbação (período entre a instrução de início da tentativa e a perturbação), e o reativo por um período de 3 a 10 segundos após a perturbação (MAHONEY et al., 2016). Esses períodos foram estabelecidos devido ao atraso fisiológico da resposta hemodinâmica, sendo que o início das respostas ocorrem após aproximadamente dois segundos do estímulo (JASDZEWSKI et al., 2003; MAHONEY et al., 2016) e o pico da resposta ocorre em aproximadamente seis segundos após o estímulo (JASDZEWSKI et al., 2003). O início da perturbação, a EMG e o CoP foram sincronizados por meio de um marcador ativo do sistema optoeletrônico (OPTOTRAK Certus, 200 Hz) e um acelerômetro (Trigno™ Wireless System – Delsys, Inc., 148,148 Hz) posicionados na plataforma de força. O marcador ativo e o acelerômetro foram utilizados para determinar o início da perturbação. E, para determinar o início da perturbação nos dados do fNIRS, foi marcado um evento no momento em que a perturbação ocorreu.

Análise da eletromiografia: Para avaliar os parâmetros temporais e de amplitude da atividade muscular foi utilizado um eletromiógrafo com 16 canais (Trigno™ Wireless System – Delsys, Inc.). Os sensores Trigno (eletrodos ativos) foram posicionados nos músculos bíceps femoral (BF), vasto medial (VM), GM e TA do membro mais afetado pela DP (BERETTA, 2017), de acordo com as recomendações da SENIAM (HERMENS et al., 2000). Estes músculos foram escolhidos por serem os mais ativados para a manutenção do equilíbrio nessa direção e para reagir a uma perturbação (CARPENTER et al., 2004; NONNEKES et al., 2014). Os sinais eletromiográficos foram coletados com uma frequência de amostragem de 2000 Hz e os dados foram filtrados a uma frequência de corte de 15-300 Hz (filtro passa-banda) e, após a retificação, os dados foram novamente filtrados a uma frequência de corte de 15 Hz em filtro passa-baixa. Além disso, o sistema conta com taxa de rejeição de 80 db e a resolução da placa D é de 16 bits. Os parâmetros temporais foram analisados apenas para os músculos agonistas (BF e GM) e os

de amplitude da EMG foram analisados para todos os músculos nos janelamentos preditivo e reativo. Os parâmetros EMG analisados foram:

- Tempo de latência: definido como o intervalo de tempo entre o início da perturbação e o início da atividade muscular;
- Tempo para o pico: definido como o intervalo de tempo entre o início da atividade muscular e o valor máximo da atividade muscular (pico) (BERETTA, 2017; DE FREITAS; KNIGHT; BARELA, 2010);
- Integral eletromiográfica (iEMG): definida como a magnitude de ativação muscular analisada por meio do cálculo da área sob a curva dos períodos de janelamento pela seguinte fórmula: $iEMG_{\text{janelamento}} - iEMG_{\text{referência}}$. Para o cálculo da área sob a curva de referência foi utilizado um período de 3500 ms a 3450 ms antes da perturbação (CLEWORTH et al., 2016);
- Índice de coativação (IC): analisado pelos pares dos músculos BF/VM e GM/TA por meio da fórmula: $IC = (((2 \times \text{Root mean square}_{\text{antagonista}}) / (\text{Root mean square}_{\text{agonista}} + \text{Root mean square}_{\text{antagonista}})) \times 100)$ (CLEWORTH et al., 2016; FALCONER; WINTER, 1985; KELLIS; ARABATZI; PAPADOPOULOS, 2003).

Análise do CoP: Para aquisição do CoP foi utilizada uma plataforma de força (AccuGait, Advanced Mechanical Technologies, Boston, MA) de 50 x 50 cm, com frequência de coleta de 200 Hz posicionada sobre a plataforma móvel. O CoP foi calculado a partir das forças e dos momentos das forças nos eixos anteroposterior, médio-lateral e vertical e os dados foram filtrados a uma frequência de corte de 10 Hz em filtro passa-baixa. Os parâmetros do CoP analisados no sentido anteroposterior foram:

- Tempo para recuperar o equilíbrio (posicionamento do CoP): intervalo de tempo entre o início da perturbação até o momento de estabilização do deslocamento do CoP. Para isso, um algoritmo de janela móvel semiautomático foi desenvolvido em ambiente Matlab™ (Mathworks, Natick, MA) para determinar o instante (primeiro frame) em que a variabilidade do CoP (desvio padrão durante um segundo) após a perturbação foi menor ou igual a variabilidade do CoP no período *baseline* (determinado por um período de tempo de 1 segundo antes até a perturbação) (BERETTA et al., 2019);
- Amplitude do deslocamento: distância entre o posicionamento máximo e mínimo do CoP;
- Pico da velocidade do CoP: velocidade máxima do deslocamento do CoP após a perturbação externa.

A amplitude do CoP foi analisada nos janelamentos preditivo e reativo, e o pico de velocidade do CoP foi analisado no janelamento reativo (BERETTA, 2017; BERETTA et al., 2019; DUARTE; FREITAS, 2010).

Análise da atividade cortical: Para a inferência de maneira indireta da atividade cortical no controle postural foi utilizado um sistema NIRS portátil com frequência de amostragem de 10 Hz (OctaMon 8-channel NIRS system, Artinis Medical Systems, Netherlands). A NIRS é uma técnica de imagem funcional não-invasiva que registra a atividade hemodinâmica cerebral (mudanças na concentração de hemoglobina oxigenada e desoxigenada devido à alteração da atividade neural) por meio de espectroscopia. Os optodos (8 emissores e 2 receptores de luz) foram posicionados no córtex pré-frontal dos participantes (BASSO MORO et al., 2014) (Figura 2b). Para isso, alguns pontos de referência foram encontrados (Ex: nasion,inion, pontos pré-auriculares e Cz) e foi posicionada a touca, que já possui os locais pré-determinados dos optodos de acordo com o sistema internacional 10-20 de EEG, na cabeça do indivíduo. O sistema OctaMon utiliza ondas no comprimento de 760 e 850 nm, e a distância entre o emissor e receptor é de 35 mm. O amplificador do sinal é posicionado na própria touca (região da nuca) e o sinal amplificado foi enviado em tempo real, via *bluetooth*, para o computador de controle. O córtex pré-frontal foi escolhido devido ao seu envolvimento nos mecanismos do controle postural, principalmente na DP, pela conexão com os núcleos pedúnculo-pontino e o tálamo (MAHONEY et al., 2016; MAILLET; POLLAK; DEBÛ, 2012) e por auxiliar no controle da postura por meio dos processos atencionais e antecipatórios à perturbação. Ainda, estudos recentes que utilizaram ETCC em diferentes áreas cerebrais sugeriram uma possível circuitaria entre as áreas pré-frontais e o M1, pois quando o córtex pré-frontal dorsolateral foi estimulado ocorre aumento da excitabilidade do M1 (VASEGHI; ZOGHI; JABERZADEH, 2015a). Além disso, está bem definido na literatura que a ETCC é capaz de promover aumento da participação da área estimulada (MURRAY et al., 2015; NITSCHKE; PAULUS, 2000; PAULUS, 2011; VASEGHI; ZOGHI; JABERZADEH, 2015a), porém, não está bem estabelecido se a estimulação da área alvo é capaz de alterar a ativação de outras áreas cerebrais (VASEGHI; ZOGHI; JABERZADEH, 2015b, 2015a; WANG et al., 2016). Desta forma, devido à participação do córtex pré-frontal nas vias de controle postural (HEROLD et al., 2017; MAHONEY et al., 2016; MAILLET; POLLAK; DEBÛ, 2012; TAKAKUSAKI, 2017), o presente estudo esperava observar aumento da concentração de hemoglobina oxigenada (HbO₂) nos ajustes preditivos e diminuição nos ajustes reativos como efeito da estimulação da ETCC no M1.

Os valores da concentração de hemoglobina oxigenada (HbO₂) em cada período de janelamento (preditivo e reativo) foram calculados por meio do software Oxysoft™, empregando a lei modificada de Beer-Lambert. Ainda, além dos processos de filtragem descritos abaixo, os dados brutos de todos os canais de todos os indivíduos em todas as tentativas foram inspecionados visualmente para garantir a qualidade e fidedignidade do sinal. Após essa etapa, algoritmos escritos em ambiente Matlab (MATLAB and Statistics Toolbox Release R2013a, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, Estados Unidos) foram utilizados para corrigir artefatos e para a filtragem do sinal, de acordo com as recomendações propostas por Vitório e colaboradores (MENANT et al., 2020; VITORIO et al., 2017). O sinal foi processado em uma rotina disponível no software NIRS-SPM (NIRS-SPM, http://www.nitrc.org/projects/nirs_spm - YE et al., 2009) com etapas de filtragem e *detrending*. Um filtro passa baixa (0,14 Hz) com base na função de resposta canônica (FRISTON et al., 2000) foi utilizado para a redução/remoção de ruídos de alta frequência. Após isso, o sinal foi decomposto, por meio de um algoritmo *wavelet* (*wavelet minimum description length detrending algorithm*), em tendência global devido ao ritmo cardíaco, tônus de vasos sanguíneos, respiração e outros possíveis erros experimentais (incluindo artefatos de movimento e *drift* do sinal) (JANG et al., 2009). Em seguida, o sinal processado foi analisado por meio de algoritmo customizado em ambiente Matlab para etapas adicionais de processamento. A média da concentração de HbO₂ no ajuste preditivo e o pico da concentração de HbO₂ reativo foram normalizados pela média da concentração de HbO₂ do *baseline* para cada indivíduo. As mudanças na concentração de HbO₂ do córtex pré-frontal nos hemisférios estimulado e não-estimulado foram analisadas separadamente pela média dos canais de cada hemisfério cerebral.

2.2.7 Análise estatística

O programa SPSS 21.0 (SPSS, Inc.) foi utilizado para o tratamento estatístico dos dados e a significância foi mantida em $p < 0,05$. A normalidade e homogeneidade das variâncias foram verificadas pelos testes de Shapiro-Wilk e de Levene, respectivamente. Método específico de transformação foi empregado na variável que não atingiu os pressupostos para distribuição normal (seção 2.3.5.1) (TABACHNICK; FIDELL, 2007). A ANOVA de Friedman foi utilizada para analisar as sensações e os possíveis desconfortos decorrentes da ETCC. Para analisar o efeito de diferentes intensidades de uma sessão da ETCC nos ajustes posturais durante a habituação à perturbação foi aplicada ANOVA *two-way* com fator para condição de estimulação

(1 mA x 2 mA x *sham*) e tentativa (1 x 2 x 3 x 4 x 5 x 6 x 7), com medidas repetidas para os fatores. Testes *post hoc* de Bonferroni, com níveis de significância ajustados, foram utilizados quando diferenças entre as condições foram indicadas na análise. Dois contrastes simples planejados foram realizados quando interação e/ou efeito principal de tentativa foram revelados na análise. O contraste 1 foi realizado para analisar a capacidade do indivíduo de alterar a resposta após a tentativa 1 (determinada a primeira mudança). Para isso, as tentativas 2, 3, 4, 5, 6 e 7 foram comparadas com a tentativa 1. Já o contraste 2 buscou analisar o momento de primeiro platô de habituação do indivíduo à perturbação. Para isso, as tentativas 2, 3, 4, 5 e 6 foram comparadas com a tentativa 7 (determinada a última mudança em relação à 7). Além disso, para analisar a correlação entre as variáveis demográficas, clínicas, cognitivas e do desempenho do controle postural no *baseline* (definido como o valor das variáveis na condição *sham*) e a mudança na resposta postural induzida pela ETCC foram aplicados os testes de correlação de Pearson e Spearman de acordo com a distribuição dos dados. A mudança na resposta postural induzida pela ETCC foi determinada pela diferença no desempenho do controle postural entre as condições ($\Delta 1 = 1 \text{ mA} - \text{sham}$ e $\Delta 2 = 2 \text{ mA} - \text{sham}$). A análise de correlação foi feita apenas para as variáveis comportamentais que apresentarem diferença significativa entre as condições na ANOVA.

2.3 RESULTADOS

Primeiramente são apresentados os resultados em relação ao questionário adaptado sobre as sensações e desconfortos causados pela ETCC. Após isso, são apresentados: os resultados sobre a percepção dos indivíduos em relação às condições/intensidades da estimulação; os parâmetros temporais (EMG e CoP); e posteriormente os parâmetros de amplitude da EMG e espaciais do CoP durante os ajustes posturais preditivo e reativo. Além disso, são apresentados os resultados da análise da atividade cortical (fNIRS) nos ajustes preditivo e reativo. Os efeitos principais de condição são apresentados em forma de figuras e os efeitos principais de tentativa e valores das variáveis sem diferença estatisticamente significativa em tabelas. Por fim, são apresentados os dados da correlação entre as variáveis demográficas, clínicas, cognitivas e do desempenho do controle postural na condição *sham* e a mudança na resposta postural induzida pela ETCC.

2.3.1 Efeitos adversos e desconforto da ETCC

A ANOVA de Friedman apontou que não houve diferença significativa para as sensações e desconfortos entre as estimulações corticais com 2 mA, 1 mA e *sham*. Ainda, as principais sensações relatadas foram o formigamento e coceira. Porém, as pontuações de cada condição de estimulação em ambas as sensações foram leves a partir da pontuação do questionário adaptado.

Tabela 2 – Mediana e quartis (25 e 75) da pontuação das sensações e desconforto após cada estimulação.

	Condição de estimulação			Valor - p
	2 mA	1 mA	Sham	
<u>Relato</u>				
Dor – cabeça	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,368
Dor – pescoço	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	---
Dor - couro cabeludo	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	---
Formigamento	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	0,895
Coceira	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,066
Queimadura	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,202
Sono	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,529
Gosto metálico/ferro	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,368
Fadiga	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	---
Dificuldade de concentração	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	---
Humor	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	---
<u>Avaliador</u>				
Vermelhidão	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,607
Machucado	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,368

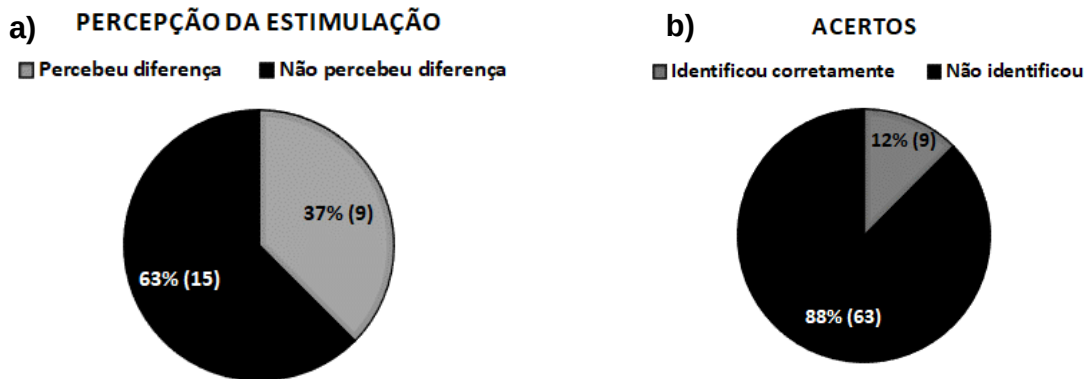
Nota: Nenhum (0) = Não senti a sensação abordada”, “Leve (1) = senti suavemente a sensação abordada”, “Moderado (2) = senti a sensação abordada”, “Forte (3) = senti a sensação abordada a um grau considerável”. Tabela adaptada do artigo publicado proveniente desse estudo. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1545968320962513>.

2.3.2 Percepção da condição de estimulação (intensidade)

A partir de uma análise descritiva, é possível observar que 63% dos pacientes com DP não foram capazes de perceber diferença entre as condições/intensidade da ETCC nos três dias de estimulação (Figura 4a). Além disso, quando analisado o número total de sessões realizadas no experimento (24 pacientes x 3 dias de estimulação = 72 sessões), houve apenas 12% de acerto em relação ao tipo de estimulação realizada em uma determinada sessão, o que corresponde a nove sessões identificadas corretamente (Figura 4b). Das nove sessões, foram

identificadas corretamente cinco com ETCC de 2 mA, uma com ETCC de 1 mA e três com ETCC *sham* (placebo). Esses resultados corroboram com os resultados obtidos pelos questionários de sensação/desconforto, sendo que ambos indicam que a ETCC foi segura (sensações/desconfortos leves) e que os pacientes com DP não foram capazes de perceber o tipo de estimulação (mantendo o caráter “cego” na avaliação).

Figura 4 - (a) Percepção e (b) número de acertos da condição da estimulação em cada sessão.



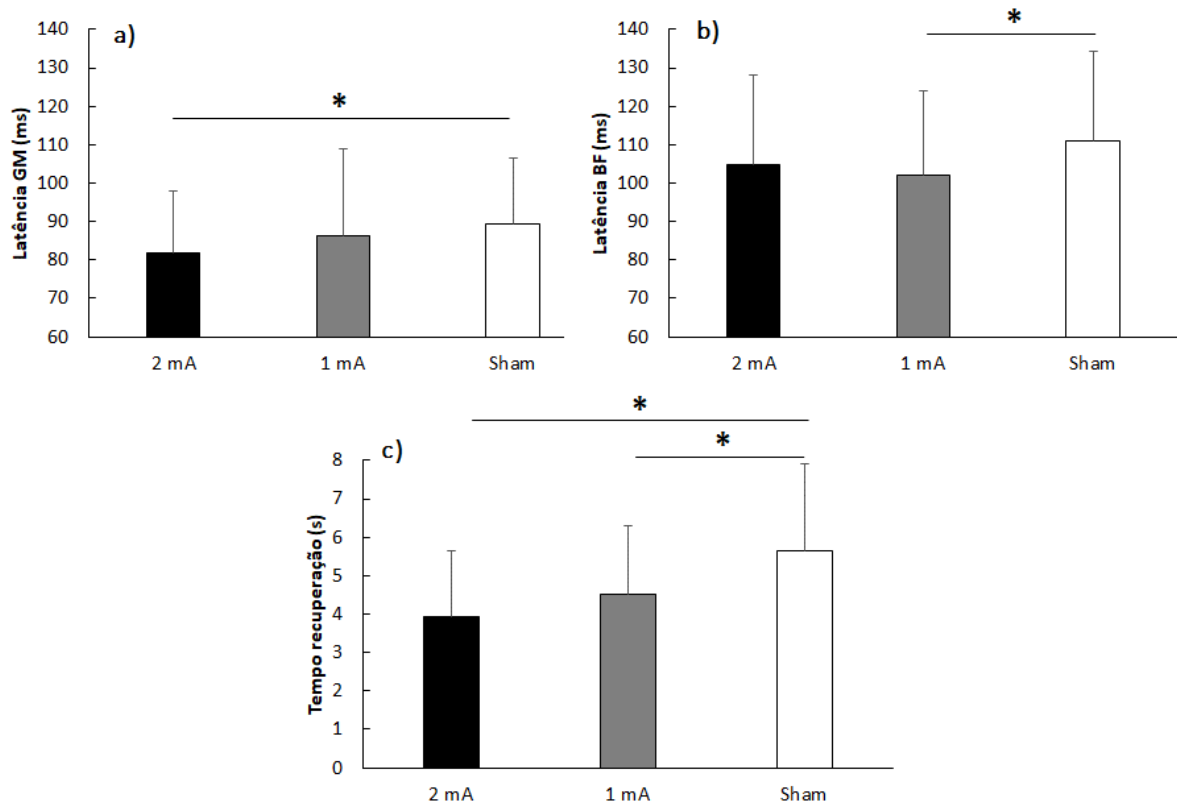
Os valores apresentados entre parênteses correspondem aos números de casos apresentados em cada resposta.

2.3.3 Parâmetros temporais da EMG e do CoP

A ANOVA apontou efeito principal de condição de estimulação para a latência dos músculos GM ($F_{2,46} = 3,872$; $p=0,028$; $\eta_p^2=0,144$) e BF ($F_{2,42} = 6,064$; $p=0,005$; $\eta_p^2=0,224$), e para o tempo para recuperar o equilíbrio ($F_{2,42} = 20,837$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,498$). O teste *post hoc* de Bonferroni indicou que quando realizada a condição de 2 mA os pacientes com DP apresentaram menor latência do músculo GM quando comparada à condição *sham* ($p=0,018$) (Figura 5a). Além disso, na condição de 1 mA os pacientes apresentaram menor latência do músculo BF em relação à condição *sham* ($p=0,012$) (Figura 5b). Ainda referente ao efeito principal de condição, o teste *post hoc* de Bonferroni indicou que os pacientes apresentaram menor tempo para recuperar o equilíbrio nas condições de estimulação com 2 mA e 1 mA quando comparadas à condição *sham* ($p<0,001$ e $p=0,003$, respectivamente) (Figura 5c). Efeito principal de tentativa foi revelado para o tempo para recuperar o equilíbrio ($F_{6,126} = 8,329$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,284$) e o tempo para o pico do músculo GM ($F_{6,84} = 2,542$; $p=0,026$; $\eta_p^2=0,154$). Os indivíduos apresentaram, comparados à tentativa 1: menor tempo para recuperar o equilíbrio na tentativa 2 ($p=0,041$) e menor tempo para o pico do músculo GM na tentativa 5 ($p=0,020$).

Além disso, os participantes demonstraram quando comparados à tentativa 7 maior tempo para recuperar o equilíbrio na tentativa 3 ($p=0,003$) (Tabela 3).

Figura 5 - Efeito principal de condição: a) Tempo de latência do GM; b) Tempo de latência do BF; c) tempo para recuperar o equilíbrio.



* Indica diferença significativa entre as condições de estimulação. Nota: figura adaptada do artigo publicado proveniente desse estudo. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1545968320962513>.

Tabela 3 - Médias e desvios-padrão das variáveis temporais da EMG e do CoP.

		Tentativas							Efeito de tentativa
		1	2	3	4	5	6	7	
Tempo Rec. (s)	2 mA	5,73±2,72	4,15±1,77	4,46±1,51	3,34±1,72	3,69±1,62	3,32±1,29	2,94±1,29	1>2 ^a ; 3>7 ^b
	1 mA	5,88±2,62	5,12±2,22	4,35±1,31	4,41±1,89	3,96±1,96	4,16±1,33	3,76±1,20	
	Sham	6,41±2,65	6,12±2,31	5,71±2,67	5,55±1,78	5,50±2,36	4,83±2,53	5,38±1,56	
Tempo para o pico do BF (ms)	2 mA	68,43±36,43	62,50±30,70	66,21±35,81	49,68±32,79	61,50±36,84	79,29±48,10	68,00±43,57	Ns
	1 mA	62,89±43,75	66,39±42,43	64,36±31,87	53,93±35,37	70,46±34,97	44,14±15,97	53,75±24,93	
	Sham	65,39±31,95	52,46±20,88	59,93±35,86	54,68±22,95	73,36±39,92	63,46±45,05	62,68±28,82	
Tempo para o pico do GM (ms)	2 mA	76,77±52,71	54,33±29,35	56,47±20,30	74,00±43,74	67,83±49,42	69,40±50,46	69,07±28,53	1>5 ^a
	1 mA	89,90±81,65	77,60±46,74	81,44±54,79	84,94±56,90	60,07±22,91	45,57±13,59	89,93±71,94	
	Sham	90,81±43,68	72,57±26,56	85,24±54,08	61,11±31,99	57,17±22,78	63,58±24,57	58,64±18,42	

s = segundos; ms = milissegundos; ns = não significativo; Rec = recuperação; a = diferença no contraste 1; b = diferença no contraste 2.

2.3.4 Amplitude da EMG e parâmetros do CoP

2.3.4.1 Ajustes preditivos

A análise estatística apontou apenas efeito principal de tentativa para a iEMG do músculo GM ($F_{6,138} = 2,446$; $p=0,028$; $\eta_p^2=0,096$). Quando contrastada com a tentativa 1, os indivíduos, independente da condição de estimulação, apresentaram menor iEMG do GM na tentativa 5 ($p=0,039$). Já quando comparada com a tentativa 7, os pacientes com DP apresentaram maior iEMG do GM na tentativa 4 ($p=0,046$) (Tabela 4).

2.3.4.2 Ajustes reativos

A ANOVA apontou apenas efeito principal de tentativa para a iEMG dos músculos BF ($F_{6,120} = 6,360$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,241$), VM ($F_{6,108} = 10,636$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,371$), GM ($F_{6,132} = 3,411$; $p=0,004$; $\eta_p^2=0,134$) e TA ($F_{6,126} = 7,233$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,256$), para a coativação dos músculos GM/TA ($F_{6,126} = 4,231$; $p=0,001$; $\eta_p^2=0,168$), para a amplitude do deslocamento do CoP ($F_{6,132} = 6,911$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,239$) e para o pico da velocidade CoP ($F_{6,126} = 5,395$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,204$). Quando contrastada com a tentativa 1, os pacientes com DP apresentaram menor iEMG do BF na tentativa 3 ($p=0,026$), menor iEMG dos músculos VM, GM e TA na tentativa 2 ($p=0,004$, $p=0,042$ e $p=0,011$, respectivamente) e menor coativação dos músculos GM/TA na tentativa 6 ($p=0,001$). Ainda quando contrastada com a tentativa 1, os indivíduos apresentaram menor amplitude do deslocamento do CoP na tentativa 3 ($p=0,004$) e menor pico da velocidade do CoP na tentativa 4 ($p=0,005$). Já quando comparado com a tentativa 7, os indivíduos apresentaram maior coativação dos músculos GM/TA e iEMG dos músculos BF e GM na tentativa 5 ($p=0,030$, $p=0,013$ e $p=0,037$, respectivamente), e maior iEMG do VM na tentativa 2 ($p=0,007$). Além disso, apresentaram maior amplitude do deslocamento do CoP na tentativa 2 ($p=0,044$) e maior pico de velocidade do CoP na tentativa 3 ($p=0,021$) (Tabela 5).

Tabela 4 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros de amplitude da EMG e do CoP nos ajustes preditivos.

		1	2	3	4	5	6	7	Efeito de tentativa
iEMG BF (μV/ms)	2 mA	1,08±1,31	1,14±1,24	1,08±0,93	0,98±1,23	1,01±0,87	0,88±0,87	1,00±1,11	ns
	1 mA	0,93±0,94	1,06±0,90	1,14±1,10	0,95±0,94	1,01±0,79	1,00±0,77	0,91±0,93	
	Sham	1,03±0,91	1,14±1,02	0,89±0,76	0,81±0,58	0,93±0,69	0,84±0,68	0,86±0,82	
iEMG VM (μV/ms)	2 mA	1,68±1,43	2,10±2,04	1,83±1,48	1,67±1,55	1,76±1,72	1,78±1,88	1,77±1,93	ns
	1 mA	1,58±1,34	1,70±1,40	1,88±1,76	1,79±1,73	1,85±1,75	1,83±1,65	1,77±1,48	
	Sham	1,82±1,33	1,98±1,71	1,66±1,50	1,89±1,48	1,89±1,93	1,81±1,85	1,70±1,24	
iEMG GM (μV/ms)	2 mA	2,15±1,61	2,04±2,20	1,90±1,34	1,72±0,93	1,89±1,47	1,63±1,19	1,49±0,98	1>5 ^a ; 4>7 ^b
	1 mA	1,93±0,97	1,77±1,30	1,72±1,08	2,18±1,61	1,85±1,55	1,83±1,08	1,75±1,39	
	Sham	2,22±1,64	1,93±1,35	1,86±1,33	1,76±1,20	1,57±0,84	1,55±0,94	1,57±1,24	
iEMG TA (μV/ms)	2 mA	1,37±1,92	1,32±1,59	1,42±2,22	1,52±2,11	1,03±1,42	1,52±2,17	1,12±1,37	ns
	1 mA	0,99±0,60	1,24±1,08	1,70±2,31	1,12±0,80	1,10±0,85	1,15±1,15	2,24±6,58	
	Sham	2,09±2,56	1,29±1,64	1,36±1,72	1,97±4,37	1,18±1,37	0,77±1,26	2,03±4,72	
Coativação BF/VM (%)	2 mA	65,45±24,16	60,81±26,53	62,57±24,74	62,79±24,45	67,26±24,88	65,54±24,04	63,97±24,15	ns
	1 mA	58,73±23,33	56,85±24,12	59,24±25,72	57,14±24,84	61,45±24,71	56,33±22,85	56,31±24,13	
	Sham	54,04±25,36	59,72±26,66	61,37±27,96	55,38±25,00	56,78±29,10	55,01±29,44	50,29±23,71	
Coativação GM/TA (%)	2 mA	54,63±26,55	57,14±22,63	53,07±24,12	52,40±23,21	50,33±19,67	55,58±25,14	56,82±22,65	ns
	1 mA	66,56±25,43	59,34±27,36	57,38±28,23	60,84±22,89	64,51±25,77	61,97±26,34	59,04±28,41	
	Sham	63,03±23,08	64,38±21,13	60,72±20,67	61,63±23,71	61,46±21,50	64,97±23,77	62,91±24,56	
Amplitude do CoP (cm)	2 mA	0,17±0,06	0,14±0,05	0,15±0,09	0,19±0,08	0,16±0,09	0,15±0,07	0,15±0,06	ns
	1 mA	0,16±0,06	0,14±0,05	0,17±0,06	0,14±0,04	0,13±0,04	0,15±0,08	0,16±0,04	
	Sham	0,14±0,05	0,14±0,04	0,16±0,07	0,13±0,05	0,14±0,04	0,13±0,05	0,15±0,04	

iEMG = integral eletromiográfica; BF = bíceps femoral; VM = vasto medial; GM = gastrocnêmio medial; TA = tibial anterior; CoP = centro de pressão; ns = não significativo; a = diferença no contraste 1; b = diferença no contraste 2.

Tabela 5 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros EMG e do CoP nos ajustes reativos.

		1	2	3	4	5	6	7	Efeito tentativa
iEMG BF (μV/ms)	2 mA	6,39±5,51	5,54±5,63	5,12±5,03	5,64±5,59	4,31±4,40	4,54±5,18	4,27±3,86	
	1 mA	4,84±3,45	4,58±3,19	4,27±3,26	4,17±3,28	4,38±3,30	3,93±3,02	3,67±2,62	1>3 ^a ; 5>7 ^b
	Sham	5,30±3,27	5,34±3,66	4,95±3,49	4,91±3,13	4,96±3,45	5,06±3,47	4,49±3,21	
iEMG VM (μV/ms)	2 mA	7,17±6,16	6,13±5,45	5,71±4,96	4,59±3,53	4,56±3,24	4,58±4,30	4,75±3,66	
	1 mA	5,11±4,93	4,57±4,20	4,42±3,98	4,18±3,81	3,98±3,72	3,76±3,16	4,10±3,77	1>2 ^a ; 2>7 ^b
	Sham	5,82±4,23	4,78±3,68	4,42±3,93	4,81±4,14	4,48±4,16	4,08±3,87	4,09±3,49	
iEMG GM (μV/ms)	2 mA	12,76±6,76	11,37±6,21	10,18±5,87	11,19±5,96	9,53±5,28	10,81±7,71	9,82±5,55	
	1 mA	11,30±5,17	10,52±4,70	10,19±5,11	10,68±8,18	10,90±6,76	10,82±9,09	8,25±5,97	1>2 ^a ; 5>7 ^b
	Sham	11,79±6,55	10,72±6,16	13,23±14,49	10,98±7,78	11,87±11,28	10,45±7,34	9,37±5,26	
iEMG TA (μV/ms)	2 mA	10,60±7,23	7,77±6,99	8,23±6,40	7,30±5,52	7,04±5,18	6,53±4,56	6,19±4,72	
	1 mA	11,83±7,92	10,66±7,76	9,81±8,79	10,38±9,59	9,20±8,39	9,39±9,52	9,52±9,09	1>2 ^a
	Sham	15,39±14,78	11,78±14,39	11,91±15,28	10,83±14,65	10,09±11,75	10,64±13,67	11,84±14,28	
Coativação BF/VM (%)	2 mA	66,63±23,74	69,39±21,46	68,64±24,01	62,77±22,95	68,10±25,19	70,31±18,04	67,34±21,44	
	1 mA	69,45±23,18	67,24±24,17	66,71±23,73	63,63±22,93	66,52±22,68	66,49±22,99	66,21±22,95	ns
	Sham	64,87±22,89	64,98±19,79	67,91±23,63	67,99±22,59	59,89±24,40	60,23±22,69	69,37±22,39	
Coativação GM/TA (%)	2 mA	62,45±24,46	62,70±22,21	70,16±22,76	61,85±24,29	63,66±28,84	62,74±26,22	61,80±27,17	
	1 mA	77,24±14,49	71,13±19,37	67,70±22,18	71,22±22,21	64,40±21,97	55,43±28,60	58,05±25,86	1>6 ^a ; 5>7 ^b
	Sham	69,91±20,45	70,86±13,36	71,68±15,47	67,29±20,30	68,47±17,60	64,45±18,41	61,12±20,39	
Amplitude do CoP (cm)	2 mA	3,74±1,47	3,63±1,04	3,57±1,11	3,24±0,72	3,16±0,82	3,12±1,08	3,39±1,05	
	1 mA	3,75±1,03	3,85±1,13	3,46±0,96	3,42±1,16	3,48±1,10	3,43±0,85	3,28±1,02	1>3 ^a ; 2>7 ^b
	Sham	3,88±1,26	3,29±0,98	3,43±0,81	3,37±0,79	3,14±0,63	3,25±0,77	3,14±0,60	
Velocidade do CoP (cm/s)	2 mA	15,99±5,46	15,42±3,42	15,96±4,09	14,93±3,40	13,87±2,71	13,99±4,58	14,93±3,44	
	1 mA	15,86±3,94	16,27±3,76	14,73±2,19	14,82±3,51	15,29±4,15	14,86±3,16	14,31±3,57	1>4 ^a ; 3>7 ^b
	Sham	17,33±5,20	14,93±2,83	15,76±4,81	14,88±3,26	14,80±2,72	14,70±3,27	13,94±2,57	

iEMG = integral eletromiográfica; BF = bíceps femoral; VM = vasto medial; GM = gastrocnêmio medial; TA = tibial anterior; CoP = centro de pressão; ns = não significativo; a = diferença no contraste 1; b = diferença no contraste 2.

2.3.5 Atividade cortical (oxigenação do córtex pré-frontal)

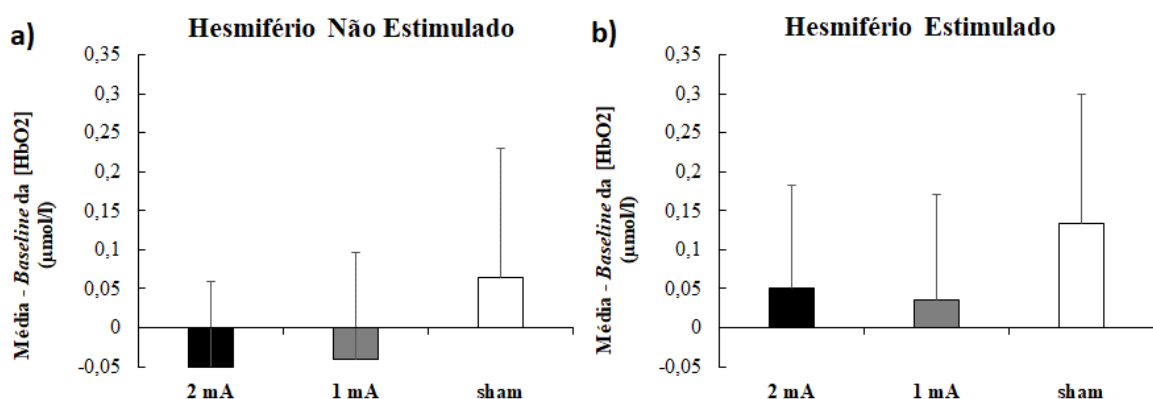
A partir da inspeção visual realizada em todos os canais de todas as tentativas de todos os participantes, dois indivíduos apresentaram ruídos no sinal em diversos canais. Dessa forma, os mesmos foram excluídos da análise da atividade cortical para garantir a qualidade e fidedignidade dos resultados. O alto ruído evidenciado nos canais desses indivíduos pode ter sido devido à grande concentração de cabelo dos indivíduos nas áreas em que os optodos do fNIRS foram posicionados, impossibilitando a passagem correta do sinal.

2.3.5.1 Ajustes preditivos

Apenas os dados de concentração de HbO₂ no hemisfério estimulado não apresentaram distribuição normal. Dessa forma, foi realizada uma transformação desses dados usando o método de transformação por Log₁₀ apenas nessa variável.

A ANOVA revelou efeito principal de condição de estimulação para a concentração relativa de HbO₂ no hemisfério não estimulado ($F_{2,20} = 3,290$; $p=0,048$; $\eta_p^2=0,141$). Porém, o teste *post hoc* de Bonferroni não indicou diferença significativa entre as condições de estimulação. A figura 6 apresenta os dados não transformados da concentração relativa de HbO₂ nos hemisférios não estimulado (Figura 6a) e estimulado (Figura 6b).

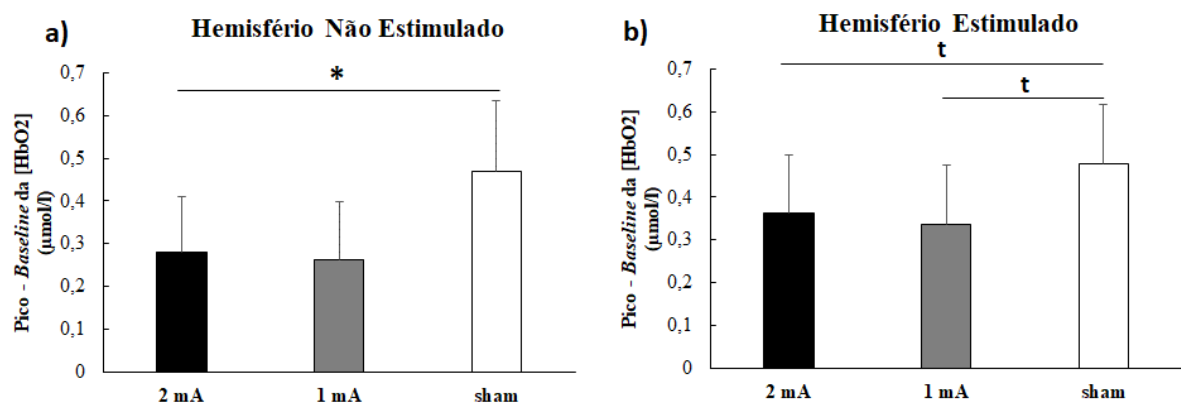
Figura 6 - Efeito principal de condição de estimulação para a análise da atividade cortical no ajuste preditivo: a) Médias e erros-padrão do Δ da [HbO₂] no hemisfério não estimulado; b) Médias e erros-padrão do Δ da [HbO₂] no hemisfério estimulado.



2.3.5.2 Ajustes reativos

A análise estatística revelou efeito principal de condição de estimulação para a concentração relativa de HbO₂ nos hemisférios não estimulado ($F_{2,19} = 5,308$; $p=0,009$; $\eta_p^2=0,218$) e estimulado ($F_{2,19} = 4,050$; $p=0,025$; $\eta_p^2=0,176$) (Figura 7). O teste *post hoc* de Bonferroni indicou que quando realizada a condição de estimulação com 2 mA os pacientes com DP apresentaram menor concentração relativa de HbO₂ no córtex pré-frontal (menor atividade cortical) quando comparado com a estimulação *sham* ($p=0,014$) (Figura 7a). Além disso, o teste *post hoc* indicou que os indivíduos demonstraram tendência em apresentar menor concentração relativa de HbO₂ no córtex pré-frontal no hemisfério estimulado nas condições de 2 mA e 1 mA em relação à condição *sham* ($p=0,071$ e $p=0,063$, respectivamente) (Figura 7b).

Figura 7 - Efeito principal de condição para a análise da atividade cortical no ajuste reativo: a) Médias e erros-padrão do Δ da [HbO₂] no hemisfério não estimulado; b) Médias e erros-padrão do Δ da [HbO₂] no hemisfério estimulado.



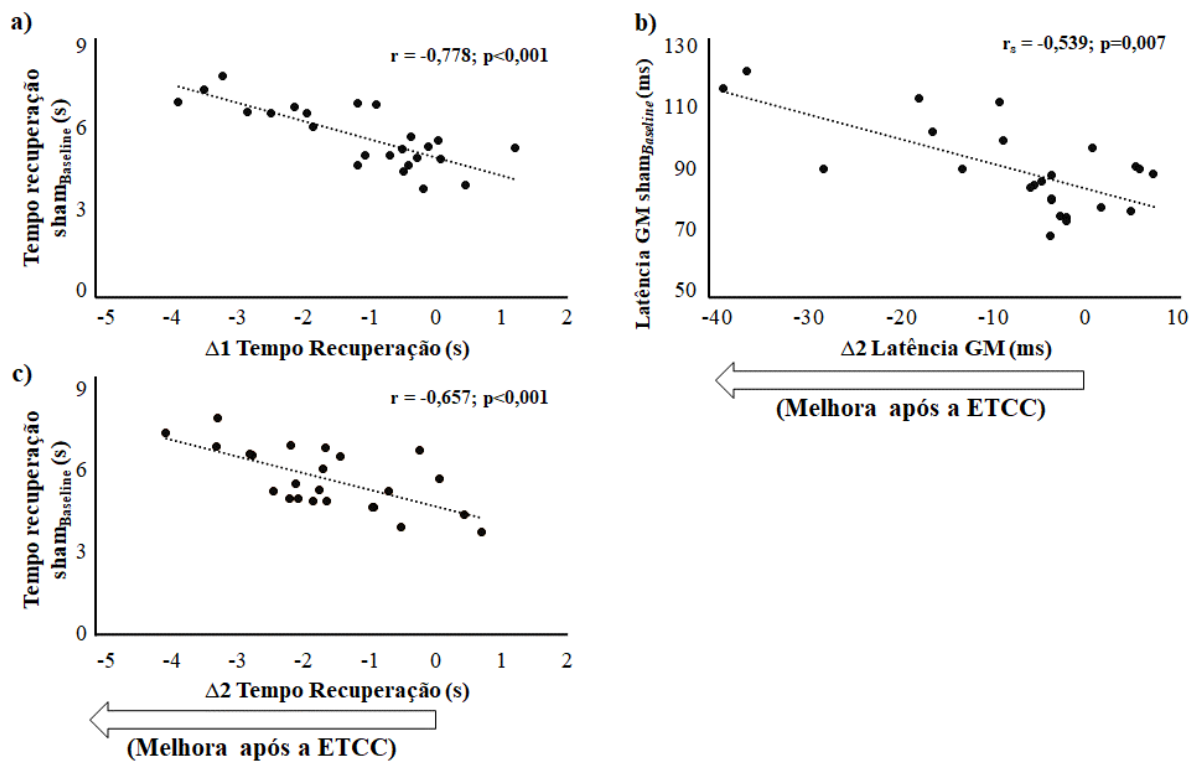
* Indica diferença significativa entre as condições de estimulação; t indica tendência de diferença entre as condições de estimulação. Nota: figura adaptada do artigo publicado proveniente desse estudo. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1545968320962513>.

2.3.6 Parâmetros relacionados com a mudança na resposta postural induzida pela ETCC

O teste de correlação de Pearson indicou relação negativa moderada (melhora) entre o desempenho na condição *baseline* (*sham*) e a mudança na resposta postural induzida pela ETCC com 1 mA no tempo para recuperar o equilíbrio ($r = -0,778$; $p < 0,001$) (Figura 8a). Os testes de correlação de Spearman e Pearson, respectivamente, indicaram relação entre o desempenho na condição *baseline* (*sham*) e a mudança na resposta postural induzida pela ETCC com 2 mA na latência do GM ($r_s = -0,539$; $p = 0,007$) (Figura 8b) e no tempo para recuperar o equilíbrio ($r = -0,657$; $p < 0,001$) (Figura 8c). Não houve correlação significativa entre o desempenho na

condição *baseline* (*sham*) e a mudança na resposta postural induzida pela ETCC com 1 mA na latência do BF (Tabela 6). Além disso, não houve correlação significativa entre a mudança na resposta postural induzida pela ETCC com as características demográficas, clínicas e cognitivas dos pacientes com DP (Tabela 6).

Figura 8 - Correlação significativa entre o desempenho do controle postural no *baseline* e a mudança na resposta postural induzida pela ETCC no $\Delta 1$ do tempo de recuperação (a) e no $\Delta 2$ da latência do GM (b) e do tempo de recuperação (c).



$\Delta 1 = 1 \text{ mA} - \text{sham}$; $\Delta 2 = 2 \text{ mA} - \text{sham}$. Nota: figura adaptada do artigo publicado proveniente desse estudo. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.11.012>.

Tabela 6 - Correlação entre a mudança na resposta postural induzida pela ETCC e as variáveis demográficas, clínicas, cognitivas e desempenho no controle postural no *baseline (sham)*.

Variáveis	$\Delta 2$ latência GM	$\Delta 1$ latência BF	$\Delta 1$ Tempo Rec.	$\Delta 2$ Tempo Rec.
Idade (anos)	$r_s=0,047$; $p=0,83$	$r=-0,031$; $p=0,89$	$r=0,030$; $p=0,89$	$r=0,239$; $p=0,26$
Peso (Kg)	$r_s=0,271$; $p=0,20$	$r=-0,098$; $p=0,66$	$r=0,395$; $p=0,06$	$r=0,244$; $p=0,25$
Estatura (cm)	$r_s=0,043$; $p=0,84$	$r=-0,353$; $p=0,098$	$r=0,242$; $p=0,25$	$r=0,116$; $p=0,59$
MDS-UPDRS III (pts)	$r_s=0,253$; $p=0,23$	$r_s=0,003$; $p=1,00$	$r_s=-0,021$; $p=0,92$	$r_s=0,031$; $p=0,88$
MEEM (pts)	$r_s=-0,157$; $p=0,46$	$r_s=-0,132$; $p=0,55$	$r_s=0,277$; $p=0,19$	$r_s=-0,096$; $p=0,66$
Tempo DP (anos)	$r_s=-0,125$; $p=0,56$	$r_s=-0,307$; $p=0,15$	$r_s=-0,285$; $p=0,18$	$r_s=-0,269$; $p=0,20$
LEDD (mg/dia)	$r_s=-0,195$; $p=0,36$	$r=-0,068$; $p=0,76$	$r=-0,204$; $p=0,34$	$r=-0,349$; $p=0,09$
Latência BF sham (ms)	---	$r=0,293$; $p=0,17$	---	---

MDS-UPDRS = *Movement Disorders Society – Unified Parkinson's disease Rating Scale* parte motora; MEEM = Mini Exame do Estado Mental; LEDD = *Levodopa Equivalent Daily Dose*; $\Delta 1$ = 1 mA – *sham*; $\Delta 2$ = 2 mA – *sham*; Rec = recuperação; GM = gastrocnêmio medial; BF = Bíceps femoral. Nota: figura adaptada do artigo publicado proveniente desse estudo. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.11.012>.

2.4 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivos: i) analisar o efeito de uma sessão com diferentes intensidades (1 e 2 mA) da ETCC anódica sobre o M1 nos ajustes posturais durante a habituação de pacientes com DP em situações com perturbação externa; e ii) investigar se o desempenho do controle postural no *baseline* (determinado pelo valor na condição *sham*) e as características clínicas e cognitivas estão associadas às mudanças nas respostas posturais induzidas pela ETCC. De maneira esperada, uma sessão de ETCC ativa no M1 foi capaz de melhorar as respostas posturais de pacientes com DP, sendo observada pela diminuição do tempo de latência dos músculos BF (1 mA) e GM (2 mA) e pela diminuição do tempo para recuperar o equilíbrio (1 e 2 mA). É possível sugerir que a intensidade de 2 mA foi mais eficiente pelas alterações positivas na latência do GM (diminuição do tempo), importante para a estratégia de tornozelo utilizada na resposta após perturbação com baixas magnitudes (HORAK; HENRY; SHUMWAY-COOK, 1997; NONNEKES et al., 2014), e no tempo para recuperar o equilíbrio que pode ser relacionada com a ocorrência de quedas nessa população (BERETTA et al., 2017). Ainda de maneira esperada, a ETCC ativa (2 mA) foi capaz de diminuir a atividade do córtex pré-frontal nos ajustes reativos, o que sugere redução na participação da via indireta para o controle das respostas posturais após perturbação. Porém, de maneira inesperada, a ETCC ativa no M1 não foi capaz de promover a habituação das respostas posturais à perturbação externa em menos tentativas e não houve aumento na atividade do córtex pré-frontal nos ajustes preditivos, o que poderia indicar maior planejamento para a resposta postural. Em relação aos segundo objetivo, as hipóteses foram confirmadas, sendo que o desempenho do controle postural antes da ETCC, mas não as características clínicas/cognitivas, foram moderadamente associadas com as mudanças nas respostas posturais induzidas pela ETCC, principalmente com intensidade de 2 mA.

Uma sessão de ETCC anódica parece ser capaz de melhorar as respostas posturais de pacientes com DP. Estudos recentes vêm destacando que a ETCC parece ser uma técnica promissora para o controle postural em diferentes idades e condições motoras (DE MOURA et al., 2019; KANG et al., 2019; LATTARI et al., 2017; NONNEKES et al., 2014). Porém, os estudos apresentaram protocolos com diferentes intensidades e duração da estimulação e posicionamento dos eletrodos, o que dificulta o desenvolvimento de protocolos específicos com essa técnica (DE MOURA et al., 2019; TAHTIS; KASKI, 2017). O presente estudo sugere efeito positivo da ETCC anódica no córtex M1 em pacientes com DP, principalmente com intensidade de 2 mA, pela diminuição da permanência em situação instável após a perturbação, diminuição da latência do músculo GM e diminuição da atividade do córtex pré-frontal nos

ajustes reativos. Essas mudanças podem ser explicadas por dois mecanismos que não são mutuamente exclusivos.

Primeiramente, a ETCC aplicada sobre o M1 tem demonstrado melhora na integração sensorio-motora (WANG et al., 2015), que é essencial para o controle postural (CARPENTER; BLOEM, 2011; JACOBS; HORAK, 2006). Os inputs sensoriais decorrentes da perturbação externa são enviados as estruturas do tronco encefálico, tálamo e a estruturas do córtex cerebral para a integração e processamento dessas informações (TAKAKUSAKI, 2017). Porém, pacientes com DP demonstram baixo “ruído” do sinal sensorial nessas estruturas diminuído, o que dificulta o uso dessas informações no planejamento e a programação de respostas posturais adequadas, principalmente em perturbações de baixa intensidade (FELLER; PETERKA; HORAK, 2019). Um estudo prévio indicou que a ETCC pode modular a percepção das informações somatossensoriais (WANG et al., 2015). Além disso, a ETCC anódica sobre o M1 parece aumentar a atividade do córtex somatossensorial, da área motora suplementar e do núcleo caudado após estimulação periférica realizada pela pressão na sola dos pés (WANG et al., 2015). Essas regiões estão envolvidas na integração e na interpretação dos sinais somatossensoriais e, conseqüentemente, com o controle postural devido a dependência das informações somatossensoriais para manter o equilíbrio (MIERAU; HULSDUNKER; STRUDER, 2015; TAKAKUSAKI, 2017; WANG et al., 2015). Dessa forma, a ETCC anódica no M1 parece contribuir para a percepção e integração das informações sensoriais, possivelmente pelo aumento do “ruído” desse sinal (no caso desse estudo provenientes da perturbação). Essa melhora pode ajudar na velocidade da liberação dos programas motores das vias córticoespinhal, o que poderia melhorar a latência do GM observada no presente estudo e em estudo prévio com adultos jovens (NONNEKES et al., 2014).

Outro mecanismo que poderia explicar essa melhora é devido a ETCC aplicada no M1 ter reduzido o envolvimento da via indireta do controle postural, como observada pela diminuição da atividade do córtex pré-frontal (HEROLD et al., 2017; NITSCHKE; PAULUS, 2000; NONNEKES et al., 2014). Essa via indireta de controle envolve a participação de estruturas corticais como a área motora suplementar e o córtex pré-frontal e é ativada quando mecanismos compensatórios são necessários (HEROLD et al., 2017). Dessa forma, a ETCC pode ter aumentado o fluxo sanguíneo e quantidade de oxigênio disponível em áreas subcorticais e corticais envolvidas com a via direta do controle do movimento (controle do movimento mais automático e conta com a participação do M1) (HEROLD et al., 2017; LANG et al., 2005; VITÓRIO et al., 2019; ZHENG; ALSOP; SCHLAUG, 2011). A facilitação das estruturas subcorticais e de estruturas da via direta após a ETCC pode ser explicada pela

mudança no drive córtico-reticular e pela mudança direta na excitabilidade dessas estruturas (BOLZONI; PETTERSSON; JANKOWSKA, 2013; NONNEKES et al., 2014; WAGNER et al., 2007). A formação reticular ponto-medular e o núcleo pedúnculo pontino são estruturas envolvidas na preparação e geração das respostas posturais em situações com perturbação externa, que são alteradas na DP, e podem sofrer mudanças pela estimulação no M1 (NONNEKES et al., 2014). Mudanças no funcionamento dessas estruturas e vias podem ter ocorrido principalmente quando aplicada a corrente mais intensa (2 mA) (NONNEKES et al., 2014). Estudos anteriores sugerem que a estimulação com 2 mA parece ser mais eficiente em aumentar a excitabilidade motora em comparação a 1 mA devido à mudanças neurofisiológicas mais robustas (FARNAD et al., 2021; MURRAY et al., 2015; NITSCHKE; PAULUS, 2000). Isso pode estar associado à taxas de disparos de membranas aumentadas, alterações prolongadas no potencial de membrana e diminuição da atividade interneural inibitória (MURRAY et al., 2015; NITSCHKE et al., 2003, 2005; NITSCHKE; PAULUS, 2000; STAGG et al., 2009). Além disso, cabe destacar que as mudanças induzidas pela ETCC, principalmente com intensidade de 2 mA, nas respostas posturais foram associadas com o desempenho do controle postural antes da ETCC.

Os pacientes com pior desempenho no controle postural (maior latência do GM e tempo para recuperar o equilíbrio) foram mais beneficiados pela ETCC provavelmente devido à maior possibilidade para mudança (DAGAN et al., 2018; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; MIZUGUCHI; KATAYAMA; KANOSUE, 2018). Estes resultados corroboram com estudos prévios que evidenciaram que indivíduos com pior desempenho motor apresentam melhoras maiores após a ETCC (LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; MIZUGUCHI; KATAYAMA; KANOSUE, 2018). A correlação com o desempenho no período *baseline* também foi observada em pacientes com DP, sendo que os pacientes com severidade maior do *freezing of gait* foram mais beneficiados por uma sessão de ETCC em multiáreas (DAGAN et al., 2018). Porém, as características clínicas/cognitivas parecem não ser associadas com as mudanças induzidas pela ETCC nas respostas posturais em situação com perturbação externa. Estes resultados corroboram com o estudo de Fregni e colaboradores (2006) que demonstraram que as melhoras nos sintomas motores da DP após uma sessão da ETCC anódica não foram relacionadas com o estágio e a duração da doença. Dessa forma, pacientes com DP em diferentes níveis/severidade da doença parecem responder de maneira semelhante à ETCC (FREGNI et al., 2006). Embora mais estudos sobre esse tema sejam necessários para o desenvolvimento de orientações específicas para o uso da ETCC como terapia complementar para a reabilitação de pacientes

com DP, o déficit no controle postural antes da estimulação parece ser um fator importante para identificar os indivíduos que podem, provavelmente, responder mais à ETCC.

Apesar de efeitos positivos nas respostas posturais de pacientes com DP, de maneira inesperada, a ETCC parece não ser capaz de promover habituação à perturbação externa em menos tentativas. Porém, nossos resultados evidenciam que pacientes com DP alteraram as respostas posturais após a primeira tentativa e adaptaram essas respostas. Esse comportamento foi demonstrado pelos efeitos principais de tentativa como observados na magnitude da atividade do GM nos ajustes preditivos (tentativas 5 e 4, respectivamente) e na amplitude do CoP nos ajustes reativos (tentativas 3 e 2, respectivamente). Uma possível explicação é devido aos efeitos da ETCC nos ajustes posturais terem sido observados na latência muscular (parâmetro temporal das respostas) (NONNEKES et al., 2014), sendo que esse parâmetro parece não ser muito responsivo à mudanças durante o processo de habituação à perturbação externa (BERETTA, 2017; BERETTA et al., 2021b; BLOEM et al., 1998; NANHOE-MAHABIER et al., 2012; VISSER et al., 2010; WELCH; TING, 2014). Outra explicação é devido ao efeito da ETCC nas respostas posturais estar presente desde a primeira tentativa. Estudos anteriores sugeriram que a habilidade de alterar as respostas posturais em pacientes com DP é devido eles demonstrarem respostas exacerbadas nas primeiras tentativas, o que permite potencial maior para mudanças nas respostas seguintes (BERETTA et al., 2021b; BLOEM et al., 1998). Dessa forma, o efeito da ETCC nas vias corticais e subcorticais poderia melhorar as repostas posturais desde as primeiras tentativas diminuindo o espaço para melhorias adicionais. Ainda de maneira inesperada, a atividade do córtex pré-frontal nos ajustes preditivos e reativos não foi alterada entre as tentativas. O estudo de Payne et al. (2019) indicou que a velocidade da taxa de mudança da atividade muscular e da atividade cortical durante a repetição das perturbações não é a mesma. Os autores sugerem que essas mudanças não correm no mesmo momento (PAYNE; HAJCAK; TING, 2019) e são desassociadas, o que poderia explicar a habituação à perturbação demonstrada pelos parâmetros do CoP e EMG mesmo com a falta de mudança da atividade cortical observada neste estudo.

Uma limitação do presente estudo é a falta de análise do comportamento do córtex motor e da conectividade funcional de áreas corticais, que poderiam confirmar nossa hipótese sobre o maior envolvimento da via direta de controle após a ETCC anódica. Porém, a diminuição da atividade do córtex pré-frontal inferida de maneira indireta pelo fNIRS nos ajustes reativos sugere esse comportamento devido ao seu envolvimento no controle postural. Além disso, a capacidade da ETCC em alterar a excitabilidade cortical é bem estabelecida (MURRAY et al., 2015; NITSCHKE et al., 2002, 2005; NITSCHKE; PAULUS, 2001; SHEKHAWAT; STINEAR;

SEARCHFIELD, 2013). Ainda, não foi controlado no presente estudo por quanto tempo os efeitos da ETCC permaneceram nas respostas posturais. Portanto, estudos futuros devem considerar as análises da atividade e da excitabilidade do córtex motor e por quanto tempo os efeitos da ETCC permanecem no controle postural. Além disso, o desempenho do controle postural no período *baseline* foi determinado pelos valores nos parâmetros neuromusculares e comportamentais (CoP) na condição *sham* (placebo). Devido ao primeiro objetivo do estudo buscar analisar os efeitos da ETCC na habituação das respostas posturais, não foi possível realizar um período pré estimulação para cada condição pois influenciaria na habituação à perturbação. Dessa forma, sugere-se que estudos futuros que busquem analisar os fatores relacionadas com as mudanças induzidas por uma sessão de ETCC nas respostas posturais, realizem uma avaliação pré estimulação, evitando possíveis flutuações motoras dos pacientes.

2.5 CONCLUSÃO

Uma sessão de ETCC anódica no M1 é capaz de alterar de maneira positiva o controle postural de pacientes com DP em situações com perturbação externa. Essa alteração foi observada principalmente após estimulação com 2 mA pela diminuição da latência do GM, pela permanência em menor tempo em posição instável e pela diminuição atividade do córtex pré-frontal nos ajustes reativos. Porém, apesar de mudanças positivas no controle postural, a ETCC foi ineficiente para a habituação à perturbação em menos tentativas. As mudanças nas respostas posturais induzidas pela ETCC estão associadas com o desempenho no controle postural antes da estimulação, mas não com as características clínicas/cognitivas dos pacientes com DP. Pacientes com pior desempenho nas respostas posturais parecem ser mais beneficiados pela ETCC.

3. ESTUDO 2: efetividade de oito sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua nos ajustes posturais de pacientes com doença de Parkinson em situações com perturbação externa: ensaio clínico randomizado

3.1 REVISÃO DA LITERATURA

Pacientes com DP demonstram maior risco de quedas em situações com perturbações externas devido às respostas posturais inadequadas (VISSER et al., 2008), sendo que a ocorrência de quedas pode ser de duas a três vezes maior do que em idosos neurologicamente sadios (BLOEM et al., 2004; PICKERING et al., 2007). Aproximadamente 30% dos idosos neurologicamente sadios apresentam pelo menos uma queda no período de um ano, enquanto que na DP este número pode chegar a 70% (SHEN; WONG-YU; MAK, 2016; WOOD et al., 2002). Ainda, dos pacientes com DP que já sofreram quedas, ~50% reporta a recorrência das mesmas (WOOD et al., 2002). A ocorrência de quedas pode levar à diminuição da capacidade de realizar as atividades da vida diária e da independência do indivíduo (SCHONEBURG et al., 2013) e é a terceira maior causa de hospitalização em pacientes com DP, atrás apenas de infecções e piora dos sintomas motores (OKUNOYE et al., 2020). Além disso, podem ser gastos aproximadamente 19 bilhões de dólares anuais com complicações decorrentes das quedas (STEVENS et al., 2006). As causas mais comuns das quedas em pacientes com DP são tropeços (BLOEM et al., 2004; STOLZE et al., 2004) e comprometimentos no controle postural (BENATRU; VAUGOYEAU; AZULAY, 2008; BLOEM et al., 2001; CROUSE et al., 2016; MORACA et al., 2021).

O controle postural parece ser pouco responsivo ao tratamento medicamentoso (CURTZE et al., 2015; MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b). Especificamente para os ajustes reativos, os efeitos do medicamento parecem ser controversos (HORAK; DIENER; NASHNER, 1989; HORAK; FRANK; NUTT, 1996; PARK; KANG; HORAK, 2015; PETERSON; HORAK, 2016b). O medicamento parece melhorar as respostas posturais protetivas que necessitam da realização do passo, sendo essa resposta importante para evitar uma queda para trás (PETERSON; HORAK, 2016b) e reduz a bradicinesia e a coativação muscular nos pacientes com DP (MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b). Porém, outros estudos evidenciaram que o uso do medicamento parece não contribuir para as respostas posturais em pacientes com DP (CHONG; HORAK; WOOLLACOTT, 2000; MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b), podendo ser evidenciadas respostas mais fracas e lentas e dificuldade em alterar as respostas posturais em situações com perturbação externa (HORAK; DIENER; NASHNER,

1989; HORAK; FRANK; NUTT, 1996; MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b; PARK; KANG; HORAK, 2015). Ainda, o medicamento pode estar relacionado ao aumento na ocorrência de quedas nessa população (MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b). O maior número de quedas no estado ON pode ser devido ao medicamento diminuir a bradicinesia e a rigidez e não contribuir com a magnitude da resposta postural, o que permite ao paciente se movimentar mais rápido pelo espaço sem o controle do equilíbrio adequado (MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b).

A partir desse contexto, a ETCC vem sendo explorada e vem se destacando como intervenção complementar em pacientes com DP (BROEDER et al., 2015; FREGNI et al., 2021; LIU et al., 2021; MADRID; BENNINGER, 2021; ORRÙ et al., 2019). Estudos sugerem que a ETCC anódica, semelhante aos efeitos da estimulação magnética transcraniana, pode causar aumento da liberação de dopamina em pacientes com DP (BENNINGER et al., 2010; STRAFELLA et al., 2005), o que parece estar relacionado com a melhora das funções motoras de maneira aguda (FREGNI et al., 2006). A persistência dessas modulações implica em mudanças estruturais e funcionais das sinapses, que é um mecanismo de plasticidade (BENNINGER et al., 2010; BENNINGER; HALLETT, 2015; YAVARI et al., 2018), sendo esta dependente de dopamina (NITSCHKE et al., 2006). Especificamente em distúrbios neurológicos que apresentam déficits assimétricos no cérebro como a DP e o acidente vascular encefálico (AGIUS ANASTASI et al., 2017; BRUNONI et al., 2012; COSENTINO et al., 2017), a ETCC parece melhorar o equilíbrio nas vias neurais entre os hemisférios que estão alteradas (desequilibradas) (COSENTINO et al., 2017; FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2007), influenciando na reorganização de circuitos motores (WARD, 2011).

A ETCC aguda tem demonstrado ser capaz de promover melhora nos sinais e sintomas da DP (BERETTA et al., 2020b; BROEDER et al., 2015; GOODWILL et al., 2017; MORYA et al., 2019; ORRÙ et al., 2019; VITÓRIO et al., 2019), porém, seus efeitos parecem ser limitados a um curto período de tempo. O estudo de Nitsche e Paulus (2000) indicou que uma sessão de estimulação com ETCC anódica (3-5 minutos) já é capaz de promover aumento na excitabilidade cortical. Porém, é possível destacar que a estimulação por três, quatro e cinco minutos resulta em excitabilidade cortical aumentada por um período de um, dois e três minutos, respectivamente. Nitsche e Paulus (2001) indicaram que uma única sessão com estimulação anódica aplicada no córtex motor de cinco e sete minutos proporciona o aumento da excitabilidade cortical por aproximadamente cinco minutos. Além disso, uma sessão de 11 a 20 minutos é capaz de promover efeito prolongado de 60 até 120 minutos após o final da estimulação (BATSIKADZE et al., 2013; FARNAD et al., 2021; NITSCHKE; PAULUS, 2001).

Porém, apesar deste aumento, estas alterações após uma única sessão de estimulação são limitadas temporalmente.

Intervenções crônicas (múltiplas sessões com ETCC) demonstram efeitos positivos por um período de um mês (BENNINGER et al., 2010; BERETTA et al., 2020b; COSTA-RIBEIRO et al., 2016; DORUK et al., 2014; YOTNUENGUNIT et al., 2018). Estes efeitos positivos parecem ser independentes da realização das sessões em dias consecutivos (BENNINGER et al., 2010; DORUK et al., 2014; HO et al., 2016; YOTNUENGUNIT et al., 2018), o que sugere que a quantidade de dias/sessões em que o indivíduo é exposto a estimulação parece ser mais importante para os efeitos da ETCC. A repetição da ETCC por um período de cinco dias consecutivos, aplicada no córtex motor (eletrodo de 35 cm²) com intensidade de 2 mA durante 20 minutos, foi capaz de promover aumento cumulativo na excitabilidade cortical em adultos jovens (HO et al., 2016). Na DP, os pacientes que realizaram a ETCC anódica por 10 dias não consecutivos combinado com treino de dicas visuais no andar permaneceram com a excitabilidade cortical aumentada por um período de um mês após o término da intervenção (COSTA-RIBEIRO et al., 2016). Além disso, as intervenções com múltiplas sessões de ETCC demonstraram ser benéficas para as funções cognitivas, para os aspectos motores e para a qualidade de vida destes pacientes (BENNINGER et al., 2010; BERETTA et al., 2020b; DORUK et al., 2014; HADOUSH et al., 2018; MANENTI et al., 2016; YOTNUENGUNIT et al., 2018). Dez sessões, em dias não consecutivos, com ETCC aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral melhorou o desempenho nas funções executivas de pacientes com DP após um *follow-up* de um mês (DORUK et al., 2014). Em relação aos aspectos motores, o estudo de Benninger e colaboradores (2010) analisou o efeito de oito sessões, em dias não consecutivos, e evidenciou diminuição no tempo de realização do andar entre as sessões e melhora na bradicinesia logo após o período de intervenção. Além disso, estas melhoras parecem ser mantidas por um período longo de tempo, aproximadamente de um mês (BENNINGER et al., 2010). Ainda, cabe ressaltar que esse estudo aplicou a ETCC com duração de 20 minutos e intensidade de 2 mA nos córtices M1 e pré-frontal em dias alternados. Yotnuengnit *et al.* (2018) demonstraram que seis sessões, em dias não consecutivos, com aplicação da ETCC (duração de 30 minutos e intensidade de 2 mA) foram capazes de melhorar os parâmetros do andar (aumentar a velocidade e o comprimento do passo) e a severidade motora da DP (diminuir o escore da UPDRS motora). Estes efeitos positivos foram observados por pelo menos um mês após o término da intervenção com a ETCC.

Especificamente para o controle postural, os efeitos positivos da ETCC foram evidenciados em populações saudáveis e em indivíduos com desordens neurológicas (DE

MOURA et al., 2019; LAZZARI et al., 2017; SAEYS et al., 2015). A revisão sistemática e meta-análise de De Moura e colaboradores (2019) indicou que a ETCC foi capaz de diminuir o deslocamento mediolateral e da área do deslocamento do CoP após a estimulação do M1. Porém, há resultados controversos em relação aos benefícios da repetição da ETCC no equilíbrio de pacientes com DP. O estudo de Hadoush *et al.* (2018) evidenciou que 10 sessões de ETCC aplicada bilateralmente no M1 e no córtex pré-frontal dorsolateral com intensidade de 1 mA e duração de 20 minutos foram capazes de melhorar o equilíbrio e diminuir o medo de quedas em pacientes com DP. Esses benefícios foram observados pelo aumento na pontuação da escala de equilíbrio de Berg e na diminuição na pontuação do *Falls Efficacy Scale International*. Já Forogh e colaboradores (2018) demonstraram que oito sessões de estimulação no córtex pré-frontal dorsolateral com intensidade de 0,6 mA e duração de 20 minutos não tiveram efeitos superiores à estimulação *sham* (placebo) para o equilíbrio nessa população. Assim, mais estudos são necessários para avançar o conhecimento sobre os efeitos de uma intervenção com múltiplas sessões de ETCC no controle postural em pacientes com DP e a duração desses efeitos, principalmente quando analisadas medidas objetivas, como o comportamento do CoP e parâmetros neuromusculares. Ainda, em nosso conhecimento, até o momento não foram encontrados estudos que analisaram os efeitos de uma intervenção com múltiplas sessões de ETCC no controle postural de pacientes com DP em situações com perturbações externas (BERETTA et al., 2020b; LIU et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2022). Além disso, pouco se sabe sobre as características dos participantes e dos protocolos de estimulação que podem interferir nas resposta à ETCC, principalmente em intervenções com múltiplas sessões (ALBIZU et al., 2020; BERETTA et al., 2021a; DAGAN et al., 2018; FREGNI et al., 2006; MANOR et al., 2021). Este conhecimento é importante para determinar fatores que podem otimizar o uso da ETCC como terapia complementar na DP (VITÓRIO et al., 2019).

3.1.1 Objetivos e Hipóteses

O objetivo deste estudo foi analisar a efetividade de oito sessões com ETCC anódica no M1 nos ajustes posturais em pacientes com DP em situações com perturbação externa. Além disso, de maneira semelhante ao Estudo 1, o presente estudo teve como objetivo investigar se as possíveis mudanças nas respostas posturais induzidas pela ETCC estão associadas com o nível de desempenho no controle postural antes do início das sessões de ETCC e com as características clínicas/cognitivas. As hipóteses deste estudo são que múltiplas sessões de

ETCC anódica sobre o M1 sejam capazes de alterar de maneira positiva os ajustes posturais após o término das oito sessões e que esses efeitos permaneçam por um período de um mês após a intervenção (BENNINGER et al., 2010; BERETTA et al., 2020b; COSTA-RIBEIRO et al., 2016; YOTNUENGKIT et al., 2018). Os benefícios são esperados principalmente na latência do músculo GM e na amplitude do CoP (desfechos primários). Ainda, espera-se que as múltiplas sessões diminuam a oscilação do CoP, diminuam os valores dos demais parâmetros temporais e de amplitude da EMG, aumente a atividade do córtex pré-frontal nos ajustes preditivo e diminua nos ajustes reativo (desfechos secundários) (BERETTA et al., 2020a; DE MOURA et al., 2019; KASKI et al., 2014; ORRÙ et al., 2019). Por fim, espera-se que os pacientes com DP com pior desempenho no controle postural apresentem benefícios maiores após as oito sessões de ETCC devido à maior possibilidade de melhora (BERETTA et al., 2021a; DAGAN et al., 2018; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; MIZUGUCHI; KATAYAMA; KANOSUE, 2018) e que características clínicas/cognitivas não estejam associadas com estas mudanças (BERETTA et al., 2021a; FREGNI et al., 2006).

3.2 MATERIAIS E MÉTODO

Todos os procedimentos experimentais desse ensaio clínico com dois braços paralelos, randomizado, duplo cego e *sham*-controlado foram realizados nas dependências do Laboratório de Estudos da Postura e da Locomoção (LEPLO), Departamento de Educação Física da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Rio Claro. O registro foi realizado retrospectivamente no sistema de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) em www.ensaiosclinicos.gov.br (ID: RBR-3kc2gd).

3.2.1 Participantes

A análise (a priori) no software G*Power realizada com base nos resultados do Estudo 1 indicou que um tamanho total da amostra com pelo menos 18 participantes é necessário para alcançar 80% do poder usando a ANOVA *two-way* com medidas repetidas ($\alpha < 0,05$). O resultado utilizado para o cálculo amostral foi o evidenciado na latência do músculo GM ($F_{2,46} = 3,872$; $p = 0,028$; $\eta_p^2 = 0,144$). Além dos 18 participantes indicados no cálculo amostral, mais seis pacientes com DP foram recrutados considerando 30% de perda amostral. Dessa forma, 24 pacientes com DP, participantes do PROPARKI, foram convidados a participar do Estudo 2. Cabe destacar que os pacientes com DP eram fisicamente ativos devido ao envolvimento nas atividades do PROPARKI.

Os critérios de inclusão e exclusão foram semelhantes aos adotados no Estudo 1. Além disso, foram excluídos da análise os indivíduos que não completaram as oito sessões da ETCC ou as avaliações do controle postural nos três momentos (pré, pós e *follow-up*). Dos 24 pacientes com DP recrutados, dois foram excluídos antes da distribuição dos grupos, sendo um por desistência e outro por presença de marcapasso cardíaco (Figura 8). Dessa forma, 22 pacientes com DP foram distribuídos de maneira randômica em dois grupos, sendo 11 no grupo que recebeu as sessões de ETCC ativa (a-ETCC) e 11 de ETCC *sham* (grupo controle – s-ETCC). A distribuição da alocação dos pacientes nos grupos foi realizado por um membro da equipe que não participou das avaliações clínicas e do controle postural. A alocação foi realizada de maneira aleatória por meio de papéis com os nomes dos grupos. Houve a perda amostral de um participante do grupo a-ETCC e um do s-ETCC devido a descontinuidade na respectiva intervenção devido a pandemia da COVID-19 (Figura 9). Os pacientes que foram alocados no grupo s-ETCC poderão receber a ETCC ativa após o término do estudo caso seja de interesse do mesmo.

3.2.2 Delineamento Experimental

Os participantes foram convidados a retornar no LEPLO durante 10 dias para a realização do protocolo experimental desse estudo (avaliações e sessões de ETCC – Figura 10). A realização das avaliações e da intervenção do Estudo 2 foram realizadas após pelo menos oito meses do término das avaliações do Estudo 1. O desenho experimental foi pensado desta forma buscando evitar ao máximo as possíveis interferências das repetições das tentativas e dos possíveis efeitos da ETCC Estudo 1 nos resultados deste estudo. Para garantir o caráter duplo-cego, o pesquisador principal foi responsável pela aplicação das sessões de ETCC e outros membros da equipe foram responsáveis pelas avaliações. Após cada sessão foi realizado o questionário sobre as sensações e os possíveis desconfortos da ETCC, e no final da intervenção, o participante foi indagado sobre a percepção do tipo de estimulação (ativa x *sham*) (ANTAL et al., 2017; BRUNONI et al., 2011; TANG; HAMMOND; BADCOCK, 2016).

As sessões foram distribuídas da seguinte forma: antes da sessão de ETCC no dia 1, o controle postural e a avaliação clínica dos pacientes com DP foram realizadas (avaliação pré), após isso, do dia 2 ao dia 8 foram realizadas as demais sessões de ETCC. No dia 9 foi realizada a avaliação do controle postural no momento pós (após 48 horas do término da 8ª sessão). Aproximadamente um mês após o dia 9 (dia 10) (de 21 a 30 dias após o término das sessões com a ETCC), foi realizada a avaliação *Follow-up* para análise da possível permanência ou não dos efeitos da ETCC nos ajustes posturais (BENNINGER et al., 2010; YOTNUENGKIT et al., 2018).

Figura 9 - Fluxograma do estudo demonstrando o número de participantes envolvidos nas etapas de recrutamento, alocação e análise dos dados.

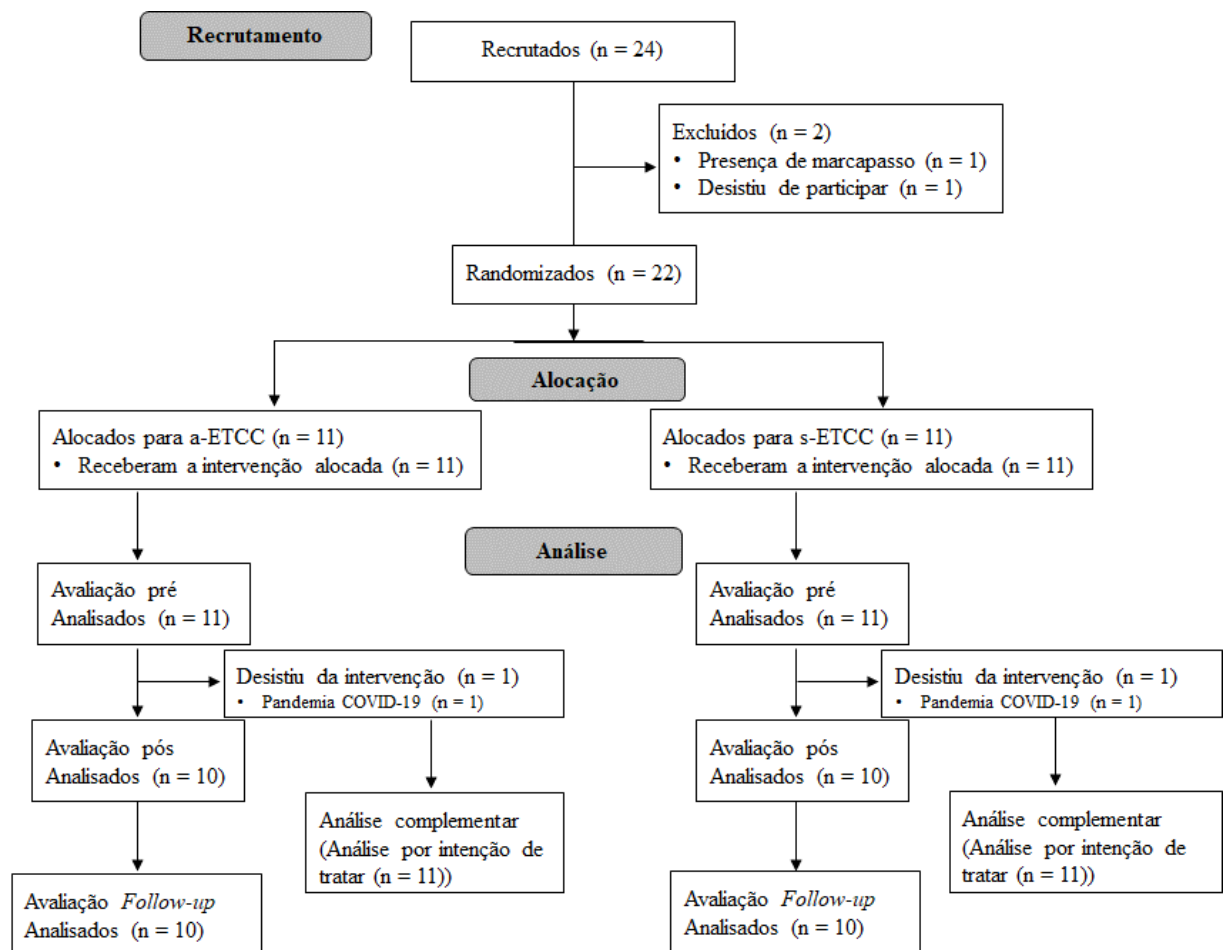


Figura 10 - Protocolo experimental com os dias das sessões com aplicação da ETCC e avaliações do controle postural.

Primeira semana			Segunda semana		
Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6
Avaliação pré + ETCC	ETCC	ETCC	ETCC	ETCC	ETCC
Terceira semana			~1 mês após		
Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10		
ETCC	ETCC	Avaliação pós	Avaliação follow-up		

3.2.3 Avaliações clínicas, cognitivas e do controle postural

Nos momentos pré, pós e *follow-up* foram realizadas as avaliações do controle postural. O protocolo das avaliações foi o mesmo estabelecido no Estudo 1 (descritos na seção 2.2.5) para todos os momentos do Estudo 2. Além disso, no momento pré foram realizadas, por um avaliador experiente, as avaliações clínicas e cognitivas por meio das escalas consideradas padrão ouro para a DP. As avaliações clínicas e cognitivas foram realizadas para a caracterização de ambos os grupos. Para identificar o grau de acometimento motor da DP e para o rastreio da condição cognitiva foram aplicadas a MDS-UPDRS parte III (GOETZ *et al.*, 2008) e o MEEM (BRUCKI *et al.*, 2003), respectivamente. Além disso, foi determinada a LEDD como proposto por Tomlinson e colaboradores (2010).

3.2.4 Análise dos dados

Nesse estudo, foram utilizados os mesmos equipamentos e foram analisados os mesmos parâmetros da EMG e da atividade cortical descritos no Estudo 1. As variáveis de desfecho primário consideradas no presente estudo foram a latência do GM e a amplitude do CoP como medidas neuromusculares e comportamentais, respectivamente. As demais variáveis eletromiográficas e do CoP e a atividade do córtex pré-frontal foram consideradas como variáveis de desfecho secundário. Porém, nesse estudo não foi possível utilizar o sistema optoeletrônico (OPTOTRAK Certus, 200 Hz) para a sincronização do CoP com o início da perturbação no presente estudo. Dessa forma, devido à falta de sincronização, os janelamentos e variáveis do CoP foram determinados pelo início da atividade do CoP relacionado à perturbação (BERETTA *et al.*, 2019). O início da atividade do CoP relacionado à perturbação foi determinado por um algoritmo semiautomático pelo primeiro ponto em que o valor da atividade do CoP foi maior que a média + três desvios padrão do período *baseline*. O *baseline* do início da atividade do CoP foi considerado por um período de 1000 ms a 1500 ms após o início da coleta de dados. Os mesmos tempos dos janelamentos preditivo e reativo e variáveis do Estudo 1 foram considerados na análise do CoP no Estudo 2.

3.2.5 Múltiplas sessões da ETCC

A ETCC foi aplicada em oito sessões em dias não consecutivos, sendo realizadas três sessões na primeira e segunda semana e duas sessões na terceira semana (Figura 10). Em todas

as sessões foram mantidas as mesmas intensidades e duração da ETCC, sendo a estimulação anódica aplicada no M1 durante 20 minutos, semelhante ao descrito no Estudo 1. A partir dos resultados obtidos nas variáveis de desfecho primário do Estudo 1 (latência do GM e amplitude do CoP), a intensidade de 2 mA foi utilizada para a intervenção com diversas sessões da ETCC. Esta intensidade foi determinada pelo efeito superior da ETCC com 2 mA na latência do GM.

3.2.6 Análise estatística

O nível de significância foi mantido em $p < 0,05$ para todas as análises e o programa SPSS 22.0 (SPSS, Inc.) foi utilizado para a análise estatística. A normalidade e homogeneidade das variâncias foram verificadas pelos testes de Shapiro-Wilk e de Levene, respectivamente. Métodos específicos de transformação foram empregados nas variáveis que não atingiram os pressupostos para distribuição normal (TABACHNICK; FIDELL, 2007). O tempo para o pico nos músculos BF e GM, a iEMG do VM, GM, TA ambos nos ajustes preditivos e reativos, a amplitude do CoP nos ajustes reativos e a concentração relativa de HbO₂ nos hemisférios não estimulado e estimulado nos ajustes reativos foram transformados por log10. Ainda, a concentração relativa de HbO₂ nos hemisférios não estimulado e estimulado nos ajustes preditivos foram transformados por log10 negativo. As demais variáveis apresentaram distribuição normal. Apesar da transformação para a análise estatística, as tabelas e figuras apresentam os valores não transformados destas variáveis. Os valores transformados são apresentados no Apêndice 4. Para os dados de caracterização da amostra foram utilizados o testes t de Student para amostras independentes para variáveis paramétricas, U de Mann Whitney para variáveis não-paramétricas (escalas e dados com distribuição não-normal) e o Qui-quadrado para a variável sexo. Os efeitos adversos da ETCC foram analisados por meio do teste U de Mann-Whitney. Para análise do efeito da intervenção com múltiplas sessões da ETCC nos ajustes posturais de pacientes com DP foram realizadas ANOVAs *two-way* com fator para grupo (a-ETCC x s-ETCC) e momento (pré x pós x *follow-up*) com medidas repetidas para o último fator. O teste de Mauchly's foi usado para conferir a esfericidade e quando necessário, a correção de Greenhouse-Geisser ou Huynh Feldt's foi adotada para os graus de liberdade. Testes *post hoc* de Bonferroni com níveis de significância ajustados foram utilizados quando interação e efeito principal de momento foram indicados na análise.

A média de resposta padronizada (MRP) foi calculada como tamanho do efeito quando interação entre os fatores foi indicada na análise. A MRP foi calculada pela divisão da média da mudança entre os períodos pós – pré (delta (Δ) 1) e *Follow-up* – pré (Δ 2) pelo desvio padrão

desta mudança (desvio padrão de cada Δ). Os valores do MRP foram interpretados como $\text{MRP} < 0,2$ = insignificante, MRP entre 0,2 e 0,5 = baixa responsividade, MRP entre 0,5 e 0,8 = responsividade moderada e $\text{MRP} > 0,8$ = excelente responsividade (HUSTED et al., 2000). Para analisar a correlação entre as variáveis clínicas/cognitivas e do nível de desempenho do controle postural no momento pré e a mudança na resposta postural induzida pelas oito sessões de ETCC foram aplicados os testes de correlação de Pearson e Spearman de acordo com a distribuição dos dados. A mudança na resposta postural induzida pela ETCC foi determinada pela diferença no desempenho do controle postural entre os momentos ($\Delta 1$ = pós – pré e $\Delta 2$ = *Follow-up* – pré). A análise de correlação foi feita apenas para as variáveis de resposta postural que apresentarem interação na ANOVA.

Além disso, análise estatística complementar foi realizada incluindo todos os pacientes distribuídos nos dois grupos por meio da análise por intenção de tratar (GUPTA, 2011). Esta análise foi feita para analisar a influência da perda amostral nos efeitos da ETCC obtidos no presente estudo. Para isso, os dados EMG, do CoP e da atividade cortical analisados no período pré dos pacientes que descontinuaram as sessões da ETCC (Figura 9) foram imputados nos momentos pós e *Follow-up*. Os valores estatísticos da análise por intenção de tratar são apresentados no Apêndice 5 (Figura A5.1 e Tabelas A5.1, A5.2 e A5.3).

3.3 RESULTADOS

Primeiramente são apresentados os dados de caracterização da amostra. Posteriormente, são apresentados os resultados em relação ao questionário adaptado sobre as sensações e desconfortos causados pela ETCC e a percepção dos indivíduos em relação às condições da estimulação (ativa ou *sham*). Após isso, são apresentados os resultados sobre os parâmetros temporais (EMG e CoP) e os parâmetros de amplitude da EMG e espaciais do CoP durante os ajustes preditivos e reativos. Além disso, são apresentados os resultados da análise atividade cortical (inferida de maneira indireta pela fNIRS) durante os ajustes posturais preditivo e reativo. As interações entre os fatores grupo e momento são apresentados em forma de figuras e os efeitos principais de grupo e de momento são apresentados em forma de tabelas. Por fim, são apresentados a correlação entre as variáveis clínicas/cognitivas e o desempenho no controle postural no momento pré e as mudanças nas respostas posturais induzidas pela ETCC.

3.3.1 Características dos participantes

A análise estatística indicou que os grupos são semelhantes para as variáveis demográficas, clínicas e cognitiva (Tabela 7).

Tabela 7 - Características clínicas e demográficas dos participantes por grupo. Variáveis paramétricas são apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão e variáveis não-paramétricas (escalas e dados com distribuição não-normal) como mediana (quartis).

	a-ETCC (n = 10)	s-ETCC (n = 10)	Valor - p
Sexo (Masculino/Feminino)	6/4	6/4	1,000
Idade (anos)	68,90 $\pm$ 7,40	69,50 $\pm$ 9,16	0,874
Peso (Kg)	74,55 (62,25-81,88)	67,25 (58,23-74,78)	0,190
Estatura (cm)	164,40 $\pm$ 12,30	163,66 $\pm$ 10,73	0,888
MDS-UPDRS III (0-132 pts)	31,00 (20,75-35,75)	25,00 (19,00-36,25)	0,739
MEEM (0-30 pts)	29,00 (28,00-29,25)	27,50 (26,75-29,25)	0,247
Tempo da doença (anos)	6,00 (4,00-8,50)	5,75 (2,96-8,75)	0,631
LEDD (mg/dia)	808,75 $\pm$ 261,08	752,85 $\pm$ 414,12	0,722

MDS-UPDRS III = Movement Disorders Society – Unified Parkinson's disease Rating Scale parte motora; MEEM = Mini Exame do Estado Mental; LEDD = Levodopa Equivalent Daily Dose.

3.3.2 Efeitos adversos e desconforto da ETCC

Os valores de mediana e quartis do grupo apresentados na tabela 8 foram calculados a partir da moda da pontuação das oito sessões de cada indivíduo. A análise estatística indicou que não houve diferença significativa entre os grupos nos efeitos adversos da ETCC. O formigamento foi a principal sensação adversa reportada em ambos os grupos (Tabela 8), sendo demonstrada em 80% dos pacientes. Porém, cabe destacar que os pacientes reportaram sentir o formigamento durante a ETCC em intensidade leve. Ainda, 40% dos pacientes do grupo a-ETCC reportaram coceira e 10% do grupo s-ETCC reportou sensação de queimadura (Tabela 8). Além disso, cabe destacar que não foram observados efeitos indesejados como a ocorrência de quedas durante o protocolo experimental.

Tabela 8 - Mediana e quartis (25 e 75) da pontuação das sensações e desconforto por grupo.

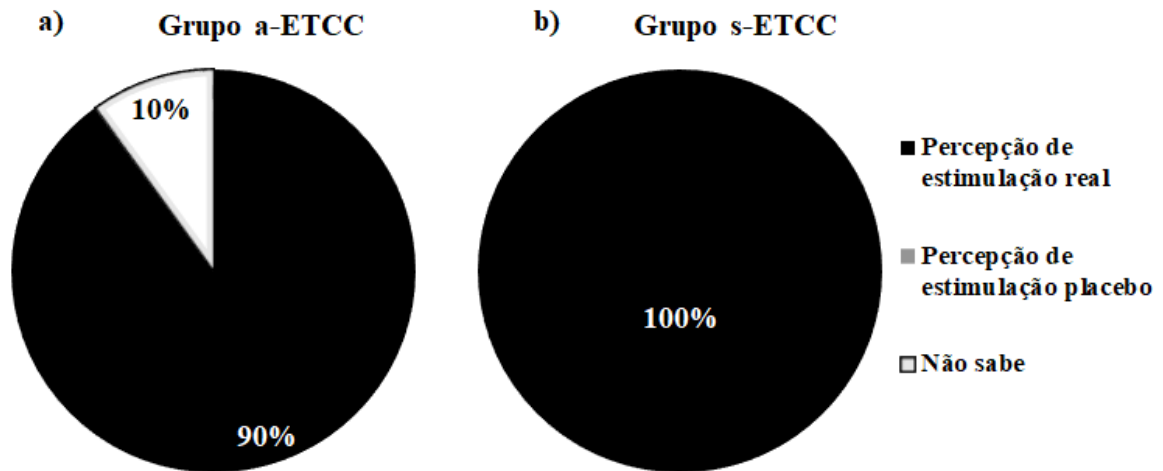
	a-ETCC (n = 10)	s-ETCC (n = 10)	Valor - p
<u>Relato</u>	Mediana (quartis) porcentagem	Mediana (quartis) porcentagem	
Dor – cabeça	0 (0-0) 0%	0 (0-0) 0%	1,0
Dor - pescoço	0 (0-0) 0%	0 (0-0) 0%	1,0
Dor - couro cabeludo	0 (0-0) 0%	0 (0-0) 0%	1,0
Formigamento	1 (0,75-1) 80%	1 (0,75-1,25) 80%	0,796
Coceira	0 (0-1) 40%	0 (0-0) 0%	0,143
Queimadura	0 (0-0) 0%	0 (0-0) 10%	0,739
Sono	0 (0-0) 0%	0 (0-0) 0%	1,0
Gosto metálico/ferro	0 (0-0) 0%	0 (0-0) 0%	1,0
Fadiga	0 (0-0) 0%	0 (0-0) 0%	1,0
Dificuldade de concentração	0 (0-0) 0%	0 (0-0) 0%	1,0
Humor	0 (0-0) 0%	0 (0-0) 0%	1,0
<u>Avaliador</u>			
Vermelhidão	0 (0-0) 0%	0 (0-0) 0%	1,0
Machucado	0 (0-0) 0%	0 (0-0) 0%	1,0

Nota: Nenhum (0) = Não senti a sensação abordada”, “Leve (1) = senti suavemente a sensação abordada”, “Moderado (2) = senti a sensação abordada”, “Forte (3) = senti a sensação abordada a um grau considerável”.

3.3.3 Percepção da condição de estimulação

A partir de análise descritiva é possível observar que 90% dos pacientes com DP do grupo a-ETCC e todos do grupo s-ETCC tiveram a percepção de receber a estimulação real (Figura 11a e 11b). Ainda, 10% (n = 1) reportou não saber qual estimulação recebeu. Dessa forma, é possível sugerir que o protocolo *sham* parece ter sido capaz de manter o caráter “cego” na avaliação.

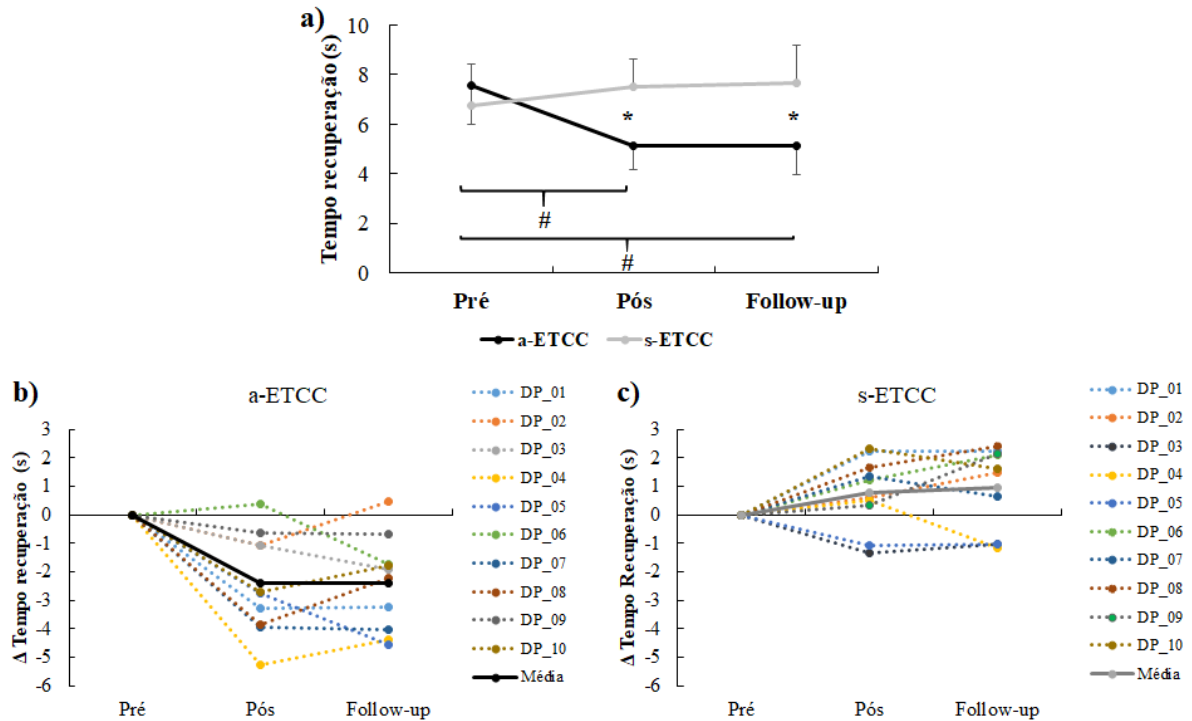
Figura 11 - Percepção da condição de estimulação (a) do grupo a-ETCC e (b) do grupo s-ETCC.



3.3.4 Parâmetros temporais da EMG e do CoP

A ANOVA apontou interação entre grupo e momento para o tempo de recuperação o equilíbrio ($F_{2,36} = 17,541$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,494$) (Figura 12). O teste *post hoc* de Bonferroni indicou que os pacientes do grupo a-ETCC apresentaram menor tempo para recuperar o equilíbrio nos momentos pós e *Follow-up* quando comparado ao momento pré ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente). Ainda, nos momentos pós e *Follow-up*, o grupo s-ETCC apresentou maior tempo para recuperar o equilíbrio em relação ao grupo a-ETCC ($p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente) (Figura 12). O grupo a-ETCC apresentou excelente responsividade à ETCC em ambos os $\Delta 1$ (MRP = -1,37) e $\Delta 2$ (MRP = -1,47). Além disso, efeito principal de grupo foi identificado para a latência do músculo BF ($F_{1,16} = 5,462$; $p = 0,033$; $\eta_p^2 = 0,254$) e tempo para o pico do músculo BF ($F_{1,16} = 20,827$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,566$) (Tabela 9), sendo que o grupo a-ETCC apresentou menor latência e tempo para o pico do músculo BF quando comparado ao s-ETCC.

Figura 12 - Médias e desvios-padrão do tempo para recuperar o equilíbrio: Interação entre grupo e momento (a); Valores individuais da diferença dos momentos pós e Follow-up em relação ao momento pré dos grupos a-ETCC (b) e s-ETCC (c).



* Indica diferença significativa entre os grupos; # indica diferença significativa quando comparado com o momento pré.

Tabela 9 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros temporais da EMG.

Variáveis	Grupos	Pré	Pós	Follow-up	Efeito grupo	Efeito momento
Latência GM (ms)	a-ETCC	82,11±6,63	79,38±8,02	80,09±7,48	ns	ns
	s-ETCC	88,20±12,67	88,55±13,28	90,66±13,20		
Latência BF (ms)	a-ETCC	101,30±14,07	96,96±15,09	104,49±25,62	a-ETCC < s-ETCC	ns
	s-ETCC	120,24±24,55	119,93±23,49	101,69±23,00		
Tempo para pico GM (ms)	a-ETCC	95,17±51,94	72,21±37,09	103,79±86,90	ns	ns
	s-ETCC	117,92±75,67	93,41±48,73	95,24±41,09		
Tempo para pico BF (ms)	a-ETCC	61,14±22,12	72,65±47,99	72,83±35,80	a-ETCC < s-ETCC	ns
	s-ETCC	83,29±20,70	72,52±22,83	60,56±18,62		

GM = gastrocnêmio medial; BF = Bíceps femoral; a-ETCC = grupo ETCC ativo; s-ETCC = grupo ETCC sham (placebo).

3.3.5 Amplitude da EMG e parâmetros do CoP

3.3.5.1 Ajustes preditivos

A ANOVA revelou apenas efeito principal de grupo para a coativação do BF/VM ($F_{1,14} = 7,325$; $p=0,017$; $\eta_p^2=0,344$), sendo que o grupo a-ETCC apresentou maior valor quando comparado ao grupo s-ETCC (Tabela 10). Os demais parâmetros da EMG e do CoP não apresentaram resultados estatisticamente significativos (Tabela 10).

3.3.5.2 Ajustes reativos

A análise estatística indicou efeito de momento para a amplitude do CoP ($F_{2,36} = 4,026$; $p=0,026$; $\eta_p^2=0,183$) (Tabela 11). O teste *post hoc* de Bonferroni revelou que os indivíduos apresentaram maior amplitude no período pós quando comparado ao *Follow-up* ($p = 0,045$).

3.3.6 Atividade cortical (inferência indireta pela fNIRS)

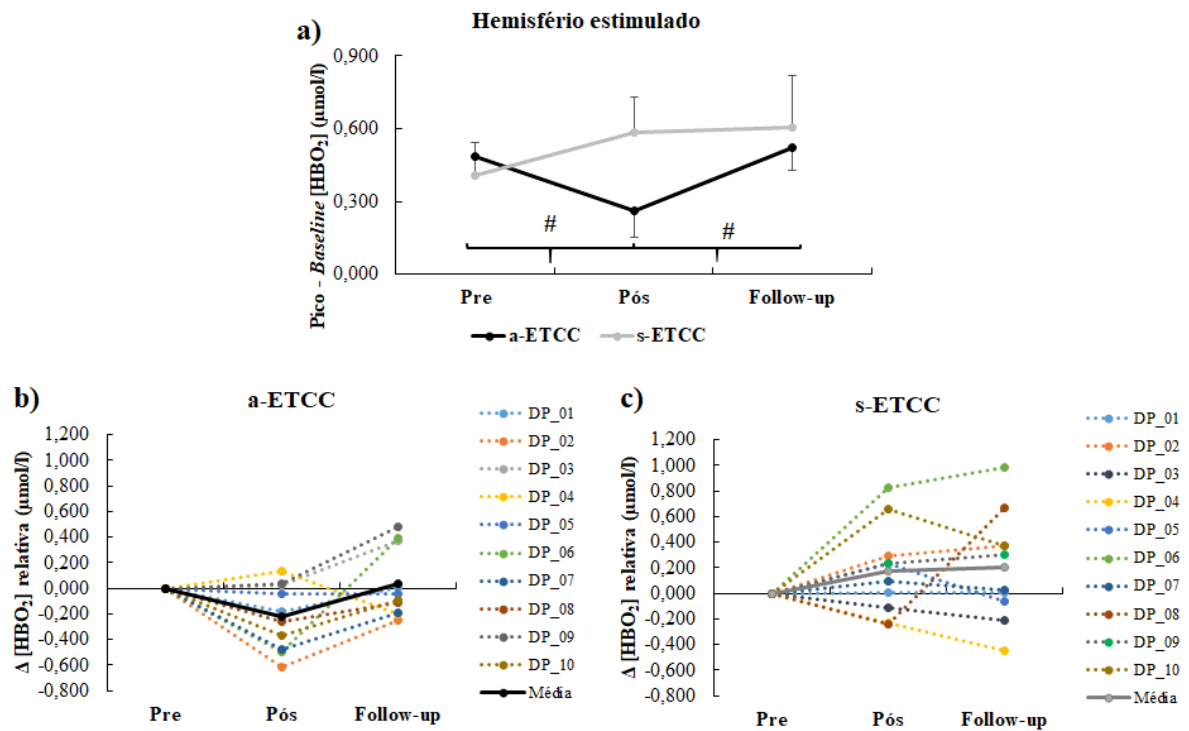
3.3.6.1 Ajustes preditivos

Não houve diferença estatística para a análise da concentração relativa de HbO₂ nos hemisférios não estimulado e estimulado durante os ajustes preditivos (Tabela 10).

3.3.6.2 Ajustes reativos

A ANOVA apontou interação entre grupo e momento para a concentração relativa de HbO₂ no hemisfério cerebral estimulado ($F_{2,36} = 5,848$; $p=0,006$; $\eta_p^2=0,245$) (Figura 13). O teste *post hoc* de Bonferroni revelou que os pacientes com DP do grupo a-ETCC apresentam menor atividade do córtex pré-frontal no momento pós quando comparado aos momentos pré ($p=0,044$) e *Follow-up* ($p=0,009$). O grupo a-ETCC apresentou excelente responsividade à ETCC no ΔI (MRP = -0,91). Não houve diferença significativa para o hemisfério não-estimulado (Tabela 11).

Figura 13 - Médias e erros-padrão da concentração relativa de HbO₂ no hemisfério cerebral estimulado: Interação entre grupo e momento (a); Valores individuais da diferença dos momentos pós e Follow-up em relação ao momento pré dos grupos a-ETCC (b) e s-ETCC (c).



* Indica diferença significativa entre os grupos; # indica diferença significativa quando comparado com o momento pós.

Tabela 10 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros de amplitude da EMG e do CoP, e médias e erros-padrão da atividade cortical nos ajustes preditivos.

Variáveis	Grupos	Pré	Pós	Follow-up	Efeito grupo	Efeito momento
EMG						
iEMG BF (μV/ms)	a-ETCC	0,61±0,17	0,72±0,25	0,67±0,37	ns	ns
	s-ETCC	0,55±0,40	0,43±0,34	0,78±0,70		
iEMG VM (μV/ms)	a-ETCC	1,17±0,77	1,20±0,87	1,07±0,66	ns	ns
	s-ETCC	2,04±1,59	1,39±1,20	1,53±1,44		
iEMG GM (μV/ms)	a-ETCC	1,57±1,00	1,13±0,65	1,14±0,87	ns	ns
	s-ETCC	1,36±1,28	0,91±0,70	1,25±1,21		
iEMG TA (μV/ms)	a-ETCC	1,22±0,79	1,84±1,79	1,12±0,92	ns	ns
	s-ETCC	1,37±1,01	1,59±1,40	1,59±1,03		
Coativação BF/VM (%)	a-ETCC	73,04±19,83	63,77±16,53	71,69±14,00	a-ETCC > s-ETCC	ns
	s-ETCC	44,59±25,55	49,43±27,59	45,67±22,63		
Coativação GM/TA (%)	a-ETCC	64,40±18,80	59,42±18,80	69,26±18,56	ns	ns
	s-ETCC	58,66±20,83	61,05±17,69	60,21±18,03		
CoP						
Amplitude (cm)	a-ETCC	1,40±0,38	1,51±0,28	1,46±0,18	ns	ns
	s-ETCC	1,44±0,30	1,51±0,46	1,54±0,43		
fNIRS						
Δ[HbO ₂] Hem. Não Estimulado (μmol/l)	a-ETCC	-0,005±0,097	-0,026±0,085	0,064±0,099	ns	ns
	s-ETCC	0,115±0,097	0,102±0,085	0,228±0,099		
Δ[HbO ₂] Hem. Estimulado (μmol/l)	a-ETCC	-0,032±0,149	-0,110±0,083	0,012±0,143	ns	ns
	s-ETCC	-0,074±0,149	0,114±0,083	0,072±0,143		

BF = Bíceps femoral; VM = vasto medial; GM = gastrocnêmio medial; TA = Tibial anterior; EMG = eletromiografia; CoP = centro de pressão; fNIRS = espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho; iEMG = integral eletromiográfica; $\Delta[\text{HbO}_2]$ = delta da concentração hemoglobina oxigenada; Hem. = hemisfério; Estim. = estimulado; a-ETCC = grupo ETCC ativo; s-ETCC = grupo ETCC *sham* (placebo).

Tabela 11 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros de amplitude da EMG e do CoP, e médias e erros-padrão da atividade cortical nos ajustes reativos.

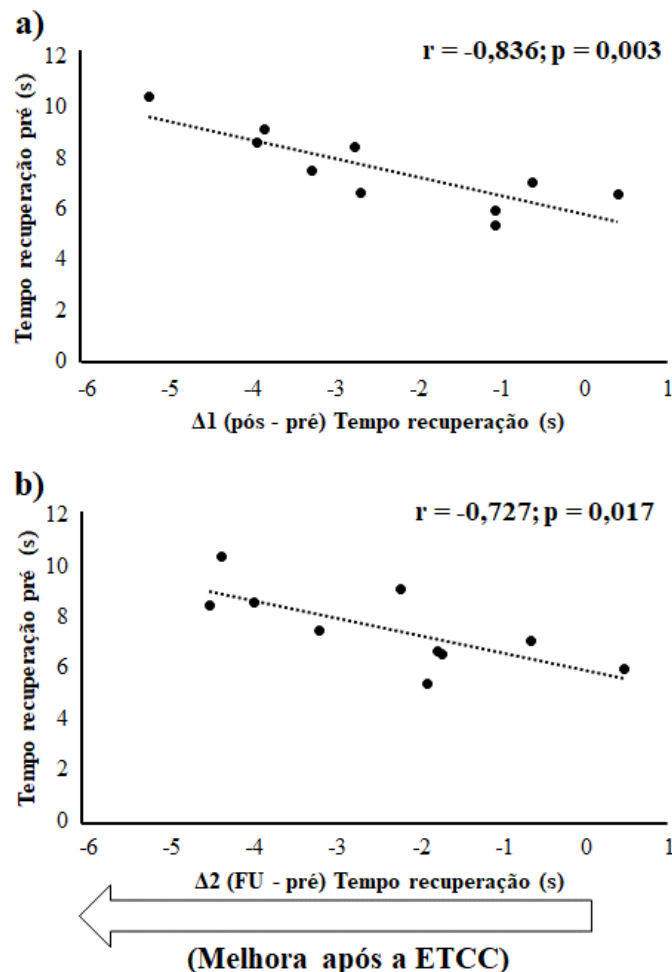
Variáveis	Grupos	Pré	Pós	Follow-up	Efeito Grupo	Efeito momento
EMG						
iEMG BF (µV/ms)	a-ETCC	4,79±3,11	4,20±3,32	4,70±3,22	ns	ns
	s-ETCC	5,75±4,13	5,01±5,13	4,58±3,32		
iEMG VM (µV/ms)	a-ETCC	4,42±4,36	4,14±3,88	4,26±3,63	ns	ns
	s-ETCC	22,65±30,03	6,34±6,41	9,49±14,81		
iEMG GM (µV/ms)	a-ETCC	9,78±6,87	7,83±5,53	7,34±5,76	ns	ns
	s-ETCC	11,94±13,23	7,89±7,80	8,81±7,17		
iEMG TA (µV/ms)	a-ETCC	12,29±12,65	10,03±9,17	8,52±7,31	ns	ns
	s-ETCC	21,61±20,60	24,76±21,71	23,48±21,12		
Coativação BF/VM (%)	a-ETCC	76,59±13,29	69,34±20,65	69,10±22,71	ns	ns
	s-ETCC	48,81±32,46	65,22±19,15	51,41±18,08		
Coativação GM/TA (%)	a-ETCC	60,88±23,93	66,68±22,11	70,77±18,88	ns	ns
	s-ETCC	52,63±24,94	53,86±28,44	55,31±21,87		
CoP						
Amplitude (cm)	a-ETCC	8,59±2,11	8,72±1,94	8,13±1,76	ns	Pós > FU
	s-ETCC	8,96±2,46	9,50±2,39	8,61±2,59		
Pico da velocidade (cm/s)	a-ETCC	38,07±5,53	36,99±4,59	36,12±4,79	ns	ns
	s-ETCC	42,19±10,44	46,47±13,37	43,57±12,32		
fNIRS						
Δ[HbO ₂] Hem. Não Estimulado (µmol/l)	a-ETCC	0,401±0,159	0,325±0,174	0,388±0,223	ns	ns
	s-ETCC	0,457±0,151	0,674±0,165	0,709±0,212		

BF = Bíceps femoral; VM = vasto medial; GM = gastrocnêmio medial; TA = Tibial anterior; EMG = eletromiografia; CoP = centro de pressão; fNIRS = espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho; iEMG = integral eletromiográfica; $\Delta[\text{HbO}_2]$ = delta da concentração hemoglobina oxigenada; Hem. = hemisfério; Estim. = estimulado; a-ETCC = grupo ETCC ativo; s-ETCC = grupo ETCC *sham* (placebo).

3.3.7 Correlação entre os efeitos da ETCC e as características clínicas/cognitivas e o desempenho no controle postural no momento pré

O teste de correlação de Pearson indicou relação negativa alta e moderada (melhora), respectivamente entre o desempenho no tempo para recuperar o equilíbrio no momento pré e a mudança na resposta postural induzida pela ETCC nos momentos pós ($r = -0,836$; $p=0,003$) e *Follow-up* ($r = -0,727$; $p=0,017$) (Figura 14a e 14b). Ainda, a análise estatística indicou que não houve correlação significativa entre a mudança no tempo de recuperação induzida pela ETCC e as características clínicas/cognitivas dos pacientes com DP (Tabela 12).

Figura 14 - Correlação significativa entre o desempenho do controle postural no momento pré e a mudança na resposta postural induzida pela ETCC no tempo de recuperação no $\Delta 1$ (a) e no $\Delta 2$ (b).



FU = *Follow-up* – pré; r = coeficiente de correlação de Pearson.

Tabela 12 - Correlação entre a mudança na resposta postural induzida pela ETCC no grupo a-ETCC e as variáveis demográficas, clínicas, cognitivas.

Variáveis do grupo a-ETCC		$\Delta 1$ Tempo rec.	$\Delta 2$ Tempo rec.
Idade (anos)	Coef. correlação	$r = -0.015$	$r = 0.344$
	valor-p	0.968	0.331
Peso (Kg)	Coef. correlação	$r_s = 0.200$	$r_s = -0.261$
	valor-p	0.580	0.467
Estatura (cm)	Coef. correlação	$r = -0.209$	$r = -0.428$
	valor-p	0.563	0.217
MDS-UPDRS III (pts)	Coef. correlação	$r_s = 0.321$	$r_s = 0.006$
	valor-p	0.365	0.987
MEEM (pts)	Coef. correlação	$r_s = -0.019$	$r_s = 0.169$
	valor-p	0.957	0.640
Tempo da doença (anos)	Coef. correlação	$r_s = 0.150$	$r_s = -0.056$
	valor-p	0.678	0.877
LEDD (mg/dia)	Coef. correlação	$r = -0.120$	$r = 0.177$
	valor-p	0.580	0.624

MDS-UPDRS = *Movement Disorders Society – Unified Parkinson's disease Rating Scale* parte motora; MEEM = Mini Exame do Estado Mental; LEDD = *Levodopa Equivalent Daily Dose*; rec = recuperação; $\Delta 1$ = pós – pré; $\Delta 2$ = *Follow-up* – pré; a-ETCC = grupo ETCC ativa - experimental.

3.4 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivos: i) analisar a efetividade de oito sessões de ETCC anódica no M1 nos ajustes posturais em pacientes com DP em situações com perturbação externa; e ii) investigar se as possíveis mudanças nas respostas posturais induzidas pela ETCC estão associadas com o nível de desempenho no controle postural no momento pré e com as características clínicas/cognitivas. De maneira esperada, oito sessões de ETCC anódica foram capazes de melhorar o equilíbrio após a perturbação externa e os efeitos foram mantidos por ao menos um mês após o término da intervenção. Esta melhora foi observada pela diminuição do tempo para recuperar o equilíbrio nos momentos pós e *Follow-up* em relação ao momento pré. Ainda, múltiplas sessões de ETCC foram capazes de diminuir a atividade do córtex pré-frontal nos ajustes reativo no momento pós, o que sugere redução na participação da via indireta para o controle das respostas posturais após perturbação (BERETTA et al., 2020a; HEROLD et al., 2017; ST GEORGE et al., 2021). De maneira inesperada, não foram observadas mudanças positivas após múltiplas sessões de ETCC nas variáveis de desfecho primário tanto neuromusculares (latência do GM) quanto comportamentais (amplitude do CoP) e nem nos ajustes preditivos. As hipóteses em relação ao segundo objetivo foram confirmadas, sendo que os pacientes com DP com pior desempenho nas respostas no momento pré (maior tempo para recuperar o equilíbrio) apresentaram benefícios maiores após múltiplas sessões de ETCC (BERETTA et al., 2021a; DAGAN et al., 2018; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; MIZUGUCHI; KATAYAMA; KANOSUE, 2018). Além disso, as características clínicas/cognitivas não foram relacionadas com as mudanças induzidas pela ETCC nas respostas posturais (BERETTA et al., 2021a; FREGNI et al., 2006).

Os benefícios da ETCC nas respostas posturais em situações com perturbação externa, conforme discutido na seção 2.4 da presente tese, podem ser explicadas pelas possíveis alterações positivas na integração das informações sensório-motoras (WANG et al., 2015) e pela facilitação do funcionamento de estruturas subcorticais e da via direta (automática) de controle postural (BOLZONI; PETTERSSON; JANKOWSKA, 2013; NONNEKES et al., 2014; WAGNER et al., 2007). Apesar de ser esperado efeito positivo na atividade muscular após a ETCC (NONNEKES et al., 2014; TANAKA et al., 2009), os resultados do presente estudo podem ser explicados pela influência do desenho do estudo (braços paralelos) (COPPENS et al., 2019; LIANG et al., 2020). Estudos com braços paralelos podem ser mais influenciados pela variabilidade entre os indivíduos (pacientes diferentes em cada grupo),

principalmente em amostras menores quando comparado aos estudos *crossover* (indivíduo sendo controle dele mesmo).

Múltiplas sessões de ETCC melhoraram de maneira prolongada o controle postural de pacientes com DP. Esta melhora prolongada foi observada pelo menor tempo em posição instável após a intervenção (pós) e os efeitos permanecendo aproximadamente um mês após a intervenção (*Follow-up*) (Figura 12a). O grupo a-ETCC demonstrou excelente resposta às múltiplas sessões da ETCC em ambos os momentos pós e *Follow-up* (MRP = -1,37 e MRP = -1,47, respectivamente). Alterações positivas na recuperação do equilíbrio após perturbação externa da postura em pacientes com DP foram evidenciadas após uma sessão da ETCC sozinha (BERETTA et al., 2020a) e combinada com exercícios físicos (KASKI et al., 2014). Dessa forma, múltiplas sessões da ETCC tem efeito acumulado na DP (LI et al., 2015), possibilitando que mais indivíduos sejam beneficiados pela estimulação. Apesar de poucos estudos até o presente momento (BERETTA et al., 2020b; HADOUSH et al., 2018; LIU et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2022; RICCI et al., 2019), múltiplas sessões de ETCC parece ser uma técnica promissora como terapia complementar para os sintomas motores, incluindo o controle postural, de pacientes com DP (FREGNI et al., 2021; HADOUSH et al., 2018; MADRID; BENNINGER, 2021; RICCI et al., 2019). Dez sessões com ETCC aplicada bilateralmente no M1 e no córtex pré-frontal dorsolateral foram capazes de melhorar o equilíbrio de pacientes com DP após o término das sessões (HADOUSH et al., 2018). Os efeitos positivos também foram observados na recuperação do equilíbrio após (MRP = -0,22) e um mês após (MRP = -0,38) o término de 10 sessões de ETCC sobre o cerebelo (RICCI et al., 2019). Porém, estes resultados precisam ser considerados com cautela devido à falta de um grupo controle/condição *sham* para comparação dos efeitos da ETCC ativa em ambos os estudos (HADOUSH et al., 2018; RICCI et al., 2019).

As mudanças comportamentais e funcionais em pacientes com DP induzidas pela ETCC parecem ser correlacionadas positivamente com as mudanças na excitabilidade cortical (COSTA-RIBEIRO et al., 2016; FREGNI et al., 2006). Nossos resultados corroboram com estudos anteriores demonstrando que as mudanças nas respostas posturais de pacientes com DP induzidas pela ETCC foram acompanhadas por mudanças na atividade do córtex pré-frontal no momento pós (Figura 13) (COSTA-RIBEIRO et al., 2016; FREGNI et al., 2006). Esta diminuição pode sugerir menor envolvimento da via indireta (atencional/executiva) do controle postural (HEROLD et al., 2017; NITSCHKE; PAULUS, 2000; NONNEKES et al., 2014) e possivelmente, aumento da participação da via direta de controle postural que envolve diversas estruturas como o M1, cerebelo e medula espinhal (HEROLD et al., 2017). Ainda, é possível

sugerir que a diminuição do envolvimento da via indireta de controle postural pode ter ocorrido pela facilitação da atividade de estruturas subcorticais importantes para as respostas posturais como a formação reticular ponto-medular e o núcleo pedúnculo pontino (NONNEKES et al., 2014). A facilitação destas estruturas após a ETCC pode ser explicada pela mudança no drive córtico-reticular, pela mudança direta na excitabilidade, pela diminuição dos níveis dos neurotransmissores GABA e pelo aumento do fluxo sanguíneo e oxigenação nessas estruturas (BOLZONI; PETTERSSON; JANKOWSKA, 2013; FILMER; DUX; MATTINGLEY, 2014; HEROLD et al., 2017; LANG et al., 2005; NONNEKES et al., 2014; VITÓRIO et al., 2019; WAGNER et al., 2007; ZHENG; ALSOP; SCHLAUG, 2011). Dessa forma, a possível alteração na atividade da via indireta e direta de controle indica necessidade de menos recursos compensatórios (HEROLD et al., 2017; ST GEORGE et al., 2021) e realização o controle mais automático da postura para a manutenção do equilíbrio (HEROLD et al., 2017; PAYNE; HAJCAK; TING, 2019; PAYNE; TING, 2020; SOLIS-ESCALANTE et al., 2019; ST GEORGE et al., 2021). Essas possíveis mudanças na excitabilidade cortical induzidas pela ETCC são cumulativas de acordo com a repetição das sessões da ETCC (HO et al., 2016). A ETCC parece melhorar a força das sinapses dos neurônios (ISLAM et al., 1995; NITSCHKE et al., 2004; POLANÍA; NITSCHKE; PAULUS, 2011) e a conectividade funcional das estruturas encefálicas (ZHENG; ALSOP; SCHLAUG, 2011), o que favorece o processo de neuroplasticidade (NITSCHKE et al., 2008; POLANIA et al., 2011; POLANÍA; NITSCHKE; PAULUS, 2011) e consequentemente a reorganização de estruturas e vias motoras (WARD, 2011).

Apesar da possível neuroplasticidade induzida pela ETCC (NITSCHKE et al., 2008; POLANIA et al., 2011; POLANÍA; NITSCHKE; PAULUS, 2011), os nossos resultados demonstram que após um mês do término de múltiplas sessões de ETCC, a atividade do córtex pré-frontal retornou próximo aos níveis do momento pré (Figura 13a). Uma possível explicação é que a facilitação e maior envolvimento da via direta (automática) de controle induzidas pela ETCC pode ter diminuído (WU; HALLETT; CHAN, 2015) devido aos efeitos da ETCC na atividade cortical de pacientes com DP serem limitados temporalmente (pós vs. *Follow-up*) (LI et al., 2015; WANG et al., 2021). Com isso, os pacientes com DP do grupo a-ETCC, necessitaram recrutar recursos cognitivos adicionais (CONCEIÇÃO et al., 2021; MAIDAN et al., 2021; ORCIOLI-SILVA et al., 2020, 2021; STUART et al., 2018) um mês após o término da intervenção quando comparado ao momento pós para manter o desempenho no controle postural (HEROLD et al., 2017; PAYNE et al., 2021; ST GEORGE et al., 2021). O possível mecanismo compensatório (aumento da atividade do córtex pré-frontal) parece ter sido eficiente

devido a manutenção dos efeitos positivos na recuperação do equilíbrio, como evidenciado em adultos jovens em tarefas posturais mais desafiadoras (ST GEORGE et al., 2021), o que demonstra flexibilidade do SNC em recrutar esses recursos adicionais após a ETCC (CONCEIÇÃO et al., 2021), que é limitada em idosos e pacientes com DP (MAIDAN et al., 2021; PELICIONI et al., 2022; ST GEORGE et al., 2021).

Alguns fatores como a idade e a organização funcional dos circuitos da área alvo parecem interferir na modulação da atividade cortical (BATSIKADZE et al., 2013; EMONSON et al., 2019; GHASEMIAN-SHIRVAN et al., 2020; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015). Indivíduos neurologicamente sadios mais velhos demonstram menores modulações na excitabilidade cortical após a ETCC anódica quando comparados à adultos jovens (GHASEMIAN-SHIRVAN et al., 2020). Além disso, o desempenho funcional antes da ETCC parece influenciar na magnitude das alterações comportamentais/funcionais (BERETTA et al., 2021a; DAGAN et al., 2018; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; MIZUGUCHI; KATAYAMA; KANOSUE, 2018). Dessa forma, conhecer os fatores individuais que podem interferir na resposta à ETCC e os fatores que podem prever essa resposta são necessários (VITÓRIO et al., 2019). Semelhante ao observado no Estudo 1, os pacientes com DP com pior desempenho no período pré (maior tempo para recuperar o equilíbrio) foram mais beneficiados pelas múltiplas sessões de ETCC (Figura 14). Uma possível explicação é pela possibilidade maior de mudanças nas respostas posturais desses indivíduos, corroborando com estudos prévios (BERETTA et al., 2021a; DAGAN et al., 2018; LI; UEHARA; HANAKAWA, 2015; MIZUGUCHI; KATAYAMA; KANOSUE, 2018).

Embora sejam evidenciados resultados controversos, as características clínicas/cognitivas parecem não ser associadas com as mudanças induzidas pela ETCC nas respostas posturais (BERETTA et al., 2021a) e nos sintomas motores da DP (FREGNI et al., 2006). Porém, essa influência pode ser diferente em relação à severidade *freezing of gait* em pacientes com DP (MANOR et al., 2021). Pacientes com leve a moderado *freezing of gait* se beneficiaram de 15 sessões de ETCC no M1 e no córtex pré-frontal dorsolateral, enquanto que os pacientes com o *freezing of gait* severo não foram beneficiados por essa intervenção (MANOR et al., 2021). Cabe destacar que pacientes com *freezing of gait* severo são menos beneficiados por diferentes intervenções em relação aos pacientes com menor severidade (HEREMANS et al., 2016). Especificamente para a ETCC, uma possível explicação é que devido aos pacientes com *freezing of gait* severo apresentarem avanço considerável na DP e possivelmente maior neurodegeneração, doses maiores da ETCC (maior número de repetições, maior intensidade, maior duração, entre outros) sejam necessárias nesta população (MANOR

et al., 2021). De maneira geral, múltiplas sessões de ETCC parecem influenciar de maneira semelhante, exceto os pacientes com *freezing of gait* severo, os pacientes com DP com diferentes níveis/severidade da doença. Dessa forma, protocolos de ETCC de maneira mais personalizada às características individuais podem ser importantes para otimizar os efeitos da estimulação (ALBIZU et al., 2020).

Apesar de resultados importantes, o presente estudo apresenta algumas limitações como a perda amostral e a falta da análise da excitabilidade e da atividade do córtex motor antes, durante e após o término das estimulações. A perda amostral pode ter causado erro do tipo II. A análise da excitabilidade cortical e da atividade cortical por meio da estimulação magnética transcraniana e da EEG (BATSIKADZE et al., 2013; COSTA-RIBEIRO et al., 2016; PAYNE; HAJCAK; TING, 2019; PAYNE; TING, 2020; SOLIS-ESCALANTE et al., 2019; VARGHESE et al., 2014; VARGHESE; MCILROY; BARNETT-COWAN, 2017; VARGHESE; STAINES; MCILROY, 2019; VASEGHI; ZOGHI; JABERZADEH, 2015a), respectivamente, auxiliaria a entender o envolvimento de diferentes vias cerebrais para o controle postural (HEROLD et al., 2017; STUART et al., 2018) nos momentos pós e *Follow-up*. Porém, a diminuição da atividade do córtex pré-frontal no momento pós e o retorno aos níveis basais no momento *Follow-up*, mesmo com a manutenção dos benefícios nas respostas posturais, sugere o envolvimento de diferentes vias para o controle postural. O presente estudo não analisou a atividade dos músculos do tronco e dos braços e nem a cinemática do tornozelo, joelho e quadril. Estas análises auxiliariam no conhecimento sobre os efeitos específicos da ETCC em relação às estratégias de resposta postural (estratégia do tornozelo e do quadril) adotada nos pacientes com DP (HORAK; HENRY; SHUMWAY-COOK, 1997; MANCINI; NUTT; HORAK, 2020b), o que pode ajudar na otimização dos protocolos da ETCC para as respostas posturais. Porém, o presente estudo analisou a EMG e parâmetros do CoP que possibilitaram o entendimento de aspectos neuromusculares e comportamentais das respostas posturais. Ainda, cabe destacar que os pacientes com DP estavam livres para utilizar estratégias de movimentos dos braços nas respostas posturais, não foi observada essa estratégia durante o presente estudo.

Estudos futuros devem analisar a efetividade de múltiplas sessões da ETCC nas respostas posturais em diferentes condições medicamentosas (estado ON e OFF), possibilitando conclusões mais robustas sobre a efetividade dessa técnica de estimulação em pacientes com DP (COSTA-RIBEIRO et al., 2016; MONTE-SILVA et al., 2010). Estudos futuros devem considerar a influência dos subtipos da DP na efetividade da ETCC. Mais estudos que analisem a efetividade de múltiplas sessões da ETCC no controle postural de pacientes com DP e as

características individuais e do protocolo da ETCC são necessários, principalmente em amostras maiores. Além disso, apesar de identificar fatores relacionados com as mudanças induzidas pela ETCC nas respostas posturais como o desempenho do controle postural no momento pré, fatores que podem predizer pacientes que serão responsivos à ETCC ainda não estão claros (OLIVEIRA et al., 2022; VITÓRIO et al., 2019). Conforme citado anteriormente, revisões sistemáticas e meta-análises recentes não evidenciaram estudos que investigaram os efeitos isolados de múltiplas sessões de ETCC (sem a combinação com outra intervenção) no equilíbrio de pacientes com DP (DE MOURA et al., 2019; LIU et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2022). Essa evidência destaca a importância do presente estudo, mesmo com as limitações descritas acima, para o avanço no conhecimento sobre a ETCC como terapia complementar aos déficits do controle postural nessa população. Dessa forma, o presente estudo contribui para o avanço no conhecimento sobre a efetividade de múltiplas sessões da ETCC, auxiliando na direção para a aplicação na prática clínica dessa técnica como terapia complementar.

3.5 CONCLUSÃO

Oito sessões de ETCC anódica sobre o M1 alteraram positivamente o controle postural de pacientes com DP, sendo que os benefícios nas respostas posturais foram mantidos por ao menos um mês após o termino das sessões. Múltiplas sessões de ETCC também diminuíram a participação recursos cognitivos (pré-frontais) nos ajustes reativos imediatamente após a intervenção. Pacientes com pior desempenho no tempo para recuperar o equilíbrio, independente das características clínicas/cognitivas, parecem ser mais beneficiados pela intervenção com múltiplas sessões de ETCC. Porém, esses resultados precisam ser considerados com cautela devido os benefícios da ETCC terem sido evidenciados em poucas variáveis (desfecho secundário).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese investigou a efetividade de uma técnica de neuroestimulação, a ETCC, no controle postural de pacientes com DP quando expostos à perturbações externas. As seguintes perguntas sobre a efetividade da ETCC no controle postural guiaram esta tese: I) Uma sessão de ETCC é capaz de melhorar o controle postural em situações com perturbações externas? Estas possíveis melhoras são influenciadas pela intensidade de corrente da ETCC? Qual intensidade de corrente é mais eficiente para a habituação à perturbação externa em pacientes com DP? II) Múltiplas sessões (oito sessões) de ETCC são capazes de promover benefícios no controle postural em situações com perturbação externa? Estes possíveis benefícios podem permanecer um mês após o término da sessões? III) Características clínicas/cognitivas e o nível de desempenho no controle postural antes da ETCC ativa estão relacionados com as possíveis mudanças nas respostas posturais induzidas pela estimulação? Para responder essas questões, dois estudos foram propostos. A partir dos resultados obtidos na presente tese, a ETCC parece ser uma técnica promissora como terapia complementar na reabilitação do controle postural de pacientes com DP. Neste sentido, os principais achados e suas possíveis implicações práticas são destacados a seguir.

Os resultados da presente tese demonstraram que uma sessão e múltiplas sessões de ETCC aplicada sobre o M1 são capazes de alterar de maneira positiva o controle postural de pacientes com DP em situações com perturbação externa. Os benefícios de uma sessão de ETCC foram observados principalmente após a sessão com estimulação de maior intensidade (2 mA) pela diminuição da latência do GM, pela permanência em menor tempo em posição instável e pela diminuição da atividade do córtex pré-frontal nos ajustes reativos. A diminuição da latência indica o início da resposta mais rápida após a perturbação e a menor atividade do córtex pré-frontal sugere menor participação da via indireta de controle postural (necessidade de menos recursos cognitivos/atencionais) e possivelmente o envolvimento maior da via direta de controle postural (controle mais automático) (HEROLD et al., 2017). Além disso, múltiplas sessões de ETCC anódica sobre o M1 diminuíram o tempo para recuperar o equilíbrio após a perturbação, sendo estas melhoras mantidas por ao menos um mês após o término das sessões. De maneira semelhante ao Estudo 1, múltiplas sessões de ETCC também diminuíram a participação de recursos cognitivos (pré-frontais) nos ajustes reativos imediatamente após as oito sessões. Essas mudanças nas respostas posturais podem ser explicadas por dois mecanismos que não são mutuamente exclusivos: melhora na integração sensório-motora (WANG et al., 2015) e

aumento do envolvimento da via direta do controle postural (HEROLD et al., 2017; NITSCHKE; PAULUS, 2000; NONNEKES et al., 2014).

De maneira interessante, apesar da possível neuroplasticidade induzida por múltiplas sessões da ETCC (NITSCHKE et al., 2008; POLANIA et al., 2011; POLANÍA; NITSCHKE; PAULUS, 2011), os resultados da presente tese demonstram que após um mês do término de oito sessões de ETCC, a atividade do córtex pré-frontal retornou próximo aos níveis do momento pré. Esse retorno da atividade do córtex pré-frontal no período *Follow-up* próximo aos níveis basais pode indicar que o envolvimento da via direta não foi no mesmo nível que o período após as oito sessões de ETCC. Com isso, os pacientes com DP necessitaram recrutar recursos cognitivos adicionais (CONCEIÇÃO et al., 2021; MAIDAN et al., 2021; ORCIOLI-SILVA et al., 2020, 2021; STUART et al., 2018) um mês após o término das oito sessões para manter o desempenho no controle postural (HEROLD et al., 2017; PAYNE et al., 2021; ST GEORGE et al., 2021). O possível mecanismo compensatório parece ter sido eficiente devido a manutenção dos efeitos positivos na recuperação do equilíbrio, como evidenciado em adultos jovens em tarefas posturais mais desafiadoras (ST GEORGE et al., 2021), o que demonstra flexibilidade do SNC em recrutar esses recursos adicionais após a ETCC (CONCEIÇÃO et al., 2021), que é limitada em idosos e pacientes com DP (MAIDAN et al., 2021; PELICIONI et al., 2022; ST GEORGE et al., 2021). O retorno da atividade do córtex pré-frontal próximo aos níveis basais pode indicar que oito sessões de ETCC parecem ser suficientes para promover benefícios que durem aproximadamente o período *Follow-up* (um mês) utilizado no Estudo 2. Após este período, os efeitos da ETCC no funcionamento da via direta de controle (automático) e possivelmente nos parâmetros comportamentais das respostas posturais parecem diminuir.

De maneira interessante, nossos resultados evidenciaram que as mudanças nas respostas posturais induzidas pela ETCC estão associadas com o nível de desempenho do controle postural antes da estimulação, mas não com as características clínicas/cognitivas dos pacientes com DP. Estes resultados corroboram com os achados na literatura (DAGAN et al., 2018; FREGNI et al., 2006). Pacientes com pior desempenho nas respostas posturais parecem ser mais beneficiados pela ETCC, independente das características clínicas/cognitivas. As associações encontradas sugerem que a realização da avaliação do controle postural antes das sessões da ETCC pode ser uma estratégia importante para identificar os pacientes com DP que podem se beneficiar mais com a estimulação. Estudos futuros são necessários para identificar possíveis valores como pontos de corte que possam ser utilizados para a elegibilidade/indicação ao tratamento complementar do controle postural com a ETCC.

O número de estudos que tem investigado os efeitos da ETCC em parâmetros motores e não motores em pacientes com DP vem crescendo e boa parte dos estudos demonstra efeitos promissores desta técnica de estimulação. Porém, resultados controversos são evidenciados na literatura sobre a efetividade da ETCC no controle postural nesta população (LIU et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2022). A presente tese contribui para o avanço do conhecimento sobre a efetividade de uma e múltiplas sessões da ETCC nas respostas posturais de pacientes com DP em situações com perturbação externa, principalmente demonstrando os efeitos com diferentes intensidades da estimulação. Dessa forma, mais estudos que analisem a efetividade de diferentes protocolos da ETCC para o controle postural (em diferentes tarefas – estáticas, dinâmicas, e em situações com perturbações) são necessários para confirmar esses resultados. Além disso, apesar dos resultados obtidos no presente estudo (realizados dentro do laboratório) indicarem melhora nas respostas posturais que podem ser importantes para evitar quedas, estudos futuros são necessários para conhecer a efetividade da ETCC na ocorrência de quedas em atividades da vida diária em pacientes com DP (atividades em “mundo real”). Outro fator importante a ser considerado é que até o presente momento, em nosso conhecimento, não há estudos além da presente tese sobre a efetividade de múltiplas sessões da ETCC realizada isolada no controle postural de pacientes com DP. Dessa forma, embora promissores, estudos futuros com tamanho amostral maior e mais ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar esses resultados.

Apesar do aumento recente do número de estudos sobre a ETCC na DP, ainda são evidenciadas lacunas importantes nesse tema, como a falta de conhecimento de características que possam otimizar os protocolos da ETCC. Estudos futuros que busquem identificar fatores individuais que influenciem a responsividade à ETCC e as características das intervenções, como personalização da intensidade e do local da aplicação da estimulação de acordo com as características do indivíduo são necessários para a reabilitação de pacientes com DP que envolvam a ETCC. Apesar dessas lacunas, algumas características das intervenções parecem ser mais promissoras para a reabilitação de pacientes com DP, como a aplicação da ETCC em multiáreas (BENNINGER et al., 2010; DAGAN et al., 2018) e a realização de exercícios físicos e cognitivos combinados com a ETCC (BERETTA et al., 2020b; CONCEIÇÃO et al., 2021; KASKI et al., 2014). Embora o conhecimento dos efeitos específicos da ETCC sejam importantes, como descrito acima, intervenções que combinam a ETCC com exercícios físicos são mais relevantes para a reabilitação de pacientes com DP pois podem promover a melhora de mais déficits (motores e cognitivos) desta população.

Os efeitos da ETCC, principalmente em intervenções com múltiplas sessões, são investigados por um período entre um e três meses (BERETTA et al., 2020b). Os estudos vêm demonstrando que múltiplas sessões de ETCC são capazes de manter os efeitos positivos por um período maior que a duração da intervenção (BERETTA et al., 2020b; COSTA-RIBEIRO et al., 2016; MANENTI et al., 2016). Especificamente em relação aos efeitos adversos, de maneira geral, a ETCC parece ser uma técnica segura e que não apresenta efeitos adversos graves em diferentes populações (ANTAL et al., 2017; BIKSON et al., 2016). Porém, estudos futuros que façam o acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo (período maior de acompanhamento) são necessários para saber os efeitos prolongados (benéficos e adversos) das intervenções que envolvam a ETCC em pacientes com DP. Dessa forma, sugere-se que estudos futuros ampliem a investigação sobre esses efeitos, uma vez que os mesmos podem influenciar significativamente em programas de reabilitação para melhora motora e cognitiva de pacientes com DP.

REFERÊNCIAS

- AGIUS ANASTASI, A. et al. Brain Symmetry Index in Healthy and Stroke Patients for Assessment and Prognosis. **Stroke research and treatment**, v. 2017, p. 8276136, 2017.
- ALBIZU, A. et al. Machine learning and individual variability in electric field characteristics predict tDCS treatment response. **Brain Stimulation**, v. 13, n. 6, p. 1753–1764, 2020.
- ALEXANDROV, A. V et al. Feedback equilibrium control during human standing. **Biological cybernetics**, v. 93, n. 5, p. 309–322, 2005.
- ALMEIDA, O. P. Mini Exame do Estado Mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arquivos Neuro-Psiquiatria**, v. 56, n. February, p. 605–612, 1998.
- ALON, G. et al. Safety and Immediate Effect of Noninvasive Transcranial Pulsed Current Stimulation on Gait and Balance in Parkinson Disease. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 26, n. 9, p. 1089–1095, 2012.
- ANTAL, A. et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 9, p. 1774–1809, 2017.
- ASHIKHMIN, A. V; ALIEV, R. R. Modelling of the electric field distribution in the brain during tDCS. **Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling**, v. 31, n. 5, p. 239–252, 2016.
- BARBOSA, M. T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). **Movement Disorders**, v. 21, n. 6, p. 800–808, 2006.
- BASSO MORO, S. et al. A semi-immersive virtual reality incremental swing balance task activates prefrontal cortex: a functional near-infrared spectroscopy study. **Neuroimage**, v. 85 Pt 1, p. 451–460, 2014.
- BASTIAN, A. J. Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 16, n. 6, p. 645–649, 2006.
- BATSIKADZE, G. et al. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. **The Journal of physiology**, v. 591, n. 7, p. 1987–2000, abr. 2013.
- BENATRU, I.; VAUGOYEAU, M.; AZULAY, J.-P. Postural disorders in Parkinson's disease. **Neurophysiol Clinique = Clinical neurophysiology**, v. 38, n. 6, p. 459–465, dez. 2008.
- BENNINGER, D. H. et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 81, n. 10, p. 1105–1111, out. 2010.
- BENNINGER, D. H.; HALLETT, M. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Current concepts and outlook 2015. **NeuroRehabilitation**, v. 37, n. 1, p. 11–24, 2015.
- BERETTA, V. S. et al. Challenging postural tasks increase asymmetry in patients with

Parkinson's disease. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, p. e0137722, 2015.

BERETTA, V. S. **Ajustes posturais sob perturbação externa em indivíduos com doença de Parkinson e neurologicamente saudáveis**. Rio Claro: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", 2017.

BERETTA, V. S. et al. **Falls in Parkinson's disease are related to delayed recovery time after unexpected external perturbations**. 21st International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. **Anais...** Vancouver, Canada: Movement Disorders, 2017. Disponível em: <<https://www.mdsabstracts.org/abstract/falls-in-parkinsons-disease-are-related-to-delayed-recovery-time-after-unexpected-external-perturbations/>>

BERETTA, V. S. et al. Postural control after unexpected external perturbation: Effects of Parkinson's disease subtype. **Human Movement Science**, v. 64, p. 12–18, 2019.

BERETTA, V. S. et al. Effect of Different Intensities of Transcranial Direct Current Stimulation on Postural Response to External Perturbation in Patients With Parkinson's Disease. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 34, n. 11, p. 1009–1019, 1 nov. 2020a.

BERETTA, V. S. et al. Transcranial direct current stimulation combined with physical or cognitive training in people with Parkinson's disease: a systematic review. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, v. 17, n. 1, p. 74, 15 dez. 2020b.

BERETTA, V. S. et al. tDCS application for postural control in Parkinson's disease: Effects are associated with baseline characteristics. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 93, p. 62–65, 2021a.

BERETTA, V. S. et al. Does the impaired postural control in Parkinson's disease affect the habituation to non-sequential external perturbation trials? **Clinical biomechanics (Bristol, Avon)**, v. 85, p. 105363, abr. 2021b.

BIKSON, M. et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. **Brain stimulation**, v. 9, n. 5, p. 641–661, 2016.

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

BLOEM, B. R. Postural instability in Parkinson's disease. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 94 Suppl, p. S41-5, 1992.

BLOEM, B. R. et al. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 11, n. 5, p. 509–521, 1996.

BLOEM, B. R. et al. Habituation of lower leg stretch responses in Parkinson's disease. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 109, n. 1, p. 73–77, 1998.

BLOEM, B. R. et al. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. **Journal of neurology**, v. 248, n. 11, 2001.

BLOEM, B. R. et al. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two

interconnected, episodic phenomena. **Movement Disorders**, v. 19, n. 8, p. 871–884, 2004.

BOGGIO, P. S. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. **Journal of the neurological sciences**, v. 249, n. 1, p. 31–38, nov. 2006.

BOGGIO, P. S. et al. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. **European journal of neurology**, v. 15, n. 10, p. 1124–1130, 2008.

BOLZONI, F.; PETTERSSON, L. G.; JANKOWSKA, E. Evidence for long-lasting subcortical facilitation by transcranial direct current stimulation in the cat. **Journal of Physiology**, v. 591, n. 13, p. 3381–3399, 2013.

BOONSTRA, T. A. et al. Balance Asymmetry in Parkinson's Disease and Its Contribution to Freezing of Gait. **PLoS One**, v. 9, n. 7, p. e102493, 2014.

BROEDER, S. et al. Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease: Neurophysiological mechanisms and behavioral effects. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 57, p. 105–117, out. 2015.

BRUCKI, S. M. et al. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 3b, p. 777–781, 2003.

BRUNONI, A. R. et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 8, p. 1133–1145, 2011.

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

CARPENTER, M. G. et al. Postural abnormalities to multidirectional stance perturbations in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 75, n. 9, p. 1245–1254, 2004.

CARPENTER, M. G.; BLOEM, B. R. Postural control in Parkinson patients: a proprioceptive problem? **Experimental Neurology**, v. 227, n. 1, p. 26–30, 2011.

CASA-FAGES, B. DE; ALONSO-FRECH, F.; GRANDAS, F. Gait & Posture Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on balance in Parkinson's disease : A static posturographic analysis. **Gait and Posture**, v. 52, p. 374–380, 2017.

CHONG, R. K.; HORAK, F. B.; WOOLLACOTT, M. H. Parkinson's disease impairs the ability to change set quickly. **Journal of the neurological sciences**, v. 175, n. 1, p. 57–70, 2000.

CHONG, R. K.; JONES, C. L.; HORAK, F. B. Postural set for balance control is normal in Alzheimer's but not in Parkinson's disease. **Journal of Gerontology. Series A, Biological Science and Medical Science**, v. 54, n. 3, p. M129–35, 1999.

CLEWORTH, T. W. et al. Influence of virtual height exposure on postural reactions to support surface translations. **Gait and Posture**, v. 47, p. 96–102, 2016.

CONCEIÇÃO, N. R. et al. Aerobic Exercise Combined With Transcranial Direct Current Stimulation Over the Prefrontal Cortex in Parkinson Disease: Effects on Cortical Activity, Gait, and Cognition. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 35, n. 8, p. 717–728, ago. 2021.

COPPENS, M. J. M. et al. Offline effects of transcranial direct current stimulation on reaction times of lower extremity movements in people after stroke: a pilot cross-over study. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, v. 16, n. 1, nov. 2019.

COSENTINO, G. et al. Effects of more-affected vs. less-affected motor cortex tDCS in Parkinson's disease. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, p. 309, 2017.

COSTA-RIBEIRO, A. et al. Dopamine-independent effects of combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson's disease. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 48, n. 9, p. 819–823, 2016.

CROUSE, J. J. et al. Postural instability and falls in Parkinson's disease. **Reviews in the Neurosciences**, v. 27, n. 5, p. 549–555, 2016.

CURTZE, C. et al. Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 10, p. 1361–1370, 2015.

DAGAN, M. et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 33, n. 4, p. 642–646, abr. 2018.

DE FREITAS, P. B.; KNIGHT, C. A.; BARELA, J. A. Postural reactions following forward platform perturbation in young, middle-age, and old adults. **Journal of the Electromyography and Kinesiology**, v. 20, n. 4, p. 693–700, 2010.

DE LAU, L. M. L.; BRETELIER, M. M. B. Epidemiology of Parkinson's disease. **The Lancet. Neurology**, v. 5, n. 6, p. 525–535, jun. 2006.

DE MOURA, M. C. D. S. et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on balance improvement: a systematic review and meta-analysis. **Somatosensory & motor research**, v. 36, n. 2, p. 122–135, jun. 2019.

DIMITROVA, D.; HORAK, F. B.; NUTT, J. G. Postural muscle responses to multidirectional translations in patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurophysiology**, v. 91, n. 1, p. 489–501, 2004.

DIMITROVA, D.; NUTT, J.; HORAK, F. B. Abnormal force patterns for multidirectional postural responses in patients with Parkinson's disease. **Experimental Brain Research**, v. 156, n. 2, p. 183–195, 2004.

DONG, K. et al. The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Balance and Gait in Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in neurology**, v. 12, p. 650925, 2021.

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

DUARTE, M.; FREITAS, S. M. Revision of posturography based on force plate for balance evaluation. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 14, n. 3, p. 183–192, 2010.

ELSNER, B. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for idiopathic Parkinson's disease. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 7, p. CD010916, jul. 2016.

EMONSON, M. R. L. et al. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation in younger adults, older adults and mild cognitive impairment. **Neuropsychologia**, v. 125, p. 51–61, mar. 2019.

FALCONER, K.; WINTER, D. A. Quantitative assessment of co-contraction at the ankle joint in walking. **Electromyography and clinical neurophysiology**, v. 25, n. 2–3, p. 135–149, 1985.

FARNAD, L. et al. Exploring and optimizing the neuroplastic effects of anodal transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex of older humans. **Brain Stimulation**, v. 14, n. 3, p. 622–634, maio 2021.

FELLER, K. J.; PETERKA, R. J.; HORAK, F. B. Sensory Re-weighting for Postural Control in Parkinson's Disease. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 13, p. 126, 2019.

FILMER, H. L.; DUX, P. E.; MATTINGLEY, J. B. Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. **Trends in neurosciences**, v. 37, n. 12, p. 742–753, dez. 2014.

FLING, B. W. et al. Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. **Brain**, v. 136, n. 8, p. 2405–2418, 2013.

FOROGH, B. et al. Repeated sessions of transcranial direct current stimulation evaluation on fatigue and daytime sleepiness in Parkinson's disease. **Journal of Neurology and Neuroscience**, v. 9, n. 2, p. 250, fev. 2018.

FREGNI, F. et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 21, n. 10, p. 1693–1702, 2006.

FREGNI, F. et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 256–313, abr. 2021.

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

FRISTON, K. J. et al. To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. **NeuroImage**, v. 12, n. 2, p. 196–208, ago. 2000.

GANDIGA, P. C.; HUMMEL, F. C.; COHEN, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. **Clinical neurophysiology**, v. 117, n. 4, p. 845–850, 2006.

GANDOLFI, M. et al. Postural Control in Individuals with Parkinson's Disease. In: **IntechOpen**. [s.l.] IntechOpen, 2018. p. 1–18.

GHASEMIAN-SHIRVAN, E. et al. Age-related differences of motor cortex plasticity in adults: A transcranial direct current stimulation study. **Brain Stimulation**, v. 13, n. 6, p. 1588–1599, nov. 2020.

GOBBI, L. T. et al. Exercise programs improve mobility and balance in people with Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 15, n. 3, p. 4, 2009.

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

GOODWILL, A. M. et al. Using non-invasive transcranial stimulation to improve motor and cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 14840, nov. 2017.

GRILLNER, S. et al. Mechanisms for selection of basic motor programs--roles for the striatum and pallidum. **Trends in Neurosciences**, v. 28, n. 7, p. 364–370, 2005.

GUPTA, S. K. Intention-to-treat concept: A review. **Perspectives in clinical research**, v. 2, n. 3, p. 109–112, jul. 2011.

HADOUSH, H. et al. Bilateral anodal transcranial direct current stimulation effect on balance and fearing of fall in patient with Parkinson's disease. **NeuroRehabilitation**, v. 42, n. 1, p. 63–68, 2018.

HENRY, S. M.; FUNG, J.; HORAK, F. B. EMG responses to maintain stance during multidirectional surface translations. **Journal of Neurophysiology**, v. 80, n. 4, p. 1939–1950, 1998.

HEREMANS, E. et al. Impaired Retention of Motor Learning of Writing Skills in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait. **PloS one**, v. 11, n. 2, p. e0148933, 2016.

HERMENS, H. J. et al. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 10, n. 5, p. 361–374, 2000.

HEROLD, F. et al. Functional near-infrared spectroscopy in movement science: a systematic review on cortical activity in postural and walking tasks. **Neurophotonics**, v. 4, n. 4, p. 041403, 2017.

HO, K. et al. The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Electrode Size and Current Intensity on Motor Cortical Excitability : Evidence From Single and Repeated Sessions. **Brain Stimulation**, v. 9, p. 1–7, 2016.

HOLTZER, R. et al. Neurological Gait Abnormalities Moderate the Functional Brain Signature of the Posture First Hypothesis. **Brain topography**, v. 29, n. 2, p. 334–343, mar. 2016.

HORAK, F. B. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? **Age Ageing**, v. 35 Suppl 2, p. ii7–ii11, 2006.

HORAK, F. B.; DIENER, H. C. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. **Journal of Neurophysiology**, v. 72, n. 2, p. 479–493, 1994.

HORAK, F. B.; DIENER, H. C.; NASHNER, L. M. Influence of central set on human postural responses. **Journal of Neurophysiology**, v. 62, n. 4, p. 841–853, 1989.

HORAK, F. B.; DIMITROVA, D.; NUTT, J. G. Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease. **Experimental Neurology**, v. 193, n. 2, p. 504–521, 2005.

HORAK, F. B.; FRANK, J.; NUTT, J. Effects of dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone. **Journal of neurophysiology**, v. 75, n. 6, p. 2380–2396, jun. 1996.

HORAK, F. B.; HENRY, S. M.; SHUMWAY-COOK, A. Postural perturbations: new insights for treatment of balance disorders. **Physical Therapy**, v. 77, n. 5, p. 517–533, 1997.

HORAK, F. B.; NUTT, J. G.; NASHNER, L. M. Postural inflexibility in parkinsonian subjects. **Journal of the neurological sciences**, v. 111, n. 1, p. 46–58, 1992.

HUGHES, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181–184, 1992.

HUSTED, J. A. et al. Methods for assessing responsiveness: a critical review and recommendations. **Journal of clinical epidemiology**, v. 53, n. 5, p. 459–468, maio 2000.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000/2060. Projeção da população das unidades da federação por sexo e idade para o período 2000/2030 Agosto de 2013. p. 21, 2013.

ISLAM, N. et al. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. **Brain research**, v. 684, n. 2, p. 206–208, jul. 1995.

JACOBS, J. V. Why we need to better understand the cortical neurophysiology of impaired postural responses with age, disease, or injury. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 8, p. 69, 2014.

JACOBS, J. V.; HORAK, F. B. Abnormal proprioceptive-motor integration contributes to hypometric postural responses of subjects with Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 141, n. 2, p. 999–1009, 2006.

JACOBS, J. V.; HORAK, F. B. Cortical control of postural responses. **Journal of Neural Transm (Vienna)**, v. 114, n. 10, p. 1339–1348, 2007.

JAHN, K. et al. Chapter 4.20 - Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. In: KENNARD, C.; LEIGH, R. J. (Eds.). . **Progress in Brain Research**. [s.l.] Elsevier, 2008. v. 171p. 353–362.

JANG, K. E. et al. Wavelet minimum description length detrending for near-infrared spectroscopy. **Journal of biomedical optics**, v. 14, n. 3, p. 34004, 2009.

JANKOVIC, J. Parkinson's disease therapy: tailoring choices for early and late disease, young and old patients. **Clinical Neuropharmacology**, v. 23, n. 5, p. 9, 2000.

JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 368–376, abr. 2008.

JASDZEWSKI, G. et al. Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. **Neuroimage**, v. 20, n. 1, p. 479–488, 2003.

KANG, N. et al. Functional Balance and Postural Control Improvements in Patients With Stroke After Noninvasive Brain Stimulation: A Meta-analysis. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 2019.

KASKI, D. et al. Enhanced locomotor adaptation aftereffect in the “broken escalator” phenomenon using anodal tDCS. **Journal of neurology**, v. 107, n. 9, p. 2493–2505, 2012.

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

KELLIS, E.; ARABATZI, F.; PAPADOPOULOS, C. Muscle co-activation around the knee in drop jumping using the co-contraction index. **Journal of electromyography and kinesiology**, v. 13, n. 3, p. 229–238, jun. 2003.

KIDGELL, D. J. et al. Different Current Intensities of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Do Not Differentially Modulate Motor Cortex Plasticity. **Neural Plasticity**, v. 2013, p. 13–15, 2013.

LANG, K. C. et al. Antagonist muscle activity during reactive balance responses is elevated in Parkinson's disease and in balance impairment. **PloS one**, v. 14, n. 1, p. e0211137, 2019.

LANG, N. et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? **The European journal of neuroscience**, v. 22, n. 2, p. 495–504, jul. 2005.

LATTARI, E. et al. Can transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex improves balance and functional mobility in Parkinson's disease? **Neuroscience Letters**, v. 636, p. 165–169, 2017.

LAUZE, M.; DANEAULT, J.-F.; DUVAL, C. The Effects of Physical Activity in Parkinson's Disease: A Review. **Journal of Parkinson's disease**, v. 6, n. 4, p. 685–698, out. 2016.

LAZZARI, R. D. et al. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Virtual Reality Training on Balance in Children With Cerebral Palsy: A Randomized, Controlled, Double-Blind, Clinical Trial. **Journal of motor behavior**, v. 49, n. 3, p. 329–336, 2017.

LEE, H. K. et al. Does transcranial direct current stimulation improve functional locomotion in people with Parkinson's disease? A systematic review and meta-analysis. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 16, n. 1, p. 84, jul. 2019.

LEE, R. G. et al. Preparatory postural adjustments in parkinsonian patients with postural instability. **The Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 22, n. 2, 1995.

LI, H. et al. The temporary and accumulated effects of transcranial direct current stimulation for the treatment of advanced Parkinson's disease monkeys. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 12178, 2015.

LI, L. M.; UEHARA, K.; HANAKAWA, T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 9, p. 181, 2015.

LIANG, J. N. et al. Immediate Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Postural Stability Using Computerized Dynamic Posturography in People With Chronic Post-stroke Hemiparesis. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 14, 2020.

LIU, X. et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, p. 691, 2021.

LU, C. et al. The effects of anodal tDCS over the supplementary motor area on gait initiation in Parkinson's disease with freezing of gait: a pilot study. **Journal of Neurology**, v. 265, n. 9, p. 2023–2032, 2018.

MACPHERSON, J. M.; HORAK, F. B. Postura. In: KANDEL, E. R. . et al. (Eds.). . **Princípios de neurociências**. Porto Alegre: AMGH, 2014. v. 5º Edp. 811–832.

MADRID, J.; BENNINGER, D. H. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Clinical evidence, latest concepts and future goals: A systematic review. **Journal of neuroscience methods**, v. 347, p. 108957, jan. 2021.

MAHONEY, J. R. et al. The role of prefrontal cortex during postural control in Parkinsonian syndromes a functional near-infrared spectroscopy study. **Brain Research**, v. 1633, p. 126–138, 2016.

MAIDAN, I. et al. Neural Variability in the Prefrontal Cortex as a Reflection of Neural Flexibility and Stability in Patients With Parkinson Disease. **Neurology**, dez. 2021.

MAILLET, A.; POLLAK, P.; DEBÛ, B. Imaging gait disorders in parkinsonism: a review. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 83, n. 10, p. 986, 2012.

MAKI, B. E.; MCILROY, W. E.; CLIN GERIATR, M. Postural control in the older adult. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 12, n. 4, p. 635–658, 1996.

MANCINI, M.; NUTT, J. G.; HORAK, F. B. Chapter 1 - How is balance controlled by the nervous system? In: MANCINI, M.; NUTT, J. G.; HORAK, F. B. (Eds.). . **Balance Dysfunction in Parkinson's Disease**. [s.l.] Academic Press, 2020a. p. 1–24.

MANCINI, M.; NUTT, J. G.; HORAK, F. B. Chapter 4 - How are postural responses to external perturbations affected by PD? In: MANCINI, M.; NUTT, J. G.; HORAK, F. B. (Eds.). . **Balance Dysfunction in Parkinson's Disease**. [s.l.] Academic Press, 2020b. p. 63–81.

MANENTI, R. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by

transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. **Movement Disorders**, v. 31, n. 5, p. 715–724, 2016.

MANOR, B. et al. Multitarget Transcranial Electrical Stimulation for Freezing of Gait: A Randomized Controlled Trial. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 36, n. 11, p. 2693–2698, nov. 2021.

MENANT, J. C. et al. A consensus guide to using functional near-infrared spectroscopy in posture and gait research. **Gait & Posture**, v. 82, p. 254–265, out. 2020.

MIERAU, A.; HULSDUNKER, T.; STRUDER, H. K. Changes in cortical activity associated with adaptive behavior during repeated balance perturbation of unpredictable timing. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 9, p. 272, 2015.

MIHARA, M. et al. Role of the prefrontal cortex in human balance control. **Neuroimage**, v. 43, n. 2, p. 329–336, 2008.

MIHARA, M.; MIYAI, I. Review of functional near-infrared spectroscopy in neurorehabilitation. **Neurophotronics**, v. 3, n. 3, p. 31414, 2016.

MIZUGUCHI, N.; KATAYAMA, T.; KANOSUE, K. The Effect of Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation on A Throwing Task Depends on Individual Level of Task Performance. **Neuroscience**, v. 371, p. 119–125, fev. 2018.

MOCHIZUKI, G. et al. Cortical responses associated with the preparation and reaction to full-body perturbations to upright stability. **Clinical neurophysiology**, v. 119, n. 7, p. 1626–1637, 2008.

MONTE-SILVA, K. et al. Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. **The Journal of physiology**, v. 588, n. Pt 18, p. 3415–3424, set. 2010.

MORACA, G. A. G. et al. Center of pressure responses to unpredictable external perturbations indicate low accuracy in predicting fall risk in people with Parkinson's disease. **The European journal of neuroscience**, v. 53, n. 8, p. 2901–2911, fev. 2021.

MORYA, E. et al. Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 16, n. 1, p. 141, nov. 2019.

MURRAY, L. M. et al. Intensity dependent effects of transcranial direct current stimulation on corticospinal excitability in chronic spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 96, n. 4 Suppl, p. S114-21, 2015.

NANHOE-MAHABIER, W. et al. First trial reactions and habituation rates over successive balance perturbations in Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 217, p. 123–129, 2012.

NITSCHKE, M. A. et al. Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation. **Nervenarzt.**, v. 73, n. 4, p. 332–335, 2002.

NITSCHKE, M. A. et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. **The Journal of physiology**, v. 553, n. Pt 1, p. 293–301, nov. 2003.

- NITSCHKE, M. A. et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. **The European journal of neuroscience**, v. 19, n. 10, p. 2720–2726, maio 2004.
- NITSCHKE, M. A. et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. **The Journal of physiology**, v. 568, n. Pt 1, p. 291–303, out. 2005.
- NITSCHKE, M. A. et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. **The European journal of neuroscience**, v. 23, n. 6, p. 1651–1657, 2006.
- NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206–223, 2008.
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **Journal of Physiology**, v. 527, n. 3, p. 6, 2000.
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. **Neurology**, v. 57, n. 10, p. 1899–1901, 2001.
- NONNEKES, J. et al. Subcortical structures in humans can be facilitated by transcranial direct current stimulation. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. e107731, 2014.
- NONNEKES, J. et al. Unmasking levodopa resistance in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 31, n. 11, p. 1602–1609, 2016.
- OBESO, J. A. et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 23 Suppl 3, p. S548-59, 2008.
- OKUNOYE, O. et al. Factors associated with hospitalisation among people with Parkinson's disease – A systematic review and meta-analysis. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 71, p. 66–72, 2020.
- OLIVEIRA, P. C. A. DE et al. Transcranial Direct Current Stimulation on Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Neurology**, v. 12, p. 2378, 2022.
- ORCIOLI-SILVA, D. et al. Levodopa Facilitates Prefrontal Cortex Activation During Dual Task Walking in Parkinson Disease. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 34, n. 7, p. 589–599, 25 maio 2020.
- ORCIOLI-SILVA, D. et al. Is Cortical Activation During Walking Different Between Parkinson's Disease Motor Subtypes? **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 76, n. 4, p. 561–567, 2021.
- ORRÙ, G. et al. The effect of single and repeated tDCS sessions on motor symptoms in Parkinson's disease: A systematic review. **Archives Italiennes de Biologie**, v. 157, n. 2–3, p. 89–101, 2019.
- PALMIERI, R. M. et al. Center-of-Pressure Parameters Used in the Assessment of Postural Control. **Journal of Sport Rehabilitation**, v. 11, n. 1, p. 51–66, 2002.

PARK, J. H.; KANG, Y. J.; HORAK, F. B. What Is Wrong with Balance in Parkinson's Disease? **Journal of Movement Disorders**, v. 8, n. 3, p. 109–114, 2015.

PAULUS, W. Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 21, n. 5, p. 602–617, 2011.

PAYNE, A. M. et al. Lower Cognitive Set Shifting Ability Is Associated With Stiffer Balance Recovery Behavior and Larger Perturbation-Evoked Cortical Responses in Older Adults. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, 2021.

PAYNE, A. M.; HAJCAK, G.; TING, L. H. Dissociation of muscle and cortical response scaling to balance perturbation acceleration. **Journal of neurophysiology**, v. 121, n. 3, p. 867–880, mar. 2019.

PAYNE, A. M.; TING, L. H. Worse balance is associated with larger perturbation-evoked cortical responses in healthy young adults. **Gait & Posture**, v. 80, p. 324–330, 2020.

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

PETERSON, D. S.; DIJKSTRA, B. W.; HORAK, F. B. Postural motor learning in people with Parkinson's disease. **Journal of Neurophysiology**, v. 263, n. 8, p. 1518–1529, 2016.

PETERSON, D. S.; HORAK, F. B. Neural Control of Walking in People with Parkinsonism. **Physiology (Bethesda)**, v. 31, n. 2, p. 95–107, 2016a.

PETERSON, D. S.; HORAK, F. B. The Effect of Levodopa on Improvements in Protective Stepping in People With Parkinson's Disease. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 30, n. 10, p. 931–940, nov. 2016b.

PICKERING, R. M. et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 22, n. 13, p. 1892–1900, 2007.

POLANIA, R. et al. Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain: a transcranial direct current stimulation study. **NeuroImage**, v. 54, n. 3, p. 2287–2296, fev. 2011.

POLANÍA, R.; NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. **Human brain mapping**, v. 32, n. 8, p. 1236–1249, ago. 2011.

RAMPERSAD, S. M. et al. Simulating Transcranial Direct Current Stimulation With a Detailed Anisotropic Human Head Model. **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v. 22, n. 3, p. 441–452, 2014.

RAYMOND, J. L.; LISBERGER, S. G.; MAUK, M. D. The Cerebellum: A Neuronal Learning Machine? **Science**, v. 272, n. 5265, p. 1126–1131, 1996.

RICCI, M. et al. Wearable electronics assess the effectiveness of transcranial direct current stimulation on balance and gait in Parkinson's disease patients. **Sensors (Switzerland)**, v. 19, n. 24, 2019.

- SAEYS, W. et al. Transcranial direct current stimulation in the recovery of postural control after stroke: a pilot study. **Disability and rehabilitation**, v. 37, n. 20, p. 1857–1863, 2015.
- SANTOS, M. J.; KANEKAR, N.; ARUIN, A. S. The role of anticipatory postural adjustments in compensatory control of posture: 1. Electromyographic analysis. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 20, n. 3, p. 388–397, 2010.
- SCHENKMAN, M. L. et al. Spinal movement and performance of a standing reach task in participants with and without Parkinson disease. **Physical therapy**, v. 81, n. 8, p. 1400–1411, ago. 2001.
- SCHONEBURG, B. et al. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 28, n. 11, p. 1474–1482, set. 2013.
- SHEKHAWAT, G. S.; STINEAR, C. M.; SEARCHFIELD, G. D. Transcranial Direct Current Stimulation Intensity and Duration Effects on Tinnitus Suppression. **Neurorehabilitation and neural repair**, 2013.
- SHEN, X.; WONG-YU, I. S. K.; MAK, M. K. Y. Effects of Exercise on Falls, Balance, and Gait Ability in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 30, n. 6, p. 512–527, jul. 2016.
- SHIRATORI, T.; LATASH, M. L. Anticipatory postural adjustments during load catching by standing subjects. **Clinical Neurophysiology**, v. 112, n. 7, p. 1250–1265, 2001.
- SMANIA, N. et al. Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 24, n. 9, p. 826–834, 2010.
- SMITH, B. A.; JACOBS, J. V.; HORAK, F. B. Effects of magnitude and magnitude predictability of postural perturbations on preparatory cortical activity in older adults with and without Parkinson's disease. **Experimental Brain Research**, v. 222, n. 4, p. 455–470, 2012.
- SMITH, B. A.; JACOBS, J. V.; HORAK, F. B. Effects of amplitude cueing on postural responses and preparatory cortical activity of people with Parkinson disease. **Journal of Neurologic Physical Therapy: JNPT**, v. 38, n. 4, p. 207–215, 2014.
- SOLIS-ESCALANTE, T. et al. Cortical dynamics during preparation and execution of reactive balance responses with distinct postural demands. **NeuroImage**, v. 188, p. 557–571, mar. 2019.
- ST GEORGE, R. J. et al. Functional Near-infrared Spectroscopy Reveals the Compensatory Potential of Pre-frontal Cortical Activity for Standing Balance in Young and Older Adults. **Neuroscience**, v. 452, p. 208–218, jan. 2021.
- STAGG, C. J. et al. Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation. **European Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 7, p. 1412–1423, 2009.
- STEVENS, J. A. et al. The costs of fatal and non-fatal falls among older adults. **Injury prevention : journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention**, v. 12, n. 5, p. 290–295, out. 2006.

STOLZE, H. et al. Falls in frequent neurological diseases--prevalence, risk factors and aetiology. **Journal of neurology**, v. 251, n. 1, p. 79–84, jan. 2004.

STRAFELLA, A. P. et al. Corticostriatal functional interactions in Parkinson's disease: a rTMS/[¹¹C]raclopride PET study. **The European journal of neuroscience**, v. 22, n. 11, p. 2946–2952, 2005.

STUART, S. et al. Cortical activity during walking and balance tasks in older adults and in people with Parkinson's disease: A structured review. **Maturitas**, v. 113, p. 53–72, jul. 2018.

TABACHNICK, B. G.; FIDELL, L. S. **Using multivariate statistics, 5th ed.** Boston, MA: Allyn & Bacon/Pearson Education, 2007.

TAHTIS, V.; KASKI, D. Parkinson's disease treatments: focus on transcranial direct current stimulation (tDCS). **Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome**, v. 7, p. 55–70, 2017.

TAKAKUSAKI, K. et al. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. **Neuroscience Research**, v. 50, n. 2, p. 137–151, 2004a.

TAKAKUSAKI, K. et al. Role of basal ganglia-brainstem systems in the control of postural muscle tone and locomotion. **Progress in brain research**, v. 143, p. 6, 2004b.

TAKAKUSAKI, K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. **Journal of Movement Disorders**, v. 10, n. 1, p. 1–17, 2017.

TANAKA, S. et al. Enhancement of pinch force in the lower leg by anodal transcranial direct current stimulation. **Experimental brain research**, v. 196, n. 3, p. 459–465, jul. 2009.

TANG, M. F.; HAMMOND, G. R.; BADCOCK, D. R. Are Participants Aware of the Type and Intensity of Transcranial Direct Current Stimulation? **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0148825, 2016.

TARAZI, F. I. et al. Emerging therapies for Parkinson's disease: from bench to bedside. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 144, n. 2, p. 123–133, 2014.

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

UITTI, R. J. et al. Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. **Neurology**, v. 64, n. 11, p. 1925–1930, 2005.

VAN OOTEGHEM, K.; FRANK, J. S.; HORAK, F. B. Postural motor learning in Parkinson's disease: The effect of practice on continuous compensatory postural regulation. **Gait and Posture**, v. 57, p. 299–304, 2017.

VARGHESE, J. P. et al. Frequency characteristics of cortical activity associated with perturbations to upright stability. **Neuroscience letters**, v. 578, p. 33–38, ago. 2014.

VARGHESE, J. P.; MCILROY, R. E.; BARNETT-COWAN, M. Perturbation-evoked potentials: Significance and application in balance control research. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 83, p. 267–280, dez. 2017.

- VARGHESE, J. P.; STAINES, W. R.; MCILROY, W. E. Activity in Functional Cortical Networks Temporally Associated with Postural Instability. **Neuroscience**, v. 401, p. 43–58, mar. 2019.
- VASEGHI, B.; ZOGHI, M.; JABERZADEH, S. The effects of anodal-tDCS on corticospinal excitability enhancement and its after-effects: conventional vs. unihemispheric concurrent dual-site stimulation. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 9, p. 533, 2015a.
- VASEGHI, B.; ZOGHI, M.; JABERZADEH, S. How does anodal transcranial direct current stimulation of the pain neuromatrix affect brain excitability and pain perception? A randomised, double-blind, sham-control study. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0118340, 2015b.
- VIGNAUD, P. et al. Duration but not intensity influences transcranial direct current stimulation (tDCS) after-effects on cortical excitability. **Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology**, p. 2–5, 2018.
- VISSER, J. E. et al. The clinical utility of posturography. **Clinical neurophysiology**, v. 119, n. 11, p. 2424–2436, 2008.
- VISSER, J. E. et al. Dynamic posturography in Parkinson’s disease: diagnostic utility of the “first trial effect”. **Neuroscience**, v. 168, n. 2, p. 387–394, 2010.
- VITORIO, R. et al. fNIRS response during walking - Artefact or cortical activity? A systematic review. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 83, p. 160–172, 2017.
- VITÓRIO, R. et al. Introducing the thematic series on transcranial direct current stimulation (tDCS) for motor rehabilitation: on the way to optimal clinical use. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 16, n. 1, p. 34, 4 mar. 2019.
- VOON, V. et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson’s disease: from dyskinesias to impulse control disorders. **Lancet Neurology**, v. 8, n. 12, p. 9, 2009.
- WAGNER, T. et al. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. **NeuroImage**, v. 35, n. 3, p. 1113–1124, abr. 2007.
- WANG, B. et al. Posture-related changes in brain functional connectivity as assessed by wavelet phase coherence of NIRS signals in elderly subjects. **Behavioral and Brain Research**, v. 312, p. 238–245, 2016.
- WANG, B. et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Physical Training on the Excitability of the Motor Cortex, Physical Performance, and Motor Learning: A Systematic Review. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, 2021.
- WANG, Y. et al. Direct current stimulation over the human sensorimotor cortex modulates the brain’s hemodynamic response to tactile stimulation. **Eur J Neurosci**, v. 42, n. 3, p. 1933–1940, 2015.
- WARD, N. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke. **The Journal of physiology**, v. 589, n. Pt 23, p. 5625–5632, dez. 2011.
- WEAVER, T. B. et al. The influence of instruction on arm reactions in individuals with Parkinson’s disease. **Human movement science**, v. 37, p. 101–110, 2014.

WELCH, T. D.; TING, L. H. Mechanisms of motor adaptation in reactive balance control. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e96440, 2014.

WICHMANN, T.; DELONG, M. R. Núcleos da Base. In: KANDEL, E. R. et al. (Eds.). . **Princípios de neurociências**. Porto Alegre: AMGH, 2014. v. 5p. 811–832.

WILKINSON, L.; KHAN, Z.; JAHANSHAH, M. The role of the basal ganglia and its cortical connections in sequence learning: evidence from implicit and explicit sequence learning in Parkinson's disease. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 12, p. 2564–2573, 2009.

WINTER, D. A.; PATLA, A. E.; FRANK, J. S. Assessment of balance control in humans. **Medical progress through technology**, v. 16, n. 1–2, p. 31–51, maio 1990.

WOOD, B. H. et al. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 72, n. 6, p. 721–725, jun. 2002.

WORKMAN, C. D. et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation in people with parkinson's disease: A pilot study. **Brain Sciences**, v. 10, n. 2, 2020.

WU, A. D. et al. Noninvasive Brain Stimulation for Parkinson ' s Disease and Dystonia. v. 5, n. April, p. 345–361, 2008.

WU, T.; HALLETT, M.; CHAN, P. Motor automaticity in Parkinson's disease. **Neurobiology of disease**, v. 82, p. 226–234, out. 2015.

YAVARI, F. et al. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)-An introduction. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 85, p. 81–92, fev. 2018.

YE, J. C. et al. NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. **NeuroImage**, v. 44, n. 2, p. 428–447, jan. 2009.

YOTNUENGKIT, P. et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Plus Physical Therapy on Gait in Patients With Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. **American journal of physical medicine & rehabilitation**, v. 97, n. 1, p. 7–15, 2018.

ZHENG, X.; ALSOP, D. C.; SCHLAUG, G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. **NeuroImage**, v. 58, n. 1, p. 26–33, set. 2011.

APÊNDICE 1 – Questionário para participação do estudo

1 - Você tem metal (exceto titânio) ou implantes eletrônicos no cérebro/crânio (Ex: lascas, fragmentos, cliques, implantes cocleares, estimulação cerebral profunda (DBS) etc.)? Se sim, por favor especifique o tipo de metal e a sua localização.

☐ SIM ☐ NÃO

2 - Você tem metal ou qualquer dispositivo eletrônico em outros locais do seu corpo, como um marcapasso cardíaco ou fragmentos residuais metálicos traumáticos? Se sim, especifique o dispositivo e a sua localização.

☐ SIM ☐ NÃO

3 - Você já fez algum procedimento cirúrgico na cabeça ou na medula espinhal? Se sim, por favor especifique os locais.

☐ SIM ☐ NÃO

4 - Você já teve um traumatismo craniano seguido de perda da consciência?

☐ SIM ☐ NÃO

5 - Você tem problemas de pele, como dermatite, psoríase ou eczema? Se sim, por favor especifique o local.

☐ SIM ☐ NÃO

6 - Você tem epilepsia ou já teve convulsões?

☐ SIM ☐ NÃO

7 - Você já teve desmaios ou síncope?

☐ SIM ☐ NÃO

8 - Você está tomando algum medicamento? Se sim, por favor especifique:

☐ SIM ☐ NÃO

9 - Você já passou por estimulação transcraniana elétrica ou magnética no passado? Se sim, houve algum evento adverso? Por favor especifique:

☐ SIM ☐ NÃO

APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de consentimento livre e esclarecido IB/UNESP/Rio Claro (Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/12)

Eu, Victor Spiandor Beretta, RG: 48.892.866-7; CPF: 406.360.888-39; doutorando em Ciências da Motricidade – UNESP de Rio Claro, pesquisador responsável pelo estudo, convido o Senhor (a) a participar de uma pesquisa intitulada “Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua nos ajustes posturais sob perturbação externa em pacientes com doença de Parkinson”, que tem como membro participante da equipe de pesquisa a Prof. Dra. Lilian Teresa Bucken Gobbi e o Prof. Dr. Rodrigo Vitório, a realizar-se no Instituto de Biociências da UNESP/RC, no Departamento Educação Física – LEPLO – Laboratório de Estudos da Postura e Locomoção, endereço: Av. 24-A, 1515, Bela Vista, CEP:13506-900 Fone: (19) 3526-4320 Fax: (19) 3526-4321.

Os objetivos do estudo são analisar o efeito agudo de diferentes intensidades da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) no controle postural e analisar o efeito de 4 e 8 sessões com ETCC no córtex motor primário nos ajustes posturais em pacientes com doença de Parkinson em situações com perturbação externa. Estudos desta natureza podem auxiliar no desenvolvimento de novos métodos de intervenções não invasivas na melhora dos sinais e sintomas e na progressão da doença de Parkinson. A fim de investigar o objetivo proposto, serão selecionados 30 idosos com doença de Parkinson de ambos os gêneros (masculino e feminino) que realizarão avaliações dos aspectos clínicos e do controle postural em dois momentos diferentes (Estudo 1 e Estudo 2) com intervalo de aproximadamente 4 meses. Para a avaliação clínica será realizada uma série de perguntas sobre a saúde, condição cognitiva e medicamentos, entre outras informações relevantes para verificar a presença de fatores que impeçam a participação no estudo. Essas avaliações serão realizadas por um avaliador experiente e membro da equipe para caracterização da amostra em relação ao grau de acometimento da doença. Se desejado, este procedimento será realizado juntamente com o acompanhante do Sr (a). Para fazer a avaliação postural em situações com perturbação externa, o (a) Sr (a) permanecerá em pé sob um equipamento específico que causará um desequilíbrio. Para a análise das respostas musculares serão colocados eletrodos de superfície sobre os músculos escolhidos para esse estudo. Para isso é necessário raspar os pêlos no local, passar uma lixa e algodão com álcool na pele. O risco de contaminação ou lesão durante esse procedimento é mínimo, pois será feito por um profissional treinado e qualificado, também os materiais utilizados serão descartáveis (gilete, algodão e lixa), onde após o uso serão

descartados. Também serão utilizadas fitas antialérgicas de fácil remoção para a fixação desses eletrodos. Além disso, será analisada a atividade cortical e para isso, será posicionada na cabeça do (a) Sr (a) uma touca com optodos (eletrodos) de um equipamento específico para essa análise. É válido ressaltar que este não é um método invasivo. O contato da touca é apenas superficial e ela não causa nenhum tipo de sensação de dor ou desconforto. Estes procedimentos de preparação durarão em torno de 10-20 min.

Momento I (Estudo 1): O (a) Sr (a). será convidado (a) a comparecer no Laboratório de Estudos da Postura e Locomoção (LEPLO) em três dias, com intervalo de duas semanas entre eles, para a realização da estimulação transcraniana e posteriormente, avaliação do controle postural descrita acima. Para a aplicação da estimulação serão posicionados dois eletrodos de esponja com solução salina nas regiões alvo do couro cabeludo. É importante ressaltar que o método não oferece risco ao participante uma vez que a intensidade da corrente é de baixa frequência. Entretanto, pode ocorrer ligeira sensação de formigamento na região da estimulação nos primeiros segundos de aplicação. A estimulação será realizada por um período de 20 minutos. Sua permanência no LEPLO não deverá exceder 90 minutos de duração em cada dia.

Momento II (Estudo 2): Após 4 meses do Momento I, o (a) Sr. (a) será convidado (a) novamente a comparecer no Laboratório de Estudos da Postura e Locomoção (LEPLO) em 10 dias não consecutivos, para a realização da intervenção crônica com a estimulação transcraniana e avaliações do controle postural descritas acima. No dia 1 (segunda-feira), primeiramente será realizada a avaliação do controle postural e posteriormente, uma sessão com a estimulação. Nos dias 2, 3 e 4 (quarta, sexta e segunda-feira, respectivamente) serão realizadas apenas as sessões com a estimulação. No dia 5 (quarta-feira) será realizada novamente a avaliação do controle postural e posteriormente, uma sessão de estimulação. Nos dias 6, 7 e 8 (sexta, segunda e quarta-feira, respectivamente) serão realizadas apenas as sessões com a estimulação. No dia 9 (sexta-feira), será realizada apenas a avaliação do controle postural. No dia 10, um mês após o dia 9, será realizada novamente a avaliação do controle postural. As avaliações do controle postural e o protocolo de estimulação serão os mesmos realizados no Estudo 1. Sua permanência no LEPLO nos dias 1 e 5 não deverá exceder 90 minutos, nos dias 9 e 10 não deverá exceder 40 minutos e nos dias 2,3,4,6,7 e 8 não deverá exceder 30 minutos.

Todos os procedimentos serão realizados pelo mesmo grupo de pessoas. Apesar das atividades possuírem um alto grau de segurança, é necessário ressaltar que há algum risco de queda ou de desconforto, contudo haverá sempre um membro da equipe ao lado do Sr (a). para auxiliar em qualquer evento inesperado e, além disso, será utilizado um equipamento de

segurança preso no teto, impedindo que haja queda. Durante as sessões com estimulação, será solicitado ao participante que informe qualquer sensação de desconforto de forma duradoura para que medidas sejam tomadas. Ainda assim, se necessário, procedimentos de primeiros socorros serão prestados pelos membros da equipe e o participante será encaminhado para o centro de saúde mais próximo. Os cuidadores/acompanhantes poderão permanecer dentro da sala durante a coleta de dados.

Não há benefício imediato para sua saúde ao participar desse estudo, porém os resultados deste projeto poderão servir para auxiliar no entendimento da influência da atividade cortical nos padrões das respostas posturais de idosos com doença de Parkinson em situações de perturbações do equilíbrio. Ainda, esses resultados poderão avançar o conhecimento sobre o efeito de uma técnica de estimulação não invasiva para os problemas motores nessa população, bem como o desenvolvimento de intervenções que utilizem essa técnica, a fim de diminuir os desequilíbrios e, conseqüentemente, as quedas desses idosos. O Sr (a). poderá receber esclarecimento de qualquer dúvida a respeito do estudo e dos procedimentos acima descritos, os avaliadores e responsáveis estarão disponíveis para atendê-lo a qualquer momento do estudo. O Sr (a). terá plena liberdade para recusar a participação no estudo ou abandoná-lo a qualquer momento sem nenhum prejuízo pessoal ou financeiro. A participação no estudo não terá qualquer tipo de remuneração, bem como, nenhum tipo de despesa por parte do Sr (a).

Para um maior controle deste estudo, o Sr (a). receberá um código, o que assegurará que a sua identidade e as suas imagens se mantenham confidenciais. Todos os resultados do estudo serão usados, única e exclusivamente, para fins de ensino e pesquisa e todas as informações pessoais serão mantidas em sigilo. O Sr (a). terá a liberdade de solicitar, a qualquer momento, informações sobre os resultados das tarefas realizadas.

Se o Sr (a). se sentir suficientemente esclarecido sobre essa pesquisa, seus objetivos, eventuais riscos e benefícios, convido-o (a) a assinar este Termo, elaborado em duas vias, sendo que uma ficará com o Sr (a). e outra com o pesquisador(a).

Rio Claro, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante _____

Assinatura do pesquisador: Victor Spiandor Beretta _____

Telefone: (19)992319992

Dados sobre a Pesquisa:

Título do Projeto: Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua nos ajustes posturais sob perturbação externa em pacientes com doença de Parkinson.

Pesquisador Responsável: Victor Spiandor Beretta

Cargo/função: Estudante de doutorado

Instituição: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro

Endereço: Av. 24-A, 1515, Bela Vista

Dados para Contato: fone (19)99231-9992

e-mail: victor_beretta@hotmail.com

Orientador(a): Lilian Teresa Bucken Gobbi

Instituição: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Campus de Rio Claro

Endereço: Av. 24-A, 1515, Bela Vista

Dados para Contato: fone (19) 3526-4365

e-mail: lilian.gobbi@unesp.br

Dados sobre o participante da Pesquisa:

Nome: _____

Documento de Identidade: _____

Sexo: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____

CEP-IB/UNESP-CRC

Av. 24A, nº 1515 – Bela Vista – 13506-900 – Rio Claro/SP

Telefone: (19) 35269678

Número do parecer: _____

APÊNDICE 3 – Questionário adaptado sobre sensação e efeitos adversos da estimulação

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7	Dia 8
Data:								
Horário:								
Intensidade:								

Você sentiu algum desconforto durante a estimulação elétrica? Por favor indique a intensidade do seu desconforto de acordo com a seguinte escala:

- **Nenhum (0)** = não senti a sensação abordada
- **Leve (1)** = senti suavemente a sensação abordada
- **Moderado (2)** = senti a sensação abordada
- **Forte (3)** = senti a sensação abordada a um grau considerável

	Dia 1				Dia 2				Dia 3				Dia 4			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Dor - cabeça																
Dor - pescoço																
Dor – couro cabeludo																
Formigamento																
Coceira																
Sensação de Queimadura																
Sonolência																
Gosto metálico/ferro																
Fadiga																
Dificuldade de concentração																
Mudança de humor aguda																
Outros																

	Dia 5				Dia 6				Dia 7				Dia 8			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Dor - cabeça																
Dor - pescoço																
Dor – couro cabeludo																
Formigamento																
Coceira																
Sensação de Queimadura																
Sonolência																
Gosto metálico/ferro																
Fadiga																
Dificuldade de concentração																
Mudança de humor aguda																
Outros																

Em caso de sensação percebida, quando começou?

☐ INÍCIO ☐ MEIO ☐ FIM

Especifique (dias, sensações, etc):

Duração (múltiplas opções permitidas)

☐ Apenas início ☐ Parou no meio da sessão ☐ Parou no final da sessão

Especifique (dias, sensações, etc):

Quanto essas sensações afetaram seu estado geral?

☐ Nada ☐ Ligeiramente ☐ Consideravelmente ☐ Extremamente

Localização das sensações:

☐ Difuso ☐ Localizado

Especifique (dias, sensações, locais, etc):

AVALIADOR - Por favor, reportar algum efeito adverso observado visualmente.

OBS: Colocar o evento de acordo com uma pontuação de 0 a 3.

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
Vermelhidão na pele				
Machucado na pele				

	Dia 5	Dia 6	Dia 7	Dia 8
Vermelhidão na pele				
Machucado na pele				

Se sim, especifique: _____

Percepção da estimulação

Você acredita que recebeu a estimulação real ou placebo?

	Real	Placebo	Não sei	Intensidade
Dia 1				
Dia 2				
Dia 3				
Crônico				

APÊNDICE 4 – Tabela com os valores transformados utilizados na análise estatística do Estudo 2

Variáveis	Grupos	Pré	Pós	Follow-up
Tempo para pico GM ($\log_{10}$)	a-ETCC	1,91±0,25	1,82±0,19	1,93±0,27
	s-ETCC	1,94±0,06	1,94±0,07	1,95±0,06
Tempo para pico BF ($\log_{10}$)	a-ETCC	1,76±0,15	1,80±0,22	1,82±0,20
	s-ETCC	2,07±0,09	2,07±0,08	2,08±0,08
Preditivo				
iEMG VM ($\log_{10}$)	a-ETCC	-0,021±0,304	-0,052±0,385	-0,061±0,316
	s-ETCC	0,204±0,316	0,046±0,277	0,063±0,322
iEMG GM ($\log_{10}$)	a-ETCC	0,0004±0,291	0,065±0,443	-0,053±0,294
	s-ETCC	0,003±0,408	0,056±0,368	0,117±0,285
iEMG TA ($\log_{10}$)	a-ETCC	0,008±0,277	0,067±0,421	-0,041±0,282
	s-ETCC	-0,002±0,388	0,046±0,351	0,101±0,275
Δ [HbO ₂] Hem. Não Estimulado ($\log_{10}$ neg)	a-ETCC	0,328±0,060	0,346±0,048	0,317±0,025
	s-ETCC	0,349±0,061	0,342±0,025	0,343±0,082
Δ [HbO ₂] Hem. Estimulado ($\log_{10}$ neg)	a-ETCC	0,303±0,067	0,323±0,024	0,296±0,043
	s-ETCC	0,302±0,116	0,267±0,093	0,271±0,133
Reativo				
iEMG VM ($\log_{10}$)	a-ETCC	0,44±0,46	0,40±0,49	0,44±0,46
	s-ETCC	0,93±0,69	0,66±0,37	0,71±0,45
iEMG GM ($\log_{10}$)	a-ETCC	0,85±0,41	0,78±0,35	0,72±0,40
	s-ETCC	0,85±0,50	0,74±0,38	0,75±0,49
iEMG TA ($\log_{10}$)	a-ETCC	0,83±0,54	0,81±0,46	0,78±0,38
	s-ETCC	1,06±0,59	1,22±0,44	1,18±0,45
Amplitude do CoP ($\log_{10}$)	a-ETCC	0,92±0,09	0,93±0,09	0,90±0,09
	s-ETCC	0,94±0,12	0,96±0,12	0,92±0,14
Δ [HbO ₂] Hem. Não Estimulado ($\log_{10}$)	a-ETCC	0,138±0,096	0,115±0,083	0,132±0,104
	s-ETCC	0,138±0,149	0,196±0,157	0,191±0,192
Δ [HbO ₂] Hem. Estimulado ($\log_{10}$)	a-ETCC	0,166±0,077	0,087±0,115	0,175±0,086
	s-ETCC	0,130±0,131	0,184±0,121	0,177±0,158

BF = bíceps femoral; VM = vasto medial; GM = gastrocnêmio medial; TA = Tibial anterior; CoP = centro de pressão; iEMG = integral eletromiográfica; Δ [HbO₂] = delta da concentração hemoglobina oxigenada; Hem. = hemisfério; neg = negativo; a-ETCC = grupo ETCC ativo; s-ETCC = grupo ETCC *sham* (placebo).

APÊNDICE 5 – Análise por intenção de tratar do Estudo 2

Figura A5.1 - Interação entre grupo e momento para o tempo para recuperar o equilíbrio ($F_{2,40} = 15,981$; $p < 0,001$) (a) e para a concentração relativa de HbO₂ no hemisfério cerebral estimulado ($F_{2,40} = 5,677$; $p = 0,007$) (b). Valores individuais da diferença dos momentos pós e *Follow-up* em relação ao momento pré do grupo a-ETCC (c, e); Valores individuais da diferença dos momentos pós e *Follow-up* em relação ao momento pré do grupo s-ETCC (d, f).

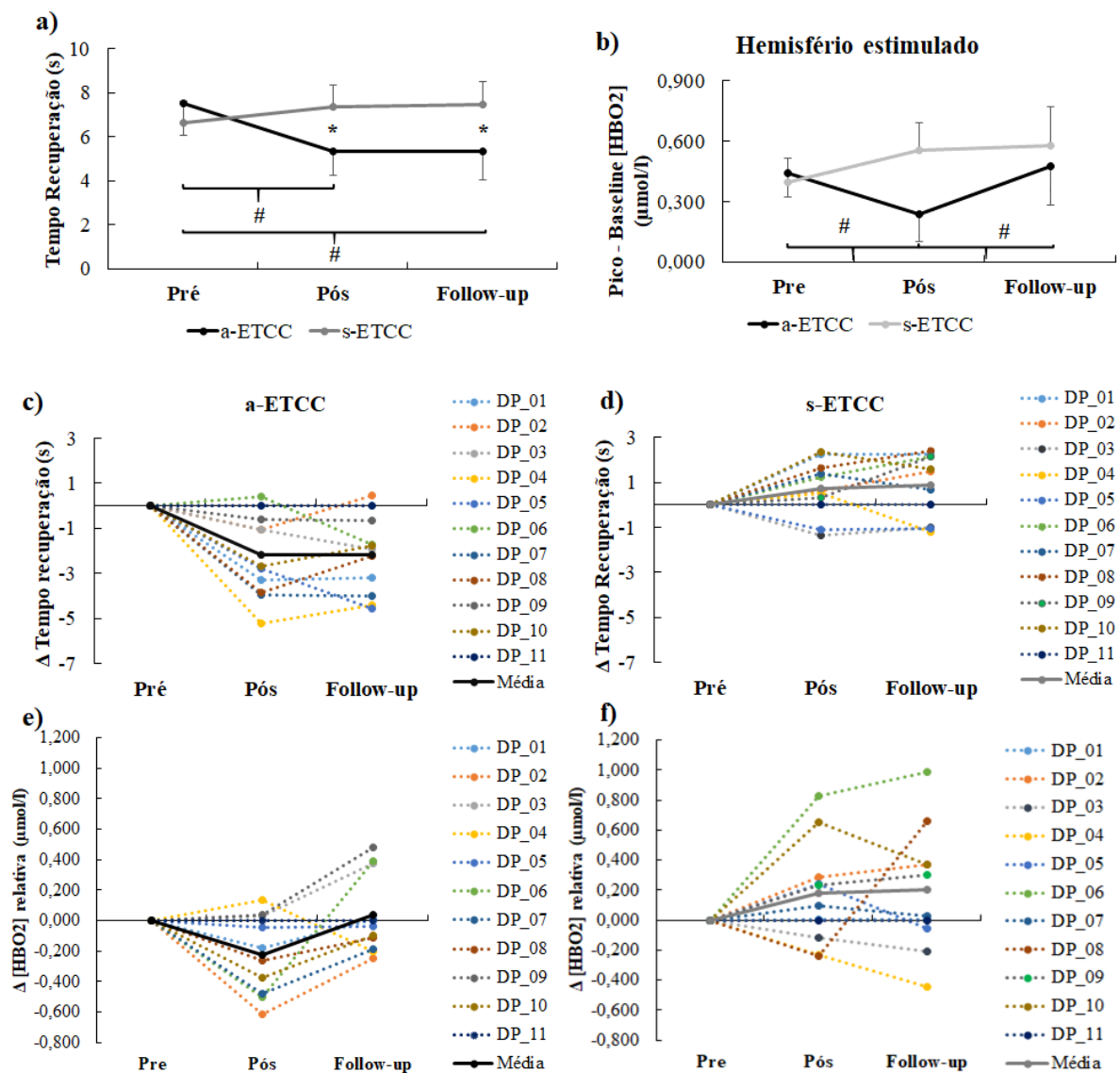


Tabela A5.1 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros temporais da EMG.

Variáveis	Grupos	Pré	Pós	Follow-up	Efeito de grupo	Efeito de momento
Latência GM (ms)	a-ETCC	82,11±6,63	79,38±8,02	80,09±7,48	$F_{1,18} = 3,068;$	$F_{2,36} = 0,303;$
	s-ETCC	87,26±12,42	87,57±13,01	89,49±13,11	$p=0,097$	$p=0,741$
Latência BF (ms)	a-ETCC	99,72±11,12	95,49±12,08	96,50±8,83	$F_{1,17} = 9,473;$	$F_{2,34} = 0,255;$
	s-ETCC	119,37±23,31	119,10±22,30	120,61±20,90	$p=0,007$	$p=0,777$
Tempo para pico GM (ms)	a-ETCC	99,25±51,10	78,38±40,70	107,08±83,16	$F_{1,19} = 0,341;$	$F_{2,38} = 0,929;$
	s-ETCC	117,92±75,67	93,41±48,73	95,24±41,09	$p=0,566$	$p=0,404$
Tempo para pico BF (ms)	a-ETCC	55,78±15,67	57,71±19,95	62,12±20,79	$F_{1,17} = 21,620;$	$F_{1.510,25.674} = 0,458;$
	s-ETCC	79,29±23,26	69,59±23,43	58,84±18,39	$p<0,001;$	$p=0,583$

BF = Bíceps femoral; VM = vasto medial; GM = gastrocnêmio medial; a-ETCC = grupo ETCC ativo; s-ETCC = grupo ETCC *sham* (placebo).

Tabela A5.2 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros de amplitude da EMG e do CoP, e médias e erros-padrão da atividade cortical nos ajustes preditivos.

Variáveis	Grupos	Pré	Pós	Follow-up	Efeito grupo	Efeito momento
<u>EMG</u>						
iEMG BF (µV/ms)	a-ETCC	0,72±0,56	0,77±0,46	0,76±0,59	F _{1,16} = 1,617;	F _{2,32} = 0,533;
	s-ETCC	0,51±0,39	0,41±0,33	0,71±0,69	p=0,222	p=0,592
iEMG VM (µV/ms)	a-ETCC	1,23±0,75	1,26±0,84	1,15±0,65	F _{1,17} = 0,117;	F _{2,34} = 2,202;
	s-ETCC	1,56±0,99	1,03±0,55	1,08±0,58	p=0,736	p=0,126
iEMG GM (µV/ms)	a-ETCC	1,46±1,02	1,06±0,66	1,07±0,86	F _{1,20} = 0,390;	F _{2,40} = 0,886;
	s-ETCC	1,31±1,23	0,89±0,67	1,20±1,16	p=0,539	p=0,420
iEMG TA (µV/ms)	a-ETCC	1,22±0,75	1,78±1,71	1,13±0,88	F _{1,20} = 0,087;	F _{2,40} = 0,436;
	s-ETCC	1,32±0,97	1,52±1,35	1,52±1,00	p=0,771	p=0,650
Coativação BF/VM (%)	a-ETCC	66,00±27,10	57,88±22,61	64,81±23,37	F _{1,16} = 3,315;	F _{2,32} = 0,073;
	s-ETCC	43,71±24,25	48,06±26,36	44,68±21,56	p=0,087	p=0,930
Coativação GM/TA (%)	a-ETCC	63,54±18,06	59,02±17,89	67,96±18,13	F _{1,20} = 0,061;	F _{2,40} = 0,464;
	s-ETCC	60,80±21,00	62,98±17,96	62,22±18,35	p=0,808	p=0,632
<u>CoP</u>						
Amplitude (cm)	a-ETCC	1,32±0,39	1,44±0,33	1,49±0,41	F _{1,20} = 0,292;	F _{2,40} = 0,926;
	s-ETCC	1,43±0,29	1,49±0,44	1,52±0,41	p=0,595	p=0,404
<u>fNIRS</u>						
Δ[HbO ₂] Hem. Não Estimulado (µmol/l)	a-ETCC	-0,013±0,079	-0,094±0,078	0,047±0,036	F _{1,20} = 0,536;	F _{2,40} = 1,165;
	s-ETCC	0,006±0,123	0,064±0,094	0,068±0,173	p=0,473	p=0,322
Δ[HbO ₂] Hem. Estimulado (µmol/l)	a-ETCC	-0,029±0,087	-0,100±0,035	0,011±0,059	F _{1,20} = 0,548;	F _{2,40} = 0,909;
	s-ETCC	-0,071±0,169	0,099±0,102	0,044±0,173	p=0,468	p=0,411

BF = Bíceps femoral; VM = vasto medial; GM = gastrocnêmio medial; TA = Tibial anterior; EMG = eletromiografia; CoP = centro de pressão; fNIRS = espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho; iEMG = integral eletromiográfica; $\Delta[\text{HbO}_2]$ = delta da concentração hemoglobina oxigenada; Hem. = hemisfério; Estim. = estimulado; a-ETCC = grupo ETCC ativo; s-ETCC = grupo ETCC *sham* (placebo).

Tabela A5.3 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros de amplitude da EMG e do CoP, e médias e erros-padrão da atividade cortical nos ajustes reativos.

Variáveis	Grupos	Pré	Pós	Follow-up	Efeito Grupo	Efeito momento
EMG						
iEMG BF ($\mu\text{V/ms}$)	a-ETCC	4,57 $\pm$ 3,26	4,78 $\pm$ 3,41	4,32 $\pm$ 3,26	$F_{1,18} = 0,111$;	$F_{2,36} = 0,466$;
	s-ETCC	5,38 $\pm$ 4,07	4,71 $\pm$ 4,92	4,33 $\pm$ 3,23	$p=0,743$	$p=0,631$
iEMG VM ($\mu\text{V/ms}$)	a-ETCC	4,39 $\pm$ 4,08	4,14 $\pm$ 3,63	4,24 $\pm$ 3,40	$F_{1,18} = 2,404$;	$F_{2,36} = 1,850$;
	s-ETCC	22,94 $\pm$ 29,05	6,11 $\pm$ 6,13	8,98 $\pm$ 14,15	$p=0,138$	$p=0,172$
iEMG GM ($\mu\text{V/ms}$)	a-ETCC	9,01 $\pm$ 6,99	7,24 $\pm$ 5,60	6,80 $\pm$ 5,76	$F_{1,20} = 0,143$;	$F_{2,40} = 1,005$;
	s-ETCC	11,42 $\pm$ 12,67	7,74 $\pm$ 7,42	8,58 $\pm$ 6,84	$p=0,709$	$p=0,375$
iEMG TA ($\mu\text{V/ms}$)	a-ETCC	11,71 $\pm$ 12,15	9,66 $\pm$ 8,78	8,29 $\pm$ 6,98	$F_{1,20} = 3,568$;	$F_{1,258,25,161} = 0,693$
	s-ETCC	20,88 $\pm$ 19,69	23,74 $\pm$ 20,87	22,58 $\pm$ 20,26	$p=0,074^t$	$p=0,445$
Coativação BF/VM (%)	a-ETCC	71,19 $\pm$ 19,60	64,86 $\pm$ 22,95	64,64 $\pm$ 24,51	$F_{1,16} = 1,574$;	$F_{2,32} = 0,539$;
	s-ETCC	50,91 $\pm$ 31,32	65,68 $\pm$ 18,11	53,25 $\pm$ 18,01	$p=0,228$	$p=0,589$
Coativação GM/TA (%)	a-ETCC	58,99 $\pm$ 23,55	64,26 $\pm$ 22,46	67,98 $\pm$ 20,16	$F_{1,20} = 0,877$;	$F_{2,40} = 0,581$;
	s-ETCC	55,06 $\pm$ 24,99	56,18 $\pm$ 28,05	57,49 $\pm$ 21,97	$p=0,360$	$p=0,564$
CoP						
Amplitude (cm)	a-ETCC	8,23 $\pm$ 2,33	8,35 $\pm$ 2,21	7,81 $\pm$ 1,97	$F_{1,20} = 1,078$;	$F_{2,40} = 3,172$;
	s-ETCC	9,02 $\pm$ 2,35	9,51 $\pm$ 2,27	8,70 $\pm$ 2,48	$p=0,312$	$p=0,053^t$
Pico da velocidade (cm/s)	a-ETCC	39,19 $\pm$ 10,01	38,34 $\pm$ 9,80	36,91 $\pm$ 8,08	$F_{1,20} = 1,641$;	$F_{2,40} = 2,046$;
	s-ETCC	42,01 $\pm$ 9,93	45,90 $\pm$ 12,83	43,27 $\pm$ 11,73	$p=0,215$	$p=0,143$
fNIRS						
$\Delta[\text{HbO}_2]$ Hem. Não Estimulado ($\mu\text{mol/l}$)	a-ETCC	0,359 $\pm$ 0,093	0,291 $\pm$ 0,087	0,347 $\pm$ 0,102	$F_{1,19} = 1,185$;	$F_{2,38} = 0,609$;
	s-ETCC	0,482 $\pm$ 0,174	0,679 $\pm$ 0,192	0,711 $\pm$ 0,249	$p=0,290$	$p=0,549$

BF = Bíceps femoral; VM = vasto medial; GM = gastrocnêmio medial; TA = Tibial anterior; EMG = eletromiografia; CoP = centro de pressão; fNIRS = espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho; iEMG = integral eletromiográfica; $\Delta[\text{HbO}_2]$ = delta da concentração hemoglobina oxigenada; Hem. = hemisfério; a-ETCC = grupo ETCC ativo; s-ETCC = grupo ETCC *sham* (placebo).

ANEXO 1 – Parecer consubstanciado do comitê de ética

UNESP - INSTITUTO DE
BIOCIÊNCIAS DE RIO CLARO
DA UNIVERSIDADE ESTADUAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua nos ajustes posturais sob perturbação externa em pacientes com doença de Parkinson.

Pesquisador: Victor Spiandor Beretta

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 87653818.2.0000.5465

Instituição Proponente: Instituto de Biociências de Rio Claro/ Universidade Estadual Paulista -

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA EDUCACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.739.491

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa de Victor Spiandor Beretta, RG: 48.892.866-7, a ser realizada sob a orientação do(a) Prof. Dra. Lilian Teresa Bucken Gobbi e do Prof. Dr. Rodrigo Vítório. O projeto de pesquisa tem como temática "Efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua nos ajustes posturais sob perturbação externa em pacientes com doença de Parkinson".

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Primário:

O presente estudo tem como objetivo analisar o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua nos ajustes posturais em idosos com DP em situações com perturbação externa.

Objetivo Secundário:

i) Analisar o efeito de diferentes intensidades da ETCC aguda nos ajustes posturais em idosos com DP em situações com perturbação externa; ii) Analisar o efeito de 4 e 8 sessões com ETCC anódica no córtex motor primário nos ajustes posturais em pacientes com DP em situações com perturbação externa; iii) Comparar os efeitos da ETCC anódica aguda com os efeitos de várias sessões de ETCC nos ajustes posturais de idosos com DP."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

Apesar das atividades possuírem um alto grau de segurança, é necessário ressaltar que há algum

**UNESP - INSTITUTO DE
BIOCIÊNCIAS DE RIO CLARO
DA UNIVERSIDADE ESTADUAL**



Continuação do Parecer: 2.739.491

- 2) Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.
- 3) Sobre o TCLE: caso o termo tenha DUAS páginas ou mais, lembramos que no momento da sua assinatura, tanto o participante da pesquisa (ou seu representante legal) quanto o pesquisador responsável deverão RUBRICAR todas as folhas , colocando as assinaturas na última página.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1108075.pdf	09/04/2018 13:58:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_CEP_Victor.pdf	09/04/2018 13:53:33	Victor Spiandor Beretta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Victor.pdf	09/04/2018 13:52:53	Victor Spiandor Beretta	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_Victor.pdf	09/04/2018 13:45:57	Victor Spiandor Beretta	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO CLARO, 27 de Junho de 2018

Assinado por:
Flávio Soares Alves
(Coordenador)

Endereço: Av.24-A n.º 1515

Bairro: Bela Vista

CEP: 13.506-900

UF: SP

Município: RIO CLARO

Telefone: (19)3526-9678

Fax: (19)3534-0009

E-mail: cepib@rc.unesp.br