

---

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE**

---

**ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA DURANTE O EXERCÍCIO AERÓBIO NA DOENÇA DE PARKINSON: EFEITOS AGUDOS NA ATIVIDADE CORTICAL, COGNIÇÃO E ANDAR**

**NÚBIA RIBEIRO DA CONCEIÇÃO**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências do Câmpus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Meste em Ciências da Motricidade.

**Julho - 2019**

**NÚBIA RIBEIRO DA CONCEIÇÃO**

**Estimulação transcraniana por corrente contínua durante o exercício aeróbico na doença de Parkinson: Efeitos agudos na atividade cortical, cognição e andar**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Motricidade.

**Orientador:** Prof. Dr. Rodrigo Vitório  
**Coorientadora:** Profa. Dra. Lilian Teresa Bucken Gobbi

**Rio Claro  
2019**

C744e Conceição, Núbia Ribeiro  
Estimulação transcraniana por corrente contínua durante o exercício aeróbico na doença de Parkinson: efeitos agudos na atividade cortical, cognição e andar / Núbia Ribeiro Conceição. -- Rio Claro, 2019  
65 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Rio Claro  
Orientador: Rodrigo Vitório  
Coorientadora: Lilian Teresa Bucken Gobbi

1. Distúrbios do movimento. 2. Estimulação cerebral. 3. Exercício agudo. 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**

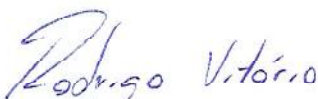
**TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:** Estimulação transcraniana por corrente contínua durante o exercício aeróbio na doença de Parkinson: efeitos agudos na atividade cortical, cognição e andar

**AUTORA:** NÚBIA RIBEIRO DA CONCEIÇÃO

**ORIENTADOR:** RODRIGO VITORIO

**COORIENTADORA:** LILIAN TERESA BUCKEN GOBBI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE , área: Biodinâmica da Motricidade Humana pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. RODRIGO VITORIO

Docente credenciado no Programa de Ciências da Motricidade / UNESP - Instituto de Biociências de Rio Claro - SP

Prof. Dr. FABIO AUGUSTO BARBIERI

Departamento de Educação Física / UNESP - Faculdade de Ciências de Bauru - SP

Profa. Dra. MARIA JOANA DUARTE CAETANO

Prefeitura Municipal de São Carlos / - SP

Rio Claro, 07 de agosto de 2019

## AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas acreditam que existe algo supremo que controla e determina tudo. Alguns chamam de poder divino, energia superior... eu gosto de chamar de Deus, e por algumas vezes durante esses dois anos Ele foi meu refúgio. Sou extremamente grata por ter o privilégio de encontrar amparo na minha crença.

À minha família (pais, irmãs e cunhado), mesmo sem entender ou concordar com as minhas escolhas, sempre me apoiaram e deram todo suporte possível para que eu pudesse concluir mais essa etapa. Sem dúvida alguma, eu não teria alcançado meus objetivos sem a base que me sustentou durante todo esse tempo. Esse título é muito mais de vocês do que meu!! Gostaria de agradecer especialmente a minha mãe que sempre foi o meu maior exemplo de luta e determinação, obrigada por abrir mão de você mesma por mim.

Ao Rodrigo, que é muito mais do que meu orientador, é alguém que admiro como pessoa e como profissional. Alguém que me ensinou muito mais do que estatística, escrever, coletar e interpretar dado, graças ao Rodrigo eu me tornei uma pessoa melhor. Obrigada por topar essa “cilada” comigo e principalmente por acreditar em mim quando nem eu acreditei. É um orgulho/privilégio imenso falar que sou aluna de Rodrigo Vitória.

À Lilian e ao Sebastião Gobbi que foi onde tudo começou, sempre serei grata por todo ensinamento e oportunidade que me foram oferecidas durante 6 anos de convivência com referências em ensino, pesquisa e extensão. Além disso, foi extremamente gratificante compartilhar momentos pessoais e descontraídos com pessoas tão admiráveis.

Meus agradecimentos a todos os membros e ex-membros do LEPLO pela troca de conhecimento e por tornar o ambiente de trabalho o mais agradável possível. Em especial, gostaria de agradecer a Priscila, ao Victor, ao Jet e a Ellen que são muito mais do que colegas de trabalho, são amigos que aguentaram as minhas grosserias, minhas neuras e que foram meus braços e pernas durante todo esse tempo de laboratório, sem eles nem metade deste documento e da minha sanidade estariam completos.

Aos meus amigos de graduação, que são a família que a UNESP me deu, eles são meus momentos de descontração, de voltar a ser a estudante do primeiro ano que não precisava ter muita responsabilidade. Com eles as coisas sempre foram e sempre serão mais fáceis. Obrigada amigos por não deixarem que a “vida adulta” nos afastasse.

Às minhas amigas de Handebol da AABB. Nunca imaginei que iríamos durar com a idade, com a distância, com a aposentadoria esportiva.... mas cada encontro parece que ainda somos as mesmas garotas que iam treinar na quadra externa no frio. Obrigada por escutarem

meus lamentos todas as vezes que tinha que voltar para Rio Claro e por saber que quando eu voltar vocês estarão aí.

A todos os pacientes do PROPARKI, graças a eles hoje eu posso defender essa dissertação. Muito obrigada por toda ajuda durante a pesquisa, mas principalmente, muito obrigada por serem meu combustível para estudar e tentar ajudar pessoas que são exemplos de vida.

Ao Conselho Nacional Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) # 147763/2017-7 e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) # 2016/21499-1 pelo apoio financeiro.

## RESUMO

Dentre os comprometimentos motores associados à doença de Parkinson (DP), os distúrbios do andar são os mais incapacitantes aos pacientes. Disfunções cognitivas e do córtex cerebral, presentes na DP, influenciam nos comprometimentos do andar. Como o tratamento tradicional para DP (uso regular de medicamentos) apresenta pouco benefício para o controle do andar, faz-se necessário o desenvolvimento de intervenções alternativas. O exercício aeróbio (EA) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) têm sido apontados como de grande potencial terapêutico na DP, incluindo benefícios para o andar e a cognição. Além disso, a combinação das duas técnicas tem se mostrado capaz de potencializar os efeitos positivos em outras patologias neurológicas. Entretanto, pouco se sabe sobre os efeitos da combinação de tais intervenções na DP. Assim, o objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos de uma sessão combinada de EA e ETCC anódica do córtex pré-frontal com os de uma sessão de EA na atividade cortical, cognição e no andar usual e no custo da tarefa dupla no andar de pacientes com DP. Era esperado que a combinação da ETCC com EA promovesse benefícios superiores aos apresentados pelo EA isolado. O desenho experimental utilizado foi de estudo crossover randomizado e duplo-cego. Participaram do estudo 20 pacientes com DP. O protocolo de avaliação, que incluiu aspectos cognitivos (questionários e testes computadorizados) e do andar, foi realizado em dois momentos: antes e após uma sessão de intervenção. O andar foi avaliado em duas condições: andar usual e andar com tarefa dupla cognitiva. Um tapete com sensores de pressão (GAITRite<sup>®</sup>) foi utilizado para o registro de medidas espaço-temporais do andar. A atividade do córtex pré-frontal durante o andar foi registrada por meio de espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho (fNIRS, OctaMon). A sessão de intervenção consistiu em ETCC (ativa ou *sham*/placebo) combinada com EA em bicicleta ergométrica (duração de 30min, sendo: 5min de aquecimento, 20min de exercício e 5min de volta à calma). Para a ETCC, o eletrodo ânodo foi posicionado sobre o córtex pré-frontal do hemisfério cerebral mais afetado pela DP e o eletrodo catodo na região supraorbital contralateral. Na sessão de estimulação ativa, os participantes receberam estimulação com intensidade de 2mA durante 20min. Na sessão *sham*, a estimulação esteve ativa apenas por 10s. Foram realizadas ANOVAs *two way* com medidas repetidas para os fatores: condição (EA+Ativo X EA+Sham) e momento (pré X pós). O nível de significância foi mantido em 0,05. Os resultados revelaram que os participantes aumentaram a atividade do córtex pré-frontal do hemisfério estimulado e diminuíram o tempo de reação, a variabilidade da duração do passo (andar usual) e o custo da tarefa dupla na duração do passo apenas após a sessão EA+Ativo. Ainda, ambas as sessões promoveram melhoras nos testes Trail Making Test e MoCA (memória tardia e pontuação total) e diminuíram o custo da tarefa dupla cognitiva na velocidade do andar. Os resultados sugerem que a combinação de EA e ETCC anódica do córtex pré-frontal promove benefícios superiores aos de uma sessão de EA isolado na atividade cortical, cognição e andar de pacientes com DP. A ETCC tem potencial para se tornar uma ferramenta clínica na DP e estudos futuros devem buscar identificar as características do protocolo de estimulação que possam otimizar os benefícios da ETCC.

Palavras-chaves: Distúrbios do movimento; estimulação cerebral; exercício agudo

## ABSTRACT

Among the motor impairments associated with Parkinson's disease (PD), gait impairments are incapacitating to patients. Cognitive and cerebral cortex dysfunctions, present in PD, influence gait impairments. As the traditional treatment for PD (regular use of medications) has limited benefit for gait, it is necessary to develop alternative interventions. Aerobic exercise (AE) and transcranial direct current stimulation (tDCS) have been identified with great therapeutic potential in PD, including advantages for gait and cognition. However, the effects of combining such interventions remain poorly understood. The aim of the present study was to compare the effects of a combined session of AE and anodic tDCS of the prefrontal cortex with those of an AE session on cortical activity, cognition, usual gait, and the cost of the dual task on the gait of patients with PD. It was expected that the combination of tDCS and AE would promote greater benefits than those promoted by the isolated AE. Twenty patients with PD participated in this randomized, double-blind and crossover study. The evaluation protocol included cognitive components (questionnaires and computerized tests) and gait. This protocol was performed in two moments: before and after the intervention sessions. Gait was assessed under two conditions: single-task and dual-task. An electronic walkway with pressure sensors (GAITRite®) was used to record spatiotemporal measurements of gait. Prefrontal cortical activity during gait was recorded by a mobile near infrared functional spectroscopy (fNIRS, OctaMon) device. The intervention session consisted of tDCS (Real or Sham) combined with AE performed on a bicycle (duration of 30 min: 5min warm-up, 20 min of exercise and 5 min of cool down). For the tDCS, the anode electrode was positioned over the prefrontal cortex of the more affected cerebral hemisphere and the cathode electrode was placed over the contralateral supraorbital region. In the real stimulation session, participants received stimulation with the intensity of 2mA during 20 min. In the sham session, the stimulation was only active for 10s. Two-way ANOVAs were performed with repeated measures for the factors: condition (AE+Real X AE+Sham) and moment (pre X post). The level of significance was maintained at 0.05. The results revealed that the participants increased the activity of the prefrontal cortex of the stimulated hemisphere and decreased reaction time, step length variability (single-task) and dual-task cost in step time only after the AE+Real. In addition, both sessions promoted improvements in the Trail Making Test and MoCA tests (late memory and total score) and decreased the cost of the dual-task at step velocity. These results suggest that the combination of AE and anodic tDCS of the prefrontal cortex promotes superior benefits than an isolated AE session on cortical activity, cognition and gait in patients with PD. Also, tDCS has the potential to become a clinical tool in PD and future studies should identify the characteristics of the stimulation protocol that can optimize the benefits of tDCS.

Keywords: Movement disorders; brain stimulation; acute exercise

## Sumário

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	8
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1 Doença de Parkinson.....	11
2.1 Tratamento farmacológico na DP .....	15
2.2 Exercício aeróbio na DP .....	16
2.3 Estimulação transcraniana por corrente contínua .....	17
3. MATERIAIS E MÉTODO .....	22
3.1 Participantes.....	22
3.2 Procedimentos experimentais .....	22
3.2.1 Primeira visita (Dia #1) .....	23
3.2.2 Segunda (Dia #2) e terceira visitas (Dia #3) .....	24
3.3 Análise dos dados .....	27
3.4 Análise estatística .....	29
4. RESULTADOS .....	30
4.1 Participantes.....	30
4.2 Atividade cortical.....	31
4.3 Avaliações cognitivas .....	32
4.4 Andar usual.....	36
4.5 Custo da tarefa dupla cognitiva no andar.....	38
4.6 Medidas de intensidade do EA .....	40
5. DISCUSSÃO .....	42
5.1 Interpretação integrada dos resultados: efeito da combinação das intervenções na atividade cortical durante o andar e no desempenho do andar. ....	44
5.2 Limitações, implicações clínicas e direções futuras .....	45
6. CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS .....	48

APÊNDICE A – Resultados estatísticos da atividade cortical .....	61
APÊNDICE B – Resultados estatísticos do desempenho da tarefa cognitiva.....	62
APÊNDICE C – Resultados estatísticos das variáveis cognitivas .....	63
APÊNDICE D – Resultados estatísticos do andar usual .....	64
APÊNDICE E – Resultados estatísticos do custo da tarefa dupla cognitiva no andar .....	65

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A DP é caracterizada pela morte progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra parte compacta, responsável pela produção de dopamina, um neurotransmissor que, dentre outras funções, regula a atividade cortical (GUYTON, 1988; SAITO et al., 2000). Com a redução dos níveis de dopamina, ocorre desequilíbrio dos sinais inibitórios e excitatórios que são enviados dos núcleos da base ao córtex motor e outras regiões subcorticais, levando ao surgimento dos comprometimentos característicos, como: bradicinesia (lentidão de movimento), rigidez muscular, instabilidade postural, tremor de repouso e alterações do andar (BLIN; FERRANDEZ; SERRATRICE, 1990; FERNÁNDEZ-DEL OLMO; ARIAS; CUDEIRO-MAZAIRA, 2004; MORRIS et al., 2001; NUTT, 2001; YANG et al., 2008). Além dos comprometimentos motores, déficits cognitivos também são identificados já nos estágios iniciais da DP, podendo evoluir para quadros de demência após alguns anos (ROBBINS; COOLS, 2014). Os pacientes com DP podem apresentar comprometimentos nas seguintes funções cognitivas: funções executivas, habilidade visuoespacial, atenção, memória e velocidade de processamento de estímulos (GAUGGEL; RIEGER; FEGHOFF, 2004; JANVIN et al., 2003; LEES; SMITH, 1983; MUSLIMOVIC et al., 2005).

Dentre os comprometimentos motores causados pela DP, os distúrbios do andar, caracterizados pela diminuição do comprimento e velocidade do passo, aumento da fase de duplo suporte, da variabilidade passo-a-passo e da instabilidade postural, são os que mais comprometem a independência e a segurança dos pacientes (ALMEIDA et al., 2007; HAUSDORFF, 2009; LEWEK et al., 2010; VITÓRIO et al., 2014). Tais alterações estão diretamente associadas à diminuição da mobilidade e ao aumento do risco de quedas (CHU; CHI; CHIU, 2005; VITÓRIO et al., 2015; VITÓRIO et al., 2017; CONCEIÇÃO et al., 2019). Os substratos patológicos dos comprometimentos do andar na DP ainda não são completamente compreendidos. Pesquisadores sugerem que a diminuição da atividade dopaminérgica dos núcleos da base leva ao aumento da atividade GABAérgica (inibitória) sobre o tálamo que, por sua vez, apresenta reduzida atividade excitatória sobre o córtex motor (TAKAKUSAKI; TOMITA; YANO, 2008; FERNÁNDEZ-LAGO et al., 2017; TAKAKUSAKI, 2017). Ainda, tem sido sugerido que o córtex cerebral está envolvido na geração e propagação de ritmos neurais anormais em pacientes com DP.

Alterações funcionais no córtex pré-frontal também contribuem para os comprometimentos do andar na DP. Evidências recentes demonstram que regiões pré-frontais

do córtex estão envolvidas no controle do andar (MORRIS et al., 2016; LIRANI-SILVA, 2018). Tal proposta corrobora com a identificação de que disfunções cognitivas, comuns em pacientes com DP, têm um papel fundamental nos comprometimentos do andar (GALNA et al., 2015; LORD et al., 2014). Déficits neuroquímicos envolvidos na função cognitiva, como a disfunção colinérgica cortical, parecem estar associados aos comprometimentos observados (AMBONI; BARONE; HAUSDORFF, 2013; BOHNEN et al., 2013; ROCHESTER et al., 2012). Ainda, pacientes com DP têm o córtex pré-frontal mais ativo em tarefas locomotoras, pois os declínios dopaminérgicos nos núcleos da base geram perda da automaticidade do ato motor, o que leva ao aumento da demanda cognitiva para realização da tarefa na forma de mecanismo compensatório (MAIDAN et al., 2016a, 2016b; PETERSON; HORAK, 2016).

Agentes dopaminérgicos e seus agonistas são o tratamento medicamentoso tradicional para aliviar os sinais e sintomas da DP. Entretanto, o andar é apenas parcialmente melhorado (PIERUCCINI-FARIA et al., 2013) e alguns sinais da DP são resistentes ao tratamento, como por exemplo a instabilidade postural (BLOEM et al., 2001). Além disso, o uso prolongado destes medicamentos provoca efeitos colaterais que impactam na qualidade de vida dos pacientes, tais como flutuações motoras e discinesias (movimentos involuntários) (TARAZI et al., 2014; VOON et al., 2009). Outro tratamento disponível envolve a intervenção cirúrgica com implantação de eletrodos que estimulam estruturas cerebrais profundas (globo pálido ou o núcleo subtalâmico). Entretanto, esse procedimento apresenta elevados riscos de complicações graves, critérios de inclusão rigorosos e alto custo (WEAVER et al., 2014). Assim, a investigação, desenvolvimento e implementação de outros métodos de intervenções não invasivas são necessários.

Dentre as intervenções não invasivas testadas e apresentadas na literatura, o exercício aeróbico (EA) tem recebido destaque por promover melhoras no andar e nas funções cognitivas de pacientes com DP (GOBBI et al., 2009; SHU et al., 2014; TANAKA et al., 2009). Em modelo animal, foi observado o aumento da produção de dopamina no corpo estriado após aplicação de protocolo de EA aeróbico (LAU; PATKI; DAS-PANJA, 2011). Cabe ressaltar que benefícios podem ser observados em pacientes com DP mesmo após uma sessão única de EA (ALBERTS et al., 2016; POHL et al., 2003; RIDGEL et al., 2011a, 2011b, 2012). Por exemplo, existem evidências de que o EA alivia os sinais de tremor e bradicinesia e melhora os parâmetros espaço-temporais do andar e as funções executivas de pacientes com DP (POHL et al., 2003; RIDGEL et al., 2011a, 2011b, 2012). Do ponto de vista fisiológico, uma única sessão de EA mostrou-se eficiente em aumentar a atividade do córtex pré-frontal e da substância negra (KELLY et al., 2017). Ainda, padrões de ativação similares aos

promovidos pela medicação dopaminérgica nos núcleos da base, foram observados após uma sessão de EA (ALBERTS et al., 2016), sugerindo que a medicação dopaminérgica e o EA apresentam mecanismos similares de ação.

Outro método não invasivo para tratamento da DP que vem apresentando resultados promissores é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). A técnica consiste em fornecer correntes elétricas de fraca intensidade através de um par de eletrodos de superfície que tem a capacidade de facilitar as modulações da atividade de neurônios corticais e subcorticais (NITSCHKE; PAULUS, 2001, 2000). O mecanismo de ação consiste no deslocamento subliminar do potencial de repouso dos neurônios (NITSCHKE; PAULUS, 2001, 2000). Este processo é dependente da polarização dos eletrodos do sistema de estimulação, composto por um ânodo e um cátodo. A estimulação anódica despolariza as membranas neurais, resultando em maior excitabilidade neural, e a estimulação catódica hiperpolariza as membranas neurais, resultando em menor excitabilidade neural (GIORDANO et al., 2017; NITSCHKE; PAULUS, 2001, 2000). A utilização da ETCC em pacientes com DP é fomentada pela observação do aumento da liberação de dopamina no núcleo caudado e no núcleo estriado (LI et al., 2011; LU et al., 2015; TANAKA et al., 2013) e pela melhora de aspectos cognitivos e motores, incluindo o andar.

Evidências recentes sugerem que os benefícios do EA em pacientes neurológicos podem ser ainda maiores quando este é combinado à ETCC (MENDONÇA et al., 2016; MADHAVAN; STINEAR; KANEKAR, 2016; MANJI et al., 2018). Tem sido sugerido que a ETCC favorece as mudanças fisiológicas promovidas pelo EA. Entretanto, dentro do nosso conhecimento, nenhum estudo investigou os efeitos da combinação de ETCC e EA na ativação do córtex cerebral durante o andar de pacientes com DP. Como enfatizado na descrição da fisiopatologia da DP, alterações funcionais do córtex cerebral contribuem para os comprometimentos do andar dos pacientes. Portanto, a avaliação da atividade cortical durante o andar faz-se necessária para o avanço do conhecimento sobre os efeitos da ETCC na DP.

Com o intuito de preencher estas lacunas, a presente dissertação teve como objetivo comparar os efeitos de uma sessão combinada de EA e ETCC anódica do córtex pré-frontal com os de uma sessão isolada de EA na atividade cortical, na cognição, no andar usual e no custo da tarefa dupla cognitiva no andar de pacientes com DP. Era esperado que a combinação da ETCC com EA promovesse benefícios superiores no andar, na cognição e na atividade cortical de pacientes com DP, comparados aos benefícios apresentados pelo EA isolado.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Doença de Parkinson

Dados da Organização Mundial da Saúde vêm demonstrando um aumento significativo na quantidade de indivíduos acima dos 60 anos em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). No Brasil, especificamente, no ano de 2015, idosos representavam cerca de 11,7% da população, o que correspondia a aproximadamente 22 milhões de indivíduos. Projeções indicam que em 2025 o país contará com uma população idosa de cerca de 33 milhões, que representarão aproximadamente 16,2% dos habitantes brasileiros (IBGE INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2016). Em decorrência do aumento exponencial da população idosa, também é observado um aumento de doenças associadas ao processo de envelhecimento, como por exemplo, a doença de Parkinson (DP). No Brasil, a doença acomete cerca de 3,3% da população acima dos 64 (BARBOSA et al., 2006). Assim, considerando as projeções do IBGE juntamente com os achados de Barbosa e colaboradores (2006), estima-se que em 2025 o Brasil poderá ter aproximadamente 1.089.000 de pacientes com DP. Dessa forma, estudos que investiguem estratégias que promovam benefícios aos pacientes são de extrema relevância social.

A DP é uma desordem neurológica provocada pela degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra parte compacta do mesencéfalo (LEES; HARDY; REVESZ, 2009). Essa perda neural resulta em alterações das concentrações de dopamina, um neurotransmissor importante na regulação dos sinais enviados pelos núcleos da base, gerando alterações nas redes córtico-estriatais (BEELER; PETZINGER; JAKOWEC, 2013). A característica neuropatológica básica da perda dopaminérgica é um aumento da atividade GABAérgica (inibitória) dos circuitos dos núcleos da base (globo pálido interno e substância negra parte reticulada), sobre o tálamo, o núcleo pedúnculo-pontino e a região locomotora mesocefálica (TAKAKUSAKI; TOMITA; YANO, 2008; TAKAKUSAKI, 2017). Como consequência, a maior inibição sobre o tálamo promove menor atividade excitatória dessa região sobre as áreas motoras do córtex, que por sua vez reduz a atividade excitatória sobre a medula espinhal, núcleos da base e vias córtico-espinhais (TAKAKUSAKI; TOMITA; YANO, 2008; TAKAKUSAKI, 2017). Ainda, também são observadas alterações na atividade glutamatérgica (excitatória) na DP, onde ocorrem mudanças morfológicas e funcionais nessas vias e em suas terminações (córtex, tálamo e núcleo pedúnculo-pontino) (KLOCKGETHER; TURSKI, 1990; PAN et al., 2014), o que pode afetar secundariamente a transmissão GABAérgica nestes locais (MATHAI et al.,

2015). Assim, a patologia é classicamente conhecida pelo desequilíbrio dos sinais inibitórios e/ou excitatórios na circuitaria dos núcleos da base e nas interações com o córtex.

Os primeiros sinais e sintomas clinicamente diagnosticados na DP são os comprometimentos motores típicos da dependência de dopamina como a bradicinesia, rigidez muscular e tremor de repouso (FERRAZZOLI et al., 2018). Quando estes sinais e sintomas surgem, já ocorreu degeneração de cerca de 50% dos neurônios da substância negra (FEARNLEY; LEES, 1991). Estudos têm demonstrado que outras regiões além da substância negra apresentam morte neural e que esta degeneração ocorre de forma ascendente a partir do tronco encefálico, podendo demorar cerca de 40 anos para afetar todo o sistema nervoso (BRAAK et al., 2004; HAWKES; DEL TREDICI; BRAAK, 2010). Com base nos achados de morte neural prévia ao surgimento dos sinais e sintomas clássicos da DP, Hawkes, Tredici e Braak (2010) propuseram uma linha do tempo que divide os sinais e sintomas entre as fases pré-sintomática e sintomática. A primeira tem ocorrência nos primeiros 20 anos de doença e apresenta alterações iniciais como bexiga neuropática, hiposmia (baixa sensibilidade olfativa), constipação, distúrbios do sono, obesidade e depressão. Após essa fase, o processo degenerativo atinge as regiões da substância negra parte compacta, o núcleo pedúnculo-pontino os núcleos de Meynert, iniciando assim, a fase sintomática (HAWKES; DEL TREDICI; BRAAK, 2010). Os comprometimentos motores característicos dessa fase são: rigidez muscular, tremor de repouso, instabilidade postural, dificuldade para iniciar o movimento (acinesia), lentidão e diminuição na amplitude dos movimentos (bradicinesia e hipocinesia, respectivamente) e alterações no andar (BLIN; FERRANDEZ; SERRATRICE, 1990; MORRIS et al., 2001; FERNÁNDEZ-DEL OLMO; ARIAS; CUDEIRO-MAZAIIRA, 2004; YANG et al., 2008).

Dentre os comprometimentos motores característicos da DP, os distúrbios do andar representam um dos mais incapacitantes da patologia (GALNA et al., 2015), uma vez que inclui acentuada diminuição na mobilidade, perda da independência e o aumento do risco de quedas (VITÓRIO et al., 2017; CONCEIÇÃO et al., 2019). Devido as características marcantes na forma de locomoção desses indivíduos, muitos estudos têm investigado as alterações no andar de pacientes com DP (MORRIS et al., 2005; CARPINELLA et al., 2007; GALNA et al., 2015; HAUSDORFF, 2009; VITÓRIO et al., 2010). Em um estudo com medidas comportamentais, Galna e colaboradores (2015) avaliaram 16 parâmetros do andar de pacientes em estágios iniciais e identificaram que em 12 desses parâmetros pacientes com DP são diferentes de idosos neurologicamente saudáveis. Estas diferenças estão nas medidas de: velocidade do passo, comprimento do passo, variabilidade (da duração da fase de balanço,

duração da fase de apoio, duração do passo, comprimento do passo e largura do passo), duração do passo e da fase de apoio e assimetria da duração do passo, da fase de balanço e da fase de apoio.

Estudos prévios identificaram que os comprometimentos locomotores podem estar relacionados com o aumento da atividade GABAérgica sobre o núcleo pedúnculo-pontino e a região locomotora mesencefálica, uma vez que essas regiões apresentam importante papel na regulação de movimentos rítmicos, automáticos e cíclicos (TAKAKUSAKI; TOMITA; YANO, 2008; FERNÁNDEZ-LAGO et al., 2017). Além disso, outros estudos evidenciaram que as alterações no córtex cerebral também estão envolvidas nos déficits locomotores da DP, como na geração e propagação de ritmos neurais (ARBUTHNOTT; GARCIA-MUNOZ, 2009; GALNA et al., 2015; LA FOUGÈRE et al., 2010; LORD et al., 2014).

É consenso na literatura que estruturas corticais desempenham importante papel no controle de tarefas locomotoras. Em uma recente revisão que incluiu 56 estudos que utilizaram a espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho (fNIRS), Herold e colaboradores (2017) sugeriram que existem duas redes neurais responsáveis pelo controle da locomoção: a via direta, que consiste no córtex motor primário e na região locomotora cerebelar, e a via indireta, onde os comandos neurais são transmitidos do córtex pré-frontal e área motora suplementar para os núcleos da base e regiões locomotoras subtalâmica e mesencefálica. A via direta é potencialmente ativada em situações pouco desafiadoras e na ausência de patologias e a via indireta em situações desafiadoras, onde há a necessidade de recursos cognitivos. A via indireta também é ativada em indivíduos com comprometimentos na automaticidade do andar, como mecanismo compensatório. A compensação neural pode ser entendida como a capacidade de compensar os declínios de patologias neurais nas redes de processamento padrão, usando estruturas e/ou redes cerebrais que normalmente não são usadas por indivíduos neurologicamente sadios. Essa compensação pode ajudar a manter ou melhorar o desempenho (STERN, 2009).

Dado que pacientes com DP apresentam déficits tanto no andar em velocidade constante (HAUSDORFF, 2009), como no planejamento e modulação do andar em tarefas desafiadoras (ROCHESTER et al., 2014; VITÓRIO et al., 2010, 2013, 2014), sugere-se que alterações corticais influenciem nos comprometimentos do andar de pacientes com DP. Ainda, estudos identificaram que regiões cerebrais frontais estão mais ativas durante tarefas locomotoras em pacientes com DP do que em idosos neurologicamente sadios (MAIDAN et al., 2016b; PETERSON; HORAK, 2016), sugerindo que a perda da automaticidade do ato motor gera um maior envolvimento de regiões pré-frontais (cognitivas) no controle do andar

na DP.

Apesar de ser classicamente conhecida por sua predominância de comprometimentos motores, alterações cognitivas são identificadas em estágios iniciais da DP. Evidências sugerem que tais alterações estão associadas à degeneração de sistemas neurais diferentes dos dopaminérgicos, como as vias colinérgicas e noradrenérgicas (LANG; OBESO, 2004; PETERSON; HORAK, 2016). As principais vias colinérgicas que inervam o córtex e o corpo estriado e apresentam degeneração são: (i) o núcleo basal de Meynert, que participa de processos cognitivos envolvidos na consciência e percepção e; (ii) o núcleo pedúnculo-pontino, que está envolvido no controle motor, atenção e aprendizagem (TAKAKUSAKI et al., 2004; CALABRESI et al., 2006). As vias noradrenérgicas apresentam morte neural na região do locus coeruleus, que está associado com a diminuição dos *inputs* noradrenérgicos no córtex pré-frontal, cerebelo, estriado, tálamo e hipotálamo e também com déficits na liberação de norepinefrina no córtex, gerando comprometimentos relacionados à regulação da atenção, aprendizagem, funções executivas, memória de trabalho e alerta de medo (ASTON-JONES; FOOTE; SEGAL, 1985; ROBBINS, 2000; BRAAK; RÜB; DEL TREDICI, 2006; PETERSON; LI, 2018). De modo geral, os comprometimentos cognitivos presentes na DP são principalmente nas funções executivas, na capacidade visoespacial, atenção, memória e velocidade no processamento de estímulos (LEES; SMITH, 1983; JANVIN et al., 2003; GAUGGEL; RIEGER; FEGHOFF, 2004; MUSLIMOVIC et al., 2005).

As disfunções cognitivas têm um papel fundamental nos comprometimentos do andar na DP (LORD et al., 2014; GALNA et al., 2015). Morris e colaboradores (2016) sugerem que funções cognitivas pré-frontais estão envolvidas nos parâmetros de velocidade e variabilidade do passo. Também é identificado maior atividade do córtex pré-frontal já em tarefas locomotoras simples em pacientes com DP quando comparado a idosos saudáveis (MAIDAN et al., 2016b). Esse envolvimento de regiões pré-frontais na locomoção de pacientes com DP está associado com a necessidade de maior demanda cognitiva para suprir a perda da automaticidade do ato motor. Entretanto, a rede neural do córtex pré-frontal também encontra-se comprometida (AMBONI; BARONE; HAUSDORFF, 2013; MORRIS et al., 2016), sugerindo uma possível ineficiência na compensação neural da utilização do córtex pré-frontal (funções cognitivas) para suprir os comprometimentos locomotores de pacientes com DP. Essas evidências demonstram a relação estreita entre os componentes cognitivos, locomotores e corticais na DP.

## 2.1 Tratamento farmacológico na DP

As farmacoterapias atualmente utilizadas no tratamento da patologia focam apenas nos componentes sintomáticos da DP, baseando-se na reposição de dopamina no cérebro. Não há evidências que demonstram a diminuição na progressão da doença com os tratamentos medicamentosos convencionalmente utilizados (TARAZI et al., 2014). A levodopa é considerada o padrão ouro no tratamento da DP pela capacidade de atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica e ser convertida em dopamina pela ação da enzima DOPA descarboxilase. Entretanto, a levodopa também é convertida em dopamina no sistema nervoso periférico, o que causa eventos indesejados como náuseas e vômitos. Na prática clínica, a levodopa é comumente coadministrada com um inibidor da DOPA descarboxilase, como a carbidopa, que pode reduzir a conversão em dopamina no sistema nervoso periférico, diminuindo os efeitos colaterais (NAGATSUA; SAWADAB, 2009). Porém, o uso prolongado de levodopa está associado com o surgimento de flutuações motoras, discinesias (movimentos involuntários) e aceleração dos quadros de demência (JANKOVIC, 2008; VOON et al., 2009; TARAZI et al., 2014).

Apesar de afetar a cognição, a diminuição das concentrações de dopamina não explica de forma clara todos os comprometimentos cognitivos presentes na DP (JELLINGER, 2013; MATSUMOTO, 2015). Em um estudo de revisão, Nonnekes e colaboradores (2016) identificaram que existem características cognitivas que respondem, resistem e são induzidas pelo uso de levodopa. Estudos nessa temática distinguem a responsividade do tratamento dopaminérgico nas funções cognitivas entre dois grupos de pacientes, sendo: (i) pacientes com declínio cognitivo leve que apresentam comprometimentos que refletem disfunções fronto-estriatais (memória de trabalho e flexibilidade cognitiva) e respondem bem ao tratamento dopaminérgico e; (ii) pacientes que apresentam déficits na função visuoespacial, fluência verbal, aprendizado associativo, memória visual e atenção como aqueles que apresentam resistência ao tratamento (BRAAK et al., 2004; EMRE et al., 2004; LEWIS et al., 2005). Neste último grupo, agentes colinérgicos e noradrenérgicos parecem oferecer efeitos benéficos (EMRE et al., 2004).

Levando em consideração os prejuízos associados ao uso prolongado dos medicamentos e as diferenças de responsividades dos pacientes ao tratamento, outros métodos de intervenção, preferencialmente não invasivos, para o tratamento e melhora da qualidade de vida dos pacientes com DP são necessários.

## 2.2 Exercício aeróbio na DP

De forma consistente na literatura, é demonstrado que o EA promove uma série de benefícios aos praticantes. Dentre os ganhos estão: melhoras nos aspectos comportamentais (capacidade funcional e desempenho motor), na aptidão cardiorrespiratória, na prevenção de doenças crônicas, na promoção da saúde global e no retardo do envelhecimento (HASKELL et al., 2007; SHIROMA; LEE, 2010). Além disso, estudos têm focado sua atenção aos benefícios do EA sobre os circuitos neurais. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar os impactos positivos do EA no cérebro, como: o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, alterações na liberação de neurotransmissores, alterações estruturais no sistema nervoso central, mudanças dos níveis de excitação e na indução do fator neurotrófico BDNF em todo sistema nervoso central, contribuindo para o desenvolvimento, plasticidade, diferenciação e sobrevivência dos neurônios (LESSMANN; GOTTMANN; MALCANGIO, 2003; GLIGOROSKA; MANCHEVSKA, 2012; BYUN et al., 2014; SINGH; STAINES, 2015).

Especificamente no córtex pré-frontal, o exercício pode recrutar essa região durante tarefas locomotoras de duas maneiras distintas: (a) aumentar a eficiência do controle neural automático, o que reduz a ativação do córtex pré-frontal e, (b) aumentar a eficiência do mecanismo compensatório, ampliando a capacidade de ativação do córtex pré-frontal à medida que a dificuldade da tarefa aumenta (HABECK et al., 2003; MAIDAN et al., 2018; STERN, 2017). Estudos com fNIRS observaram que a oxigenação cerebral, medida diretamente relacionada à atividade cortical, é dependente da duração e intensidade do exercício (ROOKS et al., 2010). Autores sugerem que EA de intensidade leve e moderada aumentam os níveis de oxi-hemoglobina no córtex pré-frontal e que EA de alta intensidade diminui os níveis de ativação dessa região (KOUNALAKIS; GELADAS, 2012). Indo de encontro a esses achados, é identificado que durante protocolos de EA incremental há uma diminuição da oxigenação do córtex pré-frontal antes da apresentação de quadros de fadiga (THOMAS; STEPHANE, 2008; ROOKS et al., 2010; MACHADO et al., 2019). Em tarefas cognitivas, estudo com idosos identificou que após sessão de 10 min de ciclo ergômetro de intensidade moderada ocorreu aumento da oxigenação do córtex pré-frontal acompanhado de melhora no desempenho do teste de Stroop (HYODO et al., 2012). Esse estudo sugere que o EA moderado melhorou a compensação neural de idosos em tarefas cognitivas (HYODO et al., 2012).

Na DP, estudos demonstram que a prática de exercícios físicos de forma rotineira

apresenta grande potencial em reduzir o risco de comprometimentos neurológicos adicionais e em melhorar a realização das atividades de vida diária, o desempenho motor e cognitivo e a independência funcional (BAATILE et al., 2000; MIYAI et al., 2000; GOBBI et al., 2009; TANAKA et al., 2009; SHU et al., 2014). De forma mais específica, o EA parece promover melhora nos sinais e sintomas característicos da DP como a bradicinesia, temor, funções executivas, escalas de humor e depressão e comprometimentos do andar (HERMAN; GILADI; HAUSDORFF, 2009; RIDGEL et al., 2011, 2012; UC et al., 2014; DUCHESNE et al., 2015). Também, apresenta capacidade de desencadear a liberação de dopamina no cérebro humano (WANG et al., 2000) e, em modelo animal, promoveu o surgimento de novos dendritos na substância negra parte compacta e o aumento da produção de dopamina (LAU; PATKI; DAS-PANJA, 2011).

Apesar do grande número de estudos sobre os benefícios do EA na DP, pouco se sabe sobre os efeitos agudos desse tipo de intervenção. Dentro do nosso conhecimento, os poucos estudos que investigaram esses efeitos demonstraram que uma sessão única de EA em esteira foi mais eficiente em melhorar os parâmetros do andar do que intervenções convencionais de marcha baseada na facilitação proprioceptiva neuromuscular (PNF) (POHL et al., 2003). Ainda, uma sessão única de bicicleta ergométrica foi capaz de promover alívio nos sinais de tremor e bradicinesia e em melhorar componentes da função executiva (RIDGEL et al., 2011a, 2012).

### **2.3 Estimulação transcraniana por corrente contínua**

A técnica de estimulação elétrica do cérebro é relatada desde o século XVIII, com os experimentos de Galvani (1791) e Aldini (1802), como capaz de evocar diferentes efeitos fisiológicos (PRIORI, 2003; ZAGO et al., 2008). Com isso, diversos estudos utilizando corrente galvânica, em sua maioria no tratamento de transtornos mentais, foram reportados (ALBERTI, 1884; BARTHOLOW, 1881; MALANO, 1989). Porém, o uso de eletroconvulsoterapia e a falta de marcadores neurofisiológicos confiáveis depredaram o uso da estimulação elétrica do cérebro como ferramenta terapêutica e de pesquisa (BRUNONI et al., 2012).

Foi somente a partir da segunda metade do século passado e de forma mais efetiva na virada do século XXI que estudos com estimulações cerebrais não invasivas, como a estimulação magnética transcraniana (TMS) e a ETCC, voltaram a ganhar destaque na literatura como potenciais terapias complementares no tratamento de distúrbios neurológicos (FLOEL, 2014). Ao contrário da TMS que é oferecida através de um dispositivo sofisticado

que exige alto investimento e domínios especializados da técnica, a ETCC é uma técnica barata, de fácil e rápida aplicação e que vem apresentando resultados promissores nos últimos anos (BRUNONI et al., 2012; GIORDANO et al., 2017; MOFFA et al., 2017). Assim, no presente trabalho nos concentramos na investigação da ETCC.

A ETCC consiste na aplicação de corrente elétrica contínua de baixa intensidade no escalpo, com a finalidade de promover alterações na excitabilidade de neurônios corticais e subcorticais (NITSCHKE; PAULUS, 2001, 2000; NITSCHKE et al., 2008). O mecanismo de ação consiste na modulação da atividade neural espontânea através de eletrodos de superfície. O par de eletrodos do sistema é composto por um ânodo e um catodo, sendo a polaridade da estimulação (anódica ou catódica) capaz de facilitar ou dificultar a ativação espontânea do neurônio (NITSCHKE; PAULUS, 2001, 2000). A estimulação anódica é responsável pela despolarização das membranas neurais, o que aumenta a excitabilidade celular e facilita o disparo do potencial de ação. A estimulação catódica, ao contrário da anterior, provoca hiperpolarização das membranas neurais, o que diminui a excitabilidade celular e dificulta o disparo do potencial de ação (PURPURA; MCMURTRY, 1965; NITSCHKE; PAULUS, 2000). A ETCC também modifica o microambiente sináptico através da mudança da força sináptica e alteração da atividade GABAérgica (NITSCHKE et al., 2003; STAGG et al., 2009). Ainda, ocorre interferência na excitabilidade cortical por mudanças não sinápticas, como a modulação dos neurônios intracorticais e córticoespinhais (ARDOLINO et al., 2005; NITSCHKE et al., 2005).

Um estudo que utilizou fNIRS identificou que uma única sessão de ETCC anódica sobre o córtex pré-frontal, com duração de 10 min, foi capaz de induzir um aumento significativo nas concentrações de oxi-hemiglobina da região e que esses efeitos persistiram por 8 a 10 min após o término da estimulação (MERZAGORA et al., 2010). Ainda, esses autores não identificaram mudança na atividade da região após as estimulações catódica e placebo (MERZAGORA et al., 2010). Tal estudo confirma a capacidade de modulação da excitabilidade cortical provocada pela ETCC e que ferramentas simples de neuroimagem (fNIRS) são sensíveis em identificar tais modulações.

A ETCC tem sido investigada como uma opção adicional ao tratamento da DP. Dentro do nosso conhecimento, o primeiro estudo que observou os efeitos da ETCC em pacientes com DP demonstrou aumento no potencial motor evocado e melhoras significativas na função motora após sessão de ETCC anódica sobre o córtex motor primário (FREGNI et al., 2006). Esses mesmos autores levantaram hipóteses de que a ETCC seria capaz de induzir mudanças ao longo de rede córtico-subcortical que melhoraria diretamente a função dos núcleos da base.

Tal especulação baseou-se em estudo com tomografia por emissão de pósitrons (PET) que demonstrou que a ETCC anódica no córtex motor primário foi capaz de induzir aumento na atividade do núcleo talâmico de indivíduos saudáveis (LANG et al., 2005). Ainda, fundamentando-se nos efeitos encontrados em estudo com TMS (STRAFELLA et al., 2001), os autores sugeriram que a ETCC também seria capaz de induzir a liberação de neurotransmissores específicos, como a dopamina (FREGNI et al., 2006).

Como forma de confirmar as especulações sobre os mecanismos neurofuncionais da ETCC na DP, estudos com modelo animal identificaram que a ETCC induziu a liberação de dopamina no núcleo caudado (LI et al., 2011; LU et al., 2015). Além disso, verificou-se que a ETCC também modula a conectividade funcional dos circuitos tálamo-corticais, tendo efeitos positivos na neuroplasticidade, no controle motor e na aprendizagem (POLANÍA; NITSCHKE; PAULUS, 2011; ORBAN DE XIVRY; SHADMEHR, 2014).

Tais evidências encorajaram outros pesquisadores a investigarem os efeitos da ETCC na função motora de pacientes com DP (WU et al., 2008; BENNINGER et al., 2010; LATTARI et al., 2017; VALENTINO et al., 2014; DAGAN et al., 2018; HADOUSH et al., 2018a, 2018b;). De forma específica sobre os parâmetros locomotores, Benninger e colaboradores (2010) identificaram aumento da velocidade da marcha de paciente com DP após oito sessões de ETCC anódica sobre as áreas motoras e pré-motoras. Ainda, recentemente, Lattari e colegas (2017) identificaram melhora da mobilidade de pacientes com DP após uma sessão de ETCC anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral.

Como já discutido em sessões anteriores, os comprometimentos cognitivos da DP diminuem significativamente a qualidade de vida e está diretamente relacionado com os sinais e sintomas motores. Assim, o córtex pré-frontal, especialmente o córtex pré-frontal dorsolateral, têm sido sugerido como alvo de estimulação em estudos que buscam investigar os efeitos da ETCC tanto nos parâmetros motores quanto nos aspectos cognitivos de pacientes com DP (BOGGIO et al., 2006; DORUK et al., 2014; MANENTI et al., 2016; BENUSSI et al., 2017; CHANG et al., 2017). Além de melhoras motoras, alguns autores identificaram efeitos benéficos do uso da ETCC anódica aplicada sobre o córtex pré-frontal na memória de trabalho, funções executivas, linguagem e cognição global (BOGGIO et al., 2006; DORUK et al., 2014).

Ainda não está claro na literatura qual hemisfério cortical deve ser alvo da ETCC para a otimização dos benefícios em pacientes com DP. Por um lado, estudos defendem que a aplicação da ETCC deve focar na especificidade da região alvo. Por exemplo, alguns estudos observaram benefícios na cognição e na mobilidade de pacientes com DP ao estimularem o

córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (LATTARI et al., 2017; BUENO et al., 2019). Os autores sugerem que a melhora nas funções executivas, processadas na região/hemisfério estimulado, pode ser a explicação para os benefícios observados. Entretanto, o modelo HAROLD (sigla em inglês para *Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDer adults*) afirma que o envelhecimento e patologias levam a diminuição na lateralidade das funções do córtex pré-frontal, como um mecanismo compensatório aos declínios (CABEZA, 2002). Isso sugere que a especificidade hemisférica pode não ser um fator relevante para a ETCC na DP. Nesta linha, alguns estudos focaram a estimulação no hemisfério mais afetado. Manenti e colaboradores (2016) observaram que a combinação de sessões de fisioterapia com ETCC anódica no córtex pré-frontal do hemisfério mais afetado pela DP foi mais eficiente em melhorar aspectos cognitivos do que sessões isoladas de fisioterapia. Cosentino e colaboradores (2017) observaram que a estimulação anódica do córtex motor do hemisfério mais afetado pela DP resultou em benefícios superiores em comparação com a estimulação do hemisfério menos afetado (COSENTINO et al., 2017).

Embora ainda não existam recomendações específicas sobre os parâmetros a serem utilizados em protocolos de ETCC na DP, estudos neurofisiológicos podem direcionar este campo de pesquisa. A duração do efeito da ETCC é dependente da intensidade e da duração da sessão. De maneira geral, sessões com maiores intensidades e durações promovem efeitos mais duradouros (NITSCHKE; PAULUS, 2000, 2001). Por exemplo, autores identificaram que a intensidade da corrente de 2mA foi capaz de induzir maior excitabilidade cortical quando comparada a intensidade de 1mA (SHEKHAWAT; STINEAR; SEARCHFIELD, 2013; MURRAY et al., 2015). Ainda, autores identificaram que ETCC com duração de 20min promoveu excitabilidade corticoespinal de forma mais duradoura quando comparada à duração de 10min (PURI, et al., 2016) e mais eficiente em promover mudanças na excitabilidade cortical comparada à duração de 30min (VIGNAUD et al., 2018).

Tem sido proposto que a ETCC é capaz de potencializar os efeitos de intervenções físicas quando combinadas (ELSNER et al., 2016). Em estudo preliminar, Kaski e colaboradores (2014) identificaram melhores desempenho no teste *Timed Up and Go*, nas variáveis de velocidade do andar, comprimento da passada e equilíbrio postural (realizado por meio do teste de retropulsão) de pacientes que receberam ETCC anódica enquanto realizavam treinamento específico de marcha e equilíbrio, quando comparados a pacientes que foram submetidos apenas à ETCC ou ao treinamento físico. Subsequente a este estudo, outros pesquisadores evidenciaram melhoras motoras após intervenções físicas combinadas com ETCC anódica (BROEDER et al., 2018; COSTA-RIBEIRO et al., 2016; KASKI et al.,

2014; MANENTI et al., 2016) e melhoras cognitivas de pacientes que combinaram treino cognitivo com ETCC anódica (BIUNDO; WEIS; ANTONINI, 2016; LAWRENCE et al., 2018; MANENTI et al., 2018). Entretanto, outros estudos não observaram efeitos potencializados pelo uso da ETCC concomitante ao treinamento físico ou cognitivo (SCHABRUN; LAMONT; BRAUER, 2016; FERNÁNDEZ-LAGO et al., 2017; YOTNUENGNIT et al., 2018), sugerindo que novas investigações sobre a temática são necessárias.

### **3. MATERIAIS E MÉTODO**

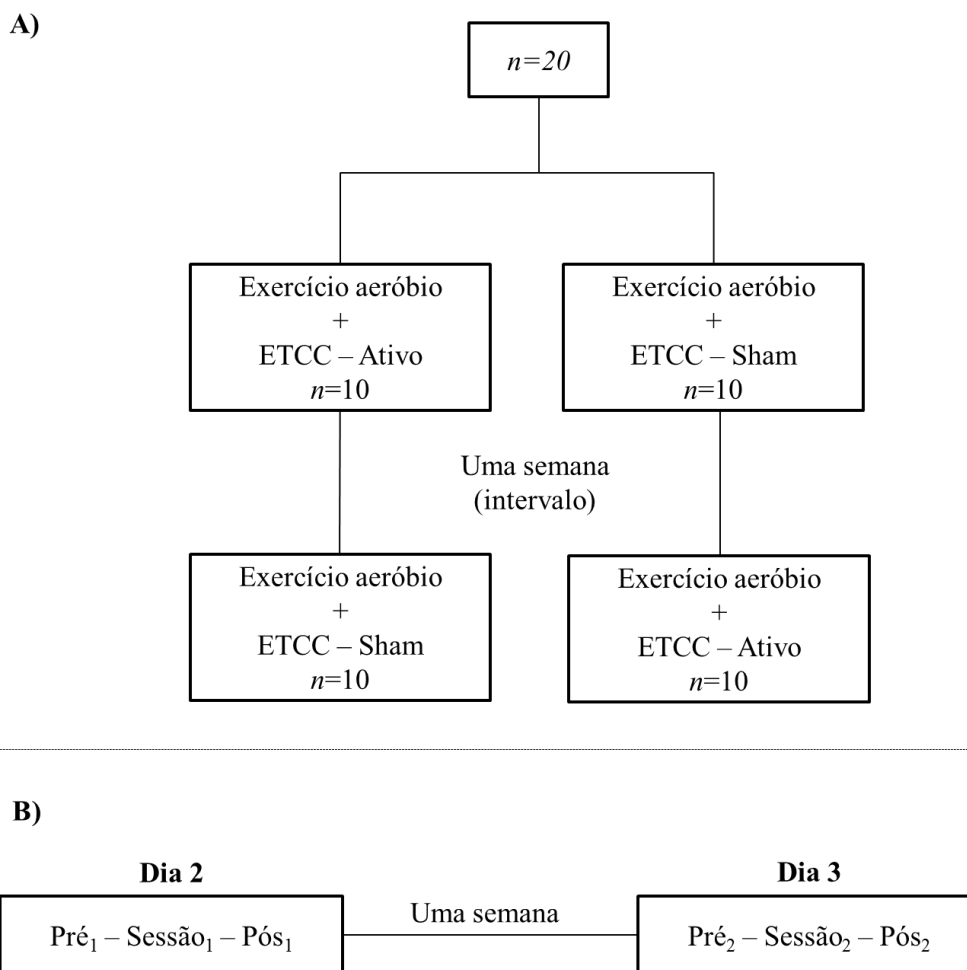
#### **3.1 Participantes**

Participaram deste estudo 20 pacientes com DP, entre os estágios 1 e 3 da escala de Hoehn & Yahr (HOEHN; YAHR, 1998). Os critérios de exclusão específicos para a participação do estudo foram: (a) outra doença neurológica associada; (b) presença de implantes neurais; (c) uso de marca-passo; (d) histórico de convulsões; (e) problemas de locomoção que não associados a DP; (f) declínio cognitivo detectado por pontuação inferior a 24 no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (BRUCKI et al., 2003) e; (g) entrar em estado OFF da medicação durante o protocolo experimental (observação da piora do comportamento e declaração verbal do participante).

#### **3.2 Procedimentos experimentais**

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (CAAE: 82141518.3.0000.5465). Antes do início dos procedimentos, todos os participantes foram informados dos protocolos experimentais e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os procedimentos foram realizados no Laboratório de Estudos da Postura e da Locomoção da Universidade Estadual Paulista – Campus de Rio Claro. A participação no estudo consistiu em três visitas ao laboratório. O desenho experimental utilizado foi de estudo *crossover*, *duplo cego* e contrabalanceado. A sequência de exposição aos dois protocolos de intervenção foi randomizada (sorteio). Inicialmente, metade da amostra recebeu a ETCC anódica ativa e a outra metade a ETCC placebo (*sham*). Após uma semana (para minimizar efeito *carryover*), os participantes que receberam a ETCC anódica receberam a ETCC placebo e vice-versa (FIGURA 1A).

**FIGURA 1.** Ilustração do modelo experimental.



### 3.2.1 Primeira visita (Dia #1)

Na primeira visita ao laboratório, uma anamnese foi inicialmente utilizada para a checagem dos critérios de exclusão e coleta de informações clínicas e demográficas. Os participantes informaram as doses dos medicamentos antiparkinsonianos em uso, que foram utilizadas para o cálculo da Dose Equivalente de Levodopa Diária (LED) seguindo as recomendações Tomlinson (2010). Em seguida, avaliações clínicas e neuropsiquiátricas foram realizadas. O estado cognitivo global foi avaliado pelo MEEM (BRUCKI et al., 2003). Os comprometimentos motores associados à DP foram avaliados pela *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) subescala motora (parte III), que apresenta pontuação máxima de 132 pontos, onde quando maior é a pontuação obtida, mais acometido se encontra o paciente (FAHN; ELTON, 1987). A escala modificada de H&Y foi utilizada para identificar o estágio evolutivo da doença. Os estágios são classificados entre 0 (sem sinais da doença) e 5 (paciente em cadeira de rodas), com base na

unilateralidade/bilateralidade da doença e o nível das respostas posturais. Os sintomas de ansiedade e depressão foram verificados pela Escala Hospital de Ansiedade e Depressão (HAD). Esta escala contém duas subescalas, depressão e ansiedade, com 14 questões de múltipla escolha cada. A pontuação varia de 0 a 21 pontos, sendo que quanto maior é a pontuação obtida, mais acentuados estão os sintomas de ansiedade e depressão; pontuações superiores a 8 pontos são utilizadas como indicadores de altos sintomas de ansiedade e/ou depressão (BJELLAND et al., 2002; MONDOLO et al., 2006).

### 3.2.2 Segunda (Dia #2) e terceira visitas (Dia #3)

Nos dias #2 e #3, os participantes realizaram os procedimentos experimentais relacionados com a intervenção e as avaliações nos momentos pré- e pós- intervenção (FIGURA 1B). Em cada uma destas visitas, os participantes seguiram a seguinte ordem de procedimentos:

- (I) Avaliação cognitiva e do andar (momento pré);
- (II) Sessão de ETCC (anódica ou *sham*) combinada com EA em bicicleta ergométrica;
- (III) Avaliação cognitiva e do andar (momento pós).

**Avaliação cognitiva:** O Montreal Cognitive Assessment (MocA) foi utilizado para avaliar a função cognitiva global. O teste avalia os seguintes componentes cognitivos: função executiva; capacidade visuo-espacial; memória; atenção, concentração e memória de trabalho; linguagem e orientação temporal e espacial (NASREDDINE et al., 2005). O Trail Making Test (TMT) avalia a flexibilidade cognitiva de mudar de um plano motor para outro de maneira rápida e acurada. O TMT é composto por partes A e B. Na parte A, o avaliado traçou linhas conectando, consecutivamente, círculos numerados com o intuito de verificar o rastreamento visual, atenção seletiva e alternada (ex: 1, 2, 3, etc.). Na parte B, o avaliado traçou linhas conectando alternadamente círculos com letras e números para verificar os processos executivos, como a capacidade inibitória e alternância cognitiva (ex: 1, A, 2, B, etc.). Em ambas as partes, a sequência foi realizada de forma crescente. Foi avaliado o tempo despendido para a realização da tarefa (FITZHUGH, FITZHUGH, & REITAN, 1962). Os tempos de reação simples (TRS) e de escolha (TRE) foram avaliados por testes implementados em linguagem Matlab (MATLAB R2010a) em um notebook, para verificar a velocidade de processamento de estímulo visual. No teste de TRS, os participantes foram instruídos a pressionar a tecla “espaço” o mais rápido possível após a apresentação de um estímulo (retângulo verde) no centro do monitor. No teste de TRE, os participantes foram

instruídos a pressionar, o mais rápido possível, a tecla “A” sempre que estímulo foi apresentado no lado esquerdo do monitor ou a tecla “Ç” sempre que estímulo foi apresentado no lado direito do monitor. Os participantes foram instruídos a permanecer com o dedo de preferência sobre as teclas. Foram realizadas 10 tentativas para cada condição (TRS e TRE), sendo os lados dos estímulos no TRE aleatórios. Para a medida de performance, foram utilizadas as 5 melhores tentativas não antecipadas de cada participante em cada teste e momento.

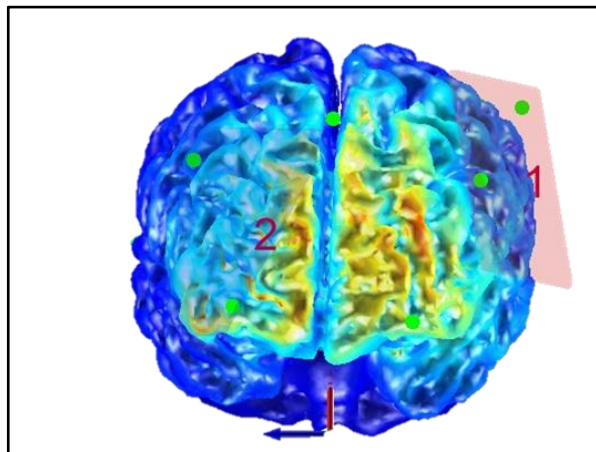
*Avaliação do andar:* Antes do início das tarefas, os participantes foram preparados para o registro da atividade do córtex cerebral com o posicionamento da touca do sistema de espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho (fNIRS) (OctaMon 8- channel NIRS system, frequência de amostragem de 10 Hz, Artinis Medical Systems, Netherlands). Os optodos do fNIRS (emissores e receptores de luz) foram posicionados na região do córtex pré-frontal seguindo as recomendações do posicionamento do sistema internacional 10/20 para eletroencefalografia. Os participantes foram convidados a andar, em velocidade preferida, em um circuito semi-retangular de 26,8 m de comprimento (com duas retas paralelas de 7 m). Um tapete de 5,7 m de comprimento com sensores de pressão (GAITRite<sup>®</sup>, CIR Systems Inc., frequência de amostragem de 200 Hz, Sparta, USA) foi posicionado no centro de uma das retas para o registro de medidas espaço-temporais do andar. Duas condições experimentais foram realizadas: (i) andar usual e (ii) andar com tarefa dupla cognitiva. Foram realizadas 5 tentativas para cada condição experimental em ordem totalmente aleatória. Na condição de tarefa dupla, os participantes foram convidados a andar ao redor do circuito enquanto ouviam um áudio com números aleatórios de 1 a 9. O áudio de cada tentativa tinha 25 números e duração de 30 segundos. Antes do início da tentativa, os participantes foram instruídos a contar, mentalmente, quantas vezes um determinado número coringa foi falado no áudio. Imediatamente ao final de cada tentativa (indicado por um sinal sonoro), os participantes falavam a resposta sobre a quantidade de vezes que o número coringa foi apresentado no áudio. Por exemplo, na sequência "9, 7, 4, 2, 7, 5, 3, 7, 6, 8, 3, 9, 1, 7, 2, 4, 9, 7, 7, 1, 3, 5, 4, 9, 6", em que o coringa é o número 7, o participante deveria responder que ouviu seis vezes o número 7. Cada tentativa teve duração de aproximadamente 60 segundos, incluindo um período baseline de aproximadamente 30 segundos na posição em pé parado seguido por 30 segundos de andar. Durante o período baseline, os participantes foram instruídos a realizar contagem progressiva mental de um em um até o comando para o início do andar, a fim de minimizar a variabilidade interindividual da atividade cortical do período

baseline. Cinco tentativas da tarefa cognitiva utilizada no protocolo de tarefa dupla também foram realizadas em repouso (com o participante sentado em uma cadeira), imediatamente antes do protocolo do andar. O desempenho na tarefa cognitiva foi quantificado pelo erro (diferença entre a resposta correta e a resposta dada pelo participante) em cada tentativa. O erro foi, então, transformado em porcentagem, com base no valor correto para cada tentativa.

**Sessão de ETCC combinada com EA:** Após a realização das avaliações do momento pré, os participantes foram preparados para receber a ETCC. Foram colocados eletrodos de silicone em esponja com solução salina (35cm<sup>2</sup>) nas regiões alvo, sendo o eletrodo ânodo posicionado no córtex dorsolateral pré-frontal (posição F3 ou F4 do sistema 10/20) do hemisfério mais afetado pela DP e o eletrodo catodo (referência) posicionado na região supraorbital (posição FP2 ou FP1 do sistema 10/20) do hemisfério contralateral ao eletrodo ânodo (BENUSSI et al., 2017; CHANG et al., 2017; DORUK et al., 2014). Os eletrodos foram conectados ao estimulador (Microestim GENIUS, NKL Produtos Eletrônicos LTDA – EPP, Santa Catarina/Brasil). Na sessão de estimulação ativa, os participantes receberam corrente elétrica com intensidade de 2mA durante 20 minutos, sendo os primeiros 30s de subida (em rampa) e os últimos 30s de descida da intensidade afim de prevenir desconforto aos participantes. A *Comets Toolbox (COMputation of Electric Field due to Transcranial current Stimulation)* foi utilizada para simular a propagação da corrente para a montagem de eletrodos utilizada neste estudo (FIGURA 2). Na condição *sham* (placebo), os eletrodos foram posicionados nas mesmas regiões descritas anteriormente. Entretanto, foram realizados apenas os 30s de subida, permanência da intensidade por 10s e os 30s de descida da intensidade da corrente (com o desligamento do equipamento nos 18min e 50s subsequentes). A estimulação *sham* é utilizada como placebo nos estudos com ETCC, pois é sugerido que a sensação de formigamento causada desaparece após um período de 10 a 20s (KASKI et al., 2012). A estimulação *sham* também é utilizada para que os participantes não sejam capazes de distinguir entre a estimulação ativa (anodal) e placebo (*sham*) (GANDIGA et al., 2006; BOGGIO et al., 2008). Após a sessão de ETCC foi aplicado o questionário para análise das sensações e efeitos colaterais provocadas pela ETCC (ANTAL et al., 2017; BRUNONI et al., 2011). Comumente é utilizada a esteira como instrumento para aplicar protocolos de EA. Entretanto, além de guiar o movimento, tirando a autonomia do indivíduo de controle intrínseco de intensidade/velocidade, a esteira pode representar um ambiente mais desafiador ao paciente com DP por exigir componentes de estabilidade postural comprometidos. Assim, o EA foi realizado em bicicleta ergométrica horizontal (modelo RXS Protection Standard). O protocolo de EA teve duração de 30min, sendo: 5min de aquecimento com frequência

cardíaca (FC) mantida entre 55 a 60% da  $FC_{max}$  (ETCC desligado); 20min de exercício com intensidade de 60 – 70% da  $FC_{max}$  (ETCC ativo/sham) e; 5min de volta a calma com frequência cardíaca mantida abaixo de 65% da  $FC_{max}$  (ETCC desligado). A frequência cardíaca foi estimada pelas seguintes fórmulas:  $FC_{max} = 208 - (0,7 \times idade)$  (TANAKA; MONAHAN; SEALS, 2001) e  $FC_{max} = 164 - (0,7 \times idade)$  para pacientes com uso de medicamento  $\beta$ -bloqueador (BRAWNER et al., 2004). O registro da FC foi realizado por meio de um monitor cardíaco (modelo V800, marca POLAR) durante toda a sessão. A escala de Borg modificada (0 = muito fácil; 10 = muito difícil) foi aplicada a cada minuto durante toda a sessão (BORG, 1982). A pressão arterial foi mensurada (método auscultatório) antes e depois do exercício. As avaliações cognitiva e do andar foram repetidas após o fim da sessão de intervenção, iniciando com o preparo para a avaliação do andar que durou por volta de 10min até o início das tarefas. Esse intervalo foi adotado a fim de excluir o efeito do aumento do fluxo sanguíneo periférico resultado do exercício físico no sinal do fNIRS, que dura aproximadamente 8 minutos (BYUN et al., 2014b)

**FIGURA 2.** Simulação da propagação do campo elétrico provocado pela montagem utilizada. #1 eletrodo ânodo; #2 eletrodo catodo.



### 3.3 Análise dos dados

Os dados do carpete eletrônico foram processados pelo software GAITRite 4.7.5. e analisados em rotina customizada em linguagem Matlab. Todos os passos registrados no carpete eletrônico foram considerados para o cálculo das variáveis dependentes, que incluíram: comprimento, duração, velocidade e largura do passo (média dos passos registrados), duração das fases de duplo suporte e balanço (média dos passos registrados) e variabilidade (desvio padrão dos passos registrados) do comprimento, duração, velocidade e largura do passo e das fases de duplo suporte e balanço. Para investigar a porcentagem do

custo da tarefa dupla cognitiva em cada variável do andar foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\left( \frac{(\text{andar com tarefa dupla} - \text{andar usual})}{\text{andar usual}} \right) * 100 \quad (\text{ROCHERTER, 2008})$$

Os dados da atividade do córtex cerebral foram registrados pelo software Oxysoft<sup>tm</sup> (Artinis, Netherlands). A partir dos dados brutos do fNIRS, os valores de oxi- e desoxihemoglobina foram calculados empregando a lei modificada de Beer-Lambert no software Oxysoft<sup>tm</sup>. As correções de artefatos e filtragem foram realizadas por meio de algoritmos customizados escritos em linguagem Matlab, seguindo recomendações propostas pelo nosso grupo de pesquisa (VITORIO et al., 2017). Por ser mais sensível para tarefas locomotoras, a concentração de oxi-hemoglobina (HbO<sub>2</sub>) foi utilizada como marcador de atividade cortical (SUZUKI et al., 2004). O sinal da concentração de HbO<sub>2</sub> foi processado na rotina de análise de série temporal disponível no NIRS-SPM, que incluiu as seguintes etapas: (i) filtragem: o ruído de alta frequência foi reduzido/removido por um filtro passa-baixa com base na função de resposta hemodinâmica canônica (FRISTON et al., 2000); (ii) detrending: um algoritmo wavelet (*wavelet minimum description length detrending algorithm*) foi utilizado para decompor o sinal em tendência global, resposta hemodinâmica e componentes de ruído (JANG et al., 2009). Esta etapa reduziu a tendência global devido à respiração, ritmo cardíaco, tônus de vasos sanguíneos ou outros erros experimentais (incluindo artefatos de movimento e *drift* do sinal). Em seguida, o sinal processado da concentração de HbO<sub>2</sub> foi exportado para o Matlab para etapas adicionais de processamento por meio de algoritmo customizado. Alterações na oxigenação cortical foram monitoradas separadamente para cada região cortical avaliada (média dos canais correspondentes ao córtex pré-frontal estimulado e córtex pré-frontal não estimulado). A fim de comparar os dados entre todos os sujeitos, a série temporal de HbO<sub>2</sub> foi normalizada pela amplitude máxima do sinal durante as tentativas válidas para cada participante (KOENRAADT et al., 2014). Este procedimento foi utilizado para diminuir as diferenças de amplitude entre os indivíduos. A tarefa foi dividida em dois períodos: baseline (últimos 10 segundos antes do início do andar; posição em pé parado) e andar (período entre o quinto e o vigésimo quinto segundo após o início do andar). Foi calculada a média do sinal normalizado (HbO<sub>2</sub>) para cada período analisado e para cada hemisfério. A diferença de concentração de HbO<sub>2</sub> entre os períodos (andar - baseline) foi calculada para avaliar a mudança relativa da atividade cortical entre o andar e o baseline. Para identificar a porcentagem do custo da tarefa dupla cognitiva na atividade cortical foi utilizada

a formula:

$$\left( \frac{(\Delta \text{HbO2 andar com tarefa dupla} - \Delta \text{HbO2 andar usual})}{\Delta \text{HbO2 andar usual}} \right) * 100$$

### 3.4 Análise estatística

A estatística descritiva (média  $\pm$  desvio padrão/erro padrão) foi utilizada para a apresentação dos dados de caracterização dos participantes e das variáveis dependentes. Para análise do custo da tarefa dupla cognitiva nas variáveis do andar, os valores foram transformados para que os valores negativos representassem um maior custo da tarefa dupla cognitiva nas variáveis. Os testes de Shapiro Wilk e Levene foram empregados para testar a normalidade e homogeneidade dos dados, respectivamente. As variáveis dependentes que violaram o pressuposto de normalidade foram transformadas (Quadros 1 e 2) Para a investigação dos efeitos agudos da intervenção, a análise estatística consistiu em ANOVAs *two way* com medidas repetidas para os fatores: condição (EA+Ativa X EA+Sham) e momento (pré X pós). Em caso de interação significativa entre fatores, testes *post hoc* de Bonferroni foram empregados para localizar as diferenças. O nível de significância foi mantido em 0,05 e o programa SPSS for Windows 22.0 (SPSS, Inc.) foi utilizado para o tratamento estatístico.

**Quadro 1.** Métodos de transformação aplicados as variáveis não paramétricas do andar.

Método de transformação	Variáveis do andar
Log <sub>10</sub>	Variabilidade do comprimento do passo Variabilidade da duração do passo Variabilidade da largura do passo
Recíproco	Variabilidade da duração da fase de balanço Variabilidade da duração da fase de duplo suporte

**Quadro 2.** Método de transformação aplicado as variáveis não paramétricas cognitivas.

Método de transformação	Variáveis cognitivas
Log <sub>10</sub>	Montreal Cognitive Assessment (MocA) - Total Trail Making Test parte A (TMT - A) Trail Making Test parte B (TMT - B) Trail Making Test parte B-A (TMT - A-B)

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Participantes

Utilizando o software G\*Power em análise posteriori, foi identificado um poder amostral de 86%. A variável utilizada para o cálculo foi a mudança da oxihemoglobina do hemisfério estimulado durante o andar usual. Não foram reportados nenhum efeito adverso ao protocolo de ETCC segundo o questionário proposto por Antal (2017), as sensações reportadas foram de formigamento e coceira, comuns em protocolos experimentais de ETCC.

Na TABELA 1, são apresentados os dados de caracterização da amostra. Os participantes apresentaram estado cognitivo preservado (MEEM) e comprometimentos motores da DP entre leve e moderado (MDS-UPDRS parte III e H&Y).

**TABELA 1.** Características demográficas, clínicas, cognitivas e psicológicas.

<b>Característica</b>	<b>Médias e desvios-padrão</b>
Gênero (F/M)	10/10
Idade (anos)	70,80 ± 7,87
Massa Corporal (kg)	69,10 ± 11,87
Estatura (metros)	155,82 ± 37,37
MEEM (pontos)	26,57 ± 1,89
Escolaridade (anos)	9,45 ± 4,49
Anos com DP (anos)	6,37 ± 3,44
LED (mg/dia)	483,25 ± 278,26
MDS - UPDRS III (pontos)	36,84 ± 14,31
H&Y (1/1,5/2/2,5) (estágio)	2/2/12/4
HAD - A (pontos)	6,00 ± 3,14
HAD - D (pontos)	7,68 ± 3,44

MEEM – Mini-Exame do Estado Mental; LED – Dose de Levodopa diária; MDS UPDRS III - Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale parte motora; H&Y - Escala de Hoehn & Yahr; HAD – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

## 4.2 Atividade cortical

A TABELA 2 apresenta os valores de médias e erros-padrão da mudança de oxihemoglobina dos hemisférios estimulado e não estimulado para a tarefa de andar usual e para porcentagem do custo da tarefa dupla cognitiva no andar. São apresentados os valores para cada condição (EA+Ativo/EA+Sham) e momento (pré/pós). Para os dados da atividade cortical foi excluído um participante pela falta de sinal fisiológico mensurado pela fNIRS, devido a ruídos no sinal, assim os dados apresentados são de 19 indivíduos.

**TABELA 2.** Médias e erros-padrão das concentrações relativas de oxihemoglobina dos hemisférios estimulado e não estimulado nas condições EA + Ativo e EA + Sham nos momentos

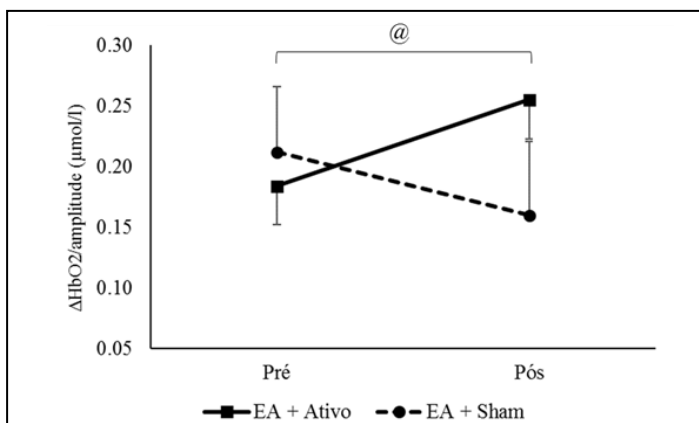
Variável	EA + Ativo		EA + Sham	
	Pré	Pós	Pré	Pós
<b>Andar usual (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>				
HbO <sub>2</sub> hemisfério estimulado*	0,184 $\pm$ 0,032	0,255 $\pm$ 0,024	0,212 $\pm$ 0,054	0,167 $\pm$ 0,061
HbO <sub>2</sub> hemisfério não estimulado	0,178 $\pm$ 0,043	0,274 $\pm$ 0,032	0,239 $\pm$ 0,050	0,222 $\pm$ 0,054
<b>Custo da tarefa dupla no andar (%)</b>				
HbO <sub>2</sub> hemisfério estimulado	-1,51 $\pm$ 20,13	-33,86 $\pm$ 8,60	6,10 $\pm$ 13,57	-42,77 $\pm$ 47,30
HbO <sub>2</sub> hemisfério não estimulado	-17,45 $\pm$ 20,74	-16,29 $\pm$ 16,06	6,75 $\pm$ 8,89	13,49 $\pm$ 17,95

pré e pós, para a tarefa de andar usual e para porcentagem do custo da tarefa cognitiva no andar.

\*Interação entre os fatores: condição EA+Ativo - pós > pré

A ANOVA revelou interação entre os fatores para o hemisfério estimulado durante a tarefa de andar usual ( $F_{1,18} = 4,501$ ;  $p = 0,048$ ). O teste *post hoc* de Bonferroni indicou que na condição EA+Ativo ocorreu um aumento da [HbO<sub>2</sub>] no momento pós comparado ao momento pré ( $p = 0,031$ ) (FIGURA 3). Os demais valores estatísticos da atividade cortical encontram-se no APÊNDICE A.

**FIGURA 3.** Representação gráfica da interação entre os fatores para a concentração relativa de HbO<sub>2</sub> do hemisfério estimulado na tarefa de andar usual.



@ diferença significativa entre os momentos

### 4.3 Avaliações cognitivas

A TABELA 3 apresenta os valores de médias e desvios-padrão do desempenho da tarefa cognitiva representado pela porcentagem de erro da tarefa cognitiva durante cada execução (sentado/andando), para cada condição (EA+Ativo/EA+Sham) e momento (pré/pós). A análise estatística não apontou nenhuma diferença significativa (APÊNDICE B).

**TABELA 3.** Médias e erros-padrão da porcentagem de erro da tarefa cognitiva durante cada execução (sentado/andando), para cada condição (EA+Ativo e EA+Sham) e momento (pré e pós).

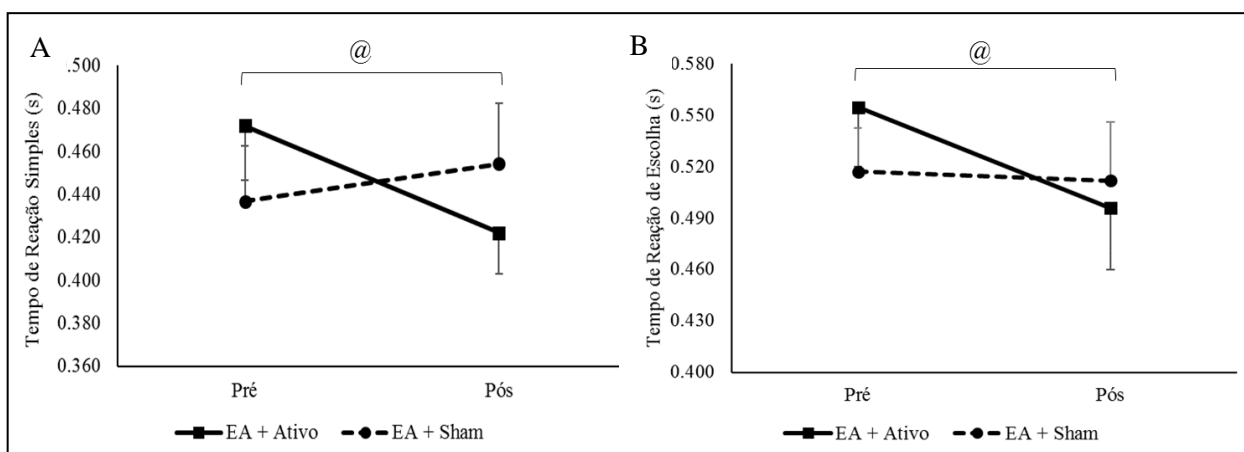
Desempenho da tarefa cognitiva	EA + Ativo		EA + Sham	
	Pré	Pós	Pré	Pós
<i>Sentado</i>				
Erro da tarefa cognitiva (%)	4,96 ± 6,51	3,92 ± 5,29	3,39 ± 4,10	3,90 ± 7,00
<i>Andando</i>				
Erro da tarefa cognitiva (%)	4,97 ± 7,60	4,83 ± 8,70	6,98 ± 8,31	5,02 ± 7,16

A TABELA 4 apresenta os valores de médias e desvios-padrão não transformados das variáveis cognitivas para cada condição (EA+Ativo e EA+Sham) e momento (pré e pós) avaliados. Para o TMT parte B e parte B – A são apresentados os valores de 14 participantes, sendo estes, os indivíduos que compreenderam e concluírem o teste.

Para as variáveis cognitivas, a ANOVA revelou interação entre os fatores para TRS ( $F_{1,19} = 5,248$ ;  $p = 0,034$ ) e tendência de interação para TRE ( $F_{1,19} = 3,711$ ;  $p = 0,069$ ). O teste

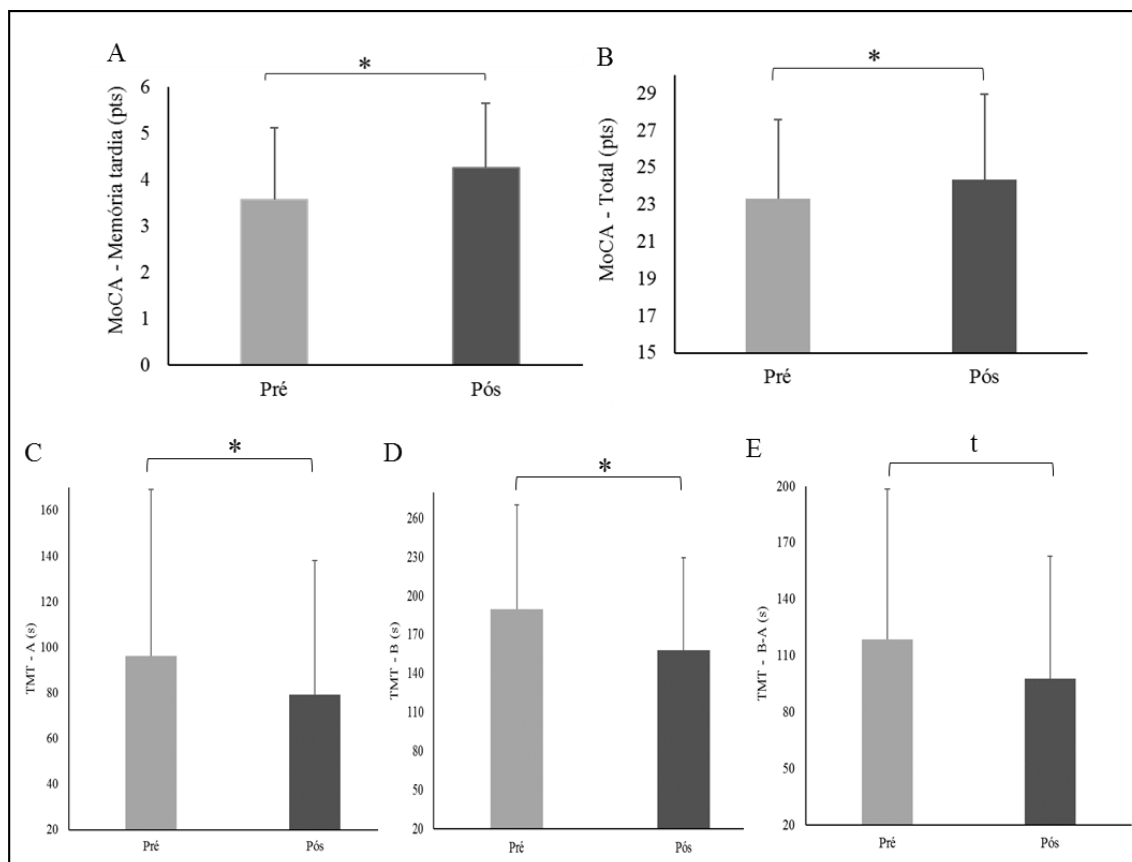
*post hoc* de Bonferroni identificou que somente a condição EA+Ativo tanto o TRS ( $p = 0,004$ ) como o TRE ( $p = 0,019$ ) apresentou menores valores no momento pós do que no momento pré (FIGURA 4). Ainda, a ANOVA revelou efeito principal de momento para: MoCA memória tardia ( $F_{1,19} = 14,265$ ;  $p = 0,001$ ), MoCA total ( $F_{1,19} = 8,769$ ;  $p = 0,008$ ), TMT parte A ( $F_{1,19} = 37,156$ ;  $p > 0,001$ ) e TMT parte B ( $F_{1,13} = 10,423$ ;  $p = 0,007$ ); a ANOVA também revelou tendência de efeito principal de momento para o TMT B-A ( $F_{1,13} = 3,906$ ;  $p = 0,070$ ). Ambas as condições apresentaram melhora no desempenho no momento pós comparado ao momento pré (FIGURA 5). Os demais valores estatísticos das variáveis cognitivas encontram-se no APÊNDICE C.

**FIGURA 4.** Representação gráfica da interação entre os fatores para os testes de Tempo de Reação Simples (A) e de Escolha (B).



@ diferença significativa entre os momentos na condição EA + Ativo

**FIGURA 5.** Representações gráficas dos efeitos principais de momento para as variáveis: Moca – memória tardia (A), MoCA – total (B), TMT – A (C), TMT – B (D) e TMT B – A (E).



\*diferença significativa entre os momentos; t tendência de diferença entre os momentos

**TABELA 4.** Médias e desvios-padrão não transformados das variáveis cognitivas nas condições EA + Ativo e EA + Sham nos momentos pré e pós.

Variável	EA + Ativo		EA + Sham	
	Pré	Pós	Pré	Pós
<b><i>Montreal Cognitive Assessment (pts)</i></b>				
Visuoespacial/executiva (5)	3,35 ± 1,35	3,65 ± 1,35	3,35 ± 1,53	3,45 ± 1,39
Nomeação (3)	2,70 ± 0,57	2,75 ± 0,55	2,70 ± 0,57	2,65 ± 0,59
Atenção (6)	4,6 ± 1,39	4,7 ± 1,38	4,75 ± 1,41	4,8 ± 1,20
Linguagem (3)	1,00 ± 0,65	1,20 ± 0,70	1,15 ± 0,81	1,30 ± 0,80
Abstração (2)	1,40 ± 0,75	1,30 ± 0,80	1,35 ± 0,75	1,40 ± 0,75
Memoria tardia (5)*	3,70 ± 1,42	4,4 ± 1,31	3,45 ± 1,67	4,10 ± 1,48
Orientação (6)	5,95 ± 0,22	5,95 ± 0,22	5,90 ± 0,31	5,75 ± 0,64
Total (30)*	23,35 ± 4,17	24,60 ± 4,55	23,30 ± 4,43	24,10 ± 4,77
<b><i>Trail Making Test</i></b>				
TMT – A (s)#	94,05 ± 77,31	78,73 ± 70,21	98,61 ± 69,86	79,93 ± 45,98
TMT – B (s)#	198,33 ± 82,33	149,25 ± 59,70	181,30 ± 81,62	166,04 ± 82,23
TMT – B-A (s) <sup>†</sup>	130,36 ± 81,51	92,52 ± 53,20	107,62 ± 79,54	102,66 ± 76,05
<b><i>Tempo de Reação</i></b>				
TRS (s)	0,472 ± 0,113	0,433 ± 0,082	0,437 ± 0,115	0,454 ± 0,127
TRE (s)	0,555 ± 0,156	0,496 ± 0,161	0,517 ± 0,113	0,512 ± 0,154

TMT – Trail Making Test/ TRS – Tempo de Reação Simples/ TRE – Tempo de Reação de Escolha

\*Interação entre os fatores: condição EA+Ativo - pós > pré

#Efeito principal de momento: pós < pré

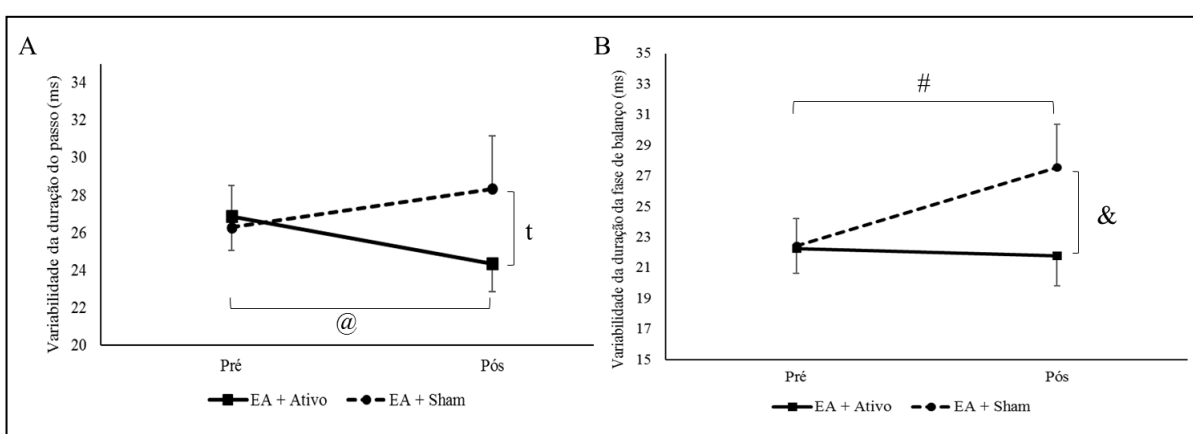
<sup>†</sup>Tendência de efeito principal de momento: pós < pré

#### 4.4 Andar usual.

A TABELA 5 apresenta os valores de médias e desvios-padrão não transformadas das variáveis de interesse do andar usual para cada condição (EA+Ativo/EA+Sham) e momento (pré/pós).

Para as variáveis do andar usual, a ANOVA revelou interação entre os fatores para variabilidade da duração do passo ( $F_{1,19} = 6,080$ ;  $p = 0,023$ ) e variabilidade da duração da fase de balanço ( $F_{1,19} = 5,105$ ;  $p = 0,036$ ). O teste *post hoc* de Bonferroni identificou que para variabilidade da duração do passo, a condição EA+Ativo apresentou diminuição do momento pré para o momento pós ( $p = 0,044$ ); ainda no momento pós, a condição EA+Ativo apresentou tendência de ser menor quando comparada a condição EA+Sham ( $p = 0,063$ ). Para a variabilidade da duração da fase de balanço, o teste *post hoc* indicou que a condição EA+Sham apresentou aumento no momento pós em comparação ao momento pré ( $p = 0,026$ ); ainda, no momento pós, essa condição foi maior quando comparada a condição EA+Ativo ( $p = 0,042$ ). (FIGURA 6). A ANOVA também revelou efeito principal de momento para largura do passo ( $F_{1,19} = 4,623$ ;  $p = 0,045$ ), onde ambas as condições aumentaram no momento pós em comparação ao momento pré (FIGURA 7). Os demais valores estatísticos das variáveis do andar usual encontram-se no APÊNDICE D.

**FIGURA 6.** Representação gráfica da interação entre os fatores para o andar usual na variabilidade da duração do passo (A) e na variabilidade da duração da fase de balanço (B).



@ diferença significativa entre momentos para EA + Ativo; <sup>t</sup> tendência de diferença entre as condições no momento pós; # diferença significativa entre momentos para EA + Sham; & diferença significativa entre as condições no momento pós.

**Tabela 5.** Médias e desvios-padrão não transformados das variáveis do andar usual para as condições EA + Ativo e EA + Sham nos momentos pré e pós.

Variável	EA + Ativo		EA + Sham	
	Pré	Pós	Pré	Pós
<i>Andar usual</i>				
Comprimento do passo (cm)	58,74 ± 10,52	58,94 ± 9,50	58,78 ± 10,82	58,85 ± 10,90
Variabilidade do comprimento do passo (cm)	3,75 ± 1,38	3,25 ± 1,02	3,53 ± 1,15	3,60 ± 1,21
Duração do passo (s)	0,54 ± 0,04	0,55 ± 0,04	0,54 ± 0,04	0,55 ± 0,05
Variabilidade da duração do passo (ms) <sup>*t</sup>	26,89 ± 8,20	24,35 ± 6,73	26,28 ± 9,90	28,33 ± 12,65
Velocidade de passo (cm/s)	108,83 ± 22,71	108,31 ± 21,13	108,95 ± 23,81	109,01 ± 24,60
Variabilidade da velocidade de passo (cm/s)	8,41 ± 2,26	7,62 ± 2,18	8,28 ± 2,68	8,20 ± 2,48
Largura do passo (cm) <sup>#</sup>	11,82 ± 2,73	12,30 ± 3,39	11,77 ± 3,06	12,21 ± 3,13
Variabilidade da largura do passo (cm)	3,91 ± 0,88	3,83 ± 0,74	3,82 ± 0,84	3,85 ± 0,63
Duração da fase de balanço (ms)	0,38 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,38 ± 0,02	0,38 ± 0,03
Variabilidade da duração da fase de balanço (ms) <sup>**</sup>	22,25 ± 7,27	21,79 ± 8,80	22,43 ± 7,91	27,57 ± 12,51
Duração da fase de duplo suporte (s)	0,16 ± 0,03	0,16 ± 0,03	0,16 ± 0,03	0,16 ± 0,03
Variabilidade da duração da fase de duplo suporte (ms)	18,20 ± 5,72	18,07 ± 6,37	18,27 ± 7,79	23,03 ± 13,76

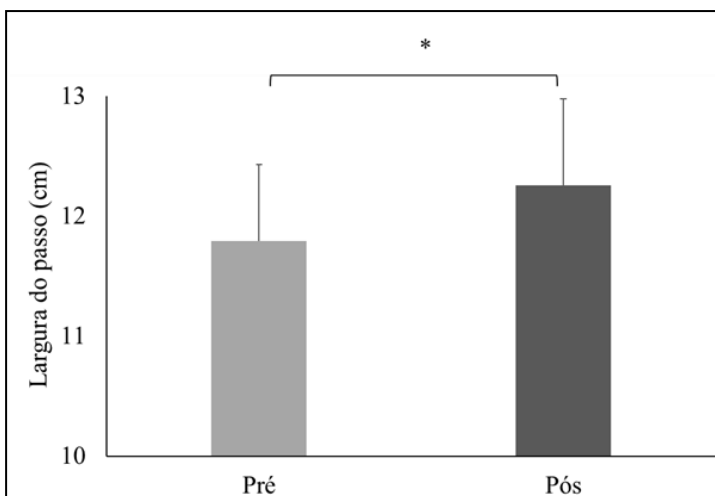
\*Interação entre os fatores: condição EA+Ativo - pós < pré

<sup>t</sup>Tendência de interação entre os fatores: momento pós - EA+Ativo > EA+Sham

<sup>#</sup>Efeito principal de momento: pós > pré

<sup>\*\*</sup>Interação entre os fatores: condição - EA+Sham - pós > pré / momento pós - EA+Sham > EA+Ativo

**FIGURA 7.** Representação gráfica do efeito principal de momento para largura do passo.



\*diferença significativa entre os momentos

#### 4.5 Custo da tarefa dupla cognitiva no andar

A TABELA 6 apresenta os valores de médias e desvios-padrão da porcentagem do custo da tarefa dupla cognitiva nas variáveis de interesse do andar para cada condição (EA+Ativo/EA+Sham) e momento (pré/pós). Os valores negativos representam maior custo da tarefa dupla cognitiva no andar.

Para o custo da tarefa dupla cognitiva no andar, a ANOVA revelou tendência de interação para a duração do passo ( $F_{1,19} = 4,141$ ;  $p = 0,056$ ) e o teste *post hoc* de Bonferroni identificou que a condição EA+Ativo apresentou menor custo no momento pós comparado ao momento pré ( $p = 0,006$ ) (FIGURA 8). Ainda, a ANOVA demonstrou efeito principal de momento para o custo da tarefa dupla na velocidade do passo ( $F_{1,19} = 21,553$ ;  $p > 0,001$ ), onde ambas as condições reduziram o custo da tarefa dupla cognitiva no momento pós comparado ao momento pré (FIGURA 9). Os demais valores estatísticos das variáveis da porcentagem do custo da tarefa dupla cognitiva no andar encontram-se no APÊNDICE E.

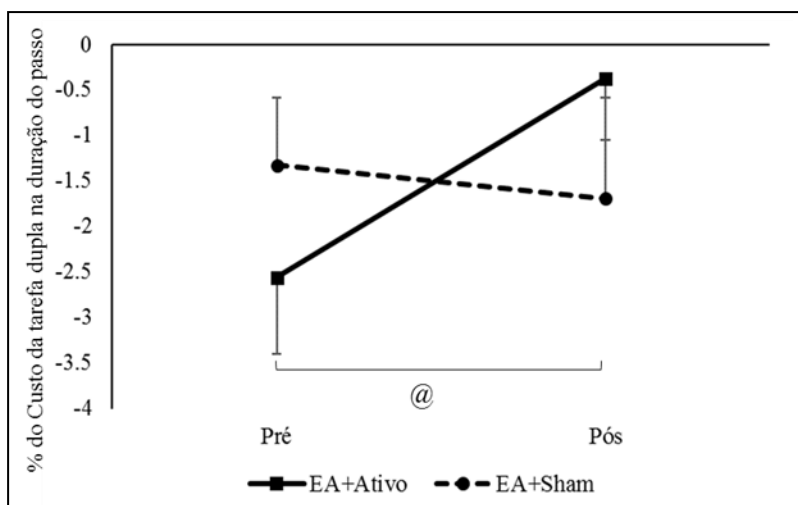
**TABELA 6.** Médias e desvios-padrão da porcentagem do custo da tarefa dupla nas variáveis do andar para as condições EA + Ativo e EA + Sham nos momentos pré e pós.

Variável	EA + Ativo		EA + Sham	
	Pré	Pós	Pré	Pós
<i>Custo da tarefa dupla no andar (%)</i>				
Comprimento do passo	-2,71 ± 4,36	-2,63 ± 5,75	-2,17 ± 2,78	-2,058 ± 5,80
Variabilidade do comprimento do passo	-1,74 ± 26,31	-11,57 ± 29,96	-1,28 ± 39,96	-14,02 ± 33,66
Duração do passo <sup>t</sup>	-2,56 ± 3,77	-0,371 ± 3,01	-1,32 ± 3,30	-1,69 ± 4,95
Variabilidade da duração do passo	-12,61 ± 30,25	-23,78 ± 63,09	-21,81 ± 54,65	-20,53 ± 37,51
Velocidade de passo <sup>#</sup>	-5,91 ± 4,70	1,33 ± 5,09	-4,69 ± 4,22	-1,64 ± 6,39
Variabilidade da velocidade de passo	0,65 ± 17,80	-2,26 ± 20,35	5,21 ± 21,67	-3,174 ± 29,97
Largura do passo	-4,58 ± 9,96	-0,78 ± 7,71	-3,65 ± 7,92	0,106 ± 7,38
Variabilidade da largura do passo	-5,62 ± 15,62	-4,07 ± 12,75	-6,85 ± 11,45	-7,262 ± 23,40
Duração da fase de balanço	0,95 ± 3,92	-1,22 ± 3,30	-0,23 ± 3,23	0,49 ± 5,16
Variabilidade da duração da fase de balanço	-10,73 ± 32,94	-23,53 ± 89,81	-25,52 ± 79,94	-19,21 ± 59,72
Duração da fase de duplo suporte	-6,28 ± 5,02	-4,01 ± 5,65	-4,97 ± 4,63	-4,80 ± 8,90
Variabilidade da duração da fase de duplo suporte	-7,92 ± 31,24	-2,64 ± 25,28	-14,84 ± 44,25	-23,35 ± 71,04

<sup>t</sup>Tendência de interação entre os fatores: condição EA+Ativo – pós < pré

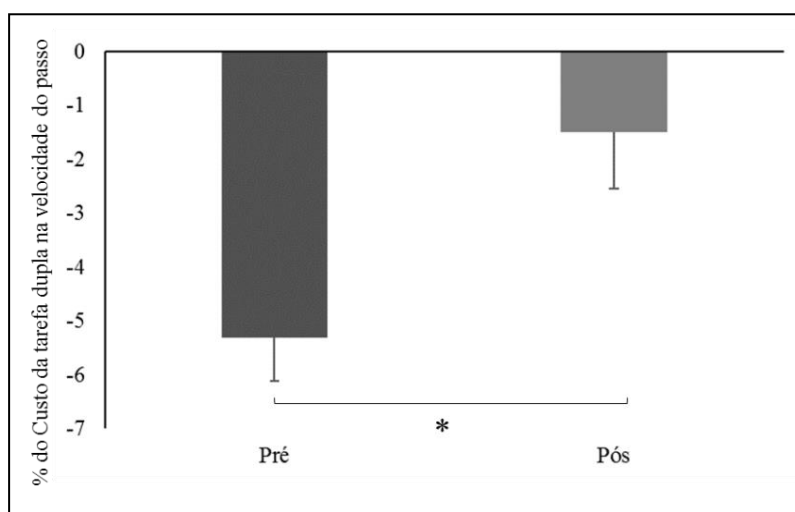
<sup>#</sup>Efeito principal de momento: pós < pré

**FIGURA 8.** Representação gráfica da interação entre os fatores para a porcentagem do custo da tarefa dupla cognitiva na duração do passo



@ diferença entre momentos para EA + Ativo

**FIGURA 9.** Representação gráfica do efeito principal de momento para a porcentagem do custo da tarefa dupla cognitiva na velocidade do passo.



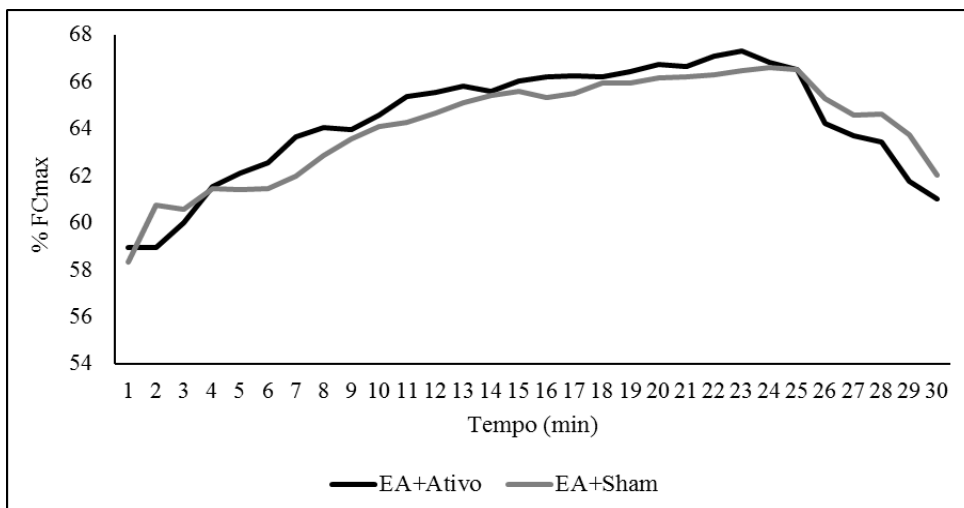
\*diferença entre os momentos

#### 4.6 Medidas de intensidade do EA

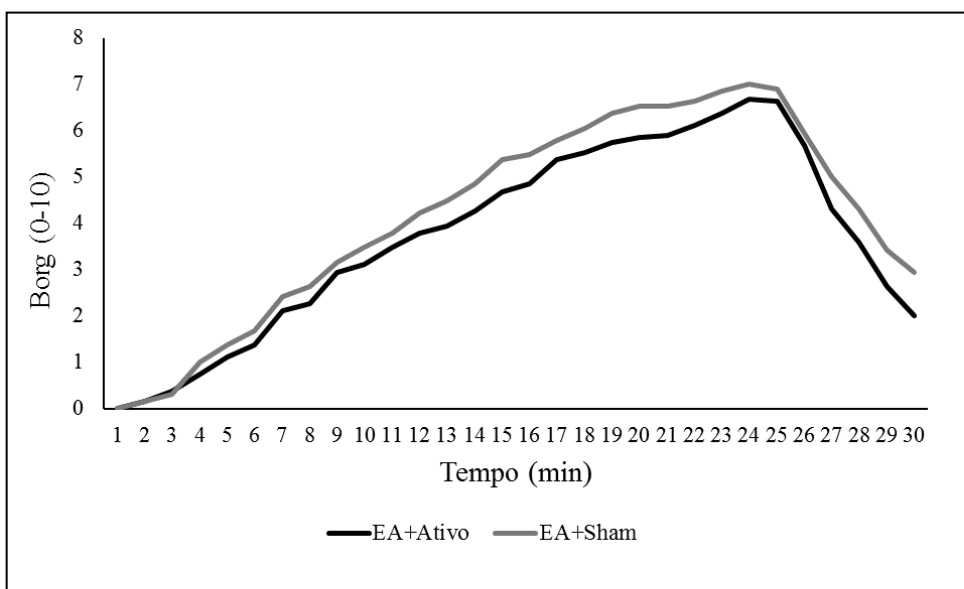
Na FIGURA 10, são apresentadas os valores médios da FC (normalizados pela FC<sub>máx</sub>) das condições EA+Ativo e EA+Sham durante a sessão de intervenção, onde é possível observar que as condições apresentaram resposta cardíaca similar durante a sessão de intervenção. Na FIGURA 11, são apresentados os valores médios da escala subjetiva de esforço de Borg modificada para as condições EA+Ativo e EA+Sham durante a sessão de intervenção. As

condições apresentaram percepção de esforço similar durante o protocolo de EA.

**FIGURA 10.** Representação gráfica da dos valores médios da FC das condições EA+Ativo e EA+Sham durante a sessão de intervenção.



**FIGURA 11.** Representação gráfica da escala subjetiva de esforço de Borg modificada das condições EA+Ativo e EA+Sham durante a sessão de intervenção.



## 5. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos de uma sessão combinada de EA e ETCC anódica do córtex pré-frontal com os de uma sessão isolada de EA na atividade cortical, na cognição, no andar usual e no custo da tarefa dupla cognitiva no andar de pacientes com DP. De modo geral, a hipótese foi confirmada, uma vez que os resultados demonstraram que a combinação de EA e ETCC anódica do córtex pré-frontal promoveu benefícios superiores aos promovidos pelo EA isolado. Os benefícios da combinação incluíram aumento da atividade cortical do hemisfério mais afetado pela DP, melhora da velocidade de processamento de estímulos e diminuição da variabilidade do andar usual e do custo da tarefa dupla cognitiva no andar de pacientes com DP.

Os resultados sugerem que a combinação de EA e ETCC anódica melhorou o mecanismo compensatório pré-frontal característico da DP para o controle do andar. Os resultados apontam que a combinação das duas intervenções aumentou a ativação do córtex pré-frontal do hemisfério mais afetado pela DP durante o andar. A combinação também promoveu melhoras locomotoras e cognitivas. Estudos anteriores identificaram a necessidade de utilização de recursos pré-frontais em tarefas locomotoras como mecanismo compensatório para suprir a perda de automaticidade característica da DP (MAIDAN et al., 2016b, 2016a; MORRIS et al., 2016). Entretanto, também tem sido demonstrado que a rede neural do córtex pré-frontal encontra-se comprometida na DP (AMBONI; BARONE; HAUSDORFF, 2013; MORRIS et al., 2016). Assim, é possível que o mecanismo compensatório da utilização da via indireta (que envolve o córtex pré-frontal) para o controle do andar não seja tão eficiente em pacientes com DP. Com isso, os achados do presente estudo apontam que a combinação das duas técnicas testadas apresenta potencial em possibilitar aos pacientes utilizar de forma mais eficiente os recursos do córtex pré-frontal para compensar os declínios provocados pela DP.

A adição de ETCC anódica em uma sessão de EA pode reduzir o risco de quedas em pacientes com DP. Estudos demonstram que o aumento da variabilidade do andar está associado ao maior risco de quedas (HAMACHER et al., 2011; HAUSDORFF et al., 1997; HAUSDORFF; RIOS; EDELBERG, 2001; OSOBA et al., 2019). Os resultados desse estudo apontam redução da variabilidade da duração do passo após uma sessão combinada de ETCC anódica do pré-frontal e EA, sugerindo que este método de intervenção pode ser eficiente em diminuir a ocorrência de quedas em pacientes com DP. Entretanto, essa afirmação deve ser levada com cautela, uma vez que não foram identificadas diminuições em outras medidas de

variabilidade e que o presente estudo não mensurou ocorrência de quedas. Além disso, a combinação das intervenções pode ser capaz de agir como protetor de possíveis prejuízos na locomoção provocados por fatores específicos do EA (ou do exercício físico em geral). Possivelmente, o cansaço provocado pelo esforço muscular durante o EA contribuiu para que os pacientes aumentassem a variabilidade da duração da fase de balanço após a sessão de EA com ETCC *sham*. Esse aumento não ocorreu após a sessão de EA e ETCC ativa.

A combinação de EA e ETCC anódica no córtex pré-frontal do hemisfério mais afetado pela DP pode ser capaz de melhorar alguns fatores relacionados a bradifrenia de pacientes com DP. A literatura é consistente em demonstrar que a DP provoca aumento do tempo de processamento de informação (HSIEH et al., 2008; MUSLIMOVIĆ et al., 2005; VLAGSMA et al., 2016). Os resultados do presente trabalho sugerem que o aumento da excitabilidade cortical promovido pela combinação de EA e ETCC anódica do córtex pré-frontal melhorou a resposta eferente dos neurônios frente a um estímulo, fazendo com que o processamento da informação fosse mais rápido. Esse achado indica que a combinação das intervenções pode possibilitar ao paciente tomar decisões motoras de maneira mais rápida. Por exemplo, a maior velocidade de processamento de informação pode favorecer que os pacientes recuperem de forma mais eficiente o equilíbrio frente a perturbações do dia-a-dia relacionadas a ocorrência de quedas (ex. tropeços e escorregões). Ainda, cabe destacar que o efeito positivo também foi observado com o aumento da complexidade da tarefa, uma vez que a melhora ocorreu tanto no teste de tempo de reação simples como no de escolha, indo de encontro aos achados anteriores que observaram melhora nos testes de tempo de reação após protocolos de ETCC (HUPFELD; KETCHAM; SCHNEIDER, 2017; VERISSIMO et al., 2016).

A aplicação de ETCC combinada com EA é capaz de promover aumento da atividade hemodinâmica do córtex pré-frontal durante o andar. Os presentes achados corroboram com estudos anteriores que demonstraram que a ETCC, apesar de não promover o disparo no potencial de ação, é capaz de aumentar a atividade cortical da região alvo de forma aguda e que os efeitos da excitabilidade persistem mesmo depois do fim da estimulação (NITSCHKE; PAULUS, 2001, 2000; MERZAGORA et al., 2010). Os resultados encontrados indicam que a adição de ETCC ao EA possibilitou aos pacientes com DP maior ativação do córtex pré-frontal durante o andar, demonstrando a efetividade da utilização da região mais excitada pela ETCC em condições que necessitam do recrutamento desses recursos. Cabe ressaltar que o efeito parece ter sido localizado na região alvo, uma vez que este aumento da atividade pré-frontal não foi observado no hemisfério não estimulado. Entretanto, outras regiões próximas, como o

córtex pré-motor e a área motora suplementar não foram avaliadas, o que limita a interpretação proposta.

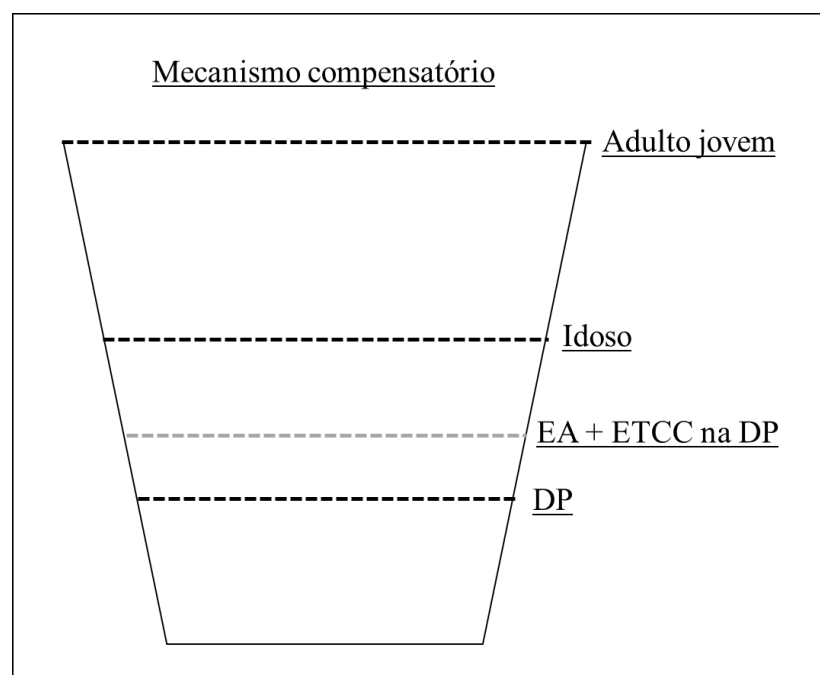
O EA agudo pode ter sido eficiente em promover benefícios para os pacientes com DP. Independente da condição de estimulação, o estudo observou diminuição do custo da tarefa dupla cognitiva na velocidade do andar, melhora nas funções executivas, memória tardia e cognição global após as sessões de intervenção. Tais resultados corroboram com estudos anteriores que identificaram que o EA agudo é capaz de melhorar aspectos motores e cognitivos de pacientes com DP (POHL et al., 2003; RIDGEL et al., 2011a, 2011b, 2012; FIORELLI et al., 2019). Possivelmente, a melhora observada no andar durante a tarefa dupla cognitiva pode estar relacionada com as melhoras cognitivas também observadas. Entretanto, o EA provocou aumento da largura do passo no andar usual independente da condição de estimulação, sugerindo um comportamento mais conservador no andar dos pacientes no momento pós. Essa inconsistência nos resultados referente aos efeitos principais de momento e ausência de um grupo de pacientes que não recebeu nenhum dos métodos de intervenção (grupo controle) dificultam interpretações definitivas. Por exemplo, as melhoras observadas como efeito principal de momento podem ter ocorrido em virtude de familiarização/aprendizagem dos testes (efeito teste-reteste).

### **5.1 Interpretação integrada dos resultados: efeito da combinação das intervenções na atividade cortical durante o andar e no desempenho do andar.**

A Figura 12 ilustra uma proposta de interpretação integrada dos principais resultados do presente estudo. A combinação de EA e ETCC anódica do córtex pré-frontal promoveu benefícios superiores aos promovidos pelo EA isolado. E os benefícios comportamentais (*e.g.*, melhora da variabilidade da marcha) promovidos pela combinação de EA e ETTC foram acompanhados de aumento da atividade do córtex pré-frontal durante a execução da tarefa. Assim, é possível interpretar que a combinação de EA e ETCC melhorou a utilização do mecanismo compensatório pré-frontal para o controle da locomoção. Em uma analogia, podemos entender o mecanismo compensatório pré-frontal como o volume de um recipiente (FIGURA 12). Em jovens saudáveis, o córtex pré-frontal não é utilizado durante o andar usual, sendo ativado apenas em situações mais desafiadoras que envolvem a redução da automaticidade do andar (HEROLD et al., 2017). Quando necessário, jovens têm ao seu dispor toda a capacidade do mecanismo compensatório. Por outro lado, com o processo de

envelhecimento esse mecanismo se torna menos eficiente e é ainda mais comprometido na presença de doenças neurológicas (HEROLD et al., 2017; STERN, 2009). Ou seja, na analogia proposta, o envelhecimento e a DP reduzem a capacidade do mecanismo compensatório pré-frontal. Então, a principal contribuição desse estudo com a temática é a sugestão de que a combinação de EA e ETCC anódica do córtex pré-frontal pode aumentar a capacidade e/ou melhorar a eficiência do mecanismo compensatório na DP.

**FIGURA 12.** Representação do efeito da combinação de EA e ETCC anódica sobre o mecanismo compensatório pré-frontal.



## 5.2 Limitações, implicações clínicas e direções futuras

Apesar dos resultados promissores encontrados nesse estudo sobre o uso de ETCC no tratamento para pacientes com DP, algumas limitações são identificadas. A ausência de um grupo de pacientes que não realizou nenhum dos protocolos de intervenção ou de uma sessão de ETCC isolada limita as interpretações. Não é possível afirmar se o EA, de fato, promoveu as mudanças observadas como efeito principal de momento e nem que a combinação é mais eficiente do que a ETCC isolada. A ausência de uma avaliação de acompanhamento dos efeitos (follow-up) também limita interpretações definitivas sobre a efetividade dos benefícios encontrados. Ainda, por observar melhora em componentes motores, o monitoramento da atividade cortical de áreas específicas da locomoção (i.e., áreas sensório-motoras) pode auxiliar

na ampliação das discussões e conhecimento sobre o efeito sistêmico da ETCC e do EA nessa montagem experimental. Por fim, não monitoramos a atividade cortical durante a execução dos testes cognitivos e a própria intervenção, limitando nossas afirmações sobre os possíveis mecanismos que possibilitaram a melhora cognitiva.

Os resultados apresentados demonstram que a utilização da técnica de ETCC quando combinada a EA apresenta grande potencial de aplicabilidade clínica como tratamento não invasivo de pacientes com DP. Estudos futuros devem identificar características de protocolos de estimulação que possam otimizar os benefícios da ETCC, como a investigação da dependência hemisférica do córtex pré-frontal em desenhos experimentais de estimulação dessa região. Além disso, por ser uma técnica ainda pouco investigada, não é completamente estabelecida qual é a melhor modalidade de intervenção a ser combinada com a ETCC para promover benefícios adicionais.

## **6. CONCLUSÃO**

Assim, é possível concluir que quando combinada com o EA, a ETCC anódica do córtex pré-frontal promove benefícios adicionais na cognição e no andar de pacientes com DP. Os benefícios observados podem estar associados com a melhora do mecanismo de compensação neural da utilização do córtex pré-frontal, que foi evidenciada por uma maior atividade do hemisfério estimulado durante o andar somente após a sessão combinada.

## REFERÊNCIAS

- ALBERTS, J. L. et al. Cortical and motor responses to acute forced exercise in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 24, p. 56-62, 2016.
- ALMEIDA, Q. J. et al. Dopaminergic modulation of timing control and variability in the gait of Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 22, n. 12, p. 1735–1742, 2007.
- AMBONI, M.; BARONE, P.; HAUSDORFF, J. M. Cognitive contributions to gait and falls: Evidence and implications. **Movement Disorders**, v. 28, p. 1520-1533, 2013.
- ANTAL, A. et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. **Clinical Neurophysiology**, v. 128, p. 1774-1809, 2017.
- ARBUTHNOTT, G.; GARCIA-MUNOZ, M. Dealing with the devil in the detail - some thoughts about the next model of the basal ganglia. **Parkinsonism and Related Disorders**, s. 3, p 139-142, 2009.
- ARDOLINO, G. et al. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. **Journal of Physiology**, v. 568, p. 653-663, 2005.
- ASTON-JONES, G.; FOOTE, S. L.; SEGAL, M. Impulse conduction properties of noradrenergic locus coeruleus axons projecting to monkey cerebrocortex. **Neuroscience**, v. 15, p. 765-777, 1985.
- BAATILE, J. et al. Effect of exercise on perceived quality of life of individuals with Parkinson's disease. **Journal Of Rehabilitation Research And Development**, v. 5, p. 529-534, 2000.
- BARBOSA, M. T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). **Movement Disorders**, v. 21, n. 6, p. 800–808, 2006.
- BEELER, J. A.; PETZINGER, G.; JAKOWEC, M. W. The enemy within: Propagation of aberrant corticostriatal learning to cortical function in Parkinson's disease. **Frontiers in Neurology**, v. 4, p 1-7,2013.
- 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, 2010.
- BENUSSI, A. et al. Modulating risky decision-making in Parkinson's disease by transcranial direct current stimulation. **European Journal of Neurology**, v. 24, n. 5, p. 751–754, 2017.
- BIUNDO, R.; WEIS, L.; ANTONINI, A. tDCS effect on cognitive performance in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 31 p. 1253-1254., 2016.

- BJELLAND, I. et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. **Journal of psychosomatic research**, v. 52, p. 69-77, 2002.
- BLIN, O.; FERRANDEZ, A. M.; SERRATRICE, G. Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increased variability of stride length. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 98, n. 1, p. 91–97, 1990.
- BLOEM, B. R. et al. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 248, n. 11, p. 950–958, 2001.
- 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, 2006.
- BOHNEN, N. I. et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. **Neurology**, v. 81, n. 18, p. 1611–1616, 2013.
- BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 15, p. 377-381, 1982.
- BRAAK, H. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. **Cell and Tissue Research**, v. 318, p. 121-134, 2004.
- BRAAK, H.; RÜB, U.; DEL TREDICI, K. Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 248, p. 255-258, 2006.
- BRAWNER, C. A. et al. Predicting maximum heart rate among patients with coronary heart disease receiving  $\beta$ -adrenergic blockade therapy. **American Heart Journal**, v. 148, p. 910-914, 2004.
- BROEDER, S. et al. Does transcranial direct current stimulation during writing alleviate upper limb freezing in people with Parkinson's disease? A pilot study. **Human movement science**, v. 17, p. 30936-30939, fev. 2018.
- BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 3 B, 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, 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, p. 175-195, 2012.
- BYUN, K. et al. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: An fNIRS study. **NeuroImage**, v. 98, p. 336–345, 2014a.
- BYUN, K. et al. Possible influences of exercise-intensity-dependent increases in non-cortical hemodynamic variables on NIRS-based neuroimaging analysis during cognitive tasks: Technical note. **Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry**, v. 18, p. 327-332, 2014b.

- CABEZA, R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. **Psychology and Aging**, v. 17, p. 85-100, 2002.
- CALABRESI, P. et al. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. **Lancet Neurology**, v. 5 p. 974-983, 2006.
- CARPINELLA, I. et al. Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease. **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v. 15, p.543-551, 2007.
- CHANG, W. H. et al. Effect of Dual-Mode and Dual-Site Noninvasive Brain Stimulation on Freezing of Gait in Patients With Parkinson Disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 98, n. 7, p. 1283–1290, 2017.
- CHU, L. W.; CHI, I.; CHIU, A. Y. Y. Incidence and predictors of falls in the Chinese elderly. **Annals of the Academy of Medicine Singapore**, v. 34, p. 60-72, 2005.
- CONCEIÇÃO, N. R. DA et al. Utility of center of pressure measures during obstacle crossing in prediction of fall risk in people with Parkinson's disease. **Human Movement Science**, v. 66, p. 1-8, 2019.
- COSENTINO, G. et al. Effects of More-Affected vs. Less-Affected Motor Cortex tDCS in Parkinson's Disease. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 12; 1:309, 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.
- 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, 2018.
- DORUK, D. et al. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. **Neuroscience Letters**, v. 582, p. 27–31, 2014.
- DUCHESNE, C. et al. Enhancing both motor and cognitive functioning in Parkinson's disease: Aerobic exercise as a rehabilitative intervention. **Brain and Cognition**, v. 99, 2015.
- ELSNER, B. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for idiopathic Parkinson's disease. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 7, p. CD010916, 2016.
- EMRE, M. et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. **The New England journal of medicine**, v. 24, p. 2509-2518, 2004.
- FAHN, S.; ELTON, R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). In: **Recent Developments in Parkinson's Disease**, v. 2 p. 153–163, 1987
- FEARNLEY, J. M.; LEES, A. J. Ageing and parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. **Brain**, v. 114, p. 2283- 2301, 1991.
- FERNÁNDEZ-DEL OLMO, M.; ARIAS, P.; CUDEIRO-MAZAIRA, F. J. Facilitacion de la

actividad motora por estímulos sensoriales en la enfermedad de Parkinson. **Revista de Neurología**, v. 39, n.9 p. 841-847, 2004.

FERNÁNDEZ-LAGO, H. et al. Treadmill Walking Combined With Anodal Transcranial Direct Current Stimulation in Parkinson Disease: A Pilot Study of Kinematic and Neurophysiological Effects. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, p. 801-808, 2017.

FERRAZZOLI, D. et al. Basal ganglia and beyond: The interplay between motor and cognitive aspects in Parkinson's disease rehabilitation. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 90, p. 294-308, 2018.

FIORELLI, C. M. et al. Differential Acute Effect of High-Intensity Interval or Continuous Moderate Exercise on Cognition in Individuals With Parkinson's Disease. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 16, p. 157-164, 2019.

FLOEL, A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. **NeuroImage**, v. 85, p. 934-947, 2014.

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

GALNA, B. et al. Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: Impact of medication and phenotype. **Movement Disorders**, v. 30, n. 3, p. 359-367, 2015.

GAUGGEL, S.; RIEGER, M.; FEGHOFF, T. Inhibition of ongoing responses in patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 75, n. 4, p. 539-544, 2004.

GIORDANO, J. et al. Mechanisms and effects of transcranial direct current stimulation. **Dose-Response**, v. 15, 2017.

GLIGOROSKA, J. P.; MANCHEVSKA, S. The effect of physical activity on cognition - physiological mechanisms. **Materia socio-medica**, v. 24, p. 198-202, 2012.

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

GUYTON, A. **Fisiología Humana**. v. 6, p. 3-244, 1988.

HABECK, C. et al. Relation of cognitive reserve and task performance to expression of regional covariance networks in an event-related fMRI study of nonverbal memory. **NeuroImage**, v. 20, p. 1723-1733, 2003.

HADOUSH, H. et al. Dopamine, BDNF and motor function postbilateral anodal transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. **Neurodegenerative disease management**, v. 8, p. 171-179, 2018a.

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, 2018b.

HAMACHER, D. et al. Kinematic measures for assessing gait stability in elderly individuals: a systematic review. **Journal of the Royal Society, Interface**, v. 8, p. 1682 - 1698, 2011.

HASKELL, W. L. et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, p.1423-1434, 2007.

HAUSDORFF, J. M. et al. Increased gait unsteadiness in community-dwelling elderly failers. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 78, p.278-183, 1997.

HAUSDORFF, J. M. Gait dynamics in Parkinson's disease: Common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. **Chaos**, v. 19, n. 2, 2009.

HAUSDORFF, J. M.; RIOS, D. A.; EDELBERG, H. K. Gait variability and fall risk in community-living older adults: A 1-year prospective study. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 82, p. 1050-1056, 2001.

HAWKES, C. H.; DEL TREDICI, K.; BRAAK, H. A timeline for Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v, 16, p. 79-84, 2010.

HERMAN, T.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J. M. Treadmill training for the treatment of gait disturbances in people with Parkinson's disease: A mini-review. **Journal of Neural Transmission**, v. 116, p. 307-318, 2009.

HEROLD, F. et al. Functional near-infrared spectroscopy in movement science: a systematic review on cortical activity in postural and walking tasks. **Neurophotronics**, v. 4, p. 041403-1 - 041403-25, 2017.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. **Neurology**, v. 50, n. 2, p. 318–318, 1998.

HSIEH, Y. H. et al. Cognitive and motor components of response speed in the Stroop test in Parkinson's disease patients. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 24, p.197-203, 2008.

HUPFELD, K. E.; KETCHAM, C. J.; SCHNEIDER, H. D. Transcranial direct current stimulation (tDCS) to the supplementary motor area (SMA) influences performance on motor tasks. **Experimental Brain Research**, v.235, p.851-859, 2017.

HYODO, K. et al. Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults. **Neurobiology of aging**, v. 33, p. 2621-2632, 2012.

IBGE INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira**, p. 0101-4234, 2016.

- JANKOVIC, J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 79, p. 368-376, 2008.
- JANVIN, C. et al. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 15, n. 3, p. 126–131, 2003.
- JELLINGER, K. A. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: Heterogenous mechanisms. **Journal of Neural Transmission**, v. 119, p.381-382, 2013.
- KASKI, D. et al. Enhanced locomotor adaptation aftereffect in the “broken escalator” phenomenon using anodal tDCS. **Journal of Neurophysiology**, 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.
- KELLY, N. A. et al. High-Intensity Exercise Acutely Increases Substantia Nigra and Prefrontal Brain Activity in Parkinson's Disease. **Medical Science Monitor**, v. 23, p. 6064- 6071, 2017.
- KLOCKGETHER, T.; TURSKI, L. NMDA antagonists potentiate antiparkinsonian actions of L-dopa in monoamine-depleted rats. **Annals of Neurology**, v.28, p.539-346, 1990.
- KOENRAADT, K. L. M. et al. Cortical control of normal gait and precision stepping: An fNIRS study. **NeuroImage**, v. 85, p. 415–422, 2014.
- KOUNALAKIS, S. N.; GELADAS, N. D. Cardiovascular drift and cerebral and muscle tissue oxygenation during prolonged cycling at different pedalling cadences. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v.37, p.407-417, 2012.
- LA FOUGÈRE, C. et al. Real versus imagined locomotion: A [18F]-FDG PET-fMRI comparison. **NeuroImage**, v. 50, p.1589-1598, 2010.
- LANG, A. E.; OBESO, J. A. Challenges in Parkinson's disease: Restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. **Lancet Neurology**, v. 3, p. 309-316, 2004.
- LANG, N. et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? **European Journal of Neuroscience**, v. 22, p.495-504, 2005.
- LATTARI, E. et al. Can transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex improves balance and functional mobility in Parkinson's disease? **Neuroscience Letters**, v. 636, p. 165–169, 2017.
- LAU, Y.; PATKI, G.; DAS-PANJA, K. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. **European Journal of Neuroscience**, v. 33, p.1264-1274, 2011.

- LAWRENCE, B. J. et al. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. **Parkinson's disease**, v. 2018, p. 4318475, 2018.
- LEES, A. J.; HARDY, J.; REVESZ, T. Parkinson's disease. **The Lancet**, v.373, p. 2055-2066, 2009.
- LEES, A. J.; SMITH, E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. **Brain**, v. 106, p. 257–270, 1983.
- LESSMANN, V.; GOTTMANN, K.; MALCANGIO, M. Neurotrophin secretion: Current facts and future prospects. **Progress in Neurobiology**, v. 69, p.341-374, 2003.
- LEWEK, M. D. et al. Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease. **Gait and Posture**, v. 31, n. 2, p. 256–260, 2010.
- LEWIS, S. J. G. et al. Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. **Neuropsychologia**, v.43, p.823-832, 2005.
- LI, Y. et al. Anodal transcranial direct current stimulation relieves the unilateral bias of a rat model of Parkinson's disease. **2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**. p. 765-768, 2011.
- LORD, S. et al. Cognition and gait show a selective pattern of association dominated by phenotype in incident Parkinson's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 6:249, p. 1-9, 2014.
- LU, C. et al. Transcranial Direct Current Stimulation Ameliorates Behavioral Deficits and Reduces Oxidative Stress in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Mouse Model of Parkinson's Disease. **Neuromodulation**, v. 2015, p. 442–447, 2015.
- M.E., M. et al. Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: A randomized placebo-controlled clinical trial. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 10, p. 68, 2016.
- MACHADO, D. G. D. S. et al. Effect of transcranial direct current stimulation on exercise performance: A systematic review and meta-analysis. **Brain Stimulation**, v. 12, p.593-605, 2019.
- MADHAVAN, S.; STINEAR, J. W.; KANEKAR, N. Effects of a Single Session of High Intensity Interval Treadmill Training on Corticomotor Excitability following Stroke: Implications for Therapy. **Neural Plasticity**, v. 2016, 2016.
- MAIDAN, I. et al. Altered brain activation in complex walking conditions in patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 25 p.91-96, 2016a.
- MAIDAN, I. et al. The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking among Patients with Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v.30, p.963-971, 2016b.

MAIDAN, I. et al. Evidence for Differential Effects of 2 Forms of Exercise on Prefrontal Plasticity During Walking in Parkinson's Disease. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v.32, p.200-208, 2018.

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.

MANENTI, R. et al. Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study. **Brain Stimulation**, v. 11, p.1251-1262, 2018.

MANJI, A. et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area body weight-supported treadmill gait training in hemiparetic patients after stroke. **Neuroscience Letters**, v. 662, p. 302–305, 2018.

MATHAI, A. et al. Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. **Brain**, v. 138, p.946-962, 2015.

MATSUMOTO, M. Dopamine signals and physiological origin of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v.30, p.472-483, 2015.

MERZAGORA, A. C. et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. **NeuroImage**, v. 49, p.2304-2310, 2010.

MIYAI, I. et al. Treadmill training with body weight support: Its effect on Parkinson's disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v.81, p.849-852, 2000.

MOFFA, A. H. et al. Safety and acceptability of transcranial direct current stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: Analysis of individual patient data. **Journal of Affective Disorders**, v. 15, p.1-5, 2017.

MONDOLO, F. et al. The validity of the hospital anxiety and depression scale and the geriatric depression scale in Parkinson's disease. **Behav Neurol**, v. 17, p. 109–115, 2006.

MORRIS, M. et al. Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson's disease: Evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder. **Movement Disorders**, v.20, p.40-50, 2005.

MORRIS, M. E. et al. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. **Clinical Biomechanics**, v. 16, p. 459-470, 2001.

MORRIS, R. et al. Gait and cognition: Mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 64, p. 326-345, 2016.

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. S4, p.S114-121, 2015.

- MUSLIMOVIC, D. et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. **Neurology**, v. 65, n. 8, p. 1239–1245, 2005.
- MUSLIMOVIĆ, D. et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. **Neurology**, v. 65, p. 1239-1245, 2005.
- NAGATSUA, T.; SAWADAB, M. L-dopa therapy for Parkinson's disease: past, present, and future. **Parkinsonism & related disorders**, v. 15, p. S3-8, 2009.
- NASREDDINE, Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 53, n. 4, p. 695–699, 2005.
- NITSCHKE, M. A. et al. Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans. **The Journal of Physiology**, v. 15, p. 293-301, 2003.
- 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. 1, p. 291-303, 2005.
- NITSCHKE, M. A. et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. **Brain Stimulation**, v. 1, p. 206-223, 2008.
- 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.
- NITSCHKE, M.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. **The Journal of Physiology**, v. 527 Pt 3, p. 633– 9, 2000.
- NONNEKES, J. et al. Unmasking levodopa resistance in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 31, p.1602-1609, 2016.
- NUTT, J. G. Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders. Anais**, v. 8, p. 101-108, 2001
- ORBAN DE XIVRY, J. J.; SHADMEHR, R. Electrifying the motor engram: effects of tDCS on motor learning and control. **Experimental Brain Research**, v. 232, p.3379-3395, 2014.
- OSOBA, M. Y. et al. Balance and gait in the elderly: A contemporary review. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, v. 4, p.143-153, 2019.
- PAN, M. K. et al. Deranged NMDAergic cortico-subthalamic transmission underlies parkinsonian motor deficits. **Journal of Clinical Investigation**, v. 124, p.4629-4641, 2014.
- PETERSON, A. C.; LI, C. S. R. Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's and Parkinson's Diseases-An overview of imaging studies. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 1, 10:127, 2018.

- PETERSON, D. S.; HORAK, F. B. Neural Control of Walking in People with Parkinsonism. **Physiology**, v. 31, n. 2, p. 95–107, 2016.
- PIERUCCINI-FARIA, F. et al. Evaluating the acute contributions of dopaminergic replacement to gait with obstacles in parkinson's disease. **Journal of Motor Behavior**, v. 45, p.369-380, 2013.
- POHL, M. et al. Immediate Effects of Speed-Dependent Treadmill Training on Gait Parameters in Early Parkinson's Disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 84, p.1760-1766, 2003.
- 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, p. 1236-1246, 2011.
- PRIORI, A. Brain polarization in humans: A reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. **Clinical Neurophysiology**, v. 114, p.589-595, 2003.
- PURPURA, D. P.; MCMURTRY, J. G. Intracellular Activities and Evoked Potential Changes During of motor cortex. **Neurophysiol**, v. 28, p.166-185, 1965.
- RIDGEL, A. L. et al. Changes in executive function after acute bouts of passive cycling in Parkinson's disease. **Journal of Aging and Physical Activity**, v. 19, n. 2, p. 87–98, 2011a.
- RIDGEL, A. L. et al. Acute effects of passive leg cycling on upper extremity tremor and bradykinesia in Parkinson's disease. **The Physician and Sportsmedicine**, v. 39, p.83-93, 2011b.
- RIDGEL, A. L. et al. Active-assisted cycling improves tremor and bradykinesia in Parkinson's disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 93, n. 11, p. 2049–2054, 2012.
- ROBBINS, T. W. From arousal to cognition: The integrative position of the prefrontal cortex. **Progress in Brain Research. Anais...** v.126, p.469-483, 2000
- ROBBINS, T. W.; COOLS, R. Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 29, n. 5, p. 597–607, 2014.
- ROCHESTER, L. et al. Cholinergic dysfunction contributes to gait disturbance in early Parkinson's disease. **Brain**, v. 135, n. 9, p. 2779–2788, 2012.
- ROCHESTER, L. et al. The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 18, p.83-94, 2014.
- ROOKS, C. R. et al. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: A systematic review. **Progress in Neurobiology**, v. 92, p.134- 150, 2010.
- SAITO, M. et al. Autosomal recessive juvenile parkinsonism. **Brain & development**, v. 22 Suppl 1, p. S115-7, 2000.

- SCHABRUN, S. M.; LAMONT, R. M.; BRAUER, S. G. Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Dual-Task Gait Training in Parkinson's Disease: A Pilot RCT. **PLoS one**, v. 11, n. 6, p. e0158497, 2016.
- 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.
- SHIROMA, E. J.; LEE, I. Physical Activity and Cardiovascular Health: Lessons Learned From Epidemiological Studies Across Age, Gender, and Race/Ethnicity. **Circulation**, v. 122, p.743-752, 2010.
- SHU, H.-F. et al. Aerobic Exercise for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, p. e100503, 2014.
- SINGH, A. M.; STAINES, W. R. The effects of acute aerobic exercise on the primary motor cortex. **Journal of Motor Behavior**, v. 47, p.328-339, 2015.
- STAGG, C. J. et al. Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. **Journal of Neuroscience**, v.22, p.5202-5206, 2009.
- STERN, Y. Cognitive reserve. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 10, p. 2015–2028, 1 ago. 2009.
- STERN, Y. An approach to studying the neural correlates of reserve. **Brain Imaging and Behavior**, v.11, p.410-416, 2017.
- STRAFELLA, A. P. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. **Journal of Neuroscience**, v.21, p.157, 2001.
- SUZUKI, M. et al. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: An optical imaging study. **NeuroImage**, v. 23, n. 3, p. 1020–1026, 2004.
- TAKAKUSAKI, K. et al. Changes in the excitability of hindlimb motoneurons during muscular atonia induced by stimulating the pedunculopontine tegmental nucleus in cats. **Neuroscience**, v.124, p.467-480, 2004.
- TAKAKUSAKI, K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. **Journal of Movement Disorders**, v.10, p.1-17, 2017.
- TAKAKUSAKI, K.; TOMITA, N.; YANO, M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. **Journal of Neurology. Anais...** v. 255, p.19-29, 2008
- TANAKA, H.; MONAHAN, K. D.; SEALS, D. R. Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 1, p. 153–156, 2001.
- TANAKA, K. et al. Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. **Brain Cogn**, v. 69, n. 2, p. 435–441, 2009.

- TANAKA, T. et al. Transcranial direct-current stimulation increases extracellular dopamine levels in the rat striatum. **Frontiers in systems neuroscience**, v. 7, p. 6, 2013.
- TARAZI, F. I. et al. Emerging therapies for Parkinson's disease: From bench to bedside. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 144, n. 2, p. 123–133, 2014.
- THOMAS, R.; STEPHANE, P. Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. **European Journal of Applied Physiology**, v.102, p.153-163, 2008.
- TOMLINSON, C. L. et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v.25, p.2649-2653, 2010.
- UC, E. Y. et al. Phase I/II randomized trial of aerobic exercise in Parkinson disease in a community setting. **Neurology**, v. 83, p.413-425, 2014.
- VALENTINO, F. et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study. **Movement Disorders**, v. 29, n. 8, p. 1064–1069, 2014.
- VERISSIMO, I. S. et al. Effects of prefrontal anodal transcranial direct current stimulation on working-memory and reaction time. **Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference**, v. 2016, p. 1790–1793, ago. 2016.
- VIGNAUD, P. et al. Duration but not intensity influences transcranial direct current stimulation (tDCS) after-effects on cortical excitability. **Neurophysiologie Clinique**, v. 48, n. 2, p. 89–92, 1 abr. 2018.
- 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. Effects of obstacle height on obstacle crossing in mild Parkinson's disease. **Gait and Posture**, v. 31, n. 1, p. 143–146, 2010.
- VITÓRIO, R. et al. Influence of visual feedback sampling on obstacle crossing behavior in people with Parkinson's disease. **Gait and Posture**, v.38, p.330-334, 2013.
- VITÓRIO, R. et al. Visual cues and gait improvement in Parkinson's disease: Which piece of information is really important? **Neuroscience**, v. 277, p. 273–280, 2014.
- VITÓRIO, R. et al. The combination of clinical scales and walking measures to predict falls in Parkinson's disease: Does the length of the prospective follow-up period matter? **Movement Disorders**, v. 32, n. supl. 2, p. S857–S859, 2017.
- VLAGSMA, T. T. et al. Mental slowness in patients with Parkinson's disease: Associations with cognitive functions? **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v.38, p.844-852, 2016.
- VOON, V. et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. **The Lancet Neurology**, v.8, p.1140-1149, 2009.

WANG, G. J. et al. PET studies of the effects of aerobic exercise on human striatal dopamine release. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v.41, p.1352-1356, 2000.

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.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Report on Ageing and Health. **World Health Organization**, 2015.

WU, A. D. et al. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. **Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, v. 5, p.345-361, 2008.

YANG, Y. R. et al. Relationships between gait and dynamic balance in early Parkinson's disease. **Gait and Posture**, v. 27, n. 4, p. 611–615, 2008.

YOTNUENGNIT, 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.

ZAGO, S. et al. Bartholow, Sciamanna, Alberti: Pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. **Neuroscientist**, v. 14, p.521-528, 2008.

### APÊNDICE A – Resultados estatísticos da atividade cortical

Valores estatísticos da ANOVA *two way* com fatores condição (EA + Ativo x EA + Sham) e momento (pré x pós) para a mudança na concentração de oxihemoglobina dos hemisférios estimulado e não estimulado, na tarefa de andar usual e no custo da tarefa dupla no andar.

Variável	Valores estatísticos		
	Condição	Momento	Interação
<i>Andar usual</i>			
Oxihemoglobina hemisfério estimulado	$F_{1,18} = 0,370; p = 0,551$	$F_{1,18} = 0,108; p = 0,746$	$F_{1,18} = 4,501; p = \mathbf{0,048}^*$
Oxihemoglobina hemisfério não estimulado	$F_{1,18} = 0,004; p = 0,953$	$F_{1,18} = 1,140; p = 0,300$	$F_{1,18} = 2,516; p = 0,130$
<i>Custo da tarefa dupla no andar</i>			
Oxihemoglobina hemisfério estimulado	$F_{1,18} = 2,090; p = 0,105$	$F_{1,18} = 2,415 p = 0,138$	$F_{1,18} = 1,422; p = 0,246$
Oxihemoglobina hemisfério não estimulado	$F_{1,18} = 0,434; p = 0,518$	$F_{1,18} = 0,085; p = 0,774$	$F_{1,18} = 0,030; p = 0,864$

\*diferença estatística identificada na ANOVA

**APÊNDICE B – Resultados estatísticos do desempenho da tarefa cognitiva**

Valores estatísticos da ANOVA *two way* com fatores condição (EA + Ativo x EA + Sham) e momento (pré x pós) para da porcentagem de erro da tarefa cognitiva.

Desempenho da tarefa cognitiva	Valores estatísticos		
	Condição	Momento	Interação
<i>Sentado</i>			
Erro da tarefa cognitiva (%)	$F_{1,19} = 0,785$ $p = 0,387$	$F_{1,19} = 0,032$ $p = 0,861$	$F_{1,19} = 0,495$ $p = 0,490$
<i>Andando</i>			
Erro da tarefa cognitiva (%)	$F_{1,19} = 1,058$ $p = 0,317$	$F_{1,19} = 0,817$ $p = 0,377$	$F_{1,19} = 1,218$ $p = 0,284$

### APÊNDICE C – Resultados estatísticos das variáveis cognitivas

Valores estatísticos da ANOVA *two way* com fatores condição (EA + Ativo x EA + Sham) e momento (pré x pós) para as variáveis cognitivas.

Variável	Valores estatísticos		
	Condição	Momento	Interação
<b><i>Montreal Cognitive Assessment</i></b>			
Visuoespacial/executiva (5)	$F_{1,19} = 1,152; p = 0,297$	$F_{1,19} = 1,974; p = 0,176$	$F_{1,19} = 0,458; p = 0,507$
Nomeação (3)	$F_{1,19} = 2,111; p = 0,163$	$F_{1,19} = 0,000; p = 1,000$	$F_{1,19} = 2,111; p = 0,163$
Atenção (6)	$F_{1,19} = 0,922; p = 0,349$	$F_{1,19} = 0,280; p = 0,603$	$F_{1,19} = 0,64; p = 0,804$
Linguagem (3)	$F_{1,19} = 1,092; p = 0,309$	$F_{1,19} = 1,274; p = 0,273$	$F_{1,19} = 0,35; p = 0,853$
Abstração (2)	$F_{1,19} = 0,322; p = 0,577$	$F_{1,19} = 0,322; p = 0,577$	$F_{1,19} = 3,353; p = 0,083$
Memória tardia (5)	$F_{1,19} = 0,852; p = 0,368$	$F_{1,19} = 14,265; p = \mathbf{0,001}^*$	$F_{1,19} = 0,16; p = 0,902$
Orientação (6)	$F_{1,19} = 1,727; p = 0,204$	$F_{1,19} = 1,305; p = 0,267$	$F_{1,19} = 1,305; p = 0,267$
Total (30)	$F_{1,19} = 0,273; p = 0,607$	$F_{1,19} = 8,769; p = \mathbf{0,008}^*$	$F_{1,19} = 0,485; p = 0,495$
<b><i>Trail Making Test</i></b>			
TMT – A (s)	$F_{1,19} = 2,630; p = 0,121$	$F_{1,19} = 37,156; p = \mathbf{>0,001}^*$	$F_{1,19} = 0,230; p = 0,637$
TMT – B (s)	$F_{1,13} = 0,836; p = 0,377$	$F_{1,13} = 10,423; p = \mathbf{0,007}^*$	$F_{1,13} = 1,602; p = 0,228$
TMT – B-A (s)	$F_{1,13} = 2,354; p = 0,149$	$F_{1,13} = 3,906; p = \mathbf{0,070}^t$	$F_{1,13} = 0,378; p = 0,549$
<b><i>Tempo de Reação</i></b>			
TRS (ms)	$F_{1,19} = 0,006; p = 0,939$	$F_{1,19} = 0,560; p = 0,463$	$F_{1,19} = 5,248; p = \mathbf{0,034}^*$
TRE (ms)	$F_{1,19} = 0,219; p = 0,645$	$F_{1,19} = 0,190; p = 0,190$	$F_{1,19} = 3,711; p = \mathbf{0,069}^t$

\*diferença estatística identificada na ANOVA / <sup>t</sup> tendência de diferença estatística identificada pela ANOVA

### APÊNDICE D – Resultados estatísticos do andar usual

Valores estatísticos da ANOVA *two way* com fatores condição (EA + Ativo x EA + Sham) e momento (pré x pós) para o andar usual.

Variável	Valores Estatísticos		
	Condição	Momento	Interação
<i>Andar usual</i>			
Comprimento do passo	$F_{1,19} = 0,002; p = 0,963$	$F_{1,19} = 0,112; p = 0,742$	$F_{1,19} = 0,042; p = 0,841$
Variabilidade do comprimento do passo	$F_{1,19} = 0,264; p = 0,614$	$F_{1,19} = 2,183; p = 0,156$	$F_{1,19} = 1,664; p = 0,213$
Duração do passo	$F_{1,19} = 0,027; p = 0,871$	$F_{1,19} = 1,407; p = 0,250$	$F_{1,19} = 0,348; p = 0,562$
Variabilidade da duração do passo	$F_{1,19} = 0,887; p = 0,358$	$F_{1,19} = 0,104; p = 0,750$	$F_{1,19} = 6,080; p = \mathbf{0,023}^*$
Velocidade de passo	$F_{1,19} = 0,138; p = 0,714$	$F_{1,19} = 0,121; p = 0,732$	$F_{1,19} = 0,225; p = 0,641$
Variabilidade da velocidade de passo	$F_{1,19} = 0,462; p = 0,505$	$F_{1,19} = 2,136; p = 0,160$	$F_{1,19} = 1,548; p = 0,229$
Largura do passo	$F_{1,19} = 0,241; p = 0,629$	$F_{1,19} = 4,623; p = \mathbf{0,045}^*$	$F_{1,19} = 0,025; p = 0,875$
Variabilidade da largura do passo	$F_{1,19} = 0,026; p = 0,875$	$F_{1,19} = 0,005; p = 0,943$	$F_{1,19} = 0,635; p = 0,435$
Duração da fase de balanço	$F_{1,19} = 0,0899; p = 0,355$	$F_{1,19} = 1,052; p = 0,318$	$F_{1,19} = 0,872; p = 0,362$
Variabilidade da duração da fase de balanço	$F_{1,19} = 1,982; p = 0,175$	$F_{1,19} = 0,564; p = 0,462$	$F_{1,19} = 5,105; p = \mathbf{0,036}^*$
Duração da fase de duplo suporte	$F_{1,19} = 0,973; p = 0,336$	$F_{1,19} = 0,639; p = 0,434$	$F_{1,19} = 0,122; p = 0,730$
Variabilidade da duração da fase de duplo suporte	$F_{1,19} = 0,470; p = 0,501$	$F_{1,19} = 1,359; p = 0,258$	$F_{1,19} = 2,920; p = 0,104$

\*diferença estatística identificada na ANOVA

**APÊNDICE E – Resultados estatísticos do custo da tarefa dupla cognitiva no andar**

Valores estatísticos da ANOVA *two way* com fatores condição (EA + Ativo x EA + Sham) e momento (pré x pós) para a porcentagem do custo da tarefa dupla cognitiva no andar.

Variável	Valores Estatísticos		
	Condição	Momento	Interação
<i>Custo da tarefa dupla no andar</i>			
Comprimento do passo	$F_{1,19} = 0,215; p = 0,648$	$F_{1,19} = 0,019; p = 0,891$	$F_{1,19} = 0,000; p = 0,984$
Variabilidade do comprimento do passo	$F_{1,19} = 0,021; p = 0,886$	$F_{1,19} = 3,036; p = 0,098$	$F_{1,19} = 0,049; p = 0,828$
Duração do passo	$F_{1,19} = 0,003; p = 0,959$	$F_{1,19} = 4,580; p = \mathbf{0,046}^*$	$F_{1,19} = 4,141; p = \mathbf{0,056}^{\dagger}$
Variabilidade da duração do passo	$F_{1,19} = 0,107; p = 0,747$	$F_{1,19} = 0,298; p = 0,591$	$F_{1,19} = 0,495; p = 0,490$
Velocidade de passo	$F_{1,19} = 0,152; p = 0,701$	$F_{1,19} = 21,553; p > \mathbf{0,001}^*$	$F_{1,19} = 1,246; p = 0,278$
Variabilidade da velocidade de passo	$F_{1,19} = 0,130; p = 0,722$	$F_{1,19} = 2,296; p = 0,146$	$F_{1,19} = 0,226; p = 0,640$
Largura do passo	$F_{1,19} = 0,392; p = 0,538$	$F_{1,19} = 3,427; p = 0,80$	$F_{1,19} = 0,000; p = 0,990$
Variabilidade da largura do passo	$F_{1,19} = 0,311; p = 0,538$	$F_{1,19} = 0,036; p = 0,852$	$F_{1,19} = 0,048; p = 0,829$
Duração da fase de balanço	$F_{1,19} = 0,096; p = 0,760$	$F_{1,19} = 2,538; p = 0,128$	$F_{1,19} = 3,519; p = 0,076$
Variabilidade da duração da fase de balanço	$F_{1,19} = 0,180; p = 0,676$	$F_{1,19} = 0,049; p = 0,828$	$F_{1,19} = 0,482; p = 0,496$
Duração da fase de duplo suporte	$F_{1,19} = 0,032; p = 0,861$	$F_{1,19} = 2,948; p = 0,102$	$F_{1,19} = 0,566; p = 0,461$
Variabilidade da duração da fase de duplo suporte	$F_{1,19} = 2,375; p = 0,140$	$F_{1,19} = 0,027; p = 0,872$	$F_{1,19} = 0,453; p = 0,509$

\*diferença estatística identificada na ANOVA