

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E
CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

**Impacto da estimulação transcraniana por corrente contínua
associada ao treinamento de marcha com pistas na mobilidade
funcional na Doença de Parkinson**

Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino

RECIFE | 2014

Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino

**Impacto da estimulação transcraniana por corrente contínua
associada ao treinamento de marcha com pistas na mobilidade
funcional na Doença de Parkinson**

Tese apresentada ao programa de Pós- Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito à obtenção do título de doutor em Neurociências.

Área de concentração: Neurociências

Orientador(a): Prof^a Dr^a Kátia Karina do Monte-Silva

Co-orientador: Prof^a Dr^o Alberto Galvão de Moura Filho

RECIFE | 2014

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Adelaide Lima, CRB4-647

C626e Clementino, Adriana Carla Costa Ribeiro.
Impacto da estimulação transcraniana por corrente contínua associada
ao tratamento de marcha com pistas na mobilidade funcional na doença de
Parkinson / Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino. – Recife: O autor,
2014.
116 f.: il. ; tab.; quad.; graf.; 30 cm.

Orientadora: Kátia Karina do Monte-Silva.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, 2014.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Estimulação transcraniana por corrente contínua. 2. Marcha. 3.
Exercício. 4. Doença de Parkinson. I. Monte-Silva, Kátia Karina
(Orientadora). II. Título.

612.665 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2015-147)

Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino

Impacto da estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treinamento de marcha com pistas na mobilidade funcional na Doença de Parkinson.

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

Aprovada em 10/12/2014.

Banca Examinadora

Profª Drª Maria Lúcia Gurgel da Costa
Departamento de Fonoaudiologia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

Profª Drª Fátima Rodrigues de Paula
Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Minas Gerais UFMG.

Profª Drª Maria das Graças Wanderley de S. Coriolano
Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

Profª Drª Andréa Lemos Bezerra de Oliveira
Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

Profª Drª Kátia Karina do Monte-Silva
Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE.

Dedico esta tese a *Maria Socorro da Costa Ribeiro*,
pela resignação em abraçar com amor e determinação sua missão,
por nos acolher no seu projeto de vida
e, por sua confiança nos desígnios e sabedoria de Deus.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por oportunizar a vida, agradeço pelo silêncio que permite me conhecer; agradeço a Deus pelos momentos dolorosos que me ensinam a valorizar os alegres; agradeço pelo ar puro que respiro e pelas pessoas extraordinárias que Ele tem colocado em minha caminhada.

Ao meu pai, Marcos Amaral Ribeiro, *in memoriam*, por sua luz presente em minhas conquistas... pela força e inquietação provocada, mesmo sem a presença física.

A minha mãe, Maria Socorro da Costa Ribeiro, minha fortaleza, meu aconchego, a mulher mais sábia e forte que conheço, meu muito obrigado.

A Silvano Fonsêca Clementino, meu maravilhoso companheiro, meu amado, conselheiro de todas as horas, pessoa de alma nobre, responsável por alicerçar em mim uma vida plena de alegria, harmonia, e que me ajudou, sobretudo, a constituir um lar, uma família, a quem devo minha realização enquanto pessoa e como mulher.

A Luísa Costa Ribeiro Fonseca Clementino, filha de minh'alma, meu brilhante, que, com seu singelo olhar me despertou, me renasceu, me mostrou um mundo novo que eu não sabia existir.

A Tomás Costa Ribeiro Fonseca Clementino, meu filho tão amado, meu diamante precioso, que, em tão tenra idade, sabe me acolher em necessidades até então desconhecidas.

Aos meus irmãos Tatiana Ribeiro Fonseca Clementino e Marcos do Amaral Ribeiro Júnior, por trazerem um sorriso que me alegra e me dão ânimo pra seguir em frente; e aos meus cunhados Sílvio Fonseca Clementino e Felícia Nóbrega Crispim, pela amizade sincera; aos meus sobrinhos, que, os tenho, como filhos que vizinho residem.

Agradeço, especialmente a Kátia Monte-Silva, minha orientadora, exemplo de pessoa obstinada, companheira e pesquisadora de excelência. Sou extremamente grata pelos conselhos, pelas repreensões, pelas horas de seu tempo dedicadas a mim, dedicadas ao meu crescimento, não só acadêmico, mas como pessoa humana. Fui presenteada pela vida ao me colocar em seu caminho e me fazer enxergar a brilhante pessoa que és. Agradeço a espiritualidade por haver obtido o discernimento para apreciar a brilhante pessoa que és, grandioso espírito de equipe, pessoa generosa e sincera. Professora Kátia faz dos problemas, verdadeiras oportunidades para se auto desafiar e, assim alçar vôos ainda mais audazes. Poucas pessoas conhecem seu imenso senso de justiça e compromisso com o bem de todos, qualidades que muito admiro.

Agradeço ao professor Alberto Galvão de Moura Filho, meu co-orientador, maravilhoso pesquisador, cuja *expertise* em movimento humano me encanta com seus ensinamentos. Agradeço inmensuravelmente por ouvir os meus anseios, me acolher e por nos abrir as portas do seu laboratório com tanta presteza e tamanho senso humano e acadêmico.

Agradeço a Adriana Baltar, que além de pesquisadora nata, mostrou-se solidária a essa causa, ao longo de todas as etapas desse estudo. Pelos inúmeros conselhos, noções metodológicas, pelo carinho acolhedor diário, pelas discussões científicas, interpretações de dados, pelo companheirismo ao longo desses três anos de estudo, o meu muito obrigado.

Agradeço a Déborah Marques por sua espiritualidade, senso de humor, pelas palavras de carinho e de admiração que me levantaram nos momentos difíceis. Suas doces palavras de esperança e de fé ressoam em mim. Obrigada por sua presença marcante e por nos auxiliar como crítica pesquisadora ao longo desse estudo e por fazer a randomização dos participantes na pesquisa.

Agradeço a Maíra Carneiro pelo companheirismo, seriedade e, obstinação. Pessoa marcante, autodidata, pesquisadora inteligente, e solidária. Agradeço pelo seu senso de praticidade por transformar situações complexas em fatos simples e factíveis.

Agradeço a Águida Föerster por sua gentileza por me apresentar a esse belo mundo das estimulações transcraniana com tanto carinho e abnegação.

A meu colega de laboratório Sergio Henrique Rocha, pelos ricos debates científicos e metodológicos durante as reuniões científicas do grupo e por seu senso de abnegação pelo nosso ambiente LANA.

Agradeço a Livia Shirahige, companheira fiel, disponível sempre a ajudar o próximo, pessoa que me encanta com seus gestos de singelo amor gratuito.

Agradeço a Mayara Campêlo, Marina Mello (Nina), Plínio Luna, Lorena Figueiredo e Ísis Suruagy por me mostrarem solidariedade e por compor nossa equipe unida e harmoniosa do LANA.

Agradeço aos bolsistas de iniciação científica, Ariadne Maux, Thamyris Bosford, Yumi Aoki, Camila Sales, Marina Berenguer e Fernanda Nogueira por fazerem da pesquisa, não só uma oportunidade de aprendizado, mas um momento para cuidar do outro, para ouvir a necessidade do próximo.

Aos professores da banca, que tomaram a decisão de se debruçar sobre esse texto e deixaram seus afazeres para dedicar tempo a esse chamado.

Aos meus amigos Karen Lúcia de Araújo F. Moreira, Lígia Ortiz Stolt, Simone Alves, Eduardo Brito, Mallison Vasconcelos, Kátia Suely Ribeiro, Robson Neves, Jamacy Almeida Ferreira, Palloma Andrade, Carlos Silva e Heleodório Honorato por partilharem esse sonho junto a mim.

As minhas amigas de ontem hoje e sempre Antonietta Cláudia Fonseca Carneiro, Ana Paula Lima, Cinthia Vasconcelos, Adriana Maciel, Evaleide Diniz, Taciana Larré, Pepita Duran e Andrea Lemos B. de Oliveira pela alegria que representam em minha vida.

As minhas primas maravilhosas Iana, Janaína, Fau, Elvira, Vivi, Kika, Priscila e Carol, que torceram e souberam entender minhas ausências; especialmente Aninha, eterna amiga de infância, por quem nutro sincero amor e admiração.

A Thyciane Mendonça de Andrade, amiga querida, pela amizade, religiosidade e prova viva de minha verdadeira missão.

Aos meus antepassados, meus avós e bisavós que pautados na ética e no trabalho árduo, auxiliaram minha formação como pessoa, como cidadã e como cristã.

Aos meus sogros Manoel Clementino de Souza (Badu) e Ivanise Fonseca (Nininha) pelo cuidado prestimoso. A meus tios, por me mostrarem todas as facetas do ser humano.

Aos pacientes desse estudo por acreditarem na seriedade da pesquisa e aos pacientes da área neurofuncional de toda uma vida que ajudaram a construir minha conduta ética e profissional com suas histórias de superação.

À equipe de Dr Amdore Guescel Asano por nos receber com cordialidade e profissionalismo; a Dr^a Nadja Asano, Dr^a Graça Wanderley de S. Coriolano e Dr^a Maria Lúcia Gurgel por igual profissionalismo e amor à arte de cuidar.

Aos meus colegas do departamento de fisioterapia da UFPB pelo apoio e incentivo para concretização deste estudo, com especial agradecimento a chefia e vice-chefia de departamento professor Cidrão de Carvalho e a professora Eliane Araújo.

Aos meus alunos da UFPB, pela sede de conhecimentos e paixão pela ciência do movimento humano.

A Luziana Serafim da Silva, pelas flores trazidas, por sua luz silenciosa e sorrateira.

A Isabel Cristina Gonçalo dos Santos, amiga estimada, que a vida me deu.

RESUMO

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem sido utilizada para aumentar a sensibilidade do cérebro para a terapia física. Entretanto, poucos estudos têm sido realizados para examinar essa possibilidade em Doença de Parkinson (DP). Portanto, a fim de obter um tamanho de efeito mais significativo na melhoria da mobilidade funcional em pacientes com DP, a ETCC foi associada com o treinamento de marcha por pistas visuais (TMP). Um estudo clínico piloto duplo-cego, randomizado e controlado foi realizado com 22 pacientes com DP aleatoriamente designados para o grupo experimental e controle. O grupo experimental (n = 11) recebeu 10 sessões de ETCC anódica na área motora suplementar seguida por TMP, enquanto o grupo controle (n = 11) recebeu ETCC fictícia seguida por TMP. No artigo original 1, intitulado "*Transcranial direct current stimulation associated with visual cued gait training in improvement of the functional mobility in Parkinson's Disease: a pilot randomized controlled trial*", a mobilidade funcional foi estabelecido como desfecho primário e foi avaliada por meio do Teste de caminhada 10 metros, cadência, comprimento do passo, e Timed Up and Go (TUG). Comprometimento motor, bradicinesia, equilíbrio e qualidade de vida foram analisados como desfechos secundários. Mínimas diferenças clinicamente importantes (mCID) foram observados na avaliação dos dados no resultados. No artigo original 2, intitulado "*Dopamine-dependent effects of the combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson Disease*", foi investigada a influência da dopamina sobre a terapia combinada da ETCC com a TMP na excitabilidade cortical e mobilidade funcional dos indivíduos com DP. Aqui, os efeitos sobre a mobilidade funcional e na excitabilidade cortical motora (limiar motor e do potencial evocado motor amplitudes) em condição "on" e "off" da medicação foram avaliados. Todos os experimentos foram realizados de modo duplo cego.

O resultado do artigo 1 apontou que ambos os grupos demonstraram ganhos semelhantes em todas as medidas de resultados avaliados, exceto para o comprimento do passo. O número de participantes que apresentou alterações clinicamente relevantes também foi semelhante entre os grupos. Os resultados do artigo 2 demonstraram que, em relação à mobilidade funcional, ambos os grupos obtiveram melhoras na condição "on" ou "off" da medicação, no entanto, para os pacientes do grupo experimental, esses ganhos foram mantidos durante 1 mês de *follow-up*. Além disso, no grupo experimental, foi observada redução da excitabilidade cortical no pós-intervenção (apenas para a fase "on" da medicação) e na avaliação após 1 mês (para com e sem medicação), quando comparado com o valor basal. Em conclusão, o treinamento de marcha com pistas visuais proporcionou muitos benefícios à função motora, bradicinesia, equilíbrio e qualidade de vida. No entanto, estes efeitos não são influenciados pela ETCC. Considerando-se que, achados terapêuticos promissores e importantes (efeito benéficos e prolongados sobre a mobilidade funcional) foram obtidos com o uso da ETCC associada a TMP, concluímos que a ETCC representa uma nova abordagem para a fisioterapia no tratamento da DP, destacando a necessidade de estudos clínicos adicionais maiores.

Palavras-chave: Estimulação transcraniana por corrente contínua. Marcha. Exercício. Doença de Parkinson.

ABSTRACT

Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been employed to enhance the sensitivity of the brain to physical therapy. However, few studies have been performed to examine this possibility in Parkinson Disease (PD). Therefore, here in order to obtain a more meaningful effect size on improving functional mobility in patients with PD, tDCS was associated with the visual cued gait training (CGT). A pilot double-blind controlled, randomized clinical trial was conducted with 22 patients with PD randomly assigned to the experimental and control group. The experimental group (n=11) received 10 session of anodal tDCS on supplementary motor area followed by CGT, while control group (n=11) received sham tDCS followed by CGT. In the original paper 1, entitled "Transcranial direct current stimulation associated with visual cued gait training in improvement of the functional mobility in Parkinson's Disease: a pilot randomized controlled trail", the functional mobility was established as primary outcome and was assessed by 10-meter walk test, cadence, stride length, and Timed Up and Go test (TUG). Motor impairment, bradykinesia, balance and quality of life were analyzed as secondary outcomes. Minimal clinically important differences (MCID) were observed when assessing outcome data. In the original paper 2, entitled "Dopamine-dependent effects of the combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson Disease", we investigated the dopamine dependent-effect of combining tDCS with CGT on cortical excitability and functional mobility of individuals with PD, tracking these effects daily. Here, the effects on functional mobility and on cortical motor excitability (motor threshold and motor evoked potential amplitudes) in on and off medication condition were assessed. All experiments were performed in a double-blinded manner. The result of paper 1 pointed out that both groups demonstrated similar gains in all evaluated outcome measures, except for the stride length. The number of participants who showed clinically relevant changes also was similar between groups. The results of paper 2 demonstrated that in relation to the functional mobility, both groups achieved improvements either on or off medication condition, however, for the patients in the experimental group, these gains were maintained during 1-month follow up. Also, in the experimental group, reductions of cortical excitability were observed at postintervention (only for on phase) and at 1-m follow up (for on and off medication) when compared to baseline. In conclusion, the gait training with visual cues provided many benefits to motor impairment, bradykinesia, balance and quality of life. However, these effects are not influenced by tDCS. Considering that a promising and important therapeutic finding (prorogation of beneficial effect on functional mobility) was observed when tDCS was associated to CGT, we concluded that tDCS represents a new approach for physiotherapy in treating PD, highlighting the need for additional larger clinical studies.

Key words: Transcranial direct current stimulation. Gait. Exercise. Parkinson Disease.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMS	área motora suplementar
ANOVA	Análise de variância
AVC	Acidente vascular cerebral
AVE	Acidente vascular encefálico
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
cm	Centímetros
CPM	Córtex pré-motor
DA	Dopamina
DCS	estimulação da coluna dorsal da medula
DP	desvio padrão
DP	Doença de Parkinson
EEB	Escala de equilíbrio de Berg
EEG	Eletroencefalografia
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMT-p	Estimulação magnética transcraniana por pulso simples
EP	erro padrão
ETCC	Estimulação transcraniana por corrente contínua
GPi	Globo pálido interno
HADS	Do inglês, Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	Do inglês, <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> , domínio Ansiedade
HADS-D	Do inglês, <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> , domínio Depressão
HYM	Escala de Hoehn e Yahr Modificada
LMa	Limiar motor ativo
M1	Córtex motor primário

mA	Miliampère
NB	Núcleos da base
passos/min	Passos por minuto
PDQ-39	Do inglês, Parkinson Disease Questionnaire, <i>PDQ-39</i>
PDQ-39-M	Do inglês, Parkinson Disease Questionnaire, <i>PDQ-39</i> , domínio Mobilidade.
PEM	Potencial evocado motor
PPN	Núcleo pedúnculo pontino
PV	Pistas visuais
RMf	Ressonância magnética funcional
SENIAM	Do inglês, <i>Surface Electromyography for the Non-Invasive Assessment of Muscles</i>
SN	Substância negra
SPSS	Do inglês, <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
T0	avaliação inicial
T1	reavaliação pós-intervenção
T2	reavaliação de seguimento terapêutico
TA	Tibial anterior
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TM-MS	Tarefa motora de membro superior
TMP	Treinamento de marcha por pistas
TUG	Do inglês, <i>Timed Up and Go</i>
UPDRS- Brad	Do inglês, <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> - UPDRS, subescala bradicinesia
UPRDS	Do inglês, <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> – UPDRS
µV	Micro Volts
10MWT	Do inglês, <i>10 Meter Walk Test</i>

INTRODUÇÃO

MÉTODOS

QUADRO 1 - DESENHO ESQUEMÁTICO DISPONDO OS DIFERENTES DESFECHOS, SUAS RESPECTIVAS MEDIDAS DE MENSURAÇÃO E AS UNIDADES DE MEDIDA.....54

QUADRO 2 - PROTOCOLO UTILIZADO DE TREINAMENTO DE MARCHA POR PISTAS VISUAIS E INSTRUÇÕES VERBAIS.....62

RESULTADOS

1. TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ASSOCIATED WITH VISUAL CUED GAIT TRAINING IN IMPROVEMENT OF THE FUNCTIONAL MOBILITY IN PARKINSON'S DISEASE: A PILOT RANDOMIZED CONTROLLED TRAIL

TABELA 1 - SAMPLE CHARACTERISTICS.....87

TABELA 2 - OUTCOMES MEASURED BEFORE (BASELINE), AFTER (POST INTERVENTION), AND 1-MONTH AFTER THE INTERVENTION (1-MONTH-FOLLOW-UP) IN THE EXPERIMENTAL AND CONTROL GROUPS.....89

TABELA 3 - DIFFERENCES WITHIN GROUPS (MEAN $\pm$ SD) AND BETWEEN GROUPS (MEAN; 95% CONFIDENCE INTERVAL).....90

TABELA 1 (SUPPLEMENTARY MATERIAL) - PROTOCOL FOR GAIT TRAINING BY VISUAL CUES AND VERBAL INSTRUCTIONS.....92

TABELA 2 (SUPPLEMENTARY MATERIAL) - RESULTS OF STATISTICAL REPEATED MEASURES ANOVAS (2X3 FACTORS).....93

2. DOPAMINE-DEPENDENT EFFECTS OF THE COMBINING TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION WITH CUED GAIT TRAINING ON CORTICAL EXCITABILITY AND FUNCTIONAL MOBILITY IN PARKINSON'S DISEASE

TABELA 1 - SAMPLE CHARACTERISTICS.....112

TABELA 2 – VALUES OF THE MT, MEP AND TUG AT BASELINE, POST INTERVENTION AND 1 MONTH..... 113

TABELA S1 (SUPPLEMENTARY MATERIAL) – RESULTS OF STATISTICAL ANALYSIS OF VARIANCE (ANOVA) WITH REPEATED MEASURES FOLLOW UP IN EXPERIMENTAL AND CONTROL GROUPS.....115

TABELA S2 (SUPPLEMENTARY MATERIAL) - VALUES OF THE MOTOR THRESHOLD (MT), MOTOR EVOKED POTENTIAL (MEP) TIMED UP AND GO (TUG) AND UPPER LIMB MOTOR TASK (UL-MT) THROUGHOUT THE TEN THERAPEUTIC SESSIONS IN EXPERIMENTAL AND CONTROL GROUPS.....	116
---	-----

INTRODUÇÃO

FIGURA 1- ALTERAÇÃO PATOFISIOLÓGICA DAS CONEXÕES NIGRO-ESTRIATO-TALAMO-CORTICAIS EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON.....	25
---	----

MÉTODOS

FIGURA 2- DESENHO ESQUEMÁTICO DO ESTUDO.....	47
FIGURA 3 - TELA DE ANÁLISE DO COMPRIMENTO DA PASSADA OBTIDA A PARTIR DE FILMAGEM DA MARCHA CAPTURADA DURANTE COLETA DE DADOS DE UM PARTICIPANTE.....	50
FIGURA 4 - CENÁRIO DA AVALIAÇÃO DA EXCITABILIDADE CORTICAL.....	55
FIGURA 5 - CENÁRIO DE APLICAÇÃO DA ETCC PARA GRUPO EXPERIMENTAL E CONTROLE.....	58
FIGURA 6 - CENÁRIO DO TREINO DE MARCHA POR PISTAS.....	60

RESULTADOS

1. TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION ASSOCIATED WITH VISUAL CUED GAIT TRAINING IN IMPROVEMENT OF THE FUNCTIONAL MOBILITY IN PARKINSON’S DISEASE: A PILOT RANDOMIZED CONTROLLED TRAIL

FIGURA 1- FLOW DIAGRAM OF THE TRIAL.....	87
--	----

2. DOPAMINE-DEPENDENT EFFECTS OF THE COMBINING TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION WITH CUED GAIT TRAINING ON CORTICAL EXCITABILITY AND FUNCTIONAL MOBILITY IN PARKINSON’S DISEASE

FIGURA 1 - RESULTS THROUGH THE SESSIONS AS FUNCTION OF TIME FROM BASELINE TO TENTH SESSION.....	91
---	----

APRESENTAÇÃO.....	18
SEÇÃO I	18
1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Doença de Parkinson.....	20
2.2 Áreas cerebrais envolvidas no controle motor.....	21
2.3 Disfunção da área motora na Doença de Parkinson	24
2.4 Repercussões da Doença de Parkinson na funcionalidade.....	24
2.5 Estratégias de tratamento da marcha na Doença de Parkinson	31
2.5.1 Treinamento de marcha por pistas sensoriais	32
2.5.2 Estimulação transcraniana por corrente contínua.....	36
2.5.2.1 Histórico	36
2.5.2.2 Neuromodulação como possibilidade terapêutica	36
2.5.2.3 ETCC associada ao treinamento de marcha	39
3. HIPÓTESES DO ESTUDO	41
4. OBJETIVOS	42
4.1 Objetivo geral.....	42
4.2 Objetivos específicos.....	42
SEÇÃO II	43
5. MÉTODOS	43
5.1 Desenho do estudo	43
5.2 Local e período do estudo	43
5.3 Aspectos éticos.....	43
5.4 Amostra e critérios de elegibilidade.....	44
5.5 Randomização, sigilo de alocação e cegamento	45
5.6 Delineamento metodológico	47
5.7 Medida de desfecho.....	47
5.7.1 Desfecho primário	47
5.7.1.1 Avaliação da velocidade da marcha	48
5.7.1.2 Avaliação da cadência da marcha	48
5.7.1.3 Avaliação do comprimento da passada	49
5.7.1.4 Avaliação pelo teste Timed up and Go (TUG teste)	50
5.7.2 Desfechos secundários	51
5.7.2.1 Avaliação do equilíbrio	51
5.7.2.2 Avaliação da função motora.....	52
5.7.2.3 Avaliação da qualidade de vida.....	53
5.8 Procedimento para coleta de dados	56
5.9 Protocolo de intervenção	57
5.9.1 Estimulação transcraniana por Corrente Contínua	57
5.9.2 Treinamento de marcha por pistas.....	59
5.10 Processamento e análise dos dados	61
SEÇÃO III	63
6. RESULTADOS	63
6.1 Transcranial direct current stimulation associated with visual cued gait training in improvement of the functional mobility in Parkinson's Disease: a pilot randomized controlled trial	63

6.2 Dopamine-dependent effects of the combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson's Disease.....	93
SEÇÃO IV	117
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	117
REFERÊNCIAS	118

Esta tese faz parte da linha de pesquisa “Métodos Eletrofisiológicos em Medicina e Neurociência”, da área de concentração “Neurociências” do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco – Níveis Mestrado e Doutorado.

Esta linha de pesquisa da área de Neurociências (Pós-graduação em Neuropsiquiatria) está em conformidade com a linha “aplicabilidade de técnicas de estimulação cerebral na reabilitação de pacientes neurológicos” seguida pelo Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA), onde os estudos realizados têm direcionado a atenção para: (i) entender como as técnicas de estimulação transcraniana interferem no controle motor de sujeitos saudáveis, (ii) verificar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações transcranianas na recuperação e/ou reabilitação de pacientes neurológicos e (iii) associar o uso de estimulações transcranianas com técnicas tradicionais da fisioterapia. A presente dissertação enquadra-se neste último tópico, já que se propôs a investigar a influência da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) excitatória sobre os efeitos de uma técnica de terapia motora (estratégia sensorial por uso de pistas visuais) sobre o aprendizado motor de sujeitos com doença de Parkinson.

Os dados obtidos com este estudo resultaram em contribuições científicas, como: (i) apresentação de quatro pôsteres no Simpósio Internacional de Neuromodulação, (São Paulo/ Setembro 2013 e Agosto 2014) sendo um pôster premiado com menção honrosa no mesmo evento em 2013, duas apresentações, uma oral na Mostra Científica do III Salão Nacional de Divulgação Científica/ ANPG – Associação Nacional de Pós-graduandos (Recife, Julho de 2013), e um pôster no XXI Simpósio sobre o Cérebro (Recife, Outubro de 2013); e mais um pôster no III Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional (Belo Horizonte/ Outubro de 2014); (ii) orientação de bolsista de iniciação científica (FACEPE) Ariadne Dias Maux; (iii) submissão de artigo original para a *Neurological Sciences* em outubro de 2014 (qualis A2 para Medicina II da CAPES) intitulado “*Influence of cognitive dysfunction on functional gait in Parkinson’s disease*”, desenvolvido com vistas a entender a real influência da disfunção cognitiva nos indivíduos com DP de Pernambuco; (iv) elaboração e submissão de outros dois artigos intitulados “*Transcranial direct current stimulation associated with visual cued gait training in improvement of the functional mobility in Parkinson’s Disease: a pilot randomized*

controlled trail” a ser submetido para a *NeuroRehabilitation and Neural Repair* (qualis A1 para Medicina II da CAPES) e “*Dopamine-dependent effects of the combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson Disease*” a ser submetido para o *European Journal of Neuroscience* (qualis A2 para Medicina II da CAPES), ambos produtos da presente tese.

A elaboração desta tese foi realizada na forma de artigos científicos, conforme a “Proposta para apresentação de Dissertação/ Tese nos Programas de Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE”, baseada em Souza MSL. Guia para redação e apresentação de teses, editora Coopmed, 4^a ed, 2012. Dessa forma, o presente exemplar está estruturado em cinco seções da seguinte forma:

Seção I: introdução, introduzindo brevemente o tema, e contendo revisão da literatura, hipótese e objetivos do estudo;

Seção II: métodos;

Seção III: resultados, apresentados no formato de artigos originais;

Seção IV: considerações finais;

Referências;

Apêndices e Anexos

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma disfunção comumente incapacitante com sinais clínicos que incluem quatro características cardinais: presença de bradicinesia, tremor de repouso, rigidez, e disfunção postural e da marcha, as quais nem sempre são observados simultaneamente em cada paciente (MASSANO e BHATIA, 2012),

A perda na inervação dopaminérgica no *striatum* leva a bradicinesia, entre outros sintomas motores; a acinesia, por sua vez, abrange muitos aspectos do controle motor e vai desde uma diminuição dos movimentos espontâneos até prolongado tempo de reação e/ ou distúrbios na iniciação de movimentos sequenciados (TURNER *et al.*, 2003).

A bradicinesia é definida como a lentidão de movimentos com progressiva perda da amplitude ou velocidade durante a execução de movimentos rápidos alternados de segmentos corporais; de tal forma que esse sintoma pode ser clinicamente reconhecido solicitando a pessoa com DP que realize o abrir e fechar a mão, ou o bater dos dedos indicador e polegar rapidamente no sentido de se identificar a presença de bradicinesia, diferenciando-a da paresia caracterizada por falta de força muscular (MASSANO e BHATIA, 2012).

A DP pode levar a incapacidade extrema como a imobilidade e afetar não só o doente, como também, indiretamente os familiares e cuidadores (NICE Clinical Guideline, ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS, 2006). O impacto econômico da doença inclui custos diretos ao indivíduo, aos serviços públicos de saúde e indiretamente à sociedade, sobretudo nos estágios avançados da DP (FINDLEY *et al.*, 2003).

Dificuldades para adquirir novas aptidões motoras e para desempenhar habilidades previamente treinadas são também características da DP que limitam a independência nas atividades funcionais e na qualidade de vida dos pacientes (CHEN, 2010).

Até o momento, apesar dos avanços obtidos com a terapia farmacológica e das técnicas cirúrgicas, não é conhecida a cura para a DP e as estratégias terapêuticas são apenas sintomáticas. O desenvolvimento de complicações motoras, como discinesias e flutuações motoras, decorrente do consumo prolongado de Levodopa (L-Dopa), limita sua utilização (SCHAPIRA, 1999).

Diante dos efeitos indesejáveis da terapia farmacológica e das desvantagens e riscos do tratamento cirúrgico, estratégias como as técnicas de estimulações cerebrais não-invasivas

têm sido amplamente propostas para o tratamento dos distúrbios motores e cognitivos dos pacientes portadores da DP (FREGNI *et al.*, 2005; BOGGIO *et al.*, 2006).

Dentre as técnicas de estimulação cerebral, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), uma ferramenta de estimulação cortical não-invasiva, indolor, de fácil aplicação, tem ganho destaque. A ETCC, através da aplicação de corrente contínua de baixa intensidade sobre o crânio, influencia na modulação da excitabilidade cortical e o sistema dopaminérgico (NITSCHKE e PAULUS, 2000; MONTE-SILVA *et al.*, 2009).

Estudos envolvendo meta-análise têm demonstrado os benefícios na qualidade de vida e atividades de vida diária quando o tratamento farmacológico e/ou cirúrgico da DP é associado à fisioterapia (DE GOEDE *et al.*, 2001; ULM *et al.*, 1995). Keus e colaboradores (2007), por meio de uma revisão detalhada, apontam a importância da fisioterapia para o tratamento de pessoas com DP, e ainda sugerem estratégias compostas por pistas sensoriais na otimização da marcha na DP (NIEUWBOER, KWAKKEL, ROCHESTER *et al.*, 2007).

Pesquisas sobre o uso da ETCC isolada ou combinada a outras estratégias terapêuticas na DP, têm se limitado a investigação de hipóteses em laboratório, nas quais sessões únicas de intervenção são administradas no sentido de se identificar a polaridade e local específico para melhora da função motora (FREGNI *et al.*, 2006a). Estudos clínicos apontam para resultados promissores na melhora do desempenho motor de pacientes neurológicos, quando as estimulações cerebrais são associadas à fisioterapia (SCHABRUN e CHIPCHASE, 2012).

Em virtude da lacuna existente quanto ao efeito da associação de técnicas de estimulação por corrente direta e pistas sensoriais na melhora do desempenho da marcha e na adequação da excitabilidade cortical em pessoas com DP, justifica-se a proposta do presente estudo, em caráter pioneiro, de investigar o efeito de sessões consecutivas de ETCC associada às estratégias de pistas sensoriais sobre a mobilidade funcional nessa população de pacientes neurológicos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esse tópico aborda detalhada revisão sobre os aspectos que envolvem a sintomatologia relacionada à disfunção da área motora, áreas cerebrais envolvidas no controle motor, as repercussões da reduzida mobilidade funcional inerente à doença de Parkinson na funcionalidade, como também as estratégias de tratamento da marcha. Ademais relata também

as repercussões da associação entre abordagens terapêuticas usadas para promover melhora da mobilidade funcional nesta população.

2.1 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) induz a uma série de estudos por ser uma doença cuja evolução clínica apresenta-se de forma bastante variável. O primeiro conjunto de critérios para classificação do estágio da doença de Parkinson (DP) foi proposto por Hoehn e Yahr em 1967 (HOEHN e YAHR, 1967) e modificado por Goetz, Poewe, Rascol e demais colaboradores em 2004. Esses autores sugeriram se proceder diagnóstico com o termo “doença de Parkinson idiopática” somente quando estiverem presentes dois ou mais dos sinais e sintomas cardinais: tremor de repouso; rigidez; hipocinesia e disfunções reflexas posturais.

O Banco de Cérebros do Reino Unido sugeriu o critério de se diagnosticar como síndrome parkinsoniana os casos, nos quais a bradicinesia está presente associada a, no mínimo, um dos sintomas, rigidez, tremor de repouso ou instabilidade postural (GIBB e LEES, 1988).

De uma maneira geral, a DP evolui lentamente, ao longo de muitos anos; e o estadiamento clínico da doença pode ser avaliado de modo prático por meio da utilização da escala de Hoehn e Yahr modificada que envolve os estágios: (1) apresentação unilateral da doença; (1,5) apresentação unilateral mais acometimento axial; (2) apresentação bilateral sem acometimento dos reflexos; (2,5) apresentação bilateral com reflexos posturais alterados, mas com recuperação do equilíbrio; (3) bilateral com reflexos atrasados e lentidão referida nas atividades de vida diária ; (4) alteração na independência do paciente em função das manifestações clínicas; e (5) paciente confinado ao leito ou à cadeira de rodas (GOETZ, POEWE, RASCOL *et al.*, 2004).

A explicação fisiopatológica para a bradicinesia, diminuição da velocidade do movimento na doença de Parkinson, objeto de estudo da presente pesquisa, está na ausência ou deficiência da modulação praticada pelo neurotransmissor Dopamina (DA) que por meio de via direta, influencia de maneira inibitória o tálamo; e esse por sua vez, promove ativação de menor intensidade das áreas motoras corticais (ALBIN, YOUNG E PENNEY, 1989) contribuindo para a hipocinesia ou redução da quantidade de movimento.

Estudos com animais desenvolvidos por Albin e colaboradores (1989) mostraram que a diminuída deflagração das projeções nigro-estriatais sobre o globo pálido interno potencializam o efeito inibidor dos núcleos da base (NB) sobre o tálamo, principal aferência

para o córtex contribuindo para subativação do córtex motor (ALBIN,YOUNG E PENNEY, 1989).

A anormal excitabilidade desenvolvida nas redes neurais motoras corticais e subcorticais dos NB é atribuída também como possível explicação fisiopatológica para a hipocinesia e rigidez na DP (VACHEROT *et al.*, 2010; BERARDELLI *et al.*, 2001).

2.2 Áreas cerebrais envolvidas no controle motor

Estudos têm mostrado que diversas áreas do córtex cerebral participam do controle da marcha normal em humanos. As áreas cerebrais ativas fisiologicamente incluem regiões do pé e do tronco do córtex sensorio motor primário, a área motora suplementar, córtex pré-motor lateral, cerebelo e giro cingulado (ALBIN,YOUNG E PENNEY, 1989).

Durante o desempenho motor na doença de Parkinson têm-se observado mudanças na atividade neural. A área motora suplementar (AMS), córtex motor primário (M1) e córtex pré-frontal têm apresentado reduzida atividade, por outro lado, aumentada ativação pode ser evidenciada nos córtices pré-motor lateral e parietal por meio do uso de dois tipos de tomografia computadorizada por emissão de fótons (SPECT e PET) na doença de Parkinson (SABATINI *et al.*, 2000).

Estruturas subcorticais também exibem controle sobre atividades relacionadas com a marcha incluindo tronco cerebral dorsal e cerebelo (SHIBASAKI; FUKUYAMA & HANAKAWA, 2004).

O cerebelo projeta-se para muitas áreas cerebrais e exerce papel regulatório sobre o córtex motor primário através da via facilitatória denteado-tálamo-cortical; as células de purkinje, por sua vez exercem ação inibitória sobre o núcleo denteado. Tem sido mostrado que o cerebelo tem uma rede de efeito inibitório sobre o córtex cerebral via o feixe cerebelo-denteado-tálamo-cortical que poderia potencialmente mediar a mSI. Apesar deste efeito inibitório exercido pelo córtex cerebelar, o núcleo cerebelar ainda exerce uma ação excitatória nos seus alvos. Em suma, é possível avaliar mudanças neurofisiológicas ocorrendo no cerebelo durante o aprendizado motor adaptativo e possivelmente, outros comportamentos motores (GRIMALDI *et al.*, 2013).

O cerebelo está envolvido no processamento das informações sensoriais e de forma imediata altera os padrões de movimento fornecendo antecipação da ação e processamento

motor em resposta a perturbações sensoriais durante a marcha em tempo real (MORTON e BASTIAN, 2006).

O controle automático do equilíbrio, da postura e do movimento dos membros durante a locomoção é regulado pela porção medial do cerebelo, a qual recebe projeções aferentes primárias do córtex somatossensorial, estruturas vestibulares e se projeta principalmente de volta para a formação reticular e núcleos vestibulares do tronco cerebral (TC) (TAKAKUSAKI, TOMITA, YANO, 2006).

O cerebelo tem sido reconhecido como estrutura de envolvimento crucial no aprendizado motor, especificamente em relação a formas de aprendizado envolvendo adaptação motora de curta duração (BASTIAN, 2011), modificação que se estabelece no sentido de se intervir na “correção” do erro de movimento.

Embora, ainda não se conheça muito sobre essa modificação, modelos de animais e pacientes humanos com lesão do núcleo olivar inferior, tornam evidentes que a modulação do processamento cerebelar requer ativação das fibras trepadeiras. Assim, tanto a adaptação sensorio-motora de curta duração (correção do erro) quanto o aprendizado motor de longa duração requerem a modulação do processamento cerebelar pela ativação das fibras trepadeiras (PURVES *et al.*, 2010), as quais agem fazendo a retransmissão de um erro motor proveniente de aferências que a oliva inferior recebe do córtex cerebral e medula espinhal às células de Purkinje por meio de sinapses excitatórias promovendo um sinal de correção que pode modificar os movimentos já iniciados, produzindo mudanças de longa duração na eferência cerebelar. Essa modificação plástica resulta de depressão de longa duração por meio de uma cadeia de eventos complexos que levam à endocitose dos receptores AMPA nas sinapses das fibras paralelas com as células de Purkinje (STEIN, 1986).

Ênfase recente tem sido dada à importância dos estímulos provenientes dos NB diretamente para o tronco cerebral visando regulação automática do tônus e a regulação dos movimentos rítmicos dos membros (TAKAKUSAKI, TOMITA, YANO, 2006).

O controle dos movimentos sequenciados depende da interação de funções realizadas pela área seis e da participação de áreas interligadas em circuitos paralelos envolvidos no planejamento e execução do movimento que está na dependência de se a ação é guiada interna ou externamente. O córtex pré-motor e o córtex parietal são duas áreas extremamente relacionadas não somente à função viso motora, mas também recebe projeções de outros canais sensoriais como da audição e do toque. Esse controle sofre variação em termos da contribuição se do circuito interno ou do externo, no entanto, ambos os circuitos enviam informações para o córtex motor primário (GAZZANIGA, IVRY e MANGUN, 2002).

Um circuito envolve o lobo parietal, o córtex pré-motor lateral e vias cerebelares; circuito este essencial na produção espacial do movimento guiado por estímulos externos, e ativados para aquisição ou aprendizado de nova tarefa, habilidade não adquirida. Um outro circuito ou alça envolve a participação da área motora suplementar - porção medial (AMS) que recebe extensas projeções dos NB e do córtex pré-frontal; o qual atua por meio de movimentos autoguiados e cuja integração serve para planejar e controlar a execução de movimentos complexos já bem apreendidos (GAZZANIGA, IVRY e MANGUN, 2002).

Estudos experimentais foram realizados visando induzir lesão da AMS em macacos e acarretou perda da habilidade para realizar gestos já aprendidos sem auxílio de um guia visual externo, simulando uma incapacidade funcional; no entanto, a mesma lesão induzida no córtex pré-motor não acarretou nenhum prejuízo na execução de gestos nesses animais (GOLDBERG, 1985).

Uma área localizada no tronco cerebral posterior, mais precisamente o núcleo pedúnculo pontino (PPN) foi fisiologicamente definida como região locomotora mesencefálica. Nos humanos e em primatas, o PPN, localizado dorsal à substância negra (SN), é importante para ativação de programas locomotores já que controla grupos musculares axiais do tronco envolvidos no controle da locomoção e da postura. O PPN recebe uma grande parte das projeções descendentes eferentes provenientes dos NB e também envia projeções para esses núcleos - SN e GPi (STEIN, 2009).

Circuitos locais na medula espinhal também contribuem para o controle motor. Estudos de movimentos rítmicos como a locomoção humana e o nado em animais têm demonstrado que circuitos denominados geradores centrais de padrão (CPG) são capazes de coordenar padrões complexos de movimento e promover ajustes à circunstâncias variadas; os circuitos CPGs promovem sincronização temporal do movimento de cada membro com precisão e são responsáveis por alternância entre flexão e extensão do membro durante a locomoção (MARDER e CALABRESE, 1996).

Centros no tronco encefálico, como a região locomotora mesencefálica podem desencadear a locomoção e modificar a velocidade do movimento alterando a quantidade de aferências à medula; no entanto mesmo após transecção da medula torácica no gato, os membros posteriores ainda farão movimentos coordenados de locomoção, caso o animal seja colocado em uma esteira ergométrica em movimento estando o animal em suspensão. O movimento nessa situação nada mais é que uma resposta reflexa ao estiramento dos músculos dos membros. Essas observações em animais experimentais apontam para existência de padrões rítmicos básicos de movimento independentes de aferência sensorial ou de projeções

descendentes de centros superiores, onde cada membro parece ter seu próprio gerador central de padrão, capaz de gerar alternância entre flexão e extensão do membro durante a locomoção (SELVERSTON, 2005).

2.3. Disfunção da área motora na DP

Na origem dos distúrbios do movimento reside a desativação das áreas motoras corticais que acarreta diminuição das eferências dos tratos corticoespinhais (ALBIN, YOUNG E PENNEY, 1989).

Em condições fisiológicas, o globo pálido interno (GPi) dos núcleos da base (NB) envia informações para a AMS e córtex pré-motor (CPM), os quais são importantes regiões para regulação da amplitude do movimento, seleção e manutenção dos planos de movimentos evocados corticalmente (IANSEK, *et al.*, 1995).

Na Doença de Parkinson, por outro lado, a diminuição das projeções nigroestriatais para o GPi e para substância negra (porção reticulada) promove aumento da atividade GABAérgica sobre os neurônios talamocorticais; isso produz aumentada inibição do globo pálido para os núcleos talâmicos e assim, provocam redução na atividade cortical (figura 1) e no movimento (DELONG, 1990). Adicionalmente, menor atividade do CPM deve alterar a programação motora requerida para o controle preciso da marcha (HANAKAWA *et al.*, 1999).

A progressiva latência na deflagração dos impulsos motores do globo pálido interno (GPi) para a AMS e CPM, em função da baixa ativação do córtex motor primário (M1), é sugerida como responsável pela hipocinesia na DP (IANSEK; HUXHAM & MCGINLEY, 2006). A hipocinesia, e, portanto, a redução na velocidade da marcha decorre de desordem motora instalada a partir de uma desconexão entre os NB em disfunção e as áreas motoras corticais: AMS e córtex pré-motor (IANSEK *et al.*, 1995).

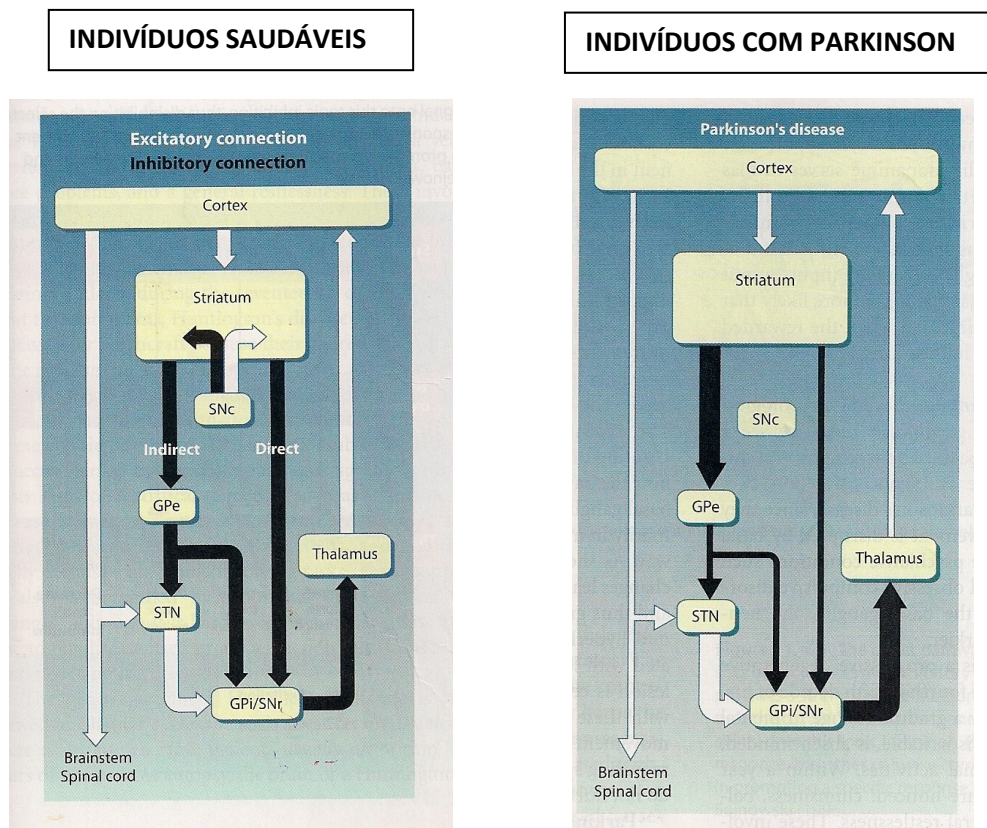


Figura 1- Alteração patofisiológica das conexões nigro-estriato-talamo-corticais em indivíduos com doença de Parkinson. Fonte: GAZZANIGA, IRVY e MANGUN. Norton & Company, London, 2002.

A anormal excitabilidade em indivíduos com DP, citada por Lefaucheur e colaboradores (2004) parece explicar também a baixa velocidade mostrada durante o teste de deslocar pinos do instrumento *Peg Board* que não se mostrou influenciada pela aplicação de EMT repetida de alta intensidade sobre o córtex motor nessa população. Nesse estudo, observou-se melhora da função motora apenas para redução do tempo usado na tarefa de deslocar o dedo indicador para alvos posicionados em uma mesa a frente de pacientes com Doença de Parkinson (LEFAUCHEUR *et al.*, 2004).

Estudo de revisão narrativa mostrou falha em facilitar o aumento de potenciais evocados motores e, por sua vez, em ativar o córtex motor por meio de técnicas utilizando pulsos sublimiáres condicionantes com Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) de curtos intervalos evidenciando que a excitabilidade de M1 é reduzida durante a execução do movimento na DP (LEFAUCHEUR, 2005). Nessa mesma revisão, Lefaucheur (2005) relata achados de Limiar Motor ativo, com valores normais na DP, porém aumentado em pacientes com bradicinesia; entretanto, na condição de contração induzida, o potencial evocado motor (PEM), por outro lado, apresenta-se reduzido.

No repouso, foi observado um aumento das eferências corticoespinhais na DP, porém durante o movimento voluntário fásico, houve falha na ativação cortical. Esse aumento da resposta motora cortical enquanto o indivíduo se encontra em repouso parece estar associado à rigidez (CANTELLO *et al.*, 1991), enquanto a falha na ativação volicional parece estar relacionada ao sintoma bradicinesia (ELLAWAY *et al.*, 1995).

Na discussão sobre os fatores que podem explicar a disfunção motora variável apresentada pelo indivíduo com doença de Parkinson, faz-se necessário atentar para a dificuldade em se diferenciar os distúrbios inerentes ao rol dos sintomas cardinais, que são expressão direta da doença daqueles mecanismos compensatórios adquiridos ou que se estabeleceram em decorrência de estratégias motoras adaptativas desenvolvidas no curso de progressão da doença de Parkinson em função da terapêutica adotada (KACAR *et al.*, 2013).

Esse problema tem sido discutido à luz da existência de diminuição na atividade da área motora primária (M1) na fase inicial e em indivíduos não tratados na DP. Por outro lado, em fase avançada da doença, evidencia-se uma hiperativação de M1, como também do córtex pré-motor (CPM) lateral (LEFAUCHEUR, 2005).

A hiperativação de M1 parece estar relacionada a um mecanismo compensatório decorrente de reorganização cortical secundária à reafereção induzida pela terapia à base de levodopa, já o aumento da ativação do CPM lateral foi atribuído à facilitação promovida pelo movimento induzido a partir de estímulos sensoriais provenientes do ambiente na DP (HANAKAWA *et al.*, 1999).

Na terapia farmacológica, a Levodopa (L-dopa), composto convertido em Dopamina em nível cerebral, é o medicamento mais comumente utilizado e também o mais eficiente (TEIXEIRA e CARDOSO, 2004). Atualmente considera-se como padrão ouro para tratamento de pacientes com a doença de Parkinson, a administração de Dopamina sob a forma de L-dopa em combinação com um inibidor periférico da Dopa-descarboxilase (SIMMS, HUETTNER e KORTAGERE, 2015).

A dopamina desempenha um papel essencial na coordenação dos movimentos corporais a partir de sua presença em maior conteúdo no corpo estriado que recebe importantes aferências oriundas da SN; ela também está envolvida nos circuitos de motivação, de recompensa e no reforço (condicionamento operante clássico) cuja ativação ocorre a partir da liberação fásica de dopamina que provoca atividade de neurônios de uma alça colateral à alça motora, chamada de “alça límbica” através dos núcleos da base (SCHULTZ, 2002).

Em estágios avançados da DP, tem sido observada importante morte celular nos neurônios colinérgicos do PPN de mesma magnitude da que ocorre nas células

dopaminérgicas da SN. A gravidade dos sintomas tardios tem sido atribuída à perda gradual desses neurônios (PAHAPILL e LOZANO, 2000).

Motivados por estudos que demonstra existência de acentuada acinesia em resposta a lesões cirúrgicas do PPN em modelos não humanos, a estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation*- DBS) desse núcleo tem sido testada em estágio avançado da DP (MORO *et al.*, 2010).

Embora, a estimulação elétrica crônica do tronco cerebral envolva riscos de sérios efeitos adversos; a estimulação menos invasiva da medula mostra-se potencialmente mais acessível e mostrou-se igualmente efetiva em humanos; nesse sentido, Fuentes, Petersson e Nicoletis (2010) do Centro Médico da Universidade de Duke na Carolina do Norte relatam ser preferível o uso dessa estimulação elétrica visando coativação de circuitos medulares e do tronco cerebral como estratégia terapêutica para muitos pacientes por também ser mais acessível como tratamento complementar para DP; já que apenas 1,6 a 4,5 por cento dos pacientes elegíveis para estimulação cerebral profunda têm acesso a essa técnica e são submetidos à cirurgia de DBS (MORGANTE *et al.*, 2007).

Estudos anteriores desse grupo baseado no conhecimento de que grande parte das projeções eferentes dos NB (GPi e da SNr) exercem ativação sobre o PPN (núcleo dorsal a SN) mostraram restauração dos movimentos da marcha de ratos com acinesia importante, rigidez e 70% de depleção de dopamina em decorrência de lesão induzida do núcleo estriado por 6-hidroxidopamina; e, esses achados foram confirmados em humanos a partir do uso da estimulação sobre as fibras externas da coluna dorsal e raízes dorsais da medula espinhal (DCS) respeitando-se a faixa de intensidade terapêutica que é um nível acima do limiar sensorial e um abaixo daquele referido no desconforto (FUENTES *et al.*, 2009).

O mecanismo de ação da DCS envolve ativação do PPN e se dá através das vias ascendentes que parecem ter um duplo papel; primeiro facilitar diretamente a iniciação do movimento por meio de vias descendentes dirigidas aos circuitos locomotores; e segundo atuar indiretamente através de vias tálamo-cortical ascendentes por ativação e dessincronização de áreas motoras corticais e estruturas dentro dos núcleos da base (HIKOSAKA, 1991; JENKINSON *et al.*, 2009).

Estudo realizado utilizando-se a DCS em pessoas com doença de Parkinson relatou que a terapia combinada de estimulação medular com reposição de L-Dopa foi superior ao uso da L-Dopa sozinha. Por outro lado, em animais submetidos à severa depleção da Dopamina (quando os níveis de Dopamina chegaram a menos de 1% dos níveis normais),

a capacidade locomotora não podia ser restaurada sem uma pequena dose de L-Dopa, pelo menos 20% da quantidade praticada quando a terapia é só a base de Levodopa. Essas observações indicam que uma quantidade mínima de dopamina é então requerida durante a terapia com estimulação medular para que haja redução dos sintomas que envolvem a acinesia (QU *et al.*, 2006).

Os núcleos PPN e também o núcleo ventroposterolateral (VPL) do tálamo, ambos se mostraram envolvidos no aumento da atividade locomotora por meio de influência na atividade cortical e na atividade dos núcleos da base. O mecanismo de ação da estimulação elétrica ainda não está claro, mas o foco parecem ser as mudanças eletrofisiológicas; estudos que investiguem a relação entre a liberação de dopamina e as mudanças nos padrões de atividade neuronal são necessários (SHON *et al.*, 2010).

O efeito combinado da progressão da doença e encurtamento da meia-vida da Dopamina acarretam flutuações da droga que tendem a alterar a resposta terapêutica e geram um fenômeno chamado de “*wearing-off*”. Além disso, a L-Dopa encontra dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica, de forma que a penetração da DA no cérebro é limitada por enzimas descarboxilase e Monoamina-Oxidase (MAO) presentes no interior das células endoteliais dos capilares sanguíneos cerebrais. Os problemas de metabolismo sistêmico da L-Dopa têm sido superado por meio da combinação de L-Dopa com inibidores da enzima descarboxilase ácido L-amino e por meio da modulação da absorção em nível do intestino delgado (SIMMS, HUETTNER e KORTAGERE, 2015).

Os circuitos dopaminérgicos são importantes para a ação dos NB, os quais normalmente exercem uma influência inibitória constante sobre os sistemas motores. Isso evita que o sistema motor permaneça ativo por todo tempo de forma inapropriada. Quando a decisão é tomada para realização de um dado movimento, a inibição exercida sobre o sistema motor é diminuída; liberando esse sistema para ativação; nesse momento, a ação da dopamina é essencial para promover o sinal necessário de liberação dessa inibição dos NB sobre o córtex para realização dos movimentos (BADAWY *et al.*, 2012).

Entretanto, a terapia com L-Dopa de longo prazo tipicamente resulta em numerosos efeitos colaterais tais como náusea, constipação gastrointestinal, disfunção respiratória, desorientação, ansiedade e alucinações (SIMMS, HUETTNER e KORTAGERE, 2015). O consumo prolongado de L-Dopa leva a desenvolvimento de complicações como discinesias e flutuações motoras, as quais limitam sua utilização. Há evidências que cerca de 50% dos pacientes começam a experimentar estes efeitos adversos após cinco anos de tratamento

(SCHAPIRA, 1999). Por isso, é um importante princípio médico a prescrição da droga apenas quando os sintomas da doença interferem com a funcionalidade em grau substancial.

2.4 Repercussões da Doença de Parkinson na funcionalidade

A ênfase no tratamento da DP tem passado de abordagem baseada na condição dos distúrbios do sistema motor, tais como rigidez, tremor e outros para uma abordagem que leva em consideração a mobilidade funcional como um todo no sentido de se promover mudança na percepção da qualidade de vida dependente do nível de mobilidade (ELLIS *et al*, 2011). A qualidade de vida percebida pelos indivíduos com Doença de Parkinson tem sido fortemente associada à presença da marcha e de controle postural (ELLIS *et al*, 2011); sendo o desempenho funcional, mensurado por meio da velocidade da marcha, habilidade para desviar obstáculos ou sobressair-se em tarefas complexas em ortostatismo, apontado como de melhor valor preditivo para a qualidade de vida relatada pelos pacientes com DP.

A disfunção da marcha é considerada como emergência clínica e é indicativa da necessidade de intervenções eficazes voltadas para esse sintoma; uma vez que essa disfunção e a bradicinesia mostraram forte correlação com a instalação de incapacidade física na DP (SHULMAN, 2010). Lisa Shullman (2010) em estudo de revisão narrativa, sugere utilização de instrumentos de mensuração do desempenho físico que cronometrem a marcha ou atividades que simulem as atividades de vida diária na identificação precoce da disfunção na marcha. Avaliação do comprimento da passada, balanço dos braços, velocidade e cadência, como também a própria percepção da deambulação (com ou sem discinesia), além da quantidade de movimento produzido durante determinada tarefa podem servir de parâmetros para discussão da mobilidade funcional adquirida. Conforme cita Mathiowetz e colaboradores (1985), a melhora na função motora é comumente determinada pelo tempo usado para concluir uma dada tarefa e pode também ser determinada pelo número de movimentos realizados num período de tempo predeterminado.

Bryant e colaboradores (2010) relataram que nos indivíduos com DP, o comprimento da passada é mais curto, há menor percentagem de tempo na fase de balanço e mais tempo no duplo suporte e nas fases de apoio da marcha.

Estudo de revisão narrativa, com vistas a entender a razão pela qual os pacientes de Parkinson são mais lentos para iniciar um dado movimento do que indivíduos saudáveis, confronta resultados de vários estudos experimentais envolvendo análises eletrofisiológicas e objetivou verificar se a lentidão na DP decorre de dificuldade para preparar as instruções ao se

mover, ou se essa lentidão é decorrente de dificuldade na transmissão dessas instruções para os efetores. A hipoativação da área motora suplementar e de áreas motoras mediais é apontada como responsável pelo atraso no tempo de resposta motora, dificuldades com movimentos auto ritmados e atividade EEG anormal nos instantes que antecedem o movimento. Nesse estudo discute-se que quanto mais avançada estiver a doença, mais lentas são as reações motoras e que esse atraso, diagnosticado clinicamente como bradicinesia, resulta primariamente de um sub dimensionamento dos comandos de movimento gerados internamente que acabam acarretando trems de pulso adicionais de atividade EMG nos músculos de pacientes com DP na tentativa de suprir a força inapropriadamente gerada durante a realização do movimento pretendido (BERARDELLI *et al.*, 2001).

Diminuída facilitação intracortical em áreas motoras responsáveis pelos movimentos do membro inferior parece estar associada a essa anormal excitabilidade cortical na DP envolvendo componentes locomotores hipocinéticos representados por comprimento de passo mais curto e correlacionada diminuição na velocidade da marcha (VACHEROT *et al.*, 2010).

Na DP, a velocidade da marcha, frequência de passo e comprimento da passada tendem a se apresentar significativamente diferentes dos parâmetros de marcha de pessoas saudáveis na mesma faixa etária (SOFUWA *et al.*, 2005).

Estudo envolvendo análise da capacidade de preparação do movimento foi realizado por Shoushtarian e colaboradores (2011) com pacientes com Parkinson que apresentam ou não distúrbio para iniciação da marcha, objetivando entender o papel dos NB na patogênese dessa condição. Neste estudo, avaliou-se 20 pacientes com DP e 21 adultos saudáveis. Para tal análise, estímulos (potenciais relacionados a evento - PRE) foram usados 2 segundos antes e 2 segundos após o início da marcha para os voluntários visando marcar o tempo de iniciação da marcha por meio de registros de EEG. Os dados obtidos mostraram haver associação entre os PRE (componente precoce e tardio) com a ineficiência na preparação para o movimento na pessoa com DP. Esse estudo demonstrou que na DP, há mau funcionamento tanto nos componentes relacionados à preparação do movimento quanto naqueles voltados para execução do movimento de realizar o iniciar da marcha. Esse estudo mostrou ainda haver correlação moderada negativa entre o escore motor da escala unificada padrão para Doença de Parkinson (UPDRS) e o comprimento da primeira passada na DP.

A hipocinesia é muito prevalente entre os sintomas motores na pessoa com diagnóstico de DP, a qual quando desvia sua atenção para uma tarefa secundária, demonstra passos arrastados, consecutivamente mais curtos e relevante redução na velocidade da marcha (IANSEK; HUXHAM & MCGINLEY, 2006).

O andar, segundo a Classificação Internacional da Funcionalidade Incapacidade e Saúde (CIF) inclui percorrer distâncias curtas e longas, andar evitando obstáculos e corresponde ao item: *Andar e deslocar-se* do componente: *Atividade e participação* da CIF. Os aspectos negativos sobre a funcionalidade envolvem limitação da atividade e restrição da participação ou a instalação da própria incapacidade. Nesse sentido, a busca por estratégias que envolvam associação de técnicas, faz-se emergencial, no sentido de se prevenir instalação de incapacidade física na população de pessoas com Doença de Parkinson (CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL da FUNCIONALIDADE INCAPACIDADE e SAÚDE – CIF, 2003).

2.5 Estratégias de tratamento da marcha na Doença de Parkinson

Recomendações para a abordagem terapêutica na DP sugerem a reeducação de vários aspectos da mobilidade, tais como: Marcha, transferências, equilíbrio e postura (KEUS, 2007b), como ações primárias para melhorar a independência funcional, a inatividade e o isolamento social (KEUS, 2007b), incluindo também mobilidade e atividades de vida diária das pessoas acometidas pela doença (NICE Clinical Guideline, ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS, 2006).

Estudos de revisão publicados no meio digital e impresso têm avaliado a efetividade de intervenções usadas na atualidade em fisioterapia em pacientes com doença de Parkinson. Essas revisões apontam severas críticas aos estudos em função do uso de metodologia bastante variável, ampla variedade de tipos de abordagens da fisioterapia que dificultam a comparação entre elas e favorece a ocorrência de vieses de publicação; discute-se ainda a importância do uso de medidas de desfecho universais, sensíveis, específicas e fidedignas; sugere-se, ainda a realização de mais ensaios clínicos que utilizem intervenções mais específicas para os desfechos programados (TOMLINSON, HERD, CLARKE *et al.*, 2014).

Dentre estudos que abordam inúmeros tipos de intervenção da fisioterapia na doença de Parkinson, um estudo de revisão sistemática publicado na biblioteca Cochrane selecionou 39 ensaios randomizados cujo tratamento englobasse: fisioterapia geral, exercícios, treinamento em esteira, uso de pistas externas, artes marciais e dança e envolveu 1827 participantes. Visando estimar o efeito geral para intervenções fisioterapêuticas versus nenhuma intervenção fisioterapêutica, os autores optaram por combinar os resultados de todos os ensaios usando uma meta-análise padrão usando valores de diferença de média

comparando essa mudança entre o momento pré-intervenção e o pós entre os grupos (cada modalidade de intervenção versus controle). A revisão mostrou que a fisioterapia promove benefícios (em curto prazo) apenas até três meses para os desfechos: velocidade, Questionário de freezing (FOG-Q), teste *Timed Up and Go*, escala de Equilíbrio de Berg, UPDRS total e UPDRS parte motora, mas nenhuma evidência indicou a melhor forma de intervenção fisioterapêutica (TOMLINSON, PATEL, MEEK *et al.*, 2013). Os benefícios em longo prazo (maior que seis meses) se houve, não foram identificados. Portanto, embora essa revisão tenha apontado evidência que a intervenção fisioterapêutica deve ser benéfica e oferecida para as pessoas com DP, ela também chamou atenção para a necessidade de mais evidência antes de se inferir conclusões quanto aos benefícios de longo prazo (TOMLINSON, PATEL, MEEK *et al.*, 2013).

Revisão sistemática recente direcionada para avaliar os efeitos de pistas externas na marcha de 683 indivíduos com doença de Parkinson analisaram os dados provenientes de 25 artigos quanto aos desfechos velocidade, cadência e comprimento da passada, sendo selecionados os estudos que realizaram medidas dos parâmetros da marcha no momento pré e pós-intervenção e sugeriram que as pistas visuais promovem melhora significativa do comprimento da passada, mas não interfere na cadência e nem na velocidade; que as pistas auditivas são mais efetivas para tratamento das desordens da marcha em DP, mas que existe uma lacuna sobre a estratégia específica para uso das pistas auditivas; os autores sugerem, ainda, a partir da análise do tamanho do efeito (intervalo de confiança - IC), optar-se por associar pistas auditivas e visuais na melhora do comprimento da passada [0,486 (0,317 a 0,654)] e da velocidade [0,514 (0,382 a 0,647)]; por fim, que mais evidência é necessário para suportar o uso de um dos dois tipos de pistas externas isoladamente (SPAULDING, BARBER, COLBY *et al.*, 2013).

2.5.1 Treinamento de marcha por pistas externas

A habilidade para gerar um padrão de marcha normal não é perdida na doença de Parkinson e, embora a hipocinesia represente uma dificuldade em ativar o sistema de controle locomotor, o comprimento normal da passada pode ser estimulado por meio do uso de estratégias que envolvam estímulos externos para treinar habilidades (MORRIS, IANSEK, MATYAS *et al.*, 1996).

Pessoas com Parkinson iniciam um movimento com mais facilidade em resposta a uma pista externa do que baseado em sua rede neural interna; quando se tem lesão dos NB, os movimentos guiados externamente são mais preservados do que os movimentos guiados internamente, os quais são compensados apenas parcialmente pelos sistemas neurais (PRAAMSTRA *et al.*, 1998).

Pistas externas são definidas como estímulos espaciais ou temporais externos usados para facilitar a iniciação ou a continuação do movimento, especificamente aumento na velocidade da marcha, no comprimento e frequência do passo na DP (NIEUWBOER *et al.*, 2007).

Revisão sistemática recente aborda os tipos de pistas disponíveis no arsenal da abordagem fisioterapêutica, as quais frequentemente são usadas na forma de estímulos auditivos ou visuais (SPAULDING, BARBER, COLBY *et al.*, 2013). Essa associação da marcha da pessoa a um estímulo externo é usado como forma de alterar as características cinemáticas da marcha e tem sido largamente usada para melhorar cadência, velocidade, comprimento da passada e estabilidade postural (RUBINSTEIN, GILADI e HAUSDOFF, 2002; NIEUWBOER, ROCHESTER e JONES, 2008).

As pistas visuais incluem o uso de óculos adaptados, apontadores a laser ou linhas horizontais marcadas no piso, além de muitas outras (SPAULDING *et al.*, 2013). O treinamento da marcha por meio de marcadores sobre o solo (pistas visuais) foi relatado em 1967, como sendo eficaz na regulação do comprimento do passo e por promover melhora da cadência e da velocidade de marcha em pessoas com doença de Parkinson (RUBINSTEIN *et al.*, 2002).

Embora o mecanismo de ação das pistas visuais não esteja totalmente esclarecido, uma das hipóteses é a de que as linhas no chão devem direcionar a atenção para o ritmo das passadas, já que pessoas com DP não recebem adequada informação sensorial necessária para desempenhar com precisão a função automática de marcha em um padrão normal (PRAAMSTRA *et al.*, 1998). Nesse sentido, segundo alguns autores, o uso das pistas externas atua por aumentar a função dos núcleos da base como forma de suplementar a ausência ou o deficiente ritmo controlado pelo circuito interno que envolve AMS e NB (RUBINSTEIN *et al.*, 2002). Faz-se importante recordar que os NB estão envolvidos em duas importantes funções; (i) a de fornecer informações em caráter fásico para a área motora suplementar, a qual é responsável por ativar ou desativar cada submovimento envolvido em um movimento sequenciado; (ii) na transmissão da informação do engrama motor para o córtex motor primário, ou seja eles são responsáveis pela execução com precisão de cada elemento presente

no submovimento. Assim, diferentes pistas externas têm sido usadas para aumentar a função dos NB ou para promover ajuste do ritmo interno que na doença de Parkinson apresenta-se alterado (MORRIS *et al.*, 1996).

Diferente do uso de apontadores à laser (iluminação estroboscópica), grupos treinados por meio de pistas visuais utilizando faixas brancas contrastadas com o chão em disposição horizontal, mostraram que as marcas funcionam como alvos que se movem para baixo no campo de visão do indivíduo gerando um fluxo óptico e passando a exigir mais atenção durante a realização da marcha; com isso, reorienta-se o movimento para vias não automáticas, que não dependem da participação dos NB; alternativamente vias viso motoras cerebelares são estimuladas e não mais a alça motora cortical (AZULAY, MESURE e BLIN, 2006).

Para promoverem efeito na marcha dos indivíduos com DP, os marcadores devem ser posicionados perpendicularmente ao trajeto da marcha a intervalos correspondentes ao comprimento do passo normalizado (SPAULDING *et al.*, 2013). Indivíduos com DP submetidos a treinamento com pistas visuais, mostraram importante melhora da marcha com vistas à aquisição de normal comprimento de passo (LEE *et al.*, 2012). Por outro lado, estudo que usou pistas visuais por meio de disposição em zig-zag ou não perpendiculares ao percurso da marcha não promoveu melhora nos parâmetros da mesma (AZULAY, *et al.*, 1999).

O efeito acumulativo da atenção direcionada para o fluxo óptico gerado pelas pistas visuais horizontais mantém o indivíduo com DP concentrado no padrão de marcha treinado e serve de importante base para a manutenção da amplitude do passo auto-selecionada e melhora na velocidade da marcha em até duas horas depois de cessada a terapia (SCANDALIS *et al.*, 2001).

Essa hipótese encontra suporte por um grande número de estudos com indivíduos com DP que relataram uma aumentada dependência da informação visual para o controle da atividade motora (MONTGOMERY, NUESSEN e GORMAN, 1991; PRAAMSTRA *et al.* 1998).

Estudo envolvendo SPECT mostrou que no paciente com DP, especificamente, ao córtex pré-motor lateral direito exerce importante papel na melhora da marcha induzida por pistas visuais geradas pela adição de linhas transversais ao trajeto da marcha (SHIBASAKI; FUKUYAMA & HANAKAWA, 2004). Hiperativação do córtex pré-motor e processo de compensação advindo do uso dessas pistas externas usado para guiar o movimento foi demonstrado como associado à melhora no desempenho da marcha na DP (BERARDELLI *et al.*, 2001) .

Mak e Hallett (2012) apontam para o efeito proporcionado pelas estratégias terapêuticas que usam pistas visuais em aumentar o aprendizado motor e possivelmente a neuroplasticidade de pessoas com DP. O treinamento por pistas está voltado a internalizar adequado comprimento do passo e promover aumento da largura da passada usando técnicas que envolvem o repetido uso de pistas externas (BRAUER *et al.*, 2011; NIEUWBOER *et al.*, 2007).

As pistas auditivas consistem em estratégia de reabilitação emergencial para indivíduos com DP e incluem instruções de voz, uso de música, contagem ou uso de batidas geradas por um instrumento denominado metrônomo que pode ser programado para fornecer batidas audíveis compatíveis com a cadência basal do paciente. Esse instrumento pode ser ajustado para aumentar ou diminuir os estímulos auditivos visando aquisição de um ritmo de marcha aceitável e que possibilite maior inserção e participação social (ROCHESTER *et al.*, 2009).

O uso de instruções de voz, estímulos auditivos constituídos de batidas auditivas regulares ou objetos que promovam referência do espaço físico para produzir um padrão de marcha normal, podem ser usados para normalizar a regularidade dos passos da deambulação de indivíduos com DP; entretanto, os estudos mostram que depois de prolongado período de tempo sem encorajamento contínuo, o efeito do treinamento deve retornar aos níveis pré-treinamento (MORRIS, IANSEK, MATYAS *et al.*, 1996).

O efetivo mecanismo das pistas externas auditivas permanece não esclarecido, no entanto, hipotetiza-se que esses estímulos externos devam ser utilizados pelo paciente para compensar a capacidade deteriorada de gerar um ritmo da marcha por meio das alças internas destinadas para essa função no circuito envolvendo os NB (McINTOSH *et al.*, 1997).

Estudo de revisão sistemática sem meta-análise realizado em cooperação entre a divisão de Neurologia do Centro Médico Israelita Madre Beth de Massachusetts e a unidade de distúrbios do movimento da escola Sackler de Medicina de Tel-Aviv mostrou por meio de três ensaios clínicos com pessoas com DP que o uso de batidas de frequência oferecida por meio de metrônomo associado à cadência de base individual da marcha promoveu um aumento na cadência que se tornou 10% mais rápida do que os valores da avaliação inicial; de forma que esses estímulos externos auditivos aumentaram significativamente a cadência, comprimento da passada e velocidade da marcha nesses participantes (RUBINSTEIN, GILADI e HAUSDOFF, 2002).

2.5.2 Estimulação transcraniana por corrente contínua

2.5.2.1 Histórico

A introdução da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) ocorreu em 1964, a partir de estudos com animais realizados por Bindman e colaboradores (1964). Esses autores mostraram que a ETCC é capaz de modificar o potencial neuronal transmembrana modulando a frequência de disparos neuronais em resposta a um estímulo e pode também influenciar o limiar de excitabilidade neuronal (BINDMAN *et al.*, 1964a).

As primeiras aplicações da ETCC em humanos remontam de 1998 e 2000. Ensaios clínicos experimentais de Nitsche e Paulus (2000) e (2001) com o escalpo intacto de 19 indivíduos saudáveis foram realizados com a intenção de induzir mudanças na excitabilidade neuronal mediante aplicação de ETCC sobre a área motora primária. Estes estudos estabeleceram que o principal efeito observado com a aplicação da ETCC (uma vez ao dia) foi um aumento na amplitude do potencial evocado motor (PEM) nos músculos da mão contralateral após estimulação anódica e uma diminuição na amplitude do PEM após a catódica avaliado por meio de quantificação das repostas neuronais corticomotoras usando-se equipamento de Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). Nessa época, os mecanismos subjacentes à excitabilidade cortical, relacionados à polarização do córtex motor humano também foram explorados (PRIORI *et al.*, 1998).

Para se induzir efeitos com a ETCC, são necessários no mínimo três minutos de estimulação conforme relatado em estudo prévio de Nitsche & Paulus (2000). Em virtude de a ETCC possibilitar uma estimulação fictícia (sham) perfeita, a literatura vigente a considera uma excelente ferramenta para utilização em ensaios clínicos do tipo duplo cego (GANDIGA *et al.*, 2006) como o presente.

2.5.2.2 Neuromodulação como possibilidade terapêutica

A base do uso e estudo das estimulações cerebrais não-invasivas nas disfunções em humanos está no seu potencial para modular a excitabilidade cortical e a plasticidade. Os recentes estudos envolvendo a ETCC são destinados a melhorar o resultado comportamental ou para modificar sintomas específicos em pacientes com doença de Alzheimer, distúrbios do movimento, entre eles, doença de Parkinson, epilepsia ou déficits persistentes após AVC.

A plasticidade sináptica proporciona mecanismo para aprendizado e possibilita que neurônios possam modular dinamicamente a força de uma sinapse relacionando-a com outros impulsos recebidos simultaneamente pela célula (SHOUVAL, BEAR e COOPER, 2002). Essa interação sináptica tanto pode proporcionar um mecanismo eficiente de feedback positivo, o qual reforça a transmissão sináptica (*long-term potentiation* - LTP) quanto pode enfraquecer (*long-term depression* - LTD) essa transmissão sináptica (KARABANOV *et al.*, 2015). Em muitas sinapses glutamatérgicas, a magnitude e a dinâmica temporal da atividade no neurônio pós-sináptico, induzida pelo influxo de Ca^{++} , determina se um dado nível de atividade pré-sináptica induz potenciação sináptica de longa duração (LTP) ou depressão de longa duração (LTD) (KARABANOV *et al.*, 2015).

O quadro clínico e algumas complicações do paciente com DP parecem ser capaz de alterar essa dinâmica. Pacientes com doença de Parkinson que apresentam discinesias induzidas por Levodopa não respondem ao protocolo de potenciação usado em modelos animais, ou seja, pacientes com discinesias falham em responder normalmente ao protocolo que reverte a produção de plasticidade; já os sem discinesias induzida por Levodopa mostram normal potenciação sináptica quando em uso da dose completa diária de Levodopa (HUANG *et al.*, 2011).

Para ocorrer produção de aprendizado do tipo LTP é necessário que exista um estímulo excitatório e que haja despolarização pós-sináptica; esse aprendizado é explicado pela propriedade do receptor NMDA acionado tanto pela ligação do neurotransmissor Glutamato a esse receptor como pela despolarização da membrana, já que o receptor NMDA é dependente tanto do transmissor quanto da voltagem; assim, só quando essas duas condições são atendidas, o Cálcio pode entrar na célula e agir gerando LTP. A entrada de Cálcio através do receptor NMDA, localizado nas espinhas dendríticas dos neurônios pós-sinápticos, age como um mensageiro intracelular, muda a atividade das enzimas e influenciam a força sináptica; e é essencial para a formação de LTP que decorre da associação de um estímulo fraco e de outro forte sobre uma célula simultaneamente de forma que a sinapse fraca se torne forte (GAZZANIGA, IRVY e MANGUN, 2002).

A ETCC é uma ferramenta de estimulação cortical não-invasiva, indolor, de fácil aplicação, que por meio da aplicação de corrente contínua de baixa intensidade sobre o crânio é capaz de modular a excitabilidade cortical e de modular o sistema DOPaminérgico (NITSCHKE e PAULUS, 2000; KUO *et al.*, 2008; MONTE-SILVA *et al.*, 2009). Os efeitos da ETCC dependem da direção da corrente: a estimulação anódica induz um aumento na

atividade neuronal espontânea, enquanto que a estimulação catódica resulta em um efeito contrário, ou seja, em diminuição na excitabilidade cortical (NITSCHKE e PAULUS, 2000).

A ETCC atua por induzir mudanças sustentadas no potencial de membrana das células neurais: a ETCC catódica conduz a hiperpolarização cerebral (inibição), enquanto a estimulação anódica leva a despolarização cerebral (excitação) (BOLOGNINI, PASCUAL-LEONE & FREGNI, 2009). A ETCC sinaliza receptores neuronais por meio da manipulação de canais iônicos ou por modificação de gradiente elétrico, os quais influenciam o equilíbrio elétrico de íons dentro e fora da membrana neural. Dessa forma, ocorre modulação do limiar de repouso da membrana, além de gerar mudanças nos potenciais de membrana, neurotransmissores químicos tanto pré como pós-sináptico devem exercer um papel na ETCC (LIEBTANZ *et al.*, 2002).

Experimentos com animais demonstraram que tanto a despolarização (ETCC anódica) quanto à hiperpolarização (ETCC catódica) de neurônios corticais subjacentes à estimulação transcraniana não invasiva ao promover essas mudanças na excitabilidade podem ser associadas a protocolos de reabilitação funcional em diferentes situações patológicas (BUTLER *et al.*, 2012).

A despolarização do potencial de membrana causada pela estimulação anódica aumenta a concentração de Glutamato o que induz a influxo de corrente que ocorre via receptor NMDA voltagem dependente. A aumentada frequência de descargas na membrana neuronal em reposta a ação da estimulação por corrente direta combinada com a ativação voltagem-dependente dos receptores NMDA promovem despolarização da membrana pós-sináptica acompanhada por estímulo pré-sináptico aumentado. Essas ações levam a um aumento da força de expressão sináptica mediada por receptor NMDA provavelmente por meio do aumento dos níveis de Cálcio intracelular potencializando mecanismos de LTP e LTD (LIEBTANZ *et al.*, 2002).

Mudanças na excitabilidade cortical induzida durante a ETCC em humanos parecem depender da polarização de membrana e a ETCC modula a condutância dos canais de sódio e cálcio. O sistema glutamatérgico, em particular os receptores NMDAs, parecem ser necessários para induzir e promover manutenção do aumento ou diminuição da excitabilidade após efeito neuroplástico induzido pela ETCC (LIEBTANZ *et al.*, 2002). Os efeitos imediatos obtidos após aplicação dessa modalidade de estimulação são susceptíveis à modulação externa com agentes dopaminérgicos e serotoninérgicos (MONTE-SILVA *et al.*, 2010; NITSCHKE *et al.*, 2009).

Como forma de analisar os desfechos neurofisiológicos, tais como as mudanças na excitabilidade cortical, Pellicciari, Brignani e Miniussi (2013) sugerem usar a estimulação magnética transcraniana (EMT) como marcador da excitabilidade cortical em estudos voltados para investigar mudanças na reatividade cortical e na excitabilidade cortical, ambas promovidas pela aplicação de estimulação do tipo ETCC.

Revisão sistemática com meta-análise sobre os efeitos da ETCC anódica em modular a excitabilidade cortical e a função motora em indivíduos saudáveis e em pessoas pós-AVC demonstrou a efetividade dessa técnica. Medidas da excitabilidade corticomotora revelaram um pequeno tamanho de efeito (0,31 [0.14, 0.48] $p < 0,0003$) mas significativo em sujeitos saudáveis; e um moderado tamanho de efeito (0,59 [0.24, 0.93] com $p < 0,001$ em favor da ETCC anódica em pessoas pós-AVC (BASTANI e JABERZADEH, 2012).

2.5.2.3 ETCC associada ao treinamento de marcha

A presença de desequilíbrio na excitabilidade das redes neurais corticais e subcorticais motoras acarretam inibição intracortical prejudicada e subsequente hipocinesia e rigidez na DP (TAKAKUSAKI *et al.*, 2008). Diante disso, a estimulação cerebral não invasiva surge como uma intervenção adicional à fisioterapia convencional. Particularmente, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC/ tDCS) deve ser usada para modular a excitabilidade cortical durante treinamento motor (BOLOGNINI *et al.*, 2011).

A ETCC como importante estratégia coadjuvante para fisioterapia está relacionada ao conceito da plasticidade homeostática; esta, por sua vez definida no cérebro humano como a capacidade de regular alteração na plasticidade sináptica em resposta a mudanças funcionais não específicas tais como aquelas provavelmente induzidas pela estimulação cerebral (PASCUAL-LEONE *et al.*, 2005).

Aumento adaptativo benéfico da excitabilidade cortical induzido pela ETCC para compensar a baixa concentração de dopamina nos NB promove mecanismo compensatório positivo capaz de favorecer consequente reeducação da função motora (FLÖEL *et al.*, 2014). A ETCC pode reequilibrar a atividade da rede neural distribuída e assim, induzir liberação de dopamina em pacientes com DP idiopática. A estimulação cerebral, quer direta ou indiretamente, a partir do aumento da excitabilidade, pode promover meio de induzir estado fisiológico que possibilite aquisição de novas habilidades motoras (FLOEL e COHEN, 2010).

Estudo caso-controle sham controlado com 13 indivíduos (10 homens) realizado por Kim e colaboradores (2011) utilizando ETCC anódica de 2 mA por 15 minutos com cada voluntário saudável recebendo um total de quatro sessões consecutivas de estimulação, evidenciou, a partir do uso de ressonância magnética funcional (RMf), imediatamente após a última sessão, um aumento da atividade da AMS ipsilateral e diminuição da extensão da ativação do giro cingulado anterior, do giro temporal superior e médio direito, do giro frontal superior e médio, e dos córtices somatossensoriais primário e secundário.

A ETCC pode ser usada para elucidar a função de específicas áreas cerebrais na produção de movimentos antecipatórios (HAYDUK-COSTA *et al.*, 2013). Ensaio clínico não controlado com adultos saudáveis (24 a 32 anos) envolvendo duas sessões de desempenho motor em tarefa de antecipação da ação incluía análise da habilidade de parar repentinamente após pista auditiva (som de alerta) e pista visual fornecida por comando na tela do computador contendo as palavras “Vá em frente”, onde Os voluntários eram instruídos a realizar um movimento de extensão de punho de 20° após uso da ETCC anódica sobre a AMS. Imagens de RMf dependente do nível de oxigenação sanguínea (sinal BOLD) realizadas antes e imediatamente após a ETCC demonstrou que essa estimulação mostrou: (i) forte efeito no tempo de resposta e na habilidade de interromper o movimento para atuar no processamento inibitório e controle motor; (ii) capacidade de possibilitar reações concomitantes e ajustadas ao evento estimulante e até mesmo, induzir à capacidade de reter a ação motora, além de iniciação de movimento mais precoce nas tarefas de controle motor e diminuída incidência de descontinuidade no movimento durante testes de parada (HAYDUK-COSTA *et al.*, 2013).

O efeito terapêutico da ETCC anódica já tem sido demonstrado. Revisão sistemática com meta-análise, cujo desfecho foi para função motora do membro superior de pessoas com AVC, mostrou evidência de que a aplicação de ETCC anódica sobre o córtex motor primário (M1) afetado está associada a uma magnitude do efeito de pequeno a moderado - ES de 0,49 (0,18 a 0,81) na função motora do membro superior contralateral ao hemisfério acometido quando comparado a estimulação sham ou fictícia (BUTLER *et al.*, 2012).

Diante do exposto, pode-se observar que a temática aponta para a seguinte pergunta condutora: Qual é a eficácia da estimulação transcraniana associada ao treino de marcha por pistas visuais na mobilidade funcional?

3. HIPÓTESES DO ESTUDO

As hipóteses deste estudo são:

- A estimulação transcraniana por corrente contínua associada a treinamento de marcha com pistas aumenta a mobilidade funcional repercutindo na qualidade de vida de pacientes com doença de Parkinson quando comparada a treino isolado de marcha com pistas visuais.
- A estimulação transcraniana por corrente contínua associada a treino de marcha com pistas aumenta o equilíbrio de pacientes com doença de Parkinson quando comparada a treino isolado de marcha com pistas visuais.
- A estimulação transcraniana por corrente contínua associada a treino de marcha com pistas aumenta a função motora de pacientes com doença de Parkinson quando comparada a treino isolado de marcha com pistas visuais.
- O efeito da terapêutica combinada de estimulação transcraniana por corrente contínua com o treinamento por pistas visuais na mobilidade funcional de pessoas com Doença de Parkinson é aumentado pela aplicação prévia da estimulação transcraniana (ETCC).
- O efeito da terapêutica combinada de estimulação transcraniana por corrente contínua com o treinamento por pistas visuais aumenta a mobilidade funcional de pessoas com Doença de Parkinson somente na condição “on”, ou seja quando os pacientes estão sob efeito da Dopamina.
- A mudança da mobilidade funcional está associada à mudança na excitabilidade cortical em pessoas com Doença de Parkinson.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

O propósito deste estudo foi investigar a eficácia da estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treinamento de marcha com pistas visuais na mobilidade funcional de pacientes com DP.

4.2 Objetivos específicos

- Em pacientes com DP submetidos à estimulação transcraniana por corrente contínua associada ao treinamento de marcha com pistas visuais ou à estimulação fictícia e treino de marcha com pistas visuais, comparar os efeitos obtidos na:

- ✓ Mobilidade funcional;
- ✓ Equilíbrio;
- ✓ Função Motora;
- ✓ Excitabilidade cortical;
- ✓ Qualidade de vida;

- Analisar a associação das mudanças na excitabilidade cortical com a mobilidade funcional adquirida após o tratamento associado de estimulação transcraniana seguido por treinamento de marcha;

- Analisar a resposta quanto à mobilidade funcional da população com DP sob efeito de dopamina submetida a tratamento combinado de estimulação transcraniana por corrente contínua seguida de treinamento de marcha com pistas visuais.

5. MÉTODOS

5.1. Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico, *sham*-controlado, randomizado e duplo cego.

5.2. Local e período do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA) no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) entre maio de 2012 e setembro de 2014.

5.3. Aspectos éticos

O presente estudo foi conduzido respeitando a Declaração de Helsinki (1964) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE sob o CAAE: 04356312.5.0000.5208 (ANEXO I). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) antes do início da pesquisa, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da saúde e receberam todas as informações sobre o experimento. Os voluntários estiveram cientes dos objetivos e procedimentos experimentais, assim como a respeito dos riscos e benefícios de sua participação e que, a qualquer momento, durante a realização da pesquisa, poderiam retirar-se da mesma sem nenhum prejuízo em sua relação com a instituição que apoiou o presente estudo ou com o pesquisador.

Este estudo foi registrado publicamente no site governamental de ensaios clínicos (Clinical Trial Registration) sob o número NCT 02250690, conforme exigência dos periódicos internacionais dessa área de interesse.

5.4. Amostra e critérios de elegibilidade

O cálculo amostral deste estudo foi realizado utilizando o software GPower, versão 3.1.7 para Windows (Franz Faul, Universität Kiel, Germany), depois de estudo piloto inicial. O cálculo da amostra foi feito envolvendo 10 indivíduos, sendo cinco indivíduos participantes do grupo experimental e cinco do grupo controle ($n=10$). Considerou-se um nível de significância (probabilidade de erro: α) de 0,05 e o poder (probabilidade de erro: $1- \beta$) de 0,80. O software gerou como resultado, um quantitativo de indivíduos bastante variável por grupo: 38 para o desfecho excitabilidade cortical; 64 para função motora (UPDRS); 143 para equilíbrio; 107 para o desfecho cadência; 196 para comprimento da passada; 102 por grupo para o TUG teste; 61 para qualidade de vida; e 1748 indivíduos para velocidade da marcha, o que representaria um total da amostra composta de 76 a 3496 indivíduos participantes. Em virtude da inatingível quantidade de sujeitos por grupo no período destinado ao estudo baseado no cálculo amostral, optou-se por encerrar essa etapa do estudo por se tratar de pesquisa vinculada a um programa de pós-graduação em nível de doutorado optando-se por apresentar o tamanho e o poder do efeito nos resultados após análise dos dados.

Foram selecionados voluntários por meio de amostragem não-probabilística, por conveniência ou “acidental” convidados por ocasião da consulta médica ou encaminhados por neurologista especialista em distúrbios do movimento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em Recife/ PE ou por médicos de outros serviços de saúde do estado de Pernambuco a partir de divulgação do estudo no meio clínico e acadêmico.

Os critérios de inclusão no estudo foram: (i) diagnóstico clínico de doença de Parkinson idiopática realizado por um neurologista com base em evidência definitiva de responsividade à levodopa no início da doença e no histórico de progressiva hipocinesia de início assimétrico (critérios de diagnóstico da DP do Banco de Cérebro de Londres – PDSBB- *Parkinson Disease Society Brain Bank*); (ii) habilidade para seguir instruções verbais, identificada por escore acima ou igual a 28 no Mini Mental Parkinson - ANEXO III (COSTA, BAGOJ, MONACO *et al.*, 2013); (iii) idade entre 40 e 80 anos, sem distinção de sexo; (iv) tratamento farmacológico regular com administração de levodopa ou medicações antiparkinsonianas como: anticolinérgicos, selegilina, amantadina agonistas dopaminérgicos e inibidores da COMT (catecol-ortometil- transferase); (v) estadiamento da doença entre 1 e 3 na escala de Hoehn e Yahr Modificada – HYM (GOETZ, POEWE, RASCOL *et al.*, 2004)

(Apêndice B) e (vi) marcha preservada, mas com lentidão definida como tempo de 6 segundos ou maior que isso para percorrer 10 metros.

Os critérios de exclusão foram: (i) alteração da dosagem ou tipo da medicação durante o estudo e/ou um mês antes do início da pesquisa; (ii) presença de co-morbidades, como distúrbios neurológicos (AVE, trauma ou neuropatia periférica), disfunção autonômica, distúrbios vestibulares, visuais, cardiovasculares ou músculos-esqueléticos que afetassem o desempenho motor; (iii) relato de história de epilepsia, neurocirurgia (incluindo implante de cliques metálicos), traumatismo craniano, e implante de marca passo; (iv) disfunção cognitiva grave (Mini Exame do Estado Mental – Folstein, 1975) ANEXO IV; (v) participação em tratamento fisioterapêutico em outro local; (vi) intervenção cirúrgica prévia para DP (Implantação de DBS- estimulação cerebral profunda e cirurgia estereotáxica); (vii) presença de episódios de congelamento grave baseada no item 3 da escala FOG-Q -*Freezing of Gait Questionnaire* (GILADI *et al.*, 2009) ou incapacidade para deambular 10 metros; (viii) presença de discinesia importante que representasse risco de queda durante as sessões terapêuticas.

5.5. Randomização, sigilo de alocação e “cegamento”

A randomização foi realizada a partir de sequência numérica aleatória gerada por meio do site www.randomization.com por um pesquisador externo ao presente estudo, não envolvido com o recrutamento, intervenção ou coleta de dados. A referida sequência serviu para informar em caráter aleatório em qual grupo dever-se-ia alocar o próximo indivíduo contatado por telefone e que durante a anamnese, concedesse autorização para participação no estudo.

Essa randomização em caráter estratificado obedeceu à ordem de chegada para o estudo, onde cada participante era incluído em um dos seguintes estratos: (i) ≥ 60 anos apresentado $\text{HYM} \geq 2,5$; (ii) ≥ 60 anos com $\text{HYM} < 2,5$; (iii) < 60 anos com $\text{HYM} \geq 2,5$ ou (iv) < 60 anos com $\text{HYM} < 2,5$. A organização da amostra em estratos usando-se uma distribuição de frequência foi utilizada apenas para garantir um número semelhante de indivíduos nos dois grupos do estudo quanto à faixa etária e quanto ao estadiamento HYM da doença (comprometimento físico), como forma de evitar heterogeneidade dos grupos ao final do estudo.

Ao término da avaliação inicial (T0), e à medida que os participantes iniciavam as sessões no estudo, o pesquisador principal repassava os dados relativos à idade e estadiamento

da doença (HYM) ao pesquisador responsável pela randomização; este último, por sua vez, informava por telefone a alocação do novo participante exclusivamente ao pesquisador auxiliar. Com vistas a garantir o sigilo de alocação, o pesquisador auxiliar anotava as informações quanto à numeração, grupo e especificações da programação da ETCC (tempo da estimulação) e as mantinham em envelope opaco em seu poder já que apenas ele era responsável por programar o equipamento para a estimulação fictícia ou real. O pesquisador principal permanecia “cego” com relação à alocação de cada novo participante.

O “cegamento” do estudo foi planejado para que os participantes não fossem informados sobre em qual grupo estavam alocados. O estudo foi caracterizado como duplo cego já que nem o paciente nem o pesquisador principal envolvido com a avaliação tinham acesso à alocação dos participantes por grupo no estudo. O equipamento usado facilitou a realização do “cegamento” já que o mesmo possibilita que a estimulação programada possa reduzir sua intensidade em curso gradualmente, por meio de rampa descendente, até o nível zero de intensidade sem que o participante perceba. A discreta irritação cutânea percebida por alguns pacientes após a instalação do estímulo dá lugar a subsequente acomodação dos mecanismos de percepção tátil em ambos os grupos de forma a não permitir ao paciente identificar a que grupo ele pertence (paciente “cego”). No grupo *sham*, mesmo depois de cessada a estimulação (30 segundos depois) e a intensidade da corrente baixar para zero mA, os eletrodos permaneciam no escalpe dos voluntários até que o cronômetro sinalizasse, por meio de alarme o término do tempo destinado à ETCC (13 minutos) tal qual ocorria no grupo experimental.

Os parâmetros para estimulação fictícia utilizados no presente estudo respeitam os protocolos de cegamento já estabelecidos na literatura para essa finalidade, de forma que ela considera a ETCC como capaz de possibilitar a implementação de estudos com perfeito *sham*, sendo considerada excelente ferramenta para utilização em ensaios clínicos do tipo duplo cego (GANDIGA, HUMMEL, COHEN, 2006).

Nos dias de sessão de atendimento, depois da avaliação diária, feita pelo mesmo pesquisador principal, o pesquisador auxiliar de posse do envelope, checava a alocação do voluntário, procedia a programação do equipamento de ETCC informada no envelope e ligava o equipamento e o cronômetro de mesa. Posteriormente, um pesquisador que também não tinha conhecimento sobre a qual grupo pertencia o voluntário aplicava o treinamento de marcha a todos os participantes do estudo independente do grupo a que pertenciam seguindo rigorosamente o protocolo descrito no quadro dois.

5.6. Delineamento metodológico

O estudo envolveu dois grupos terapêuticos diferentes: grupo experimental, no qual os pacientes eram submetidos a sessões de ETCC ativa e treinamento de marcha com pistas visuais; e grupo controle, no qual os mesmos eram submetidos a sessões de ETCC *sham* (fictícia) e treinamento de marcha com pistas visuais.

Os participantes foram avaliados em três diferentes momentos: antes (T0), pós-intervenção (T1) e quatro semanas após o término das sessões (T2) e submetidos a sessões terapêuticas na frequência de três vezes por semana com intervalo de 48 horas entre as mesmas durante quatro semanas perfazendo um total de dez sessões conforme desenho de estudo abaixo (Figura 1).

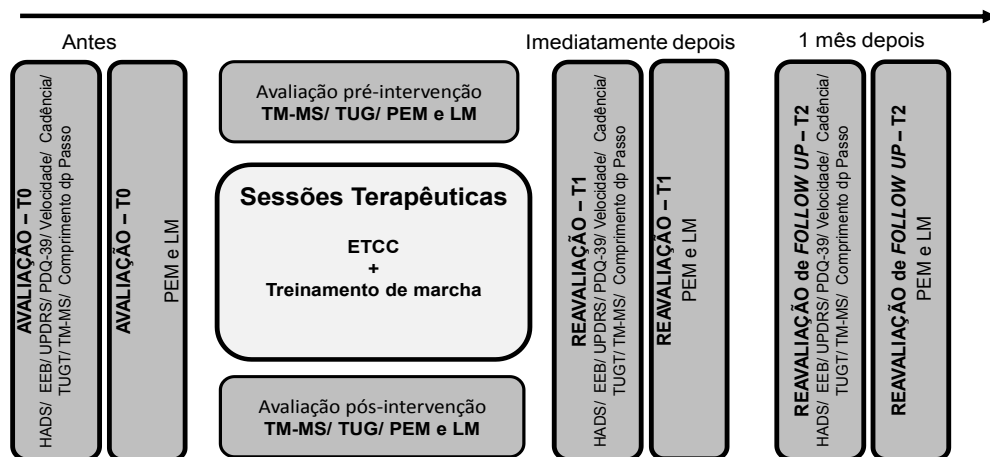


Figura 2- Desenho esquemático do estudo.

HADS- escala de ansiedade e depressão; EEB- escala de equilíbrio de Berg; UPDRS: escala unificada para doença de Parkinson; PDQ-39: Questionário para doença de Parkinson; TUG teste: teste *Timed Up and Go*; TM-MS: tarefa motora de membro superior; ETCC: Estimulação transcraniana por corrente contínua; PEM: potencial evocado motor; LM: limiar motor.

5.7. Medida de desfecho

5.7.1 Desfecho primário

Para o desfecho primário foi estabelecida a mobilidade funcional. Como medidas para avaliação desse desfecho usou-se: velocidade da marcha, cadência, comprimento da passada (Figura 2) e teste *Timed Up and Go* teste (TUG teste),

Um método usado para se monitorar a efetividade do tratamento e consistência da marcha parkinsoniana ao longo do tempo consiste em medir as características temporais (velocidade e cadência) e espaciais (comprimento da passada) do padrão dos passos. A medição desses parâmetros possibilita objetivamente quantificar o encurtamento da passada e a alteração na velocidade da marcha, característicos em pessoas com DP idiopática (URQUHART, MORRIS E IANSEK, 1999).

5.7.1.1 Avaliação da velocidade da marcha

O desempenho na marcha foi analisado usando o *10-Meter Walk Test* -Teste de Caminhada de 10 metros (10MWT) validado para pacientes neurológicos (ROSSIER e WADE, 2001). O teste mostrou de moderada a excelente confiabilidade inter e intra-avaliador (LIM, VAN WEGEN, DE GOEDE *et al.*, 2005) e consiste em andar um percurso de 12 metros em nível do solo, estando o percurso demarcado com faixas sinalizando o trecho a ser percorrido, a princípio, usando velocidade auto selecionada em marcha livre ou habitual, a título de familiarização com o espaço físico.

Após familiarização com o trajeto a ser percorrido, o paciente descalço recebeu a instrução verbal: “Ande o mais rápido que você conseguir com segurança até parar!”, comando que só foi dado antes do paciente iniciar a marcha. Nenhuma instrução foi dada após o início da contagem do tempo para prevenir qualquer pista verbal que pudesse influenciar no desempenho da marcha. A contagem do tempo foi feita a partir da postura de pé e nas mesmas condições (local, iluminação, ruído e movimentação de pessoas), após comando previamente acordado de “Vá”. A variável de interesse foi a velocidade, expressa em metros por segundo (m/s). Os dados foram coletados dos 10 metros intermediários entre os 12 metros destinados do percurso para reduzir os efeitos de aceleração e desaceleração durante o teste da marcha (URQUHART, MORRIS E IANSEK, 1999). O tempo usado pelo voluntário para realizar o percurso foi cronometrado e a média de três repetições do teste foi usada para cálculo da velocidade da marcha.

5.7.1.2 Avaliação da cadência da marcha

A cadência da marcha (frequência do passo) representa o número de passos na unidade do tempo, é expressa em passos por minuto (passos/min) e costuma ser maior nas mulheres

(112±14 passos/min) que nos homens (104±9 passos/min) idosos saudáveis (HOLLMAN, McDADE e PETERSEN, 2011). Na fase inicial da DP, a cadência apresenta-se numa faixa normal ou ligeiramente reduzida acompanhada de instabilidade postural, mas à medida que a doença progride, a cadência pode aumentar em detrimento das alterações posturais que se instalam (MORRIS *et al.*, 2001; SPAULDING *et al.*, 2014).

O número de passos na unidade do tempo dos pacientes com DP do estudo foi avaliado a partir da contagem numérica do número de passos dados durante marcha livre ou habitual durante três repetições de mais de 60 segundos com intervalos de descanso entre elas. A cadência foi determinada pela média aritmética dos valores de passos dados entre as três repetições. Esse valor médio foi confirmado por meio de visualização *off-line* de filmagem estando o indivíduo caminhando ininterruptamente por mais de 1 minuto para se checar a cadência da marcha (ROSE e GAMBLE, 2007).

A cadência poderia haver sido analisada junto com *10 Meter Walk Test* (LIM, VAN WEGEN, DE GOEDE *et al.*, 2005) mas esses autores têm alegado heterogeneidade de 2,32 passos/min ao avaliar a frequência dos passos por meio do 10MWT.

5.7.1.3 Avaliação do comprimento da passada

Por comprimento da passada, entende-se o comprimento em centímetros medido do contato inicial de um pé ao contato subsequente do mesmo pé (MORRIS, IANSEK, MATYAS *et al.*, 1996). Segundo esse último autor, o reduzido comprimento da passada deve explicar os contínuos distúrbios da marcha incluindo reduzida velocidade e maior tempo com o pé no chão apresentado pelos pacientes com DP (HAUSDORFF, 2009).

Para a análise do comprimento da passada, foi utilizado o software Tracker (<http://www.cabrillo.edu/~dbrown/tracker>), cujo processamento ocorreu após filmagem da marcha, por meio de câmera filmadora JVC Compact VHS e para captura do vídeo foi utilizado o *software Pinnacle Studio* (versão 8.4, Estados Unidos). Posicionada a três metros de distância da área demarcada como centro da pista, a câmera teve o foco central calibrado para a articulação tíbio-társica, o que possibilitou a captação da imagem e facilitou a visualização das eminências ósseas contendo marcadores refletivos posicionados sobre os maléolos interno e externo e sobre a extremidade distal do quinto pododáctilo de cada pé enquanto os voluntários deambulavam entre duas faixas centrais distantes entre si 60 cm perfazendo 10 percursos a partir de caminhada natural do voluntário *ad libitum* em ambiente controlado. Antes de ser realizada a medição, foi necessário calibrar o programa com as

medidas reais do espaço físico onde seria realizada a filmagem. Só após essa regulação inicial é que as coletas foram realizadas.

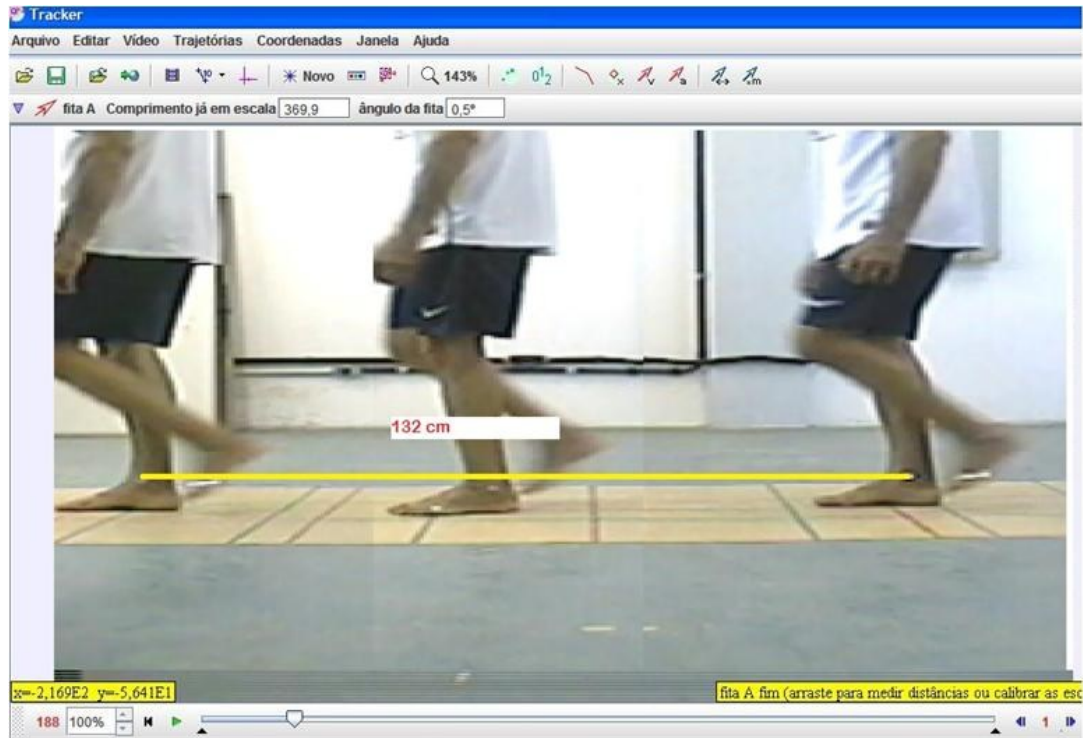


Figura 3- Tela de análise do comprimento da passada obtida a partir de filmagem da marcha capturada durante coleta de dados de um participante. Fonte: própria

Para análise e processamento das imagens, trechos do vídeo foram selecionados em que o indivíduo estivesse na fase de apoio médio da marcha a fim de se traçar uma linha reta entre o ponto médio do marcador refletivo colocado no maléolo externo do pé até o maléolo externo do mesmo pé que estivesse à frente na filmagem (figura 3). Foram escolhidos três trechos aleatórios da filmagem da marcha para cálculo do comprimento da passada (cm). Uma média dos valores de comprimento dessas três imagens quadro a quadro da marcha foi calculada para determinação dos valores de comprimento da passada a cada avaliação.

5.7.1.4 Avaliação pelo teste *Timed up and Go* (TUG teste)

O *Timed up and go* teste (TUG) avalia a mobilidade funcional básica, a partir da mensuração do tempo gasto pelo indivíduo para se levantar de cadeira sem ajuda dos braços;

andar com segurança uma distância de três metros em linha reta o mais rápido possível; dar a volta e retornar para se sentar novamente (PODSIADLO e RICHARDSON, 1991). O TUG foi considerado como teste ideal para avaliar a condição de mobilidade funcional na DP por apresentar forte confiabilidade inter e intra-avaliador e ser capaz de claramente diferenciar fases do ciclo da levodopa (MORRIS, MORRIS e IANSEK, 2001).

No presente estudo, o TUG foi explicado, demonstrado pelo examinador e solicitado a iniciar o deslocamento ao comando “Vá!”. O término da cronometragem foi dado somente quando os sujeitos atingiram a posição sentada com o dorso apoiado no encosto da cadeira. Os sujeitos realizaram a tarefa, inicialmente como forma de familiarização sem cronometrar, e na segunda vez, o tempo foi então tomado e uma média de três repetições da tarefa foi usada para análise nos momentos T0, T1 e T2. O tempo usado (em segundos) para realização da tarefa foi mensurado por meio de cronômetro digital antes e após cada sessão.

5.7.2 Desfechos secundários

Equilíbrio, função motora, qualidade de vida e excitabilidade cortical foram adotados como desfechos secundários. Foram utilizadas como medidas de mensuração para o desfecho equilíbrio, a Escala de Equilíbrio de Berg (EEB); para a função motora, a Escala Unificada para doença de Parkinson (do inglês, *Unified Parkinson Disease Rating Scale* UPDRS), os domínios de bradicinesia do UPDRS – (Brad-UPDRS) e o teste de tarefa motora para membro superior (TM – MS); para a qualidade de vida, o Questionário para doença de Parkinson (do inglês *Parkinson Disease Questionnaire*, PDQ-39); e para excitabilidade cortical, o Limiar Motor ativo (LMa) e potencial evocado motor (PEM).

5.7.2.1 Avaliação do equilíbrio

A escala de Equilíbrio de Berg - EEB (ANEXO VI) é considerada uma medida objetiva das habilidades de equilíbrio, com forte consistência interna, boa fidedignidade intra-avaliadores e inter-avaliadores. Ela tem sido usada para avaliar disfunções no equilíbrio e consiste de 14 atividades de vida diária pontuadas cada uma de 0 (pior) a 4 (melhor desempenho) avaliando da dependência para independência no equilíbrio (MIYAMOTO *et al.*, 2004). Os diferentes itens avaliam a habilidade do indivíduo para manter posições ou

movimentos de crescente dificuldade por diminuir a base de suporte desde a posição sentada até a de pé sobre uma única perna (QUTUBUDDIN, *et al.*, 2005).

5.7.2.2 Avaliação da função motora

A escala Unificada para doença de Parkinson (do inglês, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* - UPDRS) é uma escala multidimensional, confiável e válida, com consistência interna heterogênea, validade discriminante e aplicação pragmática (MARTINEZ-MARTIN, GIL-NAGEL, GRACIA, 1994). A UPDRS (ANEXO V) é uma escala válida e mais usada para avaliar função motora na DP, compreende 14 itens com pontuação de 0-4 cada um, do melhor (0) para o pior desempenho motor (4) e é amplamente aceita para determinar a eficácia de intervenção em estudos clínicos (FAHN e ELTON, 1987; GOETZ, 2003).

No presente estudo utilizou-se a parte III da escala UPDRS que equivale ao exame motor e mensura: tremor de repouso, tremor postural, rigidez, fala, expressão facial, levantar de uma cadeira, postura, marcha, estabilidade postural, batida dos dedos, movimento das mãos, prono-supinação do antebraço, movimento do membro inferior de flexão sequenciada e hipocinesia corporal. Inicialmente, os pacientes foram avaliados por meio da soma dos escores referente aos 14 itens da parte III da UPDRS.

A subescala bradicinesia (UPDRS-Brad) é validada e apresenta boa confiabilidade mesmo quando administrada separada do restante da escala dos itens do exame motor da UPDRS (BUCK, WILSON e SEEGERGE, 2011). O escore da bradicinesia (UPDRS-Brad) para os membros superior e inferior do hemisfério mais acometido foi calculado por meio da soma dos itens 23–26 e 31 do UPDRS - III.

Em função de pessoas com Parkinson apresentarem dificuldade para realizar movimentos sequenciados que envolvem aceleração escalar variável; e por essa sequência se mostrar estar relacionada com a bradicinesia, os indivíduos bradicinéticos com DP tendem a realizar movimentos sequenciados em maior intervalo de tempo (BENECKE *et al.*, 1987). Por essa razão, para avaliar a tarefa motora de membro superior os pacientes foram convidados a realizar uma tarefa motora complexa (sugerida por Benninger e colaboradores, 2012) composta por sequência que incluiu: (i) fechar e abrir a mão, (ii) flexionar o cotovelo, (iii) fechar a mão e abrir a mão; e (iv) estender o cotovelo tão rápido quanto possível enquanto sentado. A pontuação é o tempo (em segundos) para atingir 10 ciclos de movimento, sendo um ciclo constituído pelo retorno ao contato com o apoio do antebraço sobre joelho com travesseiro interposto.

5.7.2.3 Avaliação da qualidade de vida

Para avaliação da qualidade de vida utilizou-se o questionário da doença de Parkinson (PDQ- 39) (ANEXO VII) desenvolvido em 1995 com base em entrevistas com indivíduos portadores de DP, em cuja perspectiva é focalizada a qualidade de vida, apresenta validade de face e validade de constructo para doença de Parkinson (JENKINSON *et al.*, 1997) e é adaptado transculturalmente para a língua portuguesa em linguagem inteligível (SOUZA *et al.*, 2007).

O PDQ-39 é um instrumento que mede a saúde percebida em termos das funções física, mental e social. Essa escala é auto administrável, contém 39 itens divididos em oito domínios: mobilidade (10 itens); atividades da vida diária (6 itens); bem-estar emocional (6 itens); estigma, que avalia várias dificuldades sociais em torno da DP (4 itens); apoio social, que avalia a percepção do apoio recebido nas relações sociais (3 itens); cognição (4 itens); comunicação (3 itens) e desconforto corporal (3 itens). A pontuação varia de 0 - nenhum problema percebido até 100, pontuação que reflete uma mais baixa percepção da qualidade de vida relacionada à saúde. A escala tem demonstrado consistência interna adequada e confiabilidade teste-reteste, apresenta boa confiabilidade interna ($r=0,69$ a $0,94$), tanto no total quanto no domínio de mobilidade (JENKINSON *et al.*, 1997).

No presente estudo, foi analisado apenas o domínio mobilidade. O domínio Mobilidade do PDQ-39 (PDQ-39 - M) contém 10 itens relacionados à frequência com a qual os pacientes experimentam dificuldade em participar de atividades em torno da família, frequentar localidades na comunidade em que reside participando de tarefas e atividades de lazer.

DESFECHOS	MEDIDAS DE MENSURAÇÃO (Variáveis dependentes)	UNIDADE DE MEDIDA
Mobilidade funcional	Velocidade - <i>T10MWT</i> Cadência Comprimento da passada -Software Tracker <i>Timed Up and Go Test</i> (TUG teste)	m/s passos/m cm segundos
Função motora	United Parkinson <i>Disease Rating Scale</i> – UPDRS-III (exame motor) UPDRS-Brad (itens 23-26 e item 31) Tarefa Motora de membro superior – TM - MS	escore obtido (0-56) escore obtido (0-20) segundos
Equilíbrio	Escala de Equilíbrio de Berg – EEB	escore obtido (0-56)
Qualidade de vida	Questionário da doença de Parkinson – PDQ-39- Categoria Mobilidade	escore obtido (0-40)
Excitabilidade cortical	Limiar Motor - LM Potencial evocado motor - PEM	intensidade de saída do EMT (valor absoluto expresso em %) mV

Quadro 1- Desenho esquemático dispendo os diferentes desfechos, suas respectivas medidas de mensuração e as unidades de medida. Fonte: própria

Legenda: EEB- Escala de equilíbrio de Berg; UPDRS-III: Escala Unificada para Doença de Parkinson; UPDRS-Brad: medida de mensuração da bradicinesia por meio de itens específicos da UPDRS- III; EMT: Estimulação magnética transcraniana; PEM: potencial evocado motor; LM: limiar motor.

5.7.2.4 Avaliação da excitabilidade cortical

A excitabilidade cerebral foi avaliada através da estimulação magnética transcraniana por pulso simples (EMT-p). Para a aplicação das EMT-p, os voluntários foram instruídos a sentar em uma cadeira com apoio de braços e de pés com encosto alto que possibilitou conforto e repouso das articulações do joelho e tornozelo mantendo-as em ângulos de 90°. Estímulos simples de EMT foram administrados através de uma bobina em “8” (70 mm de diâmetro) conectada a um estimulador magnético (Magnetic Stimulation – CE0535 NeuroMS, Neurosoft, Rússia) (figura 3). Para avaliar a excitabilidade cerebral foi realizada também a determinação do limiar motor ativo (LMA).



Figura 4- Cenário da avaliação da excitabilidade cortical. Fonte: própria

Inicialmente, procedeu-se a determinação do ponto principal de representação (*hotspot*) do músculo tibial anterior (TA) - região com resposta de potencial evocado motor (PEM) mais intenso, medida através de eletromiógrafo (NeuroMap Micro, Neurosoft, Rússia). Para tal, a bobina foi mantida encostada no escalpe manualmente posicionada com seu centro paralelo à fissura inter-hemisférica, ao longo da linha média sagital (ponto Cz - do sistema internacional 10/20), apontada para a região anterior do crânio conforme sugerido por Groppa *et al.* (2012) e movimentada ao redor desse ponto até achar o *hotspot* do TA. Baseado no relato do paciente na anamnese a respeito do início dos sintomas, foi realizada a determinação do hemisfério mais acometido pela bradicinesia. A área do *hotspot* foi marcada no escalpo com uma caneta à prova d'água para garantir a mesma posição da bobina da EMT durante o curso do experimento.

A determinação do limiar motor ativo (L_{Ma}), definido como a menor intensidade requerida do aparelho de EMT para se obter um PEM de pelo menos 50 μ V em 5 de 10 tentativas e observados no eletromiógrafo – EMG, foi feita no músculo em contração isométrica sendo mantida a articulação tíbio-társica posicionada a 90°. Para captação do sinal EMG, foram utilizados eletrodos de superfície descartáveis posicionados sobre o ventre do músculo TA conforme as diretrizes preconizadas pelas normas de Avaliação padronizada não invasiva de eletromiografia de superfície (*Surface Electromyography for the Non-Invasive Assessment of Muscles* – SENIAM). A determinação do limiar motor, medida que representa a excitabilidade dos neurônios piramidais, procedeu-se conforme descrito por Groppa e colaboradores (2012).

Todas as avaliações foram realizadas preservando a privacidade do voluntário, estando o mesmo vestindo roupas leves que não limitassem a movimentação ativa livre durante os testes.

5.8. Procedimento para coleta de dados

Os sujeitos elegíveis, após conceder autorização para participar do estudo por meio do TCLE, foram convidados a responder a um questionário semiestruturado com fins de anamnese e avaliação de aspectos sócio demográficos (idade, sexo, estado civil, peso corporal, altura, grau de instrução, antecedentes clínicos, características da doença, hemisfério mais acometido, tempo de diagnóstico de doença, nível de ansiedade e depressão e presença de episódios de congelamento - Ficha de avaliação sócio demográfica (Apêndice B).

A medicação foi documentada nas três avaliações distintas T0, T1, T2 em relação à dosagem diária das medicações dopaminérgicas consumidas, sendo também avaliado o nível de Ansiedade e Depressão.

O nível de ansiedade e depressão foi avaliado por meio da escala geral *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) que compreende 14 itens (escala ordinal) com respostas de 0 (sem comprometimento) a 3 (maior comprometimento), sete itens relacionados a ansiedade e sete, à depressão. Usada para detectar incidência de ansiedade ou depressão, essa escala apresenta boa especificidade e sensibilidade e estabelece ponto de corte de 8/21 para ansiedade (HADS-A) e para depressão (HADS-D) baseado em revisão sistemática com grande número de estudos (FORSAA *et al.*, 2008) (ANEXO II).

Nos dias de avaliação (T0) e reavaliações (T1 e T2), inicialmente era realizada a análise da excitabilidade cerebral com o indivíduo em estado “off” (i.e., mais que 12 h após a última

ingesta de medicação anti-parkinsoniana, quando o efeito da droga é mínimo). Depois de concluído os testes para análise de PEM e LMa em estado “off”, os pacientes eram convidados a tomar a medicação antiparkinsoniana diante do pesquisador que aguardava aproximadamente 45 minutos a uma hora para novamente aplicar os testes; nesse segundo momento, estando o indivíduo no período “on” (ou seja, após ingestão da medicação antiparkinsoniana quando os sintomas são mínimos) condição certificada também por meio de relato subjetivo e referida pelo próprio paciente.

Uma vez, assegurados que os pacientes estavam em estado “on”, as avaliações comportamentais eram feitas, antes (T0), pós-intervenção (T1) e na avaliação de *follow-up* (T2).

Para as sessões terapêuticas os voluntários sempre compareciam no estado “on” da medicação. Cada sessão compreendeu avaliações (pré e pós-intervenção) e intervenção na seguinte ordem sequencial: avaliação comportamental inicial (TUG e TM-MS); avaliação eletrofisiológica inicial (PEM e LM); estimulação transcraniana (ETCC); aplicação de questionário de efeitos adversos para ETCC (tais como: cefaleia, vertigem, náuseas, sensação de prurido e irritação na área dos eletrodos); treinamento da marcha; avaliação comportamental final (TUG e TM-MS); e avaliação eletrofisiológica final (PEM e LM) (Figura 1). A sessão terapêutica tinha duração de 73 minutos, sendo esse tempo distribuído entre avaliação (antes e após intervenção: 30 minutos) e intervenção (43 minutos).

5.9. Protocolo de intervenção

O protocolo de intervenção consistiu de ETCC seguida de treinamento de marcha por pistas visuais.

5.9.1 Estimulação transcraniana por Corrente Contínua

A ETCC foi aplicada através de eletrodos por meio de corrente elétrica contínua a partir do equipamento NeuroConn - DC, Germany operado a bateria, fato que assegura a real aplicação durante o tempo programado. Eletrodos de superfície, siliconados, com dimensões de 5 x 7cm cada um (35cm²) envoltos por esponjas embebidas em solução salina com densidade de corrente de 0,057mA/cm² foram usados. Respeitou-se o critério de uso de

densidade de corrente bem abaixo do limiar para lesão tecidual conforme definido pela literatura (NITSCHKE *et al.*, 2003)

Durante a sessão de ETCC, o ânodo era posicionado sobre a área motora suplementar (AMS), conforme descrição de Vollmann e colaboradores (2012), localizada 2 cm anterior ao ponto Cz (sistema internacional 10-20 de marcação para eletroencefalografia) e o cátodo, de dimensão idêntica, posicionado sobre a região frontal supraorbitária contralateral -figura 4 (KLEM *et al.*, 1999) ao hemisfério mais comprometido e definido por meio do escore do UPDRS (parte III) do lado mais comprometido pela bradicinesia. Foi estimulada a AMS já que essa área foi considerada hipoativada, fato que justifica a dificuldade dos indivíduos com DP para preparar instruções para se mover (BERADELLI *et al.* 2001; SAMUEL *et al.*, 1997).

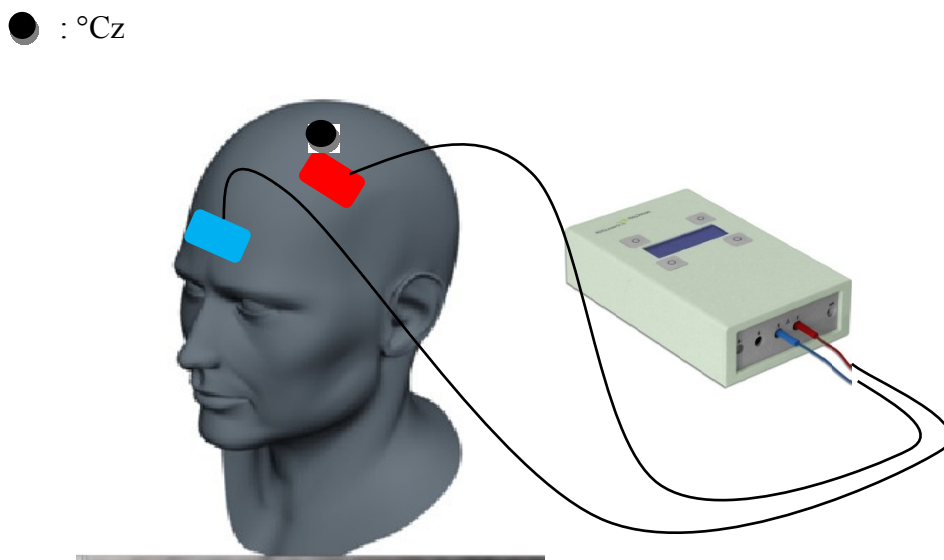


Figura 5- Cenário de aplicação da ETCC para grupo experimental e controle. Fonte: Human face 3D MODEL disponível no site www.3d-cadbrowser.com.

Durante a sessão de ETCC ativa e fictícia, os pacientes foram convidados a sentar em cadeira reclinável e buscar posição confortável. Os mesmos foram informados sobre possíveis efeitos adversos da estimulação e foi solicitado informar o pesquisador auxiliar qualquer efeito desagradável que impossibilitasse a sessão terapêutica (POREISZ *et al.*, 2007). Procedeu-se a preparação da pele e posicionamento dos eletrodos que assegurasse excelente contato dos mesmos no escalpo a fim de se diminuir impedância elétrica durante aplicação da ETCC. Para tal, utilizou-se esponja umedecida e cinta elástica para fixar os eletrodos nos pontos de interesse previamente marcados.

Corrente contínua de baixa intensidade de 2 mA foi usada durante 13 minutos de estimulação, com rampa de subida/descida de 10 segundos. Os parâmetros de estimulação utilizados são similares aos previamente usados para melhora da função motora de pacientes portadores da DP (KUO, PAULUS E NITSCHKE, 2008). Densidades de corrente mais altas estão associadas com maiores efeitos da tDCS (NITSCHKE & PAULUS, 2000).

Para aplicação da estimulação fictícia (sham), todos os procedimentos (colocação de eletrodos, disposição das cintas e aplicação da estimulação) foram seguidos de forma idêntica àqueles adotados para a estimulação real. O caráter sham foi assegurado pelo tempo de estimulação, uma vez que a intensidade da corrente diminui automaticamente 30 segundos após iniciada a estimulação, porém os eletrodos foram mantidos no escalpe durante o mesmo tempo de estimulação usado para o grupo experimental (13 minutos) como descrito previamente (MONTE-SILVA *et al.*, 2013; NITSCHKE & PAULUS, 2001).

Imediatamente depois de finalizados os 13 minutos destinados à estimulação, com o objetivo de garantir segurança, documentar e analisar os possíveis efeitos dérmicos e centrais foi aplicado em caráter sigiloso em todos os pacientes, o questionário de efeitos adversos (Apêndice C) da ETCC (BRUNONI *et al.*, 2012) pelo mesmo pesquisador auxiliar, não cego. Este questionário avalia a presença de cefaleia, prurido local, dor no couro cabeludo ou no pescoço, sensação de formigamento, sensação de queimação, vermelhidão na pele, sonolência, dificuldade de concentração, mudança repentina de humor ou qualquer outra sensação relatada após a aplicação da corrente.

5.9.2 Treinamento de marcha por pistas

O treinamento de marcha foi realizado por meio do uso de pistas visuais, objetivando aumentar o comprimento da passada, aumentar a velocidade da marcha e promover maior mobilidade funcional (NIEUWBOER, KWAKKEL, ROCHESTER *et al.*, 2007).

Para o treinamento com pistas visuais (figura 5) foram utilizadas faixas brancas de cinco centímetros de largura de material emborrachado na mesma altura do assoalho, perpendiculares à trajetória da marcha (LIM, VAN WEGEN, JONES *et al.*, 2010). Os participantes eram orientados a pisar sobre esses marcadores espaçados no solo. As faixas eram fixadas na passarela a uma distância de 25% da altura do indivíduo entre elas ou secundariamente quando o voluntário não respondia, baseava-se em uma média do comprimento dos primeiros passos obtidos durante testes individuais em marcha livre (JIANG

e NORMAN, 2006). As distâncias entre as faixas evoluíam 10% a cada três sessões se esse aumento fosse considerado confortável pelos voluntários. O treinamento compreendeu tarefas de deambular em diferentes direções em terreno plano, ultrapassar obstáculos, transpor as faixas horizontais, alterar velocidade, andar, parar e girar em torno do próprio corpo, realizar marcha lateral e retrógrada - Quadro 2 (BRAUER, WOOLLACOTT, LAMONT *et al.*, 2011).



Figura 6- Cenário do treino de marcha por pistas. Fonte: própria

As atividades de treinamento de marcha com pistas foram realizadas com uso de cinto de segurança ou de dispositivo auxiliar para marcha, caso necessário, como forma de garantir a segurança dos participantes. O treinamento teve duração de 30 minutos por sessão, seguindo sempre a mesma ordem das tarefas em 3 blocos de 8 minutos totalizando 24 minutos de treino ativo e 6 minutos de repouso. Todos os participantes foram convidados a realizar repouso nos intervalos de cada bloco (três momentos de dois minutos) que foi adotado obrigatoriamente independente do nível de condicionamento físico do voluntário.

Após o treinamento, os participantes foram reavaliados no momento pós-intervenção, motivo pelo qual a sessão terapêutica perdurava em torno de 73 a 75 minutos.

Prototolo para treinamento de marcha com pistas visuais		Progressão ^f
01	Andar em linha reta ambientando-se com o espaço por 30 metros (6 percursos) *	-
02	Andar colocando o pé sobre as faixas transversais ao percurso, sob o comando: “Ande colocando o pé a frente das sucessivas linhas brancas” [#]	Evoluir ao longo das sessões em 10% de acordo com o desempenho do paciente e conforme altura* do mesmo*
03	Andar em linha reta em terreno plano transpondo 1 obstáculo a cada 2 metros por longa distância*	Evoluir de 2 obstáculos horizontais para 3 verticais
04	Treino de iniciação e término da marcha; paciente anda enquanto <i>segue</i> comandos alternados de: “Pare!” e “Ande!” *	-
05	Andar alternando a velocidade, “Corra!” depois de 2 m, e: “Vá devagar!” (depois de 2 metros)	Evoluir com instruções mais rápidas, depois de 1 metro de deslocamento
06	Andar balançando os braços com amplitudes de ombro progressivamente maiores	Aumentar a amplitude do balanço dos braços
07	Andar com pés em flexão-plantar: “Ande na ponta dos pés” para frente em velocidade e cadência livres durante o cumprimento de 6 percursos [#]	-
08	Andar deslocando-se lateralmente sem cruzar os pés completando 6 percursos indo e voltando: “Ande de lado sem cruzar os pés!”	-
09	Andar com pés em dorsiflexão: “Pise nos calcanhares e eleve a ponta dos pés” para frente em velocidade e cadência livres [#]	-
10	Marcha retrógrada: “Ande de costas!” Paciente anda de costas cumprindo 6 percursos com velocidade e cadência livres [#]	-

Quadro 2- Protocolo elaborado e utilizado para o treinamento de marcha por pistas visuais e instruções verbais no presente estudo.

Legenda: *Brauer *et al.*, *BMC Neurology* (2011); [#]Nieuwboer *et al.*, *Movement Disorders* (2007).

As progressões só eram feitas ao final de cada três sessões; e só eram solicitadas quando os pacientes demonstravam melhor desempenho na condição anterior.

5.10. Processamento e análise dos dados

Medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio-padrão e erro padrão) para as variáveis quantitativas, e medidas de frequência para as variáveis categóricas foram determinadas para caracterização da amostra por grupo. Antes de iniciar as análises dos dados, o teste Chi-quadrado foi aplicado para as variáveis ordinais, e o teste t para amostras independentes para a variável contínua com o intuito de verificar se os grupos eram comparáveis. Para cálculo da dosagem de levodopa ingerida por dia, foram usados fatores de conversão levando-se em conta a droga específica em uso por cada paciente (Cervantes-Arriaga *et al.*, 2009).

O teste Shapiro-Wilk foi realizado para verificar a distribuição normal dos dados. Todas as medidas de desfecho foram analisadas por meio de ANOVA de medidas repetidas

(3x2), considerando como fator intra sujeitos o tempo (antes, após as sessões experimentais e no follow-up de 30 dias) e inter sujeitos, o grupo (grupo experimental e controle). Para as variáveis TUG, LMa e PEM, a ANOVA (3x2) foi realizada no estado “on” e “off” da medicação.

Para as análises pré e pós sessões, uma ANOVA (2 x11) foi realizada, considerando como fator grupo e tempo (baseline, 1ª, 2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 6ª, 7ª, 8ª, 9ª, 10ª sessões). Para essas análises, foi obtido um índice de variação do valor basal (baseline).

- **Índice de variação**= $X - Y$; onde a variável “x” representa o valor no final de cada sessão terapêutica e y, o valor da variável da sessão basal (antes de iniciar a 1ª sessão)

Nas análises do valor do PEM, LM, TUG e tarefa motora de membro superior ao longo das três diferentes avaliações foi feito uma normalização do valor de cada sessão (final da sessão) pelo valor da medida basal, de acordo com a fórmula abaixo descrita:

- **PEM normalizado**= X/Y ; onde a variável “x” representa o valor da variável no final de cada sessão terapêutica e a variável “y”, o valor da sessão basal (antes de iniciar a 1ª sessão).

Para observar a correlação das mudanças da excitabilidade cortical com as mudanças de mobilidade funcional, a variação entre as medidas de excitabilidade (LM e PEM) e a mobilidade funcional (TUG), a correlação de Pearson foi feita.

Quando necessário, para análises *post hoc* foram aplicados o teste t para amostras independentes (análise inter sujeitos) e teste t pareado (análise intra sujeitos). Teste de esfericidade de Mauchy’s foi usado e quando necessário foi feita a correção para a linha de Greenhouse-Geisser.

A força ou magnitude dos resultados foi determinada por meio do cálculo do tamanho do efeito (d). O “d” equivale à diferença entre médias dos grupos e pode ser pequeno (d=0,20), médio (d=0,50) e grande (d=0,80) segundo Cohen (1988).

Em todas as análises foi utilizado o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences* - SPSS Inc, Chicago IL, EUA) for Windows Seven, Versão 20.0, EUA e considerado como significativo, um valor de alfa de 5% (p<0,05).

6. RESULTADOS

Os resultados da presente pesquisa produziram dois artigos científicos originais:

- 6.1 Transcranial direct current stimulation associated with visual cued gait training in improvement of the functional mobility in Parkinson's Disease: a pilot randomized controlled trial** submetido ao NeuroRehabilitation and Neural Repair (quails A1 para Medicina 2 da CAPES) e é apresentado abaixo seguindo as normas de submissão do periódico.

Title: Transcranial direct current stimulation associated with visual cued gait training in improvement of the functional mobility in Parkinson's Disease: a pilot randomized controlled trail

Authors: Costa-Ribeiro, Adriana¹; Moura Filho, Alberto²; Baltar, Adriana¹; Maux, Ariadne¹; Bosford, Thamyras¹; Aoki, Yumi¹; Shirahige, Livia¹; Monte-Silva, Kátia¹.

Affiliations: ¹Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

²Kinesiology and Biomechanics Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

Running head: tDCS immediately before gait training with visual cues in Parkinson's disease

Contact information: Katia Monte-Silva; ¹Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Department of Physical Therapy. Av. Prof. Moraes Rego s/n 50670-900 Recife, Brazil, phone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491.

Number of figures and tables: 5

Number of pages: 26

Number of words: 4.095

Abstract: 240

Introduction: 704

Manuscript: 3.868

ABSTRACT

BACKGROUND: Transcranial direct current stimulation (tDCS) may be capable to increase the sensibility of the brain to therapy. Combining tDCS with cueing therapy are not established so far. Therefore, in this study, in order to obtain a more meaningful effect size on improving functional mobility in patients with Parkinson's disease (PD), tDCS was associated with the visual cueing gait training (CGT). **Methods:** A pilot double-blind controlled, randomized clinical trial was conducted with 22 patients with PD randomly assigned to the experimental and control group. The experimental group received 10 session of anodal tDCS on supplementary motor area followed by CGT, while control group received sham tDCS followed by CGT. Functional mobility was established as primary outcome and was assessed by 10-meter walk test, cadence, stride length, and Timed Up and Go test (TUG). Motor impairment, bradykinesia, balance and quality of life were analyzed as secondary outcomes. Minimal clinically important differences (MCID) were observed when assessing outcome data. **Results:** Both groups demonstrated similar gains in all evaluated outcome measures, except for the stride length. The number of participants who showed clinically relevant changes also was similar between groups. **Conclusion:** The gait training with visual cues provided many benefits to functional mobility, motor impairment, bradykinesia, balance and quality of life. The improvement of balance had not lasting effect. These finding suggest that tDCS did not potentiated the visual cued training in this sample of PD patients.

Key words: functional mobility; transcranial direct current stimulation; gait training; visual cues; Parkinson's disease

1. Introduction

Characterized by dragging the feet, increasingly shorter steps and significant reduction in velocity [1], gait impairment is one of the motor dysfunctions of Parkinson's Disease (PD) typically associated with disability and poor quality of life in people with mild to moderate PD [2]. Underactivation and overactivation in some brain areas have been related to parkinsonian gait. The hypoactivity of SMA in PD may be related to the difficulty in preparing instructions to move, accompanied by excessive activation in the lateral premotor cortex during movements. that may be an active compensation process[4] [5].

The overactivation of premotor cortex seems to be mechanism underlying the improvement of motor performance induced by cueing therapy [6]. Cueing, applied in the form of somatosensory, auditory and visual information, provides temporal or spatial stimuli to facilitate motor activity initiation and continuation. Several randomized clinical trials indicated the cueing therapy-induced improvements in walking speed, step length and step frequency in PD [7-10]. Indeed, a recent systematic review concluded that evidence available supports the efficacy of external cues for improving the gait parameters [11] 12. Application of cueing strategies to improve PD gait has also been recommended by physiotherapy guidelines [12], which provide specific information for physiotherapists involved in the management of PD.

Based on the cortical activity abnormalities, the application of non-invasive brain stimulation (NIBS), such as transcranial direct current stimulation (tDCS) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), has also shown positive clinical results in patients with PD [13-20]. These methods of brain stimulation are painless and might modulate cortical excitability to correct for abnormal cortical activity associated with PD [13, 15, 21-24]. Meta-analysis concluded there was a therapeutic effect of rTMS in motor performance in PD [17,

25]. Some studies have also reported positive results of tDCS on motor function in PD [18, 26-27].

Recently, considerable attention has been given to using of NIBS to help the brain to reach an optimal state of brain activity to facilitate subsequent training effects [30]. One possible hypothesis, then, is that the combination of NIBS with motor training might mutually maximize their individual effects [31]. However, few studies have yet been conducted to examine this possibility in PD [27, 32].

To our knowledge, the effects of combining NIBS with cueing therapy are not established so far. Therefore, here in order to obtain a more meaningful effect size on improving functional mobility in patients with PD, tDCS was combined with the gait training with visual cues. The aim of the present study was to investigate whether tDCS over SMA facilitates the effects of cued gait training in PD patients.

2. Methods

2.1 Study population

We carried out a pilot double-blind, randomized controlled trial with participants with PD according to the United Kingdom Parkinson Disease Brain Bank criteria in a Hoehn and Yahr stage of 1 to 3 (on medication), aged between 40 to 80 years with ability to walk without any physical assistance and no cognitive impairment according to Mini-Mental State Examination (MMSE) [33] in Brazil.

Patients were required to be on an optimal and regular medication regimen of Levodopa or other anti-parkinsonian drug (dosage of greater than or equal to 300 mg daily); and a time of 6 s or more to walk 10 m defined the patients who had slowing of gait. Exclusion criteria were: significant neurological, vestibular and visual disorders or psychiatric illness, alteration in the anti-parkinsonian drugs during or within 1 month before the experiment, history of epilepsy and cerebral aneurism and previous surgery involving metallic

implants and participation in physical therapy elsewhere. Patients were also excluded when presented freezing based on Freezing of Gait Questionnaire -item 3 (Giladi *et al.*, 2009), important dyskinesia which led to increased fall risk or inability to walk to 10 meters.

The study was conducted under a protocol approved by the local Research Ethics Committee and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients who agreed to participate gave their written informed consent prior to the experiment. This study was publicly registered (ClinicalTrials.gov: NCT 02250690).

2.2 Outcome Measures

All outcome measures were assessed at baseline, immediately after completing a 10-session training program (post), and 1-month follow-up. Though the ten treatment sessions, each patient was assessed at the same time of day in the 'on phase' (approximately 1 h after drug intake).

2.2.1 Primary outcome

The primary outcome of the study was the change in the functional mobility, assessed by the 10-meter walk test, the Timed Up and Go Test (TUG), means of cadence and stride length.

- i. 10-m walk test: The test consists of walking 10 meters [34]. For the test, the participants were asked to walk a 12-m walkway in floor level, but just a 10-m distance was marked on the floor. One meter before and one meter after were used to warm-up, for slowing down to a stop, then, just 10-meters were used for speed measurement. Instructions to walk as quickly as possible were provided to the patients. Gait speed (m/s) was calculated by dividing the distance by the time required to walk the 10 m. The mean value of the three

trials was considered for statistical analysis. The reliability and stability of the 10-m walk test has previously demonstrated [35]. We choose to convert the timed measure to complete 10-meters walk test to speed value because the walking speed is considered an universal most comparative outcome measure according to recent systematic review (TOMLINSON et al., 2013).

- ii. TUG: The task consisted of the subject to get up from an armless office chair, walk a distance of 3 meters, return and sit down comfortably on the chair again [36]. The participants were instructed to walk as quickly as possible, but without running. Before the test, one practice trial was offered to the participants to familiarize with the procedure. The mean value of the three trials was considered for statistical analysis. The task was measured in seconds by a stopwatch. TUG test has demonstrated high reliability in people with PD [37].
- iii. Cadence: Cadence represents the number of steps in the unit time (step frequency). The cadence (steps/min) of PD patients was determined by taking the mean of the 3 separate walking trials of 60 seconds each during habitual gait (TREW e EVERETT, 2005).
- iv. Stride length: Stride length is the measurement of the average distance (in meters) between two successive placements of the same foot [38]. Subjects walked on a 3-m walkway with reflective markers placed on the lateral malleoli of both feet. The gait was recorded by video camera (JVC Compact VHS Camcorder; Pinnacle Studio Software. version 8.4. USA), positioned three meters away from walkway. Stride length was determined in cm, by analyzing frame-by-frame video of walking (software Tracker) and marking the distance from the midpoint of the marker of one foot at the middle phase of the stride to the following contact of the same foot (middle phase) in the x-direction.

2.2.2 Secondary outcome

Secondary outcomes included changes in motor impairment: bradykinesia, balance and quality of life.

i. Motor impairment: To assess the motor impairment in PD, the Part III (motor examination) of Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) was used.

ii. Bradykinesia:

Bradykinesia was evaluated through the bradykinesia sub-scores of UPDRS (UPDRS-Brad) (sum of scores on items 23-26 e 31) and by an upper limb motor task (UL-MT). The bradykinesia in the arm and hand was measured by the time in seconds to perform the UL-MT ten times, which consists of the following sequence: (1) hand closing (squeezing a ball) and opening; (2) elbow flexion; (3) hand closing and opening; and (4) elbow extension. We chose this test because, according to Benninger (2010) [18], it is more sensitive for detecting changes than scores such as UPDRS and are independent from subjective assessment [18]. This is similar to a previously studied sequential task with elbow flexion and hand closure shown to correlate with bradykinesia (Benecke, Rothwell JC, Dick *et al.*, 1987).

iii. Balance: The Berg Balance Scale (BBS) was used as a measurement to detect changes in balance. The BBS consists of 14 activities of daily living which are each scored from 0 (worst) to 4 (best) performance in balance [39].

iv. Quality of life: Quality of life of PD patients was measured by the Parkinson's disease questionnaire-39 (PDQ-39). The PDQ-39 is an instrument that measures perceived health in terms of physical, mental and social health functions [40]. This scale contains 39 items

divided into eight domains: mobility (10 items); activities of daily living (6 items); emotional well-being (6 items); stigma (4 items); social support (3 items); cognition (4 items); communication (3 items) and bodily discomfort (3 items). The score ranges from 0 (no problem perceived) to 100 (lower quality of life perception related to health). In the present study, we analyzed only the mobility domain which contains 10 items related to the frequency with which patients experience difficulty in participating in activities around the family, attending sites in the community in which it resides, participating in tasks and leisure activities. The scale has demonstrated adequate internal consistency and test-retest reliability both in total and in the mobility domain [41].

Interviews were carried out with all participants for the collection of clinical and demographic data, including age, gender, the more affected side, the body mass index, the dosage of anti-parkinsonian drugs and the disease duration. The level of anxiety and depression were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) comprising of 14 items (ordinal scale) with responses from 0 (no impairment) to 3 (greater impairment), seven items related to anxiety and other seven to depression [42].

2.3 Minimal clinically important differences

Minimal clinically important differences (MCID) were defined as “the smallest differences in scores in the domain of interest, which patients perceive as beneficial, and which would mandate, in the absence of troublesome side effects and excessive costs, a change in the patient’s management” [43]. The MCID was determined for all of the investigated outcomes, except for the cadence, stride length, and UL-MT because no previous estimations were found in the literature.

The MCID value for the 10-m walk test was 0.19m/s [44]; for TUG, was 3.5 s [45]; for the UPDRS-Brad and UPDRS-III, were 5 points each [46]. The MCID values of 5 points and 2 points were adopted for BBS and PDQ-39 (mobility), respectively [44, 47].

2.4 Allocation, randomization and blinding

Subjects were randomly assigned into two groups, experimental and control groups. Randomization was performed by an independent investigator not involved in recruitment, intervention or data collection via random allocation number sequence generated by the site www.randomization.com. The allocation concealment was met by the use of opaque sealed envelopes.

Patients in experimental group received the active protocols of tDCS, while patients in control group received sham tDCS. After tDCS (active or sham), all subjects in both groups underwent a gait training associated with visual cues. This rehabilitation program was delivered in ten treatment sessions for 60 minutes over 4 weeks (three times per week). To control expectancy tDCS effects, the participants received no information about which group they were allocated. Also, the physiotherapists who conducted the gait training, and assessor were blinded to allocation group.

2.5 Transcranial direct current stimulation

The tDCS was administrated immediately before the gait training for 13 min according to previous related studies (MONTE-SILVA, KUO, HESSENTHALER *et al.*, 2013; NITSCHKE & PAULUS, 2001). Continuous direct current (2 mA) was applied by a saline-soaked pair of surface sponge electrodes (both with 35 cm²) and delivered by a stimulator (NeuroConn equipment – DC, Germany). Patients received only anodal or sham stimulation and the stimulating or “active” electrode was placed 2 cm anterior to the measured location of Cz (based on the international 10-20 system for EEG electrode placement). A similar location for SMA has been previously identified using TMS (Müri, Rosler e Hess, 1994); [48].

The cathode electrode was placed above the contralateral supraorbital area. For the sham tDCS, the electrode were placed in the same positions as for active stimulation, however the current was switched off automatically after 30 seconds (Gandiga et al. 2006). The electrodes were kept in scalp during the same time used in the active stimulation. In both sham and tDCS, the current was ramped up over 10 sec and similarly decreased.

Immediately after tDCS, un-blinded investigator performed a questionnaire to monitor for the occurrence of adverse effects [49].

2.6 Gait training with visual cues

Before initiation of the gait training with visual cues, verbal instructions was conducted aiming to improve the functional mobility. Visual cues have a greater effect on step amplitude and velocity and consisted of white stripes, 50 cm long and 5 cm wide placed perpendicularly along the 6.5-m walkway. The distance between stripes was calculated for each subject as 25% of the individual's height [50]. The stride-distances were increased in 10% every three sessions. Subjects were instructed to walk at a step length as indicated by stripes and physiotherapist instructions. According to the protocols of previous studies [7, 51], the training was elaborated in this text (see supplementary material). A seatbelt was used during the training to ensure the safety of participants, but any command was spoke during the gait performance to prevent dual-task. The training lasted 30 minutes per session, with intervals of two minutes every eight minutes of training.

2.7 Statistical analysis and data processing

Descriptive analyses were generated for all variables to present the demographic and clinical characteristics of the groups. Intergroup differences among baseline characteristics

were evaluated using an independent t test or χ^2 analysis. Because all data met the criterion of normality (Shapiro-Wilk test), a 2-way analysis of variance with repeated measures was used to determine differences of each outcome measure. The between-subjects factor was the group (control and experimental), and the within-subject factor was the time interval (baseline, post and follow up). When appropriate, post Hoc comparisons were carried out using t test for between-subject analysis and paired t-test for within-subject analysis.

The sphericity assumption was tested by Mauchly's Test of Sphericity. When this assumption was violated, a Greenhouse Geisser correction was applied. The chi-square test was used to compare between-group differences for the proportion of the participants who reached the MCID values.

The force or magnitude of the results was determined by calculating the effect size (d). It may be small ($d = 0.20$), *medium* ($d = 0.50$) and large ($d = 0.80$) according to Cohen (1988). In all analyzes, the statistical package SPSS (Statistical Package for Social Sciences - SPSS Inc. Chicago IL. USA) was used for Windows Seven, Version 20.0, USA. The statistical significance was set at $P < .05$.

3. Results

3.1 Participant characteristics and flow of the trial

For eligibility, 110 subjects with PD were screened, as shown in figure 1. Of those, 24 were assigned to either the experimental ($n=12$) or the control group ($n=12$), two participants (one in each group) were considered lost to follow-up leaving 22 participants who completed all the study procedures. These patients who withdrew from the trial were not included in the analysis. One patient dropped out the interventions because she had an adverse event (urgent surgery for gynecologic cancer) and the other patient had another adverse event (deep vein

thrombosis) which only was diagnosed and reported by caregiver after the end of tenth session program. The number of patients that withdrawals was lower than 10% of trial participants (two of twenty four patients), which represent a low risk of bias related to number of dropouts.

At baseline, no significant between-group differences were found regarding the demographic and clinical characteristics (table 1). No adverse events were reported by any of the participants.

INSERT FIGURE 1

INSERT TABLE 1

3.2 Outcome measures

The descriptive data for all outcome measures before and after the interventions and at the 1-month follow-up for both groups are presented at the table 2. The within and between – group differences are provided at the table 3. Considering as factor the TIME (baseline, post and follow up), ANOVA (3x2) revealed a significant difference for: 10-m walk test ($F=13.54$; $p=.000$; power= .991), cadence ($F=7.38$; $p=.003$; power= .885), UPDRS- III ($F=40.99$; $p=.000$; power= 1.000), brad-UPDRS ($F=35.03$; $p=.000$; power= 1.000), UL-MT ($F=33.94$; $p=.000$; power=1.000), BBS ($F=11.86$; $p=.000$; power= .991) e PDQ-39 ($F=11.02$; $p=.000$; power= .986). There was no significant change for stride length ($F= 2.47$; $p=.113$; power= .438) and for TUG test ($F=2.21$; $p=.123$; power = .424). For all outcome measures, no significant differences were found for factor GROUP (control group vs. experimental group) ($0.001 \leq F \leq 1.53$; $0.230 \leq p \leq 0.979$; $0.05 \leq \text{power} \leq 0.125$), and for interaction between TIME vs GROUP ($0.054 \leq F \leq 1.305$; $.236 \leq p \leq .976$; $.053 \leq \text{power} \leq .570$), indicating that both groups demonstrated similar behaviors over time. See Table 2 in the supplementary material for

complete ANOVA results. The difference between averages (power or effect magnitude) was small ($d=0.2$) in terms of standard deviations.

In relation to the gait velocity and TUG (primary outcomes), both groups achieved improvements when compared to baseline; these gains, however, were maintained during 1-month follow-up only for the patients in the experimental group.

Figure 2 shows the percentage of participants in each group who reached the MCID values for all the evaluated outcomes. The number of participants who showed clinically relevant changes was similar between groups ($p \geq 0.05$).

INSERT TABLE 2

INSERT TABLE 3

INSERT FIGURE 2

4. Discussion

To the best of our knowledge, this was the first double-blind randomized controlled clinical trial to investigate the effects of the addition of tDCS to cueing gait training on functional mobility, motor impairment, balance, bradykinesia and quality of life in outpatient Parkinson's disease subjects. Our results showed that the effect magnitude of the gait training with visual cues on any of these outcomes was not influenced by tDCS. However, on functional mobility, brain stimulation may suggest to prolong the positive effect of motor training.

Meta-analyses have pointed out non-invasive brain stimulation, rTMS as a promising tool in the management of motor dysfunctions in patients with PD [17, 25]. Similar therapeutic potential of tDCS on bradykinesia and potentially on gait has been found [18, 26]. Given the positive results on gait the cueing- and tDCS- isolated therapy, we hypothesized that their combination might mutually maximize their individual effects. However, in regards

the magnitude of the effect, we found no additional benefit of tDCS over and above cueing gait training alone. Compared to baseline, both groups experienced similar improvement in functional mobility, motor impairment, bradykinesia, balance and quality of life, and no differences were observed between the groups. By contrast, recently, Kaski and coworkers (2014) with a pilot controlled trial with intra-groups crossover (n= 16) found significant benefit of combining anodal tDCS (2mA) of 15 minutes over primary motor cortex (M1) and physical training for gait velocity and balance in PD patients. They showed a percentage increase in gait velocity and balance that was greater than with physical training alone [57]. In conclusion, the authors suggest that clinical rehabilitation of gait in PD patients could be combined with tDCS to enhance the effects of therapy. Similarly, Yang et al. (2013) with a clinical trial have observed that high-frequency rTMS, which induces excitatory effects on cortical excitability similar to anodal tDCS, followed by treadmill training, improved walking speed and the TUG test in individuals with PD. Contrary to the Kaski's and Yang's results, our findings suggested that tDCS does not augment the magnitude of effects of the motor therapy on functional mobility, balance or bradykinesia.

Variation in stimulation area among studies is a potential factor to explain the differences observed in the results. There are much more convincing data regarding positive effects on motor sign of patients with PD induced by stimulations on motor and pre motor areas (see reviews of [17] [58]).

Further studies investigating site-dependent effect of tDCS are needed to evaluate this assumption. Indeed, in former study [59] in healthy subjects, by contrast, the application of 20-min with a current of 0.75mA (current density = $0.07\text{mA}/\text{cm}^2$) anodal tDCS over SMA (n=48) during a visuomotor pinch force task showed an enhanced visuomotor performance. In individuals with PD, the supplementary motor area's deficit related to automatic movement did not activate the basal ganglia (MORRIS, 2000); for this reason we decided to induce

excitatory stimulation on SMA with intend to provide planning of self-initiated or externally generated movements especially before visual cues and to bypass the deficits generated by the poor activation of basal ganglia.

The patients of both groups showed a decrease in TUG time through of the sessions in time analysis, but only the tDCS group reached a significant decrease after fourth session; because of this, we can consider that a motor learning was stabilized. This finding may suggest that pre motor cortex activation (intact area in PD), responsible for learning of new skills, may be occur with the cued training only until baseline to fourth session of cued gait program; after that, the SMA (automatic movements) may been activated after fourth session, since that SMA turns active during performance of old skillful activities like sit-stand-walk-sit which represent movement patterns that were trained 24 times in the end of fourth session with these studied patients. As the SMA is responsible for activate the basal ganglia providing self selected movement and internal guided movement, we suggest that feedforward mechanisms may have been activated to lead a basal ganglia/ supplementary motor area circuit activation.

Corroborating previous date [7, 9, 52], the use of external cued gait training improved functional mobility, as observed in our study. Compared with baseline conditions, the gait training with visual cues elicited positive change in 3 measurements of the primary outcome (functional mobility), gait velocity (10-m walk test), cadence and TUG. However, in contrast to the conclusion of Spaulding' meta-analysis (2013) which outcome was gait parameters with 718 PD patients from 52 articles between 54.0 to 74.9 years-old, visual cueing did not significantly improved stride length in our study. This discrepancy of results might be due to the different visual cued type (adapted glasses, light flashes or lines on the floor) of the studies or to the different stimulus intensities used among studies. It has been well-established that an adequate gait speed is requiring for the functional daily activities. Therefore, improve

the velocity might be the most important positive outcome of gait rehabilitation [53]. As the most of studies examining the visual cues showed improvement of gait velocity [7, 38, 54], thus, it would be appropriate to consider using visual cueing gait training to rehabilitation program of patients with PD.

The reason for the cueing therapy improves motor performance in Parkinson's disease has not yet been fully elucidated. It has well-established that the medial system, including the SMA and basal ganglia, support the generation of intent-based action framework and internal reference of a person. The lateral system, including pre-motor and parietal cortex and cerebellum, is activated to produce driven movement through the presence of specific objects or stimuli from the external environment [55]. Previous studies suggested that PD subjects have particular difficulty with the internal regulation of movement, probably because the underactivity of SMA. This abnormal SMA activity is compensated by overactivity in lateral premotor areas normally activated in externally generated tasks [4, 56]. Researchers propose that the external cues, involving an alternative motor control pathways in the regulation of gait, enabling the SMA fault to be bypassed [4, 38, 54]. This might explain the reason for the improvement in gait performance observed in our study when cues were given to guide movements in both groups.

The lack of response of association of tDCS with external cued gait in our study, could be due the area activated by cueing therapy (lateral premotor cortex) to be different to the area activated by tDCS (SMA); possibly an absence integration of internally and externally guidance circuits avoiding, therefore, the combined expected effect. In line with this hypothesis, another study, which used an externally guided task, also failed to show after-effects of repetitive TMS over the SMA on the performance of a tapping task [60].

It is important to note that although of the observed differences between the two treatments did not exist, the improvements observed for velocity and UPDRS scores were at

levels considered to be of clinical importance. To clarify the short and long term benefit of tDCS associated cued gait training, additional, large, double-blind randomized trials with a follow-up of at least 12 months are needed to assess the impact of this associated treatment on the complex and individualized presentation of complaints, lifestyle and personal interests of a PD patients.

In the present study, the benefits points included the maintenance of cueing effects that were for up to four weeks. Besides, either tDCS treatment or the cueing therapy were widely accepted and well tolerated by the patients, ranging from Hoehn and Yahr stages I to III, without experiencing any adverse effects and all completed the entire experiment, except two patients both due by external event (illness/ comorbidities), one patient by deep vein thrombosis whose diagnose only was concluded after the patient has completed the ten session program, though during the gait training he made a complaint about fatigue episodes and edema of lower limbs; besides, he had two absences at not consecutive sessions due high temperature symptoms and asthenia. Another patient justified the necessary urgent gynecologic surgery intervention after three cued gait sessions. When explicitly asked about whether the received stimulation was sham or active, none of the patients could tell correctly the stimulation type received. This caution was taken to certify about the real blinding of the present study.

The expected skin and central adverse effects of tDCS in this study included only itching and light headache that were absence after stimulation be concluded. These symptoms are expected and probably associated to tDCS application (Brunoni et al, 2012). Some patients related sleepiness sensation during the tDCS application, but they proper associated definitively this effect to the time duration at rest without mental or motor activities.

Subjects reports of the patients also suggest the additional benefits of cued gait training effects-induced by tDCS. As an important determinant of the outcome measured in

trials, we asked about participant's compliance about the intervention protocol. The patients were asked about personal improvement perception and as that improves represented in terms of health-related quality of life. In relation to the subjective assessments, the following reports were registered in the experimental group: (i) one patient related that it becomes most facilitate get in the bus and for this reason; she could go alone to the physical therapy; (ii) another patient related that she was became able to crouch down during daily activities; (iii) another patient (man) related to achieve dry the dishes making rotational movements with arms because they achieve more movement amplitude of upper limb after the intervention session.

No significant benefit of tDCS with cued gait training on the mobility domain of Parkinson's disease Questionnaire - PDQ-39 was noted which is surprising in compared with significant improvements seen in UPDRS scores. We chose this domain because mobility limitations are related as an important consideration for optimizing quality of life for individuals with PD (ELLIS et al., 2011). The patients were encouraged to answer the questionnaire by themselves specifically in 10 questions related to independence into and out doors. We perceived wide range of discrepant answers at different moments of evaluations which characterized this scale as a low sensitive tool for measure the global patient perception about related health quality of life. The difference between groups was of -3.00(-9.03 to 3.03) in follow-up related to baseline that was considered of small effect size.

The H&Y stage-4 and 5 patients were excluded from the present study. In these stages, patients usually present wide range of disabilities that unable the gait and most of the PD patients are confined to wheel chair. The high cognitive impairment, often seen on these stages made them unable or with severe difficulty to answer the questionnaire of PDQ-39 and others tools used in this study.

Further research of the long-term duration of cueing effectiveness is required to determine the length of time that a cue will remain useful to a PD patient and evaluate the sustainability of cueing interventions. Further studies are needed to analyze the bypassing mechanism used to improve the motor output and to study the organization of motor cortex after cued training sessions.

The present study has some limitations. First, this research lacks the power to establish conclusive results regarding the combination of cued gait training and tDCS aimed to improve gait in patients with PD because the relatively small sample size. Second, we examined patients just with mild PD and only during “on” medication phase.

In conclusion, we may suggest that the cueing training provided many benefits to the functional mobility, motor impairment, bradykinesia, balance, quality of life in PD patients. However, these effects are not influenced by tDCS.

5. Declaration of interest

The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

6. Acknowledgements

The authors thank the participants and the Applied Neuroscience Laboratory research team.

7. References

- [1] Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2002;17(6):1148-60.
- [2] Muslimović D. Cognitive sequelae of Parkinson's disease: nature, course, risk factors and functional impact 2009.

- [3] Debaere F, Wenderoth N, Sunaert S, Van Hecke P, Swinnen SP. Internal vs external generation of movements: differential neural pathways involved in bimanual coordination performed in the presence or absence of augmented visual feedback. *Neuroimage*. 2003;19(3):764-76.
- [4] Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(11):2131-46.
- [5] Samuel M, Ceballos-Baumann A, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham R, et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain*. 1997;120(6):963-76.
- [6] Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: a rehabilitation perspective. *Movement Disorders*. 2008;23(S2):S475-S81.
- [7] Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(2):134-40.
- [8] Lee SJ, Yoo JY, Ryu JS, Park HK, Chung SJ. The effects of visual and auditory cues on freezing of gait in patients with Parkinson disease. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2012;91(1):2-11.
- [9] Galletly R, Brauer SG. Does the type of concurrent task affect preferred and cued gait in people with Parkinson's disease? *Australian Journal of Physiotherapy*. 2005;51(3):175-80.
- [10] Lim I, Van Wegen E, Jones D, Rochester L, Nieuwboer A, Willems A-M, et al. Does cueing training improve physical activity in patients with Parkinson's disease? *Neurorehabilitation and neural repair*. 2010;24(5):469-77.
- [11] Rocha PA, Porfírio GM, Ferraz HB, Trevisani VF. Effects of external cues on gait parameters of Parkinson's disease patients: A systematic review. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2014;124:127-34.
- [12] Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Movement Disorders*. 2007;22(4):451-60.
- [13] Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2000;178(2):91-4.
- [14] Khedr EM, Farweez H, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology*. 2003;10(5):567-72.
- [15] Lefaucheur J-P, Drouot X, Von Raison F, Ménard-Lefaucheur I, Cesaro P, Nguyen J-P. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*. 2004;115(11):2530-41.
- [16] Khedr E, Galal O, Said A, Abd-elsameea M, Rothwell J. Lack of post-exercise depression of corticospinal excitability in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2007;14(7):793-6.
- [17] Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function—systematic review of controlled clinical trials. *Movement Disorders*. 2009;24(3):357-63.
- [18] Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(10):1105-11.
- [19] Flöel A, Rösler N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C. Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2008;20(8):1415-22.

- [20] Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen L, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*. 2012;123(5):858-82.
- [21] Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: Subanalysis of double-blind sham-controlled study. *Journal of the neurological sciences*. 2009;287(1):143-6.
- [22] Grüner U, Eggers C, Ameli M, Sarfeld A-S, Fink GR, Nowak DA. 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: effects on bradykinesia of arm and hand. *Journal of neural transmission*. 2010;117(2):207-16.
- [23] Boylan L, Pullman S, Lisanby S, Spicknall K, Sackeim H. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*. 2001;112(2):259-64.
- [24] Vacherot F, Attarian S, Vaugoyeau M, Azulay JP. A motor cortex excitability and gait analysis on Parkinsonian patients. *Movement Disorders*. 2010;25(16):2747-55.
- [25] Fregni F, Simon D, Wu A, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(12):1614-23.
- [26] Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2006;21(10):1693-702.
- [27] Kaski D, Allum J, Bronstein A, Dominguez R. Applying anodal tDCS during tango dancing in a patient with Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 2014;568:39-43.
- [28] Nitsche M, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. 2000;527(3):633-9.
- [29] Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-901.
- [30] Schabrun SM, Chipchase LS. Priming the brain to learn: The future of therapy? *Manual therapy*. 2012;17(2):184-6.
- [31] Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2009;6:8.
- [32] Yang Y-R, Tseng C-Y, Chiou S-Y, Liao K-K, Cheng S-J, Lai K-L, et al. Combination of rTMS and Treadmill Training Modulates Corticomotor Inhibition and Improves Walking in Parkinson Disease A Randomized Trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2013;27(1):79-86.
- [33] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
- [34] Lim L, Van Wegen E, De Goede C, Jones D, Rochester L, Hetherington V, et al. Measuring gait and gait-related activities in Parkinson's patients own home environment: a reliability, responsiveness and feasibility study. *Parkinsonism & related disorders*. 2005;11(1):19-24.
- [35] Schenkman M, Cutson TM, Kuchibhatla M, Chandler J, Pieper C. Reliability of impairment and physical performance measures for persons with Parkinson's disease. *Physical therapy*. 1997;77(1):19-27.
- [36] Podsiadlo D, Richardson S. The timed" Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American geriatrics Society*. 1991;39(2):142-8.
- [37] Morris S, Morris ME, Iansek R. Reliability of measurements obtained with the Timed "Up & Go" test in people with Parkinson disease. *Physical therapy*. 2001;81(2):810-8.
- [38] Morris ME, Iansek R. Characteristics of motor disturbance in Parkinson's disease and strategies for movement rehabilitation. *Human Movement Science*. 1996;15(5):649-69.

- [39] Miyamoto S, Lombardi Junior I, Berg K, Ramos L, Natour J. Brazilian version of the Berg balance scale. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2004;37(9):1411-21.
- [40] Muslimović D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(23):2241-7.
- [41] JENKINSON C, Fitzpatrick R, Peto V, GREENHALL R, HYMAN N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age and Ageing*. 1997;26(5):353-7.
- [42] Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Herlofson K, Alves G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2008;23(10):1420-7.
- [43] Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Controlled clinical trials*. 1989;10(4):407-15.
- [44] Steffen T, Seney M. Test-retest reliability and minimal detectable change on balance and ambulation tests, the 36-item short-form health survey, and the unified Parkinson disease rating scale in people with parkinsonism. *Physical therapy*. 2008;88(6):733-46.
- [45] Huang S-L, Hsieh C-L, Wu R-M, Tai C-H, Lin C-H, Lu W-S. Minimal detectable change of the Timed "Up & Go" Test and the Dynamic Gait Index in people with Parkinson disease. *Physical therapy*. 2011;91(1):114-21.
- [46] Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Archives of neurology*. 2010;67(1):64-70.
- [47] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. Determining minimally important differences for the PDQ-39 Parkinson's disease questionnaire. *Age and Ageing*. 2001;30(4):299-302.
- [48] Hayduk-Costa G, Drummond NM, Carlsen AN. Anodal tDCS over SMA decreases the probability of withholding an anticipated action. *Behavioural brain research*. 2013;257:208-14.
- [49] Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(08):1133-45.
- [50] Jiang Y, Norman KE. Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. *Clinical rehabilitation*. 2006;20(1):36-45.
- [51] Brauer SG, Woollacott MH, Lamont R, Clewett S, O'Sullivan J, Silburn P, et al. Single and dual task gait training in people with Parkinson's Disease: A protocol for a randomised controlled trial. *BMC neurology*. 2011;11(1):90.
- [52] Mak MK, Hui-Chan CW. Cued task-specific training is better than exercise in improving sit-to-stand in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Movement Disorders*. 2008;23(4):501-9.
- [53] Spaulding SJ, Barber B, Colby M, Cormack B, Mick T, Jenkins ME. Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013;94(3):562-70.
- [54] Lewis GN, Byblow WD, Walt SE. Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain*. 2000;123(10):2077-90.
- [55] Nieuwboer A, Rochester L, Müncks L, Swinnen SP. Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15:S53-S8.
- [56] Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y, Honda M, Shibasaki H. Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 1999;45(3):329-36.

- [57] Kaski D, Dominguez R, Allum J, Islam A, Bronstein A. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. *Clinical rehabilitation*. 2014;0269215514534277.
- [58] Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014.
- [59] Vollmann H, Conde V, Sewerin S, Taubert M, Sehm B, Witte OW, et al. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over supplementary motor area (SMA) but not pre-SMA promotes short-term visuomotor learning. *Brain stimulation*. 2013;6(2):101-7.
- [60] Del Olmo MF, Cheeran B, Koch G, Rothwell JC. Role of the cerebellum in externally paced rhythmic finger movements. *Journal of neurophysiology*. 2007;98(1):145-52.

- [61] Trew M, Everett T. *Human Movement: An Introductory Text*. 5th Edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005.
- [62] Benecke R, Rothwell JC, Dick JPR, et al. Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1987;110:361e79.
- [63] Muri RM, Rosler KM, Hess CW. Influence of transcranial magnetic stimulation on the execution of memorized sequences of saccades in man. *Exp Brain Res* 1994;101:521-4.

TABLES

Table 1- Sample characteristics.

	Experimental Group (n=11)	Control Group (n=11)	p-value
Sex			
Male, n (%)	8 (72.7)	7 (63.6)	1.000 ^f
Age. Years, (Mean ± SD)	61.1 ± 9.1	62.0 ± 16.7	0.808 ^m
Disease Duration, years (Mean ± SD)	6.1 ± 3.8	6.3 ± 3.7	0.750 ^m
LED, mg/d (Mean ± SD)	740.9 ± 924.3	890.9 ± 836.0	0.694 ^t
Body Mass Index, kg/m² (Mean ± SD)	26.2 ± 4.5	26.0 ± 3.6	0.875 ^m
HY between 1 and 3 n (%)			
Stage 1 , n (%)	1 (9.0)	1 (9.0)	0.979 ^x
Stage 1.5, n (%)	1 (9.0)	1 (9.0)	
Stage 2 , n (%)	3 (27.0)	3 (27.0)	
Stage 2.5, n (%)	1 (9.0)	2 (18.0)	
Stage 3 , n (%)	5 (45.0)	4 (36.0)	
MMSE	26.4 ± 3.0	25.7 ± 4.9	0.687 ^t
Depression (HADS)			
Yes, n (%)	4 (36.3)	5 (45.4)	1.000 ^f

Note: Values are presented as Mean ± SE.

Abbreviation: HY: Hoehn & Yahr Modifying Staging scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MMSE: Mini Mental State Examination; LED: Levodopa equivalent dosage (mg/day)

^x: Chi-Square Pearson Test; ^t:Independent sample Test; ^f:Fischer Exact test.

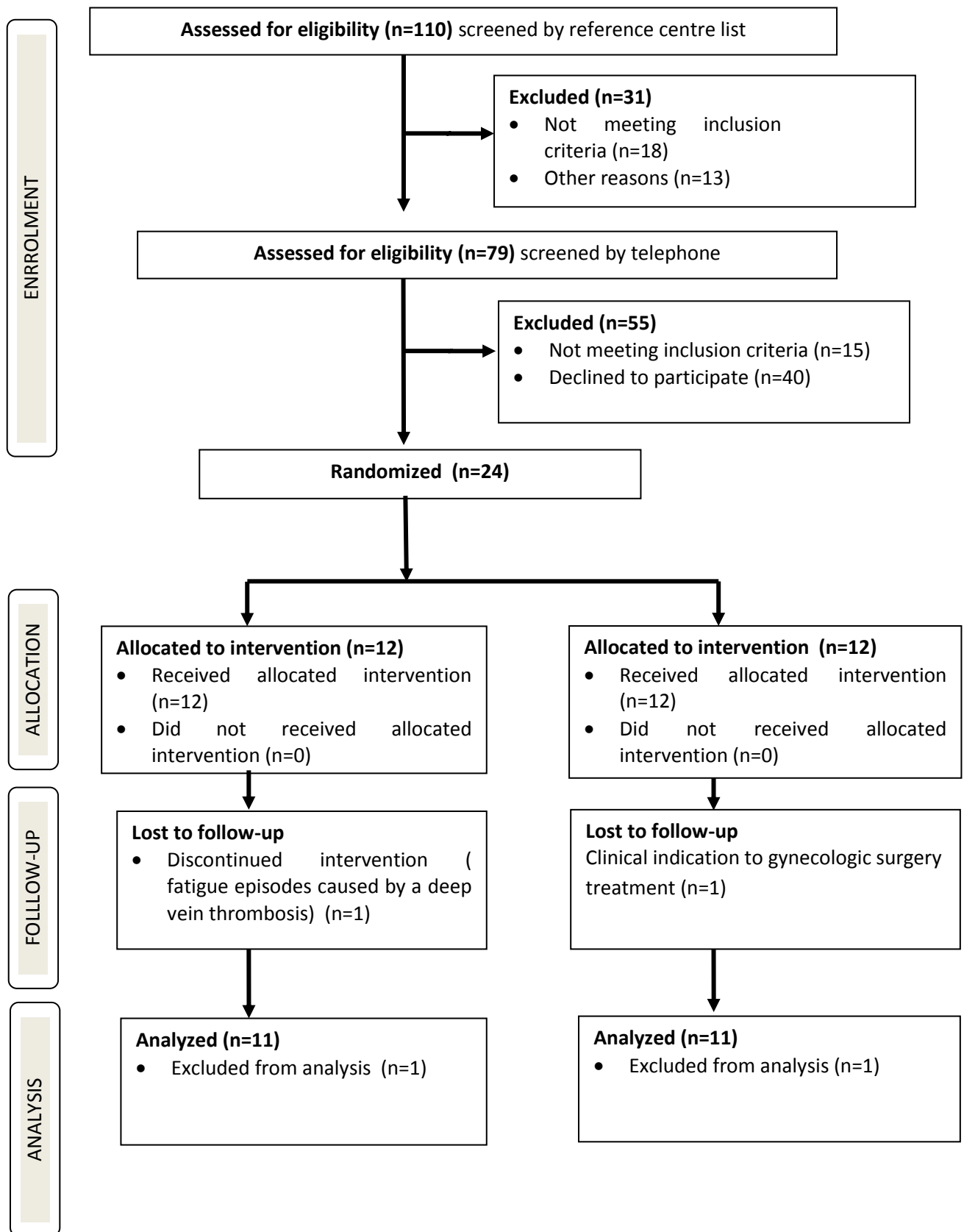


Figure 1. Flow diagram of the trial.

Table 2 - Outcomes measured before (baseline), after (post intervention), and 1-month after the intervention (1-month-follow-up) in the experimental and control groups.

	Experimental Group (n= 11)			Control Group (n= 11)		
	Baseline	Post intervention	1-month- follow-up	Baseline	Post intervention	1-month- follow-up
Primary Outcome (Functional Mobility)						
Velocity (m/sec)	1.39±0.3	1.60±0.3*	1.5±0.3*	1.38±0.3	1.60±0.2*	1.52±0.3
Cadence (step/min)	113.0±15.8	124.7±11.9*	122.3±13.2	114.3 ± 16.2	121.3±15.9*	121.3±15.8
Stride length (cm)	106.8±14.7	115.1±8.0	111.3±26.8	99.9 ± 13.0	109.7±16.3	104.4± 13.9
TUG (sec)	12.5±5.0	10.2±5.4*	10.7±5.1*	12.0 ± 5.5	9.0±2.2*	12.7±11.5
Secondary Outcome						
UPDRS-III (0 a 56)	19.0±4.9	10.7±5.5*	11.0±5.0*	17.6±5.1	7.9±2.4*	11.0±5.8*
UPDRS-Brad (0 a 20)	9.5±2.0	4.9±2.1*	5.3± 2.7*	8.6±2.0	4.4±1.2*	5.8±3.0*
UL-MT(sec)	58.1±36.7	36.5±26.4*	39.2± 15.0*	42.5±15.9	25.7± 7.8*	32.0± 9.9*
BBS (0-56)	51.2±4.0	54.1±2.8*	52.6±3.5	49.9±3.9	55.0±1.4*	52.5±4.7
PDQ-39- M (0-40)	11.3±12.4	7.6±10.9*	7.6±7.4	13.5±11.0	5.6±6.1*	6.7±8.2*

Note: Values are presented as Mean ± SD.

Abbreviations: TUG: Timed Up and Go Test; Brad: Bradykinesia; UPDRS: United Parkinson's Disease Rated Scale; PDQ-39-M: Parkinson's Disease Questionnaire-39, mobility; BBS: Berg Balance Scale; UL-MT: Upper limb motor task. Values in parentheses are minimum and maximum score.

* Within group: $P \leq .05$, when compared with baseline.

Table 3- Differences within groups (Mean±SD) and between groups (mean; 95% confidence interval)

	Differences Within Groups				Differences Between Groups	
	Postintervention minus Baseline		Follow-up minus Baseline		Postintervention minus Baseline	Follow-up minus Baseline
	Cont	Exp	Cont	Exp	Exp Minus Con	Exp Minus Con
Primary Outcomes						
Velocity	0.22±0.1	0.21±0.1	0.14±0.3	0.12±0.2	0.02 (-1.12 to 0.15)	0.03(-0.16 to 0.22)
Cadence	7.05±9.9	11.66±12.0	7.05±10.9	9.33±17.9	-4.61(-14.42 to 5.20)	-2.27(-15.50 to 10.96)
Stride length	5.30±11.2	8.33±10.5	2.42±11.9	4.47±14.4	1.39(-14.66 to 17.44)	-0.03(-19.04 to 18.97)
TUG Test	-3.08±4.2	-2.3±1.8	0.63±10.6	-1.8±2.9	-0.78(-3.63 to 2.06)	2.47(-4.39 to 9.33)
Secondary Outcomes						
UPDRS-III	-9.64±4.8	-8.27±3.4	-6.55±7.7	8.00±2.2	-1.36 (-5.07 to 2.34)	1.45(-3.61 to 6.52)
UPDRS-Brad	-4.18±2.1	-4.55±1.7	-2.73±3.7	-4.18±2.2	0.36 (-1.33 to 2.06)	1.45 (-1.23 to 4.14)
UL-MT	-16.83±9.9	-21.6±15.0	-10.49±10.9	-18.9±17.0	4.76(-6.54 - to 16.07)	8.42 (-4.25 to 21.08)
BBS	5.09±3.4	2.91±2.3	2.55±6.1	1.36±3.0	2.18 (-0.43 to 4.79)	1.18 (-3.07 to 5.43)
PDQ-39-M	-7.91±7.1	-3.64±5.0	-6.73±6.1	-3.73±7.4	-4.27 (-9.75 to 1.20)	-3.00 (-9.03 to 3.03)

Abbreviation: Exp: experimental group; Cont: control group; TUG: Timed Up and Go Test; Brad: Bradykinesia; UPDRS: United Parkinson's Disease Rated Scale; PDQ-39-M: Parkinson's Disease Questionnaire-39, mobility; BBS: Berg Balance Scale; UL-MT: Upper limb motor task.

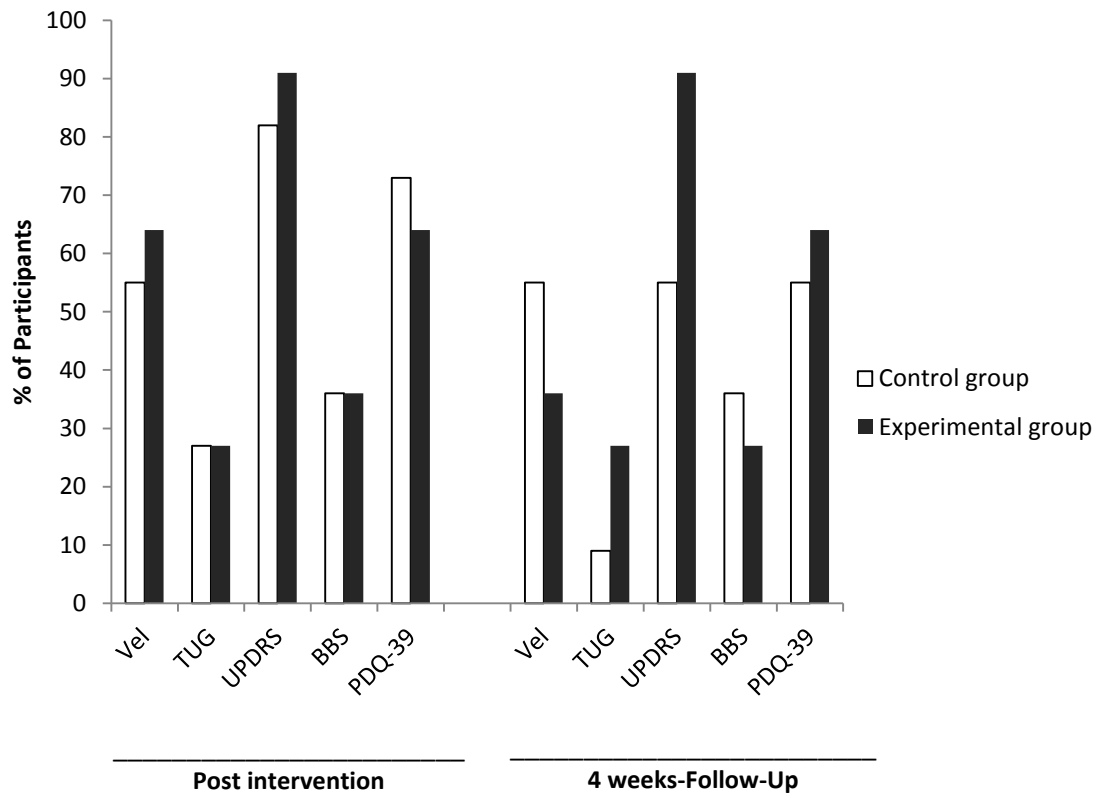


Figure 2- Percentage of participants in each group who reached the MCID values for all the evaluated outcomes.

Abbreviation: Vel: gait velocity; TUG: Timed Up and Go test; UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale; BBS: Berg Balance Scale; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire-39.

Supplementary material:**Table 1-** Protocol for gait training by visual cues and verbal instructions.

	Protocol for gait training by visual cues	Progression
01	Straight line walking for know the environment (6 routes)*	-----
02	Walk by equally spaced transverse lines, under the command: "Putting the foot forward of successive white lines"	Progress 20% throughout the sessions according the patient's performance and regarding the patient's height*
03	Straight line walking transposing 1 obstacle every 2 meter *	Progress of 2 horizontal obstacles for 3 vertical obstacles *
04	Gait initiation and termination under the alternated commands : "stop and go" *	-----
05	Walk altering the speed under the command: Run (2 meters) and walk slowly (2 meters)	Progress with fast instructions, after 1 meter of displacement
06	Walk swinging your arms	Increase the amplitude of arms swinging
07	Walking with foot plantar flexion under the command: "Walk on tiptoe forward in free speed and cadence"#	-----
08	Sideways stepping under the command: walk sideways without crossing your feet	_____
09	Walking with foot dorsiflexion under the command: "Step on the heels and lift your toes " forward in free speed and cadence" #	_____
10	Backwards stepping with free speed and cadence #	_____

Caption: *Brauer et al. BMC Neurology (2011); #Nieuwboer et al. Movement Disorders (2007).

*The progress was only done after 3 sessions and were requested when the patients showed better performance in the previous session.

Table 2- Results of statistical repeated measures ANOVAs (2x3 factors).

	F	p	Power	df
Velocity				
TIME	7.931	0.000	0.991	1.685
GROUP	0.001	0.979	0.050	1
TIME x GROUP	0.054	0.923	0.57	1.685
Cadence				
TIME	7.380	0.003	0.885	1.692
GROUP	0.036	0.852	0.054	1
TIME x GROUP	0.377	0.654	0.102	1.692
Stride length				
TIME	2.472	0.110	0.427	1.916
GROUP	0.674	0.431	0.116	1
TIME x GROUP	0.021	0.976	0.053	1.916
TUG-Test				
TIME	2.206	0.123	0.424	2
GROUP	0.001	0.975	0.050	1
TIME x GROUP	.802	0.455	0.177	2
UPDRS-III				
TIME	40.99	0.000	1.000	1.769
GROUP	0.698	0.413	0.125	1
TIME x GROUP	.899	0.405	0.184	1.769
UPDRS-Brad				
TIME	35.030	0.000	1.000	1.621
GROUP	0.183	0.673	0.069	1
TIME x GROUP	.947	0.381	0.185	1.621
Motor task – Upper limb				
TIME	33.937	0.000	1.000	2
GROUP	1.530	0.230	0.218	1
TIME x GROUP	1.498	0.236	0.300	2
BBS				
TIME	11.86	0.000	0.991	2
GROUP	0.17	0.899	0.052	1
TIME x GROUP	0.884	0.421	0.192	2
PDQ-39 (mobility)				
TIME	11.16	0.000	0.98	2
GROUP	0.004	0.950	0.050	1
TIME x GROUP	1.305	0.282	0.264	1.965

Abbreviations: TUG-Test: Timed Up and Go test; UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rated Scale; UPDRS-Brad: Unified Parkinson's Disease Rated Scale, subscale Bradykinesia; BBS: Berg Balance Scale; PDQ-39: Parkinson's disease Questionnaire.

6.2 “Dopamine-dependent effects of the combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson’s Disease” que será submetido ao periódico: European Journal of Neuroscience (qualis A2 para Medicina II da CAPES) e é apresentado abaixo seguindo essas respectivas normas.

Dopamine-dependent effects of the combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson’s Disease

¹Costa-Ribeiro, Adriana; ²Marques, Déborah; ²Carneiro, Maíra; ²Monte-Silva, Kátia

¹ Department of Physical Therapy, Universidade Federal da Paraíba - UFPB, Paraíba, Brazil

² Department of Physical Therapy, Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Pernambuco, Brazil

ABSTRACT

Background: transcranial direct current stimulation (tDCS) has been employed to enhance the sensitivity of the brain to physical therapy. However, few studies have been performed to examine this possibility in Parkinson Disease (PD). **Objective:** the aim of this study was to investigate the dopamine dependent-effect of combining tDCS with visual cued gait training on cortical excitability and functional mobility of individuals with PD, tracking these effects daily. **Design:** this study was a pilot, randomized, double-blind, controlled trial. **Patients:** twenty-two patients with PD in Hoehn & Yahr stages I to III were enrolled and randomly assigned to two groups. **Intervention:** we applied anodal tDCS over supplementary motor area (active in the experimental group and sham in the control group) associated with visual cued gait training during 10 sessions. **Measurements:** we evaluate functional mobility by the Timed UP and GO test (TUG), and cortical excitability by active motor threshold and motor evoked potential amplitudes with the patients in the "on and off" medication states. **Results:** in relation to the TUG test, both groups achieved improvements either "on" or "off" medication condition. However, for the patients in the experimental group, these gains were maintained during 1-month follow up. Also, in the experimental group, reductions of cortical excitability were observed at post-intervention (only for "on" phase) and at 1-month follow up (for "on" and "off" medication) when compared to baseline. **Limitations:** The reduced sample size is an important limitation of **Conclusions:** The present

findings point to that tDCS might prolong the positive effect induced by cued gait training on functional mobility.

Key words: transcranial direct current stimulation, cortical excitability, cued gait training, cortical excitability, functional mobility, Parkinson's disease.

1. Introduction

Parkinson Disease (PD) affected more than 1 in 100 people over the age of 75 years. In 2020, it is expected that more than 40 million people in the worldwide may have movement disorders secondary to PD (Morris, 2000). Gait hypokinesia, characterized by slowness of movement, is one of the main movement disorders of PD that, if not managed, can lead to considerable disability (Morris, 2000).

Transcranial direct current stimulation (tDCS) has provided to be an economical, simple to use, portable and safe therapeutic alternative for PD (Fregni et al., 2006; Benninger et al., 2010). tDCS refers to application of weak electrical currents (1-2mA) to the scalp, sufficient to produce changes in neuronal firing rates and a subsequent alteration in the cortical excitability. Depending on direct current polarity, the excitability increases or decreases. In the most settings, anodal tDCS increases and cathodal tDCS decreases the motor cortical excitability (Nitsche and Paulus, 2000).

Recently, tDCS has been employed to enhance the sensitivity of the brain to therapy. Priming the brain prior to traditional therapeutic interventions, such as constraint induced movement therapy (Bolognini et al., 2011) and virtual reality therapy (Viana et al., 2014), may result in improvement of clinical outcomes in stroke patients. However, few studies have yet been performed to examine this possibility in PD (Yang et al., 2013; Kaski et al., 2014).

Altogether, the data discussed above provide some encouraging information supporting the proposal that tDCS might optimize the effect of cued gait training. Application of cueing strategies to improve motor function in PD has been largely recommended by physiotherapy guidelines Keus et al. (2007). Cueing refers to the use of a temporal or spatial stimulus to regulate movement and is often delivered in the form of auditory or visual stimuli. Several randomized clinical trials indicated the cueing therapy-induced improvements in walking speed, step length and step frequency in PD (Rocha, Porfirio, Ferraz et al., 2014).

Beyond the obvious need for further clinical trials to corroborate the efficacy of combining tDCS with standard motor therapies, attention also must be directed in understanding the mechanisms underlying this positive interaction. This understanding is important to successful implementation of tDCS as adjuvant strategy to physical therapy and, in addition, can lead to important implications for optimizing neuro-rehabilitation.

These mechanisms are poorly understood so far. The basic idea is that tDCS might have a direct and/or indirect effect on the dopaminergic system in basal ganglia (Tanaka et al., 2013), providing, therefore, opportunities for physiotherapy. Another alternative could be related with the hypothetic beneficial to increase the excitability of the cortex prior to physiotherapy. In this scenario, enhancing cortical connectivity of the cortex prior to therapy might reinforce the long-term effects induced by motor practice and to be translated into greater clinical outcomes than can be achieved with traditional therapies alone (Schabrun and Chipchase, 2011). Although a trend toward a significant correlation between the enhancement of anodal tDCS-induced cortical excitability and motor function (Fregni *et al.*, 2006) convincing evidence to support these assumptions is lacking.

Finally, since that the use of levodopa modifies activity in the motor cortico–subcortical network and may thus significantly influence the effects of tDCS (Monte-Silva *et al.*, 2010), studies exploring whether the result of combining tDCS with other standard therapy is modified by the level of dopamine are yet necessary. Thus, in current study, we firstly investigated the effects of the combining tDCS with visual cued gait training on cortical excitability and functional mobility of individuals with Parkinson, tracking these effects daily during 10 sessions. We analyzed also whether this results are dependent on dopamine level. Lastly, we observed the correlation between changes in cortical excitability with motor improvement.

2. Methods

2.1. Design overview

A pilot double-blind, randomized controlled trial with participants with PD according to United Kingdom Parkinson Disease Brain Bank criteria was conducted.

2.2. Setting and Participants

All participants with PD met the following inclusion criteria: (i) Hoehn and Yahr stages I to III while “on” medication, (ii) aged between 40-80 years; (iii) ability to walk independently; (iv) stable medication usage with a total levodopa or anti-parkinsonian drug equivalent dose of ≥ 300 mg daily and (v) no cognitive impairment according to Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) in Brazil. The exclusion criteria were as follows: (i) history of other diseases such as epilepsy, cerebral aneurism, vestibular and visual disorders or psychiatric illness; (ii) unstable medication usage during 1 month before the experiment; (iii) use of metallic implant; (iv) inability to walk 10 meters; (v) severe freezing and dyskinesia; (vi) participation in physical therapy elsewhere.

The study was conducted under a protocol approved by the local Research Ethics Committee and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients who agreed to participate gave their written informed consent prior to the experiment. This study was publicly registered (ClinicalTrials.gov: NCT 02250690).

2.3. Randomization and Interventions

All participants with PD were selected through non-probability sampling, referred by a specialist from a referral center for movement disorders. Patients were randomly assigned into two groups, experimental and control groups. Randomization was performed by an independent investigator who was not involved in the recruitment, intervention or data collection via random allocation number sequence generated by the site www.randomization.com.

After randomization, the patients allocated into experimental group received active tDCS, while patients in control group received sham tDCS. All subjects in both groups underwent a gait training associated with visual cues immediately after the tDCS. The rehabilitation program was delivered along 10 sessions, three times per week, with a minimum interval of 48 hours between sessions.

For the active tDCS intervention, a continuous direct current of 2mA was applied during 13 minutes by saline-soaked surface sponge electrodes (surface 35 cm²) and delivered by a stimulator (NeuroConn equipment - DC, Germany). The anode electrode was placed 2 cm anterior to the vertex (Cz position, EEG 10/20 system), in the sagittal midline (Hayduk-Costa Drummond & Carlsen, 2013) over the hemisphere of the more affected side. The electrodes were oriented approximately parallel to the central sulcus and the eyebrow. The cathode electrode was placed above the contralateral supraorbital area. For the sham tDCS, the electrodes were placed in the same positions as for active stimulation, however the stimulator device was turned off

after 30 seconds with the electrodes kept in scalp during the same time used in the active stimulation. In both sham and active tDCS, the current density was 0.057 mA/cm² and a ramping period of 10s at the beginning and at the end of the stimulation was done to ensure a more comfortable sensation for the patients.

Patients were informed about possible adverse effects and immediately after the tDCS intervention, an un-blinded investigator performed a questionnaire to collect the occurrence of adverse effects (Brunoni et al., 2012).

After tDCS intervention, participants performed the gait training associated with visual cues during 30 minutes, being three blocks of eight minutes of training each with intervals of two minutes to rest between blocks. The training aimed to improve the functional mobility and used a walkway with white stripes placed perpendicularly along 6.5 meters, each stripe had 50 cm long and 5 cm wide. The distance between stripes was calculated for each subject as 40% of the individual's height (JIANG and NORMAN, 2006) and was increased every three sessions in 20%. The training followed protocols of previous studies (Brauer et al., 2011; Nieuwboer et al., 2007) with goals such as (i) walk in different directions and speeds; (ii) overcome obstacles and (iii) switch between walk, stop and walk again. Before the training, the subjects were instructed by a trained physiotherapist to walk at a step length as indicated by the stripes (see supplementary material) and a seatbelt was placed at the waist to ensure the safety of participants during the intervention.

The allocation concealment was met by the use of opaque envelopes ordered. The participants were enrolled for intervention by principal researcher, but they were assigned to interventions by an external researcher responsible also for generate the random allocation sequence.

The blinding of the intervention protocol was ensured by the inclusion of an assessor whose was blinded to the participant allocation. Assessments were always performed by the same physiotherapist to prevent the possible bias of training methods.

2.4. Outcomes and Follow-up

All outcome measures were assessed at baseline, immediately after completing a 10-session training (post), and 1-month follow-up.

To clinical assessment, each patient was assessed at the same time of day in the “off” phase (more than 12 h after the last anti-parkinsonian drug ingest, when the drug is minimal). In the clinical assessment, interviews were carried out with all participants for the collection of clinical and demographic data, included age, gender, the more affected side, the body mass index, the Levodopa equivalent dosage (Cervants-Arriaga et al., 2009), the disease duration and the Hoehn & Yahr stage. The level of anxiety and depression was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale Scale (HADS) comprising 14 items (ordinal scale) with responses from 0 (no impairment) to 3 (greater impairment), seven items related to anxiety and other seven to depression (Forsaa et al., 2008).

After cortical excitability evaluations, the patients were asked to intake the medications and when they were in the, “on” phase (approximately 1 h after drug intake), they were submitted to motor function evaluations. During the 10 therapeutic sessions, cortical excitability and motor function were evaluated before and after the treatment with the participants with PD only in the “on” phase.

The change in the cortical excitability was measured by amplitude of motor evoked potential (MEP) and motor threshold (MT).

i. Amplitude of motor evoked potential: TMS was applied using a figure-of-eight coil - diameter 70mm- connected with a Magnetic Stimulation – (CE0535 NeuroMS, NeuroSoft, Russian). Single pulse of TMS was delivered. Initially, the experiment was conducted to determine the hotspot of the tibialis anterior muscle of target hemisphere (more affected motor cortex determined by UPDRS-motor).

To this end, the coil was kept along the sagittal midline (Cz point - the 10/20 system), pointed to the anterior region of the skull as suggested by Benninger et al. (2010) and moved around that point to find the hotspot . The hotspot's area was marked on the scalp with a waterproof pen to ensure the same position during the course of the experiment.

ii. Motor threshold: motor threshold is a measure of excitability of pyramidal neurons (PASCUAL-LEONE et al., 1992). Determining motor threshold was performed as described by Gropa et al (2012). Electromyographic record was obtained from surface electrodes placed over the belly of interested muscle. -EMG was performed in muscle in isometric contraction. The active motor threshold (aMT) was defined as the lowest stimulator output in 5 of 10 MEPs consecutive trials with minimum peak-to-peak amplitude of 50 μ V observed in the EMG.

The secondary outcome measures included the changes in functional mobility assessed by the Timed Up and Go test (TUG test) and bradykinesia measured by an upper limb Motor Task (UL-MT).

i. TUG test: using a stopwatch to measure the time taken by the participants to complete the TUG test, that consisted in standing up from an armless office chair, walk 3 meters, turn around, return and sit down on the chair again as quickly as possible, but without running (Podsiadło & Richardson, 1991). The participants performed one practice trial to familiarize with the procedures. The mean value of the three trials was considered to

analysis. TUG test has previously demonstrated high reliability in people with PD (Lim, Van Wegen, De Goede et al., 2005).

ii. Bradykinesia: the bradykinesia was measured by time for performing a UL-MT that consists the following sequence: (1) hand closing (squeezing a ball) and opening; (2) elbow flexion; (3) hand closing and opening; and (4) elbow extension. We chose this test because, according to Benninger et al (2010), it is more sensitive for detecting changes than scores such as UPDRS and are independent from subjective assessment. In the present study, we analyzed only the bradykinesia of the more affected side of patients.

2.5.Statistical Analysis

Descriptive analyses were performed to present the demographic and clinical characteristics of the groups. Independent t test and Chi-square were used to evaluate the differences between the groups in the distribution of the patient's characteristics at the baseline. Because all data met the criterion of normality (Kolmogorov-Smirnov test), a 2-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures (2x3) was used to determine differences of each outcome measures (except for UL-MT) on phases "on" and "off" of medication. The between-subjects factor was the group (control and experimental), and the within-subject factor was the time interval (baseline, post and follow up). Also, a 2-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures (2x11) was used to determine differences of each outcome measures along the interventional sessions. The between-subjects factor was the group (control and experimental), and the within-subject factor was the time interval (baseline and post-

intervention on each session). When appropriate, post hoc comparisons were carried out using independent t test for between-groups analysis and paired t test for within-subject analysis. The sphericity assumption was tested by Mauchly's Test of Sphericity. When this assumption was violated, the Greenhouse Geisser correction was applied.

To establish the correlation between the changes in cortical excitability (MT and MEP) and changes in functional mobility, Pearson correlation test was used.

The significance level was set at an alpha value of $p < .05$. The strength or magnitude of our results was determined by calculating the effect size (d). The d is the difference between averages in terms of standard deviation and it may be small ($d = 0.20$), medium ($d = 0.50$) and large ($d = 0.80$) according to Cohen (1988). In all analyzes, the statistical package SPSS (Statistical Package for Social Sciences - SPSS Inc, Chicago IL, USA) was used for Windows Seven, Version 20.0, USA.

3. Results

3.1. Participant characteristics and flow of the trial

In total, 110 patients were screened for eligibility, 86 were excluded (33 not meeting inclusion criteria and 53 for other reasons) and the remaining 24 were randomized to experimental ($n=12$) and control group ($n=12$). Of these patients, two dropped out from study (one in each group): 1 due to frequently fatigue episodes (control group) and 1 due to indication for gynecology chirurgic treatment (experimental group). At Baseline, the clinical and demographic characteristics were similar between groups (table 1). Any of the participants reported no adverse events.

INSERT TABLE 1

3.2 Outcome measures

Table 2 provides descriptive data for all of the outcome measures at baseline, post-intervention and 1month-follow up. Under on medication condition, ANOVA revealed a significant main effect of the time ($F=6.630$; $p=0.003$; $\text{power}=0.891$) only for MT, while no significant main of group and interaction effect were found. There are no significant differences between the groups for any of the outcomes. Under off medication condition, ANOVA revealed a significant interaction effect ($F=6.841$; $p=0.003$; $\text{power}=0.901$) only for MT, while no significant main effects of time and group were found. Difference between groups occurred for MT under off medication. ANOVA results for all the variables can be seen in supplementary material (Table S1).

INSERT TABLE 2

INSERT TABLE S1

In relation to the TUG test, both groups achieved improvements either on or off medication condition, however, for the patients in the experimental group, these gains were maintained during 1-month follow up. Also, in the experimental group, reductions of MT were observed at postintervention (only for on phase) and at 1-m follow up (for on and off medication) when compared to baseline.

Results of the changes in MT, MEP, TUG test and UL-MT throughout the sessions are presented in the figure 1 (A, B, C e D). In the TUG test ($F=3.895$, $p=0.010$, $\text{power}=0.833$) and UL-MT ($F=12.081$, $p=0.000$, $\text{power}=0.999$), there were significant main effects of time. Compared to baseline, control group showed significant reduction in the time of the TUG test after eighth session. In both groups, the time of UL-MT decreased after 2nd (control group) and 3th session (experimental group) (Supplementary

material- Table S2). There were no significant main effects of time for MT and MEP. For any of the outcomes studied, there were no other statistically significant main (group) or interaction effects.

INSERT FIGURE 1

We found no significant correlation between change in TUG test and change in MT ($r=0.100$; $p=0.658$) or PEM ($r=-0.378$; $p=0.08$).

INSERT TABLE S2

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate the dopamine dependent-effects of combining tDCS with visual cued gait training on cortical excitability and to correlate with changes in the functional mobility in patients with PD.

Functional Mobility

In summary, our results pointed out that the cued gait training program alone enhances the functional mobility, as observed by decrease of the TUG test time, immediately after the end of the therapeutic sessions, but not 1-month of follow up. However, tDCS, although did not increase the effects magnitude of cued gait training, seems to prolong its effects. This result is not influenced by dopaminergic medication.

Our findings support the hypothesis that the combination of non-invasive brain stimulation with motor training might mutually maximize their individual effects (Bologni et al. 2009; Schabrum and Chipcase et al., 2011). Indeed, a previous study demonstrated that tDCS alone (8 sessions of anodal tDCS over motor cortex) improves gait but only for short time, 24 hours after the end of sessions (Benninger et al., 2010). Similarly, as shown in our study, cued gait training alone also only improved the

functional mobility of PD patients for short time (48 hours). Combining these two therapies, we observed a prolongation of the beneficial effects on functional mobility until 1 month after the end of the sessions. Different to the former study, where only in the “off ” condition the tDCS-induced positive effects on gait were observed, in our study, we found no influence of medication condition on the effects. This also suggests more robust effect in combining the therapies.

The exact mechanisms underlying the tDCS effect in enhancing the efficacy of traditional therapies remain to be elucidated. Two possibilities deserve to be discussed. One possibility is that in the patients with PD, the tDCS might induce dopamine release, increasing the therapeutic opportunity to facilitate rehabilitation. In animal, findings point out to a direct and/or indirect effect of tDCS on the dopaminergic system in the basal ganglia (Tanaka et al., 2013). Also, in humans, Khedr et al., (2007) reported an enhancement in serum dopamine levels immediately after 6 days of daily 25 Hz rTMS sessions (technique with effects similar to anodal tDCS) over the primary motor cortex, which was correlated with motor performance improvement. Further studies are necessary to assess whether dopamine release, hypothetically induced by tDCS, may be responsible for beneficial effects observed when it is associated with motor training.

Another possibility is that enhancing cortical excitability prior to therapy might reinforce the positive effects induced by motor practice and to be translated into greater clinical outcomes than might be achieved with traditional therapies alone (Schabrun and Chipcase, 2012). This hypothesis was tested in the current study.

Cortical Excitability

To observe the effect of tDCS combined with cued gait therapy on cortical excitability, two measures of excitability were used: motor threshold and motor evoked potentials. With regard to the cortical excitability assessed by changes in MT, our result differs of findings on the functional mobility. Here, the effects of cued gait therapy and tDCS are, apparently, dependent on the dopamine level. Interestingly, the dopamine level interferes in the effect induced by cued gait therapy alone in a different way from those induced by combining tDCS with cued therapy. In the former, compared to baseline conditions, the Therapy induced-excitability enhancement (as observed by decreasing of the MT) was observed immediately after the therapeutic sessions only under off medication. Similarly, Benninger et al. (2010) found that tDCS, used as monotherapy in PD patients, decreased walking time compared to sham 24 hours after stimulation, but only when tested in off medications. These findings are not in line with the increased effect of levodopa on practice dependent plasticity (Floel et al., 2005a). In contrast, the short-time enhancement of cortical excitability elicited by anodal tDCS was eliminated under off-medication condition in our study. In accordance, previous studies showed that stimulation induced-plasticity was abolished in patients with Parkinson's disease off medication, but re-established by dopaminergic agents (Morgante et al. 2006; Ueki et al. 2006). This difference between the interaction of dopamine with motor practice-induced and tDCS/motor practice-induced plasticity suggest that different forms of plasticity in human are mediated at least partially by different mechanism. It should be stressed that this hypothesis on different effects of dopamine on forms of plasticity is speculative at present. Future studies should encompass the exploration of the mechanisms of action of dopaminergic alterations of

plasticity in humans in larger detail.

With regard to the cortical excitability assessed by changes in MEP size, we found no changes after therapeutic sessions in both groups and in the two medication conditions. Different response patterns between MEP and MT are not rare. For example, resting MT was demonstrated to be similar in healthy subjects and patients with PD (Ridding et al., 1995; Valls-Sole et al., 1994). However, at a given intensity above MT, MEP amplitude could be larger in patients than in healthy individuals (Cantello et al., 1991; Valls-Sole et al., 1994). The difference of physiological significance of these excitability markers might help to explain these distinct response patterns. It is well-established that MT reflects the membrane-related aspects of pyramidal cell excitability (Ziemann et al., 1996), while MEP amplitude measures global excitability of the corticospinal pathway (Devanne et al., 1997).

Correlation between cortical excitability and mobility

In contrast to Fregni's study (2006) that found a trend toward a positive correlation between motor function improvement and an increase in cortical excitability in 9 patients, no correlation was found between changes in cortical excitability and changes in functional mobility in PD after tDCS in our study (n=22). Positive correlation between brain stimulation-induced cortical excitability changes and functional gains has been found in other neurological conditions (Kim et al., 2006). Further studies with larger series of patients are required to establish whether there is a correlation between cortical excitability changes and motor gains in PD.

Study Limitation

The reduced sample size is an important limitation of our study and suggests

cautions in data interpretation. Despite our sample size is adequate for a pilot study, it lacks the power to conclude about the results regarding the dopamine-dependent effects of combination of tDCS and cued gait therapy to improve gait in PD. However, due to the promising and important therapeutic findings (prorogation of beneficial effect on functional mobility) in our pilot study, studies with representative samples of patients with PD may help to become tDCS an integral part of the treatment arsenal for physiotherapists in the future.

In summary, the results suggest that tDCS might prolong the positive effect induced by cued gait training on functional mobility, representing a new approach in treating PD, highlighting the need for additional larger clinical studies. For clinical application, it is important consider that the beneficial effects of tDCS addition to physiotherapy might depend on an appropriated dopamine replacement therapy in Parkinson's disease.

REFERENCES

1. Morris ME. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. *Physical therapy*. 2000;80(6):578-97.
2. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2006;21(10):1693-702.
3. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(10):1105-11.
4. Nitsche M, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. 2000;527(3):633-9.
5. Bolognini N, Vallar G, Casati C, Latif LA, El-Nazer R, Williams J, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2011;25(9):819-29.
6. Viana R, Laurentino G, Souza R, Fonseca J, Silva Filho E, Dias S, et al. Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: A pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*. 2014.
7. Yang Y-R, Tseng C-Y, Chiou S-Y, Liao K-K, Cheng S-J, Lai K-L, et al. Combination of rTMS and Treadmill Training Modulates Corticomotor Inhibition and

- Improves Walking in Parkinson Disease A Randomized Trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2013;27(1):79-86.
8. Kaski D, Dominguez R, Allum J, Islam A, Bronstein A. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. *Clinical rehabilitation*. 2014;0269215514534277.
 9. Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Movement Disorders*. 2007;22(4):451-60.
 10. Rocha PA, Porfirio GM, Ferraz HB, Trevisani VF. Effects of external cues on gait parameters of Parkinson's disease patients: A systematic review. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2014;124:127-34.
 11. Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hironaka N, Kobayashi K, Hanakawa T, et al. Transcranial direct-current stimulation increases extracellular dopamine levels in the rat striatum. *Frontiers in systems neuroscience*. 2013;7.
 12. Schabrun SM, Chipchase LS. Priming the brain to learn: The future of therapy? *Manual therapy*. 2012;17(2):184-6.
 13. Monte-Silva K, Liebetanz D, Grundey J, Paulus W, Nitsche MA. Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. *The Journal of physiology*. 2010;588(18):3415-24.
 14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
 15. Hayduk-Costa G, Drummond NM, Carlsen AN. Anodal tDCS over SMA decreases the probability of withholding an anticipated action. *Behavioural brain research*. 2013;257:208-14.
 16. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(08):1133-45.
 17. Jiang Y, Norman KE. Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. *Clinical rehabilitation*. 2006;20(1):36-45.
 18. Brauer SG, Woollacott MH, Lamont R, Clewett S, O'Sullivan J, Silburn P, et al. Single and dual task gait training in people with Parkinson's Disease: A protocol for a randomised controlled trial. *BMC neurology*. 2011;11(1):90.
 19. Nieuwboer A. Cueing for freezing of gait in patients with Parkinson's disease: a rehabilitation perspective. *Movement Disorders*. 2008;23(S2):S475-S81.
 20. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A, Corona T. Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa en enfermedad de Parkinson. *Arch Neurociencia (Mex)*. 2009;14(2):116-9.
 21. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Herlofson K, Alves G. Predictors and course of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2008;23(10):1420-7.
 22. Pascual-Leone A, Cohen LG, Hallett M. Cortical map plasticity in humans. *Trends in neurosciences*. 1992;15(1):13-4.
 23. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen L, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*. 2012;123(5):858-82.

24. Podsiadlo D, Richardson S. The timed" Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American geriatrics Society*. 1991;39(2):142-8.
25. Lim L, Van Wegen E, De Goede C, Jones D, Rochester L, Hetherington V, et al. Measuring gait and gait-related activities in Parkinson's patients own home environment: a reliability, responsiveness and feasibility study. *Parkinsonism & related disorders*. 2005;11(1):19-24.
26. Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2009;6:8.
27. Khedr E, Galal O, Said A, Abd-elsameea M, Rothwell J. Lack of post-exercise depression of corticospinal excitability in patients with Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2007;14(7):793-6.
28. Flöel A, Breitenstein C, Hummel F, Celnik P, Gingert C, Sawaki L, et al. Dopaminergic influences on formation of a motor memory. *Annals of neurology*. 2005;58(1):121-30.
29. Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain*. 2006;129(4):1059-69.
30. Ueki Y, Mima T, Ali Kotb M, Sawada H, Saiki H, Ikeda A, et al. Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2006;59(1):60-71.
31. Ridding M, Rothwell J, Inzelberg R. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 1995;37(2):181-8.
32. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Brasil-Neto J, Cammarota A, McShane L, Hallett M. Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1994;44(4):735-.
33. Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi C, De Angelis M, Mutani R. Parkinson's disease rigidity Magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology*. 1991;41(9):1449-.
34. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of physiology*. 1996;496(Pt 3):873-81.
35. Devanne H, Lavoie B, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Experimental Brain Research*. 1997;114(2):329-38.
36. Kim Y-H, You SH, Ko M-H, Park J-W, Lee KH, Jang SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke*. 2006;37(6):1471-6.

Table 1. Sample characteristics

	Experimental Group (n=11)	Control Group (n=11)	p Value
Sex			
Male, n (%)	8 (72.7)	7 (63.6)	1.000 ^f
Age, years, (Mean ± SD)	61.1 ± 9.1	62.0 ± 16.7	0.808 ^t
Disease Duration, years (Mean ± SD)	6.1 ± 3.8	6.28 ± 3.74	0.750 ^t
LED, mg/d (Mean ± SD)	740.9 ± 924.3	890.9 ± 836.0	0.694 ^t
Body Mass Index, kg/m² (Mean ± SD)	26.2 ± 4.46	26.0 ± 3.59	0.875 ^t
HY* n (%)			
Stage 1 , n (%)	1 (9.0)	1 (9.0)	0.979 ^x
Stage 1,5, n (%)	1 (9.0)	1 (9.0)	
Stage 2 , n (%)	3 (27.0)	3 (27.0)	
Stage 2,5, n (%)	1 (9.0)	2 (18.0)	
Stage 3 , n (%)	5 (45.0)	4 (36.0)	
MMSE	26.4 ± 3.0	25.7 ± 4.9	0.687 ^t
Tremor (presente) n (%)	8 (72.7)	9(81.8)	0.690 ^x
Falls (present) n (%)	8 (72.7)	7 (63.6)	0.809 ^x
UPDRS - III (ON medication)	19.0	19.1	0.509 ^t
Depression (HADS)^ε			
Yes, n (%)	4 (36.3)	5 (45.4)	1.000 ^f

Note: Values are presented as Mean ± SD or frequency (%).

Abbreviation: LED: Levodopa equivalent dosage; *HY: Hoehn & Yahr Modifying Staging scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rated Scale; ^εHADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. ^x:Chi-Square Pearson Test; ^t:Independent sample test; ^f:Fischer Exact test.

Table 2 – Values of the MT, MEP and TUG at baseline, post intervention and 1 month follow up in experimental and control groups.

Exp Group		Baseline	Post-intervention	p value (95% CI)	1 month post-intervention	p value (95% CI)
MT	Cont Group					
MT	ON	66.45 (14.84)	54.72 (15.36)	0.04 (4.7 to 18.6)	51.00 (14.84)	0.06 (5.4 to 25.5)
		61.27 (15.26)	49.09 (18.83)	0.05 (-0.3 to 24.6)	59.27 (19.89)	0.75 (-11.6 to 15.6)
	OFF	66.18 (12.89)	64.81 (12.20)	0.64 (-4.8 to 7.6)	54.54 (15.98)	0.02 (2.7 to 20.5)
		62.36 (17.13)	49.72 (17.82)	0.03 (1.5 to 23.7)	62.18 (17.58)	0.97 (-12.4 to 12.7)
MEP	ON	0.27 (0.18)	0.24 (0.10)	0.57 (-0.9 to 0.16)	0.22 (0.12)	0.26 (-0.05 to 0.15)
		0.17 (0.07)	0.19 (0.11)	0.54 (-0.09 to 0.05)	0.19 (0.15)	0.62 (-0.10 to 0.62)
	OFF	0.27 (0.11)	0.21 (0.09)	0.22 (-0.4 to 0.16)	0.22 (0.10)	0.18 (-0.02 to 0.11)
		0.17 (0.10)	0.20 (0.16)	0.47 (-0.09 to 0.05)	0.16 (0.07)	0.71 (-0.05 to 0.07)
TUG	ON	12.51 (5.02)	10.22 (5.18)	0.02 (1.0 to 3.5)	10.45 (4.89)	0.01 (0.58 to 3.5)
		12.02 (5.49)	8.9 (2.15)	0.03 (0.28 to 5.8)	12.65 (11.45)	0.848 (-7.7 to 6.4)
	OFF	13.09 (5.42)	11.38 (5.20)	0.03 (0.17 to 3.2)	11.42 (5.07)	0.04 (0.06 to 3.2)
		13.05 (5.99)	9.84 (2.55)	0.04 (0.25 to 6.1)	13.37 (11.49)	0.92 (-7.2 to 6.6)

Note: Values are mean±SD. Results of the experimental and control groups are in the first and second row, respectively.

tDCS: transcranial direct current stimulation; MT: motor threshold; MEP: motor evoked potential; TUG: timed up & go; Exp group: experimental group and Cont group: control group.

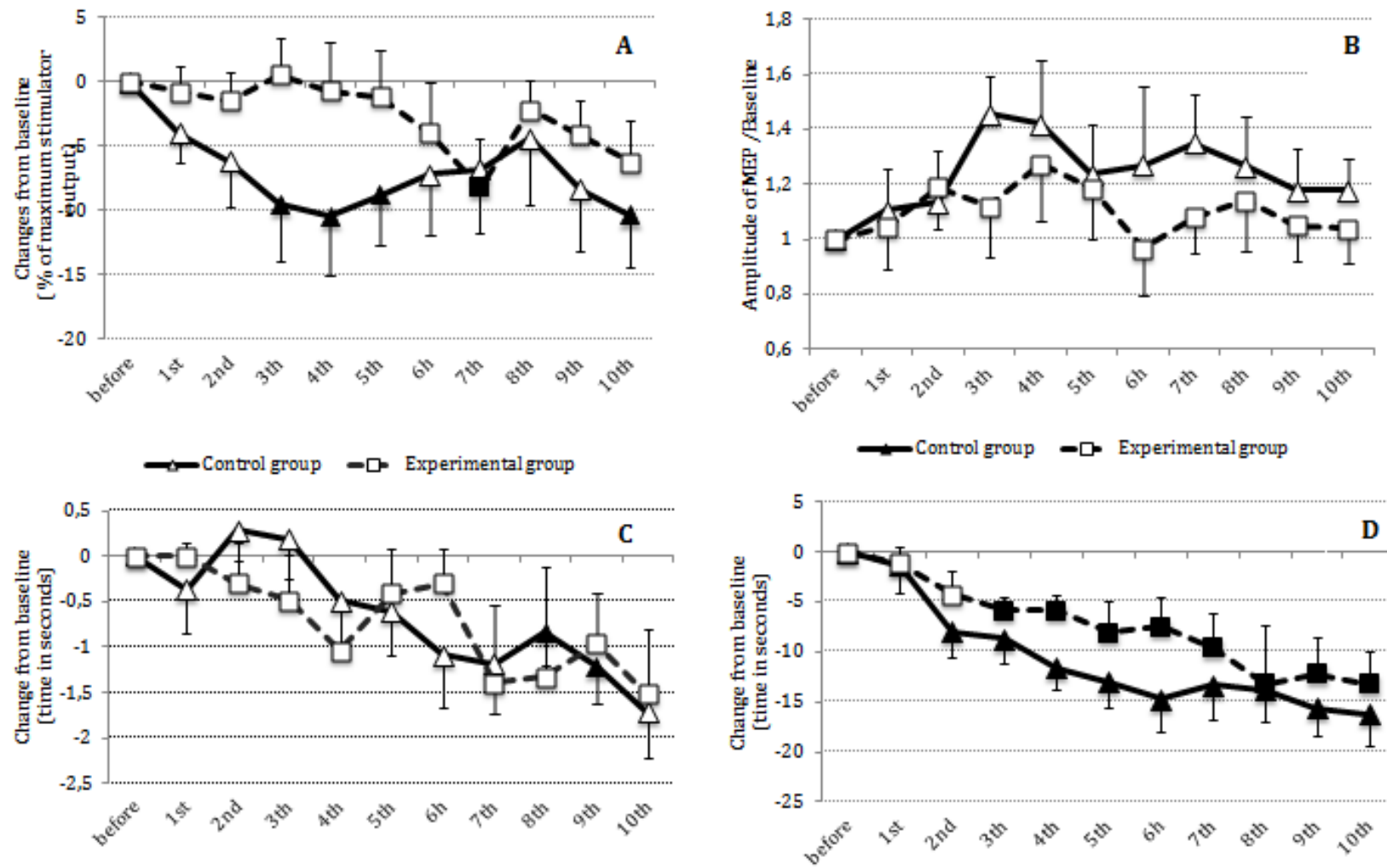


Figure 1 - Results throughout the sessions as function of time from baseline to tenth session. The graphic **A** refers to motor threshold (MT); **B**, refers to motor evoked potential (MEP); **C**, refers to Timed Up and Go test (TUG); and **D**, refers to upper limb motor threshold (UL-MT).

Supplementary material

Table S1 – Results of statistical analysis of variance (ANOVA) with repeated measures (3x2 under on medication state; 3x2 under off medication state; 2x11 during the sessions) of group differences in measures of: Motor evoked potential (MEP), active motor threshold (aMT), Timed Up and Go (TUG) and upper limb motor task (UL-MT) as well as in their interactions.

Factor	<i>F Value</i>	<i>p Value</i>	<i>df</i>	<i>Power</i>
ANOVA (3X2) under on medication state				
MEP				
<i>Time</i>	0.174	0.84	2	0.075
<i>Group</i>	1.682	0.21	1	0.235
<i>Time x Group</i>	0.811	0.45	2	0.179
aMT				
<i>Time</i>	6.63	0.00	2	0.891
<i>Group</i>	0.021	0.88	1	0.052
<i>Time x Group</i>	2.706	0.07	2	0.505
TUG				
<i>Time</i>	2.192	0.14	1.278	0.330
<i>Group</i>	0.04	0.94	1	0.050
<i>Time x Group</i>	0.940	0.36	1.278	0.167
ANOVA (3X2) under off medication state				
MEP				
<i>Time</i>	0.632	0.53	2	0.148
<i>Group</i>	1.870	0.18	1	0.256
<i>Time x Group</i>	1.448	0.24	2	0.292
aMT				
<i>Time</i>	3.006	0.06	2	0.551
<i>Group</i>	0.433	0.51	1	0.096
<i>Time x Group</i>	6.841	0.00	2	0.901

Factor	<i>F Value</i>	<i>p Value</i>	<i>df</i>	<i>Power</i>
ANOVA (3X2) under off medication state				
TUG				
<i>Time</i>	1.874	0.18	1.345	0.297
<i>Group</i>	0.003	0.95	1	0.050
<i>Time x Group</i>	0.891	0.38	1.345	0.164
ANOVA (2x11) during the sessions				
MEP				
<i>Time</i>	1.145	0.34	5.55	0.418
<i>Group</i>	0.752	0.39	1	0.131
<i>Time x Group</i>	0.456	0.82	5.55	0.175
aMT				
<i>Time</i>	1.529	0.13	10	0.746
<i>Group</i>	1.510	0.23	1	0.216
<i>Time x Group</i>	0.912	0.52	10	0.475
TUG				
<i>Time</i>	3.895	0.01	3.329	0.833
<i>Group</i>	0.013	0.90	1	0.051
<i>Time x Group</i>	0.710	0.56	0.329	0.201
UL-MT				
<i>Time</i>	12.081	0.00	2.777	0.999
<i>Group</i>	1.073	0.31	1	0.167
<i>Time x Group</i>	0.655	0.57	2.777	0.174

Supplementary material

Table S2- Values of the motor threshold (MT), motor evoked potential (MEP) Timed Up and Go (TUG) and upper limb motor task (UL-MT) throughout the ten therapeutic sessions in experimental and control groups.

	Therapeutic sessions									
	1st	2nd	3th	4th	5th	6th	7th	8th	9th	10th
aMT										
Cont	-4.00 (7.77) (-9.22 to 1.22)	-6.18 (11.66) (-14.01 to 1.65)	-9.54 (14.33) (-19.17 to 0.08)	-10.45 (14.93) (-20.48 to -0.42)	-8.81 (12.60) (-17.28 to -0.34)	-7.18 (15.41) (-17.54 to 3.17)	-6.81 (16.21) (-17.71 to 4.07)	-4.36 (17.40) (-16.05 to 7.32)	-8.36 (15.97) (-19.09 to 2.36)	-10.36 (13.19) (-19.22 to -1.50)
Exp	-0.81 (6.77) (-5.37 to 3.73)	-1.45 (7.46) (-6.46 to 3.55)	0.54 (9.59) (-5.90 to 6.99)	-0.72 (12.59) (-9.18 to 7.73)	1.18 (11.93) (-9.19 to 6.83)	-4.00 (13.16) (-12.84 to 4.84)	-8.18 (12.40) (-16.51 to 0.14)	2.18 (7.54) (-7.25 to 2.88)	-4.18 (8.85) (-10.12 to 1.76)	-6.27 (10.90) (-13.59 to 1.05)
PEM										
Cont	0.10 (0.49) (-0.22 to 0.43)	0.13 (0.63) (-0.29 to 0.56)	0.45 (0.44) (0.15 to 0.75)	0.42 (0.77) (-0.09 to 0.94)	0.23 (0.60) (-0.16 to 0.64)	0.27 (0.93) (-0.35 to 0.90)	0.34 (0.59) (-0.05 to 0.75)	0.26 (0.60) (-0.13 to 0.67)	0.17 (0.49) (-0.15 to 0.51)	0.17 (0.37) (-0.07 to 0.42)
Exp	0.04 (0.52) (-0.30 to 0.39)	0.18 (0.49) (-0.14 to 0.52)	0.12 (0.60) (-0.28 to 0.52)	0.27 (0.69) (-0.19 to 0.73)	0.18 (0.62) (-0.23 to 0.60)	0.03 (0.55) (-0.40 to 0.33)	0.07 (0.43) (-0.21 to 0.37)	0.14 (0.61) (-0.26 to 0.55)	0.04 (0.41) (-0.23 to 0.33)	0.03 (0.40) (-0.23 to 0.30)
TUG										
Cont	-0.37 (1.58) (-1.43 to 0.69)	0.29 (1.13) (-0.47 to 1.05)	0.18 (1.40) (-0.75 to 1.12)	-0.49 (1.53) (-1.52 to 0.53)	-0.60 (1.57) (-1.66 to 0.45)	-1.08 (1.95) (-2.39 to 0.22)	-1.18 (1.77) (-2.38 to 0.00)	-0.84 (1.17) (-1.62 to -0.05)	-1.21 (1.33) (-2.11 to 0.32)	-1.71 (1.63) (-2.81 to -0.62)
Exp	-0.00 (0.50) (-0.33 to 0.33)	-0.29 (1.46) (-1.28 to 0.68)	-0.48 (1.65) (-1.59 to 0.62)	-1.03 (1.65) (-2.14 to 0.07)	-0.40 (1.59) (-1.47 to 0.66)	-0.29 (1.27) (-1.15 to 0.55)	-1.39 (2.82) (-3.28 to 0.50)	-1.32 (4.01) (-4.01 to 1.37)	-0.95 (1.83) (-2.18 to 0.27)	-1.52 (2.39) (-3.12 to 0.08)
UL-MT										
Cont	-1.29 (9.40) (-7.61 to 5.02)	-7.95 (8.85) (-13.90 to 2.00)	-8.71 (7.73) (-13.90 to -3.51)	-11.60 (7.28) (-16.49 to -6.71)	-13.00 (8.59) (-18.77 to -7.22)	-14.70 (10.56) (-21.80 to -7.60)	-13.3 (11.83) (-21.25 to -5.35)	-13.76 (10.69) (-20.94 to -6.57)	-15.59 (9.40) (-21.90 to -9.27)	-16.26 (10.51) (-23.32 to -9.19)
Exp	-1.16 (5.74) (-5.02 to 2.70)	-4.27 (8.19) (-9.77 to 1.23)	-5.86 (4.67) (-9.00 to -2.71)	-5.86 (5.25) (-9.40 to -2.33)	-8.09 (10.23) (-14.97 to -1.21)	-7.48 (9.89) (-14.13 to -0.84)	-9.58 (11.30) (-17.17 to -1.98)	-13.16 (19.64) (-26.35 to 0.03)	-12.19 (11.85) (-20.15 to -4.23)	-13.20 (10.88) (-20.51 to -5.89)

Note: The values are represented in Mean (SD) (95% CI).

Abbreviation: Exp - experimental group; Cont - control group

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como conclusão, este estudo aponta que dez sessões de ETCC excitatória sobre a SMA associada ao treinamento de marcha com pistas visuais parece ser capaz de promover melhora na mobilidade funcional (velocidade da marcha e cadência), na função motora, na bradicinesia, no equilíbrio e na qualidade de vida de pacientes com Parkinson. No entanto, essa melhora não foi potencializada pela ETCC, como previsto. A ETCC parece não interferir na magnitude do efeito, mas parece ser capaz de prolongar os efeitos do treinamento motor com pistas sobre a mobilidade funcional dos pacientes com Parkinson. Esse impacto da ETCC não é dependente dos níveis de dopamina. No entanto, o aumento da excitabilidade cortical (limiar motor) induzido pela estimulação dependem dos níveis de dopamina. Nenhuma correlação foi encontrada entre as mudanças da excitabilidade e a melhora da mobilidade funcional. As pistas visuais mostraram um importante papel na melhora da mobilidade funcional modificando a resposta da função motora, da bradicinesia, equilíbrio e qualidade de vida ao protocolo terapêutico aplicado na presente amostra.

Considera-se que os resultados do presente estudo contribuíram para a consolidação da hipótese de que a combinação de estimulação transcraniana por corrente contínua excitatória com pistas visuais pode ser realizada a fim de potencializar a melhora no desempenho da marcha e na mobilidade funcional. Nesse sentido, essa associação pode vir a ser utilizada em ensaios clínicos randomizados controlados com follow-up envolvendo maior período de tempo, além de quatro semanas para investigar a possível manutenção da melhora obtida, como também melhor elucidar os mecanismos neurofisiológicos subjacentes aos efeitos obtidos com esse protocolo.

Esse trabalho deve ser continuado no sentido de se identificar, entre os subtipos clínicos da DP, aqueles que mais se beneficiam com a associação da estimulação por corrente direta com as pistas visuais.

REFERÊNCIAS

- ALBIM, Roger; YOUNG, Anne; PENNEY, John. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, v. 12, n. 10, p. 366-375, out. 1989.
- AZULAY J, MESURE S, AMBLANRD B, BLIN O, SANGLA I, POUGET J. Visual control of locomotion in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122:111–120.
- BASTANI A, JABERZADEH S. Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2012; 123:644–57.
- BASTIAN AJ. Moving, sensing and learning with cerebellar damage. *Curr Opin Neurobiol*. 2011; 21(4):596–601.
- BENECKE, R., et al. Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain: a Journal of Neurology*, v. 110, p. 361-379, abr. 1987.
- BENNINGER, David, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 81, p. 1105-1111, out. 2010.
- BERARDELLI, Alfredo, et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain: a Journal of Neurology*, v. 124, p. 2131-2146, nov. 2001.
- BINDMAN L, LIPPOLD O, REDFEARN J. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (i) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *The Journal of Physiology*, v. 172, p. 369-382, 1964.
- BOGGIO, Paulo, et al. Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neuroscience Letters*, Irlanda, v. 404, p. 232-236, 14 ago. 2006.
- BOLOGNINI, Nadia; PASCUAL-LEONE, Alvaro; FREGNI, Felipe. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, v. 6, n. 8, p. 1-13, 17 mar. 2009.
- BOLOGNINI, Nadia, et al. Neurophysiological and Behavioral Effects of tDCS Combined With Constraint-Induced Movement Therapy in Poststroke Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, v. 25, n. 9, p. 819-829, nov-dez. 2011.
- BOYLAN, Laura, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, v. 112, p. 259-264, 2001.
- BRAUER, Sandra, et al. Single and dual task gait training in people with Parkinson's Disease: A protocol for a randomized controlled trial. *BioMed Central Neurology*, v. 11, n. 90, p. 1-6, 27 jul. 2011.
- BRYANT, Mon, et al. An evaluation of self-administration of auditory cueing to improve gait in people with Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation*, v. 23, n.12, p. 1078-1085, dez. 2009.
- BRUNONI, Andre, et al. Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions. *Brain Stimulation*, v. 5, n. 3, p. 175-195, jul. 2012.

BUCK, Philip, et al. Examination of the UPDRS Bradykinesia Subscale: Equivalence, Reliability and Validity. *Journal of Parkinson's Disease*, v. 1, n. 3, p. 253-258, 2011.

BUHMANN, Carsten, et al. Abnormal excitability of premotor-motor connections in *de novo* Parkinson's disease. *Brain: a Journal of Neurology*, v. 127, p. 2732-2746, dez. 2004.

BUTLER, Andrew, et al. A Meta-analysis of the Efficacy of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation for Upper Limb Motor Recovery in Stroke Survivors. *Journal of Hand Therapy*, v. 26, n. 2, p. 162-170, abr-jun. 2012.

CANNING, Colleen; ADA, Louise; WOODHOUSE, Elke. Multiple-task walking training in people with mild to moderate Parkinson's disease: a pilot study. *Clinical Rehabilitation*, v. 22, n. 3, p. 226-233, mar. 2008.

CHEN, Robert. Transcranial direct current stimulation as a treatment for Parkinson's disease: interesting, but not ready for prime time. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 81, n. 10, p. 1061, out. 2010.

CERVANTES-ARRIAGA, Amin, et al. Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa en enfermedad de Parkinson. *Archives of Neuroscience*, v. 14, n. 2, p. 116-119, México, 2009.

COSTA, Alberto, et al. Mini mental Parkinson test: standardization and normative data on an Italian sample. *Neurological Sciences: official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, v. 34, n. 10, p. 1797-1803, out. 2013.

ELLAWAY, Peter, et al. The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, v. 97, n. 3, p. 169-178, jun. 1995.

ELLIS, Terry, et al. Which measures of physical function and motor impairment best predict quality of life in Parkinson's disease? *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 17, p. 693-697, 2011.

FAHN S, ELTON RL, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. Recent developments in Parkinson's disease, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p.153-163.

FINDLEY, Leslie, et al. Direct Economic Impact of Parkinson's Disease: A Research Survey in the United Kingdom. *Movement Disorders Journal*, v. 18, n. 10, p. 1139-1189, out. 2003.

FLÖEL, Agnes. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *Neuroimage: a Journal of Brain Function*, v. 85, p.934-947, 15 jan. 2014.

FLÖEL, Agnes; COHEN, Leonardo. Recovery of function in humans: Cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiology of Disease*, v. 37, n. 2, p. 243-251, 2010.

FOLSTEIN, Marshal; FOLSTEIN, Susan; McHUGH, Paul. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, v. 12, n. 3, p. 189-198, nov. 1975.

FORSAA, Elin, et al. Predictors and Course of Health-Related Quality of Life in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Journal*, v. 23, n. 10, p. 1420-1427, 30 jul. 2008.

FRAZZITTA, Giuseppe, et al. Rehabilitation Treatment of Gait in Patients with Parkinson's Disease with Freezing: A Comparison Between Two Physical Therapy Protocols Using Visual and Auditory Cues with or Without Treadmill Training. *Movement Disorders Journal*, v. 24, n. 8, p. 1139-1143, 15 jun. 2009.

FREGNI, Felipe, et al. Noninvasive Cortical Stimulation With Transcranial Direct Current Stimulation in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Journal*, v. 21, n. 10, p. 1693-1702, out. 2006.

FREGNI, Felipe, et al. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 76, p. 1614-1623, dez. 2005.

FUENTES R, PETERSSON P, NICOLELIS M. Restoration of locomotive function in Parkinson's disease by spinal cord stimulation: mechanistic approach. *The European Journal of Neuroscience*, v. 32, n. 7, p. 1100-1108, 2010.

FUENTES R, PETERSSON P, SIESSER WB, CARON MG, NICOLELIS MA. Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. *Science*. 323:1578–1582, 2009.

GALLETLY, Robin; BRAUER, Sandra. Does the type of concurrent task affect preferred and cued gait in people with Parkinson's disease? *The Australian Journal of Physiotherapy*, v. 51, n. 3, p. 175-180, 2005.

GANDIGA, Prateek; HUMMEL, Friedhelm; COHEN, Leonardo. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, v. 117, n. 4, p. 845-850, 2006.

GAZZANIGA, M S, IRVY R B, & MANGUN G R. Cognitive Neuroscience. 2 ed. W.W. Norton & Company, London, 2002.

GIBB, W. R. G.; LEES, A. J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 51, p. 745-752, 1988.

GLENCROSS, Denis; PIEK, JAN. Motor control and sensory integration issues and directions. Holanda, Elsevier Science, 1995.

GOETZ CG, POEWE W, RASCOL O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. Sep 2004;19(9):1020-8.

GRIMALDI G, ARGYROPOULOS G P & BOEHRINGER A et al. Non-invasive cerebellar stimulation – a Consensus paper. *Cerebellum*, 13(1):121-38, 2013.

GROPPA, S et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, v. 123, n. 5, p. 858-882, 2012.

HANAKAWA, Takahashi, et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: A single photon emission computed tomography study. *Brain: a Journal of Neurology*, v. 122, p. 1271-1282, jul. 1999.

HAUSDORFF, Jeffrey. Gait dynamics in Parkinson's disease: Common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos*, v. 19, n. 2, p. 1-14, jun. 2009.

HAYDUK-COSTA, Gabrielle; DRUMMOND, Neil; CARLSEN, Anthony. Anodal tDCS over SMA decreases the probability of withholding an anticipated action. *Behavioral Brain Research*, v. 257, p. 208-214, 15 nov. 2013.

HEREMANS, Elke, et al. External Cueing Improves Motor Imagery Quality in Patients With Parkinson Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, v. 26, n. 1, p. 27-35, jan. 2012.

HIKOSAKA O. Basal ganglia--possible role in motor coordination and learning. *Curr Opin Neurobiol.* 1991; 1:638–643. [PubMed: 1822310].

HOEHN, Margaret; YAHR, Melvin. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, v. 17, n. 5, p. 427-442, mai. 1964.

HOLLMAN, John; McDADE, Eric; PETERSEN, Ronald. Normative spatiotemporal gait parameters in older adults. *Gait & Posture*, v. 34, n. 1, p. 111-118, mai. 2011.

HUANG, YZ, et al., Abnormal bidirectional plasticity-like effects in Parkinson's disease. *Brain*, 2011. **134**(Pt 8): p. 2312-20.

IANSEK, Robert; HUXHAM, Frances; MCGINLEY, Jennifer. The Sequence Effect and Gait Festination in Parkinson Disease: Contributors to Freezing of Gait?. *Movement Disorders*, v.21, n.9, p.1419-1424, set. 2006.

JACOBS, J., et al. The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. *Neuroscience*, v. 164, n. 2, p. 877-885, 1 dez. 2009.

JENKINSON, Crispin, et al. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age and Ageing*, v. 26, n. 5, p. 353-357, set. 1997.

JENKINSON N, NANDI D, MUTHUSAMY K, RAY NJ, GREGORY R, STEIN JF, AZIZ TZ. Anatomy, physiology and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord.* 2009; 24:319–328.

JIIYANG, Ying; NORMAN, Kathleen. Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. *Clinical Rehabilitation*, v. 20, n. 1, p. 36-45, 2006.

KARABANOV A, ZIEMANN U, HAMADA M, GEORGE MS, QUARTARONE A, CLASSEN J, MASSIMINI M, ROTHWELL J, SIEBNER HR, Consensus paper: Probing homeostatic plasticity of human cortex with non-invasive transcranial brain stimulation, *Brain Stimulation* (2015), doi: 10.1016/j.brs.2015.01.404.

KEUS, Samira, et al. Evidence-Based Analysis of Physical Therapy in Parkinson's Disease with Recommendations for Practice and Research. *Movement Disorders Journal*, v. 22, n. 4, p. 451-460, 15 mar. 2007.

KIM, Chung, et al. Modulation of cortical activity after anodal Transcranial direct current stimulation of the lower limb motor cortex: a functional MRI study. *Brain Stimulation*, v.5, n.4, p.462-467, out. 2012.

KLUNKEN, Jochen, et al. Unbiased and Mobile Gait Analysis Detects Motor Impairment in Parkinson's Disease. *PloS One*, v. 8, n. 2, p. 1-9, 2013.

KUO, Min-Fang, et al. Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia*, v.46, n.8, p 2122-2128, fev. 2008.

KUO, Min-Fang; PAULUS, Walter; NITSCHKE, Michael. Boosting Focally-Induced Brain Plasticity by Dopamine. *Cerebral Cortex*, v. 18, n.3, p. 648-651, mar. 2008.

LEE, Sook, et al. The Effects of Visual and Auditory Cues on Freezing of Gait in Patients with Parkinson Disease. *American journal of physical medicine and rehabilitation*, v.91, n.1, p. 2-11, jan. 2012.

LEFAUCHEUR, Jean-Pascal. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, v. 116, p. 244-253, dez. 2005.

LEFAUCHEUR, Jean-Pascal, et al. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, v. 115, p. 2530-2541, nov. 2004.

LIEBETANZ, David, et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain: a journal of neurology*, v. 125, n. 10, p. 2238-2247, out. 2002.

LIM, Inge, et al. Does Cueing Training Improve Physical Activity in Patients With Parkinson's Disease? *Neurorehabilitation and Neural Repair*, v. 24, n. 5, p. 469-477, jun. 2010.

LIM, L., et al. Measuring gait and gait-related activities in Parkinson's patients own home environment: a reliability, responsiveness and feasibility study. *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 11, n. 1, p. 19-24, jan. 2005.

MAK, M; HALLETT, M. Effect of cued training on motor evoked potential and cortical silent period in people with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, v. 124, n. 3, p. 545-550, set. 2013.

MARDER, E; CALABRESE R M. Principles of rhythmic motor patterns generation. *Physiol. Rev.* 76:687-717, 1996.

MARTÍNEZ-MARTÍN, Pablo, et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Movement Disorders Journal*, v. 9, n. 1, p. 76-83, jan. 1994.

MASSANO, João; BATHIA, Kailash. Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 2, n.6, p. 1-15, jun. 2012.

MATHIOWETZ, Virgil, et al. Adult Norms for the Box and Block Test of Manual Dexterity: hand evaluation, hand, motor skills, occupational therapy, tests. *The American Journal of Occupational Therapy*, v. 39, n. 6, p. 386-391, jun. 1985.

MIYAMOTO, Samira, et al. Brazilian version of the Berg balance scale. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 37, n. 9, p. 1411-1421, set. 2004.

MONTE-SILVA, Kátia, et al. Dose-Dependent Inverted U-Shaped Effect of Dopamine (D2-Like) Receptor Activation on Focal and Nonfocal Plasticity in Humans. *The Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 19, p. 6124-6131, 13 mai. 2009.

MONTE-SILVA, Kátia, et al. Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. *The Journal of Physiology*, v. 588, n. 18, p. 3415-3424, jul. 2010.

MONTGOMERY EB, NUESSEN J, GORMAN DS. Reaction time and movement velocity abnormalities in Parkinson's disease under different task conditions. *Neurology* 1991; 41:1476-1481.

MORGANTE F, ESPAY AJ, GUNRAJ C, LANG AE, CHEN R. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain*. 2006;129(4):1059-69.

MORRIS, Meg, et al. Stride length regulation in Parkinson's disease Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain*, v. 119, n.2, p.551-568, abr. 1996.

MORRIS, Meg et al. Striding out with Parkinson disease: evidence-based physical therapy for gait disorders. *Physical Therapy*, v. 90, n.2, p.280-288, fev. 2010.

MORRIS, Meg et al. Reliability of Measurements Obtained With the Timed "Up & Go" Test in People With Parkinson Disease. *Physical Therapy*, v. 81, n. 2, p. 810-818, fev. 2001.

MOVEMENT DISORDER SOCIETY TASK FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S DISEASE. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. *Movement Disorders Journal*, v. 18, n. 7, p. 738-750, 2003.

NIWBOER, Alice, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 78, n. 2, p. 134-140, fev. 2007.

NITSCHKE MA, FRICKE K, HENSCHKE U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 553(pt 1):293-301, 2003.

NITSCHKE, Michael; PAULUS, Walter. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, v. 527, p. 633-639, 15 set. 2000.

NITSCHKE, Michael, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, v. 553, p. 293-301, 15 nov. 2003.

NITSCHKE, Michael. Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans. *Biological Psychiatry*, v.66, n.5, p. 503-508, set. 2009.

QU S, ONDO WG, ZHANG X, XIE WJ, PAN TH, LE WD. Projections of diencephalic dopamine neurons into the spinal cord in mice. *Exp Brain Res*. 2006; 168:152-156. [PubMed: 16044299].

PAHAPILL, Peter; LOZANO, Andres. The peduncunlopontine nucleus and Parkinson's Disease. *Brain*, v. 123, p.1767-1783, set. 2000.

PASCUAL-LEONE, Alvaro, et al. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*, v. 44, n. 5, p. 892-898, mai. 1994.

PASCUAL-LEONE, Alvaro, et al. The Plastic human brain córtex. *Annual Review of Neuroscience*, v. 28, p.377-401. 2005.

PELLICCIARI, Maria; BRIGNANI, Debora; MINIUSI, Carlo. Excitability modulation of the motor system induced by Transcranial direct current stimulation: A multimodal approach. *Neuroimage*, v. 83, p.569-580, dez. 2013.

PODSIADLO, Diane; RICHARDSON, Sandra. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 39, n. 2, p. 142-148, fev. 1991.

POREISZ, Csaba, et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, v. 72, n. 4-6, p. 208-214, 30 mai. 2007.

QUTUBUDDIN, Abu, et al. Validating the Berg Balance Scale for Patients With Parkinson's Disease: A Key to Rehabilitation Evaluation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 86, n. 4, p. 789-792, abr. 2005.

ROSE J, GAMBLE JG. Cinemática da marcha humana normal. In: ROSE J, GAMBLE JG. Marcha: teoria e prática da locomoção humana. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, p.45.

ROSSIER, Philippe; WADE, Derick. Validity and Reliability Comparison of 4 Mobility Measures in Patients Presenting With Neurologic Impairment. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 82, n. 1, p. 9-13, jan. 2001.

RUBINSTEIN, Tamar; GILADI, Nir; HAUSDORFF, Jeffrey. The Power of Cueing to Circumvent Dopamine Deficits: A Review of Physical Therapy Treatment of Gait Disturbances in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, v.17, n.6, p.1148-1160, nov. 2002.

SABATINI, U., et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with parkinson's disease: a functional fMRI study. *Brain*, v.123, n.2. p.394-403, fev. 2000.

SAMUEL, M., et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements: A PET study. *Brain: a Journal of Neurology*, v. 120, p. 963-976, jun. 1997.

SCANDALIS TA, BOSAK A, BERLINER JC, HEIMAN LL, WELLS MR. Resistance training and gait function in patients with Parkinson's disease. *Am J Phys Med* 2001;80:38-43.

SCHABRUN, Siobhan; CHIPCHASE, Lucinda. Priming the brain to learn: The future of therapy? *Manual Therapy*, v. 17, n. 2, p. 184-186, abr. 2012.

SCHAPIRA, Antony, et al. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 76, n. 11, p. 1472-1478, nov. 2005.

SCHULTZ, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36:241-263.

SELVERSTON A I 2005. A neural infrastructure for rhythmic motor patterns. *Cell. Mol. Neurobiol.* 25:223-244.

SERRANO-DUEÑAS, Marcos, et al. Metric Properties of the Mini-Mental Parkinson and SCOPA-COG Scales for Rating Cognitive Deterioration in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Journal*, v. 25, n. 15, p. 2555-2562, 15 nov. 2010.

SHIBASAKI, Hiroshi; FUKUYAMA, Hidenao; HANAKAWA, Takashi. Neural control mechanisms for normal versus Parkinsonian gait. *Progress in Brain Research*, v.143, p.199-205. 2004.

- SHON YM, LEE KH, GOERSS SJ, KIM IY, KIMBLE C, VAN GOMPEL JJ, BENNET K, BLAHA CD, CHANG SY. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus evokes striatal dopamine release in a large animal model of human DBS neurosurgery. *Neurosci Lett*. 2010; 475:136–140. [PubMed:20347936].
- SHOUSHTARIAN, Mehmaz; MURPHY, Anna; Iansek, Robert. Examination of Central Gait Control Mechanisms in Parkinson's Disease Using Movement-Related Potentials. *Movement Disorders Journal*, v.26, n.13, p.2347-2353, nov. 2011.
- SHOUVAL H Z, BEAR M F, COOPER L N. A unified model of NMDA receptor-dependent bidirectional synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(16): p. 10831-6.
- SHULMAN, Lisa. Understanding Disability in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Journal*, v. 25, s.1, p. 131-135, 2010.
- SIMMS SL, HUETTNER DP, KORTAGERE S. In vivo characterization of a novel dopamine D3 receptor agonist to treat motor symptoms of Parkinson's Disease. *Neuropharmacology*. 18. pii: S0028-3908(15), 2015.
- SOFUWA, Olumide, et al. Quantitative Gait Analysis in Parkinson's Disease: Comparison With a Healthy Control Group. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 86, n. 5, p. 1007-1013, mai. 2005.
- SOUZA, Renata, et al. Quality of life scale in Parkinson's disease PDQ-39 - (Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, v. 65, n. 3, p. 787-791, set. 2007.
- SPAULDING, Sandi, et al. Cueing and Gait Improvement Among People With Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 94, n. 3, p. 562-570, mar. 2013.
- STEIN, J. Akinesia, motor oscillations and the pedunculopontine nucleus in rats and men. *Experimental Neurology*, v. 215, p. 1-4, 2009.
- STEIN, JF (1986). Role of the cerebellum in the visual guidance of movement. *Nature* 323:217-221.
- TAKAKUSAKI, Kaoru; TOMITA, Nozomi; YANO, Masafumi. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *Journal of Neurology*, v. 255, s. 4, p. 19-29, ago. 2008.
- TOMLINSON, Claire L., et al. "Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease." *The Cochrane Library* (2013).
- TURNER, Robert, et al. The functional anatomy of parkinsonian bradykinesia. *Neuroimage: a Journal of Brain Function*, v. 19, n. 1, p.163-179, mai. 2003.
- THE NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITIONS. *Parkinson's Disease*: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Londres, 2006.
- URQUHART, Donna; MORRIS, Meg; IANSEK, Robert. Gait Consistency Over a 7-Day Interval in People With Parkinson's Disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 80, n. 6, p. 696-701, jun. 1999.

VACHEROT, François, et al. A Motor Cortex Excitability and Gait Analysis on Parkinsonian Patients. *Movement Disorders Journal*, v. 16, n. 16, p. 2747-2755, 15 dez. 2010.

APÊNDICES

Apêndice A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(de acordo com a Resolução 196/96 - CNS)

Título do Projeto: Impacto do uso de dupla tarefa na atividade cerebral e na recuperação funcional da marcha na doença de Parkinson.

Coordenadora: Profª Drª. Kátia Karina do Monte Silva

Endereço do local de pesquisa: Laboratório de Neurociência Aplicada– Departamento de Fisioterapia – Centro Ciências da Saúde – Universidade Federal de Pernambuco

Endereço profissional das pesquisadoras: Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Departamento de Fisioterapia. Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária. Recife/PE -Brasil CEP: 50670-901. Telefone: (81) 2126-8939 Fax: (81) 2126-8939

Comitê de Ética em Pesquisa: Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, Sala 4, Cidade Universitária, Recife -PE, CEP: 50740-600, Tel.: 2126- 8588.

Você esta sendo convidado (a) a participar da pesquisa sobre “Impacto do uso de dupla tarefa na atividade cerebral e na recuperação funcional da marcha na doença de Parkinson” realizada no Laboratório de Neurociência Aplicada do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, tendo como responsáveis a Profª Drª Kátia Karina do Monte Silva e a Profª Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino. O referido projeto foi aprovado sob nº de CAAE: 04356312.5.0000.5208.

Se decidir participar, é importante que leia as informações sobre a pesquisa e o seu papel enquanto participante dela. É preciso entender a natureza, os riscos e benefícios da sua participação, dando também seu consentimento livre e esclarecido por escrito. Você pode recusar sua participação nesta pesquisa desde já ou a qualquer momento durante a realização da pesquisa, retirando seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou a instituição que apoia esta pesquisa. Em caso de decidir retirar-se do estudo, deverá notificar, mas não justificar, ao pesquisador que o esteja atendendo.

Objetivo da pesquisa: O propósito deste estudo é investigar se a estimulação por corrente contínua pode maximizar os efeitos positivos da fisioterapia no desempenho motor de pacientes com Parkinson.

Justificativa do trabalho: Essa pesquisa justifica-se, pela necessidade de avaliar de forma sistemática e controlada estratégias terapêuticas complementares que potencializem os efeitos da fisioterapia em minimizar as dificuldades motoras na marcha de pacientes com Parkinson.

Procedimentos da Pesquisa: Você receberá informações a respeito do estudo e receberá uma cópia deste termo de consentimento para o seu registro. Se concordar em participar, você participará de 12 sessões terapêuticas com uma ou com as duas das seguintes técnicas: fisioterapia e estimulação transcraniana por corrente contínua. Quando associada à fisioterapia, dependendo do grupo experimental para o qual você será selecionado, as sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua poderão ser fictícias, ou seja, você não

receberá a estimulação. É importante esclarecer que não será dito se ou não você foi de fato submetido à estimulação. Para as sessões de estimulação, você sentará em uma cadeira confortável e uma corrente elétrica não dolorosa será aplicada sobre sua cabeça. É importante esclarecer que não será permitida a escolha da técnica terapêutica a qual você será submetido. Para avaliações da qualidade de vida e da independência para as atividades de vida diária, serão utilizadas entrevistas com perguntas relacionadas à qualidade de vida e com relação à independência para os autocuidados da vida diária (banho, higiene pessoal, alimentação, vestuário, e outros) e para minimizar constrangimento nas respostas, as mesmas serão realizadas em ambiente reservado do Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA). A avaliação do equilíbrio e da marcha envolverá filmagem do seu caminhar e também será realizada em ambiente reservado, respeitará a individualidade da pessoa e neste momento você deverá estar vestindo roupas leves (bermuda ou saia) que não limitem sua movimentação ativa livre durante os testes.

Riscos: O estudo oferece pouco risco à sua saúde, uma vez que as técnicas terapêuticas empregadas já são bem estabelecidas e serão realizadas sob a supervisão de pesquisadores experientes. Pode-se considerar que sua participação no presente estudo lhe causará desconforto mínimo pela estimulação elétrica e possível cansaço esperado para uma avaliação e tratamento fisioterapêutico. É possível que no início da estimulação, você sinta formigamento e/ou coceira na área estimulada (couro cabeludo), estas sensações desaparecerão em alguns minutos.

Benefícios: Você será beneficiado pela possibilidade de realizar um tratamento gratuito que poderá melhorar seu desempenho motor. Através de sua participação na pesquisa, você também estará beneficiando o conhecimento científico das técnicas empregadas para o tratamento da doença de Parkinson. É importante ressaltar que resultados dos vários centros vêm demonstrando que aproximadamente vinte minutos de estimulação por corrente contínua sobre o córtex motor apresenta resultados satisfatórios e significativos na melhora do desempenho motor de pacientes com Parkinson, mostrando eficácia semelhante à das demais modalidades terapêuticas, com a vantagem de ter início de ação mais rápido e ótima tolerabilidade por ser praticamente isenta de efeitos colaterais.

Relevância da pesquisa: A relevância da pesquisa reside no fato de que ela fornecerá dados para (i) o desenvolvimento de uma estratégia terapêutica não-invasiva que minimize as dificuldades motoras dos pacientes com Parkinson que poderá futuramente ser incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS); (ii) o desenvolvimento de técnica complementar a fisioterapia que potencialize seus efeitos o que levaria à recuperação mais rápida e efetiva do paciente e, portanto, reduziria os custos com reabilitação

Custos/Reembolso:

Esse estudo não requer nenhum tipo de ônus para você, sendo todos os custos de total responsabilidade dos pesquisadores. Sua participação também será voluntária, ou seja, você não receberá nenhuma retribuição financeira.

Caráter confidencial da pesquisa:

Todos os dados da pesquisa serão armazenados no Laboratório de Neurociência Aplicada do Departamento de Fisioterapia da UFPE sob a responsabilidade dos pesquisadores e quaisquer dados que venham a ser publicados não constarão seu nome, ou seja, sua identidade não será revelada.

Eu, _____,

RG _____, Idade _____, declaro que fui devidamente informado e esclarecido sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis

riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Estou ciente que os resultados deste estudo poderão ser aproveitados para fins de ensino e pesquisa, desde que minha identidade não seja revelada. Enfim, tendo sido orientado quanto à natureza e o objetivo do estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Local e Data

Voluntário (a)

Testemunha 1

Pesquisador

Testemunha 2

ANEXOS

ANEXO VIII- ARTIGO ORIGINAL SUBMETIDO PARA A NEUROLOGICAL SCIENCES - “INFLUENCE OF COGNITIVE FUNCTION ON FUNCTIONAL GAIT IN PARKINSON’S DISEASE”.

Neurological Sciences

Influence of cognitive function on functional gait in Parkinson's disease

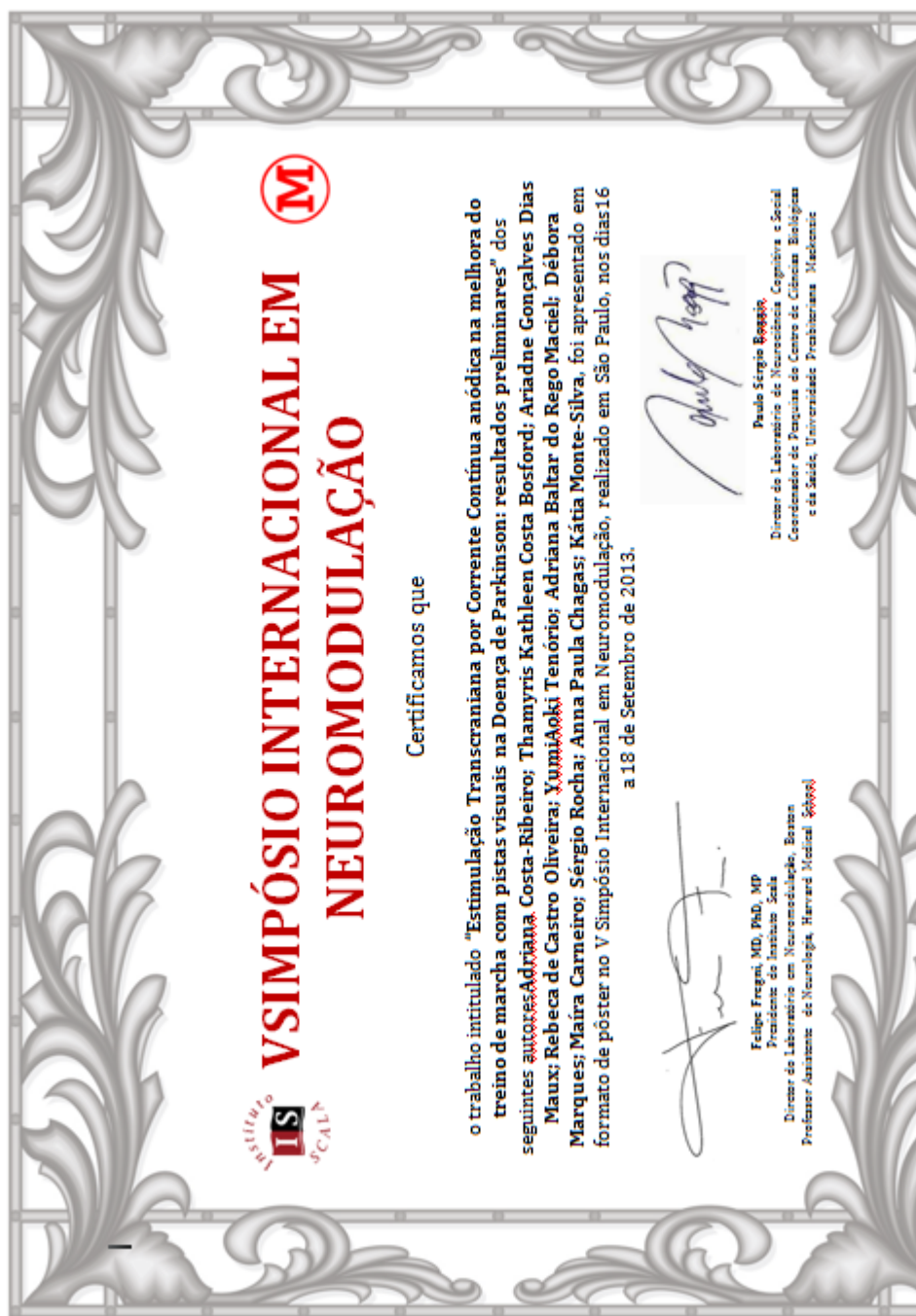
–Manuscript Draft–

Manuscript Number:	
Full Title:	Influence of cognitive function on functional gait in Parkinson's disease
Article Type:	Original Article
Keywords:	parkinson disease; gait disorders; cognition disorders; freezing reaction.
Corresponding Author:	Kátia Monte-Silva
	BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Adriana Carla Costa-Ribeiro
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Adriana Carla Costa-Ribeiro
	Adriana Baltar
	Déborah Marques
	Maíra Cameiro
	Ariadne Maux
	Kátia Monte-Silva
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	Introduction: the gait dysfunction is typical in patients with Parkinson's disease (PD) and is associated with an increased risk of falls and loss of functional independence. Functional performance can be influenced by cognitive impairment and gait episodes of hesitation. Here, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), the Dynamic Gait Index (DGI) and Freezing of Gait (FOG) Questionnaire were used. The relevance of the research lies in understanding the influence of falls in individuals with PD factors. This study aimed to test the influence of cognitive function on the incidence of hesitation in walking (freezing) and the influence of the DP phase in the installation of cognitive dysfunction. Methods: the cross-sectional study was conducted between June and December 2012 at the Hospital das Clínicas of Universidade Federal de Pernambuco in seventeen subjects (11 men) with idiopathic PD who were classified, by a neurologist, between the stages 1 and 3 of the Hoehn & Yahr scale. Results and Discussion: the Pearson correlation test showed a correlation between the MoCA and disease duration using SPSS software version 20.0. The mean disease duration was

ANEXO X- PRODUÇÃO TÉCNICA – Apresentação de trabalho formato pôster e publicação de resumo: Anais do V Simpósio Internacional em Neuromodulação, 2013, v1, p1-34. ISBN:978-85-65408-02-8



ANEXO XI- PRODUÇÃO TÉCNICA – Apresentação de trabalho formato pôster e publicação de resumo: Anais do VI Simpósio Internacional em Neuromodulação, 2013,v1,p1-34. ISBN:978-85-65408-02-8.



ANEXO XII- PRODUÇÃO TÉCNICA – Apresentação de trabalho formato pôster e publicação de resumo: Anais da Mostra Científica do 3º Salão Nacional de Divulgação Científica, Recife, 2013.



Certificamos que o PÔSTER: “Correlação da excitabilidade cortical com a faixa etária e com o estadiamento na doença de parkinson” dos seguintes AUTORES: Themyrís Kathleen Costa Bosfero, Ariadne Dias Gonçalves Maux, Adriana Costa Ribeiro, Maíra Izzadora Souza Carneiro, Adriana Baltar do Rêgo Maciel, Deborah Marques de Oliveira, Kátia Karina do Monte-Silva foi apresentado no **XXI Simpósio do Cérebro e Semana do Cérebro - Universidade do futuro: O neurocientista do século XXI**, realizado de 2 a 4 de outubro de 2013, no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Recife, 4 de outubro de 2013.

Assinatura:



PROEXT
PRÓ-REITORIA DE EXTENSÃO

Adriana Baltar

Adriana Baltar
Comissão Organizadora


Prof. Dr. Marcelo Valença
Coordenador do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

Prof. Dr. Marcelo Valença
Coordenador de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

ANEXO XV- PRODUÇÃO TÉCNICA – Apresentação de conferência com resultados preliminares do estudo no III COBRAFIN

