

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

MELINA PAULA SALES

**EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA ASSOCIADA AO
EXERCÍCIO FÍSICO NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E COMPORTAMENTO
MOTOR NA DOENÇA DE PARKINSON**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**MESTRADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU**

São José dos Campos, junho/2023

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

MELINA PAULA SALES

**EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA ASSOCIADA AO
EXERCÍCIO FÍSICO NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E COMPORTAMENTO
MOTOR NA DOENÇA DE PARKINSON**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia Biomédica – Mestrado, da Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientador(a): Prof.(a) Osmar Pinto Neto

São José dos Campos, junho/2023

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

MELINA PAULA SALES

EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA ASSOCIADA AO EXERCÍCIO FÍSICO NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E COMPORTAMENTO MOTOR NA DOENÇA DE PARKINSON

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Engenharia Biomédica – Mestrado, da Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica aprovada pela seguinte Banca Examinadora:

Prof. Dr. Osmar Pinto Neto

Orientador

Mestrado em Engenharia Biomédica

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Rodrigo Alexis Lazo Osório (externo)

Universidade Brasil Univbrasil

Prof. Dr. Adriana Sarmiento de Oliveira (interno)

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Renato Amaro Zângaro (coordenação)

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Adriana Barrinha Fernandes Moretti (Suplente interno)

Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Rodrigo Cunha de Mello Pedreiro (Suplente externo)

Universidade Estácio de Sá

São José dos Campos, junho/2023

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da Universidade, do autor e do orientador.

MELINA PAULA SALES

Psicóloga Especialista em Psicologia Organizacional.

Ficha Bibliográfica elaborada pela biblioteca UAM
Com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S155e Sales, Melina Paula
Efeitos da eletroestimulação transcraniana associada ao exercício físico nas funções cognitivas e comportamento motor na doença de Parkinson / Melina Paula Sales – 2023.
78f; 30 cm.

Orientador: Osmar Pinto Neto.
Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos, 2023.
Bibliografia: f. 60-71.

1. Engenharia Biomédica. 2. Neuromodulação. 3. Cognição.
4. Doença de Parkinson. I. Título.

CDD 610.28

Bibliotecária Iara Neves CRB 8/8799

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus professores, amigos e pacientes envolvidos neste estudo. Agradeço também a minha família, em especial, meus avós que me ensinaram a desenvolver perseverança e encantamento com processo do envelhecimento.

RESUMO

Na Doença de Parkinson (DP), identifica-se a depleção do neurotransmissor dopamina, que resulta em sintomas motores (rigidez, tremor, alterações posturais) que cursam com os sintomas não motores (alterações cognitivas de controle inibitório, flexibilidade cognitiva e memória de trabalho). A tratativa terapêutica primordial é feita por meio de terapia medicamentosa, entretanto, abordagens complementares de tratamento tem sido investigadas, como a neuromodulação pela ETCC (eletroestimulação transcraniana por corrente contínua) e a prática de exercícios físicos padronizados. A ETCC é uma técnica não invasiva que consegue alterar a excitabilidade cortical por meio da aplicação de corrente contínua de baixa intensidade. Estudos apontam que a ETCC é uma modalidade de tratamento promissora, visto que os resultados têm sugerido melhora na performance cognitiva após a estimulação nos córtex motor e pré-frontal. Unida ao exercício físico, que favorece a neuroplasticidade cerebral, a ETCC tem demonstrado repercussão nas funções cognitivas. O objetivo deste estudo foi realizar um ensaio clínico, controlado e randomizado para avaliar a função cognitiva memória e o comportamento motor de tremor em pacientes com a DP antes e após a aplicação de eletroestimulação transcraniana por corrente contínua associada a exercícios físicos padronizados. Para avaliação da memória foi utilizado o Teste Neuropsicológico RAVLT – Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey, aplicado antes do início do protocolo e após o término do protocolo e para a avaliação do sintoma de tremor foi utilizado o Acelerômetro, que estava acoplado no braço não dominante, enquanto o sujeito realizava uma tarefa de preensão manual de atenção/ força com o braço dominante. A amostra foi composta por vinte e cinco indivíduos com a DP, com idade média de 67 anos e foram distribuídos aleatoriamente em três grupos (Grupo P-ETCC: protocolo de exercício de ETCC com placebo; Grupo I-ETCC: intervenção, com protocolo de exercício e estimulação anódica) e Grupo C-: sem aplicação do protocolo). Cada sessão de treinamento durou 20 minutos e foi realizada cinco dias por semana durante duas semanas. O treinamento e a ETCC foram executados de forma simultânea. Referente a função cognitiva, após a aplicação do protocolo de intervenção, houve melhora significativa na memória de curto (52%) e de longo prazo (99%) para o grupo intervenção. No comportamento motor de tremor, observou-se que valor da aceleração foi menor no grupo intervenção, indicando que houve interferência da estimulação aplicada. Em conclusão, o protocolo aplicado interferiu na função cognitiva memória e na aceleração do tremor na amostra testada, sugerindo que a combinação entre a neuromodulação e o exercício físico se configura como promissora no aprimoramento cognitivo e redução do sintoma de tremor na DP.

Palavras-chave: *Engenharia Biomédica. Neuromodulação. Cognição. Doença de Parkinson.*

ABSTRACT

EFFECTS OF TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION ASSOCIATED WITH PHYSICAL EXERCISE ON COGNITIVE FUNCTIONS AND MOTOR BEHAVIOR IN PARKINSON'S DISEASE

In Parkinson's disease (PD), the depletion of the neurotransmitter dopamine is identified, which results in motor symptoms (stiffness, tremor, postural changes) that co-occur with non-motor symptoms (cognitive changes in inhibitory control, cognitive flexibility and working memory). The primary therapeutic treatment is done through drug therapy, however, complementary treatment approaches have been investigated, such as neuromodulation by tDCS (transcranial direct current electrostimulation) and the practice of standardized physical exercises. tDCS is a non-invasive technique which manages to alter cortical excitability through the application of low-intensity direct current. Studies indicate that tDCS is a promising treatment modality, since the results have suggested an improvement in cognitive performance after stimulation in the motor and prefrontal cortex. Together with physical exercise, which favors brain neuroplasticity, tDCS has shown repercussions on cognitive functions.

The objective of this study was to carry out a clinical, controlled and randomized trial to evaluate the cognition and motor behavior of tremor in patients with PD before and after the application of transcranial direct current electrical stimulation associated with standardized physical exercises. For memory evaluation, the RAVLT Neuropsychological Test – Rey's Verbal Auditory Learning Test was used, applied before the beginning of the protocol and after the end of the protocol. For the evaluation of the tremor symptom, the Accelerometer was used, which was attached to the arm not arm (Ow Mel, foi usando no braço e não no braço? Não entendi), while the subject performed an attention/strength handgrip task with the dominant arm. The sample consisted of twenty-five individuals with PD, with an average age of 67 years, who were randomly distributed into three groups (Group P-tDC: tDCS exercise protocol with placebo; Group I-tDCS: intervention, with protocol of exercise and anodic stimulation) and Group C-: without application of the protocol). Each training session lasted 20 minutes and was performed five days a week for two weeks. Training and tDCS were carried out simultaneously. Regarding cognitive function, after applying the intervention protocol, there was a significant improvement in short-term (52%) and long-term (99%) memory for the intervention group. In the tremor motor behavior, it was observed that the acceleration value was lower in the intervention group, indicating that there was interference from the applied stimulation. In conclusion, the applied protocol interfered in the cognitive function, memory and in the acceleration of tremor in the tested sample, suggesting that the combination between neuromodulation and physical exercise is promising in cognitive improvement and reduction of tremor symptoms in PD.

Keywords: *Biomedical Engineering. Neuromodulation. Cognition. Parkinson's disease.*

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	13
1.1 Revisão da Literatura	16
1.2 Perfil cognitivo do paciente com DP.....	18
1.3 Tremor na Doença de Parkinson.....	21
1.4 Exercício físico e aprimoramento cognitivo.....	26
1.5 Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua – ETCC como recurso terapêutico na DP	29
II. JUSTIFICATIVA.....	32
III. OBJETIVOS.....	33
3.1 Objetivos Primários.....	33
3.2 Objetivos Secundários.....	33
IV. MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
4.1 Aspectos éticos	34
4.2 Delineamento da Pesquisa, Seleção e Caracterização da Amostra.....	35
4.3 Amostra.....	36
4.4 Avaliação inicial.....	36
4.5 Procedimentos da Avaliação I e Avaliação II.....	36
4.6 Protocolo de intervenção: ETCC.....	38
4.7 Protocolo de intervenção: exercícios físicos.....	40
4.8 Análise estatística	41
V RESULTADOS	42
VI. DISCUSSÃO.....	49
VII CONCLUSÃO.....	58
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Teste Mini Exame do Estado Mental.....	20
Figura 2: Instrumento RAVLT, utilizado para avaliação cognitiva.....	21
Figura 3: Fluxograma da avaliação I.....	36
Figura 4: Fluxograma da avaliação II.....	36
Figura 5: Aplicação do teste neuropsicológico RAVLT.....	37
Figura 6: Equipamento utilizado para coleta de dados referente ao dinamômetro de preensão manual.....	38
Figura 7: Medição do posicionamento dos eletrodos da ETCC.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Escala de classificação de estágios do Parkinson de acordo com a progressão e deficiência apresentada pelo portador da doença de acordo com a Hoehn & Yahr.....	18
Tabela 2: Descrição de alguns exercícios propostos no protocolo de treinamento físico.....	41
Tabela 3: Caracterização da amostra.....	41
Tabela 4: Média do desempenho no teste MEEM segundo a escolaridade....	42
Tabela 5: Resultados da avaliação cognitiva do Grupo Treinamento.....	43
Tabela 6: Resultados da avaliação cognitiva do Grupo Placebo.....	43
Tabela 7: Resultados da avaliação cognitiva do Grupo Controle.....	44
Tabela 8: Resultados da média dos três grupos referente ao desempenho cognitivo no Teste RAVLT.....	45

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1: Resultados da variação da aceleração do grupo de intervenção realizando simultaneamente tarefa de força/ atenção concentrada.....45
- Gráfico 2: Resultados da variação da aceleração do grupo placebo realizando simultaneamente tarefa de atenção concentrada.....46
- Gráfico 3: Resultados da variação da aceleração do grupo controle realizando simultaneamente tarefa de força/ atenção concentrada.....46
- Gráfico 4: Resultados da variação da aceleração (Potencia Normalizada) do grupo de intervenção realizando simultaneamente tarefa de força/atenção concentrada.....47
- Gráfico 5: Resultados da variação da aceleração (Potencia Normalizada) do grupo placebo realizando simultaneamente tarefa de força/atenção concentrada.....47
- Gráfico 6: Resultados da variação da aceleração (Potencia Normalizada) do grupo controle realizando simultaneamente tarefa de força/ atenção concentrada.....48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMS Área motora suplementar
ANOVA Teste de Variância
CES Estimulação Transcraniana rítmica
DP Doença de Parkinson
DBS Deep Brain Stimulation
DLPFC Dorsolateral pré-frontal córtex
Dp desvio padrão
H&Y Escala Hoehn & Yahr
MDS Movement Disorders Society
RAVLT Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey
SNC Sistema Nervoso Central
SNpc Substância negra para compacta
SN Substância negra
tDCS Estimulação elétrica transcutânea por corrente contínua
TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPC córtex temporo-parietal
ET Tremor Essencial
UPDRS Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson

I. INTRODUÇÃO

A saúde é um fator biopsicossocial que implica questões relacionadas as estruturas biológicas, psicológicas e ambientais, que são abordadas por um campo multidisciplinar, dentre elas a engenharia biomédica, que integra e produtos e tecnologias para melhorar a saúde humana e a qualidade de vida (CASTANEDA, 2019 e PECCHIA et al., 2019).

No processo de envelhecimento observam-se alterações na capacidade funcional, juntamente com a possibilidade do desenvolvimento de diversas patologias neurodegenerativas, que se configuram como a perda neuronal irreversível, resultando em dano progressivo das funções do sistema nervoso (FALCO et al; 2016 e CONFORTIN et al; 2017).

A doença de Parkinson (DP) é considerada a segunda enfermidade neurodegenerativa mais comum, retratada em 1817, por James Parkinson, como “paralisia agitante”. Para Dolorosa et al. (2020), os sintomas motores de tremor, bradicinesia, rigidez e dificuldades de equilíbrio cursam com os sintomas não motores de disfunções cognitivas. Estas alterações cognitivas precedem o começo da disfunção motora, sendo o comprometimento cognitivo considerado um resultado da progressão da patologia. No início do diagnóstico da DP, os sintomas cognitivos presentes restringem a qualidade de vida dos pacientes, o que indica a necessidade de adotar critérios para a identificação e mapeamento desses déficits cognitivos relacionadas a atenção, memória, funções executivas e visuoespaciais (AARSLAND et al. 2008).

Os sintomas cognitivos presentes em cerca de 75% dos pacientes incluem alterações nas funções chamadas executivas (planejamento, resolução de problemas), e prejuízos na memória e atenção (PAINOUS, et al., 2020).

Os sintomas motores também estão presentes na DP provocam declínio na capacidade funcional do paciente, resultando em prejuízos em sua rotina e qualidade de vida. Segundo a Internacional Movement Disorder Society (MDS), os sintomas motores mais presentes na DP se expressam por meio de tremor, rigidez muscular, movimentos lentos (bradicinesia) e marcha lenta. Na DP, o

sintoma do tremor é caracterizado como tremor em repouso, uma vez que se observa maior evidência quando o paciente está com os membros superiores relaxados. O tremor em repouso na DP é um dos principais sintomas motores, se expressa de maneira assimétrica e está presente em cerca de 70% dos casos, indicando relação com mudanças fisiopatológicas nos gânglios e nas estruturas chamadas cerebelo-tálamo-cortical (DIRKX et al., 2016).

O manejo dos sintomas motores e não motores é administrado primordialmente com terapia medicamentosa dopaminérgica, que a longo prazo evolui para agravos motores e não motores, como a discinesia e a psicose. A diminuição da eficácia terapêutica advinda do uso prolongado de medicamentos somado a possibilidade do desenvolvimento de transtornos neuro-psiquiátricos, aponta a relevância da investigação de terapias complementares, que visem a conservação das funções cognitivas (GERSZT, 2014 e BRAK, et al., 2022).

Juntamente com o diagnóstico de DP, a equipe de saúde deve disponibilizar ao paciente um conjunto de tratativas terapêuticas, que incentive a potencialização da capacidade funcional. No decorrer do curso da doença, principalmente nos estágios posteriores, observa-se que as fragilidades motoras se intensificam e nesta ocasião, os programas de reabilitação reconduzem a qualidade de vida do paciente (BARBOSA et al., 2022).

O tratamento multidisciplinar da DP inclui diferentes áreas como medicina, educação física, fisioterapia, neuropsicologia, que compõe estratégias complementares a medicamentosa, como reabilitação cognitiva, aplicação de exercícios padronizados e técnicas de neuromodulação, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), que vem sendo utilizada como tratamento complementar para déficits cognitivos e motores, advindos das alterações neurológicas das patologias neurodegenerativas (FREGNI; PASCUAL-LEONE, 2007).

A neuropsicologia faz interface com psicologia e medicina, visto que busca entender a relação entre função cerebral e comportamento. A parte do movimento sempre esteve presente no estudo da neuropsicologia, uma vez

que a neuropsicologia do comportamento motor estuda os processos neuropsicofisiológicos que subdividem o movimento humano.

Ao explorar alternativas terapêuticas coadjuvantes nos transtornos do movimento, oferece-se ao paciente possibilidades de alcance de qualidade de vida e independência funcional apesar do diagnóstico, demonstrando a relevância do presente estudo.

Como uma possível alternativa terapêutica adicional, está a ETCC, uma técnica da neuromodulação cujo fluxo de corrente contínua é modulada para fins clínicos. Somada a esta ferramenta de estimulação, o exercício físico tem se mostrado como fator essencial no aprimoramento da plasticidade cerebral, resultando em ganho nos movimentos de marcha, equilíbrio, força muscular e desempenho de tarefas funcionais em sujeitos com DP em graus leve e moderado (ALLEN et al., 2010; ASHBURN et al., 2007; DIBBLE et al., 2009; EBERSBACH et al., 2010, GOWDWIN et al., 2008).

Ambas as tratativas terapêuticas complementares têm se configurado como promissoras no tratamento da DP e com este estudo buscou-se avaliar se o protocolo formulado, composto pelas duas tratativas, são capazes de aprimorar o desempenho cognitivo e favorecer a redução do sintoma de tremor de paciente com a DP.

1.1 Revisão da Literatura

A Doença de Parkinson (DP) é uma patologia neurodegenerativa caracterizada pela destruição dos neurônios dopaminérgicos na substância negra. A princípio, descrita como “paralisia agitante” por James Parkinson no ano de 1817, a DP foi classificada segundo os sintomas de bradicinesia, rigidez e tremor de repouso, em 1860 pelo neurologista Jean Charcot (LANG et al., 2015).

Posteriormente, a Associação Internacional de Parkinson e Distúrbios do movimento (MDS), requalificou os critérios diagnósticos, onde além da bradicinesia, o paciente deveria apresentar outros critérios como o tremor e rigidez, incluindo a resposta ao tratamento medicamentoso com Levodopa (POSTUMA et al., 2015).

O diagnóstico clínico da doença de Parkinson usualmente é realizado na análise dos atributos motores como a bradicinesia associada a rigidez e tremor de repouso. A instabilidade postural também se caracteriza como um indicador, no entanto, geralmente é expresso em fases mais avançadas da doença, conforme a sua evolução (JANKOVIC, 2020). Somados aos sintomas motores mencionados, a DP como um distúrbio multissistêmico, apresenta também os déficits cognitivos e alterações psiquiátricas. Com diversos fenótipos, a DP se relaciona com alterações genéticas e etiologia multifatorial, e a compreensão da relação entre as vias dopaminérgicas, noradrenérgicas, glutamatérgicas, serotoninérgicas têm comprovado a variabilidade da fenomenologia clínica associada à DP (PATEL et al., 2015).

Sobre estes aparatos patogênicos, na DP ocorre o processo de redução de dopamina no estriado, causando aumento da atividade nos circuitos GPi (segmento interno do globo pálido /SNPr (substância negra pars reticulata) e subsequente disfunção do ácido gama aminobutírico (GABA). Como efeito deste processo, ocorre a redução da ativação do córtex frontal, refletindo no declínio das funções motoras e levando a ampliação da atividade colinérgica (DEMAAGD et al., 2015).

Segundo estimativas dos serviços de saúde pública do Brasil, a incidência da DP está entre 5/100.000 e mais de 35/100.000 casos novos por ano, sendo este valor aumentado dos 60 aos 70 anos (SIMON, 2020). A prevalência da DP aumentou de menos de 1% dos homens e mulheres com idades entre 45 e 54 anos para 4% dos homens e 2% das mulheres com 85 anos ou mais, indicando a tendência do exponencial crescimento nas próximas duas décadas. Este cenário demanda a relevância do aprimoramento de pesquisas e detecção de abordagens terapêuticas além das usuais para que o paciente tenha acesso a estes tratamentos e atinja níveis satisfatórios de qualidade de vida após o diagnóstico (SIMON, 2020).

A evolução da DP pode ser ilustrada pelo modelo de estagiamento de Braak. Este modelo classificatório é usualmente utilizado para compreensão da progressão da DP e os atributos sintomáticos de cada fase. De acordo com Braak, a DP inicia na medula e no bulbo olfatório, (a DP está associada a sintomas que ocorrem antes do início do distúrbio do movimento, como alterações do sono-vigília e diminuição do olfato) e este estágio inicial, a classificação é nomeada como estágios 1 e 2. Nos estágios 3 e 4, a patologia progride para a compacta da substância negra e outras estruturas do mesencéfalo e do prosencéfalo basal. Nessas áreas, a patologia está associada aos sintomas motores clássicos. Conforme a doença avança para os córtices cerebrais, ocorre o surgimento dos déficits cognitivos e alucinações (BRAAK et al., 2003).

Adicional a escala de Braak, descrita inicialmente em 1967, a escala de Hoehn & Yahr é um instrumento de avaliação global da doença de Parkinson (MARTINEZ-MARTIN et al., 2018) e é comumente usada no processo de diagnóstico. O estadiamento de Hoehn & Yahr é uma escala simples e de fácil uso, baseada no exame do paciente, que classifica as manifestações motoras da doença de Parkinson de 0 a 5 e que visa expressar o grau de progressão e combinam características de deficiência motora e incapacidade (PERLMUTTER et al. 2010).

Tabela 1: Escala de classificação de estágios do Parkinson de acordo com a progressão e deficiência apresentada pelo portador da doença.

Estágio	Escala de <i>Hohen e Yahr</i>	Escala de <i>Hoehn e Yahr</i> modificada
1	Envolvimento unilateral geralmente apenas com deficiência funcional ou nenhuma.	Envolvimento Unilateral apenas.
1,5	-	Envolvimento unilateral e axial.
2	Envolvimento bilateral ou da linha média sem comprometimento de equilíbrio.	Envolvimento bilateral sem prejuízo do equilíbrio.
2,5	-	Doença bilateral leve com recuperação no teste de tração.
3	Doença bilateral: deficiência leve a moderada com reflexos posturais prejudicados; fisicamente independente.	Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; fisicamente independente.
4	Doença gravemente incapacitante; ainda capaz de andar ou ficar em pé sem ajuda.	Incapacidade grave; ainda capaz de andar ou ficar em pé sem ajuda.
5	Confinamento à cama ou cadeira de rodas, a menos que seja auxiliado.	Preso em cadeira de rodas ou acamado, a menos que seja auxiliado.

Fonte: Movement Disorder, Vol. 19, No. 9, 2004

A precisão diagnóstica relativamente alta da DP, com base em critérios clínicos levará as possibilidades de tratamento. O tratamento medicamentoso com levodopa permanece como padrão ouro na condução dos sintomas motores da DP. Novas possibilidades clínicas da utilização do levodopa tem sido estudada e inserida na prática clínica. Entretanto, conforme a evolução da patologia, observam-se danos resultantes da utilização prolongada do levodopa, entre elas, oscilações motoras e discinesia o que indica a importância do desenvolvimento de novos tratamentos coadjuvantes como o exercício físico e a estimulação cerebral (JANKOVIC et al., 2017).

1.2 Perfil cognitivo do paciente com DP

A disfunção cognitiva observada na DP tem característica heterogênea, entretanto, algumas funções cognitivas sofrem maiores alterações, como a memória, atenção e habilidades executivas, bem como visual-espaciais (ROHEGER et al., 2018).

Estas alterações de atenção e da memória, e/ou disfunções visuoespaciais, somada a alterações nas funções executivas de planejamento, formação de conceitos e resolução de problemas se apresentam como

debilitantes para pacientes e seus familiares (ERRO, 2015). Estas disfunções, relacionadas a prejuízos na capacidade funcional comprometem a vida diária do paciente, ocasionando majoritariamente maior dano na qualidade de vida do que os sintomas motores (YOUSUF, 2012).

As implicações cognitivas mais acentuadas na DP situam-se no funcionamento executivo, devido à depleção de dopamina nos circuitos fronto-estriato- cerebelares, com déficits nas funções controle inibitório, flexibilidade cognitiva e memória de trabalho, e nas funções de planejamento (FUENTES et al., 2014). Acrescenta-se, ainda, que referente a memória, observam-se modificações nos componentes de evocação livre, na codificação e no armazenamento de informações e no processo cognitivo de atenção, sendo que a velocidade de processamento também (processos automáticos e controlados) encontra-se reduzidas. O comprometimento da cognição é justificado não somente pela depleção da dopamina, mas pelas modificações nos sistemas noradrenérgico e colinérgico, principalmente nos quadros demenciais (KEHAGIA et al; 2010).

Dentre as disfunções cognitivas identificadas no curso da DP, está o déficit na memória episódica, uma ramificação da memória de longo prazo, que armazena as experiências vividas (AGUIAR, et al., 2020). Estas alterações são advindas do processo fisiológico da DP, que resultam em déficit acentuado nesse tipo de memória, além do distúrbio no humor e na aprendizagem (HEMMERLE; et al., 2012).

A provável conexão entre a DP e o comprometimento cognitivo resultou na compreensão e estabelecimento de critérios clínicos diagnósticos específicos que podem ser norteadoras para esta associação. Os critérios diagnósticos do de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) incluem a constatação de alterações em pelo menos dois dos quatro domínios cognitivos centrais (atenção, memória, funções executivas e visuoespaciais) comprovadas por exame clínico e cognitivo, e que afetam as atividades da vida diária. Estudos anteriores de avaliação cognitiva com pacientes com a DP detectaram a existência de disfunção neuropsicológica, onde cerca de 70% dos doentes

apresentaram comprometimento cognitivo nos quatro domínios principais (ANSARI, et al., 2012)

Este cenário fomentou a inclusão do constructo CCL na aplicação de pesquisas da DP, como mostra a meta análise com 1346 pacientes com a DP, onde foi sugerido CCL em cerca de 26%,53 dos pacientes (ERRO et al., 2015).

A avaliação dos domínios cognitivos, em pacientes saudáveis ou com doenças neurodegenerativas contempla a utilização de variados instrumentos de mensuração, sendo os comumente utilizados a Avaliação Cognitiva de Montreal (MOCA), Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva Rey (RAVLT), Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Teste de Trail Making (TMT) (AGUIAR et al., 2020).

O questionário MEEM rastreia os parâmetros cognitivos, compreendendo questões reunidas em sete categorias indicadoras das funções cognitivas orientação temporal, orientação espacial, registro e recordação de palavras, atenção e cálculo, linguagem e capacidade construtiva visual (CASTILHO et al. 2018).

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL – MEEM	
(Brucki et al., 2005)	
ORIENTAÇÃO	PONTOS
- Dia da semana	1
- Dia do mês	1
- Mês	1
- Ano	1
- Hora aproximada	1
- Local específico (apartamento ou setor)	1
- Instituição (hospital, residência, clínica)	1
- Bairro ou rua próxima	1
- Cidade	1
- Estado	1
MEMÓRIA IMEDIATA	
- Vaso, carro, tijolo	3
ATENÇÃO E CÁLCULO	
- 100-7 sucessivos	5
- Soletrar a palavra "mundo" de trás para a frente	5

Figura 1: Mini Exame do Estado Mental
Fonte: Brucki et al., (2003)

O Teste RAVLT mensura a memória episódica verbal de curto e longo prazo. Este teste contempla a leitura de uma lista de lista de 15 palavras (Lista A) para o paciente, seguido da solicitação para que ele repita as palavras lidas (tentativa A1), para testar a memória de trabalho. Este procedimento é repetido por 4 vezes (tentativas A2 a A5), para averiguar a aprendizagem. Após a quinta tentativa (A5), uma lista de inferências é lida (Lista B), sendo requisitado que o paciente recorde as palavras da lista A, sem nova leitura (Tentativa A6),

avaliando a interferência próativa proveniente de várias aprendizagens. Após 20 minutos, solicita-se ao paciente que evocasse a lista A (tentativa A7), para testar a memória verbal de curto prazo.



Figura 2: Instrumento RAVLT, utilizado para avaliação cognitiva.
Fonte: Malloy Diniz, 2018

A avaliação cognitiva se apresenta como uma potencial ferramenta para mapear as dificuldades do paciente com a DP e indicar caminhos terapêuticos complementares. Estudos recentes apontaram a existência de indícios de que os sintomas não motores podem preceder as manifestações clínicas de sintomas motores na DP, demonstrando a relevância da detecção, avaliação e acompanhamento dos sintomas não motores, como as disfunções cognitivas (AGUIAR et al., 2020).

1.3 Tremor na Doença de Parkinson

Os distúrbios do movimento estão inseridos no grupo de patologias neurológicas expressas primordialmente por movimentos involuntários, que ocorrem de forma episódica ou constante. O tremor é um movimento involuntário, rítmico e oscilatório e os aspectos comumente identificados são: o fisiológico, o essencial e o parkinsoniano (AYSE; ABDULKADIR, 2020).

A classificação dos tremores patológicos usualmente identificados na literatura, segundo sua ativação, são o tremor essencial, cuja frequência é de 4 a 12 Hz; tremor relacionado ao cerebelo, com 2 a 10 Hz; tremor de repouso, identificado na DP, com frequência de 3 a 6 Hz e o tremor de frequências maiores, entre 13–18 Hz (THANGAVELU, et al. 2020).

O tremor parkinsoniano é o principal sintoma motor identificado no desenvolvimento da doença, e estudos indicam que 69% dos pacientes expressam tremor em repouso no início da doença e 75% desenvolvem tremor durante o curso da doença. Estes tremores usualmente são observados nas mãos e têm impactos importantes na vida diária (MENG, et al., 2022).

O tremor na DP se expressa em tipos distintos: tremores de repouso, posturais e de ação. O tremor de repouso é o comumente identificado na DP e ocorre quando parte do corpo está descansada; o tremor postural ocorre quando uma parte do corpo é mantida reta, posição estável contra a gravidade e o tremor de ação, conhecido como tremor cinético, quando uma contração voluntária muscular segue ocorre devido a ação (DEUSCHL, et al., 2008)

O tremor na DP apresenta perfil eletrofisiológico específico e ainda que a amplitude e a frequência indiquem variações, o tremor observado no Parkinson geralmente ocorre na frequência entre 4 a 6 Hz⁵. Oscilações rápidas (beta) entre 13–30 Hz nos gânglios da base foram observadas em pacientes com DP e oscilações da banda beta se correlacionam com sintomas da DP (LEGARDA, et al., 2022). O Tremor Essencial (TE) é uma patologia que se apresenta de forma esporádica, com componente genético familiar e cuja fisiopatologia ainda permanece obscura, mesmo sendo clinicamente encontrada em cerca de 5% da população em faixa etária acima de 65 anos (CLARK; LOUIS 2018).

O tremor de repouso é um dos sintomas motores mais evidenciados na DP, caracterizado por movimento assimétrico que oscila em torno de um plano central, ou seja, é estereotipado e ocasiona restrições na capacidade funcional do paciente (THANGAVELU, et al. 2020).

A conduta fisiopatológica implícita ao tremor parkinsoniano mantém-se indefinida, visto que o resultado advindo do tratamento com medicamentos dopaminérgicos apresenta variabilidade e outros neurotransmissores atuam na

origem do tremor (DODER et al., 2003). Em pesquisa, Doder et al., (2003), concluiu que na DP a neurotransmissão da serotonina também sofre declínio, identificando uma relação entre a disponibilidade do receptor 5-HT(1A) na rafe e níveis críticos do tremor parkinsoniano. Consistente com este resultado, pesquisas indicaram que a degeneração da dopamina, serotonina e noreadrenalina estão correlacionados com aumento da amplitude do tremor e nas alterações cognitivas (ABUSRAIR et al., 2022).

A diversidade dos mecanismos envolvidos no tremor é identificada tanto na DP, quanto no ET, assim como a indefinição dos correlatos anatômicos nas diversas formas de tremor (DODER et al., 2003).

Apesar de ambos os distúrbios do movimento: tremor essencial (ET) e doença de Parkinson (DP) serem os mais comumente identificados na prática clínica, as bases anatômicas e fisiológicas permanecem tópicos desafiadores, o que fomenta investigações voltadas a descrição do tremor a partir de sua frequência e amplitude (THANGAVELU, et al. 2020).

Como característica fisiológica, tanto o ET como a DP indicam atributos particulares de frequências e amplitude, dependendo da posição. No ET, o tremor ocorre majoritariamente com o paciente em ação, oscilando na frequência de 8 a 12 Hz, enquanto na DP, o tremor é mais evidente em repouso, com frequência de 4 a 6 Hz⁵ (CICHACZEWSKI, et al., 2014).

As frequências advindas dos tremores são indicadores que podem ser mensurados a partir de sensores e instrumentos como o acelerômetro, que quantifica em hertz a frequência do tremor e expressa um espectro do tremor (GAUTHIER, et al., 2022). A metodologia que utiliza transdutores de força tem ganhado visibilidade, principalmente devido as características de precisão, facilidade de manuseio. Ao converter propriedades físicas de tremor em sinal elétrico, o transdutor fornece dados, que somados a aplicações de algoritmos computacionais geram informações, como por exemplo, das oscilações de aceleração, como no caso do tremor identificado na da DP (HAUBENBERGER, et al., 2016).

Observa-se diversos métodos de avaliação do tremor, como eletromiogramas que detectam alterações na voltagem sobre grupos

musculares ativos, e sensores de deslocamento baseados em laser. No entanto a acelerometria tem demonstrado aceitação positiva quando comparada a estas outras metodologias, por apresentar fatores vantajosos, como o fácil manuseio. Na acelerometria, os sistemas microeletromecânicos portáteis (MEMS) integram pequenos transdutores com circuitos microeletrônicos para aquisição e armazenamento de dados (ELBLE, et al., 2016).

Mediante achados na literatura, observa-se diversidade de metodologias na caracterização e quantificação do tremor. Contudo, procedimentos objetivos de utilização de equipamentos de precisão sugerem maior confiabilidade na entrega de dados, somados a metodologia de escalas na prática clínica (OKTAY, et al., 2020).

O método de quantificação do tremor é relevante para a prática clínica, visto que pela definição do espectro do tremor, pode-se controlar o avanço dos pacientes e sugerir tratamentos mais satisfatórios e no contexto de pesquisa, é uma etapa fundamental de fornecimento de medidas quantitativas, uma vez que o espectro de potência indica uma medida quantitativa da potência em uma oscilação em função da frequência (GAUTHIER, et al., 2022).

“Espectros de potência de tremor derivados de acelerômetros podem ser úteis para monitorar o progresso de pacientes individuais e para avaliar a resposta de populações de pacientes a terapias medicamentosas, estimulação cerebral profunda ou outras novas terapias cirúrgicas, como lesões talâmicas usando ressonância magnética. Ultrassom focalizado guiado” GAUTHIER, et al., 2022, p.2.

Na prática clínica, a avaliação do tremor tem sido desafiadora devido a metodologia e padronização das aquisições e interpretações, visto que a resposta sofre variabilidade relacionada a localização do acoplamento do sensor. A metodologia de medição com a dinamometria e acelerometria oferecem medidas precisas de frequência, e potência, que indica dados da magnitude dos tremores (AYSE; ABDULKADIR, 2020).

A avaliação do tremor é um tópico essencial no diagnóstico e prognóstico dos distúrbios do movimento e são as identificações clínicas advindas dos instrumentos e exames de imagens que fornecerão o diagnóstico

diferencial entre o tremor de DP e ET. Os dados gerados pelo acelerômetro (potência total de aceleração e a potência de pico indicam a gravidade do tremor e são referências de monitoramento da progressão do tremor e verificação da eficácia do tratamento (ELBLE, et al., 2016).

Pesquisas de mensuração do tremor tem indicado que o tremor em ambas as patologias apresenta referência diversa de interações neurais, que se alteram dependendo da posição do paciente durante a avaliação (GAUTHIER, et al., 2022). Este estudo é consistente com os achados de CICHACZEWSKI, et al., 2014), onde concluiu que para a determinação do diagnóstico diferencial entre DP e ET, estudos tem mostrado que restringir a avaliação do tremor a avaliação da variável de frequência é insuficiente, devido a manifestação de padrões variados de tremor na DP. Entretanto, o uso desses instrumentos de medição do tremor, como os sensores, quando somado a uma metodologia de análise estatística robusta, oferecem benefícios, uma vez que a avaliação é feita de maneira que não ocasione desconforto ao paciente (AYSE; ABDULKADIR 2020).

Na DP, o tremor enquanto sintoma motor cursa com os sintomas não motores e pesquisas tem mostrado a possibilidade de conectividade entre ambos. Os sintomas motores como deficiência na marcha e postura estão associados ao declínio nas funções cognitivas, visto que a neurodegeneração nos sistemas dopaminérgicos e colinérgicos tem papel central na motricidade e sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos (BURN et al., 2006). Consoante com este achado, a pesquisa de Taylor et al., (2008) indicou que na DP, a instabilidade postural e restrições na marcha está relacionada a aceleração no do declínio cognitivo, especificamente na atenção.

Pesquisas recentes comparando pacientes saudáveis e com a DP em relação a déficits motores e cognitivos descobriram que os pacientes com a DP estão mais propensos a alterações na marcha, pois a carga cognitiva recrutada na execução dos movimentos é alta (LIN, et al., 2023). Avaliando a repercussão do esforço cognitivo na capacidade de caminhar, Zirek et al (2018), concluiu que a conclusão de testes de mobilidade é maior nos pacientes com a DP, justificada pela hipótese de que na DP, os recursos da

função cognitiva de atenção são os mais exigidos quando comparada a pacientes saudáveis.

1.4 Exercício físico e aprimoramento cognitivo

A neuroplasticidade pode ser definida como a habilidade do sistema nervoso em se alterar diante de necessidades ambientais, mesmo após danos. A relação entre os ganhos cognitivos advindos da prática de exercício físico é tópicamente exaustivamente pesquisado e recentemente, estudos voltados a compreensão da neuroplasticidade tem fornecido achados importantes sobre as variáveis cognitivas (HÖTTING, RÖDER, 2013).

Estudos sobre a ação do exercício físico na neuroplasticidade e na cognição tem sido desenvolvidos em pacientes saudáveis e com portadores de patologias neurodegenerativas. Os processos cognitivos decorrem das estruturas do lobo frontal e o declínio relacionado à idade e também advindo das doenças neurodegenerativas como a DP, alteram estas estruturas, que são sensíveis e afetadas pela prática de exercício físico, mesmo em idades maduras (LIN, et al., 2023).

Estudos realizados em animais e seres humanos indicam que a atividade física favorece a neuroplasticidade das estruturas cerebrais e nas funções cognitivas, resultando na ampliação da neurogênese e liberação de neurotrofinas. Estes mecanismos neurais fazem a mediação entre o aprimoramento cognitivo e os benefícios advindos do exercício físico, demonstrando a relação entre neuroplasticidade e atividade física (HÖTTING, RÖDER, 2013).

Observam-se na literatura dois tipos centrais de estudo de intervenção que exploram os ganhos cognitivos da atividade física, um concentrado na medição da performance cognitiva após uma única intervenção breve de exercícios e o outro na medição de programas mais longos, podendo durar semanas ou meses.

Estudos tem evidenciado que a atividade física pode modificar o declínio cognitivo advindos do processo de envelhecimento e nestas pesquisas, geralmente as variáveis cognitivas são mensuradas antes do início e final do programa e estudos recentes indicaram progresso nas funções executivas, memória, atenção e velocidade de processamento nos pacientes que foram submetidos a treinamento aeróbico em comparação aos pacientes que não fizeram a atividade física (CHONG e SHIN, 2023). Este resultado é consistente com uma pesquisa realizada com em idosos saudáveis, indicando que os praticantes de atividade física obtiveram melhorias relevantes na memória em comparação ao grupo sedentário, sugerindo que o treinamento de resistência são intervenções promissoras na melhora da capacidade cognitiva. (HÖTTING, RÖDER, 2013). Consoante com esta pesquisa, investigações acerca de quais tipos de exercícios de fato afetam os processos neuronais tem sido desenvolvidos, concluindo que diferentes funções cognitivas são afetadas por diferentes programas de exercícios físicos (LIU-AMBROSE et al., 2010). Ambrose avaliou o desempenho cognitivo de pacientes idosos que foram submetidos a um ano de treinamento resistido e concluiu que este programa proporcionou melhora na memória episódica. Em estudo realizado em 2012, Hötting avaliou a memória episódica verbal em idosos fisicamente ativos e sedentários e demonstrou que os participantes fisicamente ativos obtiveram melhores resultados nas tentativas de recordação tardia de listas de palavras e menos sintomas cognitivos negativos tipicamente associados à demência (como déficits de nomeação, compreensão e orientação) em comparação com o grupo controle.

Outras metodologias de intervenções, como as que utilizam a combinação entre exercícios físicos e desafios cognitivos tem evidenciado que os mecanismos neurais que o desempenho dos pacientes em atividades de novo aprendizado é afetado pela estimulação cognitiva (TSUKITA, 2022). Consistente com este achado, o estudo de Kempermann (2008) indicou que a combinação de atividade física com estímulo induz a efeitos na estrutura e função do cérebro, ou seja, o exercício físico organiza o cérebro para responder ao estímulo cognitivo.

Em pacientes com a DP, o exercício físico tem sido postulado dentre as intervenções mais promissoras, visto que a longo prazo, tem-se observado alterações no curso clínico. Estudos recentes indicaram que a função motora global obteve melhora durante a intervenção com exercício aeróbico (TSUKITA, 2022). Consoante com este achado, o estudo de AHLKOG (2018), concluiu que intervenções que trabalhavam o equilíbrio e marcha com movimentos de tai chi combinado a treinamento de dança aumentaram o equilíbrio e o desempenho da marcha de pacientes com a DP.

Apesar da relação entre exercício físico e cognição se um tópico exaustivamente investigado, a literatura apresenta estudos voltados a avaliação somente durante o período de intervenções breves, e poucos estudos que acompanharam os pacientes a longo prazo indicara que os pacientes com a DP que praticavam atividade regular tinham mais autonomia nas atividades da vida diária, além do nível de atividade física estar relacionado ao declínio motor e cognitivo mais demorado ao longo de alguns anos (PAUL, et al., 2019).

Estudos focados na avaliação de capacidade funcional e autonomia de pacientes com a DP indicaram que diferentes atividades resultam em repercussões diferentes no desenvolvimento da doença da DP, onde programas de exercícios moderados e de alta intensidade demonstraram boa resposta de declínio mais lento na função postural e de marcha (TSUKITA, 2022).

A intervenção com programas personalizados de exercícios físicos se apresenta como uma possibilidade tratamento complementar na DP. Conforme já demonstrado em estudos anteriores, os efeitos da atividade física nos sintomas motores de instabilidade postural, distúrbio da marcha e comprometimento da velocidade de processamento tem sido positivos e promissores (TSUKITA et al., 2022).

1.5 Estimulação elétrica transcraniana por corrente contínua – ETCC como recurso para aprimoramento cognitivo na DP

A alteração de padrões neuronais nos quadros de patologia neurodegenerativa tem sido alvo no tratamento medicinal desde a antiguidade. A utilização da estimulação elétrica somada a tecnologia tem se mostrado um recurso terapêutico promissor (PESENTE, 2015).

A ETCC é uma técnica de estimulação não invasiva, que consiste no emprego de uma corrente elétrica de baixa intensidade (1–2 mA) entre um ânodo e um cátodo (LEFAUCHEUR et al., 2020). A intensidade da corrente elétrica de baixa intensidade provocada pela ETCC não gera o potencial de ação, mas é capaz de modular a excitabilidade cortical, resultando em alteração no subliminar dos potenciais de membrana em repouso, tanto em direção à despolarização ou hiperpolarização, dependendo da direção do fluxo (LEFAUCHEUR et al., 2020). Na estimulação anódica (positiva), a corrente provoca uma despolarização do potencial de membrana em repouso, aumentando a excitabilidade neuronal e permitindo disparar mais células espontaneamente, e na estimulação catódica (negativa), a corrente determina uma hiperpolarização do potencial de membrana em repouso, diminuindo a excitabilidade neuronal e ativando a rede neuronal espontânea (NITSCHKE et al., 2007).

A excitabilidade cortical advinda na aplicação da ETCC é influenciada por fatores como a localização do eletrodo e a intensidade aplicada. Estudos recentes têm mostrado que aplicar a ETCC em locais específicos alteram a atividade cortical e subcortical, provocando melhora na funcionalidade de atividades diárias em pacientes com a DP (FREGNI, 2006)

As alterações na excitabilidade cortical provocadas pela ETCC estão associadas a utilização da polaridade, onde a estimulação anódica promove a despolarização da membrana neural e a catódica atua de forma oposta, hiperpolarizando a membrana neuronal (PESENTE, 2015). Diferentes protocolos de ETCC tem sido empregados de acordo com a finalidade da neuromodulação, onde a modulação ocorre de acordo com a seleção de uma

área específica do córtex cerebral, por meio do fluxo de corrente contínua de baixa intensidade (BRUNONI, 2011).

Na DP, ocorre bloqueio de redes neurais em padrões que oscilam e resultam em alterações no comportamento motor e cognitivo, originando os sintomas de disfunções cognitivas e prejuízos motores. Estudos recentes têm demonstrado os efeitos da entre a intervenção com a ETCC nos processos cognitivos, como as funções executivas (BOGGIO, 2006).

As funções executivas representam com agregado de processos de habilidades centralizadas em atividades que exigem planejamento, organização e metodologia para concretizá-las, assim como processos de raciocínio e abstração. (STRAUSS, 2006). O comprometimento das funções executivas é uma disfunção usualmente enfrentada pelos pacientes com a DP, com grande variabilidade, de acordo com os fatores clínicos e progressão do quadro. Estudos recentes demonstraram que 25% dos pacientes a com DP apresentaram discreto CCL, notadamente nas funções visuoespaciais, memória e atenção (GARCIA-RUIZ et al., 2014).

As alterações cognitivas prejudicam a qualidade de vida dos pacientes e observa-se crescente interesse em estudos que explorem intervenções complementares a medicamentosa para atenuar os danos na rotina diária. A ETCC se configura como uma ferramenta segura, de baixo custo e fácil manejo e tem sido aplicada como recurso de reabilitação neuropsicológica, tem indicando resultados encorajadores na melhora do desempenho cognitivo dos pacientes com a DP (FLOEL, 2014). Consistente com este estudo, Cerruti & Schlaug (2009) avaliaram a função de planejamento, em curto e longo prazo e concluíram que após a aplicação de 2 semanas de estimulação catódica e anódica com a ETCC, os pacientes melhoraram a performance nos testes cognitivos de memória. Outro estudo consoante avaliou os efeitos da ETCC sobre o controle cognitivo em processos de insight verbal de pacientes com a DP. Concluiu-se que a ETCC anódica no córtex pré-frontal dorsolateral promoveu aumento de reconhecimento de solução para problemas mais complexos, enquanto e a ETCC anódica não provocou melhora no desempenho para a geração de solução, sugerindo que o córtex pré-frontal

dorsolateral está também envolvido no controle cognitivo complexo das funções executivas, atuando como possível modulador de componentes verbais relacionados a execução de tarefas (SALIMPOUR, et al., 2015).

Observou-se grande variabilidade de protocolos de aplicação da ETCC como tratativa terapêutica na DP, indicando a relevância do desenvolvimento de pesquisas que investiguem a eficiência da aplicação de estimulação anódica ou catódica em determinadas regiões, combinando a sequência de maior eficiência entre ambas as estimulações.

II. JUSTIFICATIVA

As modificações nas capacidades cognitivas e funcionais identificadas em pacientes com a DP são destaque nos domínios: memória e funções executivas, e podem surgir por interrupção de redes neurais importantes para processos cognitivos (como memória operacional e velocidade de processamento de informação), equilíbrio, postura e marcha (JANKOVIC et al., 2017).

A progressão de disfunções cognitivas e motoras tem sido relacionadas a gravidade da instabilidade postural e dificuldade na marcha, visto que o comprometimento cognitivo afeta o planejamento motor necessário para o equilíbrio postural, principalmente no andar (JANKOVIC et al., 2017).

Os portadores da DP relatam incapacidades funcionais, que afetam sua qualidade de vida (DURAL et al., 2003; LANA et al., 2007; SIDEROWF et al., 2001) e que são difíceis de serem sanadas por falta de estratégias eficientes e com menor impacto negativo.

O tratamento medicamentoso dopaminérgico usualmente utilizado, a longo prazo, poderá trazer malefícios como oscilações motoras e não motoras, como a discinesia e a psicose, reduzindo a qualidade de vida do paciente (GERSZT, 2014).

Para oferecer um tratamento focado na saúde integral do paciente, investigações e elaboração de protocolos com abordagem integrada entre sintomas motores não motores são necessárias (LANG et al., 2015).

Como alternativa terapêutica de reabilitação de disfunções cognitivas oriundas de diversas patologias neurodegenerativas, as técnicas não invasivas de estimulação cerebral, como a ETCC têm demonstrado que podem impactar os processos cognitivos e motores (ROSHINI et al., 2015). Somada a ETCC e outras tratativas, o exercício físico é capaz de restabelecer alguns sintomas não motores na DP, como as funções cognitivas, visto que durante o exercício físico, a plasticidade do estriado cortical é aperfeiçoada, com consequente aumento liberação de dopamina (FENG, 2020).

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos eletroestimulação transcraniana por corrente contínua associada a exercícios físicos padronizados na cognição e no comportamento motor de tremor e em pacientes com a DP.

3.2 Objetivos Secundários

- 1) Avaliar se o instrumento cognitivo foi capaz de avaliar a função cognitiva nos pacientes com a DP, nos estágios II e III da patologia;
- 2) Avaliar a resposta do protocolo desenvolvido antes e após a sua aplicação na função cognitiva de memória;
- 3) Avaliar a resposta do protocolo desenvolvido antes e após a sua aplicação no sintoma motor de tremor.

IV MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

O presente trabalho foi realizado na Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade Anhanguera de Taubaté, Campus Taubaté, situada na Avenida Schinneider, 585, no Parque Senhor do Bonfim, CEP 12.040-000; na Academia Arena 235, São José dos Campos, situada na Rua Carlos Auricchio, 55, no Jardim Aquarius, em São José dos Campos - SP, CEP 12.246-876. 43 e na Instituição Apadefi- Associação de Pais e Amigos Deficientes Físicos de Volta Redonda, situada na Av. Gen. Euclídes de Figueiredo, 350 - Retiro, Volta Redonda - RJ, 27274-100. Cada sujeito foi informado dos objetivos, bem como dos procedimentos experimentais a serem realizados, recebendo um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para a realização do trabalho, todos declararam ter ciência sobre os procedimentos que seriam submetidos. Também foi esclarecido que o participante teria acesso a todas as informações e poderia desistir da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ou dano, se assim desejasse. Além disso, foi garantido sigilo absoluto na identificação dos indivíduos, baseado nos princípios éticos de confidencialidade e privacidade. Os procedimentos de intervenção placebo foram realizados sempre associados a um tratamento ativo, o que tornou o seu uso de menor impacto ao paciente. Além disso, os pacientes foram informados da utilização deste procedimento antes do início da pesquisa. Serão incluídos neste estudo todos os indivíduos que concordarem com a participação, por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e que declararem ter ciência a respeito do procedimento ao qual irão se submeter de forma voluntária, gratuita e experimental.

4.2 Delineamento de pesquisa, seleção e caracterização da amostra

Trata-se de um estudo do tipo experimental, controlado, randomizado com sujeitos cegos, no qual, participaram deste estudo 25 sujeitos (dezesete homens e 8 mulheres).

Todos os participantes deste estudo apresentaram laudo médico atestando serem portadores da DP. Foram recrutados através de uma chamada pública nas cidades de São Jose dos Campos, Taubaté e Volta Redonda, além de telefonemas de contatos dos sujeitos adquiridos por meio de familiares e fisioterapeutas. Os critérios de inclusão foram: a concordância em participar do estudo por meio de assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE; sujeitos que possuíssem diagnósticos de Parkinson; idade entre 60 a 85 anos; estadiamento Hoehn & Yahr entre 2 e 3; os sujeitos também deveriam apresentar certo grau de compreensão e colaboração para realizar as atividades propostas; estar em fase ON do medicamento. Os critérios de exclusão foram: sujeitos que apresentassem deformidades ortopédicas graves; portadores de outras doenças neurológicas; 44 que possuíssem algum implante metálico na cabeça ou clipe cirúrgico, fragmento de soldagem, projétil de arma de fogo e placas metálicas próximas a região a ser estimulada; sujeitos com marca-passo cardíaco, Deep Brain Simulation (DBS) ou implante coclear, sujeitos que fizessem uso de dispositivo auxiliar de marcha; episódios de Freezing of gait - maior que 15 pontos, observados através do questionário de Congelamento de marcha. Os participantes que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram alocados de forma aleatória em um dos dois grupos do estudo, por um método de aleatorização simples após a avaliação pré-intervenção.

Os sujeitos foram divididos de forma aleatória em três grupos, um grupo placebo, no qual foram submetidos ao protocolo de exercícios padronizados associado a ETCC simulada; grupo intervenção, que realizou o mesmo protocolo de exercícios padronizados associado a estimulação elétrica transcraniana - ETCC durante todo processo de intervenção e grupo controle, que não realizou nenhum tipo de intervenção.

4.3 Amostra

A amostra deste estudo foi composta por 25 sujeitos.

Foram realizados dois tipos de Avaliação para verificar os efeitos da intervenção (etcc + exercício físico) na cognição e no comportamento motor.

Avaliação 1 – Cognitiva. Dos 25 sujeitos, 12 participaram da avaliação cognitiva pré e pós intervenção.

Avaliação 2 – Motora. Os 25 sujeitos participaram da avaliação motora pré e pós intervenção.

4.4 Avaliação inicial

Todos os 25 sujeitos foram avaliados por meio da Escala Hoehn & Yahr (H&Y). Todos os participantes do estudo foram avaliados entre os estágios 2 e 3 da escala.

Dos 25 sujeitos, 12 foram avaliados por meio do Teste MEEM- Mini Exame do Estado Mental. Todos apresentaram função cognitiva íntegra.

4.5 Procedimentos da Avaliação 1 e Avaliação 2

O procedimento das Avaliações estão ilustrados na figura 1 e 2, conforme fluxograma.

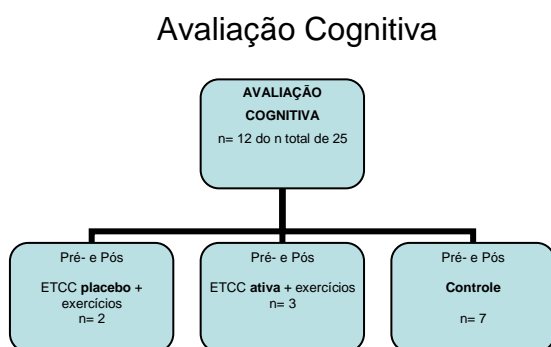


Figura 3: Fluxograma da avaliação 1.
Fonte: A autora, 2023.

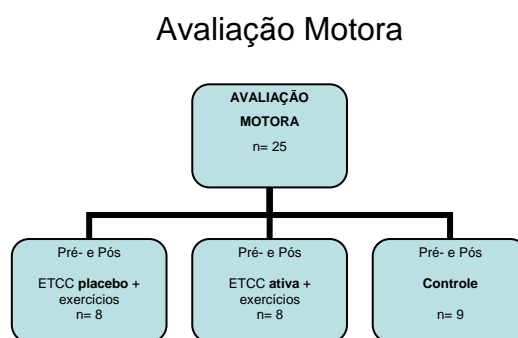


Figura 4: Fluxograma da avaliação 2.
Fonte: a autora, 2023

Avaliação Cognitiva

A avaliação cognitiva foi realizada em uma sala silenciosa, com o paciente sentado confortavelmente. Antes de iniciar a aplicação do teste, os pacientes foram orientados sobre o objetivo e informações necessárias sobre a realização.



Figura 5: Aplicação do teste neuropsicológico RAVLT
Fonte: A autora, 2023

Avaliação motora

A avaliação motora foi realizada por meio do acelerômetro manual com o objetivo de mensurar a frequência do tremor do paciente durante e execução de determinada atividade. A acelerometria apresenta uma variável contínua, que indica medidas de frequência que são advindas do espectro de potência, que expressam a intensidade do tremor. O protocolo de acelerometria quantificou o tremor por meio do acelerômetro (Vernier Software & Technology, EUA) e foi analisado pelo programa Matlab® (Math Works™ Inc., Natick, Massachusetts, USA).

O protocolo de aquisição do dinamômetro ofereceu medidas do espectro do sinal da aceleração. Os pacientes foram posicionados em pé em frente ao monitor de um notebook e em seguida, os sensores do dinamômetro foram

colocados na mão dominante, que se manteve totalmente estendida ao longo do corpo. Na outra mão os pacientes estavam com o dinamômetro e foi solicitado que realizassem uma tarefa de força/ atenção concentrada, onde mantinham um traçado da força, com a finalidade de manter a atenção do paciente no monitor.

Enquanto o paciente segurava o acelerômetro, o aparelho mensurava em quais frequências estavam ocorrendo as oscilações. A oscilação do tremor estava sendo avaliada no outro braço, posicionado reto ao longo do corpo, onde estava acoplado o instrumento acelerômetro. Esse procedimento foi adotado em ambas as mãos, direita e esquerda, por 10 vezes.

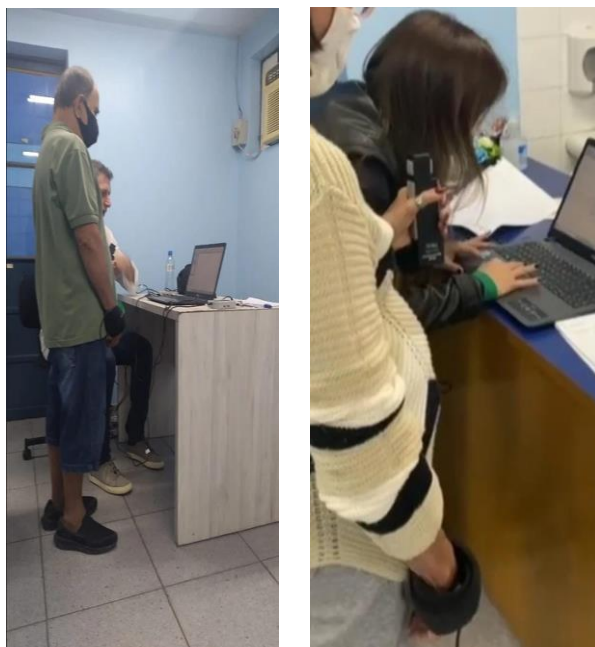


Figura 6: Equipamento de transdutor de força utilizado para coleta de dados (acelerômetro)

Fonte: A autora, 2022

4.6 Protocolo de Intervenção: ETCC

Foi utilizado um aparelho NKL Microestin tDCS para a aplicação da estimulação transcraniana. Dois eletrodos-esponja, de superfície não metálicos, de 5x7cm², umedecidos em solução salina, foram posicionados sobre as áreas a serem estimuladas. Ambos os grupos receberam a aplicação dos eletrodos, entretanto, apenas um grupo recebeu a

estimulação transcraniana de fato. O eletrodo ânodo foi posicionado à frente da região cerebral denominada de central e linha média zero, correspondente a Cz, a 15% da distância nasion-inion da medida de Naso-Inion do ponto Cz na linha média, seguindo o sistema internacional 10-20 de eletroencefalograma correspondente à Área Motora Suplementar, e o eletrodo catodo na região de Fp2, supra-orbital direita. Uma corrente de 2mA foi aplicada durante toda sessão de treinamento que tinha duração de 20 minutos. A rampa de subida para alcance da intensidade estipulada de 2mA foi de 30 segundos, assim como a rampa de descida, figura 5.



Figura 7: Medição do posicionamento dos eletrodos da ETCC.

Fonte: O autor (a), 2023



A estimulação elétrica por corrente contínua foi realizada em todas as sessões de treinamento, foram realizadas 5 sessões de ETCC semanais associadas ao protocolo de exercícios, com duração de 20 minutos cada sessão, totalizando um período de 2 semanas consecutivas, foram realizadas preferencialmente nos mesmos períodos do dia. Na estimulação placebo todos os procedimentos de colocação dos eletrodos foram realizados, entretanto, os sujeitos não receberam nenhuma estimulação no tempo restante. Este procedimento é uma forma válida de controle em estudos de estimulação transcraniana por corrente contínua (FREGNI et al., 2006; GANDIGA; HUMMEL; COHEN, 2006).

4.7 Protocolo de Intervenção: Exercícios físicos

O protocolo de exercícios proposto foi baseado no Programa Agility Boot Camp (ABC), que foi desenvolvido por pesquisadores da Oregon Health and Sciences University- EUA, o qual desenvolve habilidades importantes, como a velocidade da marcha, equilíbrio, reações posturais e interação entre a mobilidade e a cognição. E, segundo investigações, apresentam resultados favoráveis ao treinamento em variáveis como mobilidade, velocidade da marcha, equilíbrio e comprimento da passada (KING et al., 2020). Previamente à intervenção, os sinais vitais foram coletados em todas as sessões de treinamento antes da sessão e após seu término. Foram realizadas 5 sessões semanais, com duração de 20 minutos cada, totalizando um período de 2 semanas de intervenção consecutivas. Previamente ao início do protocolo de intervenção, todos os participantes foram expostos aos exercícios por pelo menos 5 vezes para que houvesse familiarização com as atividades pretendidas. Os exercícios incluídos neste estudo tinham a capacidade de desafiar as habilidades motoras e cognitivas dos sujeitos envolvidos. Os treinos foram compostos por treino de marcha enfatizando passos largos, balançar dos braços, dissociação de cinturas, mudanças de direção, exercícios de extensão/abdução de membros superiores com foco em amplitude de movimento, exercícios de membros inferiores (lunges), circuitos 51 compostos por obstáculos, nos quais os participantes deveriam transpor e/ou contornar obstáculos, pistas visuais alocadas no solo, exercícios ortostáticos com rampa associados à rotação de tronco, exercício de simulação de remada utilizando bastão (kaiyaking) e simulação de movimentos do boxe e tai-chi. Todos os exercícios foram realizados associados a ETCC. Todos os participantes da pesquisa foram orientados a manter suas atividades diárias normalmente. Segue abaixo listados dois exemplos de exercícios propostos para os participantes da pesquisa e suas formas de execução na. Todos exercícios foram realizados em blocos de 3 séries com 10 repetições cada, somente o exercícios de elevação de metros superiores com blocos de cores, dupla tarefa

e remo associado a desvio de obstáculos foram realizados em 3 séries de 1 minuto.

Tabela 2: descrição de alguns exercícios propostos no protocolo de treinamento físico

	<p>Elevação de membros superiores até limite de alcance do sujeito - paciente posicionado em pé, com ou sem bastão de madeira em mãos, foi solicitado a erguer o bastão o mais alto que conseguisse.</p>
	<p>Remo com bastão, foi solicitado ao sujeitos que realizassem movimento de remada com um bastão em mãos, dentro da amplitude de movimento tolerada pelo sujeito, quando não possível ser realizado em pe, foi solicitado que o sujeito realizasse o movimento sentado</p>

Fonte: A autora, 2023

4.8 Análise Estatística

Modelos de análise de variância (ANOVA) mistos com medidas repetidas foram utilizadas para comparar as diferentes variáveis, os possíveis efeitos e as interações significativas levando em conta os dados coletados dos sujeitos com Parkinson. Para os dados obtidos pelo transdutor de força utilizou-se a ANOVA 3- way com fatores intra-sujeito feedback e tratamento e para fator entre-sujeitos placebo ou ETCC. As análises foram realizadas com o software estatístico SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL.). Interações significativas foram testadas com apropriadas análises Post-Hoc. O efeito de intervenção foi calculado considerando a diferença dos resultados pré e pós intervenção, através de testes-t. O nível de significância foi estabelecido em em ($p < 0,05$).

V RESULTADOS

Buscou-se nesse estudo identificar o efeito do exercício físico associado a ETCC na função cognitiva de memória de curto e longo prazo e no comportamento motor de tremor em sujeitos portadores da doença de Parkinson (DP). Todos os sujeitos cumpriram o protocolo de intervenção estabelecido e nenhum efeito adverso relacionado ao uso da ETCC e ao treinamento proposto foi relatado pelos participantes durante todo o tempo de tratamento. Os dados descritivos da amostra referente ao sexo e faixa etária as estão ilustradas em média e desvio padrão conforme a tabela 1.

Tabela 3: Caracterização da amostra

Características	Total		Grupo Intervenção		Grupo Controle		Grupo Placebo	
	Média	dp	Média	dp	Média	Dp	Média	Dp
Idade sem distinção de gênero	67,08	7,51	69,25	6,48	65,56	9,96	66,63	5,40
Idade Gên. Masculino	67,12	8,01	68,83	7,55	63,20	11,52	68,67	4,55
Idade Gên. Feminino	67,00	6,80	70,50	2,12	68,50	8,19	60,50	0,71

Legenda: dp= desvio padrão

Fonte: A autora, 2023

Resultados da Avaliação Cognitiva

Tabela 4: Média do desempenho no teste MEEM segundo a escolaridade

Escolaridade	Pontuação	Pontuação Esperada
E. Superior	30	28,2
E. Médio	27,7	27,7
E. Fundamental	26,1	26,1

Fonte: A autora, 2023

Tabela 5: Resultados da avaliação cognitiva do Grupo Treinamento

PRÉ INTERVENÇÃO

PACIENTE	G	I	RAVLT IMEDIATO	MÉDIA ESPERADA	RAVLT TARDIO	MÉDIA ESPERADA	ESCORE TOTAL	MÉDIA ESPERADA
J.C.M	M	69	6	9,5	5	9,4	48	44
J.C.S	M	69	9	9,5	5	9,4	38	44
B.B.	M	82	6	7,5	5	6,7	35	34,5

PÓS INTERVENÇÃO

PACIENTE	G	I	RAVLT IMEDIATO	MÉDIA ESPERADA	RAVLT TARDIO	MÉDIA ESPERADA	ESCORE TOTAL	MÉDIA ESPERADA
J.C.M	M	69	10	9,5	9	9,4	49	44
J.C.S	M	69	9	9,5	13	9,4	52	44
B.B.	M	82	9	7,5	8	6,7	41	34,5

Legenda: RAVLT imediato = memória de curto prazo (retenção de informações imediatamente após a exposição a novo conteúdo); RAVLT tardio = memória de longo prazo (retenção de informações após a 30 min de exposição a novo conteúdo); Escore total = curva de aprendizagem auditivo verbal (capacidade de aprendizagem de conteúdo exposto repetidas vezes).

Fonte: A autora, 2023

Para o grupo Treinamento, nas variáveis memória de curto e longo prazo, observou-se que os pacientes obtiveram aumento da performance após a intervenção, visto que na pré-intervenção, a pontuação no teste cognitivo se situou abaixo do referencial para a faixa etária.

Referente ao score total, houve aumento da curva de aprendizagem auditivo verbal após a intervenção.

Tabela 6: Resultados da avaliação cognitiva do Grupo Placebo

PRÉ INTERVENÇÃO

PACIENTE	G	I	RAVLT IMEDIATO	MÉDIA ESPERADA	RAVLT TARDIO	MÉDIA ESPERADA	ESCORE TOTAL	MÉDIA ESPERADA
J.R.S	F	61	7	9,5	5	9,4	35	44
J.F.A	M	68	4	9,5	3	9,4	19	44

PÓS INTERVENÇÃO

PACIENTE	G	I	RAVLT IMEDIATO	MÉDIA ESPERADA	RAVLT TARDIO	MÉDIA ESPERADA	ESCORE TOTAL	MÉDIA ESPERADA
J.R.S	F	61	10	9,5	8	9,4	43	44
J.F.A	M	68	8	9,5	7	9,4	31	44

Legenda: RAVLT imediato = memória de curto prazo (retenção de informações imediatamente após a exposição a novo conteúdo); RAVLT tardio = memória de longo prazo (retenção de informações após a 30 min de exposição a novo conteúdo); Escore total = curva de aprendizagem auditivo verbal (capacidade de aprendizagem de conteúdo exposto repetidas vezes).

Fonte: a autora, 2023

Para o grupo Placebo (exercício físico e etc inativa), na variável memória de curto prazo, observou-se aumento da performance na pós intervenção. Na variável memória de longo prazo, apesar de os pacientes apresentarem discreto aumento de performance, ainda assim não atingiram a pontuação esperada em comparação ao referencial de faixa etária.

Referente ao score total, houve aumento da curva de aprendizagem auditivo verbal após a intervenção.

Tabela 7: Resultados da avaliação cognitiva do Grupo Controle

PRÉ INTERVENÇÃO

PACIENTE	G	I	RAVLT IMEDIATO	MÉDIA ESPERADA	RAVLT TARDIO	MÉDIA ESPERADA	ESCORE TOTAL	MÉDIA ESPERADA
M.D.M	F	62	10	9,5	12	9,4	48	44
R.A.S	F	61	13	9,5	11	9,4	30	44
R.F.O.	M	44	6	9,8	7	9,6	42	46,7
J.S.S	M	64	6	9,5	5	9,4	34	44
J.E.S.	M	67	7	9,5	6	9,4	31	44
R.S.	F	74	5	8,29	4	8,05	19	39,48
R.L.S.	F	77	7	8,29	7	8,05	39	39,48

PÓS INTERVENÇÃO

PACIENTE	G	I	RAVLT IMEDIATO	MÉDIA ESPERADA	RAVLT TARDIO	MÉDIA ESPERADA	ESCORE TOTAL	MÉDIA ESPERADA
M.D.M	F	62	14	9,5	14	9,4	64	44
R.A.S.	F	61	14	9,5	15	9,4	59	44
R.F.O	M	44	9	9,8	8	9,6	51	46,7
J.S.S	M	64	7	9,5	7	9,4	37	44
J.E.S	M	67	7	9,5	7	9,4	40	44
R.S.	F	74	6	8,29	6	8,05	32	39,48
R.L.S	F	77	8	8,29	9	8,05	44	39,48

Legenda: RAVLT imediato = memória de curto prazo (retenção de informações imediatamente após a exposição a novo conteúdo); RAVLT tardio = memória de longo prazo (retenção de informações após a 30 min de exposição a novo conteúdo); Escore total = curva de aprendizagem auditivo verbal (capacidade de aprendizagem de conteúdo exposto repetidas vezes).

Fonte: a autora, 2023

Para o grupo Controle, na variável memória de curto prazo, observou-se que dois pacientes obtiveram pontuação acima da média esperada para a idade, na pré e pós intervenção. O restante dos pacientes, em sua maioria, obtiveram pontuação abaixo do referencial esperado, na pré a pós intervenção.

Tabela 8: Resultados da média dos três grupos referente ao desempenho cognitivo no teste RAVLT

Avaliação Cognitiva				
Grupo	N	RAVLT		Curva de Aprendizagem Auditivo Verbal
		Imediato	Tardio	
		% de Aumento		
Treinamento e Placebo	5	52%	99%	28%
Controle	7	21%	29%	39%

Legenda: RAVLT Imediato - Memória de Curto Prazo (Retenção de Informações Imediatamente Após Exposição Novo Conteúdo); RAVLT Tardio - Memória de Longo Prazo (Retenção de Informações Após 30 Minutos de Exposição de Novo Conteúdo); Curva de Aprendizagem Auditivo Verbal - Capacidade de Aprendizagem de Conteúdo Exposto Repetidas Vezes.

Fonte: A autora, 2023

Resultados da Avaliação Motora

Todos os 25 pacientes completaram protocolo de acordo com as especificações de cada grupo e os dados de aceleração foram obtidos pelo acelerômetro.

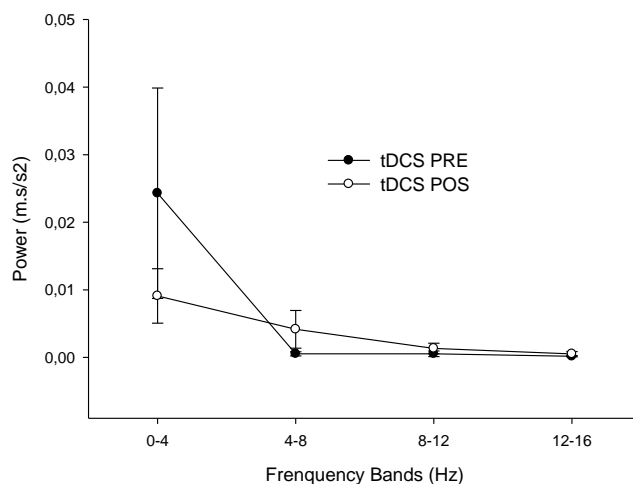


Gráfico 1: Resultados da variação da aceleração do grupo de intervenção realizando simultaneamente tarefa de força/ atenção concentrada.

Fonte: O autor(a), 2023

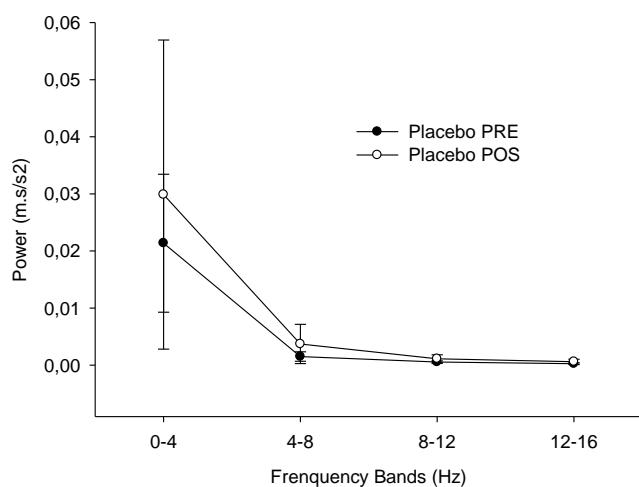


Gráfico 2: Resultados da variação da aceleração do grupo placebo realizando simultaneamente tarefa de atenção concentrada.
Fonte: O autor(a), 2023

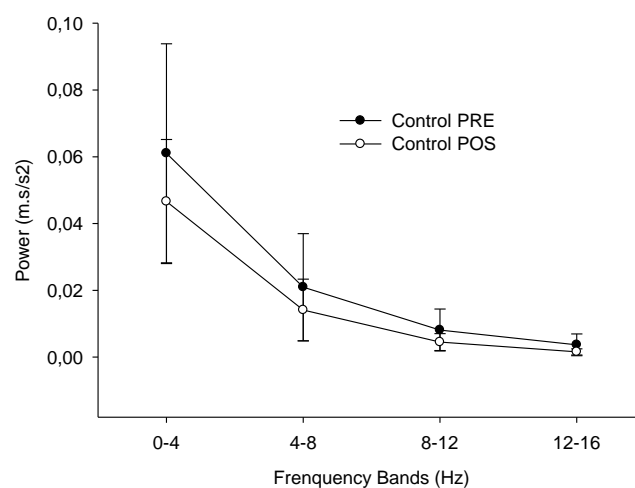


Gráfico 3: Resultados da variação da aceleração do grupo controle realizando simultaneamente tarefa de força/ atenção concentrada.
Fonte: O autor(a), 2023

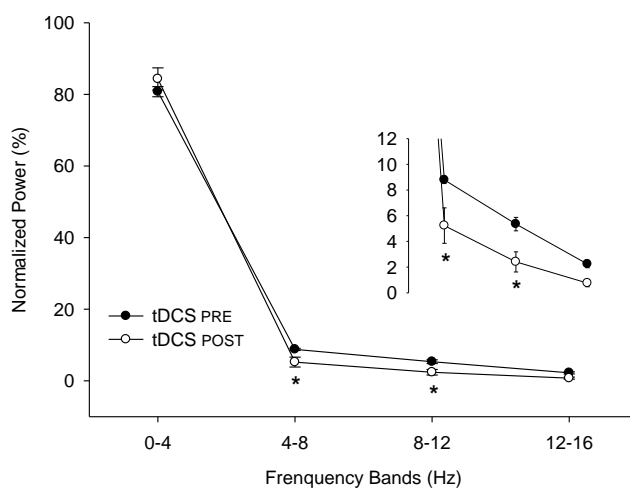


Gráfico 4: Resultados da variação da aceleração (Potência Normalizada) do grupo intervenção realizando simultaneamente tarefa de força/atenção concentrada.

Fonte: O autor(a), 2023

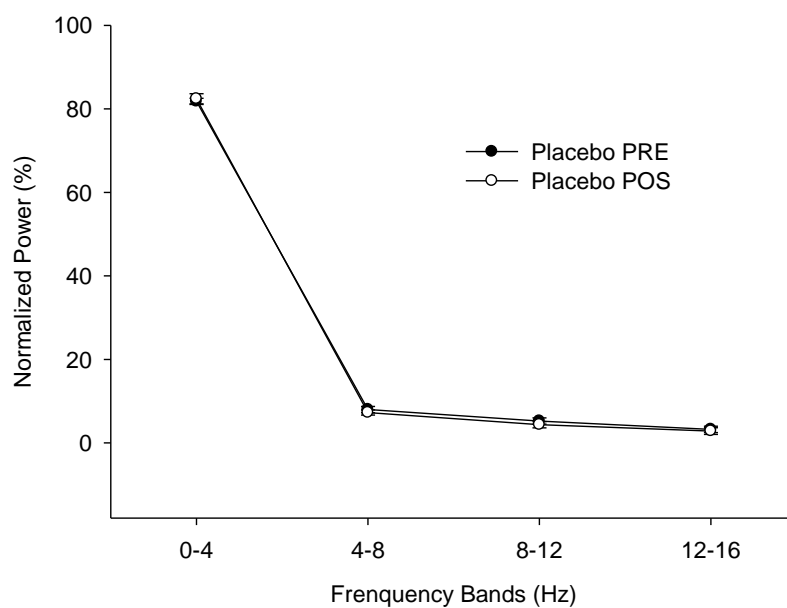


Gráfico 5: Resultados da variação da aceleração (Potência Normalizada) do grupo placebo realizando simultaneamente tarefa de força/atenção concentrada.

Fonte: O autor(a), 2023

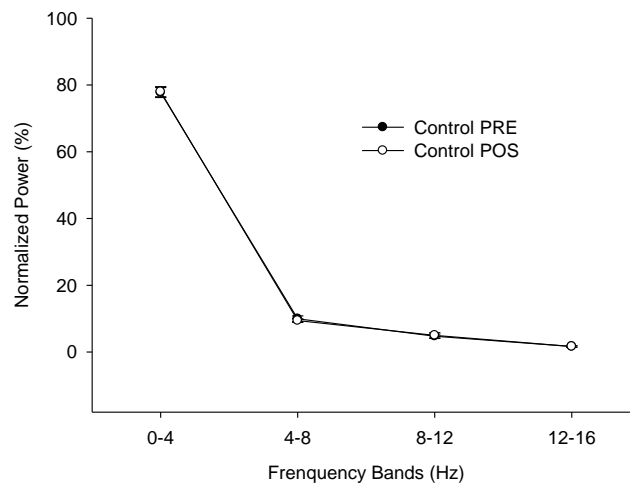


Gráfico 6: Resultados da variação da aceleração (Potência Normalizada) do grupo controle realizando simultaneamente tarefa de força/ atenção concentrada.

Fonte: O autor(a), 2023

VII DISCUSSÃO

Buscou-se nesse estudo avaliar os efeitos da intervenção composta pela ETCC somada a exercícios físicos na função cognitiva memória episódica verbal e no comportamento motor de tremor em pacientes com a DP.

Esta discussão se divide em duas etapas, em concordância com os itens abordados nos capítulos de metodologia e resultados.

Inicialmente, foram gerados dados referentes a cognição e posteriormente, as análises sobre a interferência do protocolo na aceleração do sintoma de tremor. Referente aos resultados da avaliação cognitiva, obtidos no teste RAVLT, conforme ilustrado na tabela 6, verificou-se que no grupo intervenção houve aumento de 52% desempenho cognitivo após a intervenção na memória de curto prazo e 99% de aumento na memória de longo prazo. O escore global, ilustrado pela Curva de Aprendizagem Auditivo Verbal, teve aumento de 28%. Esses dados indicam que houve interferência da estimulação e dos exercícios físicos na função cognitiva memória, sugerindo ganhos no aprimoramento cognitivo, o que possibilita ao paciente maior independência e autonomia nas atividades diárias. Consistente com os dados do nosso estudo, a pesquisa de Lau et al., (2019), indicou melhora cognitiva em pacientes com a DP estatisticamente significativa após o tratamento tDCS pelo período de 4 semanas. Consoante também com nosso resultado, estão os achados de Boggio et al., (2006), que avaliou a memória de trabalho antes e após a aplicação de estimulação com ETCC anódica no córtex motor primário pelo período de 20 a 25 minutos a uma intensidade de 2 m. Como resultado, foi constatado aumento significativo da memória de trabalho no desempenho dos testes cognitivos. Pereira et al., (2013), comparou os efeitos da ETCC no córtex dorsolateral pré-frontal (DLPFC) esquerdo versus o córtex temporo-parietal (TPC) esquerdo e concluiu que tanto a estimulação DLPFC esquerda, quanto a TPC foram capazes de aprimorar a fluência verbal dos pacientes, demonstrado nos resultados do teste de fluência verbal aplicado.

Pesquisas de intervenção com a ETCC direcionadas ao acompanhamento dos pacientes a médio e longo prazo também tem demonstrado resultados encorajadores. Em estudo de Doruk et al. (2014), os pacientes foram submetidos a dez sessões de tDCS anódica ativa e tDCS anódica placebo antes e após a aplicação de bateria cognitiva composta pelos testes: Testes de Trilha A e B, Teste de Classificação de Cartas de Wisconsin, Aprendizagem de Classificação Probabilística, Teste de Memória de Trabalho e Teste de Stroop). Após 1 mês, os grupos foram reavaliados com os testes e o grupo de tDCS ativa mostrou melhora significativa na função executiva. Resultados divergentes aos deste estudo também foram identificados. Resultados divergentes também foram encontrados. Um estudo recente comparando a eficácia de dois tipos de estimulação no aprimoramento cognitivo concluiu que o grupo que realizou a tDCS não demonstrou alterações na pontuação dos testes cognitivos. As duas estimulações, tanto tACS e Tdcs, foram aplicadas na mesma intensidade, a 2 mA no córtex pré-frontal dorsolateral por 30 min (KIM, et al., 2021).

Estudo recente de Mally et al., (2018), acompanhou os pacientes que sofreram estimulação a 1 Hz pelo período de 3 anos. A cada seis meses os pacientes foram estimulados, pelo período de 1 ano e meio. Após a aplicação dos testes cognitivos, observou-se que a cognição (atenção e memória) dos pacientes foi fortemente influenciada, visto que foram revelados ganhos de aprimoramento cognitivo.

Outros estudos como o nosso, que uniu dois tipos de intervenção, tem indicado resultados promissores na melhora das funções cognitivas como por exemplo, a combinação da intervenção de ETCC e treinamento cognitivo computadorizado de Andica et al. (2021). Foram aplicadas 10 sessões de ETCC anódica, pelo período de 2 semanas, combinadas com treinamento cognitivo computadorizado em pacientes com DP. O resultado indicou que houve aumento no desempenho cognitivo de linguagem e atenção, mensurado por testes de fluência verbal. Essa melhora permaneceu após acompanhamento de 3 meses.

A intervenção complementar com exercícios físicos também tem sido aplicada na DP, com a finalidade de atenuar os sintomas motores e não motores. Pesquisas como a de Silva et al., (2018), sugeriu que exercícios físicos que trabalham a marcha diminuem as limitações motora e as disfunções executivas, déficits de atenção, na memória de trabalho, velocidade de processamento de informações e fluência verbal. Em concordância, um estudo concluiu que a intervenção com duração de 16 semanas com exercícios físicos multimodais de marcha e cognição beneficiou o aprimoramento da memória declarativa episódica, e ainda, quando posteriormente o mesmo estudo feito com duração de mais semanas, as melhoras cognitivas foram maiores (REUTER, et al., 2012).

A interferência da prática de exercícios físicos na cognição é um tópico exaustivamente estudado e de acordo com Kirk-Sanchez e McGoug (2018), o exercício físico tem capacidade de ativar mecanismos neuroprotetores que poderão refletir na diminuição dos declínios no desempenho cognitivo, usualmente identificado nas doenças neurodegenerativas. Estes autores afirmam que o exercício físico promove alterações nas extensões metabólica, estrutural e funcional do cérebro, agindo na conservação do desempenho cognitivo em idosos. Em conformidade com os resultados de Kirk-Sanchez e McGoug (2018), um estudo realizado por Biddiscombe et al. 2020, indicou alta relação entre atividade física e cognição, comprovada na melhoria observada na cognição após a intervenção de atividade física pelo período de um ano, notadamente no progresso da velocidade de processamento de informações e atenção.

As modalidades de exercício físico também são exploradas na tentativa de identificação do protocolo mais eficaz na DP. Uma pesquisa comparando a repercussão de modalidades e exercício (mobilidade funcional, multimodal e cognitivo) na cognição de pacientes com a DP sugeriu que o treino de mobilidade funcional teve efeito potencial na conservação da atenção e memória de trabalho; já o treino multimodal não apresentou resultado relevante no atraso ou melhora no declínio progressivo das funções cognitivas (GOBBI, et al., 2021). Consoante com esta conclusão, a pesquisa de Tsukita, et al.,

(2022) indicou que diferentes tipos de atividade física regular podem ter efeitos diferentes no curso da DP, visto que existe forte relação entre a prática de exercício moderado e o declínio de postura e marcha; já o treinamento aeróbico intenso repercute fortemente na função motora global.

Modalidades combinando intervenção motora e cognitiva tem se configurado como uma complementação promissora na melhora dos sintomas motores relacionados ao equilíbrio e a marcha de pacientes com a DP. Estudos estão sendo desenvolvidos em pacientes idosos saudáveis e com patologias neurodegenerativas e na pesquisa de WANG et al., (2015), cujo objetivo foi verificar o efeito da intervenção motora cognitiva na DP, a conclusão foi de que a intervenção motora cognitiva beneficiou a velocidade da marcha, tempo da passada, mensuradas pela escala UPDRS.

As tratativas complementares mencionadas, incluindo treino cognitivo, exercício físico e neuromodulação induzem a alterações neuronais ligadas a áreas treinadas/moduladas. É conhecido que determinadas regiões cerebrais são mais sujeitas a estimulação advinda do exercício físico quando comparadas a outras, no entanto, pesquisas adicionais sobre tipos de protocolo de exercícios realmente eficazes em funções cognitivas específicas devem ser fomentadas (BIUNDO et al., 2017).

Na avaliação do comportamento motor de tremor foram identificados resultados relevantes. A metodologia de avaliação do tremor realizada nesta pesquisa por meio do acelerômetro está entre as mais promissoras na quantificação do tremor, visto que fornece medidas precisas do espectro de potência de aceleração do tremor. Os espectros de potência obtidos por meio de metodologia de acelerometria fornece avaliação quantitativa exata da frequência e gravidade do tremor de cada paciente (MINATTI, et al, 2022).

Referente aos resultados obtidos pelo acelerômetro, em específico, a aceleração característica do tremor, não obtivemos resultados significativos relacionados a potência nos três grupos. Ou seja, a quantidade de energia implicada no movimento (tremor) não se alterou, não demonstrou aumento ou diminuição de oscilação de tremor, conforme indicado nos gráficos 1, 2 e 3.

Contudo, quando calculamos a potência média normalizada, foi identificado resultado relevante no grupo intervenção: para diferentes grupos, obteve-se resultados diferentes, nas fases pré e pós, para alguma determinada banda, conforme ilustrado no gráfico 4.

No grupo intervenção, após análise de post roc, constatou-se que na banda entre 4 a 8 Hertz e na banda entre 8 a 12 Hertz os resultados foram significativamente diferentes. Na pós intervenção, o valor da aceleração foi menor, indicando que houve interferência da estimulação aplicada e que esta estimulação interferiu nestas duas bandas mencionadas do espectro normalizado.

Apesar de estas serem bandas correspondentes a baixo percentual do espectro, foram nestas bandas que mais evidenciou-se estas diferenças nos resultados. A maior parte das oscilações observadas durante a avaliação do tremor no braço dos pacientes ocorreram entre 0 a 4 Hertz, uma pouca quantidade entre 4 e 8 Hertz e 8 e 12 Hertz e quase nenhuma entre 12 e 16 Hertz. Para os grupos placebo e controle, na potência normalizada, não foram encontradas diferenças significativas de aceleração tremor nas fases de pré e pós intervenção, conforme ilustrado nos gráficos 5 e 6.

Consistente com nossos resultados na potência normalizada, estudo recente demonstrou que o sintoma de tremor melhorou após a estimulação não invasiva no córtex motor por 12 minutos, pelo período de 12 semanas (GODEIRO et al., 2020). Consoante com este estudo, a pesquisa de Lattari, (2016) analisou as características do tremor usando registros acelerométricos e concluiu que após a estimulação com ETCC houve declínio no valor das variações de tremor.

Pesquisas indicam que as terapias não invasivas como a estimulação transcraniana rítmica (CES) é uma ferramenta promissora na diminuição do tremor de repouso na DP e também nos sintomas não motores como a memória. Em estudo recente, os resultados indicaram que após aplicação da CES, houve redução do tremor em cerca de 50% dos pacientes que sofreram a estimulação, concluindo que este tipo de terapia não invasiva é uma

intervenção promissora na diminuição do tremor de repouso na DP (BRITAIN, et al., 2013).

A quantificação do tremor no curso da DP se configura como importante indicador de eficácia do tratamento e norteadora para o desenvolvimento de novas estratégias de intervenção. Em estudo recente, pesquisadores criaram um método de acelerometria padronizado para avaliar as medidas de tremor no distúrbio do movimento tremor essencial em diferentes posições posturais. Os 25 pacientes foram avaliados e como resultado, verificou-se que em relação frequência média do pico de tremor, os valores foram de $4,57 \pm 1,8$ Hz em todas as posições posturais. Já relacionado a potência total média e a potência de pico, os resultados indicaram variação significativa para diferentes posições. Estes achados servirão como base para gerar interpretação das variações do tremor como resposta a atuais e novas possibilidades terapêuticas (GAUTHIER, et al., 2022).

Além do sintoma de tremor, observa-se crescente interesse na investigação da ETCC como uma ferramenta complementar na reabilitação das alterações de marcha e de equilíbrio.

Estudo recente de Mishra (2021), avaliou o efeito da combinação de tDCS na atividade física de caminhada, na marcha e na memória de pacientes com a DP. Os participantes foram submetidos a duas sessões de ETCC anódica com corrente de 2 mA no alvo DLPFC esquerdo por 30 min. Os resultados indicaram que os participantes caminharam mais rápido após a estimulação com ETCC anódica. Resultados positivos também foram identificados na função cognitiva de memória. Entretanto, nenhum efeito significativo do tDCS foi identificado na marcha (MIRSHA, 2021).

Neste estudo, os exercícios físicos aplicados foram de baixa intensidade e protocolos similares foram identificados na literatura. Os estudos de intervenção que sugerem relação entre os benefícios cognitivos das atividades físicas, geralmente utilizam a metodologia de medição do desempenho cognitivo antes e após uma única sessão de exercício com duração de alguns minutos e no caso do nosso protocolo, foram aplicados 20 minutos de exercícios. Em contraste, encontra-se na literatura, programas de exercícios

que duram semanas ou meses, onde os participantes praticam atividades esportivas regulares várias vezes por semana durante vários meses (HOTTING e RODER, 2013).

Em revisão sistemática, foi constatado que a maioria das pesquisas publicadas avaliou a hipótese de que o exercício aeróbico por aumentar o condicionamento cardiovascular, aprimora as funções cognitivas. Inclui-se na categoria de exercício aeróbico atividades como corrida, caminhada, ciclismo e natação. Outros programas de treinamento sem resistência, como alongamento leve e programas de tonificação, têm sido frequentemente usados como intervenção de controle, concluindo que exercícios de baixa intensidade, como os aplicados na nossa pesquisa, melhorou as funções executivas, atenção, memória e velocidade de processamento (ERICKSON et al., 2011).

No que diz respeito a função executiva de memória especificamente, variável que foi o foco do nosso estudo, constatou-se que recentemente, os estudos sobre os efeitos do exercício físico na cognição estão se concentrando cada vez mais na função cognitiva de memória. As pesquisas têm indicado que intervenções de exercícios aeróbicos tendem a neutralizar a perda de volume do hipocampo relacionada à idade, visto que os resultados sugeriram que os participantes que praticaram caminhada pelo período de um ano tiveram aumento no volume anterior do hipocampo desde o início até o pós-teste, enquanto uma diminuição da massa cinzenta na mesma região foi observado no grupo controle de alongamento (ERICKSON et al., 2011).

A diversidade de resultados advindos de diferentes tipos de exercícios físicos também foi identificada na aplicação de protocolos com a ETCC. Enquanto alguns estudos recentes como a pesquisa realizada por Lattari em 2016 indicaram que após a aplicação da ETCC anódica por 20 minutos a 2 mA, os pacientes apresentaram mudanças significativas no equilíbrio e na mobilidade funcional (LATTARI, 2016), por outro lado, resultados divergentes também foram relatados na literatura, como o estudo de Fregni (2016), que avaliaram os efeitos da ETCC e concluíram que a ETCC no córtex motor primário melhorou a função motora, mas a ETCC no córtex pré-frontal dorsolateral não revelou efeitos. Já no estudo de Madrid (2018), observou-se

progressos na marcha e bradicinesia no grupo que realizou a ETCC, entretanto a estimulação foi realizada em dois locais, não sendo possível constatar a região do cérebro que foi mais afetada e possivelmente originou as melhorias observadas.

A variabilidade de resultados encontrados nos estudos se relacionam a diversidade de protocolos, incluindo intensidade e a duração do estímulo, fatores que podem influenciar as respostas (LATTARI, 2016). Esta mesma variabilidade também foi identificada na metodologia de avaliação da aceleração do tremor. Alternâncias de local de posicionamento do transdutor, tipo de sensor, ambiente onde as aquisições foram realizadas e variações na análise espectral foram identificadas na investigação da literatura sobre a captação da aceleração do tremor e esta diversidade são fatores que produzem resultados diversos (ANDICA, et al, 2021).

Observamos também na literatura investigada, grande variedade de metodologia na aplicação da ETCC, desde variações de alvo, intensidade da estimulação, até a seleção dos testes cognitivos. A variabilidade de protocolos identificado demonstrou a importância do desenvolvimento desta pesquisa, se configurando como uma contribuição metodológica.

Evidenciou-se neste estudo que a estimulação com ETCC somada a exercícios físicos interferiu na aceleração do tremor e na função cognitiva memória, entretanto, maiores investigações serão necessárias para identificar estratégias que otimizem os protocolos relevantes na rotina clínica.

Sugere-se que os resultados alcançados neste estudo possam ser justificados pelos mecanismos subjacentes da ETCC e do exercício físico. Na ETCC, como trata-se de uma técnica de neuromodulação, a estimulação pode modificar a estabilidade cortical, agindo como inibitória ou excitatória. Quando pensamos e cognição, é sabido hoje, que a função cognitiva é um processo contínuo e estimulação com a ETCC tem a propriedade de potencializar essas funções cognitivas que já estão sendo recrutadas quando o paciente faz um movimento de atividade física, por exemplo. Já no exercício físico, a prática favorece as funções neurais e cerebrais e notadamente, a cognição, sendo capaz de elevar os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro, assim

como a conectividade cerebral, incluindo as áreas relacionadas aos processos cognitivos (GOBBI, et al., 2021).

Neste estudo não conseguimos quantificar a participação do exercício físico separadamente da estimulação nos ganhos cognitivos. Entretanto, foi apresentado um protocolo que poderá tornar-se uma possibilidade metodológica e de utilização na prática clínica. Foi observado que as pesquisas estão caminhando para a personalização da intervenção mais eficaz na DP e buscando a identificação de parâmetros para o aprimoramento cognitivo.

Esta pesquisa apresentou resultados de performance cognitiva e de variações do tremor em pacientes com a DP antes e após a aplicação de intervenção personalizada. Quando os resultados da intervenção revelam melhora nas funções avaliadas, pode-se sugerir a inserção do protocolo desenhado neste estudo na prática clínica como uma alternativa terapêutica complementar.

VIII CONCLUSÃO

Verificou-se resultados importantes referentes a cognição e sintoma motor de tremor neste estudo. Os pacientes obtiveram aumento da performance cognitiva após o protocolo de intervenção com ETCC somado a exercícios físicos padronizados.

Observou-se interação significativa no grupo intervenção referente a variável de aceleração, que após o protocolo, demonstrou diminuição nos valores, indicando diminuição da oscilação do tremor.

Apesar da variabilidade de protocolos em relação ao posicionamento dos eletrodos, intensidade da corrente e tempo de aplicação, pesquisas recentes identificaram tem apresentado conclusões de que a ETCC somado a prática de exercícios físicos atua como relevante intervenção no declínio cognitivo (DIEZ, et al., 2019).

Pesquisas associando a ETCC a melhoras nas funções motoras de equilíbrio e marcha tem sido desenvolvidas, entretanto, os efeitos da ETCC e a sua eficácia na cognição, precisam ser melhor esclarecidos. Estudos recentes sugerem que a neuromodulação com a ETCC exerce efeitos positivos, no entanto, faltam estudos que evidenciem a relação de causa e efeito entre a intervenção com a ETCC e a melhora cognitiva, adicionando medidas neurofisiológicas para compreender os correlatos neurais (GARCIA-RUIZ, et al., 2014).

Os resultados indicaram o protocolo aplicado como um potencial colaborador no aprimoramento da cognição de pacientes com a doença de Parkinson, se configurando como uma alternativa possível de ser inserida na prática clínica nos sistemas de saúde. Existem limitações neste estudo e sugere-se que em pesquisas futuras, sejam feitas avaliações antes, durante a após a aplicação do protocolo, assim como adicionar outros fatores cognitivos na avaliação.

Observou-se que apesar da variabilidade de protocolos, a maioria dos estudos de ETCC exploraram o alvo de estimulação na área suplementar e

córtex pré-frontal e sugere-se que em futuras pesquisas, outros alvos corticais sejam analisados.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARSLAND, D., LITVAN, I., LARSEN., JP Sintomas neuropsiquiátricos de pacientes com paralisia supranuclear progressiva e doença de Parkinson. *J. Neuropsiquiatria Clin. Neurosci.* 2001; 13 : 42-49

ABUSRAIR, AH., ELSEKAILY, W., BOHLEGA, S., Tremor in Parkinson's Disease: From Pathophysiology to Advanced Therapies. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2022 Sep 13;12:29. doi: 10.5334/tohm.712. PMID: 36211804; PMCID: PMC9504742.

AGUIAR, I. M. et al. Associação dos sintomas depressivos com o comprometimento da memória episódica em pacientes com a doença de Parkinson. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 69, p. 255–262, 4 dez. 2020.

AHLSSKOG, JE. Aerobic Exercise: Evidence for a Direct Brain Effect to Slow Parkinson Disease Progression. *Mayo Clin Proc.* 2018 Mar;93(3):360-372. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.12.015. PMID: 29502566.

ASHBURN, A, et al. A randomised controlled trial of a home-based exercise programme to reduce the risk of falling among people with Parkinson's disease. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*, v. 78, n. 7, p. 678-84, 2007.

ALLEN, NE, et., al. The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Movement Disorders*, v. 25, n. 9, 2010.

ANDICA, Christina; KAMAGATA, Koji; SAITO, Yuya; UCHIDA, Wataru; FUJITA, Shohei; HAGIWARA, Akifumi; AKASHI, Toshiaki; WADA, Akihiko; OGAWA, Takashi; HATANO, Taku. Fiber-specific white matter alterations in early-stage tremor-dominant Parkinson's disease. **Npj Parkinson's Disease**, Londres, v. 7, n. 1, p. 51-52, 25 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41531-021-00197-4>.

ANSARI, Abu Zafar; JOSHI, Deepika; MISHRA, Vijay Nath; CHAURASIA, Rameshwar Nath; GUPTA, Shailesh; KUMAR, Baidanath; NANDMER, Vijay; KUMAR, Arun. Clinical & Neuropsychological profile in patients with Parkinson's disease and Parkinson's Plus syndromes: study from a tertiary care referral centre in a developing country. **Journal Of Parkinsonism & Restless Legs Syndrome**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 11-14, 7 abr. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.7157/jprls.2012.v2n1pp11-14>. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/477c/7ed01be5c80c25caa9216a480ffb1b606ff1.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2023.

AYSE, B.O., ABDULKADIR, K., Differential diagnosis of Parkinson and essential tremor with convolutional LSTM networks, *Biomedical Signal Processing and*

Control, Volume 56, 2020, 101683, ISSN 1746-8094, <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2019.101683>.

BARBOSA, ER, LIMINGI, JCP, CHIEN HF, BARBOSA PM, TORRES, MRC. How I treat Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022 May;80(5 Suppl 1):94-104. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S126. PMID: 35976316; PMCID: PMC9491431.

BIUNDO, R., WEIS, L., FIORENZATO, A., Reabilitação cognitiva na doença de Parkinson: é viável? *Arch Clin Neuropsychol*, 32 (2017), pp . 840-860 ,10.1093/arclin/acx092.

BRAK, FILIMONOVA, E., ZAKHARIYA, O., KHASANOV, R., STEPANYAN, I., Transcranial Current Stimulation as a Tool of Neuromodulation of Cognitive Functions in Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2022 Jul 12;16:781488. doi: 10.3389/fnins.2022.781488. PMID: 35903808; PMCID: PMC9314857.

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

BRAAK, H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, v. 24, n. 2, p. 197-211, 2003.

BRITAIN, JS. CAGNAN, H., MEHTA, AR., SAIFEE, TA., EDWARDS, MJ., BROWN, P. Distinguindo o impulso central para o tremor na doença de Parkinson e tremor essencial. *J Neurosci*. 2015 Janeiro 14;35(2):795-806. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3768-14.2015. PMID: 25589772; PMCID: PMC4293424.

BRITAIN, John-Stuart; PROBERT-SMITH, Penny; AZIZ, Tipu Z.; BROWN, Peter. Tremor Suppression by Rhythmic Transcranial Current Stimulation. **Current Biology**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 436-440, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2013.01.068>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3629558/>. Acesso em: 07 abr. 2023.

BRUCKI, SMD, NITRINO, R., CAMELI, P., BERTOLUCCI PHF, OKAMOTO IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3B):777-781

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

BURN, DJ., ROWAN, EM., ALLAN, LM., MOLLOY, S., O'BRIEN, JT., MCKEITH, IG., Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol*

Neurosurg Psychiatry. 2006 May;77(5):585-9. doi: 10.1136/jnnp.2005.081711. PMID: 16614017; PMCID: PMC2117449.

CASTANEDA, L. O cuidado em saúde e o modelo biopsicossocial: apreender para agir. 2019 Maio; 31(5): 31-35 doi:10.1590/2317-1782/20192018312

BIDDISCOMBE, K. J., ONG, B., KALINOWSKI, P., PIKE, K, E. Atividade física e cognição em mal de Parkinson de início jovem. Acta Neurol Scand. 2020 Ago;142(2):151-160. doi: 10.1111/ane.13256. Epub 2020 maio 18. 32353174.

BROEDER, S., NACKAERTS, E., HEREMANS, E., VERVOORT, G., MEESEN, R., VERHEYDEN, G., NIEUWBOER, A. Estimulação corrente transcraniana na doença de Parkinson: Mecanismos neurofisiológicos e efeitos comportamentais. Neurosci Biobehav Rev. 2015 Out;57:105-17. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.010. Epub 2015 Ago 20. 26297812.

CERNERA, Stephanie; ALCANTARA, Jose D.; OPRI, Enrico; CAGLE, Jackson N.; EISINGER, Robert S.; BOOGAART, Zachary; PRAMANIK, Leena; KELBERMAN, Madison; PATEL, Bhavana; FOOTE, Kelly D.. Wearable sensor-driven responsive deep brain stimulation for essential tremor. **Brain Stimulation**, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 1434-1443, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2021.09.002>. Disponível em: [https://www.brainstimjrn.com/article/S1935-861X\(21\)00232-1/fulltext](https://www.brainstimjrn.com/article/S1935-861X(21)00232-1/fulltext). Acesso em: 07 maio 2023.

CERRUTI, Carlo; SCHLAUG, Gottfried. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Prefrontal Cortex Enhances Complex Verbal Associative Thought. **Journal Of Cognitive Neuroscience**, [S.L.], v. 21, n. 10, p. 1980-1987, 1 out. 2009. MIT Press - Journals. <http://dx.doi.org/10.1162/jocn.2008.21143>.

CICHACZEWSKI, E. RP.; MAIA, JM., NOHAMA, P., NÓVAK, EM., TEIVE, HA. Características eletrofisiológicas do tremor na doença de Parkinson e tremor essencial. Arq Neuropsiquiatr. 2014 Abr;72(4):301-6. DOI: 10.1590/0004-282x20140006. PMID: 24760095.

CHAUDHURI, K.R.; HEALY, D.G.; SCHAPIRA A. H. Non-motor symptoms of Parkinson`s disease: diagnosis and management. Lancet Neurology 5: 235-245. 2006.

CHONG, C., SHIN, N., Physical activity for cognitive health promotion: An overview of the underlying neurobiological mechanisms, Ageing Research Reviews, Volume 86, 2023, 101868, ISSN 1568-1637, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101868>.

CLARK, L. N., LOUIS, E. D. (2018). Essential tremor. *Handb. Clin. Neurol.* 147, 229–239. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4.

CORDES, T., BISCHOFF,, L.L., SCHOENE, D. *et al.* Uma intervenção de exercício multicomponente para melhorar o funcionamento físico, a cognição e o bem-estar psicossocial em idosos residentes em lares de idosos: um protocolo de estudo de um ensaio clínico randomizado e controlado no projeto PROCARE (prevenção e saúde ocupacional em cuidados de longa duração). *BMC Geriatria* **19**, 369 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1386-6>

DEANTONI, C. J., LUIZ, C., BEETHOVEN, F., CURI, C., SASSI, M., L., SANTIAGO, J. J., CARDOSO, C. (2020). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, osteomyelitis and osteoradionecrosis: Comparative immunohistochemical study. *Brazilian Journal of Development.* 6. 27725-27734. 10.34117/bjdv6n5-281.

DEMAAGD, G. et al. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, v. 40, n. 8, p 504-32, 2015

DEUSCHL, Günther; BAIN, Peter; BRIN, Mitchell. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. **Movement Disorders**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 2-23, 20 out. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.870131303>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24165554/>. Acesso em: 07 maio 2023.

DIEZ, C. IBARRETXE B., PENA, J., OJEDA, N., Neurorehabilitation in Parkinson's Disease: A Critical Review of Cognitive Rehabilitation Effects on Cognition and Brain. *Plast neural.* 6 de maio de 2018:2651918. doi: 10.1155/2018/2651918. PMID: 29853840; PMCID: PMC5960507.

DIBBLE, LE, et., al. High intensity eccentric resistance training decreases bradykinesia and improves Quality of Life in persons with Parkinson's disease: a preliminary study. *Parkinsonism Related Disorder*, v. 15, n. 10, 2009

DIRKX, MF., DEN OUDEN H., AARTS, E., TIMMER, M., BLOEM, BR., TONI, I., HELMICH, RC. A Rede Cerebral do Tremor de Parkinson: Um Estudo de FMRI de Conectividade Eficaz. *J Neurosci.* 2016 Maio 11;36(19):5362-72. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3634-15.2016. PMID: 27170132; PMCID: PMC6601802.

DOLOROSO, C., MARTI, M.J., Comprometimento cognitivo na doença de Parkinson: o que sabemos até agora. *Pesquisa e revisões no parkinsonismo.* 2020;10:7-17. <https://doi.org/10.2147/JPRLS.S263041>

DODER, M., RABINER, EA., TURJANSKI, N., LEES, AJ., BROOKS, DJ; 11C-WAY 100635 PET study. Tremor in Parkinson's disease and serotonergic

dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):601-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000031424.51127.2b. PMID: 12601099.

DORUK, D., Gray, Z., BRAVO, G. L., PASCUAL, L., FREGNI, F., Efeitos da ETCC na função executiva na doença de Parkinson. *Neurosci Lett*. 2014;582:27–31

DURAL, A. et al. Impairment, disability, and life satisfaction in Parkinson's disease. *Disability and Rehabilitation*, v. 25, n. 7, p. 318–323, 2003.

ELBLE, Rodger J.; MCNAMES, James. Using Portable Transducers to Measure Tremor Severity. **Tremor And Other Hyperkinetic Movements**, [S.L.], v. 6, p. 375, 17 maio 2016. Ubiquity Press, Ltd.. <http://dx.doi.org/10.5334/tohm.320>. Disponível em: <https://tremorjournal.org/articles/10.5334/tohm.320>. Acesso em: 10 abr. 2023.

ERICKSON, K.V.; PRAKASH, R. S. SZABO, C. A. O treinamento físico aumenta o tamanho do hipocampo e melhora a memória . *Proc. Nacional Acad. Ciência EUA*, 2011: 108, 3017–3022.

ERRO, R., SANTANGELO, G., BARONE, P., VITALE, C., Sintomas não motores na doença de Parkinson: classificação e manejo. *Pesquisa e Comentários em Parkinsonismo*. 2015;5:1-10 <https://doi.org/10.2147/JPRLS.S44382>

EBERSBACH, et., al. Comparing exercise in Parkinson's disease—the Berlin BIG Study. *Movement Disorders*, v. 25, n. 12, p. 1902-1908, 2010

FALCO, A. D. et al. DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. *Química Nova* [online]. 2016, v. 39, n. 1 [Acessado 20 Março 2022] , pp. 63-80. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>>. ISSN 1678-7064. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>.

FENG, Y.S. et al. Os benefícios e mecanismos do treinamento físico para a Doença de Parkinson. *Ciências da Vida*, v. 245, n. 139, pág. 117345, 2020.

FLOEL, A., tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases, *NeuroImage*, Volume 85, Part 3, 2014, 934-947, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.098>.

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

FREGNI, F. et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v.21, n.10, p.1963-702, 2006.

FUENTES, D., LUNARDI, L., GÓIS, J.O., BRAKHA, T.A., RZEZAK, P LUEMBA, M.,MATEUS, M.S.B. Exame neuropsicológico de pacientes com Comprometimento Cognitivo leve e demência. In: FUENTES, D., MALLOY-DINIZ, L.F, PAULA J.J;DINIZ B.S.,*Neuropsicologia: teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed, 2013.

GANDIGA, P. et al. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, v. 117, n. 4, p. 845-50, 2006.

GARCIA-RUIZ PJ, CHAUDHURI KR, MARTINEZ-MARTIN P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review. *J Neurol Sci*. vol. 338, n. 1-2. p. 30-3. 2014. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.002

GAUTHIER, L. E., ALJASSAR, M., RYMAR, V., JOHN, M., ABBAS, S.F., standardized accelerometry method for characterizing tremor: Application and validation in an ageing population with postural and action tremor. *Frontiers in Neuroinformatics*. V.16, 2022. DOI=10.3389/fninf.2022.878279.

GERSZT, P. P. al at., Interferência do tratamento medicamentoso imediato e gerenciamento da disfagia. *Revista CEFAC*, v.16, n. Rev. CEFAC, 2014 16(2), p. 604-619, mar.2014.

GODEIRO, Clecio; FRANÇA, Carina; CARRA, Rafael Bernhart; SABA, Felipe; SABA, Roberta; MAIA, Débora; BRANDÃO, Pedro; ALLAM, Nasser; RIEDER, Carlos R. M.; FREITAS, Fernando Cini. Use of non-invasive stimulation in movement disorders: a critical review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S.L.], v. 79, n. 7, p. 630-646, jul. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2020-0381>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/FwDnhVXGKrGJBF7LPj6yvGG/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 30 abr. 2023.

GOODWIN, VA, et., al. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, v. 23, n. 15, p. 631-40, 2008.

GOBBI, L., PELICIONI, P., LAHR, J., SILVA, E., SANTOS, P., Effect of different types of exercises on psychological and cognitive features in people with Parkinson's disease: A randomized controlled trial, *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, Volume 64, Issue 1, 2021, 101407, ISSN 1877-0657, <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.05.011>.

HAUBENBERGER, Dietrich; ABBRUZZESE, Giovanni; BAIN, Peter G.; BAJAJ, Nin; BENITO-LEÓN, Julián; BHATIA, Kailash P.; DEUSCHL, Günther; FORJAZ, Maria João; HALLETT, Mark; LOUIS, Elan D.. Transducer-based evaluation of tremor. **Movement Disorders**, [S.L.], v. 31, n. 9, p. 1327-1336, 6 jun. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26671>.

HEMMERLE, Ann M.; HERMAN, James P.; SEROOGY, Kim B.. Stress, depression and Parkinson's disease. **Experimental Neurology**, [S.L.], v. 233, n. 1, p. 79-86, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.09.035>.

HÖTTING, K., RÖDER, B., Efeitos benéficos do exercício físico na neuroplasticidade e cognição. *Neurosci. Biocomportamento. Rev.* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005>

JANKOVIC, J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):795-808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32576618.

JANKOVIC, Joseph; TARAKAD, Arjun. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. **Seminars In Neurology**, [S.L.], v. 37, n. 02, p. 118-126, 16 maio 2017. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1601888>. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0037-1601888>. Acesso em: 07 abr. 2023.

JAVADI, H., CHENG, P. Transcranial direct current stimulation (tDCS) enhances reconsolidation of long-term memory. *Brain Stimul*. 2013 Jul;6(4):668-74. doi: 10.1016/j.brs.2012.10.007. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23137702.

KALIA, LV, LANG, AE. Doença de Parkinson. *Lanceta*. 2015 Agosto 29;386(9996):896-912. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. EPub 2015 Abr 19. PMID: 25904081.

KEHAGIA, A.A., BARKER, R.A. e ROBBINS, T.W. (2010) Heterogeneidade Neuropsicológica e Clínica de Comprometimento Cognitivo em Pacientes com Doença de Parkinson. *The Lancet Neurology*, 9, 1200-1213. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X)

KEMPERMANN, G., The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends in Neurosciences*, Volume 31, Issue 4, 2008, 163-169, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.01.002>.

KIM, Jiheon; KIM, Hansol; JEONG, Hyewon; ROH, Daeyoung; KIM, Do Hoon. TACS as a promising therapeutic option for improving cognitive function in mild cognitive impairment: a direct comparison between tacs and tdcS. **Journal Of**

Psychiatric Research, [S.L.], v. 141, p. 248-256, 30 set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.07.012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395621004313?via%3Dihub>. Acesso em: 30 abr. 2023.

KING, L.A., MANCINI, M., SMULDERS, K. et al. Programa Boot Camp de Agilidade Cognitivamente Desafiante para Congelamento da Marcha na Doença de Parkinson. *Neurorreabilitação e Reparação Neural*. 2020;34(5):417-427. doi: 10.1177/1545968320909331

KIRK, S., MCGOUGH, N. J., Exercício físico e desempenho cognitivo em idosos: perspectivas atuais. *Clin Interv Aging*. 2014;9:51-62. doi: 10.2147/CIA.S39506. Epub 2013 Dez 18. PMID: 24379659; PMCID: PMC3872007.

LANA, R. et al. Percepção da qualidade de vida de indivíduos com Doença de Parkinson através do PDQ-39. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, v. 11, n. 5, 2007.

LATTARI, Eduardo; COSTA, Samara Sezana; CAMPOS, Carlos; OLIVEIRA, Aldair José de; MACHADO, Sérgio; MARANHÃO NETO, Geraldo Albuquerque. Can transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex improves balance and functional mobility in Parkinson's disease? **Neuroscience Letters**, [S.L.], v. 636, p. 165-169, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.019>.

LAU, C., LIU, M., CHANG, K., CHANG, A., BAI, C., TSENG, C., WALSH, V., WaANG, H., Efeito da estimulação transcraniana por corrente direta de sessão única na cognição na doença de Parkinson. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25:1237-43

LEFAUCHEUR, J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, v. 128, n. 1, p. 56-92, 2017

LEGARDA, Stella B.; MICHAS-MARTIN, P. Andreas; MCDERMOTT, Dana. Managing Intractable Symptoms of Parkinson's Disease: a nonsurgical approach employing infralow frequency neuromodulation. **Frontiers In Human Neuroscience**, Monterey, v. 16, p. 15-16, 8 jul. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2022.894781>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2022.894781/full>. Acesso em: 30 abr. 2022.

LIN, YP, LIN, II., CHIOU, W.D., CHANG, H.C., CHEN, R.S., LU, C.S., CHANG, Y.J. O desempenho de tarefa dupla cognitiva-motora relacionada à função executiva e o efeito de priorização de tarefas em pessoas com doença de Parkinson. *Saúde*. 2023; 11(4):567. <https://doi.org/10.3390/healthcare1104056>

LIU-AMBROSE, Teresa. Resistance Training and Executive Functions. **Archives Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 170, n. 2, p. 170, 25 jan. 2010. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.494>.

MADRID, J., BENNINGER, H.D., Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Clinical evidence, latest concepts and future goals: A systematic review, *Journal of Neuroscience Methods*, Volume 347, 2021, 108957, <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108957>.

MÁLLY, Judit; STONE, Trevor W.; SINKÓ, Gabriella; GEISZ, Noémi; DINYA, Elek. Long term follow-up study of non-invasive brain stimulation (NBS) (rTMS and tDCS) in Parkinson's disease (PD). Strong age-dependency in the effect of NBS. **Brain Research Bulletin**, [S.L.], v. 142, p. 78-87, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.06.014>.

MARTINEZ-MARTIN, P, et al. Validation study of the hoehn and yahr scale included in the MDS-UPDRS. *Movement Disorders*, v. 33, n. 4, p. 651-652, 2018

MENG, L., JIN, M., ZHU, X., et al. Peripheral Electrical Stimulation for Parkinsonian Tremor: A Systematic Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022; 14: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.795454>

MISHRA, Ram Kinker *et al.* Transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex improves dual-task gait performance in patients with Parkinson's disease: a double blind, sham-controlled study. **Gait & Posture**, Houston, v. 84, n. 8, p. 11-16, 05 fev. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966636220306366?via%3Dihub>. Acesso em: 07 maio 2023.

NITSCHKE, M. A. et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, v. 97, n. 4, p. 3109–3117, 2007.

OKTAY, Ayse Betul; KOCER, Abdulkadir. Differential diagnosis of Parkinson and essential tremor with convolutional LSTM networks. **Biomedical Signal Processing And Control**, [S.L.], v. 56, p. 101683, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2019.101683>.

PAINOUS, Celia; MARTÍ, Maria J.; GRAESSNER, Holm; CAMARGO, Andrea Paola; EL-JAAFARY, Shaimaa Ibrahim; MARTÍNEZ-RAMÍREZ, Daniel; OJO, Oluwadamilola O.; TAIWO, Funmilola T.; RAJAN, Roopa; CORNEJO-OLIVAS, Mario. Management of rare movement diseases in different world regions. **Parkinsonism & Related Disorders**, [S.L.], v. 108, p. 105286, mar. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105286>.

PAUL, K.C., CHUANG, Y.H., SHIH, I.F., KEENER, A, BORDELON, Y., BRONSTEIN, J.M., RITZ, B. The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Mov Disord.* 2019 Jan;34(1):58-66. doi: 10.1002/mds.27577. PMID: 30653734; PMCID: PMC6544143.

PEREIRA, J., B, JUNQUÉ, C., BARTRÉS, F. MARTI, M. J., SALA, R., COMPTA, Y., FALCON, C., VENDRELL, P., PASCUAL-LEONE, VALLS-SOLÉ, J., Modulação de redes de fluência verbal por estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na doença de Parkinson. *Estimulação Cerebral.* 2013;6:16–24.

PERLMUTTER, JS. et al. Assessment of Parkinson disease manifestations. *Current Protocol Neuroscience*, v. 10, n.10, 2009.

PESENTE, Lucinéia et al. Efeitos da estimulação elétrica transcraniana na performance de tarefas executivas. **Psicol. hosp. (São Paulo)**, São Paulo , v. 13, n. 1, p. 91-109, jan. 2015. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-74092015000100006&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 25 abr. 2023.

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

REUTER, I.; MEHNERT, S.; SAMMER, G.; OECHSNER, M.; ENGELHARDT, M.. Efficacy of a Multimodal Cognitive Rehabilitation Including Psychomotor and Endurance Training in Parkinson's Disease. **Journal Of Aging Research**, [S.L.], v. 2012, p. 1-15, 2012. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/235765>.

ROHEGER, M., KALBE, E., SCARFONE, L. I. Progression of Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(2):183-193. doi: 10.3233/JPD-181306. PMID: 29914040; PMCID: PMC6004891.

ROSHINI, A. PATEL, & GOLDMAN, G. K., (2015) Diagnóstico da doença de Parkinson: progresso e perspectivas futuras, *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome*, , 19-32, DOI: 10.2147/JPRLS.S62065

ROSSI, T. et al. Executive Functions in Parkinson's Disease. *Psico-USF* [online]. 2021, v. 26, n. 3 [Accessed 19 March 2022] , pp. 439-449. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1413-82712021260304>>. Epub 06 Dec 2021. ISSN 2175- 3563. <https://doi.org/10.1590/1413-82712021260304>.

SALIMPOUR, Yousef; MARI, Zoltan K.; SHADMEHR, Reza. Altering Effort Costs in Parkinson's Disease with Noninvasive Cortical Stimulation. **The Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 35, n. 35, p. 12287-12302, 2 set. 2015. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.1827-15.2015>.

SCHOELLMANN, Anna; SCHOLTEN, Marlieke; WASSERKA, Barbara; GOVINDAN, Rathinaswamy B.; KRÜGER, Rejko; GHARABAGHI, Alireza; PLEWNIA, Christian; WEISS, Daniel. Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor processing. **Neuroimage: Clinical**, [S.L.], v. 22, p. 101689, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101689>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/neuroimage-clinical>. Acesso em: 06 maio 2023.

SHIN Y.I., FOESTER Á, NITSCHKE, M.A., Estimulação de corrente direta transcraniana (TDCS) - aplicação em neuropsicologia. *Neuropsicologia*. 2015 Mar;69:154- 75. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.002. Epub 2015 Feb 3. 25656568.

SILVA, Franciele Cascaes da; IOP, Rodrigo da Rosa; OLIVEIRA, Laiana Cândido de; BOLL, Alice Mathea; ALVARENGA, José Gustavo Souza de; GUTIERRES FILHO, Paulo José Barbosa; MELO, Lídia Mara Aguiar Bezerra de; XAVIER, André Junqueira; SILVA, Rudney da. Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: a systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years. **Plos One**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 1-19, 27 fev. 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0193113>.

SILVA, Franciele Cascaes da; IOP, Rodrigo da Rosa; OLIVEIRA, Laiana Cândido de; BOLL, Alice Mathea; ALVARENGA, José Gustavo Souza de; GUTIERRES FILHO, Paulo José Barbosa; MELO, Lídia Mara Aguiar Bezerra de; XAVIER, André Junqueira; SILVA, Rudney da. Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: a systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years. **Plos One**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 1-19, 27 fev. 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0193113>.

SIDEROWF, A. D. et al. The EQ-5D - A generic quality of life measure - Is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, v. 70, n. 6, p. 817, 2001.

SIMON, DK, TANNER, CM, BRUNDIN, P. Epidemiologia da doença de Parkinson, Patologia, Genética e Fisiopatologia. *Clin Geriatr Med*. 2020 Feb;36(1):1-12. DOI: 10.1016/j.cger.2019.08.002. EPub 2019 24 de agosto. PMID: 31733690; PMCID: PMC6905381.

STRAUS, E. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.

TAYLOR, JP., ROWAN, P.T., LETT, D., O BRIEN, J.T., MCKEITH, I.G., BURN, D.J. Poor attentional function predicts cognitive decline in patients with non-demented Parkinson's disease independent of motor phenotype. *J Neurol*

Neurosurg Psychiatry. 2008 Dec;79(12):1318-23. doi: 10.1136/jnnp.2008.147629. Epub 2008 Jun 27. PMID: 18586866.

THAIR, H., HOLLOWAY, A.L., NEWPORT, R., FERREIRO, A.D., Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC): um guia para iniciantes para projeto e implementação Frente. Neurosci., 11 (2017), 10.3389/fnins.2017.00641

THANGAVELU, K., TALK, A. C., CLARCK, G. I., DISSANAYAKA, N. N. W. (2020). Psychosocial factors and perceived tremor disability in essential tremor. Neurosci. Biobehav. Rev. 108, 246–253. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019. 10.021

TSUKITA, K., S. TSUKITA, TAKAHASHI, H, R., Long-term Effect of Regular Physical Activity and Exercise Habits in Patients With Early Parkinson Disease. Neurology. 2022 Feb 22;98(8):e859-e871. doi: 10.1212/WNL.0000000000013218. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35022304; PMCID: PMC8883509.



WANG, X-Q., PI, Y-L., CHEN, B-L., WANG, R., LI, X., CHEN, P-J. Intervenção motora cognitiva para marcha e equilíbrio na doença de Parkinson: revisão sistemática e meta-análise. *Reabilitação Clínica*. 2016;30(2):134-144. DOI:[10.1177/0269215515578295](https://doi.org/10.1177/0269215515578295)

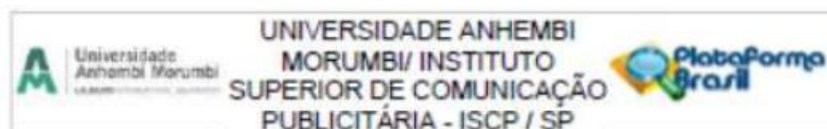
YOUSUF, Muhammad. Dementia in Parkinson's disease – a comprehensive review. **Journal Of Parkinsonism And Restless Legs Syndrome**, [S.L.], p. 6, abr. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/jprls.s37049>. Disponível em: <https://www.dovepress.com/nbspdementia-in-parkinsonrsquos-disease-ndash-a-comprehensive-review-peer-reviewed-fulltext-article-JPRLS>. Acesso em: 07 abr. 2023.

ZIREK, E.; ERSOZ, H. B.; TUFEKCIOGLU, Z.; BILGIC, B.; HANAGASI, H. Which cognitive dual-task walking causes most interference on the Timed Up and Go test in Parkinson's disease: A controlled study. *Neurol. Sci.* **2018**, 39, 2151–2157.

ANEXOS

ANEXO A

 <p>Universidade Anhembi Morumbi UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI</p>	<p>UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI/ INSTITUTO SUPERIOR DE COMUNICAÇÃO PUBLICITÁRIA - ISCP / SP</p>	 <p>Plataforma Brasil</p>
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
<p>Título da Pesquisa: EFEITOS DO TREINAMENTO DE MODALIDADES MISTAS ASSOCIADO A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO DESEMPENHO FÍSICO E MOTOR DE ATLETAS, ADULTOS SAUDÁVEIS E IDOSOS COM E SEM A DOENÇA DE PARKINSON</p>		
<p>Pesquisador: Rodrigo Cunha de Melo Pedreiro</p>		
<p>Área Temática:</p>		
<p>Versão: 2</p>		
<p>CAAE: 24205419.8.0000.5492</p>		
<p>Instituição Proponente: ISCP - SOCIEDADE EDUCACIONAL LTDA.</p>		
<p>Patrocinador Principal: ISCP - SOCIEDADE EDUCACIONAL LTDA.</p>		
DADOS DO PARECER		
<p>Número do Parecer: 3.903.038</p>		
<p>Apresentação do Projeto:</p>		
<p>O exercício físico se mostra eficiente para melhorar a capacidade funcional, força e aptidão cardiorrespiratória de diferentes populações, desde atletas a idosos com algum comprometimento motor como a doença de Parkinson, com isso o treinamento de modalidades mistas (MMT) vem demonstrando inúmeros benefícios para um desenvolvimento multifatorial. Em conjunto ao exercício, diversas estratégias são utilizadas com o objetivo de potencializar os seus resultados, e recentemente a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) parece se mostrar como uma importante aliada. O objetivo do projeto é avaliar as respostas físicas, motoras e funcionais de maneira aguda e crônica (8 semanas) do MMT com e sem a associação da ETCC em diferentes populações, atletas, adultos saudáveis e idosos com e sem a doença de Parkinson. Para tal, serão utilizados testes de força, de aptidão cardiorrespiratória, flexibilidade e capacidade funcional.</p>		
<p>Objetivo da Pesquisa:</p>		
<p>Objetivo Primário:</p>		
<p>Avaliar as respostas físicas, motoras e funcionais de maneira aguda e crônica (8 semanas) do</p>		
<p>Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207 Bairro: Mooca CEP: 03.164-000 UF: SP Município: SÃO PAULO Telefone: (11) 2700-4050 E-mail: cep@anhembis.br</p>		



Contribuição do Pesquisador: 3.903,00R\$

treinamento de modalidades mistas (MMT) com e sem a associação da ETCC em diferentes populações, atletas, adultos saudáveis e idosos com e sem a doença de Parkinson.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os protocolos de treinamento podem trazer riscos como desconforto ocasionado pelo próprio exercício físico.

Benefícios:

Esclarecimentos quanto a melhores formas de treinamento, quanto a aplicação da ETCC, podem trazer melhores condições de vida para idosos com e sem Parkinson, além de melhorar também o rendimento físico de adultos e atletas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um projeto com condições de realização, claramente definido em termos metodológicos e logísticos, caracterizando exequibilidade na proposta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão adequados e contemplam as exigências da resolução 466/12.

Recomendações:

Sem recomendações.

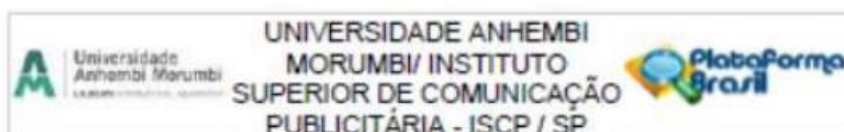
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Apresentar relatório parcial da pesquisa, semestralmente, a contar do início da mesma.
2. Apresentar relatório final da pesquisa até 30 dias após o término da mesma.
3. O CEP UAM deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
4. Quaisquer documentações encaminhadas ao CEP UAM deverão conter junto uma Carta de Encaminhamento, em que conste o objetivo e justificativa do que esteja sendo apresentado.
5. Caso a pesquisa seja suspensa ou encerrada antes do previsto, o CEP UAM deverá ser

Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2ª andar - sala 207
 Bairro: Mooca Município: SAO PAULO CEP: 03.164-000
 UF: SP E-mail: cep@anhemb.br
 Telefone: (11)2790-4858



Continuação do Parecer 3.603.030

comunicado, estando os motivos expressos no relatório final a ser apresentado.

6. O TCLE deverá ser obtido em duas vias, uma ficará com o pesquisador e a outra com o sujeito de pesquisa.

7. Em conformidade com a Carta Circular nº. 003/2011-CONEP/CNS, faz-se obrigatório a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1434362.pdf	10/12/2019 16:47:33		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	10/12/2019 16:46:56	Rodrigo Cunha de Melo Pedreiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	22/10/2019 16:44:59	Rodrigo Cunha de Melo Pedreiro	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	22/10/2019 16:43:56	Rodrigo Cunha de Melo Pedreiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Março de 2020

Assinado por:
CARLOS ROCHA OLIVEIRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207
Bairro: Mooca CEP: 03.164-000
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11) 2750-4950 E-mail: cnp@anhemb.br

ANEXO B

a

Advance.
Improve.
Educate.
Collaborate.

www.movementdisorders.org

Officers (2021-2023)

President
Francisco Cardoso
Brazil

President-Elect
Victor Fung
Australia

Secretary
Charles Adler
USA

Secretary-Elect
Marina de Koning Tjissen
Netherlands

Treasurer
Ince Litvat
USA

Treasurer-Elect
Wendelin Meisner
France

Past President
Claudia Treckwalder
Germany

International Executive Committee (2021-2023)

Rogerrey Bhidyaviri
Thailand

Maik Edwards
United Kingdom

Cristian Filip-Pecurariu
Romania

Nobutaka Hattori
Japan

Hyder Jirrah
USA

Regina Katzenschlager
Austria

Alice Nicawber
Belgium

Tanya Simmler
USA

Eug-King Tan
Singapore

Ruby-Maei Wa
Taiwan

January 10, 2022

Shirley Campos
Universidade Anhembi Morumbi
Estrada Dr. Altino Bondesan, 500
Distrito de Eugenio de Melo – Cite
São José dos Campos
12305650, São Paulo
Brasil
T: 12 997289158
E: shirleycampos30@hotmail.com

Re: Authorization to Use Materials Owned by the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)

Dear Ms. Campos:

Thank you for your interest in the MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale ("MDS-UPDRS"). MDS grants permission for use of the MDS-UPDRS in Portuguese within the study titled, "Quantitative Biomechanical Analysis of the Effects of Training in Elderly People with Parkinson's Disease." led by you, Shirley Ferrerira Campos under the academic supervision of Osmar Pinto Neto, acting as the lead Principal Investigator. This study is identified by the ethics committee number: 3,903,038. Since this is an academic study, there is no fee associated with this use.


By submitting your request to MDS, you agreed to the following:

I understand that the MDS-UPDRS may only be used in paper format for the purposes described above. I also understand that reproduction, distribution, translation, or sale of any portion of the MDS-UPDRS is strictly prohibited. Changes, modifications, adaptations, and derivative works of the MDS-UPDRS are not permitted without the permission of MDS. Furthermore, the MDS-UPDRS may not be incorporated into clinical trials, training materials, certification programs, software programs, electronic platforms or otherwise except through express authorization of MDS and payment of any applicable fees. Further, MDS shall have no liability related to use of the MDS-UPDRS or any other MDS owned rating scale, and I hereby release, hold harmless, and indemnify MDS, its officers, directors, employees, volunteers, and agents, from any loss, damage, or claim based on such use.

Please do not hesitate to contact me with any questions or concerns.

Sincerely,

Jennie Socha
Executive Director
International Parkinson and Movement Disorder Society
ratingscales@movementdisorders.org



International Parkinson and
Movement Disorder Society

International Secretariat • 525 East Wells Street, Suite 100 • Milwaukee, WI 53202-3523 USA • TEL: +1 414-276-2345 • FAX: +1 414-276-3349 • info@movementdisorders.org

ANEXO C

Página 1 de 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO OBRIGATÓRIO PARA PESQUISAS CIENTÍFICAS EM SERES HUMANOS

Prezado voluntário,

Você está sendo **CONVIDADO** a participar de uma pesquisa, onde pode se manifestar, de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV). Neste termo consta todos os procedimentos que serão adotados e todos direitos reservados a você.

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Nome:

Sexo: Masculino () Feminino () Data Nascimento:/...../.....

Endereço:

Bairro: Cidade:

Telefone: (.....)..... E-mail:

Título do Protocolo de Pesquisa: EFEITOS DO TREINAMENTO DE MODALIDADES MISTAS ASSOCIADO A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO DESEMPENHO FÍSICO E MOTOR DE ATLETAS, ADULTOS SAUDÁVEIS E IDOSOS COM E SEM A DOENÇA DE PARKINSON.

Subárea de Investigação: Área de Fisioterapia/Psicologia

Pesquisadoras responsáveis:

Nome: Ana Carolina ~~Brisola~~ ~~Brisola~~

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Estrada Dr. Altino ~~Bondesan~~ ~~Bondesan~~, nº 500 – Distrito de Eugênio de Melo - CITÊ – Parque Tecnológico de São José dos Campos – SP

CEP: 12247-016; Tel.: +55 (12) 3945.1359

Email: carol.brisola.cb@gmail.com

Nome: Melina Paula Sales

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Estrada Dr. Altino ~~Bondesan~~ ~~Bondesan~~, nº 500 – Distrito de Eugênio de Melo - CITÊ – Parque Tecnológico de São José dos Campos – SP

CEP: 12247-016; Tel.: +55 (12) 3945.1359

Email: melsales@gmail.com

Nome: Shirley Ferreira Campos

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Estrada Dr. Altino ~~Bondesan~~, nº 500 – Distrito de Eugênio de Melo - CITE – Parque Tecnológico de São José dos Campos – SP
CEP: 12247-016; Tel.: +55 (12) 3945.1359
Email: Shirleycampos30@hotmail.com

Nome: ~~Fabício~~ Duarte de Almeida
Instituição: Universidade Anhembi Morumbi
Endereço: Estrada Dr. Altino ~~Bondesan~~, nº 500 – Distrito de Eugênio de Melo - CITE – Parque Tecnológico de São José dos Campos – SP
CEP: 12247-016; Tel.: +55 (12) 3945.1359
Email: fabrisduarte@hotmail.com

~~Fabício~~

Avaliação do risco da pesquisa:

) Risco Mínimo () Risco Médio () Risco Baixo () Risco Maior

Objetivos e Justificativa: Avaliar as respostas físicas, motoras e funcionais de maneira aguda e crônica (10 sessões) do treinamento/ reabilitação com e sem a associação da ETCC em diferentes populações, atletas, adultos saudáveis e idosos com e sem a doença de Parkinson.

Em conjunto com diversos tipos de treinamentos, algumas técnicas de estimulação têm sido desenvolvidas para tentar otimizar uma maior resistência muscular e gerar menor percepção subjetiva de esforço frente a contrações musculares fatigantes, podendo melhorar desde a autonomia de idosos com comprometimentos motores até desempenho de atletas. Dentre essas diversas técnicas, a estimulação ~~transcraniana~~ por corrente contínua (ETCC), tem recebido grande interesse de diversos estudos. Porém, questões relacionadas sobre a eficiência de seus efeitos principalmente em caráter crônico não são bem esclarecidas em diferentes populações.

Avaliar o desempenho cognitivo ~~pré~~ e pós intervenção do protocolo de ~~reabilitação~~.

Procedimentos: Serão realizados os seguintes testes: Antropometria (peso, estatura, perímetros corporais e composição corporal), testes de força dinâmica (com cela de carga, acelerômetros e repetições máximas) e isométrica, eletromiografia, testes cardiorrespiratórios e de flexibilidade, como tratamento (protocolos) serão aplicados fisioterapia convencional e a ETCC. A aplicação de ETCC será administrada em 2.0 ~~mA~~, durante 30 minutos, de maneira NÃO invasiva, tais recomendações são confiáveis e suportadas pela literatura. Todos testes serão realizados em três situações, antes do início do protocolo de treinamento (agudo), após 2 semanas de treinamento e 30 dias após início do protocolo. Para avaliação cognitiva, serão aplicados os testes: questionário de identificação da amostra; escala unificada de avaliação da doença de Parkinson (UPDRS); mini exame do estado mental (MEEM); teste FDT (teste dos cinco dígitos); teste de fluência verbal (categoria animais); teste de atenção concentrada (AC); teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey (RAVLT); desenho do relógio.

Riscos e Inconveniências: Por se tratar de um exercício físico, o treinamento proposto pode trazer desconfortos como: o cansaço físico e sudorese, além das alterações fisiológicas durante a prática de um exercício físico.

Potenciais benefícios: Promover conhecimento acerca do diagnóstico e tratamento de Parkinson, a melhora da qualidade de vida de idosos, assim como o desempenho de adultos saudáveis e atletas, melhorando o entendimento e a segurança dos protocolos de reabilitação, MMT e ETCC.

Informações Adicionais: Não Houve

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – da Universidade Anhembi Morumbi, em horário comercial pelo e-mail cep@anhmebi.br ou pelo telefone 55 (11) 3847.3033. O CEP-UAM atende em seus horários das 10:00 horas às 15:00 horas, na Rua Caso do Ator, 294 – Vila Olímpia – CEP: 04546-001 – 7º andar.

Para esta pesquisa, não haverá nenhum custo do participante em qualquer fase do estudo. Do mesmo modo, não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Você terá total e plena liberdade para se recusar a participar bem como retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa.

O participante tem direito a tratamento na instituição, referente a pesquisa. A assistência deverá ser oferecida sem ônus de qualquer espécie ao participante da pesquisa, em todas as situações em que este dela necessite. O direito a assistência integral gratuita devido a danos diretos/ indiretos e imediatos/ tardios, pelo tempo que for necessário ao participante da pesquisa serão respeitados (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3.1 e II.3.2).

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **"AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DOS MOVIMENTOS PÓS APLICAÇÃO DE TÉCNICA DE NEUROMODULAÇÃO EM INDIVÍDUOS COM A DOENÇA DE PARKINSON"**.

Os propósitos desta pesquisa são claros. Do mesmo modo, estou ciente dos procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente na minha participação, sabendo que poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos.

Este termo deverá ser assinado em 02 (duas) vias de igual teor, uma para o participante da pesquisa e outra para o responsável pela pesquisa. Ainda, todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e pelo participante/responsável legal (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.a).

Taubaté/SP, _____ / _____ / _____

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Responsável da Pesquisa