



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO
HUMANO

ANA PAULA MONTEIRO DE ARAÚJO

**OS EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA NA DUPLA TAREFA DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE
PARKINSON: uma revisão sistemática**

Belém - PA
2022

ANA PAULA MONTEIRO DE ARAÚJO

**OS EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE
CONTÍNUA NA DUPLA TAREFA DE INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE
PARKINSON: uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Linha de pesquisa: Informação, Memória e Sociedade.

Orientador: Prof. Dr. Erik Artur Cortinhas Alves

Belém – PA
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- M772e Monteiro de Araújo, Ana Paula.
Os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente contínua na dupla tarefa de indivíduos com Doença de Parkinson : uma revisão sistemática / Ana Paula Monteiro de Araújo. — 2022.
54 f. : il. color.
- Orientador(a): Prof. Dr. Erik Artur Cortinhas Alves
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em
Ciências do Movimento Humano, Belém, 2022.
1. Estimulação transcraniana por corrente contínua . 2.
Doença de Parkinson. 3. Controle Postural. 4. Função
Executiva. I. Título.

CDD 615.82

ANA PAULA MONTEIRO DE ARAÚJO

Os efeitos da Estimulação Transcraniana por Corrente contínua na dupla tarefa de indivíduos com Doença de Parkinson: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Linha de pesquisa: Informação, Memória e Sociedade.

Orientador: Prof. Dr. Erik Artur Cortinhas Alves

APROVADO EM: 31/10/2022.

BANCA EXAMINADORA

- Orientador(a)

Dr. Erik Artur Cortinhas Alves
Universidade do Estado do Pará

- Examinador Interno

Dra. Elren Passos Monteiro
Universidade Federal do Pará

- Examinador Externo

Dra. Suellen Mary Marinho Dos Santos Andrade
Universidade Federal da Paraíba

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial:

À Deus, que nos faz ferramenta e nos concede o conhecimento necessário para desenvolver pesquisas que possam impactar na vida do próximo

Aos meus pais, Patrícia e Alexandre, que são minha base e nunca mediram esforços para me apoiar em todos os meus sonhos

À minha irmã, Ana Clara, e Caio Coelho, por toda ajuda e por terem participado da escrita desse trabalho enquanto vivíamos momentos leves que me marcaram e me deram força

À minha família, que sempre torce por mim e especialmente meus avós, Elizeu e Maria Clara, que foram meus primeiros pacientes e Mercedes e Aday que intercedem por mim do céu e estão comigo em mais essa etapa no meu coração

Aos meus pacientes e suas famílias. que confiam em mim e foram compreensíveis com a minha dedicação ao mestrado, muitas vezes me estimulando a utilizar mais meu tempo de atendimento para estudo: Marcelo, Renata, Esmeralda, Amélia, Miguel, Marcela, Sávio, Lucila, Jaime, Silvane, Melina, João Davi, Claudia, Lourdes, Roselena, Rodrigo, Fabio, Flavia, Arlinda e Benedito

Ao meu Orientador e aos Mestres Paloma Oliveira e Leon Leal, por terem acreditado na pesquisa, por toda orientação, troca de conhecimento e inestimável esforço ao longo de toda sua execução

Aos membros da banca, Suellen Andrade e Elren Monteiro, por aceitarem participar deste momento marcante da minha vida com contribuições significativas e importantes para a evolução desse trabalho

Aos meus amigos e ao grupo Collab, que me incentivam em tudo, aliviam os momentos de ansiedade com carinho e leram esse trabalho procurando formas de ajudar

Ao Instituto Santos Dumont, especialmente Paloma Oliveira, Edgard Morya e Thiago Araújo, que me acolheram e me prepararam para estudar e pesquisar Neuromodulação

RESUMO

Introdução: Na Doença de Parkinson (DP), existem alterações na conectividade do cérebro, especificamente nas áreas motoras e do cerebelo, quando é necessário realizar uma Dupla Tarefa (DT). Somado aos sinais e sintomas, provoca repercussão negativa na realização de atividades de vida diária e no risco de queda, que é agravado em condição de DT. Em contrapartida, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) se mostra capaz de modular o cérebro para estabelecer novos padrões de atividade, possui atuação nas variáveis cognitivas e motoras, melhorando a funcionalidade desses indivíduos. Todavia, no importante contexto da DT, não existe uma revisão com esse desfecho na DP. **Objetivo:** Investigar se a ETCC, isolada ou associada, é capaz de alterar o desempenho da DT de pessoas com DP. **Métodos:** Esta revisão utilizou como base as diretrizes do Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) e foi registrada no banco de dados PROSPERO. Utilizou-se as bases de dados: PubMed, Wiley, Scopus e Web of Science, sem restrição de idioma e tempo. Foram incluídos ensaios clínicos, que avaliaram a DT após ETCC (anodal ou catódica), isolada ou associada, quando comparada ao grupo Sham ou controle. **Resultados:** Apenas 4 estudos foram incluídos. 62 participantes foram avaliados, com Hoehn and Yahr (HY) mínima 1 e máxima 4. 2 estudos aplicaram de forma isolada (50%) e 2 estudos associaram à protocolos de exercício físico (50%). Sobre a quantidade de sessões, 3 autores avaliaram uma sessão única (75%) e 1 autor avaliou 9 sessões (25%) associadas a intervenção motora. Todos usaram 2mA de intensidade. 3 autores usaram a ETCC por 20min (75%) e 1 autor durante 30min (25%). 75% posicionaram o eletrodo anódico no Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPF DL) e o instrumento avaliativo mais usado foi o Timed Up and Go (75%). **Conclusão:** a ETCC pode ter efeito positivo sobre o desempenho da DT na DP, sobretudo associada a terapia farmacológica e não farmacológica. A principal área estimulada foi o CPF DL esquerdo, porém a amostra não foi suficiente para defini-lo como melhor alvo. 20 minutos de estimulação parece ser suficiente e um número maior de sessões pode proporcionar maior efeito. Necessita-se de maiores ensaios clínicos com maior padronização, a fim de permitir melhor comparação entre os estudos e reduzir possíveis vieses.

Palavras-chaves: Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). Doença de Parkinson. Controle Postural. Função Executiva.

ABSTRACT

Introduction: In Parkinson's Disease (PD), there are changes in brain connectivity, specifically in the motor and cerebellum areas, when it is necessary to perform a Dual Task (DT). Added to the signs and symptoms, it causes negative repercussions in the performance of activities of daily living and in the risk of falling, which is aggravated in the condition of DT. On the other hand, Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is capable of modulating the brain to establish new patterns of activity, which acts on cognitive and motor variables, improving the functionality of these individuals. However, in the context of DT, there is still no review indicating this outcome in PD. **Objective:** The study aimed to investigate whether tDCS, isolated or associated, is capable of altering DT performance in people with PD. **Methods:** This review was based on the Key Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines and was recorded in the PROSPERO database. The following databases were used: PubMed, Wiley, Scopus and Web of Science, without language or time restrictions. Clinical trials were included, which evaluated DT after tDCS (anodal or cathodic), isolated or associated, when compared to the Sham or control group. **Results:** Only 4 studies were included. 62 participants were evaluated, with Hoehn and Yahr (HY) minimum 1 and maximum 4. 2 studies applied it in isolation (50%) and 2 studies associated it with physical exercise protocols (50%). Regarding the number of sessions, 3 authors evaluated a single session (75%) and 1 author evaluated 9 sessions (25%) associated with motor intervention. All used 2mA of intensity. 3 authors used tDCS for 20min (75%) and 1 author for 30min (25%). 75% placed the anode electrode on the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the most used evaluative instrument was the Timed Up and Go (75%). **Conclusion:** tDCS can have a positive effect on the performance of DT in PD, especially associated with pharmacological and non-pharmacological therapy. The main area stimulated was the left DLPFC, but the sample was not sufficient to define it as the best target. 20 minutes of stimulation seems to be satisfactory, and a greater number of sessions can provide bigger effect. Larger clinical trials with more standardization are needed in order to allow better comparison between studies and reduce possible biases.

Keywords: Transcranial direct current stimulation (tDCs). Parkinson's disease. Postural Balance. Executive function.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Projeção do número de casos de pessoas com Doença de Parkinson de 1990 até 2040.....	13
Figura 2 – Ilustração da técnica de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua sendo aplicada.....	21
Figura 3 - Ilustração dos posicionamentos dos eletrodos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em diferentes patologias.....	26
Figura 4 – Fluxograma PRISMA dos estudos incluídos.....	30
Figura 5 – Gráfico de risco de viés dos estudos incluídos na análise qualitativa.....	31
Figura 6 – Resultados da ferramenta Cochrane de risco de viés dos estudos.....	32
Figura 7 – Posição dos eletrodos nos diferentes estudos incluídos.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos participantes.....32

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos.....35

LISTA DE SIGLAS

CDT - Custo da Dupla tarefa

CPFDL - Córtex pré-frontal dorsolateral

DP - Doença de Parkinson

DT - Dupla tarefa

ECP- Estimulação cerebral profunda

EMT - Estimulação Magnética Transcraniana

ETCC - Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

ETCCa - Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua anódica

ETCCc - Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua catódica

mA - Miliampère

PDQ-39 - *Parkinson's Disease Quality Of Life Questionnaire*

TUG - *Timed Up and Go*

UPDRS - Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVO GERAL.....	14
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1 Doença De Parkinson.....	15
3.1.1 Epidemiologia.....	15
3.1.2 Fisiopatologia.....	16
3.1.3 Diagnóstico.....	16
3.1.4 Avaliação	17
3.1.5 Quadro Clínico e Tratamento	18
3.2 Dupla Tarefa.....	19
3.2.1 Definição.....	19
3.2.2 Como avaliar a Dupla Tarefa.....	20
3.2.3 Custo da Dupla Tarefa na Doença de Parkinson.....	20
3.3 Neuromodulação.....	21
3.3.1 Definição	21
3.3.2 Neuromodulação Não Invasiva.....	22
3.3.3 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.....	23
3.3.4 Neuromodulação na Doença De Parkinson.....	26
3.3.5 Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua na Doença de Parkinson.....	27
4. MÉTODOS.....	29
4.1 Protocolo e Registro.....	29
4.2 Critérios de Elegibilidade.....	29
4.3 Fontes de Informação.....	29

4.4 Seleção dos Estudos.....	30
4.5 Extração dos Dados.....	30
4.6 Risco de Viés.....	30
5. RESULTADOS.....	32
5.1 Qualidade dos Estudos.....	32
5.2 Características dos Participantes.....	33
5.3 Características dos Estudos.....	34
6. DISCUSSÃO	39
7. CONCLUSÃO.	45
REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

Na Doença de Parkinson (DP), têm-se um risco de queda 62% maior do que indivíduos com outras doenças neurológicas. A queda é um evento que acontece principalmente em condição de Dupla Tarefa (DT), devido à redução da velocidade psicomotora, memória operacional e da flexibilidade atencional desses indivíduos (ARMSTRONG; MISHRA; THRASHER, 2021; COLE *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2022; VERVOORT *et al.*, 2016; WONG *et al.*, 2022). Ao realizar uma DT, o foco é direcionado para a tarefa secundária, geralmente cognitiva, pois não é necessário maior atenção para o controle postural. O seu desempenho depende de várias áreas, desde o Controle Postural até as informações sensório-motoras, a participação dos núcleos da base para processamento de nível superior e as sinergias do tronco cerebral para processamento de nível inferior (GHAI; GHAI; EFFENBERG, 2017). Além disso, para a preparação e seleção do movimento, é necessária uma dinâmica da conectividade da rede neural entre o córtex pré-frontal e o córtex pré-motor e durante a marcha em DT, estudos mostram ativações no Córtex pré-frontal dorso lateral (CPF DL), área-chave para a função executiva (LEMES *et al.*, 2016).

Porém, se a demanda atencional for além da capacidade do indivíduo pode existir interferência entre elas e esta pode ser medida pelo custo de tarefa dupla (CDT), através da comparação do desempenho de uma tarefa única para uma condição de tarefa dupla. Para idosos e indivíduos com DP o CDT é mais elevado, pois estes apresentam alterações motoras e cognitivas que redirecionam sua atenção e foco para o controle postural em vez da cognição. Além disso, na DP a redução nos níveis de Dopamina e alterações na conectividade do cérebro desses indivíduos agrava ainda mais essa problemática (BAEK *et al.*, 2021; CRIMINGER *et al.*, 2018; MISHRA; THRASHER, 2021; ZIREK, *et al.* 2018).

Todavia, a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) se mostra capaz de modular o cérebro para estabelecer novos padrões de atividade e melhorar a funcionalidade desses indivíduos e possui atuação nas variáveis cognitivas e motoras, de forma indolor e de fácil aplicação. Seu campo elétrico da ETCC é suficiente para modular a atividade ou excitabilidade da rede cortical (FREGNI *et al.*, 2021; MORYA *et al.*, 2019) e é reforçada na DP pela observação do aumento da liberação de dopamina após estimulação (LI *et al.*, 2011; LU *et al.*, 2015). Nos sintomas motores a ETCC melhora a bradicinesia, o congelamento da marcha, o equilíbrio e a mobilidade funcional

(BRITAIN; CAGNAN, 2018; COSTA-RIBEIRO *et al.*, 2021; MORYA *et al.*, 2019). Nos sintomas não motores a ETCC mostra resultado positivo na memória e na fluência verbal (BUENO *et al.*, 2018).

Porém, costuma-se estudar o efeito da ETCC nas variáveis motoras e cognitivas da DP de forma isolada e não juntas como acontece na DT. Além disso, muitos estudos utilizam a DT como intervenção, mas não como variável de avaliação. Diante da complexidade desse tema, do alto risco de queda e poder incapacitante que esse evento provoca e do potencial de intervenção da ETCC nas alterações motoras e cognitivas da DP se cria a necessidade de realizar uma revisão sistemática com objetivo de investigar se a ETCC, isolada ou associada, é capaz de alterar o desempenho da DT de pessoas com DP.

2 OBJETIVO GERAL

Investigar se a ETCC, isolada ou associada, é capaz de alterar o desempenho da DT de pessoas com DP.

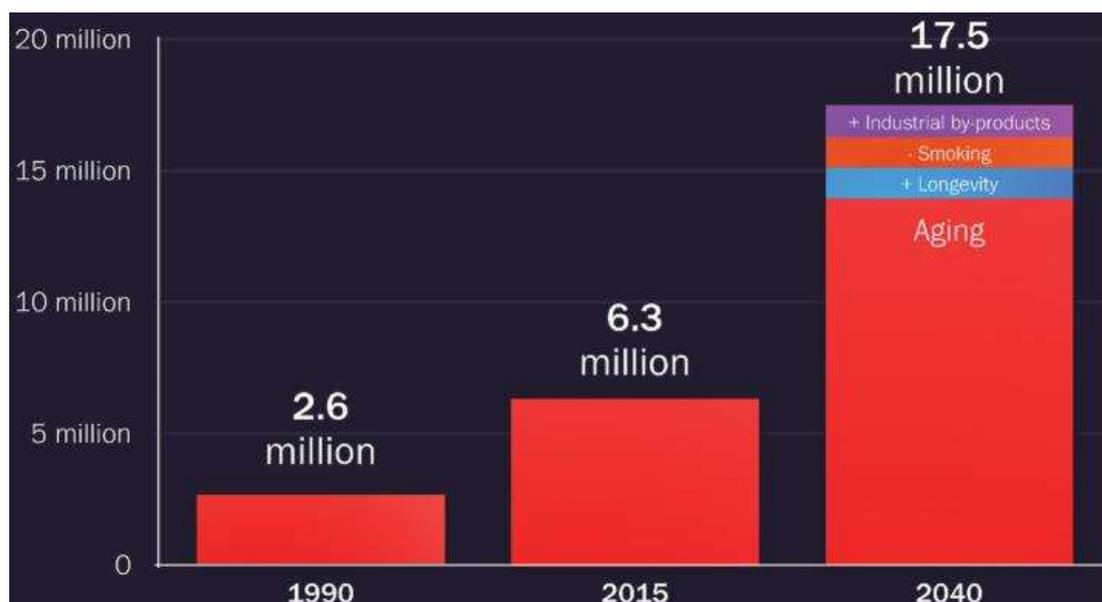
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DOENÇA DE PARKINSON

3.1.1 EPIDEMIOLOGIA

A DP tem um grande efeito na sociedade devido sua expressividade epidemiológica e por isso, atualmente, é considerada a patologia que mais cresce e causa incapacidade no mundo. Por motivos que não são ainda totalmente compreendidos, a incidência e prevalência desta doença vem aumentando rapidamente nas últimas duas décadas. Se mostra mais prevalente nos homens (3:2) e até 2015 acometia mais de 6 milhões de pessoas em todo o mundo e se estima que este número pode passar de 17 milhões em 2040, como mostra a Figura 1 (DORSEY *et al.*, 2018; DEUSCHL *et al.*, 2020).

Figura 1- Projeção do número de casos de pessoas com Doença de Parkinson de 1990 até 2040:



Fonte: DORSEY *et al.* (2018).

O crescimento pode ser explicado em parte pelo envelhecimento da população, pois a incidência da DP aumenta com a idade. No entanto, após a correção para fatores relacionados à idade, projeta-se que o Parkinson continue a aumentar em incidência, sendo impulsionado por mais fatores além do envelhecimento populacional e se destaca que a DP também pode afetar pessoas abaixo dos 50 anos de idade, tornando a idade um fator não único (DORSEY *et al.*, 2018).

Outros fatores que contribuem para este aumento incluem poluição ambiental com toxinas, como pesticidas ou produtos químicos, a exemplo do tricloroetileno, conhecidos por serem prejudiciais aos neurônios e circuitos cerebrais relacionados à DP. Ademais, quanto maior a renda bruta, mais rápido o aumento da sua incidência, talvez porque o crescimento econômico é um fator para a industrialização e poluição ambiental (DORSEY *et al.*, 2018).

3.1.2 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da DP é resultado da interação complexa de α -sinucleína, disfunção de mitocôndrias, lisossomos ou transporte de vesículas, problemas de transporte sináptico e neuroinflamação (BALESTRINO; SCHAPIRA, 2020). Esses mecanismos resultam na perda de células de dopamina nigroestriatais causam um gradiente de depleção de dopamina produzindo um desequilíbrio entre vias diretas (facilitadoras) e indiretas (inibitórias) através dos núcleos da base, resultando em bradicinesia. Esta é definida como um desequilíbrio entre diferentes oscilações: muita atividade beta (anticinética) e pouca atividade gama (procinética). Especificamente, beta oscilações estão associadas com o desligamento dopaminérgico e desaparecem com medicação dopaminérgica ou neuromodulação (CAGNAN *et al.*, 2019; TINKHAUSER *et al.*, 2017).

3.1.3 DIAGNÓSTICO

Atualmente, vêm se estudando se identificar a alfa-sinucleína na retina, pele, urina, plasma e o Líquido cefalorraquidiano poderiam ser considerados como biomarcadores da DP, mas os resultados ainda não permitem a sua aplicação na prática clínica. Por isso, não existe um biomarcador ou teste categórico para o diagnóstico da DP, à exceção de testes genéticos específicos, aplicáveis apenas para uma minoria de casos (CABREIRA *et al.*, 2019; FERREIRA; MASSANO, 2017; GOLDMAN *et al.*, 2018).

O diagnóstico se baseia, portanto, na história clínica pregressa e nos sinais e sintomas clínicos. Após a confirmação destes, entende-se que há existência da síndrome chamada de parkinsonismo, que consiste em um conjunto de sintomas motores que

podem ser observados em múltiplas doenças. Por isso, se torna necessária a exclusão de outras causas de parkinsonismo, que podem ser chamadas de *red flags*/alertas vermelhos, estas vão desde a demência precoce e proeminente, alucinações precoces, sinais simétricos, quedas no primeiro ano dos sintomas, dependência de cadeira de rodas nos primeiros cinco anos até a presença de síndrome cerebelar, sinais piramidais e distonia precoce (CAPATO; DOMINGOS; ALMEIDA, 2015).

A bradicinesia, por exemplo, é uma característica fundamental da DP e é encontrada em 77 a 98% dos pacientes. Logo, entende-se que o paciente que não apresenta bradicinesia não é possível que o seu diagnóstico clínico seja DP. O tremor de repouso, a rigidez e a instabilidade postural são comuns. E esse é sustentado pela resposta favorável à terapêutica dopaminérgica, sobretudo a levodopa, ou seja, se o paciente não tem boa resposta ao fármaco o diagnóstico também deve ser reavaliado (CABREIRA *et al.*, 2019; CAPATO; DOMINGOS; ALMEIDA, 2015; MASSANO; BHATIA, 2012).

Erros de diagnóstico são comuns na prática diária, na DP inicial até 15% das pessoas com a doença são diagnosticadas incorretamente e a presença de comorbidades podem dificultar o processo de diagnóstico. Uma comorbidade comum é a presença de doença cerebrovascular, que ao causar uma série de lesões, que podem ser identificadas regularmente em exames de imagem durante exames diagnósticos de rotina, podem causar manifestações semelhantes às lesões da DP, como distúrbios da marcha, declínio cognitivo ou incontinência, sendo necessária atenção para diferir ambos os casos (CARDOSO, 2018; DOMINGO, 2018; SIDRANSKY; LOPEZ, 2012).

3.1.4 AVALIAÇÃO

Na prática clínica para o estadiamento da doença se têm duas escalas validadas para o Brasil: a *Hoehn & Yahr* (H&Y) e a Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson (UPDRS). A H&Y divide a DP em 5 estágios, onde o grau é proporcional ao acometimento apresentado. O estágio 1 é considerado leve e causa apenas manifestação unilateral, o 2 ainda é considerado leve, porém com acometimento bilateral, o estágio 3 e 4 são moderados e apresentam instabilidade postural, porém ainda são independentes e o estágio 5 já é considerado avançado, com o paciente restrito à cama ou à cadeira de rodas se não tiver auxílio (CAPATO; DOMINGOS; ALMEIDA, 2015).

Para monitorar o comprometimento clínico a UPDRS avalia os sinais e sintomas e determinadas atividades por meio da observação clínica e do relato do paciente. Esta é dividida em 4 partes, a parte I aborda acerca das experiências não motoras da vida diária, parte II as experiências motoras da vida diária, a parte III o exame motor e a parte IV as complicações motoras. Quanto maior a pontuação, maior o comprometimento (MDS, 2016).

Outro ponto a ser avaliado, por fim, é um fenômeno que acontece na DP, chamado de momento ON/OFF. O paciente se encontra no momento OFF quando, durante o período que antecede a próxima dose do medicamento, os seus sintomas motores e não motores aumentam. Após a medicação, os sintomas são reduzidos e o paciente passa a apresentar seu melhor desempenho motor, sendo considerado seu momento ON. Ademais, nesse momento também podem aparecer as discinesias, que são movimentos involuntários que ocorrem frequentemente no pico concentrações de medicamentos dopaminérgicos (ARMSTRONG; OKUN, 2020).

3.1.5 QUADRO CLÍNICO E TRATAMENTO

A DP acarreta várias consequências para o indivíduo somado às alterações do próprio processo de envelhecimento. As principais são a bradicinesia, o tremor de repouso e a rigidez. Além de sintomas não motores como: sintomas sensoriais (hiposmia, distúrbios visuais, disfunção somatossensorial e dor), sintomas autonômicos (constipação, hipotensão ortostática e disfunção de micção) e sintomas neuropsiquiátricos (ansiedade, apatia e depressão). Podem ainda apresentar déficits cognitivos e disfunções na função executiva, como déficits de desempenho da DT. Nessa população, o risco de queda é elevado e acontecem especialmente nas condições de DT, devido à redução da velocidade psicomotora, memória operacional e da flexibilidade atencional (ARMSTRONG; MISHRA; THRASHER, 2021; OKUN, 2020).

Segundo o Guideline Canadense para Doença de Parkinson, a farmacoterapia dopaminérgica é uma das estratégias principais para tratamento farmacológico. Porém, existem outros recursos não farmacológicos que podem melhorar a qualidade de vida desses indivíduos, além dos sintomas motores e não motores. Com grau de evidência A para DP, têm-se a Fisioterapia e a Terapia Ocupacional, enfatizando a importância de uma abordagem multiprofissional com tratamento não farmacológico associado a farmacoterapia (GRIMES *et al.*, 2019).

Por exemplo, sabe-se que o treino de equilíbrio e fortalecimento muscular influenciam positivamente no controle postural, na marcha, na força e nas atividades funcionais, sobretudo ao associar a DT e ultrapassagem de obstáculos, diminuindo a rigidez muscular e a hiperativação reflexa, além de preservar a extensibilidade funcional dos músculos. Além disso, o exercício é capaz de beneficiar significativamente a cognição, a atenção sustentada e a velocidade do processamento das informações (GEROIN *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2018).

3.2 DUPLA TAREFA

3.2.1 DEFINIÇÃO

A DT, é definida por Fatori *et al.* (2015) “como a capacidade de efetivar uma ação primordial incorporada a uma segunda atividade” e faz parte do dia a dia de todos. No entanto, apesar da facilidade com que alguns atos possam ser rotineiramente executados de forma simultânea, sua ação demanda um alto processamento neural. Ao realizar uma DT, a Teoria Central da Capacidade de compartilhamento, explica que o foco é direcionado para a tarefa secundária cognitiva, pois não é necessário maior atenção para o controle postural e, portanto, execução de habilidades motoras, como por exemplo a marcha. Porém, se a demanda atencional for além da capacidade do indivíduo pode existir interferência entre elas. Devido a isso, a DT apresenta um custo mais elevado para indivíduos idosos ou com DP, pois estes apresentam alterações motoras que redirecionam sua atenção e foco para o controle postural em vez da cognição (BAEK *et al.*, 2021; CRIMINGER *et al.*, 2018; FATORI *et al.*, 2015).

Além disso, Fatori *et al.* (2015) explica que a DT ocorre em nível cortical, permitindo que uma tarefa possa intervir na outra, ao mesmo tempo que o Controle Postural depende da integração de vários sistemas, desde as informações sensório-motoras recebidas à níveis “automáticos” de processamento, como a participação dos núcleos da base para processamento de nível superior e sinergias do tronco cerebral para processamento de nível inferior (GHAI; GHAI; EFFENBERG, 2017). Portanto, são várias as áreas envolvidas nesse processo. Dentre elas, para a preparação e seleção do movimento, é necessária uma dinâmica da conectividade da rede neural entre o córtex pré-frontal e o córtex pré-motor, compatível com o papel dependente do contexto da atividade orientada externamente pela alça pré-motora lateral (LEMES *et al.*, 2016).

3.2.2 COMO AVALIAR A DUPLA TAREFA

A literatura sugere que a avaliação da DT seja feita durante a avaliação do equilíbrio e da mobilidade funcional, devido a sua associação com as quedas, por isso, podem ser vistos formas de avaliação diferentes nos estudos. A Mobilidade funcional engloba o equilíbrio e a marcha, ou seja, atividades comuns no dia a dia. Esta, por sua vez, pode ser avaliada por meio do tempo utilizado para completar diversas escalas e testes (FATORI *et al.*, 2015)

O Timed Up and Go (TUG) é uma ferramenta simples e de rápida aplicação para avaliar mobilidade, equilíbrio dinâmico, risco de queda e que permite a associação da DT durante sua execução que consiste no indivíduo levantar de uma cadeira e caminhar três metros, girar 180°, voltar e se sentar novamente, por isso é uma das mais utilizadas (FATORI *et al.*, 2015; MISHRA; THRASHER, 2021; ZIREK, *et al.*, 2018).

Além disso, costuma-se utilizar o TUG para calcular o custo de tarefa dupla (CDT). Este pode ser medido como a mudança relativa no desempenho motor e das tarefas cognitivas de uma tarefa única para uma condição de DT através da fórmula: $(TUG \text{ simples} - TUG \text{ DT}) / TUG \text{ simples} \times 100$. Essa DT pode envolver diversas tarefas, como por exemplo a evocação de 5 palavras ou repetição de números e/ou subtração de 7 em 7, a partir de 100, a transferência de moedas entre dois bolsos, segurar um copo plástico (MISHRA; THRASHER, 2021; ZIREK, *et al.*, 2018).

3.2.3 O CUSTO DA DUPLA TAREFA NA DOENÇA DE PARKINSON

O próprio envelhecimento eleva o CDT e se sabe sobre a relação idade x DP, explorado na Figura 1. Além disso, estudos mostram que quanto maior a idade, maior o tempo para realização da DT, ou seja, maior o CDT. Mesmo idosos ativos apresentam um maior CDT para realização de uma DT motora associada a movimentos coordenados com os membros superiores ou para a execução de uma DT com associação de uma tarefa cognitiva. Também quando associadas a atividades que exijam memória de curto prazo (FATORI *et al.*, 2015).

O CDT na DP mostra uma forte relação com a gravidade da doença, avaliada pela UPDRS. Quando avaliado o desempenho cognitivo, através do *Repeatable Battery*

for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), foi mais relacionado à condição TUG que exige maior demanda cognitiva. De acordo com essa relação, o equilíbrio pode sofrer diferentes influências dependendo do contexto. Portanto, em tarefas que exigem maior desempenho cognitivo, a cognição do indivíduo é responsável por desempenhar um papel mais significativo na determinação do CDT (SWANK; MEHTA; CRIMINGER, 2016).

Nieuwboer *et al.* (2009) ao estudar sobre a capacidade de aprendizagem de DT na DP, identificou que indivíduos com DP apresentavam maior interferência, porém após treino de DT conseguiam reduzir a interferência da tarefa secundária em níveis semelhantes quando comparados com controle, embora mais lentamente. Também mostrou a aprendizagem da DT mesmo em tarefas complexas, com retenção após 1 semana a 2 meses e concluiu que aprender uma DT e alcançar automatização parece ser possível na DP.

3.3 NEUROMODULAÇÃO

3.3.1 DEFINIÇÃO

A neuromodulação é a alteração de sinais neurais no sistema nervoso central, periférico ou autônomo por meios elétricos (KRAMES *et al.*, 2009). Com grande potencial, pois pode ser realizada por meio de técnicas invasivas ou não invasivas, não destrói o tecido neural e muitas vezes é reversível. Além disso, é ajustável, o que significa que pode ser adaptada de acordo com as necessidades do paciente (WOODHAM *et al.*, 2022).

Essa técnica geralmente atua aumentando ou diminuindo a excitabilidade do córtex cerebral ou cerebelar, fazendo com que neurônios e redes neuronais alterem seus estados de funcionamento. Seu uso faz sentido principalmente quando o funcionamento no sistema nervoso central está alterado em termos de excitabilidade e/ou conectividade, caracterizando estados patológicos de funcionamento (LEFAUCHER *et al.*, 2017).

Seus benefícios são encontrados na intervenção sobre a rede cerebral disfuncional de diversos distúrbios, como depressão, AVE, dor crônica e DP. A neuromodulação pode ter vantagens sobre outras terapias farmacológicas, comportamentais e cirúrgicas porque pode manipular localmente circuitos neurais

disfuncionais de uma forma altamente seletiva e específica. Recentemente, estudos mostraram que o seu uso associado a outras terapias tem potencializado os efeitos destas (BAPTISTA; SÁ, 2020; DONSE *et al.*, 2018).

3.3.2 NEURUMODULAÇÃO NÃO INVASIVA

Duas formas de Neuromodulação não invasiva se destacam: a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Pois, provaram melhorar os sintomas de diversas patologias. Acredita-se que essas duas técnicas são capazes de induzir alterações neuroplásticas através da aplicação de estímulos magnéticos ou elétricos diretamente em uma área do cérebro (TO *et al.*, 2018).

A EMT é uma técnica não invasiva que utiliza campos magnéticos gerados para induzir correntes elétricas no tecido cortical e modular a excitabilidade cortical, aumentando ou diminuindo, a depender dos parâmetros da estimulação, bem como estimular o processo de reorganização e plasticidade sináptica nas redes neuronais estimuladas, favorecendo a reabilitação neuronal. A EMT modula a excitabilidade cortical usando estimulação inibitória de baixa frequência (≤ 1 Hz) ou facilitadora de alta frequência (≥ 5 Hz) (TO *et al.*, 2018).

Já a ETCC é uma técnica que age modulando a atividade neural por meio de uma corrente elétrica constante fraca (amplitude < 2 mA) (MONTENEGRO *et al.*, 2013). Uma diferença marcante entre a ETCC e a EMT a ser levada em consideração para entender os seus efeitos é a intensidade da estimulação. Diferindo da EMT, na qual a intensidade é ajustada de acordo com o nível de excitabilidade cortical individual, a ETCC geralmente é fornecida em uma intensidade fixa para todos os indivíduos (BATSIKADZE *et al.*, 2013).

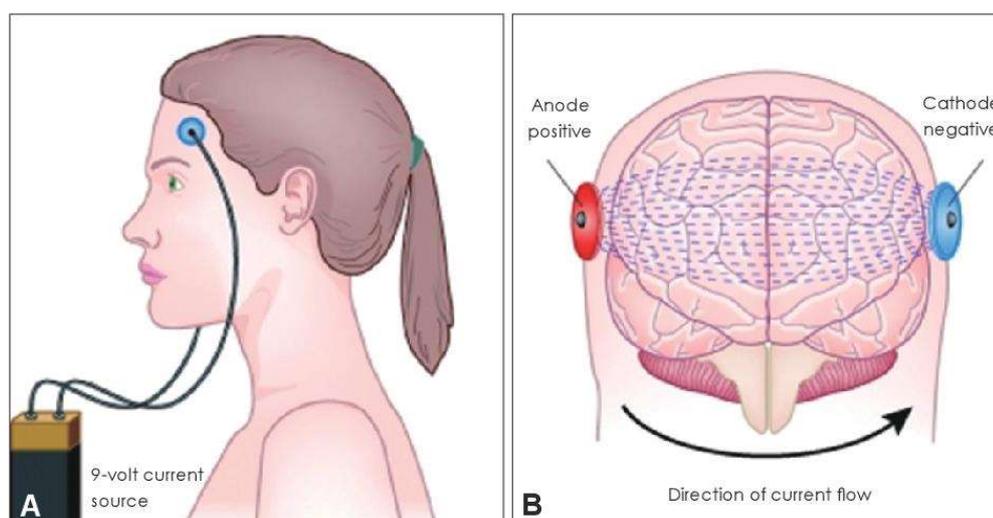
Aumentar a intensidade da estimulação não aumenta os efeitos, mas resulta na neuromodulação de outros circuitos e, posteriormente, em alterações clínicas e impacto terapêutico potencialmente diferentes. Por exemplo, foi demonstrado que a ETCC catódica diminuiu a excitabilidade M1 quando entregue a 1 mA, mas aumentou a excitabilidade M1 quando entregue a 2 mA, enquanto tal aumento foi observado após o ETCC anódica entregue a 1 ou 2 mA (BATSIKADZE *et al.*, 2013).

3.3.3 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA

Existem evidências suficientes de que o campo elétrico da ETCC é suficiente para modular a atividade ou excitabilidade da rede cortical, uma vez que, embora o impacto desse campo elétrico possa ser insignificante no nível de neurônios individuais, a amplificação fornecida por mecanismos de acoplamento com campos endógenos locais e disparo contínuo ativo de milhares de neurônios, aumenta a força da ETCC para atingir o limiar de eficiência potencial no nível da rede. Ao modular o potencial de membrana axonal, A ETCC pode interagir com vários recursos endógenos da rede neural, como dinâmica do canal iônico, tempo de pico, taxa de disparo, potencial oscilatório, transmissão sináptica e também respostas cerebrais a estímulos externos (MORYA *et al.*, 2019).

Na Figura 2 pode se observar como a técnica é aplicada. Através de um equipamento de baixo custo e simples manuseio, modula a atividade neural por meio de uma corrente elétrica de baixa intensidade (amplitude < 2 mA). Um par de eletrodos, correspondentes a um ânodo, sinalizado pela cor vermelha, e um cátodo, sinalizado pela cor azul, são envolvidos por esponja embebida em solução salina e posicionados sobre o couro cabeludo de acordo com a posição do córtex que se deseja estimular. Aumentar a intensidade da ETCC não aumenta os efeitos, mas resulta na neuromodulação de outros circuitos e, posteriormente, em alterações clínicas e impacto terapêutico potencialmente diferentes (COSTA-RIBEIRO *et al.*, 2021; MORYA *et al.*, 2019; NITSCHKE *et al.*, 2003).

Figura 2- Ilustração da técnica de Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua sendo aplicada:



Fonte: KIM, J.W.; LEE, J. (2016).

Atualmente, a montagem de ETCC mais utilizada como método de polarização cerebral é a montagem bipolar, com um ânodo grande e um cátodo grande, sendo um deles geralmente considerado o eletrodo ativo e o outro o eletrodo de "retorno", que pode ser colocado em uma localização extracefálica. No entanto, outros tipos de montagem podem ser propostos no lugar da montagem bipolar clássica (JACKSON *et al.*, 2016).

Na realização da montagem bipolar, de modo geral, acredita-se que o ânodo (eletrodo vermelho positivo) excita (despolariza) a estrutura neural subjacente, enquanto o cátodo (eletrodo preto/azul negativo) produz o efeito oposto (hiperpolarização inibitória). O funcionamento desse tipo de montagem é baseado na "doutrina somática" da ETCC. Basicamente têm-se o ânodo como origem de um fluxo de corrente para dentro (injeção de cátions) do eletrodo para o cérebro, levando a hiperpolarizar os dendritos apicais e, em seguida, despolarizar (excitar) o soma neuronal e o axônio. Por outro lado, o cátodo está na origem de um fluxo de corrente para fora do cérebro para o eletrodo, levando à despolarização dos dendritos apicais (acúmulo de cargas negativas na superfície externa da membrana) e, em seguida, à hiperpolarização (inibição) do soma neuronal (JACKSON *et al.*, 2016).

Todavia, ressalta-se novamente que é errôneo considerar que a ETCC catódica é puramente "inibitória" e a ETCC anódica puramente "excitatória", pois depende dos diversos fatores já discutidos anteriormente, incluindo até mesmo os fatores modificadores relacionados às condições patológicas sobre as quais se deseja atuar. Portanto, ETCC anódica e catódica podem não ter efeitos biológicos opostos para certos locais de estimulação ou patologias. De qualquer forma, a ETCC bipolar é capaz de modular uma variedade de circuitos cerebrais à distância do local de estimulação, como demonstrado por estudos clínicos e terapêuticos em humanos (FOERSTER *et al.*, 2015).

Alternativamente, uma montagem multifocal (multisite) pode ser usada para modular de forma mais abrangente e concomitante várias redes cerebrais. A ETCC multisite mostrou-se mais eficiente na modulação da atividade cerebral e excitabilidade (FISCHER *et al.*, 2017).

Muitos estudos terapêuticos defendem a existência de efeitos posteriores prolongados que ocorrem além das sessões de ETCC. Uma variedade de eventos de longa duração pode ser produzida no cérebro pelo campo elétrico resultante da aplicação de ETCC, incluindo regulação epigenética da expressão do fator neurotrófico, promoção do

crescimento de neuritos, transdução adaptativa afetando células gliais ou regulação de células endoteliais e sangue-cérebro. permeabilidade da barreira (LEFAUCHEUR *et al.*, 2017). No entanto, o principal mecanismo geralmente apresentado é baseado na plasticidade sináptica, inclusive a nível pré-sináptico devido ao impacto preferencial da ETCC nas terminações axonais (PAULUS, 2004).

Uma primeira hipótese é que gradientes de voltagem de baixa amplitude induzidos por ETCC modificam o tempo de pico dos neurônios e, portanto, produzem uma alteração da plasticidade dependente do tempo de pico. No entanto, foi demonstrado que a fraca polarização induzida por ETCC não foi suficiente para induzir alterações plásticas no nível sináptico em uma rede neural "em repouso", sem atividade contínua de fundo. Assim, uma segunda hipótese é que as mudanças sinápticas podem exigir que a ETCC impacte em estruturas neurais simultaneamente ativas. Consequentemente, a plasticidade sináptica de longo prazo pode estar relacionada à combinação de polarização cerebral induzida por ETCC e entrada sináptica endógena, favorecida por mecanismos de acoplamento e amplificação para os efeitos imediatos (REATO *et al.*, 2010; FRITSCH *et al.*, 2010; MÁRQUEZ-RUIZ *et al.*, 2012).

Os mecanismos exatos pelos quais o efeito polarizador da ETCC interage com essas mudanças moleculares na origem da potencialização ou depressão sináptica de longo prazo permanecem desconhecidos. Eles possivelmente envolvem vários sistemas de neurotransmissores, como a transmissão glutamatérgica via receptores NMDA. Isso leva a protocolos combinando ETCC com procedimentos farmacológicos, aprendizagem/treinamento ou estratégias de reabilitação para preparar o estado cerebral para ser mais responsivo à estimulação (LEFAUCHEUR; WENDLING, 2019).

A plasticidade sináptica depende do tempo de pico e sincronização que chega ao nível pré-sináptico e do grau de atividade pós-sináptica. Se uma sinapse é fortalecida ou enfraquecida pela atividade pré-sináptica depende do nível de atividade no neurônio pós-sináptico. De acordo com o modelo *Bienenstock-Cooper-Munro* (BCM), a depressão da transmissão sináptica é mais eficaz quando a atividade pós-sináptica é alta, e a potenciação da transmissão sináptica é mais eficaz quando a atividade pós-sináptica é baixa. Os protocolos de iniciação podem modular o estado inicial da excitabilidade cortical, a conectividade funcional entre as redes neurais e a cooperação entre as entradas

sinápticas: são, portanto, potencialmente capazes de influenciar amplamente os efeitos subsequentes induzidos pela ETCC (LEFAUCHEUR; WENDLING, 2019).

A exclusão de contraindicações para ETCC deve ser realizada. Isso inclui questões como a presença de dor de cabeça intensa ou frequente, doença crônica da pele ou reações adversas a um tratamento anterior com ETCC. Se o paciente possuir algum metal na cabeça ou tiver uma lesão cerebral grave, as alterações anatômicas podem modificar o fluxo de corrente. História de convulsão, gravidez e história de acidente vascular cerebral geralmente não são contraindicações estritas. Deve-se verificar se há lesões no couro cabeludo, bem como os indivíduos devem ser especificamente entrevistados e inspecionados quanto à existência de doenças de pele. Se houver alguma lesão, o procedimento de ETCC deve ser evitado ou, se apropriado, assegurado que a estimulação não seja conduzida diretamente sobre ou através da lesão. Há relatos que a ETCC repetida diariamente causa irritação cutânea clinicamente significativa sob os eletrodos em alguns pacientes. Assim, a condição da pele sob os eletrodos deve ser inspecionada antes e após o procedimento (DASILVA *et al.*, 2011).

O uso de ETCC é hoje considerado uma estratégia terapêutica que pode ser incluída no arsenal terapêutico dos hospitais na prática clínica. Deve-se mencionar que a ETCC também pode ser facilmente aplicada e autodirigida por longos períodos de tempo pelos pacientes em casa. Este é um ponto positivo, embora o fato de essa técnica ser de fácil utilização e baixo custo possa ser causa de uso indevido, como aplicações não terapêuticas de neuroestimulação (SAUVAGET *et al.*, 2019; LEFAUCHER *et al.*, 2019).

3.3.4 NERUROMODULAÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON

Além do tratamento farmacológico, a neuromodulação já se encontra presente no arsenal terapêutico direcionado à DP, aplicada tanto de forma invasiva, quanto de forma não invasiva. Atualmente, a forma mais proeminente na DP é a ECP direcionada para regiões diretamente ligadas com a fisiopatologia da DP, como o globo pálido interno e o núcleo subtalâmico (LACHENMAYER, *et al.*, 2021).

Apesar dos benefícios para com os sintomas motores, a ECP pode produzir efeitos colaterais como disartria, ansiedade, impulsividade, sensações de formigamento nas mãos e pés e, em alguns casos, ganho de peso. Na implantação cirúrgica podem ocorrer:

sangramento no cérebro, infecção no local da cirurgia, problemas respiratórios e cardíacos e até acidente vascular cerebral. E também pode não ser eficaz para todos, particularmente naqueles que não apresentam resposta à medicação dopaminérgica (BRITTAIN; CAGNAN, 2018).

Além disso, há evidências de que a ECP pode afetar negativamente os sintomas não motores da DP. Os estudos revelam um potencial declínio cognitivo após certo tempo de uso dessa tecnologia, sendo esse declínio mais confiável nos domínios de fluência verbal e função executiva. Contudo, acredita-se que esses déficits podem ser transitórios (BRITTAIN; CAGNAN, 2018).

3.3.5 ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NA DOENÇA DE PARKINSON

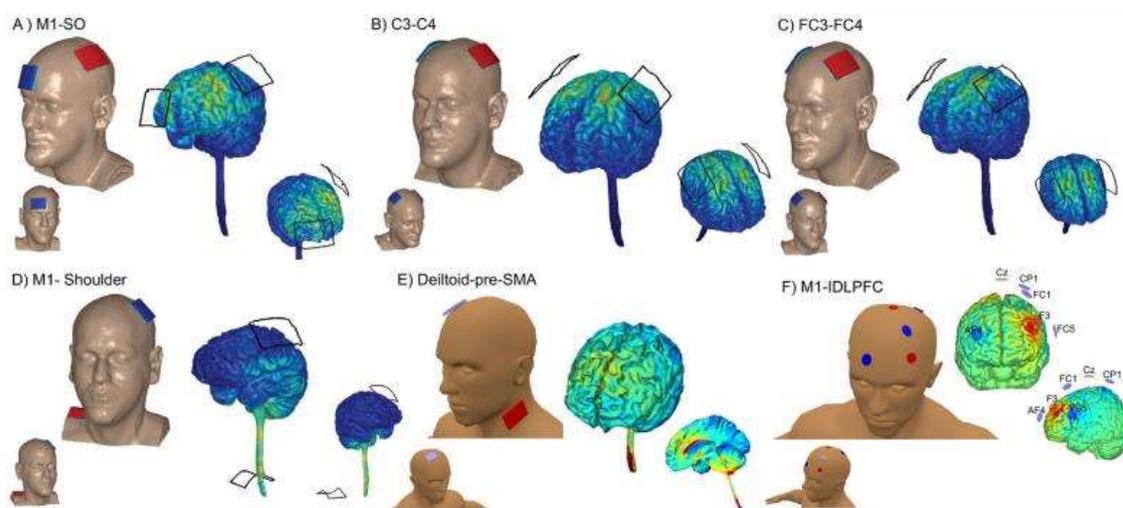
Ao contrário do ECP, a ETCC tem como alvo as regiões corticais através da estimulação externa do cérebro. Devido ao seu menor risco de infecções e menos hospitalizações prolongadas, as abordagens não invasivas podem ser preferíveis. Estudos preliminares sugeriram que a ETCC poderia melhorar a bradicinesia, o congelamento da marcha, o equilíbrio e a mobilidade funcional (BRITTAIN; CAGNAN, 2018; COSTA-RIBEIRO *et al.*, 2021; MORYA *et al.*, 2019).

Corroborando com isso, a ETCC é reforçada como recurso na DP pela observação do aumento da liberação de dopamina no núcleo caudado e no núcleo estriado (LI *et al.*, 2011; LU *et al.*, 2015). Além disso, gera efeitos positivos na neuroplasticidade, no controle motor e na aprendizagem ao modular a conectividade funcional dos circuitos tálamo-corticais (POLANÍA; NITSCHÉ; PAULUS, 2011; ORBAN DE XIVRY; SHADMEHR, 2014).

Atualmente, parte da literatura científica que aborda a utilização de ETCC como método terapêutico na DP direcionou-se a alvos de estimulação distintos, como M1, SMA, cerebelo e córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL). Em paralelo, outros estudos optaram por alvos de estimulação simultânea para múltiplas áreas cerebrais, defendendo que uma estimulação de múltiplos alvos proporcionou um benefício mais significativo quando comparado a um único alvo (MORYA *et al.*, 2019).

A ETCC pode ser anódica (ETCCa) ou catódica (ETCCc). A ETCCa refere-se à aplicação de corrente positiva, enquanto a ETCCc aplica corrente negativa ao alvo. Na figura pode-se observar as diversas formas de aplicação, variando além da polaridade, mas também nas áreas do cérebro escolhidas como alvos. Na figura 3 podem ser observados os diferentes posicionamentos dos eletrodos (DA SILVA ARÊAS *et al.*, 2020).

Figura 3- Ilustração dos posicionamentos dos eletrodos da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua em diferentes patologias:



Fonte: MORYA *et al.*, 2019.

Nota: M1- área motora/ S0- Giro supra orbital direito/ C3- córtex motor primário esquerdo / C4- córtex motor primário direito / FC3- área entre C3 e F3 / FC4- área entre C4 e F4 / Shoulder- ombro / Deltoid- músculo deltóide/ Pre-SMA- área motora suplementar/ IDLPFC – Giro pré frontal dorsolateral com eletrodos high-definition.

A maioria desses estudos com DP usou a ETCCa, e apenas alguns estudos investigaram os efeitos de ETCC combinados com a terapia convencional. Algumas pesquisas demonstraram que a ETCC mais treinamento motor melhora o desempenho da marcha mais do que o próprio treinamento isolado (DA SILVA ARÊAS *et al.*, 2020).

4 MÉTODOS

4.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão sistemática de literatura utilizou como base as diretrizes do Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA), um checklist e um fluxograma que guiam a escrita de revisões sistemáticas e foi registrada prospectivamente no banco de dados PROSPERO (número de registro CRD42022313509 e link https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022313509). Participaram 3 revisores independentes, 2 para (A.P.M.A.; L.C.P.L.) a seleção final e para resolução de possíveis discordâncias um terceiro revisor (A.C.M.A.).

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A pergunta dessa revisão foi elaborada com base na estratégia PICO. Incluiu-se, então, estudos com (P) Pacientes, adultos (acima de 18 anos), com diagnóstico clínico para DP, qualquer que seja a sua classificação de nível de gravidade; que receberam (I) ETCC, isolada ou associada a múltiplas intervenções; comparados com um (C) Controle ou Sham; e que procuraram descobrir os efeitos no (O) Desempenho da DT. Ademais, os estudos deveriam: (a) aplicar a ETCC anodal ou catódica; (b) relatar dados de resultados motores apenas de indivíduos com DP; (c) fornecer dados quantitativos para pelo menos uma das medidas de resultado (no manuscrito ou mediante solicitação); (d) ter ensaios clínicos randomizados e não randomizados com desenho paralelo, cruzado ou aberto.

Excluimos revisões, pesquisas não originais: (a) revisões bibliográficas, (b) revisões sistemáticas, (c) metanálises, (d) editoriais, (e) comentários, (f) resumos, (g) estudos de viabilidade, (h) discussões, (i) estudos duplicados e (j) estudos envolvendo com animais, seja in vitro ou modelos computacionais. A concordância entre os revisores foi analisada através da Estatística Kapap (K) e foi considerada excelente, pois não houve discordância em nenhum dos artigos incluídos.

4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO

As bases de dados utilizadas, foram: PubMed, Wiley, Scopus e Web of Science. Não houve restrição de idioma e tempo na seleção dos estudos. Desenvolvemos a

estratégia de busca inicial de acordo com os termos Medical Subject Heading (MeSH) “Parkinson Disease” AND “Humans” AND “Transcranial Direct Current Stimulation”.

4.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os artigos foram encontrados inicialmente nas bases de dados através dos MESHs e a busca compreendeu o intervalo de tempo de 1993 até março de 2022. Todos os artigos foram carregados na ferramenta de assistência de revisão Rayyan (<https://rayyan.ai/>) para que fossem excluídos artigos duplicados. Após essa etapa, os revisores independentes (A.P.M.A.; L.C.P.L.), inicialmente, selecionaram os estudos somente pelo título e abstract e depois aplicaram os critérios de elegibilidade na leitura do texto completos. Os artigos aprovados tiveram seus dados extraído e estudos que não atendiam aos critérios foram excluídos. Qualquer discordância foi resolvida por um terceiro revisor (A.C.M.A.).

4.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Especificamente, as informações incluíram nome do autor, ano de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, variáveis da amostra (idade, sexo, H&Y e outros), grupos experimentais, desfecho de interesse, duração, condições experimentais, resultados, taxa de abandono, duração (min/sessão) da intervenção, a densidade da corrente induzida pela ETCC, alvo de estimulação, a colocação, polaridade, tamanho dos eletrodos e tolerância/efeitos colaterais/adversos. Além disso, foi analisado o protocolo de estudo através da extração dos seguintes dados: tempo de sessão, número de sessões, tipos de exercícios e intensidade. Apenas as informações aprovadas por ambos os pesquisadores foram utilizadas nas análises a seguir.

4.6 RISCO DE VIÉS

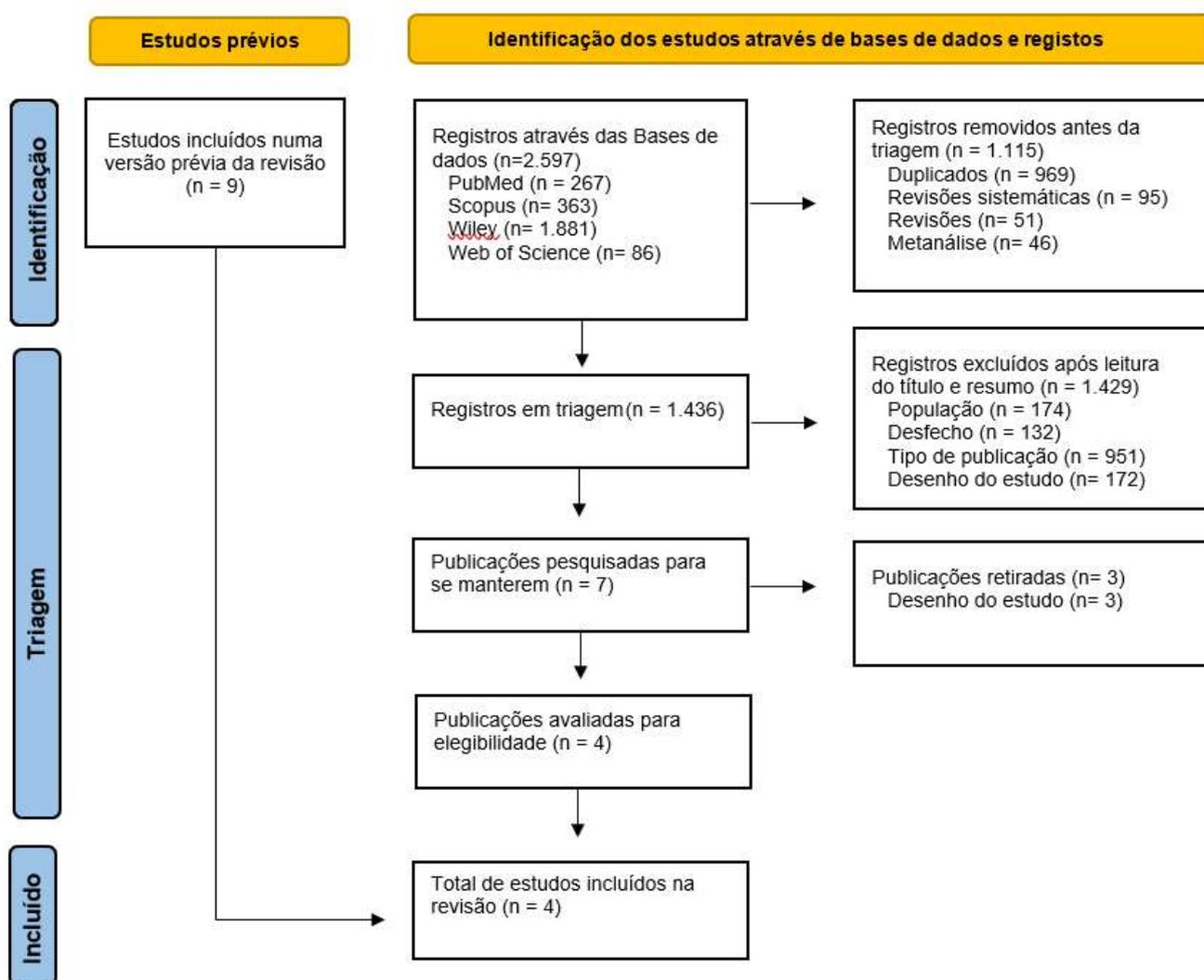
A avaliação da qualidade e do risco de viés foi avaliada independentemente pelos 2 revisores usando a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins *et al.*, 2019), através de seis domínios, cada um foi classificado como baixo, pouco claro ou alto risco de viés.

E os gráficos foram criados através do programa Revman5. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou consultando um terceiro pesquisador.

5 RESULTADOS

Selecionamos as referências dos estudos recuperados para garantir que nenhum estudo relevante fosse perdido. A busca incluiu estudos até março de 2022 que estavam em inglês. Devido não ter sido imposto tempo mínimo, o artigo mais antigo encontrado na busca era de 1993. Como resultado se obteve 2.597 estudos em potencial, sendo 267 do PubMed, 363 da Scopus, 1.881 da Wiley e 86 da Web of Science. A ferramenta de assistência de revisão Rayyan identificou e excluiu 969 duplicados, 95 revisões sistemáticas, 51 revisões bibliográficas e 46 metanálises (Figura 3).

Figura 4– Fluxograma PRISMA dos estudos incluídos.



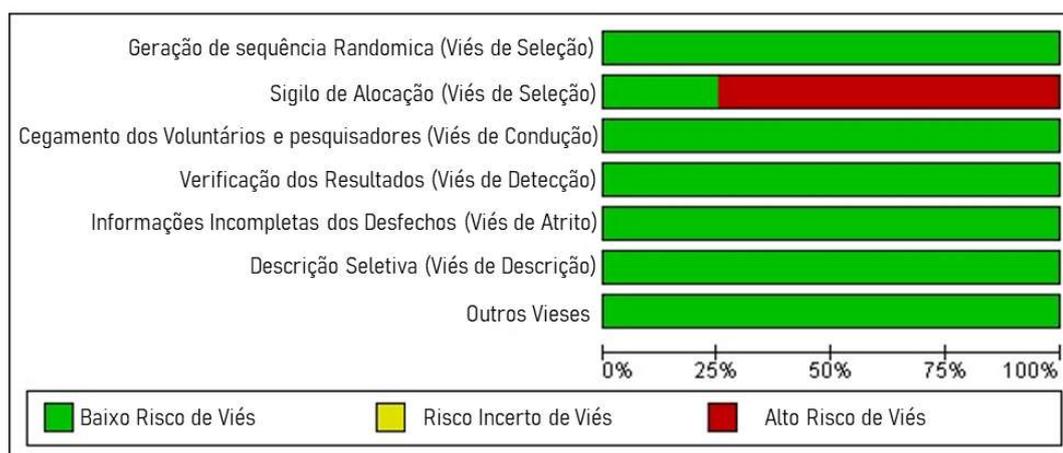
Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Após exclusão dos duplicados e dos estudos que se caracterizavam como outras revisões sistemáticas, bibliográficas e metanálises, foi feita a leitura dos títulos e resumos pelos revisores, 7 estudos foram retidos para triagem de texto completo e julgados com base nos critérios de elegibilidade. Após a revisão do texto completo, apenas 4 estudos atenderam todos os critérios e foram incluídos na revisão sistemática para terem seus dados extraídos e permitir que fosse avaliado os efeitos da ETCC na DT em pacientes com DP. Destaca-se que a maioria dos artigos foram excluídos devido ao seu desenho, pois não utilizavam instrumentos de avaliação de desempenho de DT, alterando seus desfechos e sim utilizavam a DT apenas como intervenção.

5.1 QUALIDADE DOS ESTUDOS

Os resultados indicaram um risco baixo de viés para os 4 artigos, com exceção da alocação que apresentou alto risco para 3 artigos, devido os estudos utilizarem a mesma amostra para o grupo com ETCC e para o grupo Sham, o que mesmo com intervalo de dias e randomização, considerou-se de alto risco de viés. Apenas 1 estudo utilizou amostragem diferente para formar os grupos Sham e ETCC. Os detalhes do risco de viés estão ilustrados na Figura 5. Para análise qualitativa foram usados 7 domínios. As cores verde, amarela e vermelha indicam uma baixa, pouco clara e alto risco de viés, respectivamente.

Figura 5 - Gráfico de risco de viés dos estudos incluídos na análise qualitativa:



Fonte: Próprio autor (2022)

Os julgamentos do revisor de cada item de risco de viés são apresentados como porcentagens. A cor verde indica um baixo risco de viés. A cor amarela indica um risco incerto de viés. A cor vermelha indica um alto risco de viés.

Figura 6- Resultados da ferramenta Cochrane de risco de viés dos estudos.

	Gerção de sequência Randomica (Viés de Seleção)	Sigilo de Alocação (Viés de Seleção)	Cegamento dos Voluntários e pesquisadores (Viés de Condução)	Verificação dos Resultados (Viés de Detecção)	Informações Incompletas dos Desfechos (Viés de Atrito)	Descrição Seletiva (Viés de Descrição)	Outros Vieses
Criminger et al, 2018	+	+	+	+	+	+	+
Mishra; Thrasher, 2020	+	+	+	+	+	+	+
Schabrun, Lamont, Brauer 2016	+	+	+	+	+	+	+
Swank, Mehta, Criminger, 2016	+	+	+	+	+	+	+

Fonte: Próprio autor (2022)

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES

Em todos os estudos incluídos, um total de 62 participantes foram avaliados executando tarefas isoladas e em condição de DT, com ETCC ou com Sham. A proporção dos gêneros dos pacientes com DP foi de 44 homens (70,96%) para 18 mulheres (29,03%), com média de idade de 67 anos, HY mínima 1 e máxima 4 e tempo médio de diagnóstico de 6,5 anos. Apenas 1 estudo não aplicou a UPDRS para quantificar o quadro clínico da amostra e todos avaliaram os participantes no momento ON e utilizavam Prolopa. Os detalhes das características dos participantes estão na Tabela 1.

Tabela 1- Características dos participantes.

(continua)

Autor	Amostra	Idade	H&Y	Tempo de diagnóstico	UPDRS ¹	Prolopa	ON/OFF
Mishra; Thrasher, 2021	20 (14H ² ;6M ³)	63,9 ± 8,7	1-3	4,8 ± 3,8	Não aplicou	Sim	ON

(continuação)

Autor	Amostra	Idade	H&Y	Tempo de diagnóstico	UPDRS ¹	Prolopa	ON/ OFF
Swank; Mehta; Criminger; 2016	10 (8H ² ; 2M ³)	68,7±10,2	Mediana 2	7,9 ±7,1	Média 37 (parte3 = 24,30)	Sim	ON
Criminger et al, 2018	16 (12H ² ;4M ³)	68,13±9,7	2-4	8,69 ± 9,76	Média 40,31 (parte3 = 23,44)	Sim	ON
Schabrun; Lamont; Brauer, 2016	16 (10H ² ;6M ³)	Grupo ETCC 72±4,9 Grupo Sham 63±11	2-3 Mediana 2	Grupo ETCC 6,9±4,4 Grupo Sham 4,6±3,9	Grupo ETCC (parte3 – 47,7±7,5) Grupo Sham (parte3 – 37,7±9,8)	Sim	ON

Fonte: Próprio autor (2022)

Nota: ¹UPDRS- Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson / ²H- Homens/ ³M- mulheres.

5.3 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Na Tabela 2 pode se observar as características dos protocolos usados e notar a falta de padronização entre os estudos, quanto as variáveis de aplicação da ETCC (número de sessões, parâmetros e área estimulada) e a sua associação a outras intervenções. A ETCC foi usada em todos os estudos, porém 2 estudos aplicaram de forma isolada (50%) e 2 estudos associaram à protocolos de exercício físico (50%). Outra diferença encontrada foi na quantidade de sessões, 3 autores avaliaram uma sessão única de ETCC (75%) e 1 autor avaliou 9 sessões (25%), intercaladas numa frequência de 3x por semana.

Todavia, em comum todos usaram estimulação simulada como intervenção de controle, logo todos possuíam um Grupo Sham e todos usaram 2mA de intensidade. Para

os outros parâmetros algumas diferenças foram encontradas: 3 autores usaram a ETCC por 20min (75%) e 1 autor durante 30min (25%).

Quanto a montagem da ETCC: 3 autores aplicaram o eletrodo anódico no CPFDL esquerdo (75%) e somente 1 autor aplicou em M1 (25%); 2 autores aplicaram o eletrodo catódico contralateral o ânodo (50%), portanto em CPFDL direito e 2 autores aplicaram o cátodo no giro supra orbital direito (50%). Essas semelhanças e diferenças podem ser observadas em detalhes na Tabela 2.

Os 4 artigos incluídos precisavam avaliar a DT, seja através da comparação do desempenho de um mesmo instrumento quando realizado isolado ou com a realização simultânea de tarefas ou do CDT. Para isso 3 deles utilizaram o TUG (75%), isolado e com dupla-tarefa motora e cognitiva com variação da tarefa entre os estudos. Apenas 1 avaliou através da velocidade da marcha (25%), quando realizada de forma isolada e com dupla-tarefa e pelo programa GAITRite system, ferramenta válida para avaliação dos parâmetros da marcha.

Tabela 2- Características dos estudos incluídos.

(continua)

Autor	Desenho	Desfecho principal	Avaliação	N. de sessões	Grupos	Área alvo	Parâmetros ETCC	Resultados
Mishra; Thrasher, 2021	ETCC isolado	CDT ¹ ; Velocidade da marcha	GAITrite	1s	Grupo Sham; Grupo ETCC	Ânodo: CPFDL ⁴ esquerdo; Cátodo: Giro supraorbital direito	Intensidade: 2mA; Rampa de subida e descida: 30s Tempo: 30 min	Redução significativa no CDT ¹ após ETCC, associado à velocidade da marcha e aumento significativo do número de palavras geradas por minuto depois de 15min e 30min
Swank; Mehta; Criminger, 2016	ETCC isolado	CDT ¹ ; TUG ³	TUG ³ simples e DT ² ; PDQ39 ³	1s	Grupo Sham; Grupo ETCC	Ânodo: CPFDL ⁵ esquerdo; cátodo: CPFDL ⁵ direito	Intensidade: 2mA; Rampa de subida e descida: 30s; Tempo: 20min	Após ETCC o tempo no TUG ³ simples e duplo foi menor em todas as tarefas comparado ao sham, porém sem diferença significativa

(continuação)

Autor	Desenho	Desfecho principal	Avaliação	N. de sessões	Grupos	Área alvo	Parâmetros ETCC	Resultados
Criminger et al, 2018	ETCC isolado e associado a exercício	CDT ¹ ; TUG ³	TUG ³ simples, TUG ³ DT ² (motora + cognitiva e motora + motora)	1s	Grupo Sham; Grupo sitting; Grupo bike; Grupo wii	Ânodo: CPFDL ⁵ esquerdo; Cátodo: CPFDL ⁵ direito	Intensidade: 2mA; Rampa de subida e descida: 30s; Tempo: 20min	Sem melhora significativa no TUG ³ independentemente da ETCC ou da atividade; a tarefa secundária cognitiva teve maior CDT ¹
Schabrun; Lamont; Brauer, 2016	ETCC associada a treino de marcha com DT (lista de palavras a partir de uma letra, cálculos e conversação)	CDT ¹ ; TUG ³ ; Parâmetros de marcha	TUG ³ simples e DT motora + cognitiva (TUG ³ + palavras e TUG ³ + números)	9s (3x por semana) – cada sessão de treino	Grupo sham; Grupo ETCC	Ânodo: M1; Cátodo: Giro supraorbital direito	Intensidade: 2mA; Rampa de subida e descida: 10s; Tempo: 20min	CDT ¹ não teve diferença; TUG ³ , ambos os grupos melhoraram significativamente a velocidade no TUG ³ palavras e se manteve no follow up. Após ETCC também melhorou a taxa de resposta correta durante o TUG ³ (números e palavras)

Fonte: Próprio autor (2022)

Nota: ¹CDT- custo da dupla tarefa/ ²DT – dupla tarefa/ ³TUG- timed up and go/ ⁴PDQ-39- Parkinson's Disease Quality Of Life Questionnaire/ ⁵ CPFDL- Córtex pré-frontal dorsolateral.

6 DISCUSSÃO

Ao investigar se a ETCC, isolada ou associada, é capaz de alterar o desempenho da DT de pessoas com DP, encontrou-se 2 estudos que foram capazes de alterar a DT na DP. O estudo de Schabrun, Lamont e Brauer (2016) e de Mishra, Thrasher (2021) obtiveram resultados estatisticamente significativos. Mishra, Thrasher (2021) utilizou a ETCC de forma isolada, porém por 30min, tempo maior que dos outros estudos incluídos. Ademais, o fato deste estudo ter obtido a maior amostra, 20 participantes, é outro variante que pode ter colaborado com um resultado de maior significância estatística.

Schabrun; Lamont; Brauer (2016), foi o único estudo a realizar mais de uma sessão, no total foram 9 sessões, além de ter associado a treinos de marcha com DT que duravam 60minutos. Outro fator importante de ser destacado é que sua amostra era a que mais possuía comprometimento clínico motor, pois sua média na UPDRS, referente ao exame motor (parte 3) foi de 47,7 para o grupo com ETCC e 37,7 para o grupo sham, o que levanta a possibilidade dos outros estudos terem partido de uma margem menor para melhora. Além disso, sua amostra não foi tão grande quanto de Mishra, Thrasher (2021), mas contou com 16 participantes, sendo a segunda maior amostra. Os outros estudos tiveram uma amostra igual ou com menor participantes.

O protocolo de Swank; Mehta; Criminger (2016) não melhorou significativamente o desempenho da marcha em DT, porém o tempo do TUG isolado e com DT foi menor do que o grupo Sham. Esse resultado pode não ter sido significativo, pois este estudo teve a menor amostra incluída, com apenas 10 indivíduos, sua média na UPDRS, referente ao exame motor (parte 3) foi de 24,3, apontando uma amostra com menor comprometimento clínico. Ademais, seu protocolo de ETCC foi isolado, sem associação de exercício físico e realizado em apenas 1 sessão.

O estudo de Criminger *et al.* (2018), que também não teve resultado significativo, utilizou apenas uma sessão associada ao exercício em 3 modalidades (*sitting, bike, wii*). Todavia, apesar da associação, sua amostra foi a que apresentou menor comprometimento clínico. O que pode justificar a falta de melhora do CDT no seu protocolo. Como pôde se observar então, a ETCC foi usada em 2 estudos de forma isolada (50%) e em 2 estudos associada à protocolos de exercício físico (50%). Outra diferença encontrada foi na quantidade de sessões, 3 autores avaliaram uma sessão única de ETCC (75%) e 1 autor avaliou 9 sessões (25%), intercaladas numa frequência de 3x por semana.

Apesar das diferenças encontradas, quanto às variáveis da ETCC e associação a outras intervenções, foi observada uma tendência na literatura a reproduzir mais estudos com sessões únicas de ETCC. Pois, Oliveira *et al.* (2022), que procurou desfechos motores da ETCC na DP, encontrou que a maioria dos estudos aplicou apenas uma sessão (66,7%), corroborando com esta revisão que também observou a maioria dos estudos com sessão única (75%).

A literatura comprova mudanças imediatas na excitabilidade da rede neuronal durante uma única sessão de ETCC. Essas mudanças começam com a polarização da membrana, porém não se sabe se efeitos posteriores acontecem apenas através desse mecanismo e ainda se busca entender as mudanças de curto ou longo prazo que ocorrem além do período de estimulação (LIU *et al.*, 2018).

Esse mecanismo explica a possibilidade do estudo incluído de Swank, Mehta e Criminger, (2016) ter obtido redução no CDT mesmo com uma única sessão de ETCC comparado ao Sham, porém sem diferença significativa. Uma única sessão de ETCC também mostrou ser capaz de diminuir o CDT em adultos jovens e saudáveis, melhorar o processamento motor e cognitivo separadamente em pessoas com DP, assim como o equilíbrio e a mobilidade (LATTARI *et al.*, 2017; LEITE; GONÇALVES; CARVALHO, 2014; ZHOU *et al.*, 2014).

Outra variável implicada no efeito da ETCC é a duração da sessão de estimulação, nesta revisão 3 autores aplicaram a ETCC durante 20min (75%) e 1 autor o fez durante 30min (25%). O que também corrobora com a revisão de Oliveira *et al.* (2022), cujo tempo médio foi de 19,28min. e máximo de 30min. (média de $19,28 \pm 4,47$ min.).

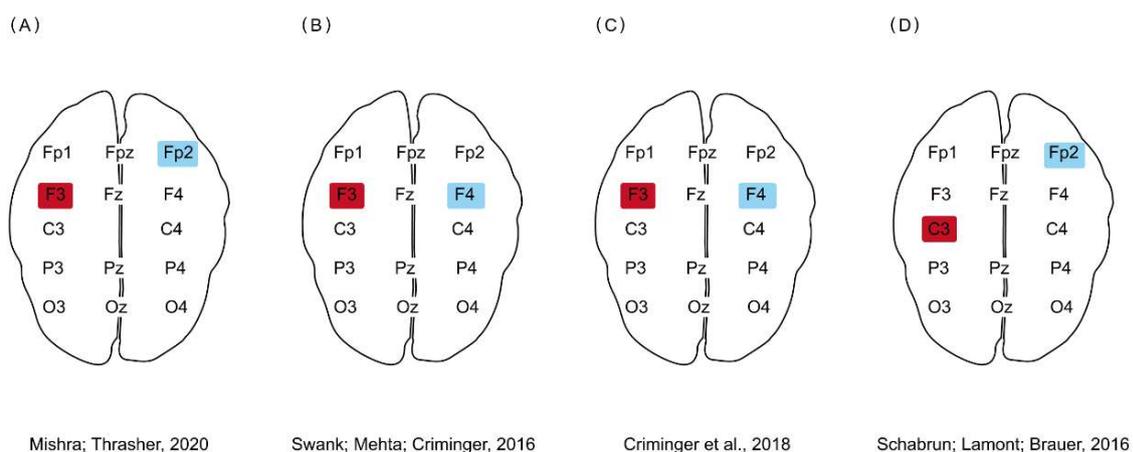
Sabe-se que os efeitos da corrente dependem do tempo de estimulação, pois foi demonstrado que a neuromodulação cortical requer uma duração suficiente do tempo de estimulação, tanto em estudos experimentais quanto em estudos clínicos. Por isso, o tempo mínimo e máximo precisam ser bem definidos. Se aplicada corretamente por 10 minutos os seus efeitos podem permanecer no indivíduo por pelo menos uma hora. Essa informação não significa que tempos maiores geram melhores resultados, pois a ETCC induz uma despolarização/hiperpolarização sustentada, podendo gerar acomodação

fisiológica da excitabilidade da fibra nervosa (MINA *et al.*, 2017; NITSCHKE *et al.*, 2003; ZAPPASODI *et al.*, 2018).

Para que seja obtido um desfecho positivo, além dos parâmetros, a área estimulada precisa ser escolhida de acordo com o objetivo, pois cada função exige a ativação de uma área cortical diferente. O único estudo que utilizou o ânodo em área diferente foi Schabrum; Lamont; Brauer (2016), que escolheram colocar o ânodo no Córtex motor primário (M1). Essa área é importante por sua representação cortical e sua função de execução dos movimentos voluntários, sendo responsável pela variação de força no tempo, a velocidade, a posição da articulação no início do movimento e a sua direção. Contudo, quando o movimento envolve uma sequência e se torna mais complexo, outras áreas são ativadas em conjunto. Apesar disso, o autor concluiu que essa área pode não ser efetiva para DT na DP (LENT, R. *et al.*, 2010).

Na Figura 7, pode-se observar o posicionamento dos eletrodos nos 4 artigos incluídos de acordo com o Sistema internacional 10-20. O eletrodo anódico foi representado pelo vermelho e como dito, Schabrum; Lamont; Brauer (2016) o posicionou em C3, representando o Córtex motor primário (M1). Ademais, o ânodo foi colocado em 75% dos estudos em F3, correspondendo ao giro pré-frontal dorsolateral esquerdo. Já o eletrodo catódico foi ilustrado na cor azul e quando posicionado sobre o F4, correspondeu ao giro pré-frontal dorsolateral direito e quando no Fp2, representou o giro supraorbital do córtex frontal direito (COSTA-RIBEIRO *et al.*, 2021).

Figura 7- Posição dos eletrodos nos diferentes estudos incluídos:



Fonte: Próprio autor (2022)

Nota: F3- Córtex pré frontal dorsolateral esquerdo/ F4- córtex pré frontal dorsolateral direito/ Fp2- Giro supraorbital direito/ C3- córtex motor primário.

No contexto da cognição na DP, uma área muito estudada é o CPFDL e foi a área mais estimulada nessa revisão. A literatura aponta a conexão desta região do córtex com as funções ligadas ao processamento autorregulado, autoconsciência e processos racionais e que pessoas com DP encontravam maior dificuldade para executar tais funções (STROBACH, *et al.*, 2018).

Caminhar nas atividades diárias exige interações entre o controle motor e cognitivo, particularmente, a função executiva. As ativações relativas do CPFDL durante a marcha podem ser demonstradas através da caminhada de DT, ficando conhecido como a área-chave para a função executiva, exercendo controle de cima para baixo sobre as redes cerebrais que atendem à função cognitiva de alto nível. As análises anatômicas foram de grande interesse, pois as melhorias foram mais proeminentes quando a estimulação foi direcionada ao CPFDL direito e esquerdo, com pouco efeito quando outras áreas frontais, como áreas motoras suplementares ou primárias, foram direcionadas (COLE *et al.*, 2022; WONG *et al.*, 2022).

No contexto da DT, o ânodo foi posicionado no CPFDL esquerdo por 3 estudos incluídos (75%), apontando a tendência de escolha por essa área alvo. A escolha do lado esquerdo, especificamente, encontra base em diversos estudos por ser este lado peça fundamental do controle atencional descendente ou top-down, bem como, por ser na mesma região que a focalização da atenção ocorre, sendo influenciada a partir de informações contextuais e experiências adquiridas (SILTON *et al.*, 2010). Além disso, Conceição *et al.* (2019) encontrou benefícios na cognição e na mobilidade na DP, quando estimulado o CPFDL esquerdo.

O que dificulta a decisão por uma área é que indivíduos com DP apresentam alterações de conectividade em mais de uma área no momento da DT, sendo alteradas tanto áreas motoras como o cerebelo (VERVOORT *et al.*, 2016). Nesse contexto, pode ser considerada uma vantagem da ETCC esta ser capaz de modular uma variedade de circuitos cerebrais à distância do local de estimulação, como demonstrado por estudos clínicos e terapêuticos em humanos (FOERSTER *et al.*, 2015). Inclusive, pode-se destacar, na Figura 6, a proximidade das áreas F3 e C3.

Além dos alvos corticais tradicionais citados, o cerebelo também tem demonstrado benefícios na DP. Ferrucci *et al.* (2016), após 5 sessões estimulando o cerebelo, obteve redução da gravidade da doença, sugerindo que a região cerebelar lateral

desempenha um papel importante na tarefa motora complexa, como a caminhada de DT. Além disso, uma revisão recente sugeriu que o cerebelo pode ser a área-alvo potencial da ETCC para melhorar o desempenho da marcha em pessoas com DP (POTVIN-DESROCHERS; PAQUETTE, 2021). Todavia, nessa revisão, não foram incluídos estudos que utilizaram essa área.

Uma alternativa que vem sendo aplicada para conseguir intervir no CDT, é utilizar uma montagem multifocal para modular de forma mais abrangente e concomitante várias redes cerebrais. A ETCC multifocal mostrou-se mais eficiente na modulação da atividade cerebral e excitabilidade, porém não foi encontrado para esta revisão nenhum desenho de estudo com essa montagem (FISCHER *et al.*, 2017).

Ainda não existe um consenso sobre quais mecanismos de ação geram o efeito polarizador da ETCC, porém sabe-se que a potencialização ou depressão sináptica está envolvida e, conseqüentemente, vários sistemas de neurotransmissores. Sendo assim, pode-se admitir que o nível de concentração de dopamina é um fator que influencia diretamente no resultado e por isso, admitindo que seja necessária uma concentração mínima de dopamina para a ETCC ser capaz de gerar neuromodulação cortical e plasticidade induzida, todos os estudos desta revisão avaliaram seus participantes no momento ON, pois baixos níveis desse neurotransmissor poderiam prejudicar o seu efeito. Além disso, esse fato leva protocolos combinando ETCC com procedimentos farmacológicos, treinamento ou estratégias de reabilitação para preparar o estado cerebral para ser mais responsivo à estimulação (MANENTI *et al.*, 2018).

A heterogeneidade, dos protocolos usados, reflete a falta de compreensão da dependência da tarefa associado a ETCC (SCHOELLMANN *et al.*, 2019). Estudos sugerem que para ocorrer mudanças sinápticas a ETCC precisa atuar em estruturas neurais simultaneamente ativas, necessitando no momento da estimulação uma tarefa de fundo. Por isso, quando isolada não vem se mostrando tão eficaz, possivelmente devido a polarização induzida pela estimulação não ser suficiente para induzir alterações plásticas no nível sináptico em uma rede neural "em repouso", sem atividade contínua de fundo (LI *et al.*, 2019).

Alguns estudos demonstraram que a combinação de ETCC e treinamento motor melhora o desempenho da marcha mais do que o próprio treinamento isolado, como por exemplo Kaski, *et al.* (2014) e Costa-Ribeiro (2021), que observaram através do TUG

maiores resultados significativos com a ETCC + treinamento físico, mas não quando analisada a ETCC sozinha.

Para intervir na marcha em DT, não é necessário apenas a minimização de interferências, mas sim adaptar o sistema para priorizar corretamente as tarefas, por isso se sugere sessões seriais de ETCC, em vez de uma única sessão. Estudos defendem que há efeitos prolongados após sessões de ETCC e correlacionam a uma variedade de eventos de longa duração, como a regulação epigenética da expressão do fator neurotrófico, a promoção do crescimento de neuritos, a transdução adaptativa afetando células gliais ou a regulação de células endoteliais (LEFAUCHER *et al.*, 2017).

Nesta revisão, esses efeitos podem justificar a manutenção dos resultados encontrados no follow up de Schabrun, Lamont e Brauer (2016), que encontraram a manutenção da velocidade da emissão de palavras durante o TUG cognitivo mesmo após 12 semanas. Esse resultado é interessante também, devido ao fato do CDT ser maior quando atividade cognitiva envolvida comparada a atividade motora, porém mesmo assim se observou tendência de manutenção a longo prazo no TUG cognitivo.

Destaca-se que, mesmo Mishra, Thrasher (2021), os quais com apenas uma sessão obtiveram mudanças, deve-se reconhecer a baixa probabilidade de terem obtido mudanças comportamentais duradouras, todavia essa informação não pode ser comprovada pela ausência de um follow up neste estudo, mostrando a importância de avaliar os efeitos a longo prazo da ETCC na DT.

Limitações

Comparar os estudos se torna uma tarefa difícil devido a falta de padronização dos desenhos experimentais, até mesmo na forma de avaliação. Muitos estudos não puderam ser incluídos por relataram usarem a DT na intervenção, mas não avaliaram o seu desempenho.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão pôde concluir que a ETCC pode ter efeito positivo sobre o desempenho da DT em pessoas com DP, sobretudo associada a terapia farmacológica e não farmacológica. Os estudos preferencialmente posicionaram o ânodo no CPFDL esquerdo e possuem embasamento na literatura quanto a sua importância na DT, porém a amostra não foi suficiente para que essa área seja definida como o melhor alvo. Além disso, os estudos apontaram que o tempo mínimo de 20 minutos de estimulação parece ser suficiente para se obter mudanças e um número maior de sessões pode proporcionar maior efeito.

Por isso, foi observado a necessidade de maiores ensaios clínicos com maior padronização quanto a avaliação desse desfecho, a fim de permitir melhor comparação entre os estudos e reduzir possíveis vieses. A partir disso, pode-se encontrar mais confiabilidade para se estabelecer um consenso acerca do papel da ETCC na DT de indivíduos com DP e protocolos com parâmetros.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (ACSM). **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. **Jama**, v. 323, n. 6, p. 548-560, 2020.
- BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. Parkinson disease. **European journal of neurology**, v. 27, n. 1, p. 27-42, 2020.
- BAPTISTA, A. F.; SÁ, K. N.. Neuromodulação não invasiva como recurso fisioterapêutico no tratamento das disfunções neurológicas e musculoesqueléticas. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 10, n. 1, p. 6-8, 2020.
- BAEK, C. Y. *et al.* The effect of the degree of dual-task interference on gait, dual-task cost, cognitive ability, balance, and fall efficacy in people with stroke: a cross-sectional study. **Medicine**. v.100. n.24. 2021.
- BATSIKADZE G. *et al.* Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. **J Physiol**. v.591. n7. p.1987-2000. 2013.
- BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10291, p. 2284-2303, 2021.
- BRITAIN, J. S.; CAGNAN, H. Recent trends in the use of electrical neuromodulation in Parkinson's disease. **Current behavioral neuroscience reports**, v. 5, n. 2, p. 170-178, 2018.
- GRIMES, D. *et al.* **Canadian guideline for Parkinson disease**. **Cmaj**, v. 191, n. 36, p. E989-E1004, 2019.
- CACHOEIRA, C. T. **Efeitos da Estimulação Elétrica Transcraniana em Adultos com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade**. Tese (Mestrado em Psiquiatria) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento. 2016.
- CABREIRA, V. *et al.* Doença de Parkinson: revisão clínica e atualização. **Acta Med Port**. Out. V.32. n.10. p.661-67. 2019.

CARDOSO, F. Vitamin B12 and Parkinson's disease: what is the relationship?. **Mov Disord.** V.33. p.702–03. 2018.

CAGNAN, H. *et al.* Temporal evolution of beta bursts in the parkinsonian cortical and basal ganglia network. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 32, p. 16095-16104, 2019.

COLE, R. C. *et al.* Neuromodulation of cognition in Parkinson's disease. **Progress in brain research**, v. 269, n. 1, p. 435, 2022.

CONCEIÇÃO, N. R. **Estimulação transcraniana por corrente contínua durante o exercício aeróbico na doença de Parkinson: efeitos agudos na atividade cortical, cognição e andar.** Tese (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências. Rio Claro, 2019.

COSTA-RIBEIRO, A. *et al.* Can Task Specificity Impact tDCS-Linked to Dual Task Training Gains in Parkinson's Disease? A Protocol for a Randomized Controlled Trial. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, p. 367, 2021.

CRIMINGER, C. *et al.* Transcranial direct current stimulation plus concurrent activity may influence task prioritization during walking in people with Parkinson's disease – initial findings. *Research and Reviews in Parkinsonism*. v8. p25-32. 2018.

CAPATO, T. T. C.; DOMINGOS, J. M. M.; DE ALMEIDA, L. R. S. **Versão em Português da Diretriz Europeia de Fisioterapia para a Doença de Parkinson.** São Paulo: Editora e Eventos Omnifarma, 2015.

DA SILVA, F. C. *et al.* 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**, v. 13, n. 2, p. 113- 133, 2018.

DA SILVA ARÊAS, F. Z. *et al.* Does neuromodulation transcranial direct current stimulation (tDCS) associated with peripheral stimulation through exercise to walk have an impact on falls in people with Parkinson's disease?. **Medical hypotheses**, v. 144, p. 109916, 2020.

DASILVA, A. F. *et al.* Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 51, p. e2744, 2011.

DEUSCHL, G. *et al.* The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet Public Health**, v. 5, n. 10, p. e551-e567, 2020.

DORSEY, E. *et al.* Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**. v.17. 2018.

DOMINGO, A.; KLEIN, C. Genetics of Parkinson disease. **Handb Clin Neurol**. V.147. p.211–27. 2018.

DONSE, L. *et al.* Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. **Brain stimulation**, v. 11, n. 2, p. 337-345, 2018.

FATORI, C. O. *et al.* Dupla tarefa e mobilidade funcional de idosos ativos. **Rev. bras. geriatr. gerontol.** v18. n1. p.29-37. 2015.

FERREIRA, M.; MASSANO, J. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. **Acta Neurol Scand**. V.135. p.273–84. 2017.

FERRUCCI, R. *et al.* Cerebellar and motor cortical transcranial stimulation decrease levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. **The Cerebellum**, v. 15, n. 1, p. 43-47, 2016.

FREGNI, F. *et al.* Neuromodulation Center Working Group, Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacology**. v.24, n4. P256-313. 2021.

FISCHER, D. B. *et al.* Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex. **Neuroimage**, v. 157, p. 34-44, 2017.

FOERSTER, B. R. *et al.* Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets and predictors of effective motor cortex tDCS therapy in fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)**, v. 67, n. 2, p. 576, 2015.

FRITSCH, B. *et al.* Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. **Neuron**, v. 66, n. 2, p. 198-204, 2010.

GEROIN, C. *et al.* Does dual-task training improve spatiotemporal gait parameters in Parkinson's disease? **Parkinsonism Relat. Disord.** v.55, p.86–91. 2018.

GHAI, S.; GHAI, I.; EFFENBERG, A. O. Effects of dual tasks and dual-task training on postural stability: a systematic review and meta-analysis. **Clin Interv Aging.** 12:557. 2017.

GOLDMAN, J. G. *et al.* Cerebrospinal fluid, plasma, and saliva in the BioFIND study: relationships among biomarkers and Parkinson's disease features. **Mov Disord.** V.33. p.282–88. 2018.

JACKSON, M. P. *et al.* Animal models of transcranial direct current stimulation: methods and mechanisms. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 11, p. 3425-3454, 2016.

KASKI, D. *et al.* Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. **Clin Rehabil.** v. 28. n.11. p1115–24. 2014.

KIM, J.W.; LEE, J. Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry. **J Korean Neuropsychiatr Assoc.** v.55. n.3. p158-167. 2016.

KRACK, P. *et al.* Deep brain stimulation in movement disorders: from experimental surgery to evidence-based therapy. **Movement Disorders**, v. 34, n. 12, p. 1795-1810, 2019.

KRAMES, E. S. *et al.* What is neuromodulation?. In: **Neuromodulation**. Academic Press, 2009. p. 3-8.

LACHENMAYER, M. L. *et al.* Subthalamic and pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease—meta-analysis of outcomes. **NPJ Parkinson's disease**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2021.

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

LEFAUCHEUR, J. P. Boosting physical exercise with cortical stimulation or brain doping using tDCS: Fact or myth?. **Neurophysiologie Clinique**, v. 49, n. 2, p. 95-98, 2019.

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.

LEFAUCHEUR, J. P.; WENDLING, F. Mechanisms of action of tDCS: A brief and practical overview. **Neurophysiologie Clinique**, v. 49, n. 4, p. 269-275, 2019.

LEMES, L. B. *et al.* Desempenho cognitivo-perceptual de indivíduos com doença de parkinson submetidos à fisioterapia. **Consci. Saúde**. n15, p44–52. 2016.

LEITE, J.; GONCALVES, O. F.; CARVALHO, S. Facilitative effects of bi-hemispheric tDCS in cognitive deficits of Parkinson disease patients, **Med. Hypotheses**. V.82, n.2, p.138–140. 2014.

LENT, R. Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociências. 2Ed. São Paulo. Ed. Atheneu. 2010.

LI, L. M. *et al.* Brain state and polarity dependent modulation of brain networks by transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*, v. 40, n. 3, p. 904-915, 2019.

LIU, A. *et al.* Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2018.

MANENTI, R. *et al.* Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson disease: a randomized, placebo-controlled study. **Brain stimulation**, v. 11, n. 6, p. 1251-1262, 2018.

MÁRQUEZ-RUIZ, J. *et al.* Transcranial direct-current stimulation modulates synaptic mechanisms involved in associative learning in behaving rabbits. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 17, p. 6710-6715, 2012.

MASSANO, J.; BHATIA, K. P. Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. **Cold Spring Harb Perspect Med**. V.2. 2012.

MINA, F. *et al.* Model-guided control of hippocampal discharges by local direct current stimulation. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017.

MISHRA, R. K.; THRASHER, A. T. 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**. 2021.

MORYA, E. *et al.* Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 16, n. 1, p. 1-29, 2019.

MOVEMENT DISORDER SOCIETY. MDS-UPDRS. **Movement Disorders**, Chicago, v.18, n.1 p. 738-750. **2016**.

NITSCHKE *et al.* Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation-technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 255-276. 2003.

NIEUWBOER, A., *et al.* Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. **Parkinsonism & related disorders**, v.15. n.3. pS53–S58. 2009.

OLIVEIRA, P. C. A., *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation on Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* v.12. 794784. 2022.

ORBAN DE XIVRY, J. J.; SHADMEHR, R. Electrifying the motor engram: effects of tDCS on motor learning and control. **Experimental Brain Research**, v. 232, p.3379-3395, 2014.

PAULUS, W. Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain. **Supplements to Clinical neurophysiology**, v. 57, p. 708-714, 2004.

POLANÍA, R.; NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. **Human Brain Mapping**, v. 32, p. 1236-1246, 2011.

POTVIN-DESROCHERS, A.; PAQUETTE, C. Potential non-invasive brain stimulation targets to alleviate freezing of gait in parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 468, p. 366-376, 2021.

REATO, D. *et al.* Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 45, p. 15067-15079, 2010.

SAUVAGET, A. *et al.* Hospital production cost of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression. **Neurophysiologie Clinique**, v. 49, n. 1, p. 11-18, 2019.

SCHABRUN, S. M.; LAMONT, R. M.; BRAUER, S. G. Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Dual-Task Gait Training in Parkinson's Disease: A Pilot RCT. **PLoS ONE**. v. 11. n6: e0158497. 2016.

SCHOELLMANN, A. *et al.* Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor processing. **Neuroimage**. v.22, n.101689. 2019.

SIDRANSKY, E.; LOPEZ, G. The link between the GBA gene and parkinsonism. **Lancet Neurol**. V.11. p.986–98. 2012.

SILTON, R. L. *et al.* The time course of activity in dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex during top-down attentional control. **Neuroimage**, v.50, p.1292–1302. 2010.

SILVA, F. *et al.* Assessment of risk of falls in people with Parkinson's disease. **Esc Anna Nery**. v.;26: e20210131. 2022.

STROBACH, T. *et al.* Modulation of dual-task control with right prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS). **Experimental brain research**. vol. 236, n.1. p227-241. 2018.

SWANK, C.; MEHTA, J.; CRIMINGER, C. Transcranial direct current stimulation lessens dual task cost in people with Parkinson's disease. **Neurosci Lett**. v.626. p1-5. 2016.

TINKHAUSER, G. *et al.* Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. **Brain**, v. 140, n. 11, p. 2968-2981, 2017.

TO, W. T. *et al.* Changing brain networks through non-invasive neuromodulation. **Frontiers in human neuroscience**, v. 12, p. 128, 2018.

VERVOORT, G. *et al.* Dual-task-related neural connectivity changes in patients with parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 317, p.36–46. 2016.

WOODHAM, R. D. *et al.* Adjunctive home-based transcranial direct current stimulation treatment for major depression with real-time remote supervision: An open-label, single-arm feasibility study with long term outcomes. **J Psychiatr Res.** p153:197-205. 2022.

WONG, P. L. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation on Different Targets to Modulate Cortical Activity and Dual-Task Walking in Individuals With Parkinson's Disease: A Double Blinded Randomized Controlled Trial. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 807151, 2022.

ZAPPASODI, F. *et al.* Safety and effects on motor cortex excitability of five cathodal transcranial direct current stimulation sessions in 25 hours. **Neurophysiologie Clinique**, v. 48, n. 2, p. 77-87, 2018.

ZHOU, J. *et al.* Transcranial direct current stimulation reduces the cost of performing a cognitive task on gait and postural control, **Eur. J. Neurosci.** v.39, n.8, p.1343–1348. 2014.

ZIREK, E. *et al.* Which cognitive dual-task walking causes most interference on the Timed Up and Go test in Parkinson's disease: a controlled study. **Neurological Sciences**, Roma, v. 39, n. 12, p. 2151-2157. 2018.