



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Efeitos da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com doença de Parkinson: revisão sistemática

Carlos Eduardo Borges Passos-Neto

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

P289 Passos-Neto, Carlos Eduardo Borges
Efeitos da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com doença de Parkinson: revisão sistemática /Carlos Eduardo Borges Passos-Neto. Salvador: CEB Passos-Neto, 2015.

viii, 31 fls.

Professor orientador: Rita de Cássia Saldanha de Lucena.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Doença de Parkinson. 2. Parkinsonismo. 3. Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua. 4. ETCC. I. Lucena, Rita de Cássia Saldanha. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU – 616.858



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Efeitos da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com doença de Parkinson: revisão sistemática

Carlos Eduardo Borges Passos-Neto

Professor orientador: **Rita de Cássia Saldanha de Lucena**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Efeitos da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com doença de Parkinson: revisão sistemática*, de **Carlos Eduardo Borges Passos-Neto**.

Professor orientador: **Rita de Cássia Saldanha de Lucena**

COMISSÃO REVISORA:

- **Rita de Cássia Saldanha de Lucena** (Presidente, Professora orientadora), Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental (DNcSM) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Eduardo Pondé de Sena**, Professor do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Técia Maria Santos Carneiro e Cordeiro**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2015.

*Para o inferno com as circunstâncias, eu crio
oportunidades (de **Bruce Lee**)*

Aos meus pais, **Carlos**
Eduardo e Yvonne

EQUIPE

- Carlos Eduardo Borges Passos-Neto, estudante de Medicina (FMB-UFBA).
Correio-e: ce.passos723@gmail.com
- Professora orientadora: Rita de Cássia Saldanha de Lucena. Correio-e: rslucena@yahoo.com.br;
- Mariana Vieira Fernández Echegaray, estudante de Medicina (FMB-UFBA);
- Felipe Jorge Simões Jones, estudante de Medicina (FMB-UFBA).

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, **Doutora Rita de Cássia Saldanha de Lucena**, pelas incríveis oportunidades oferecidas, substantivas orientações acadêmicas e à minha futura vida profissional.

- ◆ Aos meus colegas **Felipe Jorge Simões Jones** e **Mariana Vieira Fernández Echegaray**, pela colaboração na execução dessa revisão de literatura e pela presença e estímulos constantes na trajetória acadêmica.

- ◆ À bibliotecária **Sônia Maria Ribeiro de Abreu**, pelo auxílio precioso.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS, QUADROS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. REVISÃO DE LITERATURA	7
IV.1. Doença de Parkinson	7
IV.2. Diagnóstico	7
IV.3. Comorbidades	8
IV.4. Epidemiologia	8
IV.5. Tratamento	9
IV.6. Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua	10
V. METODOLOGIA	12
V.1. Desenho do estudo	12
V.2. Protocolo	12
V.3. Critérios de seleção	12
V.4. Fontes de informação	12
V.5. Busca sistemática	13
V.6. Seleção dos estudos	14
V.7. Extração das medidas de desfecho	14
V.8. Dados coletados	14
V.9. Risco de viés em cada estudo	14
V.10. Análise qualitativa	15
VI. RESULTADOS	16
VI.1. Seleção dos estudos	16
VI.2. Características dos estudos selecionados	16
VI.3. Local, periódico das publicações e riscos individuais de viés	20
VI.4. Resultados dos estudos	21
VII. DISCUSSÃO	25
VIII. CONCLUSÕES	27
IX. SUMMARY	28
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS, QUADROS E TABELAS

FLUXOGRAMAS

FLUXOGRAMA 1. Processo de busca e seleção de artigos.	17
---	----

QUADRO

QUADRO 1. Características dos ensaios clínicos encontrados.	18
---	----

QUADRO 2. Parâmetros de impacto clínico, social e financeiro avaliados nos ensaios clínicos.	19
--	----

QUADRO 3. Local do estudo e periódico das publicações.	20
--	----

QUADRO 4. Resultados da análise metodológica através da escala PEDro.	21
---	----

TABELA

TABELA 1. Achados demográficos dos ensaios clínicos.	16
--	----

TABELA 2. Análise estatística do estudo de Fregni <i>et al.</i> , 2006.	22
---	----

TABELA 3. Análise estatística do estudo de Boggio <i>et al.</i> , 2006.	22
---	----

TABELA 4. Análise estatística do estudo de Benninger <i>et al.</i> , 2010.	23
--	----

TABELA 5. Análise estatística do estudo de Pereira <i>et al.</i> , 2013.	24
--	----

TABELA 6. Análise estatística do estudo de Verheyden <i>et al.</i> , 2013.	24
--	----

I. RESUMO

EFEITOS DA ELETROESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO SISTEMÁTICA

Introdução e justificativa: A doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo e bradicinético progressivo. Pacientes apresentam uma série de sinais e sintomas, que são divididos em pré-motores, motores e não-motores, com progressão insidiosa. A DP é a principal causa de parkinsonismo e bradicinesia, e a segunda forma mais prevalente de transtornos do movimento. Estima-se que cinco milhões de pessoas no mundo sejam afetadas por essa condição. Seu tratamento apresenta sérias lacunas, uma vez que a longo prazo apresenta eventos adversos importantes. Dessa forma, a busca por novas modalidades terapêuticas se faz essencial. **Objetivos:** Analisar o nível de evidência na literatura científica da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da Doença de Parkinson. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura de acordo com os critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA). Os termos empregados foram “*transcranial direct current stimulation*”, “*tDCS*”, “*brain polarization*” ou “*galvanic stimulation*” com “*Parkinson disease*”, “*Parkinson*” ou “*parkinsonism*”. A busca foi realizada nas plataformas Biblioteca Cochrane via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, LILACS, PsycINFO, PEDro, Clinical Trials, sendo selecionados artigos publicados em inglês, português e espanhol. **Resultados:** Foram identificadas 410 publicações inicialmente. Dessas, 124 foram consideradas relevantes. Então, 111 foram eliminadas por duplicação ou por não preencherem os critérios de inclusão. Dentre as 13 selecionadas, 7 artigos preencheram os critérios de busca (7 ensaios clínicos) e, portanto, foram incluídos para análise final. **Discussão:** Os ensaios clínicos encontrados foram publicados em periódicos indexados internacionais, e apresentaram metodologia adequada, apesar de haver constantes limitações em todos os estudos analisados. Esses estudos estão em fase exploratória e o nível de evidência da literatura é baixo, de acordo com o sistema GRADE. **Conclusão:** A técnica apresenta potenciais benefícios com estimulação anódica nos córtices motor e pré-frontal, apresentando melhora da performance em tarefas motoras e na performance cognitiva. Além disso, a técnica é segura em pacientes com DP.

Palavras chave: Doença de Parkinson, Neuroestimulação, Neuromodulação, Eletroestimulação Transcraniana por Corrente Contínua

II. OBJETIVOS

Geral

- Analisar na literatura científica o nível de evidência do uso de eletroestimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da Doença de Parkinson.

Específicos

1. Descrever aplicações da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua no tratamento da Doença de Parkinson em sintomas motores e não-motores.
2. Determinar os principais eventos adversos da eletroestimulação transcraniana por corrente contínua em indivíduos com Doença de Parkinson.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Segundo transtorno neurodegenerativo crônico em prevalência, a doença de Parkinson (DP)¹ afeta cerca de 1% da população acima dos 60 anos e 5%, acima dos 85.² Esse aumento da prevalência com o envelhecer ressalta o impacto da progressão da idade nesse transtorno.² A transição demográfica e envelhecimento populacional sugerem um consequente aumento em sua incidência e prevalência no futuro, inclusive no Brasil.³

Classicamente, a DP é marcada por um quadro insidiosamente progressivo de bradicinesia, tremor de repouso, instabilidade postural e rigidez plástica.^{1,4} Há ainda sintomas como constipação, déficit olfatório, alteração do sono *rapid eyes movement* (REM), humor deprimido – além de outros sintomas autonômicos, sensitivos, neuropsiquiátricos – desenvolvidos ao longo da doença.⁴ Com sua progressão, os indivíduos evoluem para dependência e/ou óbito dentro de média de vinte anos.⁴ Além disso, são sobrepostas comorbidades como pneumonias, quedas, psicose, entre outros – que agravam significativamente a situação desses indivíduos.⁵

Os medicamentos disponíveis tem como função controle dos sintomas, mas ainda são incapazes de conter sua progressão. Há ainda limitações nesses tratamentos em outros sintomas da doença, como déficits cognitivos, depressão, demência e alucinações. Além disso, o tratamento de longo termo com esses medicamentos pode resultar em flutuações motoras sérias ao longo do dia e na ocorrência de discinesias.⁶

Assim, seus custos econômicos contínuos (diretos e indiretos) associados à significativa carga emocional, tornam-se de grande importância para portadores, cuidadores e suas famílias; bem como para instâncias sanitárias e governamentais que arcam também com seus custos.⁷⁻¹¹ Destarte, fica expressa a necessidade do desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas com o fim de contenção do avanço, cura ou – no mínimo – que sejam menos dispendiosas que as opções atuais.

Ferramentas de neuromodulação com a estimulação cerebral profunda e estimulação magnética transcraniana vêm apresentado resultados promissores em ensaios clínicos, apesar da dificuldade de acesso a tais técnicas e do preço dessas terapias.¹² Nesse contexto, a eletroestimulação transcraniana surge como possível ferramenta terapêutica.¹³⁻¹⁵ Técnica simples e barata, que atua por meio de indução de mudanças na excitabilidade

do córtex cerebral¹⁶ – já mostrou resultados em doenças como fibromialgia e depressão, além de auxiliar na reabilitação motora¹³ – e, assim, pode apresentar efeitos benéficos na DP.

IV. REVISÃO DE LITERATURA

IV.1. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo e bradicinético progressivo.¹ No curso dessa doença, o paciente apresenta uma gama de sinais e sintomas, que são divididos em pré-motores, motores e não-motores, que são de avanço insidioso. Constipação, déficit olfatório, alteração do sono REM e humor deprimido são considerados os sintomas pré-motores (prévios ao surgimento dos sintomas motores) da doença. Os sintomas motores são bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural (sintomas cardinais); geralmente assimétricos – e com o tempo – tornam-se bilaterais. Já os não-motores envolvem sintomas autonômicos, sensitivos, neuropsiquiátricos e distúrbios do sono, dentre outros.^{1,4}

O processo patológico da DP requer anos para atingir sua extensão total no cérebro humano. Lesões intraneuronais aumentam em gravidade de forma estável ao longo dos anos. Tais lesões se caracterizam – principalmente – pela perda de neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra, e são marcadas também pelo surgimento de inclusões intraneuronais, os corpúsculos de Lewy, os corpos pálidos e os neuritos de Lewy.¹⁷

IV.2. Epidemiologia

A DP é a principal causa de parkinsonismo e de bradicinesia, a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo e – também – a segunda forma mais prevalente de distúrbio do movimento. Estima-se que cinco milhões de pessoas no mundo sejam afetadas por essa condição (50 a 260 casos a cada 100.000 indivíduos, com cerca de 13,4 novos casos por 100.000 pessoas-ano).^{1,18}

Aponta-se que na população acima de 60 anos de idade a prevalência seja de aproximadamente 1,6%, com pequenas variações regionais (1,3 a 3,3%).^{1,18,19} Estudos apontam maior prevalência da DP em homens do que em mulheres (cerca de 1,5 vezes maior); contudo, há controvérsias, uma vez que alguns estudos não apresentaram diferença significativa entre esses grupos. Além disso, há aumento relevante da

prevalência com o aumento da idade, mas – novamente – outros estudos não apresentaram diferenças significativas. Há relatos de variações na prevalência da DP entre etnias diferentes, havendo uma menor prevalência entre negros e asiáticos.^{1,18} No Brasil, um estudo realizado em Bambuí, Minas Gerais, identificou prevalência um pouco maior que estudos internacionais, 3,3%.¹⁹

A doença, até o momento, não é um agravo prevenível.^{1,4} Ainda, apresenta curso insidioso, mas evolui para dependência funcional, sobrecarga de cuidadores e familiares e custos significativos para famílias e governo, não dependendo do uso das terapias disponíveis no mercado.⁷⁻¹¹

IV.3. Diagnóstico

O diagnóstico da DP é baseado em critérios clínicos, principalmente sintomas parkinsonianos e ausência de sinais de outros danos neurológicos, uso de drogas, toxinas ou infecções que possam justificar as manifestações.^{1, 20-22}

Um critério muito difundido para o diagnóstico é estabelecido pela United Kingdom Brain Bank (UKBB), e segue três passos: 1) diagnóstico de síndrome parkinsoniana (bradicinesia mais rigidez muscular ou tremor de repouso ou instabilidade postural), 2) não apresentar nenhum critério de exclusão para DP (múltiplos acidentes vasculares cerebrais com piora em degraus do parkinsonismo, história de repetidos traumas cranioencefálicos, história confirmada de encefalite, crises oculógiras, tratamento com neurolépticos no momento dos sintomas, mais de um parente afetado por parkinsonismo, remissão sustentada, sintomas estritamente unilaterais por três anos, paralisia supranuclear da mirada, sinais cerebelares, envolvimento autonômico grave e precoce, demência grave precoce com alterações de memória, linguagem e praxia, sinal de Babinski presente, presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante, resposta negativa a altas doses de levodopa na ausência de má absorção, exposição à 1-metil,4-fenil,1,2,3,6-tetrahidropiridina), e 3) três ou mais critérios prospectivos positivos de DP (início unilateral, tremor de repouso presente, doença progressiva, assimetria persistente afetando lado mais acometido do início, resposta excelente à levodopa, coreia grave induzida pela levodopa, resposta à levodopa por cinco anos ou mais e curso clínico de dez anos ou mais).²¹

Alguns autores sugerem que o diagnóstico seja dividido em diagnóstico estabelecido ou provável. O diagnóstico estabelecido é aquele que preenche todos os critérios do UKBB citados anteriormente, já o provável faz referência aos quadros que apresentam sinais de alerta de doença diferente de DP, mas que também apresentam quantidade igual de critérios de suporte diagnóstico para essa doença.²²

IV.4. Comorbidades

Indivíduos com DP apresentam ainda uma série de comorbidades como demência, pneumonia, psicose, transtornos do sono, alterações do humor, quedas, fraturas, queixas digestivas e transtornos vasculares que agravam a condição global de saúde do paciente.⁵

IV.5. Tratamento

O tratamento da DP é complexo devido à sua natureza, suas manifestações clínicas e aos efeitos colaterais precoces e tardios da intervenção terapêutica. O tratamento farmacológico atualmente disponível visa a redução de seu avanço e controle dos sintomas.^{6,23} Já para cura ou prevenção da doença, nenhum fármaco é recomendado na prática clínica até o presente momento, devido à falta de evidências disponíveis na literatura científica.^{6,23}

O tratamento sintomático inclui uma diversidade de fármacos disponíveis e deve ser iniciado desde o momento do diagnóstico. A escolha do medicamento leva em conta fatores como estágio da doença, sintomatologia, ocorrência de efeitos colaterais, idade do paciente, medicamentos em uso e custo.⁶ As opções disponíveis são: levodopa/ carbidopa, levodopa/ benserazida, bromocriptina, pramipexol, selegilina, amantadina, tolcapona/ entacapona, biperideno/ triexifenidil.⁶

Contudo, existem limitações no uso desses medicamentos, como a ausência de mudanças significativas em outros sintomas da DP (por exemplo, déficits cognitivos, depressão, demência e alucinações). Além disso, o tratamento de longo termo com esses medicamentos pode resultar em flutuações motoras sérias ao longo do dia e ocorrência de discinesias.²³

Uma forma de contornar as flutuações motoras e movimentos involuntários decorrentes do uso de psicofármacos se dá através de uma intervenção neurocirúrgica funcional, a estimulação cerebral profunda bilateral. Contudo, essa técnica também apresenta potenciais efeitos adversos que vão além dos riscos cirúrgicos, incluindo sintomas comportamentais, como – por exemplo – abulia, fluência verbal reduzida e dificuldade de ajuste social.²⁴

IV.6. Eletroestimulação transcraniana por corrente contínua

A eletroestimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica de estimulação cerebral não invasiva. Seus potenciais usos baseiam-se na modulação do potencial de repouso da membrana plasmática de neurônios, possibilitando assim a indução de mudanças na excitabilidade do córtex cerebral.¹³

Alguns autores teorizam que alterações corticais, secundárias às mudanças nos núcleos da base, presentes em indivíduos com DP podem ser a causa dos sintomas apresentados no curso da doença, ou ainda, que possam ser um mecanismo compensatório para alívio sintomático.²⁵ Tais teorias revelam um importante substrato para a atuação dessa técnica em um maior controle dos sintomas dos pacientes. A estimulação magnética transcraniana (EMT) – outra técnica de neuromodulação – já mostrou resultados positivos quando aplicadas em indivíduos com DP, através de mecanismos de funcionamento semelhantes.²⁶

Para a aplicação da técnica, são necessários dois eletrodos, ânodo e cátodo, que – posicionados em montagens diversas – originam um fluxo de corrente elétrica contínua de intensidade pequena capaz de atingir regiões específicas do córtex cerebral, modulando-as de acordo com sua polaridade. A estimulação anódica induz despolarização da membrana neuronal – facilitando, portanto, o disparo de potenciais de ação –, enquanto a estimulação catódica tem efeito contrário, em função da hiperpolarização da membrana neuronal.^{13,14}

Os eventos adversos dependem da densidade de corrente (determinada pelo quociente entre intensidade de estimulação e tamanho dos eletrodos), da duração da estimulação e da montagem dos eletrodos. Além disso, a ETCC apresenta efeitos em longo prazo associados à indução de síntese proteica e da plasticidade sináptica.¹⁶

As reações mais comuns à aplicação da técnica são prurido, formigamento, cefaleia, queimadura de pele, fadiga e desconforto.^{14,16} No entanto, a técnica tem fácil aplicação, baixo custo, é considerada segura, e os eventos adversos descritos até o momento são autolimitados e sem gravidade.

V. METODOLOGIA

V.1. Desenho de estudo

Revisão sistemática da literatura baseada no método *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).²⁷

V.2. Protocolo

Não foi publicado um protocolo para a presente revisão sistemática. Contudo, não houve mudanças no método de busca inicial, descrito no tópico V.5.

V.3. Critérios de seleção

Os seguintes critérios de inclusão para seleção de artigos foram utilizados: (1) manuscritos em inglês, português e espanhol, (2) uso ou análise de ETCC em indivíduos com DP, (3) publicações em periódicos indexados, (4) data de publicação entre 1998 (ano do primeiro artigo publicado utilizando ETCC com parâmetros utilizados atualmente) e Março de 2014 e (5) ser ensaio clínico, devendo esse relatar média e desvio padrão dos desfechos analisados, ou fornecer dados que possibilitassem a dedução desses valores.

V.4. Fontes de informação

As fontes de informação utilizadas foram as bases de dados: Biblioteca Cochrane via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, LILACS, PsycINFO, PEDro e Clinical Trials. Além disso, artigos não encontrados na busca foram buscados nas referências dos artigos encontrados e por consulta com autores especialistas no tema.

V.5. Busca sistemática

Para a busca, foram utilizadas combinações dos termos MeSH “*transcranial direct current stimulation*” e “*tDCS*” com “*Parkinson disease*”, “*Parkinson*” ou “*parkinsonism*”. Além disso, também foram utilizadas combinações das sentenças “*brain polarization*” e “*galvanic stimulation*” (termos usados em revisões sistemáticas prévias com ETCC) com “*Parkinson disease*”, “*Parkinson*” ou “*parkinsonism*” com filtro de tempo entre Janeiro de 1998 e Março de 2014. A busca foi efetuada nas bases de dados descritas no item V.4.

A pesquisa foi realizada de forma igual entre todas as bases de dados para uniformização, com os seguintes comandos nas ferramentas de busca:

- *Transcranial direct current stimulation AND Parkinson disease*
- *Transcranial direct current stimulation AND Parkinson*
- *Transcranial direct current stimulation AND Parkinsonim*
- *tDCS AND Parkinson disease*
- *tDCS AND Parkinson*
- *tDCS AND Parkinsonim*
- *Brain polarization AND Parkinson disease*
- *Brain polarization AND Parkinson*
- *Brain polarization AND Parkinsonim*
- *Galvanic stimulation AND Parkinson disease*
- *Galvanic stimulation AND Parkinson*
- *Galvanic stimulation AND Parkinsonim*

Consulta às referências dos artigos encontrados e entrevista com especialistas também foram feitas para busca de novos artigos, não encontrados na busca inicial.

Dois investigadores (integrantes do Grupo de Pesquisa em Neuromodulação, vinculado à UFBA) independentes efetuaram a busca e seleção dos artigos. Em caso de dúvidas, a solução foi realizada por consenso entre os autores, ou consulta com especialista.

V.6. Seleção dos estudos

Os estudos encontrados foram previamente filtrados através da leitura de título e resumos. Os estudos que, a princípio, preenchiam os critérios de seleção foram lidos completamente para melhor averiguação e então incluídos ou não na revisão.

V.7. Extração das medidas de desfecho

Dois investigadores efetivaram a extração dos dados manualmente de forma independente. Em caso de dúvidas, a solução foi realizada por consenso entre os autores, ou consulta com especialista.

V.8. Dados coletados

Os dados extraídos foram: desenho do estudo, localidade do estudo, periódico onde foram publicados e seus fatores de impacto no ano da publicação, características clínicas e demográficas dos indivíduos, parâmetros utilizados para a ETCC (polaridade, intensidade e densidade da corrente, local, tempo e número de sessões de estimulação), eventos adversos, desfechos primários e resultados da análise estatística desses mesmos. Além disso, foram extraídos dados sobre parâmetros utilizados para avaliar impacto clínico, social (qualidade de vida do indivíduo e sobrecarga do cuidador) e financeiros caso houvesse comparação pré e pós-intervenção, bem como os resultados da análise estatística dessas comparações.

V.9. Riscos de viés em cada estudo

A análise de risco de viés em cada estudo foi realizada através da escala PEDro (da base de dados *Physiotherapy Evidence Database*). Essa escala consiste de 11 itens e objetiva

avaliar a qualidade metodológica de ensaios clínicos. Os itens da escala (que constam de perguntas com resposta binária: sim ou não são: i) se critérios de elegibilidade foram especificados, ii) se houve randomização entre grupos, iii) se a alocação entre grupos foi oculta, iv) se havia similaridade entre grupos em estudo, v) se houve cegamento dos participantes do estudo, vi) se houve cegamento de todos que administram a intervenção, vii) se houve cegamento de todos os assessores que medem pelo menos um desfecho-chave, viii) se medidas de pelo menos um desfecho-chave foram extraídas de 85% dos pacientes alocados inicialmente para os grupos, ix) se os sujeitos receberam a intervenção para que foram alocados e análise foi por intenção para tratar, x) se o resultado de comparações estatísticas de pelo menos um desfecho-chave foram apresentadas e xi) se o estudo provê medidas centrais e medidas de variabilidade de pelo menos um desfecho-chave. O primeiro item faz referência à validade externa do ensaio clínico, e as dez restantes fazem referência à validade interna, sendo pontuadas de zero a dez.²⁸

V.10. Análise qualitativa

Foram analisadas fontes de divergências entre os estudos (diferenças como voltagem da técnica, posicionamento de eletrodos e desfechos avaliados). Os potenciais fatores influenciando a heterogeneidade são: desenho do estudo, características clínicas e demográficas da população, desfechos primários e parâmetros da ETCC.

VI. RESULTADOS

VI.1. Seleção de estudos

As bases de dados que mais resultaram em achados foram PubMed e LILACS, seguidos pela PsycINFO e Biblioteca Cochrane. A busca na Clinical Trials mostrou 2 estudos em andamento.

Inicialmente, 410 publicações foram encontradas – das quais – 124 eram pertinentes ao tema de busca. As 286 publicações foram eliminadas pois abordavam outras técnicas de estimulação cerebral não-invasiva que não a ETCC, eram editoriais ou por não apresentarem texto completo. Após a eliminação das repetições, 13 foram selecionadas. Dessas, 7 artigos preencheram os critérios de inclusão e, portanto, foram selecionados para análise final. O processo de seleção foi ilustrado no Fluxograma 1.

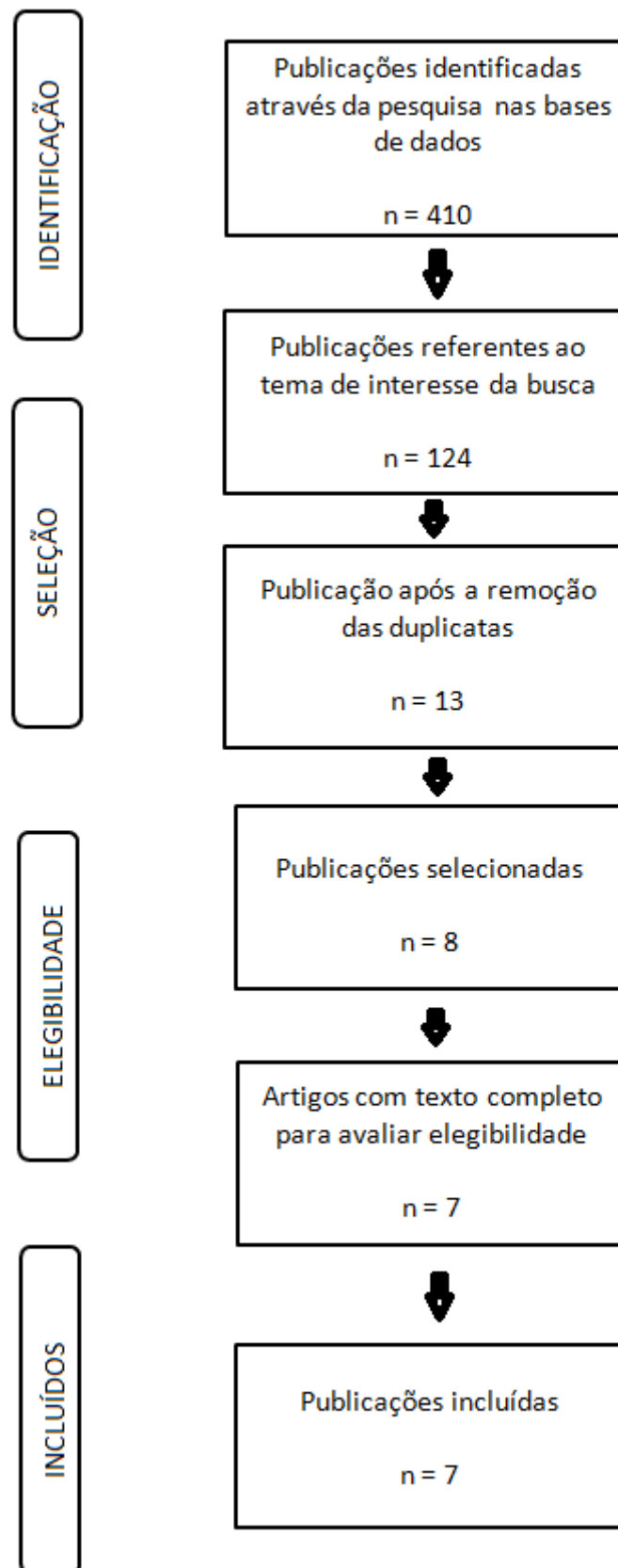
VI.2. Características dos estudos selecionados

As características demográficas das amostras dos ensaios clínicos avaliados estão apresentadas na Tabela 1 e as características de grupo de intervenção e análise de cada estudo foram agrupados nos Quadros 1 e 2.

Tabela 1. Achados demográficos dos ensaios clínicos.

	ETCC na DP
Nº de pacientes	126
Idade	65,2
Sexo (relação M:F)	1,4:1
Educação (em anos)	11,4 ($\pm 2,9$)
Duração da doença (em anos)	4,4 ($\pm 0,1$)*

Os valores são média \pm desvio-padrão. *O artigo de Ferrucci *et al.* (2008) não relatou esses dados.

Fluxograma 1. Processo de busca e seleção de artigos.

Quadro 1. Características dos ensaios clínicos encontrados.

Autor principal	Ano	Pacientes	P	Local	I (mA)	T (min)	S	Área	I/A	Desfechos
Fregni ²⁹	2006	17	A	A:M1e/C:RSO	1	20	1	35cm ²	*	Função motora
Fregni ²⁹	2006a	17	C	A:M1e/C:RSO	1	20	1	35cm ²	*	Função motora
Fregni ²⁹	2006b	17	A	A:CPFDLe/C:RSO	1	20	1	35cm ²	*	Função motora
Boggio ³⁰	2006	18	A	A:M1/C:RSO	1	20	1	35cm ²	*	Memória de trabalho
Boggio ³⁰	2006a	18	A	A:CPFDL/C:RSO	1	20	1	35cm ²	*	Memória de trabalho
Boggio ³⁰	2006b	18	A	A:M1/C:RSO	2	20	1	35cm ²	*	Memória de trabalho
Boggio ³⁰	2006c	18	A	A:CPFDL/C:RSO	2	20	1	35cm ²	*	Memória de trabalho
Benninger ²⁵	2010	25	A	A:APMMCPF/C: PMb	2	20	8	97,5/25cm ²	0,021/ *	Marcha/ Bradicinesia
Gruner ³¹	2010	15	A	A:M1/C:RSO	1	10	1	35cm ²	*	Bradicinesia dos MMSS
Gruner ³¹	2010a	15	C	A:RSO/C:M1	1	10	1	35cm ²	*	Bradicinesia dos MMSS
Eggers ³²	2012	15	A	A:M1/C:RSO	1	10	1	35cm ²	*	Função motora dos MMSS
Eggers ³²	2012a	15	C	A:RSO/C:M1	1	10	1	35cm ²	*	Função motora dos MMSS
Pereira ³³	2013	16	A	A:CPFDLe/C:RSO	2	20	1	35cm ²	*	Fluência verbal
Pereira ³³	2013a	16	A	A:CTPe/C:RSO	2	20	1	35cm ²	*	Fluência verbal
Verheyden ³⁴	2013	20	A	A:M1/C:RSO	1	15	1	*	*	E. postural/ Mob. Funcional

P: Polaridade de corrente; S: número de sessões; Área: área dos eletrodos; I: intensidade; I/A: densidade de corrente; A: ânodo; C: cátodo; M1e: córtex motor primário esquerdo; CPFDLe: córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo; APMMCPF: áreas pré-motora, motora e córtex pré-frontal; CTPe: córtex temporo-parietal esquerdo; PMb: processo mastoide bilateral; RSO: região supraorbital, E.: estabilidade, Mob.: mobilidade; *Dados não fornecidos.

Quadro 2. Parâmetros de impacto clínico, social e financeiro avaliados nos ensaios clínicos.

Autor principal	Ano	Marca do aparelho	Avaliação clínica	Av. qualidade de vida	Av. sob do cuidador	Av. econômica
Fregni	2006	Schneider Electronic	UPDRS	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Fregni	2006a	Schneider Electronic	UPDRS	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Fregni	2006b	Schneider Electronic	UPDRS	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Boggio	2006	Schneider Electronic	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Boggio	2006a	Schneider Electronic	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Boggio	2006b	Schneider Electronic	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Boggio	2006c	Schneider Electronic	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Benninger	2010	Phoresor II Model PM850	UPDRS e BDI	HS (SF12v2) e SAS	Não avaliou	Não avaliou
Gruner	2010	DC Stimulator	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Gruner	2010a	DC Stimulator	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Eggers	2012	DC Stimulator	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Eggers	2012a	DC Stimulator	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Pereira	2013	Phoresor II Model PM850	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Pereira	2013a	Phoresor	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou
Verheyden	2013	Magstim Eldith	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou	Não avaliou

UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; BDI: *Beck Depression Inventory*; HS: *Health Survey*; SAS: *Self-Assessment Scale*; Sob.: *sobrecarga*.

VI.3. Local, periódico das publicações e riscos individuais de viés

Os periódicos das publicações, seus fatores de impacto e locais de estudo estão descritos no Quadro 3. Os riscos de viés individual para cada estudo de acordo com a escala PEDro estão expostos no Quadro 4, a ordem das respostas para cada pergunta seguem a ordem proposta pelo artigo que validou a escala (ver tópico V.9).

Quadro 3. Local do estudo e periódico das publicações.

Autor e ano	Periódico da publicação	FI	Local do estudo
Fregni <i>et al.</i> , 2006	<i>Movement disorders</i>	3,323	Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
Boggio <i>et al.</i> , 2006	<i>Journal of neurological sciences</i>	2,412	Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
Benninger <i>et al.</i> , 2010	<i>Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry</i>	4,791	<i>National Institutes of Health, Maryland, EUA</i>
Gruner <i>et al.</i> , 2010	<i>Journal of neural transmission</i>	2,597	<i>University of Cologne, Cologne, Alemanha</i>
Eggers <i>et al.</i> , 2012	<i>Motor control</i>	1,39	<i>University of Cologne, Cologne, Alemanha</i>
Pereira <i>et al.</i> , 2013	<i>Brain stimulation</i>	5,432	<i>Hospital Clinic, Barcelona, Espanha</i>
Verheyden <i>et al.</i> , 2013	<i>Movement disorders</i>	5,634	<i>University of Leuven, Leuven, Bélgica</i>

EUA: Estados Unidos da América

Todos os estudos incluídos na revisão foram publicados em periódicos indexados internacionais com fator de impacto significativamente bom. Dois dos estudos foram conduzidos por grupo brasileiro de pesquisa em neuromodulação.^{29,30}

Quadro 4. Resultados da análise metodológica através da escala PEDro.

Crêterios PEDro	Fregni	Boggio	Benninger	Gr�uner	Eggers	Pereira	Verheyden
Crêterios de elegibilidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Randomização	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Alocação oculta	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Similaridade entre grupos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Cegamento (pacientes)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Cegamento (interventores)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cegamento (estatísticos)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
Extração de dados (85%)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Intenção para tratar	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Apresentou resultados	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Medidas centrais e de dispersão	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Total (0/10)	7	7	9	8	8	7	7

VI.4 Resultados dos estudos

Fregni *et al.* conduziram um estudo duplo cego e cruzado no qual testaram 4 experimentos: i) estimulação anódica no córtex motor primário com voltagem de 1 miliAmp re (mA), ii) estimulação catódica no córtex motor primário com voltagem de 1mA, iii) estimulação anódica no córtex pré-frontal dorsolateral com voltagem de 1mA e iv) estimulação *sham*. Seu objetivo era avaliar qual desses parâmetros apresentava melhor resposta na performance motora, suas medidas de desfecho foram a *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), tempo de reação simples (TRS) e teste de *Pugdue Pegboard*. Comparações foram feitas entre as estimulações ativas, entre essas e a estimulação *sham* e entre todas as estimulações e os desempenhos prévios às sessões. Os autores não deixaram claro qual das medidas era considerada o desfecho primário.

Apenas a estimulação anódica no córtex primário mostrou correlação estatística com melhora da performance motora, sendo significativa apenas na escala UPDRS e no tempo de reação simples. Não foram relatados eventos adversos.

Tabela 2. Análise estatística do estudo de Fregni *et al.*, 2006.

Medidas de desfecho	Estimulação anódica/ sham	F _(1,16)	Valor de p
UPDRS	21,9% ± 4,7%/ -1,6% ± 2,5%	19,6	< 0,001
TRS	12,6% ± 4,1%/ 0,6% ± 2,0%	6,79	0,019

Boggio *et al.* conduziram um estudo duplo cego e cruzado para comparar a estimulação transcraniana anódica aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo com a estimulação no córtex motor primário e com a estimulação *sham*. Os efeitos de cada uma dessas condições foram mensurados quanto a mudança na performance em tarefas de memória de trabalho. A estimulação anódica foi aplicada por 20 minutos com as voltagens de 1mA e 2mA em cada localização, separadamente por período de *washout* de dois dias.

A medida usada como desfecho primário foi uma tarefa de memória de trabalho (avaliando três medidas de desfecho: respostas corretas, frequência de erros e tempo de reação) descrita em estudos prévios.^{35,36} O estudo mostrou que houve melhora estatisticamente significativa na memória de trabalho (respostas corretas e frequência de erros) apenas com voltagem de 2mA no CPFDL. Não foram relatados eventos adversos.

Tabela 3. Análise estatística do estudo de Boggio *et al.*, 2006.

Medidas de desfecho	% de melhora pós-intervenção	Valor de p
Respostas corretas	20,1%	< 0,05
Frequência de erros	35,3%	< 0,05

Benninger *et al.* conduziram um estudo randomizado, cruzado e duplo cego para avaliar o efeito da estimulação anódica (2mA por 20 minutos) no córtex pré-motor sobre a marcha e a bradicinesia. O desfecho primário foi a marcha. Além disso, os investigadores aplicaram escalas de qualidade de vida (*Health survey SF12v2* e uma escala de auto-avaliação).

A medida de desfecho da marcha foi o tempo no teste de caminhada de 10 metros e a medida de desfecho de bradicinesia foi uma tarefa semelhante à descrita por Benecke *et al.* em 1987.³⁷ Apenas os testes de bradicinesia apresentaram melhora estatisticamente significativa. Não foram relatados eventos adversos

Tabela 4. Análise estatística do estudo de Benninger *et al.*, 2010.

Medidas de desfecho	Estimulação anódica	Estimulação sham	Valor de p (IC)
Tarefa motora (segundos)	8,5±1,8	10,5±2,3	0,0021 (0,8 a 3,2)

Eggers *et al.* e Gruner *et al.* conduziram estudos randomizados, cruzados e duplo-cegos com a mesma amostra de indivíduos para avaliar o efeito do pré-condicionamento pela ETCC para a estimulação magnética transcraniana (EMT). Foram aplicadas separadamente correntes *sham*, anódicas e catódicas de 1mA por 10min no córtex motor e posteriormente os participantes receberam sessões de EMT.

Eggers *et al.* avaliaram os efeitos da combinação das técnicas de neuromodulação sobre a bradicinesia no membro superior contralateral (com as medidas de desfecho: batimento do dedo índice, batimento da mão, apontamento horizontal e testes de alcançar e pegar). Já Gruner *et al.* avaliaram a força da pegada manual (medidas de desfecho: pico de força da pegada, pico da taxa do aumento da força de pegada, pico de força de levantamento e taxa de pico de força de pegada e pico de força de levantamento) durante levantamento de objetos. Nenhum dos dois estudos deixam claro qual das medidas era o desfecho primário.

O estudo de Eggers *et al.* mostrou diferença significativa para algumas medidas de desfecho, contudo a pré-estimulação com corrente anódica não mostrou diferença da estimulação *sham*, logo os efeitos podem ser atribuídos apenas à EMT. O estudo de Gruner *et al.* não mostrou diferença com nenhuma das técnicas aplicadas. Nenhum evento adverso foi relatado em nenhum dos estudos.

Pereira *et al.* objetivaram comparar estimulação transcraniana anódica com 2mA por 20 minutos aplicada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo com a mesma estimulação no córtex temporoparietal esquerdo e seus efeitos na linguagem semântica e fonêmica em seu estudo cruzado e randomizado.

As medidas de desfecho usadas foram um paradigma de linguagem semântica e um de linguagem fonêmica. Houve diferença estatisticamente significativa apenas na performance de fluência fonêmica após estimulação no córtex pré-frontal dorsolateral, quando comparadas as estimulações. Não foram relatados eventos adversos.

Tabela 5. Análise estatística do estudo de Pereira *et al.*, 2013.

Medida de desfecho	Nº de palavras (CPF DL/ CTP)	F _(1,15)	Valor de p
Teste de linguagem fonêmica	47±11/44±10	14,079	< 0,02

Verheyden *et al.* conduziram um estudo duplo cego e cruzado para testar a hipótese de que a estimulação transcraniana anódica com voltagem de 1 mA por 15 minutos aplicada no córtex motor primário dominante (cátodo posicionado na região supraorbital contralateral) seria capaz de apresentar melhora em medidas sensíveis de estabilidade postural e mobilidade funcional.

As medidas de desfecho usadas foram: teste de levantar/sentar em cadeira, prova de reação funcional, os testes *standing-start 180 degrees turning* (medida em passos) e *standing-start 180 degrees turning* (medida em segundos), *timed up-and-go* e teste de caminhada de dez metros), os autores não deixaram claro qual a medida era considerada o desfecho primário. Nenhum dos parâmetros apresentou melhora após a intervenção, havendo possível piora no teste de caminhada de dez metros.

Os indivíduos estavam em tratamento padrão para a DP durante o estudo. Não foram relatados eventos adversos.

Tabela 6. Análise estatística do estudo de Verheyden *et al.*, 2013.

Medida de desfecho	Diferença estimada	Intervalo de confiança	Valor de p
Caminhada de 10 mestros	-0,025	-0,049 a -0,0004	0,047

VII. DISCUSSÃO

Os ensaios clínicos com ETCC encontram-se em fase experimental (fase análoga à fase dois com drogas)³⁸, portanto buscaram avaliar a eficácia preliminar da técnica, bem como o aperfeiçoamento dos parâmetros. Apenas um dos estudos avaliou o impacto da técnica na qualidade de vida dos pacientes.²⁵ O nível de evidência atual de acordo com o critério Grading of Recommendations Assessments, Development of and Evaluation (GRADE) é baixo, o que implica que novos estudos têm chance elevada de apresentar impacto na confiança da estimativa de efeito, uma vez que um ou mais ensaios clínicos presentes apresentaram limitações importantes.³⁹

Todos os estudos foram publicados em periódicos internacionais com fator de impacto maior que um, com seis deles maior que dois. A maior nota na escala PEDro foi nove, nenhum estudo preencheu o critério de cegamento de todos os terapeutas, uma vez que um dos intervencionistas precisa manipular o aparelho de ETCC. A menor nota foi sete, obtida por três estudos, pois os estudos não foram randomizados. No geral, a qualidade metodológica dos estudos foi boa. Contudo, os estudos apresentavam limitações, como tamanho amostral limitado, não apresentaram cálculo amostral (à exceção de um estudo) e múltiplas medidas de desfecho (à exceção de um estudo).

A eficácia da ETCC está relacionada à dose de corrente aplicada. Tal dose é definida por parâmetros da técnica (polaridade, voltagem, tamanho e posição dos eletrodos). Os estudos selecionados investigaram o impacto de diferentes parâmetros nos desfechos relacionados à DP.

Dessa forma, as intervenções com ETCC que mostraram significância estatística após os estudos foram: estimulação anódica (2mA por 20 minutos) no córtex pré-frontal dorsolateral com melhora na memória de trabalho (respostas corretas e frequência de erros)³⁰ e na performance de fluência fonêmica³. Já a estimulação anódica (1mA por 20 minutos) no córtex primário mostrou correlação estatística com melhora da performance motora (escala UPDRS e tempo de reação simples), e quando com intensidade de 2mA por 20 minutos mostrou correlação estatística com melhora na bradicinesia (medida por uma tarefa semelhante à descrita por Benecke et al. em 1987)³⁷. No estudo de Verheyden *et al.*, a estimulação anódica (1 mA por 15 minutos) no córtex motor primário dominante

(cátodo posicionado na região supraorbital contralateral) mostrou correlação com possível piora no teste de caminhada de dez metros.

Assim, a evidência disponível na literatura aponta que o córtex motor primário e o córtex pré-frontal dorsolateral são potenciais sítios corticais para a estimulação do tipo anódica. A intensidade de 1mA mostrou benefício em um dos ensaios clínicos, mas os demais mostraram melhora em performance apenas com 2mA. Os desfechos com potencial benefício foram: força motora, bradicinesia (não foi desfecho primário), memória de trabalho e linguagem fonêmica; já no desfecho marcha (não foi desfecho primário) houve possível piora.

Boggio et al. propuseram que a ETCC – assim como a EMT – possivelmente apresenta efeitos na DP (doença predominantemente subcortical) pois a técnica é capaz de promover mudanças nas redes córtico-subcorticais conectadas e, assim, atuar nos núcleos da base. Além disso, segundo esses autores, outras duas teorias são plausíveis na explicação dos efeitos da técnica: os sintomas na DP podem ser consequências da disfunção cortical causada por anormalidades nos núcleos da base ou podem ser uma compensação para alívio dos sintomas. Dessa forma, a ETCC poderia contribuir tanto como um estímulo para regular o córtex desorganizado ou como facilitador dos mecanismos compensatórios.³⁰

Estudos com EMT revelaram que a do córtex motor primário induzem a liberação de dopamina no núcleo caudado e putamen, alguns autores sugerem que mecanismo semelhante de ação é plausível com a ETCC.^{12,25} Tal estimulação potencialmente relaciona-se com uma maior força sináptica o que é reforçado pela capacidade de múltiplas sessões de estimulação apresentarem efeitos de longa duração.^{13,15,16}

Não foram relatados eventos adversos em nenhum dos estudos, o que corrobora a segurança da técnica descrita por Nitsche *et al.*¹³

VIII. CONCLUSÃO

- Os ensaios clínicos sobre eficácia da ETCC na DP estão em fase exploratória.
- O nível de evidência atual de acordo com o critério *Grading of Recommendations Assessments, Development of and Evaluation* (GRADE) é baixo.
- Estimulação anódica com 2mA por 20 minutos no córtex pré-frontal dorsolateral correlaciona-se com melhora na performance de memória de trabalho e de linguagem fonêmica.
- Estimulação anódica com 1mA por 20 minutos no córtex motor primário correlaciona-se com melhora na força motora.
- Estimulação anódica com 1mA por 15 minutos no córtex motor primário pode correlacionar-se com piora na marcha.
- Estimulação anódica com 2mA por 20 minutos no córtex motor primário pode correlacionar-se com melhora na performance de bradicinesia.
- A ETCC não apresentou eventos adversos com os parâmetros apresentados em indivíduos com DP.

IX. SUMMARY

EFFECTS OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN PATIENTS WITH PARKINSON DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW

Introduction and justification: The Parkinson Disease is a neurodegenerative and bradykinetic disorder. Patients show a myriad of signs and symptoms classified in pre-motor, motor and non-motor, with insidious progression. The PD is the main cause of parkinsonism e bradykinesia, and also the second most common movement disorder. It is estimated that five million individuals are affected by that disease around the world. Its treatment has serious gaps since its efficacy is limited by adverse effects with long time of use. Therefore, the search for new therapeutic modalities is essential. **Objectives:** To analyze the level of evidence of the transcranial direct current stimulation on Parkinson's Disease. **Methods:** Systematic review of the scientific literature following the *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) criteria. The terms used for the search were “*transcranial direct current stimulation*”, “*tDCS*”, “*brain polarization*” or “*galvanic stimulation*” with “*Parkinson disease*”, “*Parkinson*” or “*parkinsonism*”. The search was conducted at the databases: Cochrane Library via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, LILACS, PsycINFO, PEDro, and Clinical Trials. The selected articles were written in English, Portuguese and Spanish. **Results:** 410 papers were found initially. 124 were considered relevant. 111 were discarded because they were duplicated or did not filled the inclusion criteria. 7 articles filled all the inclusion criteria and were included for final analysis among the 13 papers selected. **Discussion:** The clinical trials found are published at indexed periodics and have an adequate methodology, notwithstanding that all of them presented some limitations. These studies are at exploratory phase and the level of evidence is low according to the GRADE system. **Conclusion:** The technique presents potential benefits with anodic stimulation at the motor and the prefrontal cortex, showing improvement in motor tasks and cognitive performance. Also tDCS is safe in patients with PD.

Keywords: Parkinson disease, Neurostimulation, Neuromodulation, Transcranial direct current stimulation

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373(9680):2055-66
2. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: Why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res Rev* 2014;14:19–30.
3. Stovner LJ, Hoff JM, Svalheim S, Gilhus NE. Neurological disorders in the Global Burden of Disease 2010 study. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(S198):1–6.
4. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006 Dec;253 Suppl:VII2–6.
5. Braga M, Pederzoli M, Antonini A, Beretta F, Crespi V. Reasons for hospitalization in Parkinson's disease: A case-control study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(5):488–92.
6. Brasil. Portaria SAS/MS nº 228, 2010. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas - Doença de Parkinson. Ministério da Saúde, Brasília, 2010.
7. Carod-Artal FJ, Mesquita HM, Ziomkowski S, Martinez-Martin P. Burden and health-related quality of life among caregivers of Brazilian Parkinson's disease patients. *Park Relat Disord.* 2013;19(11):943–8.
8. Kudlicka A, Clare L, Hindle J V. Quality of life, health status and caregiver burden in Parkinson's disease: Relationship to executive functioning. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29(1):68–76.
9. Coyle D, Barbeau M, Guttman M, Baladi JF. The economic evaluation of pharmacotherapies for Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2003;9(5):301–7.
10. Huse DM, Schulman K, Orsini L, Castelli-Haley J, Kennedy S, Lenhart G. Burden of illness in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(11):1449–54.
11. Kosterlitz J. The coming crisis. *Natl J (Wash).* 1988;20(32):2029–32.

12. Zhu H, Lu Z, Jin Y, Duan X, Teng J, Duan D. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Neuropsychiatr.* 2015;27(02):82–9.
13. Nitsche M a, Cohen L, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008;1(3):206–23.
14. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(08):1133–45.
15. Brunoni AR, Nitsche M a, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions. *Brain Stimul.* 2013;5(3):175–95.
16. Stagg CJ, Nitsche M a. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist.* 2011;17(1):37–53.
17. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004 Oct;318(1):121–34.
18. Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011 Jun;26 Suppl 1:S1–58.
19. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord.* 2006;21(6):800–8.
20. Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and Initial Management of Parkinson ' s Disease. 2014;1021–7.
21. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson ' s disease : a clinico-pathological study of 100 cases. 1992;181–4.

22. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591–601.
23. Cardoso F. Tratamento da Doença de Parkinson. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 1995;53(1):1-10
24. Biller J, Duker AP, Espay AJ. Surgical Treatment of Parkinson Disease. *Neurol Clin.* 2013;31(3):799–808.
25. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(10):1105–11.
26. Fregni F, Simon DK, Wu A, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(12):1614–23.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006–12.
28. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003;83(8):713–21.
29. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, Lima M, Vieira AL, Rigonatti SP, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(10):1693–702.
30. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Cobre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;249(1):31–8.
31. Grüner U, Eggers C, Ameli M, Sarfeld AS, Fink GR, Nowak DA. 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: Effects on bradykinesia of arm and hand. *J Neural Transm.* 2010;117:207–16.

32. Eggers C, Gruener U, Ameli M, Sarfeld A-S, Nowak D a. 1Hz rTMS Preconditioned by tDCS Over the Primary Motor Cortex in Parkinson's Disease: Absence of Effect on Arm Lift and Hand Grip Force Control. *Motor Control*. 2012;16(2):284–92.
33. Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, Martí MJ, Sala-Llonch R, Compta Y, et al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimul*. Elsevier Ltd; 2013;6(1):16–24.
34. Verheyden G, Purdey J, Burnett M, Cole J, Ashburn A. Immediate effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and functional mobility in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(14):2040–1.
35. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*. 2005;166(1):23-30
36. Mull BR, Seyal M. Transcranial magnetic current stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(9):1972-5
37. Benecke R, Rothwell JC, Dick JPR, Day BL, Marsden CD. Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*. 1987;110:361-79
38. Services H. Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices Guidance for Industry , Clinical Investigators , Institutional Review Boards and Food and Drug Administration Staff. *Fda*. 2013;(301).
39. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719–25.