

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, LETRAS E ARTES  
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E  
COMPORTAMENTO - PPGNeC

THAÍSA DIAS DE CARVALHO COSTA

**A UTILIZAÇÃO DO ELETROENCEFALOGRAMA COMO  
BIOMARCADOR NA DOENÇA DE PARKINSON**

JOÃO PESSOA

2021

THAÍSA DIAS DE CARVALHO COSTA

**A UTILIZAÇÃO DO ELETROENCEFALOGRAMA COMO  
BIOMARCADOR NA DOENÇA DE PARKINSON**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, do Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes da Universidade Federal da Paraíba, para obtenção de título de Mestre em Neurociência Cognitiva e Comportamento.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade

Coorientador: Prof. Dr. Daniel Gomes da Silva Machado

JOÃO PESSOA

2021

Catalogação na publicação  
Seção de Catalogação e Classificação

C838u Costa, Tháisa Dias de Carvalho.  
A utilização do eletroencefalograma como biomarcador  
na  
Doença de Parkinson / Tháisa Dias de Carvalho Costa. -  
João Pessoa, 2021.  
86 f.

Orientação: Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade.  
Coorientação: Daniel Gomes da Silva Machado.  
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Doença de Parkinson. 2. Eletroencefalografia. 3.  
Biomarcadores. I. Andrade, Suellen Mary Marinho dos  
Santos. II. Machado, Daniel Gomes da Silva. III. Título

UFPB/BC

CDU 616.858(043)

# A UTILIZAÇÃO DO ELETROENCEFALOGRAMA COMO BIOMARCADOR NA DOENÇA DE PARKINSON

THAÍSA DIAS DE CARVALHO COSTA

*Assinaturas da banca examinadora atestando que a presente dissertação foi defendida e aprovada em 15 de Setembro de 2021.*

Digitally signed  
by Suellen  
Andrade Date:  
2021.12.07

'07:40:00 -03'00

---

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suellen Mary Marinho dos Santos Andrade (Orientadora/UFPB)**

Daniel Gomes da Silva Machado

**Prof. Dr. Daniel Gomes da Silva Machado (Coorientador/UFRN)**

M. Rosa

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marine Raquel Diniz da Rosa (Membro Interno/UFPB)**

Maria do Socorro Brasileiro Santos

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria do Socorro Brasileiro Santos (Membro Externo/UFPB)**

Suhaila Mahmoud Smaili Santos

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suhaila Mahmoud Smaili Santos (Membro Externo/UEL)**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico essa dissertação a todos que me apoiaram, acreditaram e me incentivaram a concluir a presente pesquisa.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, sempre em primeiro lugar por ter me dado saúde, forças e sabedoria para enfrentar os desafios durante todo esse período. Eu percebo o tanto que Ele fez em minha vida, cada conquista e os inúmeros aprendizados.

Ao meu esposo, que esteve presente em todos os momentos, dos mais difíceis sempre com palavras de conforto, acolhimento e incentivo, aos mais felizes, comemorando cada pequena vitória. Seu apoio foi essencial.

Aos meus pais e irmãos que sempre tão amorosos, acreditaram no meu potencial e me encorajavam continuamente, demonstrando apoio às minhas decisões.

À minha orientadora, Professora Dra. Suellen Andrade, uma admirável pesquisadora/docente, que humildemente me deu a oportunidade de ser sua orientada. Agradeço a confiança, todo o aprendizado, parceria, atenção e compreensão nos momentos mais delicados da jornada.

Ao meu coorientador, Professor Dr. Daniel Machado, que por sua excelente didática me apresentou e me ensinou sobre o Eletroencefalograma, sempre muito atencioso, compreensivo, e verdadeiro. Agradeço toda a paciência, os conselhos e dicas valiosas.

Às amizades conquistadas ao longo do processo, especialmente Gabriella e Camila, pela troca de ideias, compartilhamento de emoções e de experiências, e que permaneçam ao longo da vida.

A todos que de alguma forma contribuíram para o andamento de todo esse processo, especialmente os participantes da pesquisa.

## **EPÍGRAFE**

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.” (Albert Einstein)

## SUMÁRIO

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO .....	12
CAPÍTULO II: EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO-INVASIVA NA ATIVIDADE DO EEG EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO DE ESCOPO .....	14
CAPÍTULO III: MICROESTADOS DO EEG E CORRELATOS CLÍNICOS EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON .....	39
CAPÍTULO IV: DISCUSSÃO .....	63
CAPÍTULO V: CONCLUSÃO .....	64
REFERÊNCIAS .....	65
ANEXO A – ARTIGO I.....	68

## **LISTA DE TABELAS**

**I – Tabela 1.** Estratégia de busca utilizada na base de dados PsycINFO.

**II – Tabela 2.** Caracterização dos estudos que utilizaram a estimulação magnética transcraniana na doença de Parkinson.

**III – Tabela 3.** Caracterização dos estudos que utilizaram a estimulação elétrica transcraniana na doença de Parkinson.

**IV – Tabela 4.** Caracterização dos estudos que utilizaram outras estimulações cerebrais não-invasivas na doença de Parkinson.

**V – Tabela 5.** Avaliação da qualidade com base na ferramenta proposta pela Downs & Black.

**VI – Tabela 1.** Descrição dos participantes incluídos no estudo.

**VII – Tabela 2.** Valores dos parâmetros dos microestados e comparação entre os grupos.

**VIII – Tabela 3.** Correlações dos microestados do grupo com doença de Parkinson na condição de olho aberto com dados/desfechos clínicos.

**IX – Tabela 4.** Correlações dos microestados do grupo com Doença de Parkinson na condição de olho fechado com dados/desfechos clínicos.

## **LISTA DE FIGURAS**

**I – Figura 1.** Fluxograma PRISMA de pesquisa e seleção dos estudos.

**II – Figura 2.** Mapa conceitual com os principais achados dos estudos categorizados por técnicas de NIBS.

**III – Figura 1.** Topografias dos quatro microestados “clássicos” dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson e controle em (A) na condição de olho aberto (OADP e OAC) e em (B) na condição de olho fechado (OFDP e OFC).

**IV – Figura 2.** Gráficos de comparação das medianas de cobertura, ocorrência e duração dos microestados, respectivamente designados por A, B e C para a condição de olho aberto e D, E e F para a condição de olho fechado.

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES**

DP – Doença de Parkinson;

EEG – Eletroencefalograma;

DBS – Estimulação cerebral profunda (Deep brain stimulation);

NIBS – Estimulação cerebral não-invasiva (Non invasive brain stimulation);

TMS – Estimulação magnética transcraniana (Transcranial magnetic stimulation);

tES – Estimulação elétrica transcraniana (Transcranial electrical stimulation);

rTMS – Estimulação magnética transcraniana repetitiva (Repetitive transcranial magnetic stimulation);

tDCS – Estimulação transcraniana por corrente contínua (Transcranial direct current stimulation);

tACS – Estimulação transcraniana por corrente alternada (Transcranial alternating current stimulation);

tRNS – Estimulação transcraniana por ruído aleatório (Transcranial random noise stimulation);

GVS – Estimulação vestibular galvânica (Galvanic vestibular stimulation);

BBs – Batidas binaurais (Binaural beats);

MIRT – Tratamento de reabilitação intensivo multidisciplinar (Multidisciplinary Intensive Rehabilitation Treatment);

UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale;

H&Y – Escala Hoehn e Yahr;

DDEL – Dose diária equivalente de levodopa;

MEEM – Miniexame de estado mental;

PDQ39 – Parkinson Disease Questionnaire–39;

HADS – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Hospital Anxiety and Depression Scale);

TSV- Teste de Stroop Victoria;

MoCA – Avaliação Cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment);

TUG – Timed Up and Go;

TMT-A – Trail Making Test parte A;

TMT-B – Trail Making Test parte B;

TL – Torre de Londres;

VM – Velocidade da marcha;

RMP – Rede de modo padrão.

## RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo e progressivo caracterizado por uma sintomatologia motora e não motora. Essa doença está cada vez mais prevalente em idades mais avançadas e, portanto, o estudo de biomarcadores sensíveis favorece o manejo clínico e terapêutico da DP. Para isso, o eletroencefalograma (EEG) pode ser utilizado para avaliar a atividade elétrica cerebral, e ainda uma análise do EEG multicanal, pode fornecer informações diferenciadas da eletrofisiologia provavelmente alterada na DP. O objetivo geral do presente estudo foi investigar se o EEG pode ser utilizado como biomarcador na DP. Foram desenvolvidos dois estudos, o primeiro consistiu em uma revisão de escopo da literatura para identificar a natureza e extensão das evidências sobre os efeitos das técnicas de estimulação cerebral não-invasiva (NIBS) na atividade cortical medida por EEG em indivíduos com DP, e o segundo corresponde a um estudo observacional com o objetivo de identificar possíveis biomarcadores por meio da análise de microestados do EEG e seus correlatos clínicos na DP. A revisão de escopo (estudo 1) indicou que as NIBS podem promover efeitos no EEG em indivíduos com DP, acompanhados de melhora clínica em alguns estudos. O estudo observacional (estudo 2) foi desenvolvido com um grupo DP com 10 indivíduos e um grupo controle com 10 indivíduos saudáveis e foram observadas alterações significativas no microestado C, além de correlações dos microestados B, C e D com aspectos não motores da DP. Portanto, os resultados da presente dissertação sugerem que o monitoramento dos dados do EEG em paralelo ao tratamento e progressão da DP pode ser utilizado para auxiliar o manejo clínico da doença, apesar das limitações dos artigos desenvolvidos como a escassez e heterogeneidade dos estudos no primeiro artigo e pequena amostra no segundo artigo. Espera-se que esses achados sejam encorajadores para a continuidade das investigações.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; eletroencefalografia; biomarcadores.

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by motor and non-motor symptoms. This disease is increasingly prevalent at older ages, therefore, the study of sensitive biomarkers favors the clinical and therapeutic management of PD. For this, the electroencephalogram (EEG) can be used to assess the electrical activity of the brain, and an analysis of the multichannel EEG can provide different information from the electrophysiology, probably to be altered in PD. The general objective of the present study was to investigate whether the EEG can be used as a marker in PD. Two studies were developed, the first consists of a scoping review of the literature to identify the nature and extent of evidence on the effects of non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques on cortical activity measured by EEG in patients with PD, and the second is an observational study with the objective to identify possible biomarkers through the analysis of EEG microstates and their clinical correlates in PD. The scoping review (study 1) indicated that NIBS can promote EEG effects in individuals with PD, accompanied by clinical improvement in some studies. The observational study (study 2) was developed with a PD group with 10 individuals and a control group with 10 healthy individuals, and significant changes were observed in microstate C, in addition to correlations between microstates B, C and D with non-motor aspects of PD. Therefore, the results of the present dissertation suggest that the monitoring of EEG data in parallel with the treatment and progression of PD can be used to assist the clinical management of the disease, despite the limitations of the articles developed, such as the scarcity and heterogeneity of studies in the first article and small sample in the second article. It is hoped that these findings are encouraging for further investigations.

**Keywords:** Parkinson disease; electroencephalography; biomarkers.

## CAPÍTULO I

### INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo e progressivo causado pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância *nigra pars compacta* e deposição de corpos de Lewy no mesencéfalo, além de envolver outros circuitos de neurotransmissores. Dessa forma, podem ser identificados sintomas motores, como tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, e não motores como disfunções autonômicas, gastrointestinais, do sono, cognitivas e neuropsiquiátricas (Balestrino & Schapira, 2020; Palakurthi & Burugupally, 2019). Existe um aumento real na prevalência e incidência de DP, representando uma causa frequente de morbidade em faixas etárias mais avançadas (Tysnes & Storstein, 2017).

O tratamento medicamentoso com a levodopa é considerado o mais eficaz para os sintomas motores relacionados à DP, bem como a estimulação cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation - DBS*), porém, para minimizar os riscos associados a esses tratamentos tradicionais (Fang & Tolleson, 2017; Obeso et al., 2017), terapias alternativas como a estimulação cerebral não invasiva (*Non-invasive brain stimulation - NIBS*) tem apresentado potencial para aliviar os sintomas motores e não motores na DP (Goodwill et al., 2017; Madrid & Benninger, 2021). Além disso, como o objetivo final da utilização de técnicas de estimulação cerebral é tentar aproximar as redes cerebrais afetadas de sua fisiologia normal e, com isso, melhorar a manifestação dos sintomas, o uso de biomarcadores específicos pode fortalecer ainda mais essa estratégia (Madrid & Benninger, 2021).

Dessa forma, uma ferramenta interessante na busca de biomarcadores sensíveis é o eletroencefalograma (EEG) que é capaz de medir de forma não invasiva a atividade elétrica cerebral com alta precisão da dinâmica temporal (Biasiucci et al., 2019). Na DP, alguns achados sugerem que dados do EEG podem ser considerados biomarcadores específicos correlacionados à sintomatologia da doença (Geraedts et al., 2018; Shirahige et al., 2020). Entretanto, os potenciais efeitos das NIBS nas oscilações cerebrais ainda não foram totalmente esclarecidos.

Uma análise multicanal do EEG diferenciada tem se mostrado promissora para caracterizar a atividade do cérebro humano, a análise de microestados. Nesse método de análise, as topografias dos sinais de EEG permanecem estáveis por curtos períodos de tempo sucessivos, sugerindo simultaneidade de atividade em uma rede de fontes ativas, cuja dinâmica temporal está alterada em condições neurológicas e psiquiátricas (Khanna et al., 2015; Kindler et al., 2011;

Michel & Koenig, 2018), e ainda é sensível a terapias como a levodopa na DP (Serrano et al., 2018). Devido a uma associação dos microestados com as redes neurais de repouso da ressonância magnética funcional (Britz et al., 2010; Michel & Koenig, 2018), e a escassez de estudos com análise de microestados na DP, acredita-se que esse método de análise pode ajudar na identificação de alterações neurofisiológicas associadas às características motoras e não motoras nesses indivíduos.

A partir da problemática esclarecida surgem alguns questionamentos: as NIBS são capazes de promover efeitos nas oscilações cerebrais mensuradas pelo EEG na DP? Os microestados podem servir como biomarcadores na DP? Existem correlações entre os microestados do EEG e os sintomas motores e não motores presentes no espectro da doença? Portanto, o objetivo geral do presente estudo foi investigar se o EEG pode ser utilizado como biomarcador na DP. Para isso, a presente dissertação foi estruturada com os capítulos II e III que se referem aos dois estudos desenvolvidos com base na temática proposta. O primeiro corresponde a uma revisão de escopo que buscou identificar a natureza e extensão das evidências de pesquisa sobre os efeitos das NIBS na atividade cortical medida por EEG em indivíduos com DP. O segundo estudo corresponde a um estudo observacional com o objetivo de identificar possíveis biomarcadores por meio da análise de microestados do EEG e seus correlatos clínicos na DP.

**CAPÍTULO II**  
**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO-INVASIVA NA ATIVIDADE DO EEG**  
**EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO DE ESCOPO**  
(Modelo de artigo)

Thaísa Dias de Carvalho Costa<sup>a,b</sup>, Daniel Gomes da Silva Machado<sup>c</sup>, Suellen Marinho Andrade<sup>a,b\*</sup>

*<sup>a</sup>Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*

*<sup>b</sup>Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*

*<sup>c</sup>Departamento de Educação Física, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil*

**RESUMO**

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo caracterizado por sintomas motores e não motores, além de alterações no eletroencefalograma (EEG) já registradas. As técnicas de estimulação cerebral não invasiva (NIBS) têm sido sugeridas como uma terapia de reabilitação alternativa, mas as alterações neurofisiológicas associadas a essas técnicas ainda não são claras. Objetivamos identificar a natureza e a extensão das evidências de pesquisa sobre os efeitos das técnicas de NIBS na atividade cortical medida por EEG em indivíduos com DP. Uma revisão de escopo foi configurada reunindo evidências nas seguintes bases: PubMed (MEDLINE), PsycINFO, ScienceDirect, Web of Science e CINAHL. Foram incluídos ensaios clínicos com indivíduos com DP tratados com NIBS e avaliados por EEG pré-intervenção e pós-intervenção. Usamos os critérios de Downs e Black para avaliar a qualidade dos estudos. Os estudos apresentaram as seguintes NIBS: estimulação magnética transcraniana repetitiva, estimulação elétrica transcraniana, estimulação vestibular elétrica e batimentos binaurais. Os dados do EEG após as intervenções, em geral, mostraram se aproximar dos dados de controles saudáveis e foram associados a uma melhor função motora e cognitiva em alguns estudos. A qualidade dos estudos variou de ruim a excelente. Assim, apesar dos resultados mostrarem que a

NIBS pode alterar a atividade cortical em indivíduos com DP, eles devem ser considerados com cautela diante das evidências insuficientes e uma variedade de técnicas que dificultam a consistência dos achados. Investigações futuras devem seguir uma metodologia mais rigorosa, para que evidências de maior qualidade sejam produzidas.

**Palavras-chave:** eletroencefalografia; estimulação cerebral não invasiva; doença de Parkinson; biomarcadores; neuromodulação.

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by motor and non-motor symptoms, in addition to already recorded changes in the electroencephalogram (EEG). Non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques have been suggested as an alternative rehabilitation therapy, but the neurophysiological changes associated with these techniques remain unclear. We aimed to identify the nature and extent of research evidence on the effects of NIBS techniques on cortical activity measured by EEG in individuals with PD. A scope review was set up by gathering evidence in the following databases: PubMed (MEDLINE), PsycINFO, ScienceDirect, Web of Science and CINAHL. Clinical trials with individuals with PD treated with NIBS and evaluated by pre-intervention and post-intervention EEG were included. We used the Downs and Black criteria to assess the quality of studies. The studies presented the following NIBS: repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial electrical stimulation, electrical vestibular stimulation and binaural beats. EEG data after interventions, in general, were shown to approximate data from healthy controls and were associated with better motor and cognitive function in some studies. The quality of studies ranged from poor to excellent. Thus, despite the results showing that NIBS can alter cortical activity in individuals with PD, they should be considered with caution in view of the insufficient evidence and a variety of techniques that hinder the consistency of the findings. Future investigations should follow a more rigorous methodology so that higher quality evidence is produced.

**Keywords:** electroencephalography; non-invasive brain stimulation; Parkinson's disease; biomarkers; neuromodulation.

## INTRODUÇÃO

A terapia medicamentosa com levodopa e a estimulação cerebral profunda (*Deep brain stimulation- DBS*) são os tratamentos de escolha para os indivíduos com doença de Parkinson (DP), entretanto, efeitos adversos estão associados, perda de eficácia em longo prazo e são direcionados ao tratamento apenas dos sintomas motores da doença [1,2]. Assim, técnicas de estimulação cerebral não-invasiva (NIBS) têm sido sugeridas como uma terapia alternativa com efeitos reabilitadores relatados e potencial de aliviar sintomas motores e não motores na DP [3-6].

As técnicas de NIBS mais comumente utilizadas para a reabilitação cognitiva e motora são a estimulação magnética transcraniana (*transcranial magnetic stimulation - TMS*), baseada em princípios do eletromagnetismo, e a estimulação elétrica transcraniana (*transcranial electrical stimulation - tES*), que utilizam correntes elétricas de baixa intensidade, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (*transcranial direct current stimulation - tDCS*) e estimulação transcraniana por corrente alternada (*transcranial alternating current stimulation - tACS*) [7]. Apesar dos benefícios associados ao emprego de NIBS no tratamento de indivíduos com DP, como melhora motora [3,5,8] e não-motora [9-11], ainda são pouco esclarecidas as modificações neurofisiológicas associadas a estas técnicas. Nesse sentido, o eletroencefalograma (EEG) é uma ferramenta de interesse devido à possibilidade de identificação de um potencial biomarcador neurofisiológico e prognóstico para o manejo clínico da DP [12,13].

Estudos com EEG em indivíduos com DP têm demonstrado uma sincronização excessiva de beta nos núcleos da base relacionada aos sintomas motores [14,15], enquanto que outros estudos mostram uma frequência dominante mais baixa ou aumento da potência espectral de frequências mais lentas, relacionadas ao comprometimento cognitivo [12,16]. As NIBS podem, por exemplo, modificar a atividade eletroencefalográfica e suas funções associadas, como o aumento da sincronização das bandas de frequência do EEG [17], diminuir a potência espectral das bandas de baixa ou alta frequência [18,19], e sugerir uma relação causal da atividade da frequência de beta e gama com os efeitos antcinéticos e procinéticos, respectivamente [20]. Finalmente, uma revisão concluiu que a modulação da atividade da frequência de beta pode ser um biomarcador consolidado para o sucesso das NIBS na DP, e os resultados preliminares das técnicas de NIBS parecem promissores quanto à capacidade em modular a atividade dos núcleos da base, porém, apresentou resultados preliminares referentes apenas à TMS e tACS na DP [21].

Dessa forma, apesar dos estudos terem investigado os efeitos das intervenções com as NIBS nas oscilações do EEG, a variedade de técnicas e protocolos de NIBS, bem como as diferentes condições que o EEG foi coletado e/ou analisado podem levar a confusões na interpretação e direções futuras. Portanto, realizamos uma revisão de escopo com o objetivo de identificar a natureza e extensão das evidências de pesquisas quanto aos efeitos das NIBS na atividade cortical medida pelo EEG em indivíduos com DP.

## MÉTODO

A presente investigação consistiu em uma revisão de escopo [22,23], conduzida e relatada conforme as diretrizes da *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)* [24]. O processo de revisão foi realizado utilizando a plataforma Rayyan [25], desenvolvida pelo *Qatar Computing Research Institute*. O protocolo da revisão foi registrado no *Open Science Framework* (doi 10.17605/OSF.IO/2ZVS3).

A estratégia de busca se configurou pelo levantamento de evidências, sem restrição de idioma, pesquisadas até abril de 2020, nas seguintes bases: PubMed (MEDLINE), PsycINFO, ScienceDirect, Web of Science e CINAHL. Os seguintes termos de pesquisa, com os operadores Booleanos AND/OR, foram utilizados: “Parkinson Disease” (MeSH); ”parkinson's disease”; “Electroencephalography” (MeSH); “electroencephalogram”; “EEG”; “Transcranial Direct Current Stimulation” (MeSH); “tDCS”; “Transcranial Magnetic Stimulation” (MeSH); “TMS”; “non-invasive brain stimulation”; “NIBS”; “transcranial electrical stimulation”; “binaural beats”; “galvanic vestibular stimulation”; “transcranial alternating current stimulation”; “tACS”. A estratégia foi ajustada para cada base de dados seguindo o exemplo da PsycINFO (Tabela 1).

**Tabela 1.** Estratégia de busca utilizada na base de dados PsycINFO.

---

(“parkinson disease” OR “parkinson's disease”) AND (electroencephalography OR EEG) AND (“transcranial direct current stimulation” OR tDCS OR “binaural beats” OR “galvanic vestibular stimulation” OR tACS OR “transcranial magnetic stimulation” OR “non-invasive brain stimulation”).

---

Nota: EEG – electroencephalogram; tDCS – transcranial direct current stimulation; tACS – transcranial alternating current stimulation.

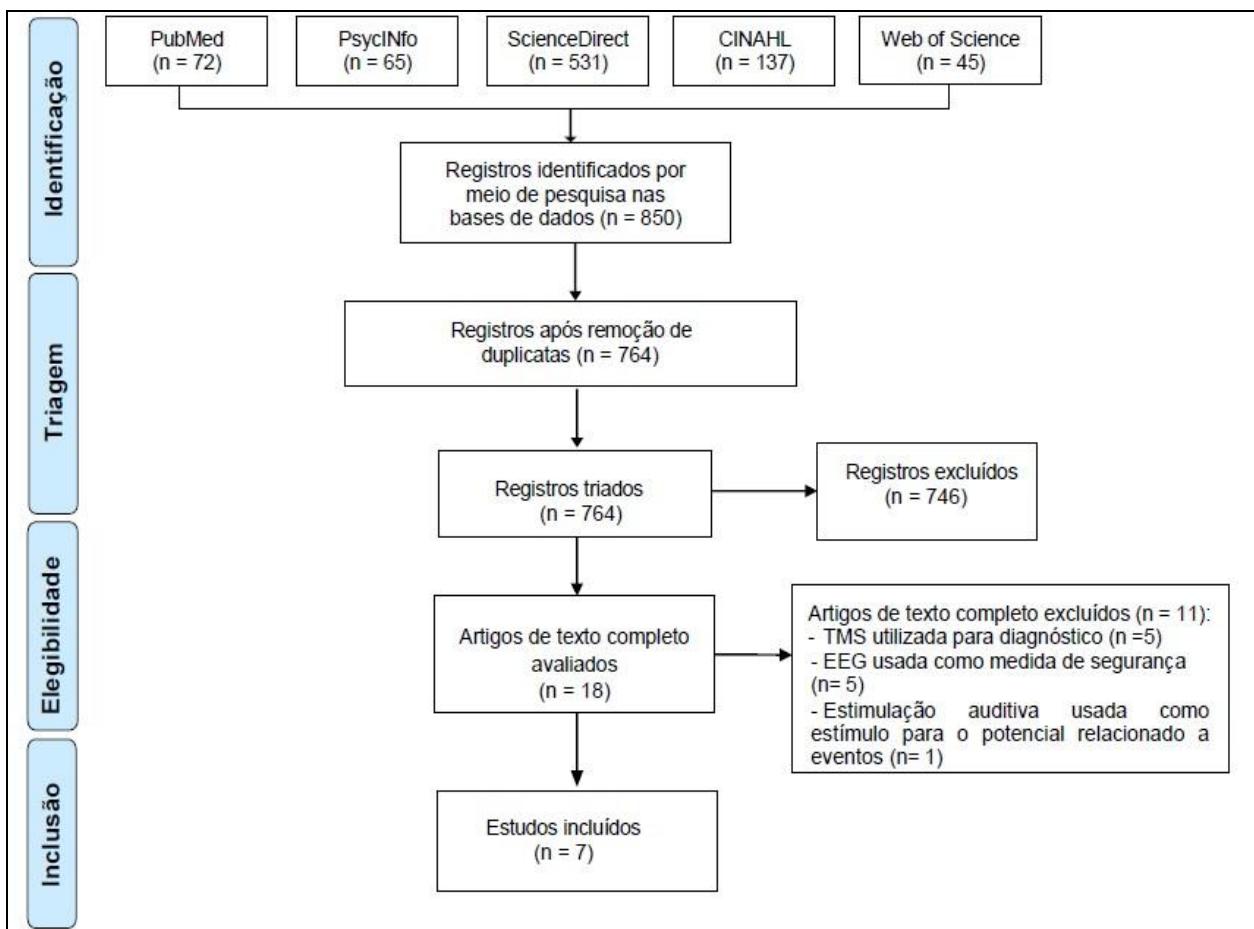
Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos foram: 1) estudos com participantes diagnosticados com doença de Parkinson idiopática; 2) uso de alguma técnica de NIBS como intervenção; 3) EEG quantitativo presente como medida de desfecho pré-intervenção e pós-intervenção; 4) ser um ensaio clínico. Estudos de caso, estudos de simulação, resumos de conferências, estudos que utilizaram a NIBS como método diagnóstico ou o EEG apenas como medida de segurança (por exemplo, na identificação de ondas epilépticas) foram excluídos.

Após a remoção de duplicatas, dois revisores independentes selecionaram os resultados das pesquisas baseados nos títulos e resumos e aplicaram os critérios de elegibilidade. Em seguida, os dois revisores avaliaram os textos completos das publicações selecionadas, e cada um extraiu independentemente as seguintes informações: autor, ano de publicação, o desenho do estudo, tamanho da amostra, tipo de NIBS e detalhes de seu protocolo, aquisição e análise do EEG, e inseriram esses dados em uma tabela customizada. Um mapa conceitual foi construído com os principais achados e explorando seus termos relacionados. Uma pesquisa dos artigos relevantes foi conduzida na lista de referências dos artigos que foram selecionados para a leitura do texto completo. Conflitos foram resolvidos por consenso ou por um terceiro revisor, quando necessário. Os revisores envolvidos na busca, triagem e extração de dados foram previamente treinados.

Embora a avaliação da qualidade não seja uma etapa obrigatória da revisão de escopo, estudos prévios sugerem que esse é um componente necessário nesse tipo de revisão e deve ser viabilizado utilizando ferramentas validadas [26,27]. Uma vez que o presente estudo revisou as evidências sobre os possíveis efeitos neurofisiológicos de um tratamento promissor para indivíduos com DP, decidimos realizar a avaliação da qualidade dos estudos incluídos. Utilizamos a versão modificada do instrumento proposto por Donws e Black [28], e com a pontuação final classificamos os estudos como “excelente” (24-28 pontos), “bom” (19-23 pontos), “regular” (14-18 pontos) ou “ruim” (<14 pontos) [29].

## **RESULTADOS**

Após a triagem e remoção das duplicatas, sete dos 850 estudos iniciais foram incluídos. Todo o processo de busca e seleção está ilustrado na Figura 1. Os estudos foram categorizados de acordo com as técnicas de NIBS utilizadas: TMS [30,31]; tES [32,33] e outras formas de NIBS [34-36].



**Figura 1.** Fluxograma PRISMA de pesquisa e seleção dos estudos.

Os estudos de Tanaka et al. [30] e Marchesi et al. [31] usaram a TMS repetitiva, mas diferiram quanto ao desenho experimental, tamanho da amostra e frequência de estimulação. Apesar das avaliações do EEG terem acontecido em *On* da medicação, um estudo avaliou em repouso e o outro durante uma tarefa motora (Tabela 2). Enquanto que os estudos de Del Felice et al. [32] e Schoellmann et al. [33] usaram tACS e tDCS respectivamente, foram randomizados, cegos, controlados por placebo e incluíram avaliações clínicas da DP. No entanto, o EEG foi avaliado durante diferentes estados de ação da medicação parkinsoniana, em repouso e durante uma tarefa motora (Tabela 3). Além deles, os estudos de Gálvez et al. [34], Lee, Kim, McKeown [35] e Lee et al. [36] envolveram o uso de outras NIBS como a estimulação vestibular galvânica (GVS) e batidas binaurais (BBs), foram caracterizados pelo uso de estimulação sham, idade e tempo de diagnóstico de DP semelhantes entre os participantes. Porém, embora o EEG tenha sido avaliado em repouso, os estudos diferiram na condição de olhos abertos ou fechados e *On* ou *Off*.

da medicação (Tabela 4). Um mapa conceitual descreve os principais resultados e os termos relacionados que foram utilizados nos estudos incluídos na presente revisão (Figura 2).

### Avaliação da qualidade

Um único estudo foi classificado como de excelente qualidade metodológica [32], três como bons [33,34,36]; dois como regulares [31,35] e um como ruim [30] de acordo com os critérios de Downs e Black (Tabela 5). Em geral, os estudos atenderam aos critérios referentes à seção de relatórios, entretanto, os principais fatores de confusão dos grupos não foram elencados [30,35] ou foram listados parcialmente, e nenhum dos estudos mencionou os possíveis efeitos adversos da estimulação. Além disso, um dos estudos não apresentou os valores exatos de probabilidade nos resultados [30]. Os estudos não pontuaram bem em critérios relacionados à validade externa, pois poucos relataram a localização e população da qual os participantes foram recrutados, não permitindo a interpretação da representatividade da amostra [32,34,36]. Além disso, alguns estudos não incluíram cegamento de participantes [30,31,35,36]. No que diz respeito ao viés de confusão / seleção, os três estudos com as melhores pontuações foram os ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos que consideraram a distribuição dos fatores de confusão em suas análises [32-34]. Apenas um estudo demonstrou poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante por meio de cálculos de poder [32].

**Tabela 2.** Caracterização dos estudos que utilizaram a estimulação magnética transcraniana na doença de Parkinson.

Estudo	Desenho: Randomização/ Cegamento/ Sham	Tamanho da amostra (idade média ±DP em anos); distribuição por sexo; estágio (duração da doença em anos)	Protocolo de estimulação			EEG	Outros desfechos
			Tipo de estimulação; parâmetros usados	Número de sessões	ON ou OFF da medicação		
Tanaka et al. [30]	Não/Não/Não	7 (66,3±8,2); 5 homens; HY>2 (NR)	rTMS ; 0,2 Hz, sobre áreas frontais, 20 vezes por dia, intensidade de 1,5T	5	ON	20; olhos fechados em repouso antes e após a estimulação; análise de frequências e LORETA	Atividade motora com toque de dedo; caminhada de 20m; UPDRS e actigrafia
Marchesi et al. [31]	Sim/Não/Sim	29 (60±6); 23 homens; HY 2-3 (8±4)  +  19 controles saudáveis (59); 10 homens	rTMS; 5 Hz, sobre côrtex parietal posterior direito	2 (1 rTMS + 1 sham)	ON	256 (grupo rTMS e grupo controle) e 68 (grupo MIRT); registro durante tarefa motora; análise de frequências calculada na faixa de 15 a 30 Hz (oscilações beta)	Tempo de reação; amplitude do pico de velocidade; tempo e extensão de movimento; erro direcional, aprendizagem e retenção

Nota. HY: Escala Hoehn e Yahr; rTMS: estimulação magnética transcraniana repetitiva; LORETA: Low Resolution Electromagnetic Tomography; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MIRT: Multidisciplinary Intensive Rehabilitation Treatment; NR: Não reportado.

**Tabela 3.** Caracterização dos estudos que utilizaram a estimulação elétrica transcraniana na doença de Parkinson.

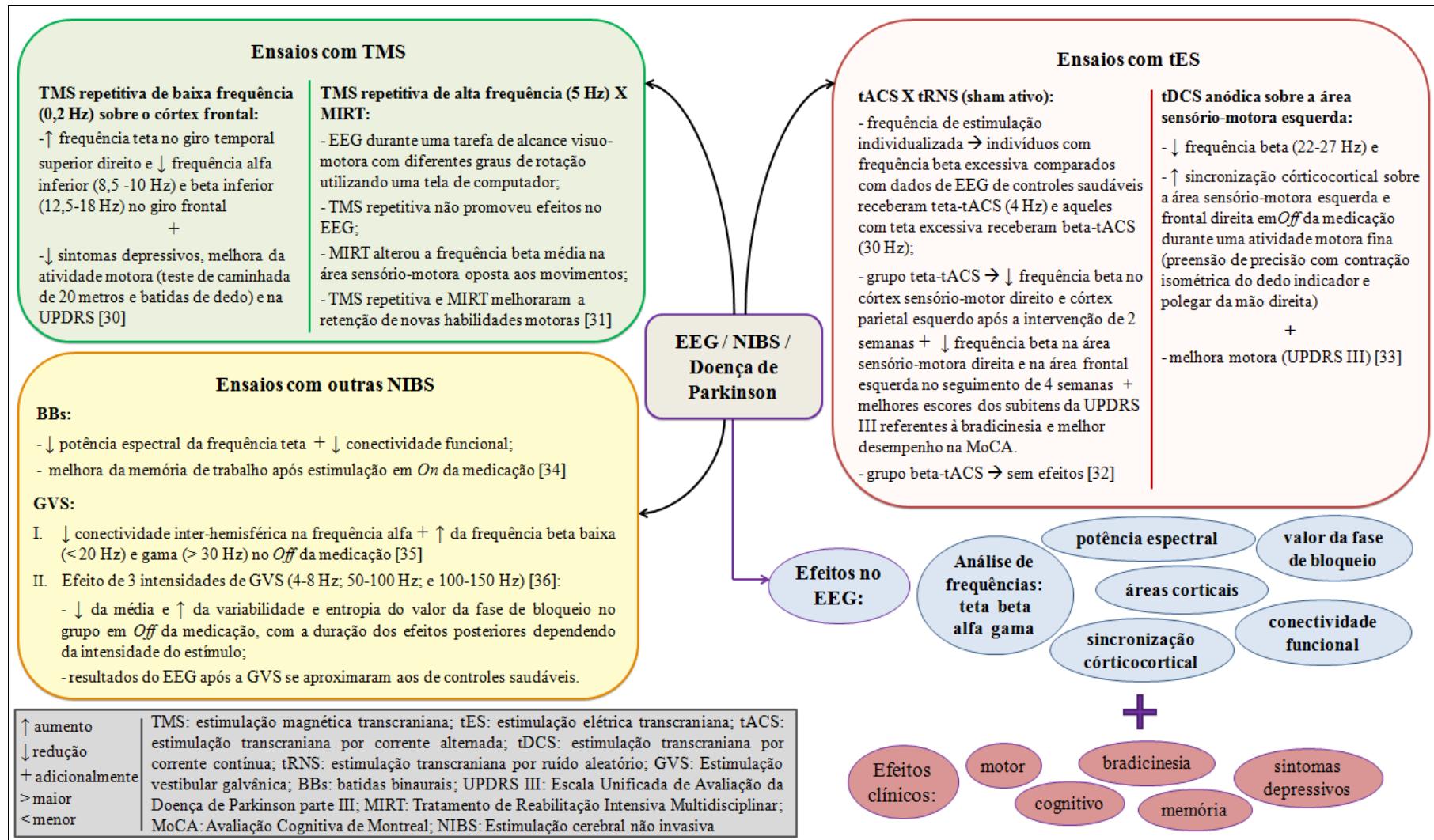
Estudo	Desenho: Randomização/ Cegamento/ Sham	Tamanho da amostra (idade média±DP em anos); distribuição por sexo; estágio (duração da doença em anos)	Protocolo de estimulação			EEG	Outros desfechos
			Tipo de estimulação; parâmetros usados	Número de sessões	ON ou OFF da medicação		
Del Felice et al. [32]	Sim/Sim/Sim	15 ( $69 \pm 6,3$ ); 9 homens; HY 1-2 ( $6,3 \pm 4,8$ )	tACS; 4Hz (grupo teta-tACS) ou 30 Hz (grupo beta-tACS); eletrodos sobre a área do escopo em que foi detectada a diferença espectral de potência e sobre o mastóide ipsilateral; 1-2 mA, 30 minutos. -Condição sham ativa: tRNS com amplitude e frequências aleatórias (1-2 mA; 0-100 Hz), sobre as mesmas áreas da tACS	10 tACS + 10 sham	ON ativa	32; 10 min. de olhos abertos em repouso, antes, imediatamente após a estimulação e após 4 semanas de acompanhamento; análise da densidade de potência espectral e potência relativa. -Dados do EEG de 21 controles saudáveis ( $45,14 \pm 14$ anos; 9 homens) foram utilizados para determinar o local e frequência de estimulação	UPDRS III; GDI; funções frontais-executivas, memória; humor
Schoellmann et al. [33]	Sim/Sim/Sim	10 ( $64,3 \pm 11,4$ ); 7 homens; HY: NR ( $8,6 \pm 4,1$ ) + 11 controles saudáveis ( $58,6 \pm 6,8$ ); 6 homens	tDCS; over the left sensorimotor (C3, ânodo) e area frontal direita (Fp2, cátodo); 1mA, 20 min - Sham condition: tDCS with 1 mA discontinued after 40s	2 (1 tDCS + 1 sham)	OFF	25; coleta em repouso (3 min.) e durante uma tarefa de precisão motora isométrica (3 min.), antes, logo após e 30 min após a estimulação; análise do espectro de domínio de frequência (potência) e conectividade córticocortical.	UPDRS III (soma dos itens 22-25 referente a mão direita); avaliação motora fina.

Nota. DP: desvio-padrão; HY: Escala Hoehn e Yahr; NR: Não reportado; tACS: estimulação transcraniana por corrente alternada; tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua; tRNS: estimulação transcraniana por ruído aleatório; UPDRS: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; GDI: Índice Dinâmico de Marcha.

**Tabela 4.** Caracterização dos estudos que utilizaram outras estimulações cerebrais não-invasivas na doença de Parkinson.

Estudo	Desenho: Randomização/ Cegamento/ Sham	Tamanho da amostra (idade média±DP em anos); distribuição por sexo; estágio (duração da doença em anos)	Protocolo de estimulação			EEG	Outros desfechos
			Tipo de estimulação; parâmetros usados	Número de sessões	ON ou OFF da medicação		
Gálvez et al. [34]	Sim/Sim/Sim	14 (62±6,1); 8 mulheres; HY 1-3 (7,2±4,9)	BBs; tons rítmicos a 120 bpm, forma de onda sinusoidal (154 Hz no canal esquerdo e 168 Hz no canal direito), que criou um BB de 14 Hz no tronco cerebral; 10 min.  - Estimulação controle: BBs sem ritmicidade (ruído rosa); 10 min.	2 (1 BBs + 1 som controle )	ON	29; olhos fechados em repouso; imediatamente antes e após ambas as estimulações; análise da densidade de potência espectral e conectividade funcional	Marcha; ansiedade; cognição (PD-CRS); ECG
Lee et al. [35]	Não/Não/Não	11 (62,1±7,7); 4 mulheres; HY: NR (6,9) + 11 controles saudáveis (59,8±8,7); 5 mulheres	GVS;bilateral e bipolar, sobre os mastóides, frequência 0,1-10 Hz, durante 72 segundos, seguido por uma corrente sham de 60 segundos	1	OFF	19; olhos abertos focando um alvo fixo durante 60 segundos antes e depois da GVS; análise de conectividade inter-hemisférica (IHC) por regressão de mínimos quadrados parciais (PLS), % de contribuição relativa	-
Lee et al. [36]	Sim/Não/Sim	16 (67,3±6,5); 7 homens; HY 1-2 (4±4,3) + 18 controles saudáveis (67,6±8,9); 9 homens	EVS; bilateral e bipolar, sobre os mastóides, aplicada a 90% do limiar individual; três sinais em diferentes frequências (EVS1: 4-8 Hz; EVS2: 50-100 Hz; EVS3: 100-150 Hz)	4 (Sham, EVS1, EVS2 e EVS3)	ON/ OFF	27; olhos abertos focando um alvo fixo antes (20 segundos), durante a estimulação (60 segundos) e após EVS1, EVS2, EVS3 (20 segundos); análise de PLV (média, variabilidade, entropia); Análise Discriminante Esparsa (SDA)	-

Nota. HY: Escala Hoehn e Yahr; NR: Não reportado; UPDRS: Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; ECG: eletrocardiograma; PLV: valor da fase de bloqueio; GVS: Estimulação vestibular galvânica; EVS: estimulação vestibular elétrica; BBs: batidas binaurais; PD-CRS: Escala de Avaliação Cognitiva da Doença de Parkinson.



**Figura 2.** Mapa conceitual com os principais achados dos estudos categorizados por técnicas de NIBS.

**Tabela 5.** Avaliação da qualidade com base na ferramenta proposta por Downs & Black.

Questões	Estudo	Tanaka et al. [30]	Marchesi et al. [31]	Lee et al. [35]	Lee et al. [36]	Schoellmann et al. [33]	Del Felice et al. [32]	Gálvez et al. [34]
<b>1. Hipóteses/ objetivos claramente descritos</b>		1	1	1	1	1	1	1
<b>2. Principais desfechos na Introdução ou Métodos</b>		1	1	1	1	1	1	1
<b>3. Características dos pacientes claramente descritas</b>		1	1	1	1	1	1	1
<b>4. Intervenções de interesse claramente descritas</b>		1	1	1	1	1	1	1
<b>5. Fatores de confusão claramente descritos</b>		0	1	0	1	1	1	1
<b>6. Principais achados claramente descritos</b>		1	1	1	1	1	1	1
<b>7. Estimativas de variabilidade aleatória fornecidas para os principais resultados</b>		1	1	1	1	1	1	1
<b>8. Eventos adversos da intervenção relatados</b>		0	0	0	0	0	0	0
<b>9. Características dos pacientes perdidos no acompanhamento descritas</b>		1	1	1	1	1	1	1
<b>10. Valores reais de probabilidade relatados para os principais desfechos</b>		0	1	1	1	1	1	1
<b>VALIDADE EXTERNA</b>								
<b>11. Os indivíduos chamados para participar do estudo foram representativos da população de origem</b>		0/ ID	0/ ID	0/ ID	0/ ID	0/ ID	1	1
<b>12. Os indivíduos preparados para participar foram representativos da população de origem</b>		0/ ID	0/ ID	0/ ID	0/ ID	0/ ID	1	0/ ID
<b>13. Equipe e local das intervenções do estudo foram representativos do tratamento da população de origem</b>		0/ ID	0/ ID	0/ ID	1	0/ ID	0/ ID	0/ ID
<b>VALIDADE INTERNA</b>								

<b>14. Cegamento dos participantes ao tratamento</b>	0/N	1	0/ ID	1	1	1	1
<b>15. Cegamento dos mensuradores dos desfechos</b>	0/N	0/ ID	1	0/ ID	1	1	1
<b>16. Análises não planejadas no início do estudo descritas</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>17. As análises se ajustam a diferentes durações de acompanhamento</b>	0/N	1	1	1	1	1	1
<b>18. Testes estatísticos apropriados</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>19. O cumprimento das intervenções foi confiável</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>20. Medidas dos desfechos válidas e confiáveis</b>	0/N	1	1	1	1	1	1
<b>21. Todos os participantes dos grupos recrutados da mesma população de origem</b>	0/ ID	0/ ID	0/ ID	1	0/ ID	1	0/ ID
<b>22. Todos os participantes dos grupos recrutados no mesmo período de tempo</b>	0/ ID	0/ ID	0/ ID	0/ ID	0/ ID	1	1
<b>23. Participantes randomizados para as intervenções</b>	0/N	1	0/N	0/N	1	1	1
<b>24. Intervenção randomizada oculta para investigadores e participantes</b>	0/N	0/ ID	0/N	0/N	1	1	1
<b>25. Ajustes adequados dos fatores de confusão</b>	0/N	0/ ID	0/ ID	0/ ID	0/ ID	1	0/ ID
<b>26. Perdas dos participantes no acompanhamento foram consideradas</b>	0/ ID	0/ ID	0/ ID	1	1	1	1
<b>PODER</b>							
<b>27. Poder suficiente para detectar efeito do tratamento (<math>p &lt; 0,05</math>)</b>	0	1	1	1	1	1	1
<b>Total</b>	10/28	17/28	15/28	19/28	20/28	25/28	22/28
<b>Classificação</b>	ruim	regular	regular	bom	bom	excelente	bom

Nota: N: Não; ID: Incapaz de determinar.

## **DISCUSSÃO**

A presente revisão de escopo incluiu sete estudos que avaliaram os efeitos de NIBS nas oscilações do EEG em indivíduos com DP. Em geral, esta revisão sugere que as técnicas de NIBS podem alterar a atividade do EEG, o que foi associado à melhora dos sintomas na DP. No entanto, considerando a qualidade dos estudos incluídos e heterogeneidade entre eles que envolveram diferentes NIBS, pesquisas futuras devem considerar a avaliação de tamanhos de amostra maiores, alocação randomizada para intervenção, cegamento de participantes, controles bem definidos, uso de cálculos de efeito, descrição detalhada dos métodos utilizando listas de verificação como o CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) ou outros. É necessário listar os fatores de confusão, uma vez que variáveis fisiológicas, biológicas e anatômicas podem influenciar os resultados da NIBS [37,38]. Evidências apontam que indivíduos com características clínicas semelhantes da DP podem apresentar respostas diferentes ao mesmo tratamento, dependendo de variáveis demográficas e clínicas modificadoras, como idade e tempo de doença [4,39,40]. Adicionalmente, é importante não negligenciar a avaliação dos efeitos adversos nos estudos envolvendo NIBS, garantindo mais segurança no seu manejo e o desenvolvimento de melhores técnicas de cegamento, como na tDCS e TMS [41,42].

Estas recomendações para estudos futuros podem ajudar a determinar se as NIBS são, de fato, eficazes e a delinear os melhores protocolos. Além disso, a aquisição e análise de dados de EEG devem ser padronizadas para que os resultados dos estudos possam ser comparáveis. Nas subseções a seguir, discutimos as descobertas, implicações e orientações futuras sobre o uso do EEG para monitorar a eficácia das NIBS.

### **EEG**

O EEG pode ser uma ferramenta poderosa para avaliar a eficácia das NIBS nas oscilações neurais e para ajudar a desvendar seus possíveis mecanismos. Embora a maioria dos estudos mostrarem melhorias motoras e não motoras que ocorreram concomitantemente com as mudanças no EEG, nenhuma análise auxiliar foi realizada para identificar a relação desses resultados como correlação, regressão ou análise mediador / moderador. Isso poderia ajudar a identificar se a atividade EEG basal é um preditor da eficácia das NIBS. Na verdade, estudos sugeriram que a atividade EEG basal pode prever mudanças nos parâmetros clínicos como na depressão [43] e zumbido [44]. Idealmente, com evidências científicas suficientes e robustas, o EEG pode ser usado, por exemplo, para determinar se o indivíduo responderá ou

não a uma técnica de NIBS, além de individualizar os parâmetros de estimulação. Portanto, os pesquisadores são encorajados a incluir em seu plano de análise estatística a análise da relação entre as linhas de base, bem como as alterações induzidas por NIBS no EEG e os resultados clínicos.

Os protocolos de coleta de dados do EEG variaram entre os estudos, em relação à condição dos olhos (fechado ou aberto), estado da medicação (*On* ou *Off*) e estado de atividade (estado de repouso ou tarefas cognitivas / motoras). Estudos anteriores foram capazes de diferenciar e classificar indivíduos com DP e controles saudáveis em repouso com os olhos fechados e durante tarefas com os olhos abertos [45-47]. No momento, deve ser recomendado registrar o EEG com os olhos abertos e fechados, sempre que possível para testar se as alterações induzidas pelas NIBS são visíveis em uma condição ou em ambas as condições.

Em relação ao estado da medicação, o registro dos dados do EEG e a aplicação das NIBS durante o *On* da medicação podem aumentar a variabilidade inter e intra-individual dependendo de alguns fatores. Por exemplo, Gálvez et al. [34] calcularam a dose equivalente de levodopa para cada indivíduo e as sessões de intervenção acompanhadas de registros de EEG ocorreram em dias diferentes, mas no mesmo horário do dia para reduzir a variabilidade devido ao tempo de ação do medicamento. Durante o *Off* da medicação, os sintomas motores e / ou não motores da DP aparecem ou pioram [48], portanto, deve-se considerar que a exacerbação dos sintomas pode resultar em interferência no sinal do EEG. Além disso, estudos demonstraram que a medicação causa diferenças marcantes no EEG ao comparar o *On* e *Off* da medicação [13,49].

Alguns estudos nesta revisão se concentraram na análise da banda de frequência beta [31,33], com a coleta de dados do EEG durante tarefas motoras. Isso porque existe uma forte relação entre a atividade do EEG na banda beta e o movimento (dessincronização / sincronização), que ocorre na DP em menor amplitude [50,51].

Quanto à análise dos dados do EEG, os estudos mostraram que as potências espetrais e topográficas das bandas de frequência e a conectividade cortical funcional podem ser afetadas na DP e modificadas após NIBS. O efeito da tDCS anódica [33] está de acordo com o consenso de que tratamentos efetivos na DP, como a DBS, suprimem o poder espectral da banda beta e promovem a melhora motora [52,53]. A tACS - 4Hz diminuiu o ritmo beta em indivíduos com uma frequência beta dominante do EEG, acompanhada por melhora na bradicinesia e desempenho cognitivo [32]. Assim, estudos mostram que a tACS pode modular a frequência de uma oscilação do EEG por arrastamento fisiológico [54,55].

A rTMS promoveu maior ativação de teta na região temporal e diminuição de alfa e beta frontal, além de alívio na depressão [30]. Na verdade, os respondentes à rTMS para depressão podem experimentar mudanças no EEG, como alta conectividade teta nas regiões frontal, parietal e occipital [56]. A GVS também produziu efeitos na conectividade cerebral [35,36], portanto, fornecer correntes aos aferentes vestibulares, subsequentemente influencia a atividade EEG de repouso [57]. Finalmente, os BBs causaram diminuição no poder espectral de teta, conectividade funcional e melhoria na memória de trabalho [34], e como o aumento no poder teta e piores desempenhos da memória de trabalho estão relacionados ao comprometimento cognitivo na DP [16], considera-se que essa estimulação apresentou um possível efeito terapêutico.

### **Tipos de estimulação e regiões-alvo**

As regiões de interesse para o tratamento da DP variaram quanto ao tipo de estimulação e aos sintomas tratados. Tanaka et al. [30] usaram rTMS de baixa frequência (0,2 Hz) em áreas frontais para tratar a depressão em indivíduos com DP e uma meta-análise recente afirmou que o uso de rTMS (alta e baixa frequência), principalmente, no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) é promissor para o tratamento da depressão refratária nesses indivíduos [58]. Marchesi et al. [31] usaram rTMS de alta frequência (5,0 Hz) para estimular o córtex parietal posterior direito objetivando aumento da retenção de habilidades motoras, no entanto, estudos sugerem maiores efeitos motores estimulando M1 [3,5,59], usando rTMS de alta frequência ( $> 1,0$  Hz), estimulação bilateral, sessões múltiplas e dosagem de pulso mais alta [59,60].

No estudo que usou tDCS, o ânodo foi posicionado na área sensório-motora esquerda para tratar sintomas motores [33], mas bons resultados motores foram alcançados com tDCS anódica no córtex motor em sessões consecutivas [61,62]. Já o local de estimulação do tACS foi a localização do canal de EEG com banda de frequência de maior potência espectral, ou seja, foi o único estudo que buscou individualizar a região-alvo do tratamento [32]. Isso está de acordo com o que Woods et al. [55] recomendam, uma vez que para a tACS, deve-se primeiro definir a oscilação cerebral específica relacionada ao processo cognitivo em questão. No entanto, as outras NIBS também podem ser mais eficazes se os parâmetros de estimulação forem ajustados individualmente com base nos sintomas e na rede cerebral disfuncional da DP [3,61].

Uma proposta interessante para o tratamento com NIBS na DP é usar mais de uma região-alvo simultaneamente, visto que os indivíduos podem apresentar outros

comprometimentos devido ao envolvimento de outros circuitos neurais e neurotransmissores [2,63]. A aplicação de tDCS em M1 e córtex pré-frontal, e M1 bilateral, pode melhorar a locomoção funcional em DP em comparação com protocolos que visam uma única região cortical [64]. Logicamente, dependerá da técnica e parâmetros de estimulação, já que em relação à rTMS, um estudo não obteve sucesso ao combinar M1 e DLPFC para tratar sintomas motores ou de humor na DP [65].

Os estudos com GVS posicionaram os eletrodos nos mastóides bilateralmente e o nível de corrente foi determinado individualmente de acordo com o limiar sensorial cutâneo [35,36], de forma que o estímulo GVS permanecesse no nível subliminar imperceptível, também utilizado em outros estudos [68,69]. Gávez et al. [34] utilizaram BBs, uma técnica de estimulação neuroacústica, de forma rítmica e esta característica pode beneficiar indivíduos com DP [62,63]. Um estudo sugeriu BBs como uma estimulação cerebral não invasiva promissora para melhorar o treinamento e aprendizagem em reabilitação [6], além disso, esta terapia pode induzir mudanças na conectividade cerebral, melhorar a memória, atenção e ansiedade [70,71].

Assim, apesar da heterogeneidade dos estudos quanto às diferentes técnicas e protocolos de NIBS, além de variados protocolos de coleta do EEG, efeitos neurofisiológicos das estimulações foram relatados em relação às potências espectrais e conectividade cortical funcional. Porém, devido à escassez de estudos e a variação da qualidade de ruim a excelente daqueles incluídos na presente revisão, ainda não somos capazes de usar os resultados do EEG para prever a resposta ao tratamento com as NIBS. Mais estudos são necessários para determinar os biomarcadores específicos considerando outros fatores como os diferentes estágios e subtipos da doença, uniformização dos protocolos de EEG e da NIBS, medidas de avaliação validadas, confiáveis e bem estabelecidas.

## CONCLUSÃO

A presente revisão de escopo avaliou os efeitos da NIBS no EEG de indivíduos com DP e, apesar de evidências insuficientes diante de uma variedade de técnicas encontradas que dificultam a consistência dos achados e padronização dos protocolos de estimulação, os resultados parecem promissores e encorajam a continuidade da investigação. Investigações futuras devem seguir uma metodologia mais rigorosa, para que evidências de maior qualidade sejam produzidas.

## **DECLARAÇÃO DE INTERESSE**

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

## **FINANCIAMENTO**

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

## **REFERENCES**

- [1] J.Y. Fang, C. Tolleson, The role of deep brain stimulation in Parkinson’s disease: an overview and update on new developments, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 13 (2017) 723–732. <https://doi.org/10.2147/NDT.S113998>.
- [2] J.A. Obeso, M. Stamelou, C.G. Goetz, W. Poewe, A.E. Lang, D. Weintraub, et al., Past, Present, and Future of Parkinson’s Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy, *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 32 (2017) 1264–1310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>.
- [3] A.M. Goodwill, J.A.G. Lum, A.M. Hendy, M. Muthalib, L. Johnson, N. Albein-Urios, et al., Using non-invasive transcranial stimulation to improve motor and cognitive function in Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis, *Sci. Rep.* 7 (2017) 14840. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13260-z>.
- [4] J. Mály, T.W. Stone, G. Sinkó, N. Geisz, E. Dinya, Long term follow-up study of non-invasive brain stimulation (NBS) (rTMS and tDCS) in Parkinson’s disease (PD). Strong age-dependency in the effect of NBS, *Brain Res. Bull.* 142 (2018) 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.06.014>.
- [5] Y. Chou, P.T. Hickey, M. Sundman, A.W. Song, N. Chen, Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Neurol.* 72 (2015) 432–440. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4380>.
- [6] B. Ross, M.D. Lopez, 40-Hz Binaural beats enhance training to mitigate the attentional blink, *Sci. Rep.* 10 (2020) 7002. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63980-y>.

- [7] R. Polanía, M.A. Nitsche, C.C. Ruff, Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation, *Nat. Neurosci.* 21 (2018) 174–187. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>.
- [8] Y.W. Kim, I.-S. Shin, H.I. Moon, S.C. Lee, S.Y. Yoon, Effects of non-invasive brain stimulation on freezing of gait in parkinsonism: A systematic review with meta-analysis, *Parkinsonism Relat. Disord.* 64 (2019) 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.029>.
- [9] R. Manenti, M. Brambilla, A. Benussi, S. Rosini, C. Cobelli, C. Ferrari, et al., Mild cognitive impairment in Parkinson’s disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy, *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 31 (2016) 715–724. <https://doi.org/10.1002/mds.26561>.
- [10] M.E.B. Bueno, L.I. do Nascimento Neto, M.B. Terra, N.M. Barboza, A.H. Okano, S.M. Smaili, Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson’s disease, *Neurosci. Lett.* 696 (2019) 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.017>.
- [11] E.M. Khedr, K.O. Mohamed, R.K. Soliman, A.M.M. Hassan, J.C. Rothwell, The Effect of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Advancing Parkinson’s Disease With Dysphagia: Double Blind Randomized Clinical Trial, *Neurorehabil. Neural Repair.* 33 (2019) 442–452. <https://doi.org/10.1177/1545968319847968>.
- [12] V.J. Geraedts, L.I. Boon, J. Marinus, A.A. Gouw, J.J. van Hilten, C.J. Stam, et al., Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease: A systematic review, *Neurology.* 91 (2018) 871–883. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006473>.
- [13] N. Jackson, S.R. Cole, B. Voytek, N.C. Swann, Characteristics of Waveform Shape in Parkinson’s Disease Detected with Scalp Electroencephalography, *Eneuro.* 6 (2019) ENEURO.0151-19.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0151-19.2019>.
- [14] P. Silberstein, A. Pogosyan, A.A. Kühn, G. Hotton, S. Tisch, A. Kupsch, et al., Cortico-cortical coupling in Parkinson’s disease and its modulation by therapy, *Brain J. Neurol.* 128 (2005) 1277–1291. <https://doi.org/10.1093/brain/awh480>.
- [15] S. Waninger, C. Berka, M. Stevanovic Karic, S. Korszen, P.D. Mozley, C. Henchcliffe, et al., A. Verma, Neurophysiological Biomarkers of Parkinson’s Disease, *J. Park. Dis.* 10 (2020) 471–480. <https://doi.org/10.3233/JPD-191844>.
- [16] V.V. Cozac, M. Chaturvedi, F. Hatz, A. Meyer, P. Fuhr, U. Gschwandtner, Increase of EEG Spectral Theta Power Indicates Higher Risk of the Development of Severe

- Cognitive Decline in Parkinson's Disease after 3 Years, *Front. Aging Neurosci.* 8 (2016). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00284>.
- [17] R. Polanía, M.A. Nitsche, W. Paulus, Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation, *Hum. Brain Mapp.* 32 (2011) 1236–1249. <https://doi.org/10.1002/hbm.21104>.
- [18] R.F. Helfrich, H. Knepper, G. Nolte, D. Strüber, S. Rach, C.S. Herrmann, et al., Selective Modulation of Interhemispheric Functional Connectivity by HD-tACS Shapes Perception, *PLOS Biol.* 12 (2014) e1002031. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002031>.
- [19] A. Woźniak-Kwaśniewska, D. Szekely, P. Aussedat, T. Bougerol, O. David, Changes of oscillatory brain activity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in healthy subjects, *NeuroImage*. 88 (2014) 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.029>.
- [20] R.A. Joundi, N. Jenkinson, J.-S. Brittain, T.Z. Aziz, P. Brown, Driving Oscillatory Activity in the Human Cortex Enhances Motor Performance, *Curr. Biol.* 22 (2012) 403–407. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.01.024>.
- [21] G. Assenza, F. Capone, L. di Biase, F. Ferreri, L. Florio, A. Guerra, et al., Oscillatory Activities in Neurological Disorders of Elderly: Biomarkers to Target for Neuromodulation, *Front. Aging Neurosci.* 9 (2017). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00189>.
- [22] H. Arksey, L. O'Malley, Scoping studies: towards a methodological framework, *Int. J. Soc. Res. Methodol.* 8 (2005) 19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>.
- [23] D. Levac, H. Colquhoun, K.K. O'Brien, Scoping studies: advancing the methodology, *Implement. Sci.* 5 (2010) 69. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>.
- [24] A.C. Tricco, E. Lillie, W. Zarin, K.K. O'Brien, H. Colquhoun, D. Levac, et al., PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation, *Ann. Intern. Med.* 169 (2018) 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.
- [25] M. Ouzzani, H. Hammady, Z. Fedorowicz, A. Elmagarmid, Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews, *Syst. Rev.* 5 (2016) 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
- [26] H.L. Colquhoun, D. Levac, K.K. O'Brien, S. Straus, A.C. Tricco, L. Perrier, M. Kastner, D. Moher, Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting, *J. Clin. Epidemiol.* 67 (2014) 1291–1294. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.03.013>.

- [27] H.M. Daudt, C. van Mossel, S.J. Scott, Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework, *BMC Med. Res. Methodol.* 13 (2013) 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-48>.
- [28] S.H. Downs, N. Black, The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions., *J. Epidemiol. Community Health.* 52 (1998) 377–384. <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>.
- [29] S.R. O'Connor, M.A. Tully, B. Ryan, J.M. Bradley, G.D. Baxter, S.M. McDonough, Failure of a numerical quality assessment scale to identify potential risk of bias in a systematic review: a comparison study, *BMC Res. Notes.* 8 (2015) 224. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1181-1>.
- [30] H. Tanaka, A. Ebata, M. Arai, M. Ito, M. Harada, K. Yamazaki, et al., Evaluation of transcranial magnetic stimulation for depressed Parkinson's disease with LORETA, *Int. Congr. Ser.* 1232 (2002) 901–905. [https://doi.org/10.1016/S0531-5131\(01\)00843-3](https://doi.org/10.1016/S0531-5131(01)00843-3).
- [31] G. Marchesi, G.A. Albanese, D. Ferrazzoli, S. George, S. Ricci, E. Tatti, et al., Effects of rTMS and intensive rehabilitation in Parkinson's Disease on learning and retention, in: 2019 IEEE 16th Int. Conf. Rehabil. Robot. ICORR, 2019: pp. 1260–1265. <https://doi.org/10.1109/ICORR.2019.8779471>.
- [32] A. Del Felice, L. Castiglia, E. Formaggio, M. Cattelan, B. Scarpa, P. Manganotti, et al., Personalized transcranial alternating current stimulation (tACS) and physical therapy to treat motor and cognitive symptoms in Parkinson's disease: A randomized cross-over trial, *NeuroImage Clin.* 22 (2019) 101768. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101768>.
- [33] A. Schoellmann, M. Scholten, B. Wasserka, R.B. Govindan, R. Krüger, A. Gharabaghi, et al., Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor processing, *NeuroImage Clin.* 22 (2019) 101689. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101689>.
- [34] G. Gálvez, M. Recuero, L. Canuet, F. Del-Pozo, Short-Term Effects of Binaural Beats on EEG Power, Functional Connectivity, Cognition, Gait and Anxiety in Parkinson's Disease, *Int. J. Neural Syst.* 28 (2018) 1750055. <https://doi.org/10.1142/S0129065717500551>.
- [35] S. Lee, D. Kim, M.J. McKeown, Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) effects on impaired interhemispheric connectivity in Parkinson's Disease, in: 2017 39th Annu.

- Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBC, IEEE, Seogwipo, 2017: pp. 2109–2113. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8037270>.
- [36] S. Lee, A. Liu, Z.J. Wang, M.J. McKeown, Abnormal Phase Coupling in Parkinson's Disease and Normalization Effects of Subthreshold Vestibular Stimulation, *Front. Hum. Neurosci.* 13 (2019) 118. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00118>.
- [37] L.M. Li, K. Uehara, T. Hanakawa, The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies, *Front. Cell. Neurosci.* 9 (2015). <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00181>.
- [38] M. Pellegrini, M. Zoghi, S. Jaberzadeh, Biological and anatomical factors influencing interindividual variability to noninvasive brain stimulation of the primary motor cortex: a systematic review and meta-analysis, *Rev. Neurosci.* 29 (2018) 199–222. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0048>.
- [39] D. Aygun, E. Kocabicak, M.O. Yildiz, Y. Temel, Effect of Age and Disease Duration on the Levodopa Response in Patients with Advanced Parkinson's Disease for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus, *Front. Neurol.* 7 (2016). <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00097>.
- [40] A. Antonini, W.Z. Robieson, L. Bergmann, A. Yegin, W. Poewe, Age/disease duration influence on activities of daily living and quality of life after levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease, *Neurodegener. Dis. Manag.* 8 (2018) 161–170. <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0046>.
- [41] F. Duecker, A.T. Sack, Rethinking the role of sham TMS, *Front. Psychol.* 6 (2015). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00210>.
- [42] A.R. Brunoni, J. Amadera, B. Berbel, M.S. Volz, B.G. Rizzerio, F. Fregni, A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 14 (2011) 1133–1145. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>.
- [43] W. Wu, Y. Zhang, J. Jiang, M.V. Lucas, G.A. Fonzo, C.E. Rolle, et al., An electroencephalographic signature predicts antidepressant response in major depression, *Nat. Biotechnol.* 38 (2020) 439–447. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0397-3>.
- [44] D. da S. Souza, A.A. Almeida, S.M.D.S. Andrade, D.G. da S. Machado, M. Leitão, T.G. Sanchez, M.R.D. da Rosa, Transcranial direct current stimulation improves tinnitus perception and modulates cortical electrical activity in patients with tinnitus: A randomized clinical trial, *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 50 (2020) 289–300. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.07.002>.

- [45] C.-X. Han, J. Wang, G.-S. Yi, Y.-Q. Che, Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease, *Cogn. Neurodyn.* 7 (2013) 351–359. <https://doi.org/10.1007/s11571-013-9247-z>.
- [46] M. Chaturvedi, F. Hatz, U. Gschwandtner, J.G. Bogaarts, A. Meyer, P. Fuhr, V. Roth, Quantitative EEG (QEEG) Measures Differentiate Parkinson's Disease (PD) Patients from Healthy Controls (HC), *Front. Aging Neurosci.* 9 (2017). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00003>.
- [47] C. Lainscsek, M.E. Hernandez, J. Weyhenmeyer, T.J. Sejnowski, H. Poizner, Non-Linear Dynamical Analysis of EEG Time Series Distinguishes Patients with Parkinson's Disease from Healthy Individuals, *Front. Neurol.* 4 (2013). <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00200>.
- [48] K.L. Chou, M. Stacy, T. Simuni, J. Miyasaki, W.H. Oertel, K. Sethi, et al., The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years?, *Parkinsonism Relat. Disord.* 51 (2018) 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.001>.
- [49] A.M. Miller, S. Miocinovic, N.C. Swann, S.S. Rajagopalan, D.M. Darevsky, R. Gilron, et al., Effect of levodopa on electroencephalographic biomarkers of the parkinsonian state, *J. Neurophysiol.* 122 (2019) 290–299. <https://doi.org/10.1152/jn.00141.2019>.
- [50] E. Heinrichs-Graham, T.W. Wilson, P.M. Santamaria, S.K. Heithoff, D. Torres-Rusotto, J.A.L. Hutter-Saunders, et al., Neuromagnetic Evidence of Abnormal Movement-Related Beta Desynchronization in Parkinson's Disease, *Cereb. Cortex.* 24 (2014) 2669–2678. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht121>.
- [51] C. Moisello, D. Blanco, J. Lin, P. Panday, S.P. Kelly, A. Quartarone, et al., Practice changes beta power at rest and its modulation during movement in healthy subjects but not in patients with Parkinson's disease, *Brain Behav.* 5 (2015) e00374. <https://doi.org/10.1002/brb3.374>.
- [52] E.J. Müller, P.A. Robinson, Suppression of Parkinsonian Beta Oscillations by Deep Brain Stimulation: Determination of Effective Protocols, *Front. Comput. Neurosci.* 12 (2018). <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00098>.
- [53] A. Oswal, M. Beudel, L. Zrinzo, P. Limousin, M. Hariz, T. Foltynie, et al., Deep brain stimulation modulates synchrony within spatially and spectrally distinct resting state networks in Parkinson's disease, *Brain J. Neurol.* 139 (2016) 1482–1496. <https://doi.org/10.1093/brain/aww048>.

- [54] A.V. Tavakoli, K. Yun, Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Mechanisms and Protocols, *Front. Cell. Neurosci.* 11 (2017). <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00214>.
- [55] A.J. Woods, A. Antal, M. Bikson, P.S. Boggio, A.R. Brunoni, P. Celnik, et al., A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools, *Clin. Neurophysiol.* 127 (2016) 1031–1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>.
- [56] N. Bailey, K. Hoy, N. Rogasch, R. Thomson, S. McQueen, D. Elliot, et al., Differentiating responders and non-responders to rTMS treatment for depression after one week using resting EEG connectivity measures, *J. Affect. Disord.* 242 (2019) 68–79. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.058>.
- [57] P.F. Smith, Vestibular Functions and Parkinson’s Disease, *Front. Neurol.* 9 (2018). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01085>.
- [58] A.M. Lesenskyj, M.P. Samples, J.M. Farmer, C.R. Maxwell, Treating refractory depression in Parkinson’s disease: a meta-analysis of transcranial magnetic stimulation, *Transl. Neurodegener.* 7 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0113-0>.
- [59] C. Yang, Z. Guo, H. Peng, G. Xing, H. Chen, M.A. McClure, et al., Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson’s disease: A Meta-analysis, *Brain Behav.* 8 (2018) e01132. <https://doi.org/10.1002/brb3.1132>.
- [60] W.M. El-Shiekh, R.A. El-Kabbany, A.I. El-Emam, I.E. Al-Ahmar, M.A. Eltantawi, Effect of transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson disease, (2020) 7.
- [61] J. Ganguly, A. Murgai, S. Sharma, D. Aur, M. Jog, Non-invasive Transcranial Electrical Stimulation in Movement Disorders, *Front. Neurosci.* 14 (2020). <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00522>.
- [62] K.-H.S. Chen, R. Chen, Invasive and Noninvasive Brain Stimulation in Parkinson’s Disease: Clinical Effects and Future Perspectives, *Clin. Pharmacol. Ther.* 106 (2019) 763–775. <https://doi.org/10.1002/cpt.1542>.
- [63] A. Muñoz, A. Lopez-Lopez, C.M. Labandeira, J.L. Labandeira-Garcia, Interactions Between the Serotonergic and Other Neurotransmitter Systems in the Basal Ganglia: Role in Parkinson’s Disease and Adverse Effects of L-DOPA, *Front. Neuroanat.* 14 (2020). <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00026>.
- [64] H.K. Lee, S.J. Ahn, Y.M. Shin, N. Kang, J.H. Cauraugh, Does transcranial direct current stimulation improve functional locomotion in people with Parkinson’s disease?

- A systematic review and meta-analysis, *J. NeuroEngineering Rehabil.* 16 (2019) 84. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0562-4>.
- [65] M. Brys, M.D. Fox, S. Agarwal, M. Biagioni, G. Dacpano, P. Kumar, et al., Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease, *Neurology.* 87 (2016) 1907–1915. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003279>.
- [66] S. Lee, D.J. Kim, D. Svenkeson, G. Parras, M.M.K. Oishi, M.J. McKeown, Multifaceted effects of noisy galvanic vestibular stimulation on manual tracking behavior in Parkinson’s disease, *Front. Syst. Neurosci.* 9 (2015). <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00005>.
- [67] M. Khoshnam, D.M.C. Häner, E. Kuatsjah, X. Zhang, C. Menon, Effects of Galvanic Vestibular Stimulation on Upper and Lower Extremities Motor Symptoms in Parkinson’s Disease, *Front. Neurosci.* 12 (2018). <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00633>.
- [68] A.A. Bukowska, P. Kręzałek, E. Mirek, P. Bujas, A. Marchewka, Neurologic Music Therapy Training for Mobility and Stability Rehabilitation with Parkinson’s Disease – A Pilot Study, *Front. Hum. Neurosci.* 9 (2016). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00710>.
- [69] P. Arias, J. Cudeiro, Effect of Rhythmic Auditory Stimulation on Gait in Parkinsonian Patients with and without Freezing of Gait, *PLOS ONE.* 5 (2010) e9675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009675>.
- [70] X. Gao, H. Cao, D. Ming, H. Qi, X. Wang, X. Wang, R. Chen, et al., Analysis of EEG activity in response to binaural beats with different frequencies, *Int. J. Psychophysiol.* 94 (2014) 399–406. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.10.010>.
- [71] M. Garcia-Argibay, M.A. Santed, J.M. Reales, Efficacy of binaural auditory beats in cognition, anxiety, and pain perception: a meta-analysis, *Psychol. Res.* 83 (2019) 357–372. <https://doi.org/10.1007/s00426-018-1066-8>.

**CAPÍTULO III**  
**MICROESTADOS DO EEG E CORRELATOS CLÍNICOS EM INDIVÍDUOS COM**  
**DOENÇA DE PARKINSON**  
(Modelo de artigo)

Thaís Dias de Carvalho Costa <sup>a,b</sup>, Daniel Gomes da Silva Machado <sup>c</sup>, Suellen Marinho Andrade <sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup>*Laboratório de Estudos em Envelhecimento e Neurociências, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*

<sup>b</sup>*Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*

<sup>c</sup>*Departamento de Educação Física, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil*

**RESUMO**

*Objetivos:* Comparar os microestados do eletroencefalograma (EEG-MS) em indivíduos com a doença de Parkinson (DP) e controles saudáveis e avaliar as possíveis correlações com os aspectos motores e não motores da DP. *Métodos:* Estudo transversal, correlacional e exploratório composto por um grupo DP (n=10) e um grupo controle (n=10) pareados por idade e sexo. O EEG foi avaliado utilizando 32 canais na condição de olhos abertos e olhos fechados. Os quatro EEG-MS clássicos (A,B,C,D) foram avaliados em ambos os grupos. O grupo DP foi avaliado quanto aos aspectos motores [UPDRS II e III, timed up and go (TUG) simples e com tarefa cognitiva, equilíbrio], e não-motores da DP [Mini-mental (MEEM), fluênciça verbal, ansiedade e depressão (HADS), qualidade de vida (PDQ-39)]. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar os grupos e o coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para testar a associação entre a cobertura dos microestados e características clínicas da doença. *Resultados:* O grupo DP apresentou menor duração do microestado C na condição de olho fechado comparado ao grupo controle. Encontramos correlações significativas ( $R= 0,64-0,82$ ) entre a cobertura dos microestados B, C e D com aspectos não motores da doença (MEEM, fluênciça verbal, PDQ-39, dose de levodopa). *Conclusão:* Nossos resultados sugerem que indivíduos com DP apresentam alterações do EEG-MS C, o que possivelmente está associado a um comprometimento cognitivo na DP. Estudos futuros devem investigar transversal e longitudinalmente as associações dos EEG-MS

com aspectos motores e não motores da DP para verificar se estes podem ser utilizados como biomarcadores da DP.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; eletroencefalografia; microestados; biomarcadores; neurofisiologia.

## ABSTRACT

*Objectives:* To compare electroencephalogram microstates (EEG-MS) in individuals with Parkinson's disease (PD) and healthy controls and to assess possible correlations with motor and non-motor aspects of PD. *Methods:* Cross-sectional, correlational and exploratory study consisting of a PD group (n=10) and a control group (n=10) matched for age and sex. The EEG was evaluated using 32 channels in the condition of eyes open and eyes closed. The four classic EEG-MS (A,B,C,D) were evaluated in both groups. The PD group was evaluated for motor [UPDRS II and III, timed up and go (TUG) simple and with cognitive task, balance], and non-motor aspects of PD [Mini-mental (MMSE), verbal fluency, anxiety and depression (HADS), quality of life (PDQ-39)]. The Mann-Whitney test was used to compare groups and the Spearman correlation coefficient was used to test the association between microstate coverage and clinical characteristics of the disease. *Results:* The PD group had a shorter duration of microstate C in the closed-eye condition compared to the control group. We found significant correlations ( $R=0.64-0.82$ ) between coverage of microstates B, C and D with non-motor aspects of the disease (MMSE, verbal fluency, PDQ-39, levodopa dose). *Conclusion:* Our results suggest that individuals with PD have alterations in the EEG-MS C, which is possibly associated with a cognitive impairment in PD. Future studies should investigate cross-sectionally and longitudinally the associations of EEG-MS with motor and non-motor aspects of PD to verify whether they can be used as PD biomarkers.

**Keywords:** Parkinson's disease; electroencephalography; microstates; biomarkers; neurophysiology.

## INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma condição clínica complexa, que afeta vários domínios relacionados a aspectos motores, cognitivos e funcionais, comumente agravados em indivíduos nos estágios crônicos da doença [52]. No entanto, o manejo precoce tem se mostrado eficaz para melhora dos prejuízos motores e não motores e redução das sequelas em longo prazo [18,35]. Neste sentido, estudos clínicos têm sido desenvolvidos com o objetivo de definir possíveis biomarcadores para detectar indivíduos com maior risco de prejuízo ou que possam ser respondedores ao tratamento [32,33,46]. Um método que tem sido amplamente empregado nas pesquisas envolvendo indivíduos com DP é a eletroencefalografia [12,14,50,60]. Trata-se de uma ferramenta de baixo custo, fácil de implementar e que permite avaliar a atividade elétrica cerebral com alta resolução temporal possibilitando caracterizar a dinâmica das redes cerebrais [2,55]. O estudo dessa dinâmica é relevante no escopo clínico de indivíduos com PD, uma vez que temos evidências de alterações nas propriedades de redes cerebrais em indivíduos afetados pela doença [1,28,30,39].

Uma ferramenta promissora para estudar a dinâmica temporal das redes em repouso são os microestados de EEG (EEG-MS). Os EEG-MS são um método de análise do EEG definidos por "estados" do sinal em múltiplos canais que evoluem ao longo do tempo por topografias espaciais de potenciais elétricos que permanecem estáveis por um período de 60 a 120 ms até mudarem rapidamente para outra topografia diferente [24,29,37,59]. Estudos mostraram que os EEG-MS estão associados às resting-state networks (RSN) medidas pela functional magnetic resonance imaging (fMRI) [3,62], consequentemente, essa análise tem sido cada vez mais utilizada para investigar as propriedades espaciais e temporais de RSNs e para estudar a dinâmica da atividade cerebral contínua na saúde e na doença [37]. Dessa forma, os EEG-MS foram estudados como potenciais biomarcadores em doenças neuropsiquiátricas sendo capazes de se relacionarem ao estágio de comprometimento cognitivo na doença de Alzheimer (DA) e prever a progressão do comprometimento cognitivo leve para DA [53,56]; de se relacionarem às alucinações auditivas em indivíduos com esquizofrenia e diferenciá-los de controles saudáveis [25,54]; de diferenciar indivíduos com fibromialgia de controles saudáveis [15]; de se relacionar com uma recuperação mais eficaz em indivíduos com AVC agudo destacando sua relevância prognóstica [64]; de predizer evolução do quadro clínico da esclerose múltipla remitente recorrente [17].

Com relação à DP, Serrano et al. [49] verificaram que os EEG-MS diferenciaram indivíduos com DP no estado *Off* da medicação de controles saudáveis devido a ausência do EEG-MS D e presença do EEG-MS E nos indivíduos, mas após a ingestão da medicação

dopaminérgica os EEG-MS dos indivíduos com DP não foram diferentes dos controles saudáveis. Esses achados indicaram que os EEG-MS podem ser sensíveis a alterações no status de medicação, por exemplo. Pal et al. [42] compararam grupos de indivíduos com DP com e sem demência com controles saudáveis e apontaram o EEG-MS D em associação a fontes corticais específicas (pré-cúneus, cúneus e lobo parietal superior) como potencial biomarcador do declínio cognitivo. Outro estudo avaliou indivíduos com DP sem efeito da medicação com um grupo de indivíduos saudáveis e encontraram mudanças nas características temporais dos microestados associadas a um teste de função motora (Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson versão revisada pela *Movement Disorders Society* parte III – MDS-UPDRS III) e um teste de função cognitiva (Avaliação Cognitiva de Montreal – MoCA) [5]. Embora esses estudos tenham apresentados resultados promissores, ainda não há informações se os EEG-MS são associados aos variados aspectos motores e não motores na DP. Tal informação é essencial para caracterizá-lo como biomarcador com importância clínica bem definida. Além disso, os estudos variaram na coleta do EEG que aconteceu apenas na condição de olho fechado [5,42] ou de olho aberto [49], fator que pode influenciar a características dos microestados [47].

Portanto, o presente estudo teve como objetivo investigar a dinâmica dos EEG-MS microestado no que diz respeito a sua adequação como biomarcador da PD. Adicionalmente, analisamos as correlações entre os parâmetros dos microestados e variáveis clínicas, envolvendo aspectos motores e não motores afetados pela doença. Com base em estudos anteriores que relataram alterações de microestados em indivíduos com doenças neurológicas [17,53,56,64], esperamos encontrar diferenças dos microestados entre os grupos de indivíduos com PD e controles saudáveis, mostrando assim o potencial uso de microestados de EEG como biomarcador durante a prática clínica.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Estudo observacional, transversal, descritivo e comparativo, realizado com um grupo de indivíduos com DP (grupo DP) e um grupo de controles saudáveis (grupo controle). O estudo foi desenvolvido em três sessões. Na primeira sessão, foram avaliados aspectos não motores da DP (função cognitiva, fluência verbal, ansiedade e depressão, qualidade de vida), na segunda sessão foram avaliados os aspectos motores (experiências motoras da vida diária e função motora, timed up and go simples e com tarefa cognitiva, equilíbrio) da DP e na

terceira sessão foi realizada a aquisição do EEG. Os indivíduos do grupo controle realizaram apenas a avaliação do EEG. A investigação foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (número do parecer: 3.853.677; CAAE: 18891819.9.0000.5188). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## **Participantes**

A amostra foi composta por 10 indivíduos com DP e 10 controles saudáveis, selecionados por conveniência. Os indivíduos com DP foram recrutados por meio de convites pessoais entre os indivíduos admitidos no ambulatório de neurologia de um hospital universitário e de uma clínica escola de fisioterapia. Os critérios de inclusão foram: (a) ter idade entre 40-75 anos, independente do sexo; (b) ter diagnóstico exclusivo de DP idiopática, emitido por um neurologista especialista em desordens do movimento; (c) apresentar estadiamento da doença entre I e III, segundo a escala Hoehn e Yahr modificada, (d) Miniexame do Estado Mental (MEEM) >24 ou >18 no caso de participantes com baixa escolaridade [9]. O critério de exclusão foi ter se submetido à intervenção cirúrgica prévia para DP (implantação de DBS). Foram recrutados para o grupo controle, indivíduos pareados por sexo e idade, sem histórico de doenças neurológicas ou psiquiátricas.

## **Desfechos clínicos**

Os participantes do grupo DP foram avaliados quanto aos desfechos clínicos no estado *On* da medicação após cerca de 60 minutos da hora de administração da medicação antiparkinsoniana. Duas sessões, uma com avaliação não motora e outra com avaliação motora, foram realizadas em dias alternados com duração de aproximadamente 60 minutos cada. A avaliação não motora incluiu os seguintes instrumentos de avaliação: a) Miniexame de estado mental (MEEM) [9], para avaliar função cognitiva; b) Teste de fluência verbal fonêmica FAS [22]; c) Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) [45], para avaliar transtornos de humor; d) Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ39) [36], para avaliar qualidade de vida.

Os instrumentos da avaliação motora foram os seguintes: a) Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson versão revisada pela *Movement Disorders Society* - parte II e III para avaliar experiências motoras da vida diária e função motora, respectivamente [13], sendo considerada a soma das pontuações de ambas as partes da escala (MDS-UPDRS II + III); b) Timed Up and Go: em condição de tarefa simples (TUG-S) e de tarefa dupla, ao

realizar simultaneamente a uma atividade cognitiva de subtração mental (TUG-C) [51]; Mini-Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest) para avaliar o equilíbrio estático e dinâmico [10].

## Aquisição do EEG

A atividade elétrica cerebral foi adquirida utilizando um aparelho de EEG (*actiCHamp*, Brain Vision, Herrsching, Alemanha) com 32 eletrodos ativos de Ag/AgCl que foram fixados de acordo com o Sistema Internacional 10-20, por meio de uma touca ajustável (Easy-cap, Herrsching, Alemanha). A coleta foi realizada no estado de repouso, em silêncio, na condição de olhos abertos e olhos fechados, durante cinco minutos cada. Foi utilizada uma taxa de amostragem de 500 Hz, e a impedância mantida  $< 10\text{k}\Omega$ , utilizando o eletrodo Fpz como o terra e a média de todos os canais como referência. A coleta foi realizada no grupo DP em um dia diferente dos dias que foram realizadas as avaliações clínicas, no estado *On* da medicação, após cerca de 60 minutos da hora de administração da medicação dopaminérgica.

## Análise de microestados

O processamento dos dados do EEG foi realizado no software Brain Vision Analyzer 2.2.0 (Brain Products, Munchen, Alemanha) de acordo com as seguintes etapas e parâmetros: (1) redução da taxa de amostragem para 256 Hz; (2) filtragem com passa alta de 2 Hz e passa baixa 20 Hz; (3) inspeção e exclusão dos artefatos; (4) correção de movimento ocular utilizando a análise de componentes independentes; (5) segmentação em trechos de dois segundos de duração com sobreposição de 10%.

A análise dos EEG-MS foi realizada por meio de uma dll desenvolvida pelo professor Thomas Koenig implementada no software Brain Vision Analyzer [26,37]. Os dados foram submetidos aos seguintes processamentos: (1) determinação da potência global (*global field power*, GFP); (2) clusterização utilizando k-médias dos mapas topográficos dos picos do GFP; (3) determinação do número ótimo de mapas topográficos utilizando um critério pré-determinado dos quatro mapas “clássicos” (A, B, C e D); (4) aplicação dos mapas topográficos definidos ao sinal do EEG por meio de correlação espacial; (5) classificação do dado contínuo do EEG de acordo com o mapa topográfico com o qual determinado trecho apresenta maior correlação. Para cada um dos quatro mapas topográficos foram calculados e extraídos os seguintes parâmetros temporais: variância global explicada, cobertura (percentual do tempo total de registro em que o microestado é dominante), a

ocorrência (número médio de vezes por segundo que o microestado se torna dominante durante o período de registro), e a duração (tempo médio que um microestado permanece estável em milissegundos). Esses dados foram utilizados como medidas de desfecho para as análises [24,37].

### Análise estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade quanto à distribuição dos dados. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade quanto à distribuição dos dados. O teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparar o sexo e o teste de Mann-Whitney para comparar a idade entre os grupos. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar os parâmetros dos microestados entre o grupo DP e controle na condição de olho aberto e olho fechado. Os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (IIQ). O tamanho de efeito foi calculado como a divisão de z pela raiz quadrada de N ( $r = z / \sqrt{N}$ ), sendo o valor z obtido ao realizar o teste de Mann Whitney e N é o tamanho da amostra do estudo [11,21]. O tamanho de efeito (ES) foi interpretado como sendo pequeno se r for de 0,10 – 0,29, médio se for de 0,30 – 0,49 e grande se  $r \geq 0,50$  [6]. Além disso, para as correlações entre os microestados e dados clínicos (dose diária equivalente de levodopa, escala de Hoehn & Yahr modificada) bem como os desfechos clínicos avaliados, foi utilizada a correlação de Spearman e a significância estatística definida com  $p < 0,05$ . Essa análise de correlações foi realizada apenas com a cobertura dos EEG-MS A, B, C e D na condição de olho aberto e olho fechado devido à alta correlação verificada entre os diferentes parâmetros dos microestados.

## RESULTADOS

O grupo DP foi composto por 10 participantes, sendo 6 homens, idade média de  $58,5 \pm 6,0$  anos, duração da doença de  $6,35 \pm 3,3$  anos, dose diária equivalente de levodopa de  $598,6 \pm 379,5$  mg/dia, estadiamento de  $2,2 \pm 0,4$  na Hoehn e Yahr modificada. O grupo controle foi composto por 10 indivíduos saudáveis pareados por sexo (4 homens; teste qui-quadrado de Pearson,  $p = 0,371$ ) e idade ( $53,2 \pm 7,3$  anos; teste de Mann Whitney;  $p = 0,081$ ). A descrição mais detalhada dos participantes do grupo DP e grupo controle é apresentada na Tabela 1.

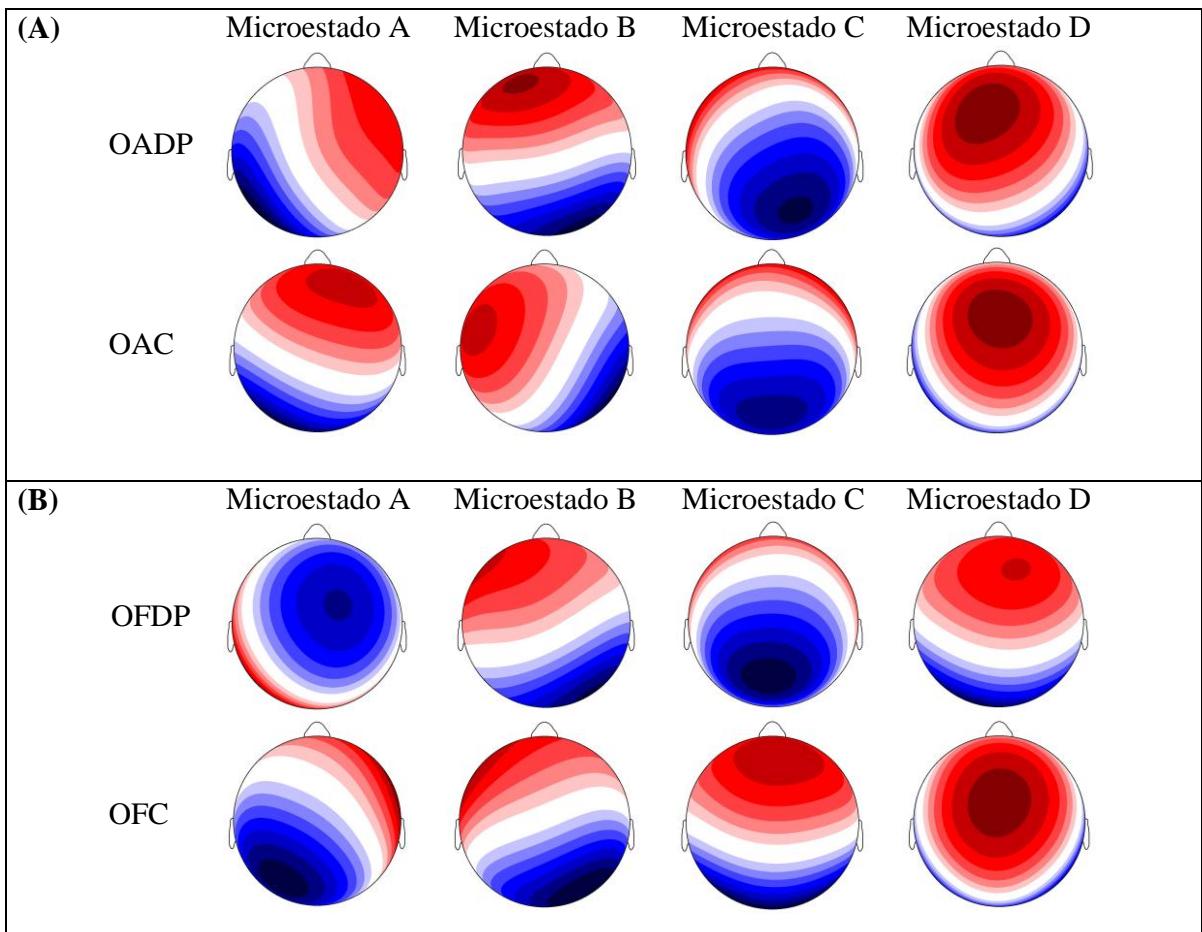
**Tabela 1.** Descrição dos participantes incluídos no estudo.

	Grupo DP				Grupo Controle			
	Sexo	Idade (anos)	Duração da doença (anos)	DDEL (mg/dia)	H&Y	Sexo	Idade (anos)	
1	Feminino	50	10,0	0	2,5	1	Feminino	57
2	Masculino	49	3,0	1475	2	2	Feminino	65
3	Masculino	60	9,0	400	2	3	Feminino	48
4	Masculino	66	4,0	550	2,5	4	Feminino	62
5	Feminino	54	2,5	338	1,5	5	Masculino	57
6	Masculino	60	9,0	599	2	6	Masculino	56
7	Masculino	60	6,0	450	3	7	Masculino	46
8	Masculino	66	11,0	600	2	8	Feminino	51
9	Feminino	63	7,0	825	2,5	9	Masculino	45
10	Feminino	57	2,0	150	2	10	Feminino	45

**Nota.** DDEL: dose diária equivalente de levodopa; H&Y: escala de Hoehn e Yahr modificada.

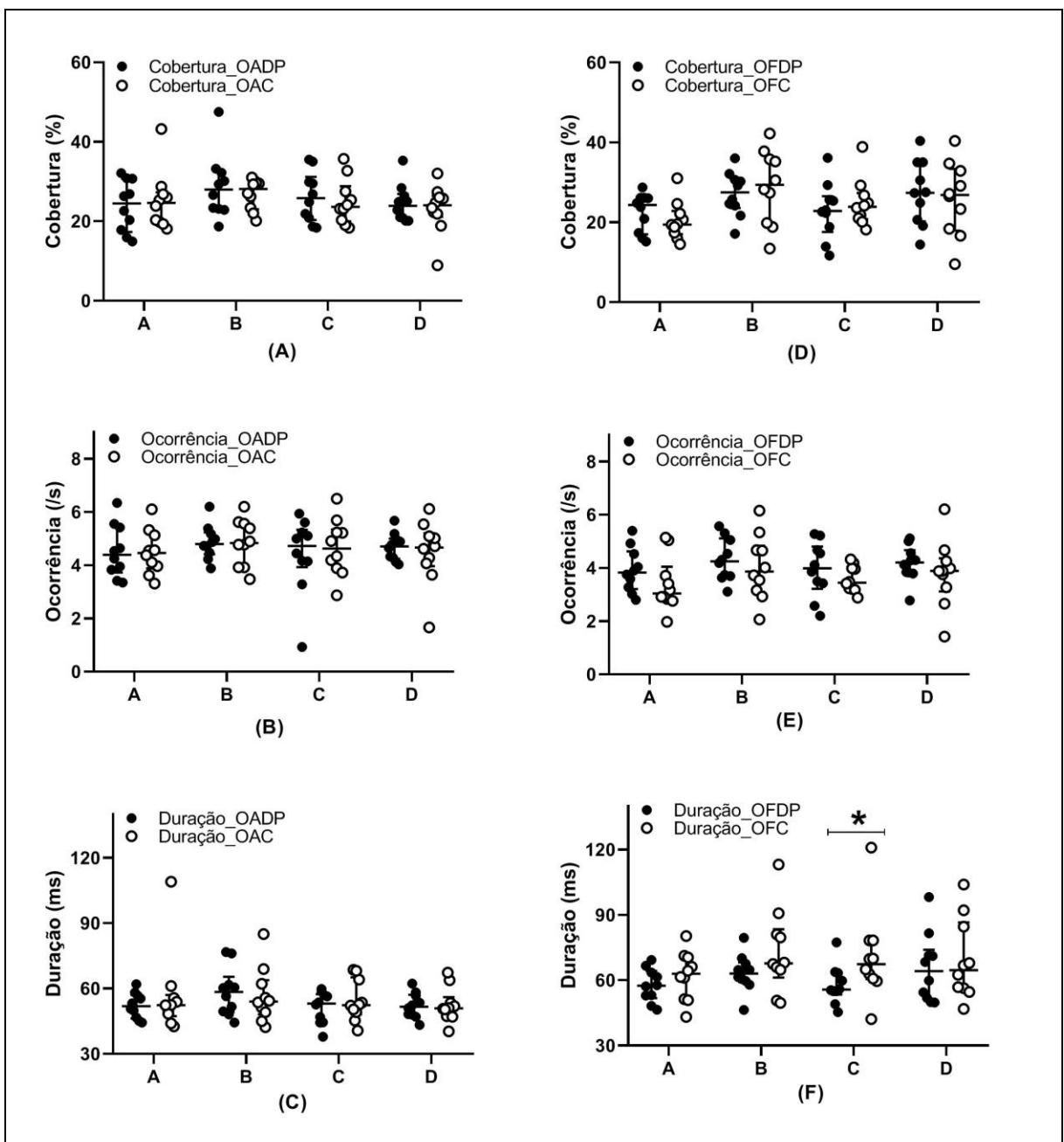
### Análise de microestados

As topografias dos microestados dos grupos DP e controles na condição de olho aberto e fechado estão representadas na Figura 1. Não houve diferença para a variância global explicada pelos EEG-MS entre indivíduos com DP e controles na condição de olho aberto [53,21% (IIQ 49,08% – 58,30%) vs. 57,09% (IIQ 52,50% – 64,36%); U= 35,0; p= 0,257] nem para a condição de olho fechado [60,46% (IIQ 52,01% – 68,71%) vs. 67,58% (IIQ 62,55% – 70,83%); U= 30,0; p= 0,130].



**Figura 1.** Topografias dos quatro microestados “clássicos” dos grupos de indivíduos com doença de Parkinson e controle em (A) na condição de olho aberto (OADP e OAC) e em (B) na condição de olho fechado (OFDP e OFC).

Com relação à análise dos EEG-MS, o grupo DP apresentou uma menor duração do EEG-MS C com os olhos fechados comparado ao grupo controle, com tamanho de efeito de grande magnitude ( $ES(r) = -0,64$ ) (Figura 2F, Tabela 2).



**Figura 2.** Gráficos de comparação das medianas de cobertura, ocorrência e duração dos microestados, respectivamente designados por A, B e C para a condição de olho aberto e D, E e F para a condição de olho fechado.

**Tabela 2.** Valores dos parâmetros dos microestados e comparação entre os grupos.

	OADP		OAC		U de Mann-Whitney (valor <i>p</i> )		OFDP		OFC		U de Mann-Whitney (valor <i>p</i> )	
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	OADP x OAHC	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	OFDP x OFHC		
<b>Cobertura (%)</b>												
A	24,45	(17,32 – 30,72)	24,60	(19,75 – 27,27)	49,5 (0,970)	24,30	(16,97 – 26,10)	19,45	(17,02 – 22,80)	35,0 (0,257)		
B	27,95	(23,05 – 32,45)	28,15	(23,05 – 29,72)	45,5 (0,733)	27,45	(23,57 – 30,97)	29,35	(19,55 – 36,30)	43,0 (0,597)		
C	23,35	(18,62 – 29,60)	23,65	(19,97 – 28,80)	45,5 (0,732)	22,80	(17,57 – 26,52)	23,90	(20,77 – 27,32)	45,0 (0,705)		
D	23,85	(20,62 – 26,90)	24,05	(21,15 – 26,35)	49,0 (0,940)	27,40	(20,22 – 35,00)	26,80	(17,95 – 33,35)	42,5 (0,570)		
<b>Ocorrência (/s)</b>												
A	4,39	(3,72 – 5,45)	4,46	(3,88 – 5,17)	50,0 (1,000)	3,82	(3,20 – 4,62)	3,04	(2,82 – 4,05)	30,0 (0,131)		
B	4,79	(4,41 – 5,23)	4,83	(3,92 – 5,57)	45,0 (0,705)	4,25	(3,68 – 5,11)	3,87	(3,10 – 4,84)	42,0 (0,545)		
C	4,72	(3,93 – 5,33)	4,62	(3,84 – 5,35)	49,0 (0,940)	3,98	(3,21 – 4,80)	3,44	(3,20 – 4,04)	35,0 (0,257)		
D	4,70	(4,24 – 5,00)	4,66	(3,96 – 5,20)	48,0 (0,880)	4,20	(3,82 – 4,67)	3,88	(3,12 – 4,36)	37,0 (0,326)		
<b>Duração (ms)</b>												
A	51,87	(46,22 – 56,97)	52,35	(47,29 – 56,97)	49,0 (0,940)	57,44	(51,77 – 64,28)	62,93	(51,17 – 70,64)	38,0 (0,364)		
B	58,32	(49,15 – 65,30)	53,95	(48,07 – 63,79)	44,0 (0,650)	63,03	(59,18 – 68,15)	67,74	(61,23 – 83,42)	30,0 (0,131)		
C	53,09	(44,43 – 57,33)	52,35	(48,13 – 65,10)	45,0 (0,705)	55,68	(53,46 – 63,44)	67,36	(60,49 – 78,23)	23,0 (0,041)*		
D	51,58	(47,76 – 57,07)	50,85	(47,17 – 55,97)	47,0 (0,821)	64,11	(51,40 – 73,96)	64,62	(55,89 – 86,50)	45,0 (0,705)		

**Nota.** OADP: grupo DP na condição de olho aberto; OFDP: grupo DP na condição de olho fechado; OAC: grupo controle na condição de olho aberto; OFC: grupo controle na condição de olho fechado; IIQ: Intervalo interquartil. \*p < 0,05.

## Correlações clínicas

A cobertura do microestado C se correlacionou negativamente com o MEEM e positivamente com o PDQ-39 na condição de olho aberto (Tabela 3), e negativamente com o MEEM e a fluência verbal na condição de olho fechado (Tabela 4). A cobertura do microestado D se correlacionou negativamente com o PDQ-39 com os olhos abertos (Tabela 3) e positivamente com o MEEM e fluência verbal com os olhos fechados (Tabela 4). Além disso, a cobertura do microestado B se correlacionou negativamente com a dose diária equivalente de levodopa (DDEL) na condição de olho fechado (Tabela 4). Não foi observada nenhuma correlação dos microestados com aspectos motores da DP (Tabela 3 e 4).

**Tabela 3.** Correlações dos microestados do grupo com doença de Parkinson na condição de olho aberto com dados/desfechos clínicos.

Dado/Desfecho clínico	Cobertura do Microestado			
	A	B	C	D
	R (valor <i>p</i> )	R (valor <i>p</i> )	R (valor <i>p</i> )	R (valor <i>p</i> )
H&Y	-0,544 (0,104)	0,400 (0,252)	-0,164 (0,651)	0,388 (0,268)
DDEL	-0,383 (0,308)	0,267 (0,488)	0,283 (0,460)	-0,477 (0,194)
MEEM	0,465 (0,175)	0,597 (0,069)	-0,806 (0,005)*	-0,105 (0,772)
Fluência verbal	-0,200 (0,580)	0,709 (0,022)*	-0,055 (0,881)	-0,353 (0,318)
HADS	-0,055 (0,880)	-0,227 (0,528)	0,460 (0,181)	-0,511 (0,131)
PDQ-39	0,055 (0,881)	-0,321 (0,365)	0,636 (0,048)*	-0,815 (0,004)*
MDS-UPDRS II + III	-0,236 (0,511)	0,539 (0,108)	-0,030 (0,934)	-0,304 (0,393)
TUG-S	-0,127 (0,726)	-0,273 (0,446)	0,127 (0,726)	0,128 (0,725)
TUG-C	-0,164 (0,651)	0,018 (0,960)	-0,103 (0,777)	-0,140 (0,700)
Mini-BESTest	0,543 (0,105)	-0,049 (0,894)	-0,128 (0,724)	-0,495 (0,145)

**Nota.** R: correlação de Spearman; H&Y: escala de Hoehn e Yahr modificada; DDEL: dose diária equivalente de levodopa; MEEM: Mini-exame de estado mental; HADS: *Hospital Anxiety & Depression Scale*; PDQ39: *Parkinson Disease Questionnaire-39*; MDS-UPDRS II + III: *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – soma da pontuação da

parte II e III; TUG-S: *Timed Up and Go* – Simples; TUG-C: *Timed Up and Go* – Cognitivo; Mini-BESTest: *Mini-Balance Evaluation Systems Test*. \* $p < 0,05$

**Tabela 4.** Correlações dos microestados do grupo com Doença de Parkinson na condição de olho fechado com dados/desfechos clínicos.

Dado/Desfecho clínico	Cobertura do Microestado			
	A	B	C	D
	R (valor $p$ )	R (valor $p$ )	R (valor $p$ )	R (valor $p$ )
H&Y	-0,158 (0,663)	0,072 (0,843)	0,059 (0,871)	-0,007 (0,986)
DDEL	0,586 (0,097)	-0,683 (0,042)*	0,167 (0,668)	-0,109 (0,781)
MEEM	-0,329 (0,354)	0,190 (0,599)	-0,780 (0,008)*	0,717 (0,020)*
Fluência verbal	-0,055 (0,881)	-0,261 (0,467)	-0,685 (0,029)*	0,705 (0,023)*
HADS	0,548 (0,101)	-0,301 (0,399)	0,104 (0,774)	-0,142 (0,697)
PDQ-39	0,383 (0,275)	-0,152 (0,676)	0,285 (0,425)	-0,267 (0,455)
MDS-UPDRS II + III	-0,018 (0,960)	0,236 (0,511)	-0,564 (0,090)	0,444 (0,199)
TUG-S	0,182 (0,614)	0,382 (0,276)	0,345 (0,328)	-0,498 (0,143)
TUG-C	0,201 (0,578)	0,212 (0,556)	0,188 (0,603)	-0,383 (0,275)
Mini-BESTest	-0,101 (0,781)	-0,384 (0,273)	-0,091 (0,802)	0,373 (0,288)

**Nota.** R: correlação de Spearman; H&Y: escala de Hoehn e Yahr modificada; DDEL: dose diária equivalente de levodopa; MEEM: Mini-exame de estado mental; HADS: *Hospital Anxiety & Depression Scale*; PDQ39: *Parkinson Disease Questionnaire-39*; MDS-UPDRS II + III: *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – soma da pontuação da parte II e III; TUG-S: *Timed Up and Go* – Simples; TUG-C: *Timed Up and Go* – Cognitivo; Mini-BESTest: *Mini-Balance Evaluation Systems Test*. \* $p < 0,05$

## DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi investigar EEG-MS em estados de repouso como biomarcador para DP. Adicionalmente, analisamos as possíveis correlações clínicas entre os parâmetros dos microestados e os aspectos clínicos da doença. Em particular, as quatro topografias clássicas de

microestados foram similares entre os grupos de indivíduos com DP e controle saudáveis. Contudo, observamos que os indivíduos com DP apresentaram menor duração do EEG-MS C na condição de olho fechado. Além disso, correlações significativas foram encontradas entre aspectos não motores e a cobertura dos EEG-MS B, C e D

A similaridade nas quatro topografias clássicas de microestados encontrada entre os grupos está de acordo com achados semelhantes relatados por Serrano et al. [49] que também encontraram os mesmos tipos de microestados entre indivíduos com DP após a ingestão da levodopa em relação aos controles saudáveis.

Uma menor duração do EEG-MS C foi observada no grupo DP comparado ao grupo controle na condição de olho fechado, mas não na de olho aberto, e de fato, tem sido observado que as análises de microestados diferem quando a entrada visual está presente ou ausente [47,63]. Além disso, em estudos envolvendo indivíduos com DP, também não foi encontrada diferença na duração do EEG-MS C no único estudo que avaliou na condição de olho aberto, mas sim, maior ocorrência do EEG-MS A, C e D bem como maior cobertura de D em indivíduos após 1 hora de ingestão da levodopa comparados aos saudáveis, supondo que o EEG-MS D reflete o aumento agudo da atividade dopaminérgica no cérebro [49]. Enquanto que na condição de olho fechado, outros estudos também mostraram menores valores de parâmetros como cobertura e ocorrência do EEG-MS C em indivíduos com DP em *Off* da medicação [5] e menor ocorrência em indivíduos com DP sem demência em *On* da medicação [42] comparados aos saudáveis. Então, supomos que o EEG-MS C pode apresentar alterações na DP que podem persistir sob efeito da medicação antiparkisoniana, mas isso foi verificado apenas com os olhos fechados. Adicionalmente, embora pesquisadores tenham observado que existe uma relação entre o envelhecimento e diminuição do EEG-MS C [58,63], os grupos do nosso estudo não apresentaram diferenças de idade, o que sugere uma possível influência de fatores relacionados às alterações derivadas da DP e a apresentação dos microestados.

Uma possível explicação aos nossos achados é que o EEG-MS C foi associado às redes neurais funcionais ativas no estado de repouso identificadas pela fMRI. Acredita-se que o EEG-MS C esteja associado a default mode network (DMN) [37,47]. Na demência fronto-temporal, a duração do EEG-MS C foi diminuída em comparação a idosos saudáveis [41], e foram relatadas anormalidades na conectividade dentro da DMN nessa demência [7,8]. Além disso, é bem definido que a conectividade da DMN está alterada na doença de Alzheimer [19], e uma coorte

mostrou menor cobertura e ocorrência do EEG-MS C em estágio mais grave de comprometimento cognitivo nesses indivíduos [53]. Portanto, esses achados apoiam a ideia de que uma menor duração do EEG-MS C que encontramos no grupo DP pode estar associada a disfunções na DMN, sinalizando declínio cognitivo. Isso porque estudos que utilizaram a fMRI demonstraram que a DMN pode apresentar alterações em indivíduos com DP [4,16,20] correlacionadas com aspectos da memória e testes de desempenho visuoespacial [34,57].

Quanto às correlações clínicas com os microestados, foram observadas correlações da cobertura do EEG-MS C na condição de olho aberto e fechado com aspectos não motores da DP. Como mencionamos anteriormente, o EEG-MS C está associado à DMN, que está ativa em repouso, é normalmente aumentada durante tarefas que envolvem processamento emocional, pensamento autorreferencial, memória autobiográfica, e é atenuada durante tarefas que requerem atenção orientada externamente [44,61]. Observamos em nosso estudo uma correlação positiva da cobertura do EEG-MS C com a PDQ39 que requer autopercepção e autoreconhecimento, e uma menor qualidade de vida na DP foi associada a prejuízos em redes relacionadas à DMN em estudo recente [40]. Além disso, encontramos uma correlação negativa da cobertura do EEG-MS C com o desempenho no MEEM e teste de fluência verbal que são tarefas que requerem uma atenção externa ao indivíduo, e de modo similar, outros estudos observaram correlação negativa do EEG-MS C com a inteligência fluida [31] e com a tarefa de subtração em série [47], que inclusive constitui parte do MEEM.

O EEG-MS D se correlacionou negativamente com a PDQ-39 na condição de olho aberto, e positivamente com o MEEM e fluência verbal na de olho fechado. Similarmente, outro estudo mostrou que durante uma tarefa de subtração em série, os parâmetros do EEG-MS D aumentaram enquanto os do EEG-MS C diminuíram, comparada ao repouso, isto é, modificaram em direções opostas [47]. Isso faz sentido se considerarmos que o EEG-MS D está relacionado à rede de atenção dorsal [3,37], que está ativa em tarefas direcionadas a um objetivo e apresenta correlação negativa com a DMN [48]. Então, nosso achado indica uma sincronia na dinâmica das redes funcionais associadas aos EEG-MS C e D. Ademais, na DP, acredita-se que alterações topográficas do EEG-MS D estão associadas ao déficit dopaminérgico [5]. Interessantemente, no estudo de Serrano et al. [49] só foi identificado o EEG-MS D em indivíduos com DP após a ingestão de levodopa. Portanto, o EEG-MS D parece estar relacionado à ação dopaminérgica, e assim como o EEG-MS C, relaciona-se possivelmente com a função cognitiva na DP.

Dessa forma, o indivíduo com melhor função cognitiva associada ao aumento do EEG-MS D como proposto pelos nossos resultados, tende a avaliar melhor sua qualidade de vida representada, nesse caso, por uma menor pontuação na PDQ-39. Ressaltamos que indivíduos com DP com comprometimento cognitivo leve foi associado a pior qualidade de vida ao longo de três anos de acompanhamento e foi maior ainda naqueles que desenvolveram demência [27]. Assim, é importante correlacionar os potenciais biomarcadores neurofisiológicos a função cognitiva bem como a outros aspectos não motores da DP.

A cobertura do EEG-MS B se correlacionou positivamente com a fluência verbal na condição de olho aberto e um estudo mostrou cobertura, ocorrência e duração aumentadas do microestado B durante uma tarefa de verbalização [38]. Entretanto, em outro estudo, a duração do EEG-MS B foi correlacionada negativamente com o desempenho cognitivo na MoCA com indivíduos com DP em *Off* da medicação [5]. Então, uma provável relação do EEG-MS B com a fluência verbal como parte da função cognitiva na DP precisa ser melhor esclarecida. Além disso, a cobertura do EEG-MS B também apresentou correlação negativa com a DDEL na condição de olho fechado. Devido a uma possível associação de uma alta DDEL com complicações motoras e não motoras na DP [23], supomos que uma maior cobertura do EEG-MS B pode indicar menor comprometimento da DP.

No presente estudo não foi encontrada correlação dos microestados com os aspectos motores da DP, diferentemente de Chu et al. [5] que observaram uma correlação negativa da MDS-UPDRS III com a ocorrência do EEG-MS A. Porém, os indivíduos foram avaliados no estado *Off* da medicação, enquanto no presente estudo foram avaliados em *On* da medicação. Além disso, utilizamos a classificação dos microestados dependente da potência da frequência de alfa [29], no entanto, um estudo conseguiu mostrar correlações dos microestados com o comportamento motor ao focar suas análises na potência da frequência de beta [35].

A principal limitação do atual estudo consiste no pequeno tamanho da amostra, o que pode limitar o poder estatístico. Entretanto, mesmo com um número amostral relativamente baixo ainda fomos capazes de detectar diferença entre o grupo DP e controles saudáveis assim como diversas correlações significativas e de forte magnitude. Além disso, deve ser notado que as potenciais explicações para os achados foram fornecidas com base nas relações teóricas propostas na literatura, uma vez que o desenho transversal e natureza correlacional do presente estudo não nos permite estabelecer relação de causa e efeito. Finalmente, apenas indivíduos com DP em

estágios I a III na escala de H&Y foram incluídos, não sendo possível generalizar para indivíduos em estágios mais avançados da DP.

Apesar disso, o presente estudo apresenta importantes contribuições ao conhecimento por ser o primeiro a avaliar os microestados em indivíduos com DP na condição de olhos abertos e olhos fechados, o que possibilitou diferenciar a influência dessas condições nas diferenças e relações verificadas, o que não foi realizado em estudos anteriores. Além disso, a avaliação de aspectos motores e não motores relacionados à DP foram avaliados de forma relativamente compreensiva, o que aumenta a validade ecológica do presente estudo ao envolver importantes medidas de avaliação e rastreio da prática clínica na DP. Portanto, acreditamos que o presente estudo, embora de natureza preliminar, pode servir como base para explorações futuras que busquem investigar a relação entre os parâmetros dos microestados com o comprometimento motor e não-motor da DP. Estudos futuros devem investigar a consistência dessas associações de forma experimental e longitudinal bem como testar as relações de causalidades. Por exemplo, no presente não é possível afirmar se as alterações nos EEG-MS representam a causa ou possíveis consequências das medidas clínicas analisadas. Sugerimos ainda a aquisição dos dados do EEG tanto na condição de olhos abertos quanto fechados, uma vez que essas condições podem produzir diferentes resultados; avaliação de indivíduos com DP em estágios mais avançados e/ou com diferentes subtipos da DP, correlação com o tremor essencial, bradicinesia, flutuações motoras e não motoras, freezing da marcha.

## CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a duração do EEG-MS C é menor em indivíduos com DP do que em controles saudáveis e que a cobertura dos microestados B, C e D apresentaram correlações de forte magnitude com desfechos não motores da DP tais como desempenho cognitivo, qualidade de vida e dose diária equivalente de levodopa. Esses resultados sugerem que as alterações na duração do EEG-MS C podem indicar um comprometimento cognitivo na DP, devido às correlações com aspectos cognitivos e outros aspectos não motores como a qualidade de vida, o que é coerente com a associação entre esse microestado e a rede de modo padrão. Com o presente estudo, demonstramos o potencial dos parâmetros de microestados de EEG como um valioso biomarcador para a DP. Estes achados podem fomentar o desenvolvimento de futuros

estudos envolvendo EEG e abordagem preditiva na doença de Parkinson, considerando variáveis clínicas inseridas no modelo, desde aspectos relacionados à severidade, como freezing e prejuízos neurofisiológicos, contribuindo para o uso do EEG como ferramenta útil no manejo e acompanhamento desses indivíduos.

## **DECLARAÇÃO DE INTERESSE**

Os autores declaram não ter interesses conflitantes.

## **FINANCIAMENTO**

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

## **REFERÊNCIAS**

- [1] Asher EE, Plotnik M, Günther M, Moshel S, Levy O, Havlin S, et al. Connectivity of EEG synchronization networks increases for Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Commun Biol* 2021;4:1–10
- [2] Biasiucci A, Franceschiello B, Murray MM. Electroencephalography. *Curr Biol* 2019;29:R80–5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.11.052>.
- [3] Britz J, Van De Ville D, Michel CM. BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *NeuroImage* 2010;52:1162–70.
- [4] Chen Y, Yang W, Long J, Zhang Y, Feng J, Li Y, et al. Discriminative Analysis of Parkinson's Disease Based on Whole-Brain Functional Connectivity. *PLOS ONE* 2015;10:e0124153.
- [5] Chu C, Wang X, Cai L, Zhang L, Wang J, Liu C, et al. Spatiotemporal EEG microstate analysis in drug-free patients with Parkinson's disease. *NeuroImage Clin* 2020;25:102132.
- [6] Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112:155–9.

- [7] Farb NAS, Grady CL, Strother S, Tang-Wai DF, Masellis M, Black S, et al. Abnormal network connectivity in frontotemporal dementia: Evidence for prefrontal isolation. *Cortex* 2013;49:1856–73.
- [8] Filippi M, Agosta F, Scola E, Canu E, Magnani G, Marcone A, et al. Functional network connectivity in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Cortex* 2013;49:2389–401.
- [9] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- [10] Franchignoni F, Horak F, Godi M, Nardone A, Giordano A. Using psychometric techniques to improve the Balance Evaluation System’s Test: the mini-BESTest. *J Rehabil Med Off J UEMS Eur Board Phys Rehabil Med* 2010;42:323–31.
- [11] Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen* 2012;141:2–18.
- [12] Geraedts VJ, Boon LI, Marinus J, Gouw AA, van Hilten JJ, Stam CJ, et al. Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease: A systematic review. *Neurology* 2018;91:871–83. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006473>.
- [13] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23:2129–70.
- [14] Gong R, Wegscheider M, Mühlberg C, Gast R, Fricke C, Rumpf J-J, et al. Spatiotemporal features of  $\beta$ - $\gamma$  phase-amplitude coupling in Parkinson’s disease derived from scalp EEG. *Brain J Neurol* 2021;144:487–503. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa400>.
- [15] González-Villar AJ, Triñanes Y, Gómez-Perretta C, Carrillo-de-la-Peña MT. Patients with fibromyalgia show increased beta connectivity across distant networks and microstates alterations in resting-state electroencephalogram. *NeuroImage* 2020;223:117266.
- [16] Gorges M, Müller H-P, Lulé D, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Kassubek J. To rise and to fall: functional connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson’s disease. *Neurobiol Aging* 2015;36:1727–35.

- [17] Gschwind M, Hardmeier M, Van De Ville D, Tomescu MI, Penner I-K, Naegelin Y, et al. Fluctuations of spontaneous EEG topographies predict disease state in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage Clin* 2016;12:466–77.
- [18] Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, Currie AD, Millan SH, Molinari AL, et al. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease. *Neurology* 2020;95:e393–401. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009946>.
- [19] Hohenfeld C, Werner CJ, Reetz K. Resting-state connectivity in neurodegenerative disorders: Is there potential for an imaging biomarker? *NeuroImage Clin* 2018;18:849–70.
- [20] Hou Y, Yang J, Luo C, Song W, Ou R, Liu W, et al. Dysfunction of the Default Mode Network in Drug-Naïve Parkinson’s Disease with Mild Cognitive Impairments: A Resting-State fMRI Study. *Front Aging Neurosci* 2016;0.
- [21] Ivarsson A, Andersen MB, Johnson U, Lindwall M. To adjust or not adjust: Nonparametric effect sizes, confidence intervals, and real-world meaning. *Psychol Sport Exerc* 2013;14:97–102.
- [22] Jaywant A, Musto G, Neargarder S, Gilbert KS, Cronin-Golomb A. The Effect of Parkinson’s Disease Subgroups on Verbal and Nonverbal Fluency. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014;36:278–89.
- [23] Julien C, Hache G, Dulac M, Dubrou C, Castelnovo G, Giordana C, et al. The clinical meaning of levodopa equivalent daily dose in Parkinson’s disease. *Fundam Clin Pharmacol* 2021;35:620–30.
- [24] Khanna A, Pascual-Leone A, Michel CM, Farzan F. Microstates in Resting-State EEG: Current Status and Future Directions. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;0:105–13.
- [25] Kindler J, Hubl D, Strik WK, Dierks T, Koenig T. Resting-state EEG in schizophrenia: Auditory verbal hallucinations are related to shortening of specific microstates. *Clin Neurophysiol* 2011;122:1179–82.
- [26] Koenig T, Prichep L, Lehmann D, Sosa PV, Braeker E, Kleinlogel H, et al. Millisecond by millisecond, year by year: normative EEG microstates and developmental stages. *NeuroImage* 2002;16:41–8.
- [27] Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Breen DP, Khoo TK, Williams-Gray CH, et al. Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson’s disease: The role of attention. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;27:47–53.

- [28] Lee S, Hussein R, Ward R, Jane Wang Z, McKeown MJ. A convolutional-recurrent neural network approach to resting-state EEG classification in Parkinson's disease. *J Neurosci Methods* 2021;361:109282.
- [29] Lehmann D, Ozaki H, Pal I. EEG alpha map series: brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;67:271–88.
- [30] Liu J, Xu J, Zou G, He Y, Zou Q, Gao J-H. Reliability and Individual Specificity of EEG Microstate Characteristics. *Brain Topogr* 2020;33:438–49.
- [31] Liu S, Li M, Feng Y, Zhang M, Acquah MEE, Huang S, et al. Brain Network Analysis by Stable and Unstable EEG Components. *IEEE J Biomed Health Inform* 2021;25:1080–92. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2020.3015471>.
- [32] Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neurosci Bull* 2017;33:585–97. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0183-5>.
- [33] Lu L, Xu K, Shi L, Dou W, Liu K, Ma H, et al. Measuring Subthalamic Nucleus Volume of Parkinson's Patients and Evaluating Its Relationship with Clinical Scales at Pre- and Postdeep Brain Stimulation Treatment: A Magnetic Resonance Imaging Study. *BioMed Res Int* 2021;2021:6646416. <https://doi.org/10.1155/2021/6646416>.
- [34] Lucas-Jiménez O, Ojeda N, Peña J, Díez-Cirarda M, Cabrera-Zubizarreta A, Gómez-Esteban JC, et al. Altered functional connectivity in the default mode network is associated with cognitive impairment and brain anatomical changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;33:58–64.
- [35] Malling ASB, Morberg BM, Wermuth L, Gredal O, Bech P, Jensen BR. Effect of transcranial pulsed electromagnetic fields (T-PEMF) on functional rate of force development and movement speed in persons with Parkinson's disease: A randomized clinical trial. *PLoS ONE* 2018;13:e0204478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204478>.
- [36] Marinus J, Ramaker C, van Hilten JJ, Stiggelbout A. Health related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review of disease specific instruments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:241–8.
- [37] Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *NeuroImage* 2018;180:577–93.

- [38] Milz P, Faber PL, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Pascual-Marqui RD. The functional significance of EEG microstates—Associations with modalities of thinking. *NeuroImage* 2016;125:643–56.
- [39] Miron-Shahar Y, Kantelhardt JW, Grinberg A, Hassin-Baer S, Blatt I, Inzelberg R, et al. Excessive phase synchronization in cortical activation during locomotion in persons with Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;65:210–6.
- [40] Nakano et al. Neural networks associated with quality of life in patients with Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;89:6–12.
- [41] Nishida K, Morishima Y, Yoshimura M, Isotani T, Irisawa S, Jann K, et al. EEG microstates associated with salience and frontoparietal networks in frontotemporal dementia, schizophrenia and Alzheimer’s disease. *Clin Neurophysiol* 2013;124:1106–14.
- [42] Pal A, Behari M, Goyal V, Sharma R. Study of EEG microstates in Parkinson’s disease: a potential biomarker? *Cogn Neurodyn* 2021;15:463–71.
- [43] Pirondini E, Coscia M, Minguillon J, Millán J del R, Van De Ville D, Micera S. EEG topographies provide subject-specific correlates of motor control. *Sci Rep* 2017;7:13229.
- [44] Raichle ME. The Brain’s Default Mode Network. *Annu Rev Neurosci* 2015;38:433–47.
- [45] Rodriguez-Blazquez C, Frades-Payo B, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J, Martinez-Martin P, Longitudinal Parkinson’s Disease Patient Study Group. Psychometric attributes of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Parkinson’s disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2009;24:519–25.
- [46] Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, Weintraub D, Schott JM. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson’s disease: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017;16:66–75. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30328-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30328-3).
- [47] Seitzman BA, Abell M, Bartley SC, Erickson MA, Bolbecker AR, Hetrick WP. Cognitive manipulation of brain electric microstates. *NeuroImage* 2017;146:533–43.
- [48] Seitzman BA, Snyder AZ, Leuthardt EC, Shimony JS. The State of Resting State Networks. *Top Magn Reson Imaging TMRI* 2019;28:189–96.
- [49] Serrano JI, del Castillo MD, Cortés V, Mendes N, Arroyo A, Andreo J, et al. EEG Microstates Change in Response to Increase in Dopaminergic Stimulation in Typical Parkinson’s Disease Patients. *Front Neurosci* 2018;12.

- [50] Shirahige L, Berenguer-Rocha M, Mendonça S, Rocha S, Rodrigues MC, Monte-Silva K. Quantitative Electroencephalography Characteristics for Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Park Dis* 2020;10:455–70. <https://doi.org/10.3233/JPD-191840>.
- [51] Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther* 2000;80:896–903.
- [52] Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med* 2020;36:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>.
- [53] Smailovic U, Koenig T, Laukka EJ, Kalpouzos G, Andersson T, Winblad B, et al. EEG time signature in Alzheimer's disease: Functional brain networks falling apart. *NeuroImage Clin* 2019;24:102046.
- [54] Soni S, Muthukrishnan SP, Samanchi R, Sood M, Kaur S, Sharma R. Pre-trial and pre-response EEG microstates in schizophrenia: An endophenotypic marker. *Behav Brain Res* 2019;371:111964.
- [55] Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:683–95. <https://doi.org/10.1038/nrn3801>.
- [56] Tait L, Tamagnini F, Stothart G, Barvas E, Monaldini C, Frusciante R, et al. EEG microstate complexity for aiding early diagnosis of Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2020;10:17627.
- [57] Tessitore A, Esposito F, Vitale C, Santangelo G, Amboni M, Russo A, et al. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology* 2012;79:2226–32.
- [58] Tomescu MI, Rihs TA, Rochas V, Hardmeier M, Britz J, Allali G, et al. From swing to cane: Sex differences of EEG resting-state temporal patterns during maturation and aging. *Dev Cogn Neurosci* 2018;31:58–66.
- [59] Wackermann J, Lehmann D, Michel CM, Strik WK. Adaptive segmentation of spontaneous EEG map series into spatially defined microstates. *Int J Psychophysiol* 1993;14:269–83.
- [60] Waninger S, Berka C, Stevanovic Karic M, Korszen S, Mozley PD, Henchcliffe C, et al. Neurophysiological Biomarkers of Parkinson's Disease. *J Park Dis* 2020;10:471–80. <https://doi.org/10.3233/JPD-191844>.

- [61] Xu Y, Yang J, Shang H. Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia. *Transl Neurodegener* 2016;5:11.
- [62] Yuan H, Ding L, Zhu M, Zotev V, Phillips R, Bodurka J. Reconstructing Large-Scale Brain Resting-State Networks from High-Resolution EEG: Spatial and Temporal Comparisons with fMRI. *Brain Connect* 2016;6:122–35.
- [63] Zanesco AP, King BG, Skwara AC, Saron CD. Within and between-person correlates of the temporal dynamics of resting EEG microstates. *NeuroImage* 2020;211:116631.
- [64] Zappasodi F, Croce P, Giordani A, Assenza G, Giannantoni NM, Profice P, et al. Prognostic Value of EEG Microstates in Acute Stroke. *Brain Topogr* 2017;30:698–710.

## **CAPÍTULO IV**

### **DISCUSSÃO**

Foram desenvolvidas duas pesquisas para estudar o EEG como possível biomarcador no manejo clínico e terapêutico da DP. Os resultados do primeiro artigo parecem promissores ao revelar que as NIBS proporcionaram efeitos nos dados do EEG de indivíduos com DP de modo que, em alguns estudos, tais efeitos foram acompanhados de melhora clínica. Na DP, atividades eletrofisiológicas anormais parecem estar relacionadas às alterações em diferentes níveis do circuito neural córtico - gânglio basal - talâmico causadas direta ou indiretamente pela depleção de dopamina ou alterações morfológicas a longo-prazo (Galvan et al., 2015; Singh, 2018). Adicionalmente, sabendo que o uso clínico de técnicas de estimulação cerebral visa a aumentar os padrões adaptativos específicos ou suprimir os padrões mal adaptativos da atividade neural (Madrid & Benninger, 2021), sugere-se que entender melhor a eletrofisiologia associada à doença e ao tratamento da DP, facilita o direcionamento da técnica terapêutica mais eficaz.

Além disso, foi utilizado no presente trabalho um método de análise multicanal para uma interpretação diferenciada dos dados do EEG que foi pouco estudado na DP (Chu et al., 2020; Pal et al., 2021; Serrano et al., 2018). Com base na associação da análise de microestados às redes neurais do estado de repouso (Britz et al., 2010; Seitzman et al., 2017), os resultados do segundo artigo também parecem promissores ao revelar que o microestado C, relacionado à rede de modo padrão que já foi sugerida estar alterada na DP (Gorges et al., 2015; Hou et al., 2016; Lucas-Jiménez et al., 2016), apresentou menor duração nos indivíduos comparado aos controles saudáveis na condição de olho fechado e ainda se correlacionou com aspectos cognitivos e avaliação da qualidade de vida. Portanto, a análise de microestados pode ser promissora para o manejo clínico da DP, na detecção de comprometimento cognitivo.

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSÃO**

A primeira pesquisa revelou que as NIBS podem promover modificações no EEG em indivíduos com DP, mas não se pode desconsiderar a escassez da literatura sobre o assunto, a baixa qualidade dos estudos encontrados, e heterogeneidade das técnicas e protocolos de NIBS. Ademais, com a segunda pesquisa, supõe-se que a redução do microestado C seja um biomarcador do comprometimento cognitivo na DP, porém o estudo foi desenvolvido com uma amostra pequena. Portanto, apesar das limitações, espera-se que esses achados sejam encorajadores para a continuidade das investigações com a inclusão de amostras suficientes para detectar os resultados pretendidos, uma boa qualidade de processos de randomização e cegamento, um grupo controle bem definido, entre outros pontos importantes para o desenvolvimento de estudos mais robustos na área.

O EEG é uma ferramenta acessível, de fácil manuseio, que detecta a atividade elétrica cortical de maneira não invasiva. A partir dessas vantagens aliadas aos resultados obtidos das pesquisas realizadas, sugere-se que o monitoramento dos dados eletroencefalográficos em paralelo ao tratamento e progressão da DP pode ser utilizado na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Biasiucci, A., Franceschiello, B., & Murray, M. M. (2019). Electroencephalography. *Current Biology*, 29(3), R80–R85. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.11.052>
- Britz, J., Van De Ville, D., & Michel, C. M. (2010). BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *NeuroImage*, 52(4), 1162–1170. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.052>
- Chu, C., Wang, X., Cai, L., Zhang, L., Wang, J., Liu, C., & Zhu, X. (2020). Spatiotemporal EEG microstate analysis in drug-free patients with Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 25, 102132. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102132>
- Fang, J. Y., & Tolleson, C. (2017). The role of deep brain stimulation in Parkinson's disease: An overview and update on new developments. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 723–732. <https://doi.org/10.2147/NDT.S113998>
- Galvan, A., Devergnas, A., & Wichmann, T. (2015). Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the parkinsonian state. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9, 5. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00005>
- Geraedts, V. J., Boon, L. I., Marinus, J., Gouw, A. A., van Hilten, J. J., Stam, C. J., Tannemaat, M. R., & Contarino, M. F. (2018). Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease: A systematic review. *Neurology*, 91(19), 871–883. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006473>
- Goodwill, A. M., Lum, J. A. G., Hendy, A. M., Muthalib, M., Johnson, L., Albein-Urios, N., & Teo, W.-P. (2017). Using non-invasive transcranial stimulation to improve motor and cognitive function in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 14840. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13260-z>
- Gorges, M., Müller, H.-P., Lulé, D., Pinkhardt, E. H., Ludolph, A. C., & Kassubek, J. (2015). To rise and to fall: Functional connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 36(4), 1727–1735. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.026>

- Hou, Y., Yang, J., Luo, C., Song, W., Ou, R., Liu, W., Gong, Q., & Shang, H. (2016). Dysfunction of the Default Mode Network in Drug-Naïve Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairments: A Resting-State fMRI Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 0. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00247>
- Khanna, A., Pascual-Leone, A., Michel, C. M., & Farzan, F. (2015). Microstates in Resting-State EEG: Current Status and Future Directions. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 0, 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.010>
- Kindler, J., Hubl, D., Strik, W. K., Dierks, T., & Koenig, T. (2011). Resting-state EEG in schizophrenia: Auditory verbal hallucinations are related to shortening of specific microstates. *Clinical Neurophysiology*, 122(6), 1179–1182. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.10.042>
- Lucas-Jiménez, O., Ojeda, N., Peña, J., Díez-Cirarda, M., Cabrera-Zubizarreta, A., Gómez-Esteban, J. C., Gómez-Beldarrain, M. Á., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2016). Altered functional connectivity in the default mode network is associated with cognitive impairment and brain anatomical changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 33, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.012>
- Madrid, J., & Benninger, D. H. (2021). Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Clinical evidence, latest concepts and future goals: A systematic review. *Journal of Neuroscience Methods*, 347, 108957. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108957>
- Michel, C. M., & Koenig, T. (2018). EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *NeuroImage*, 180, 577–593. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.062>
- Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., ... Stoessl, A. J. (2017). Past, Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 32(9), 1264–1310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>
- Pal, A., Behari, M., Goyal, V., & Sharma, R. (2021). Study of EEG microstates in Parkinson's disease: A potential biomarker? *Cognitive Neurodynamics*, 15(3), 463–471. <https://doi.org/10.1007/s11571-020-09643-0>

- Palakurthi, B., & Burugupally, S. P. (2019). Postural Instability in Parkinson's Disease: A Review. *Brain Sciences*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/brainsci9090239>
- Seitzman, B. A., Abell, M., Bartley, S. C., Erickson, M. A., Bolbecker, A. R., & Hetrick, W. P. (2017). Cognitive manipulation of brain electric microstates. *NeuroImage*, 146, 533–543. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.002>
- Serrano, J. I., del Castillo, M. D., Cortés, V., Mendes, N., Arroyo, A., Andreo, J., Rocon, E., del Valle, M., Herreros, J., & Romero, J. P. (2018). EEG Microstates Change in Response to Increase in Dopaminergic Stimulation in Typical Parkinson's Disease Patients. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00714>
- Shirahige, L., Berenguer-Rocha, M., Mendonça, S., Rocha, S., Rodrigues, M. C., & Monte-Silva, K. (2020). Quantitative Electroencephalography Characteristics for Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(2), 455–470. <https://doi.org/10.3233/JPD-191840>
- Singh, A. (2018). Oscillatory activity in the cortico-basal ganglia-thalamic neural circuits in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 48(8), 2869–2878. <https://doi.org/10.1111/ejn.13853>
- Tysnes, O.-B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 124(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>

## **ANEXO A – ARTIGO I**

### **THE EFFECTS OF NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION ON EEG OSCILLATIONS IN PARKINSON'S DISEASE: A SYSTEMATIC SCOPING REVIEW**

Thaís Dias de Carvalho Costa<sup>a</sup>, Clécio Godeiro Júnior<sup>b</sup>, Rodrigo Alencar e Silva<sup>b</sup> Silmara Freitas dos Santos<sup>a</sup>, Daniel Gomes da Silva Machado<sup>c</sup>, Suellen Marinho Andrade<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Aging and Neuroscience Laboratory, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brazil.

<sup>b</sup> Division of Neurology, Hospital Universitario Onofre Lopes, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil.

<sup>c</sup> Department of Physical Education, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brazil.

*\*Corresponding author: Suellen Andrade. Aging and Neuroscience Laboratory, Federal University of Paraíba, 58051-900, João Pessoa, PB, Brazil. suellenandrade@gmail.com*

#### **Declaration of Competing Interest**

All authors declare that they have no conflicts of interest.

#### **Abstract**

Parkinson's Disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by motor and non-motor symptoms, aside from alterations in the electroencephalogram (EEG) already registered. Non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques have been suggested as an alternative rehabilitative therapy, but the neurophysiological changes associated with these techniques are still unclear. We aimed to identify the nature and extent of research evidence on the effects of NIBS techniques in the cortical activity measured by EEG in patients with PD. A systematic scoping review was configured by gathering evidence on the following bases: PubMed (MEDLINE), PsycINFO, ScienceDirect, Web of Science, and CINAHL. We included clinical trials with patients with PD treated with NIBS and evaluated by EEG pre-intervention and post-intervention. We use the criteria of Downs and Black to evaluate the quality of the

studies. Repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial electrical stimulation, electrical vestibular stimulation, and binaural beats are non-invasive stimulation techniques used to treat cognitive and motor impairment in PD. Results from this systematic scoping review indicate that brain stimulation methods are safe and can provide insight into the mechanisms underlying in PD. However, since the evaluation of the studies' quality varied from poor to excellent, caution in interpreting them is advised. Based on our findings we recommend additional research efforts to validate EEG as biomarker in non-invasive brain stimulation trials in PD.

**Keywords:** Parkinson's disease; Non-invasive brain stimulation; Electroencephalography.

## 1 Introduction

Parkinson's Disease (DP) is a progressive neurodegenerative disorder caused by the degeneration of the dopaminergic neurons of the substance nigra pars compacta and involvement of other neural circuits, resulting in motor and non-motor symptoms [1,2]. Although medicinal therapy and deep brain stimulation (DBS) can be chosen treatments for these patients, non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques have been suggested as an alternative therapy with related rehabilitative effects [3-6].

The most used NIBS techniques for motor and cognitive rehabilitation are transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial electrical stimulation (tES), which includes transcranial direct stimulation (tDCS) and transcranial alternating current stimulation (tACS) [7]. Despite the benefits associated with the use of NIBS in the treatment of patients with PD, like the improvement motor [3,5,8] and non-motor [9-11], the neurophysiological changes associated with these techniques are still unclear. In this regard, the electroencephalogram (EEG) is a tool of interest due to the possibility of identifying the changes in bioelectrical brain activity, which presents as a potential neurophysiological biomarker and prognosis for the clinical management of PD [12,13].

Studies with EEG in PD patients have shown an excessive coherence of the beta frequency related to the motor symptoms [14,15], while other studies showed low dominant frequencies or increased spectral power of lower frequencies bands, which are related to the cognitive impairment [12,16]. NIBS can modify the cerebral oscillations and their associated

functions, like increased synchronization of the frequency bands of the EEG [17], decrease the spectral power of low or high frequencies [18,19] and suggested a causal relationship between beta and gamma frequencies with the antikinetic and prokinetic effects, respectively [20]. Finally, a review concluded that the modulation of beta frequency may be a consolidated marker of the success of NIBS in PD, however, it presented only preliminary results from TMS and tACS [21].

Nonetheless, despite studies that have investigated the effects of NIBS intervention on EEG oscillations, the variety of NIBS techniques and protocols, as well as the different conditions in which the EEG was measured, may lead to confusion in interpretation and future directions. Therefore, we conducted a systematic scoping review aiming to identify the nature and extent of research evidence on the effects of NIBS on the cortical activity measured by the EEG in patients with PD. Beyond presenting a summary of the body of available evidence, we will highlight existing gaps in the literature and discuss the possible paths for conducting future studies.

## 2 Methods

The current study consisted of a systematic scoping review [22,23], conducted and reported according to the guidelines of the *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)* [24]. The review process was performed using the Rayyan platform [25], developed by the Qatar Computing Research Institute. The protocol of the revision was registered in the Open Science Framework (<https://osf.io/2zvs3/>).

The search strategy was configured by gathering evidence, without language restriction, from inception until April 2020, on the following basis: PubMed (MEDLINE), PsycINFO, ScienceDirect, Web of Science and CINAHL. The following search terms, with the Boolean operators AND/OR, were used: “Parkinson disease”; “parkinson’s disease”; “electroencephalography”; “electroencephalogram”; “EEG”; “transcranial direct current stimulation”; “tDCS”; “transcranial magnetic stimulation”; “TMS”; “non-invasive brain stimulation”; “NIBS”; “transcranial electrical stimulation”; “binaural beats”; “galvanic vestibular stimulation”; “transcranial alternating current stimulation”; “tACS”. The strategy was adjusted for each database following the example of PsycINFO (Table 1).

The inclusion criteria for the selection of studies were: (1) enroll participants diagnosed with idiopathic PD; (2) perform any type of NIBS as the intervention; (3) present quantitative EEG as the pre-intervention and post-intervention outcome measure; (4) to be a clinical trial. Case studies, simulations studies, conference abstracts, studies that used the NIBS for diagnoses purposes or used the EEG only for safety reasons (i.e., identification of epileptic waveforms) were excluded.

After removing the duplicates, two independent reviewers screened the results of the searches based on the titles and abstracts and applied the eligibility criteria. Next, the two reviewers evaluated the full texts of the selected publications and independently extracted the following data: author, year of publication, study design, sample size, type of NIBS and its protocol details, EEG acquisition and analysis, main findings, and insert the data in a customized table. A search for relevant articles was performed in the reference list of selected articles of the full text. Conflicts were resolved by consensus or by a third reviewer, if necessary. The reviewers involved in the search, screening and data extraction were previously trained.

Although a quality assessment is not a mandatory stage of the scoping review, previous studies suggest that this is a necessary component in this type of review [26,27]. Since this study reviewed the evidence on the possible neurophysiological effects of a promising treatment for patients with PD, we decided to include the quality assessment of the included studies. We used the modified version of the tool proposed by Donws and Black [28], and with the final score we classified the studies as “excellent” (24-28 points), “good” (19-23 points), “regular” (14-18 points) or “bad” (<14 points) [29].

### **3 Results**

After duplicates removal and screening, seven out of the initial 850 studies were included. The entire search and selection process is pictured in Figure 1. The studies were categorized per NIBS techniques used: TMS [30,31]; tES [32,33] and other forms of NIBS [34-36].

#### **3.1. Trials using repetitive TMS**

Tanaka et al. [30] found increased theta frequency in the upper right temporal gyrus and decreased lower-alpha (8.5 -10 Hz) and lower-beta frequency (12.5-18Hz) in the frontal gyrus after low-frequency (0.2 Hz) repetitive TMS (rTMS) over the frontal cortex (Table 2). These changes in EEG activity were followed by decreased depressive symptoms, improved motor activity (i.e., 20-meter walk test and finger tapping), and improved Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [30]. While Marchesi et al. [31] compared the effects of high frequency (5 Hz) rTMS to a multidisciplinary intensive rehabilitation treatment (MIRT) on the EEG oscillations of PD patients during a motor task. They found that despite both techniques improved learning of a rotation task, but only MIRT and not rTMS changed mean beta modulation in the opposite sensorimotor area to the movements, but both interventions improved the retention of new motor abilities.

### **3.2. Trials using tES**

The studies that used tES were randomized, blinded, placebo-controlled, and included clinical evaluations of PD. However, the EEG was evaluated during different status of the parkinsonian medication action, at rest, and during a motor task (Table 3).

Del Felice et al. [32] evaluated the effect of tACS and transcranial random noise stimulation (tRNS), which was used as an active sham, for two weeks each in PD patients. The frequency of stimulation was individualized so that those with excessive beta frequency received theta-tACS (4 Hz) and those with excessive theta received beta-tACS (30 Hz), compared to healthy controls [32]. The theta-tACS group presented decreased beta frequency in the right sensorimotor cortex and left parietal cortex after the 2-weeks intervention, as well as a persistent reduction in the right sensorimotor area and the left frontal area in the four-week follow-up. The theta-tACS group also improved bradykinesia and performance in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). However, beta-tACS did not yield significant results [32]. On the other hand, Schoellman et al. [33] found decreased beta frequency (22-27 Hz) and increased the corticocortical synchronization over the left sensorimotor and right frontal area on OFF medication during a fine motor activity after anodal tDCS over the left sensorimotor area. These changes in EEG were accompanied by motor improvement (i.e., UPDRS III) [33].

### **3.3. Trials using other forms of NIBS**

Studies that involved the use of other NIBS were characterized for the use of sham stimulation, similar age and time of diagnosis of PD between participants. However, although the EEG was evaluated at rest, the studies differed in the condition of eyes open or closed, and ON or OFF medication (Table 4).

Lee, Kim, McKeown [35] found decreased interhemispheric connectivity in the alpha frequency and an increased lower beta (<20Hz) and gamma (>30Hz) in PD patients OFF medication after galvanic vestibular stimulation (GVS). Lee et al. [36] assessed the effect of three intensities of electrical vestibular stimulation (4–8 Hz; 50–100 Hz; and 100–150 Hz) and reported decreased average phase locking, increased variability, and entropy of the phase-locking value in the OFF medication group, with the duration of the after effects depending on the stimulus intensity. Interestingly, the results of the EEG after stimulation approached those of healthy controls. Finally, Gálvez et al. [34] showed decreased spectral power of the theta frequency, decreased functional connectivity and improved working memory after a binaural beat (BB) compared with the controlled sound in PD patients ON medication.

### **3.4. Quality assessment**

A single study was classified as presenting excellent methodological quality [32], three as good [33,34,36]; two as fair [31,35] and one as poor [30] according to the Downs and Black criteria (Table 5). In general, the studies attended the criteria regarding the reporting section, however, the main factors of confusion in the groups were not listed [30,35] or were partially listed, and none of the studies mentioned the possible adverse effects of the stimulation. Besides, one of the studies did not present the exact values of probability in the results [30]. Some studies did not attend the criteria related to external validity, because few of them reported the location and population of the participants recruited, which does not allow interpretation of the representativeness of the sample [32,34,36]. Also, some studies did not include blinding of participants and personnel [30,31,35,36]. Concerning confusion bias/selection, the three studies with the best scores were randomized clinical trials and double-blinded that considered the distribution of factors of confusion in their analysis [32-34]. Only one study

demonstrated enough power to detect a clinically important effect through power calculations [32].

## 4 Discussion

The summary of current evidence suggests that NIBS techniques may change EEG activity, which was associated with improvement in symptoms in PD. This scoping review revealed two important findings: (1) there is limited evidence regarding the effects of NIBS on EEG oscillations in PD patients; and (2) the quality of the studies was poor/fair in 3/7 manuscripts based on criteria of Downs and Black.

According to our findings, anodic tDCS, tACS, rTMS, GVS and BBs consistently showed positive results related to EEG oscillations in the papers reviewed. The majority, but not all the studies reported clinical improvement in patients and a strong relationship between the EEG activity and the movement (desynchronization / synchronization), which happens in PD at smaller amplitude.

On the other hand, although most studies have shown motor and non-motor improvements that occurred concurrently with changes in the EEG, none of studies included the analysis of the relationship between EEG baseline and NIBS-induced changes on clinical outcomes. Additionally, many of the reviewed studies used heterogeneous samples and did not consider possible confounders related to the response rates and adjustments made to control these variables. Evidence points out that patients with similar clinical characteristics of PD may present different responses to the same treatment, depending on demographic or clinical modifying variables such as age and disease duration [37,38]. For instance, EEG oscillations has a direct relation in the response to treatment involving synaptic plasticity, thus baseline dysfunction may be also a functional and therapeutic marker for individual and personalized non-invasive brain stimulation.

The regions of interest for the treatment of PD varied concerning the type of stimulation and the symptoms treated. Although the NIBS techniques described in these studies have different routes and action mechanisms, all aim to induce depolarization mechanisms in an attempt to directly altering brain activity in an extensive neuronal network involved in motor and cognitive processing. It is also important to consider that most of the included studies have

consistently failed in detailing the functional impairment of patients which made difficult to establish a relationship between clinical symptoms and the patterns of cortical waves. PD patients with distinct clinical characteristic could answer differently to excitatory or inhibitory NIBS due the different brain pattern activation [39]. While these results related to aftereffects of NIBS are encouraging, further studies are necessary to elucidate the link between the cortical target, excitatory/inhibitory stimulation and neural endophenotypes of PD.

Regarding the quality of the manuscripts, we identified potential critical bias in different categories. The most of studies presented no sample size calculation, blinding procedure, and lack of the information about stage of the disease and medication intake dosage. Despite not being clinically representative, these medications can certainly alter treatment outcomes and “mask” the therapeutic effects of these techniques [40].

The main limitation of this systematic review is the heterogeneity of protocols between the included studies could somehow limit our conclusion. Moreover, a high risk of bias is present in several studies, which calls for caution in interpreting the results.

## 5 Conclusion

In this systematic scoping review, current evidence suggests that NIBS could change cortical activity in patients with PD, however, we are not yet able to use the EEG outcomes for predict the cognitive and motor treatment response after brain stimulation. Further studies are also necessary to identification the clinical and neurophysiological optimal parameters associated to NIBS outcomes, taking into consideration these individual cortical pathways. In addition to performing higher quality care of patients It is important that more funding be directed not only to neuromodulation studies, but also to neurobiological studies in PD.

## Authors contribution

Thaísa Dias de Carvalho Costa: Conceptualization, Methodology, Software, Writing- Original Draft. Silmara Freitas dos Santos: Resources, Investigation. Rodrigo Alencar e Silva: Writing and Review Daniel Gomes da Silva Machado, Suellen Marinho Andrade and Clécio Godeiro Júnior: Writing- Review & Editing.

## Declaration of Competing Interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

### Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### References

- [1] B. Palakurthi, S.P. Burugupally, Postural Instability in Parkinson's Disease: A Review, *Brain Sci.* 9 (2019). <https://doi.org/10.3390/brainsci9090239>.
- [2] J.A. Obeso, M. Stamelou, C.G. Goetz, W. Poewe, A.E. Lang, D. Weintraub, et al., Past, Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy, *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 32 (2017) 1264–1310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>.
- [3] A.M. Goodwill, J.A.G. Lum, A.M. Hendy, M. Muthalib, L. Johnson, N. Albein-Urios, W.-P. Teo, Using non-invasive transcranial stimulation to improve motor and cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis, *Sci. Rep.* 7 (2017) 14840. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13260-z>.
- [4] J. Mály, T.W. Stone, G. Sinkó, N. Geisz, E. Dinya, Long term follow-up study of non-invasive brain stimulation (NBS) (rTMS and tDCS) in Parkinson's disease (PD). Strong age-dependency in the effect of NBS, *Brain Res. Bull.* 142 (2018) 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.06.014>.
- [5] Y. Chou, P.T. Hickey, M. Sundman, A.W. Song, N. Chen, Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Neurol.* 72 (2015) 432–440. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4380>.
- [6] B. Ross, M.D. Lopez, 40-Hz Binaural beats enhance training to mitigate the attentional blink, *Sci. Rep.* 10 (2020) 7002. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63980-y>.
- [7] R. Polanía, M.A. Nitsche, C.C. Ruff, Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation, *Nat. Neurosci.* 21 (2018) 174–187. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4>.

- [8] Y.W. Kim, I.-S. Shin, H.I. Moon, S.C. Lee, S.Y. Yoon, Effects of non-invasive brain stimulation on freezing of gait in parkinsonism: A systematic review with meta-analysis, *Parkinsonism Relat. Disord.* 64 (2019) 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.029>.
- [9] R. Manenti, M. Brambilla, A. Benussi, S. Rosini, C. Cobelli, C. Ferrari, et al., Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy, *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 31 (2016) 715–724. <https://doi.org/10.1002/mds.26561>.
- [10] M.E.B. Bueno, L.I. do Nascimento Neto, M.B. Terra, N.M. Barboza, A.H. Okano, S.M. Smaili, Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease, *Neurosci. Lett.* 696 (2019) 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.017>.
- [11] E.M. Khedr, K.O. Mohamed, R.K. Soliman, A.M.M. Hassan, J.C. Rothwell, The Effect of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Advancing Parkinson's Disease With Dysphagia: Double Blind Randomized Clinical Trial, *Neurorehabil. Neural Repair.* 33 (2019) 442–452. <https://doi.org/10.1177/1545968319847968>.
- [12] V.J. Geraedts, L.I. Boon, J. Marinus, A.A. Gouw, J.J. van Hilten, C.J. Stam, et al., Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease: A systematic review, *Neurology.* 91 (2018) 871–883. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006473>.
- [13] N. Jackson, S.R. Cole, B. Voytek, N.C. Swann, Characteristics of Waveform Shape in Parkinson's Disease Detected with Scalp Electroencephalography, *Eneuro.* 6 (2019) ENEURO.0151-19.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0151-19.2019>.
- [14] P. Silberstein, A. Pogosyan, A.A. Kühn, G. Hotton, S. Tisch, A. Kupsch, et al., Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy, *Brain J. Neurol.* 128 (2005) 1277–1291. <https://doi.org/10.1093/brain/awh480>.
- [15] S. Waninger, C. Berka, M. Stevanovic Karic, S. Korszen, P.D. Mozley, C. Henchcliffe, et al., Neurophysiological Biomarkers of Parkinson's Disease, *J. Park. Dis.* 10 (2020) 471–480. <https://doi.org/10.3233/JPD-191844>.
- [16] V.V. Cozac, M. Chaturvedi, F. Hatz, A. Meyer, P. Fuhr, U. Gschwandtner, Increase of EEG Spectral Theta Power Indicates Higher Risk of the Development of Severe

- Cognitive Decline in Parkinson's Disease after 3 Years, *Front. Aging Neurosci.* 8 (2016). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00284>.
- [17] R. Polanía, M.A. Nitsche, W. Paulus, Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation, *Hum. Brain Mapp.* 32 (2011) 1236–1249. <https://doi.org/10.1002/hbm.21104>.
- [18] R.F. Helfrich, H. Knepper, G. Nolte, D. Strüber, S. Rach, C.S. Herrmann, et al., Selective Modulation of Interhemispheric Functional Connectivity by HD-tACS Shapes Perception, *PLOS Biol.* 12 (2014) e1002031. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002031>.
- [19] A. Woźniak-Kwaśniewska, D. Szekely, P. Aussedat, T. Bougerol, O. David, Changes of oscillatory brain activity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in healthy subjects, *NeuroImage.* 88 (2014) 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.029>.
- [20] R.A. Joundi, N. Jenkinson, J.-S. Brittain, T.Z. Aziz, P. Brown, Driving Oscillatory Activity in the Human Cortex Enhances Motor Performance, *Curr. Biol.* 22 (2012) 403–407. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.01.024>.
- [21] G. Assenza, F. Capone, L. di Biase, F. Ferreri, L. Florio, A. Guerra, et al., Oscillatory Activities in Neurological Disorders of Elderly: Biomarkers to Target for Neuromodulation, *Front. Aging Neurosci.* 9 (2017). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00189>.
- [22] H. Arksey, L. O'Malley, Scoping studies: towards a methodological framework, *Int. J. Soc. Res. Methodol.* 8 (2005) 19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>.
- [23] D. Levac, H. Colquhoun, K.K. O'Brien, Scoping studies: advancing the methodology, *Implement. Sci.* 5 (2010) 69. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>.
- [24] A.C. Tricco, E. Lillie, W. Zarin, K.K. O'Brien, H. Colquhoun, D. Levac, et al., PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation, *Ann. Intern. Med.* 169 (2018) 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.
- [25] M. Ouzzani, H. Hammady, Z. Fedorowicz, A. Elmagarmid, Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews, *Syst. Rev.* 5 (2016) 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

- [26] H.L. Colquhoun, D. Levac, K.K. O'Brien, S. Straus, A.C. Tricco, L. Perrier, M. Kastner, D. Moher, Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting, *J. Clin. Epidemiol.* 67 (2014) 1291–1294. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.03.013>.
- [27] H.M. Daudt, C. van Mossel, S.J. Scott, Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework, *BMC Med. Res. Methodol.* 13 (2013) 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-48>.
- [28] S.H. Downs, N. Black, The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions., *J. Epidemiol. Community Health.* 52 (1998) 377–384. <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>.
- [29] S.R. O'Connor, M.A. Tully, B. Ryan, J.M. Bradley, G.D. Baxter, S.M. McDonough, Failure of a numerical quality assessment scale to identify potential risk of bias in a systematic review: a comparison study, *BMC Res. Notes.* 8 (2015) 224. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1181-1>.
- [30] H. Tanaka, A. Ebata, M. Arai, M. Ito, M. Harada, K. Yamazaki, K. Hirata, Evaluation of transcranial magnetic stimulation for depressed Parkinson's disease with LORETA, *Int. Congr. Ser.* 1232 (2002) 901–905. [https://doi.org/10.1016/S0531-5131\(01\)00843-3](https://doi.org/10.1016/S0531-5131(01)00843-3).
- [31] G. Marchesi, G.A. Albanese, D. Ferrazzoli, S. George, S. Ricci, E. Tatti, et al., Effects of rTMS and intensive rehabilitation in Parkinson's Disease on learning and retention, in: 2019 IEEE 16th Int. Conf. Rehabil. Robot. ICORR, 2019: pp. 1260–1265. <https://doi.org/10.1109/ICORR.2019.8779471>.
- [32] A. Del Felice, L. Castiglia, E. Formaggio, M. Cattelan, B. Scarpa, P. Manganotti, E. Tenconi, S. Masiero, Personalized transcranial alternating current stimulation (tACS) and physical therapy to treat motor and cognitive symptoms in Parkinson's disease: A randomized cross-over trial, *NeuroImage Clin.* 22 (2019) 101768. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101768>.
- [33] A. Schoellmann, M. Scholten, B. Wasserka, R.B. Govindan, R. Krüger, A. Gharabaghi, et al., Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor processing, *NeuroImage Clin.* 22 (2019) 101689. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101689>.

- [34] G. Gálvez, M. Recuero, L. Canuet, F. Del-Pozo, Short-Term Effects of Binaural Beats on EEG Power, Functional Connectivity, Cognition, Gait and Anxiety in Parkinson's Disease, *Int. J. Neural Syst.* 28 (2018) 1750055. <https://doi.org/10.1142/S0129065717500551>.
- [35] S. Lee, D. Kim, M.J. McKeown, Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) effects on impaired interhemispheric connectivity in Parkinson's Disease, in: 2017 39th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBC, IEEE, Seogwipo, 2017: pp. 2109–2113. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8037270>.
- [36] S. Lee, A. Liu, Z.J. Wang, M.J. McKeown, Abnormal Phase Coupling in Parkinson's Disease and Normalization Effects of Subthreshold Vestibular Stimulation, *Front. Hum. Neurosci.* 13 (2019) 118. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00118>.
- [37] D. Aygun, E. Kocabicak, M.O. Yildiz, Y. Temel, Effect of Age and Disease Duration on the Levodopa Response in Patients with Advanced Parkinson's Disease for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus, *Front. Neurol.* 7 (2016). <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00097>.
- [38] A. Antonini, W.Z. Robieson, L. Bergmann, A. Yegin, W. Poewe, Age/disease duration influence on activities of daily living and quality of life after levodopa-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease, *Neurodegener. Dis. Manag.* 8 (2018) 161–170. <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0046>.
- [39] B. Mohl, B.D. Berman, E. Shelton, J. Tanabe, Levodopa response differs in Parkinson's motor subtypes: A task-based effective connectivity study, *J. Comp. Neurol.* 525 (2017) 2192–2201. <https://doi.org/10.1002/cne.24197>.
- [40] A. Herrero Babiloni, A. Bellemare, G. Beetz, S.-A. Vinet, M.O. Martel, G.J. Lavigne, et al., The effects of non-invasive brain stimulation on sleep disturbances among different neurological and neuropsychiatric conditions: A systematic review, *Sleep Med. Rev.* 55 (2021) 101381. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101381>.

## TABLES AND FIGURES

Table 1- Search strategy for PsycINFO database.

(“parkinson disease” OR “parkinson's disease”) AND (electroencephalography OR EEG) AND (“transcranial direct current stimulation” OR tDCS OR “binaural beats” OR “galvanic vestibular stimulation” OR tACS OR “transcranial magnetic stimulation” OR “non-invasive brain stimulation”).

Note: EEG – electroencephalogram; tDCS – transcranial direct current stimulation; tACS – transcranial alternating current stimulation.

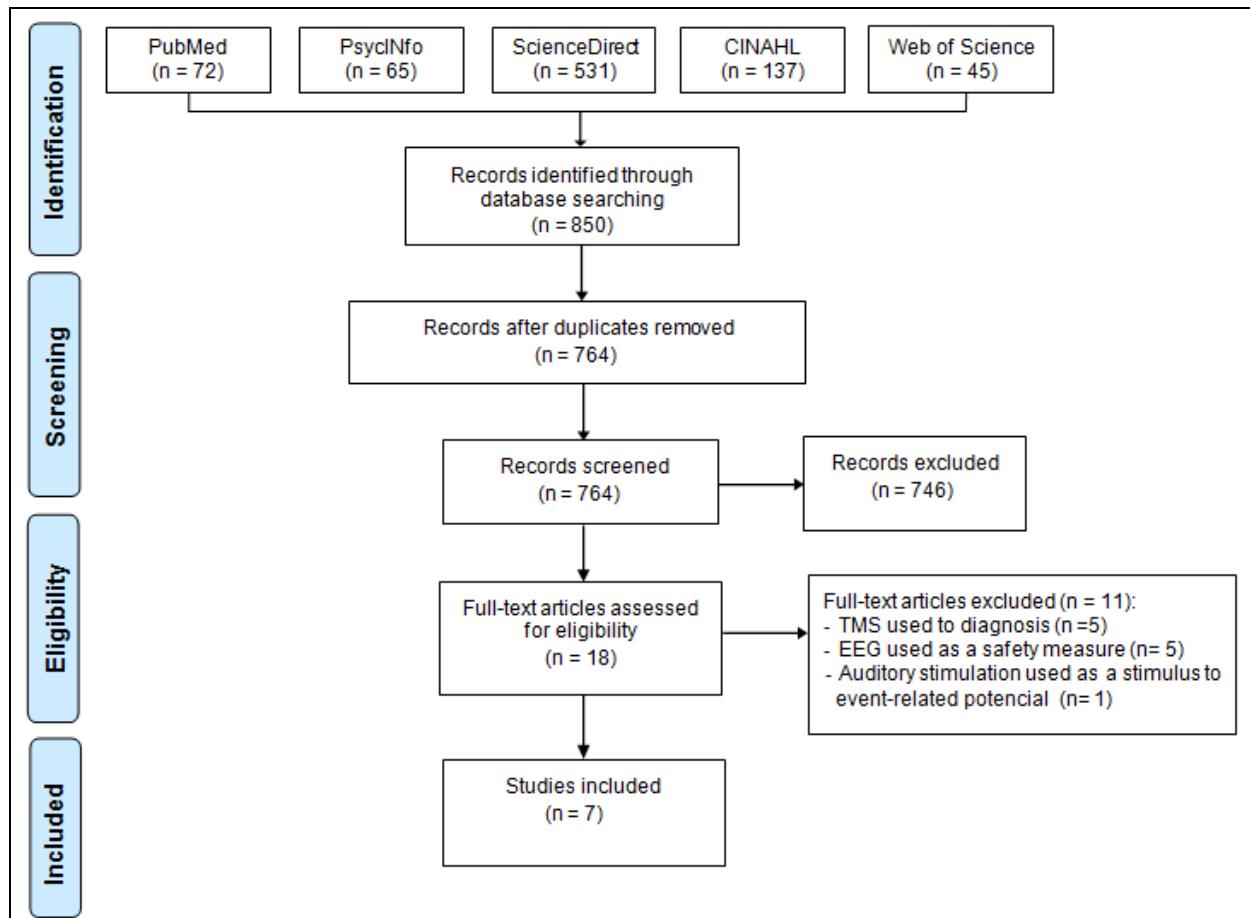


Figure 1- PRISMA Flow Diagram of studies search and selection.

Table 2. Characterization of studies that used transcranial magnetic stimulation in Parkinson disease.

Study	Design: Randomization/ Blinding/ Sham	Sample number (age range in years); sex distribution; stage (disease duration)	Stimulation protocol			EEG	Other outcomes
			Type of stimulation; parameters used	Number of sessions	ON or OFF medication		
Tanaka et al. [30]	No/No/No	7 (66,3); 5 males; HY>2 (NR)	rTMS (0,2 Hz, over frontal areas, 20 times per day, intensity of 1,5T)	5	ON	20; eyes-closed resting before and after the stimulation; frequency analysis and LORETA	Motor activity with finger tapping and 20-m walking; UPDRS; actigraphy
Marchesi et al. [31]	Yes/No/Yes	29 (60); 23 males; HY 2-3 (8±4 years) + 19 healthy controls (59); 10 males	rTMS (5 Hz, over right posterior parietal cortex)	2 (1 rTMS + 1 sham)	ON	256 (rTMS and control group) and 68 (MIRT group); recorded during motor task; analysis of frequencies calculated in the range of 15 to 30 Hz (oscillations beta)	Reaction time; amplitude of peak velocity; movement time and extention; directional error; learning and retention

Note: HY: Hoehn e Yahr Scale; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; LORETA: Low Resolution Electromagnetic Tomography; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MIRT: Multidisciplinary Intensive Rehabilitation Treatment; NR: Not reported.

Table 3. Characteristics of studies with transcranial electric stimulation in Parkinson Disease.

Study	Design: Randomization/ Blinding/ Sham	Sample number (age range in years); sex distribution; stage (disease duration)	Stimulation protocol			EEG	Other outcomes
			Type of stimulation; parameters used	Number of sessions	ON or OFF medication		
Del Felice et al. [32]	Yes/Yes/Yes	15 (69); 9 males; HY 1-2 ( $6,3 \pm 4,8$ years)	tACS; 4Hz (teta-tACS group) or 30 Hz (beta-tACS group); electrodes over the scalp area in which the power spectral difference was detected and over the ipsilateral mastoid; 1-2 mA, 30 min. -Active sham condition: tRNS alternate current with random amplitude and frequency (1-2 mA; 0-100 Hz), over the same sites of tACS	10 tACS + 10 active sham	ON	32; ten minutes of open-eyes resting state, before, immediately after stimulation and at 4-weeks follow-up; analysis of power spectral density and the relative power. -EEG data from 21 healthy controls(45,14 years; 9 males) were used to choose the location and frequency of stimulation	UPDRS III; GDI; frontal-executive functions, memory and mood
Schoellmann et al. [33]	Yes/Yes/Yes	10 (64,3); 7 males; HY: NR ( $8,6 \pm 4,1$ years) + 11 healthy controls (58,6); 6 males	tDCS; over the left sensorimotor [C3, anode] and right frontal areas [Fp2, cathode]; 1mA, 20 min -Sham condition: tDCS with 1 mA discontinued after 40s	2 (1 tDCS + 1 sham)	OFF	25; recorded at rest (3 min.) and during performance of an isometric motor precision task (3 min.), before, directly after and 30 min after stimulation; analysis of frequency domain spectrum (power) and corticocortical connectivity.	UPDRS III (sum of items 22-25, right hand); fine motor assessment

Note: HY: Hoehn e Yahr Scale; NR: Not reported; tACS: trancranial alternating current stimulation; tDCS: transcranial direct current stimulation; tRNS: transcranial random noise stimulation; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; GDI: Gait Dynamic Index.

Table 4. Characteristics of studies that used other non-invasive brain stimulation in Parkinson Disease.

Study	Design: Randomization/Bli nding/Sham	Sample number (age range in years); sex distribution; stage (disease duration)	Stimulation protocol			EEG	Other outcomes
			Type of stimulation; parameters used	Number of sessions	ON or OFF medication	Number of channels; condition of assessment; data analysis	
Lee et al. [35]	No/No/Yes	11 (62,1); 4 females; HY: NR (6,9 years) + 11 healthy controls (59,8); 5 females	nGVS; bilateral and bipolar, over mastoid process, frequency 0,1–10 Hz, during 72 sec, followed by a sham current for 60 sec	1	OFF	19; eyes open focusing on a fixed target during 60 sec pre and post GVS; interhemispheric connectivity analysis (IHC) by Partial Least Squares (PLS) regression and relative contribution percentage	—
Lee et al. [36]	Yes/No/Yes	16 (67,3); 7 males; HY 1-2 ( $4\pm4,3$ years) + 18 healthy controls (67,6); 9 males	EVS; bilateral and bipolar, over mastoid process; applied at 90% of the individual threshold level; Three signals in different frequency bands (EVS1: 4–8 Hz; EVS2: 50– 100 Hz; EVS3: 100–150 Hz)	4 (Sham, EVS1, EVS2 and EVS3)	ON/ OFF	27; eyes open focusing on a fixed target before (20 sec), during stimulation (60 sec) and after EVS1, EVS2, EVS3 (20 sec); analysis of PLV (mean, variability, entropy) and Sparse Discriminant Analysis (SDA)	—
Gálvez et al. [34]	Yes/Yes/Yes	14 (62); 8 females; HY 1-3 ( $7,2\pm4,9$ years)	BBs (tones rhythmically at 120 bpm, sinusoidal waveform (154Hz in the left channel and 168Hz in the right channel), which created a 14Hz BB at the brainstem; 10 min. -Control stimulation: BBs without the rhythmically (pink noise); 10 min.	2 (1 BBs + 1 control sound )	ON	29; closed eyes at rest; immediately before and after both stimulations; analysis of power spectral density and functional connectivity	Gait; anxiety; cognition; EKG

Note: FC: funcional connectivity; HY: Hoehn and Yahr Scale; NR: Not reported; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; EKG: electrocardiogram; PLV: Phase locking value; nGVS: noisy galvanic vestibular stimulation; EVS: electrical vestibular stimulation; BBs: binaural beats.

Table 5. Quality assessment based on the tool proposed by Downs and Black.

Study Questions \	Tanaka et al. [30]	Marchesi et al. [31]	Lee et al. [35]	Lee et al. [36]	Schoellmann et al. [33]	Del Felice et al. [32]	Gálvez et al. [34]
<b>1</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>2</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>3</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>4</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>5</b>	0	1	0	1	1	1	1
<b>6</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>7</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>8</b>	0	0	0	0	0	0	0
<b>9</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>10</b>	0	1	1	1	1	1	1
<b>11</b>	0/UD	0/UD	0/UD	0/UD	0/UD	1	1
<b>12</b>	0/UD	0/UD	0/UD	0/UD	0/UD	1	0/UD
<b>13</b>	0/UD	0/UD	0/UD	1	0/UD	0/UD	0/UD
<b>14</b>	0/N	1	0/UD	1	1	1	1
<b>15</b>	0/N	0/UD	1	0/UD	1	1	1
<b>16</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>17</b>	0/N	1	1	1	1	1	1
<b>18</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>19</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>20</b>	0/N	1	1	1	1	1	1
<b>21</b>	0/UD	0/UD	0/UD	1	0/UD	1	0/UD
<b>22</b>	0/UD	0/UD	0/UD	0/UD	0/UD	1	1
<b>23</b>	0/N	1	0/N	0/N	1	1	1
<b>24</b>	0/N	0/UD	0/N	0/N	1	1	1
<b>25</b>	0/N	0/UD	0/UD	0/UD	0/UD	1	0/UD
<b>26</b>	0/UD	0/UD	0/UD	1	1	1	1
<b>27</b>	0	1	1	1	1	1	1
<b>Total</b>	10/28	17/28	15/28	19/28	20/28	25/28	22/28
<b>Classification</b>	poor	fair	fair	good	good	excellent	good

Note: N: No; UD: Unable to determine

## COMPROVANTE DE SUBMISSÃO



# THE EFFECTS OF NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION ON EEG OSCILLATIONS IN PARKINSON'S DISEASE: A SYSTEMATIC SCOPING REVIEW

Thaís D. Costa<sup>1</sup>, Silmara F. dos Santos<sup>1</sup>, Rodrigo A. Silva<sup>2, 3</sup>, Clecio O. Godeiro Jr<sup>2</sup>,  
<sup>3</sup>, Daniel G. Machado<sup>4</sup>, Suellen M. Andrade<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Aging and Neuroscience Laboratory, Universidade Federal da Paraíba, Brazil, <sup>2</sup>Division of Neurology, Hospital Universitario Onofre Lopes, Brazil, <sup>3</sup>Federal University of Rio Grande do Norte, Brazil, <sup>4</sup>Department of Physical Education, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brazil

*Submitted to Journal:*

Frontiers in Neurology

*Specialty Section:*

Experimental Therapeutics

*Article type:*

Systematic Review Article

*Manuscript ID:*

758452

*Received on:*

14 Aug 2021

*Journal website link:*

[www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)