UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA ATIVIDADE FÍSICA

JUMES LEOPOLDINO OLIVEIRA LIRA

**Níveis de inibição pré-sináptica durante a iniciação do passo em indivíduos
com e sem bloqueio da marcha na doença de Parkinson: um estudo
transversal**

SÃO PAULO
2018

JUMES LEOPOLDINO OLIVEIRA LIRA

Níveis de inibição pré-sináptica durante a iniciação do passo em indivíduos com e sem bloqueio da marcha na doença de Parkinson: um estudo transversal

Versão original

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências, pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Atividade Física.

Área de Concentração:

Atividade Física, Saúde e Lazer

Orientadora:

Profa. Dra. Carla da Silva Batista

SÃO PAULO

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Universidade de São Paulo. Escola de Artes, Ciências e Humanidades. Biblioteca)
CRB 8 - 4936

Lira, Jumes Leopoldino Oliveira

Níveis de inibição pré-sináptica durante a iniciação do passo em indivíduos com e sem bloqueio da marcha na doença de Parkinson: um estudo transversal / Jumes Leopoldino Oliveira Lira ; orientadora, Carla da Silva Batista. – 2018

64 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Atividade Física, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo

Versão original

1. Equilíbrio musculoesquelético. 2. Doença de Parkinson.
3. Reflexo H. 4. Medula espinhal - Avaliação. I. Batista, Carla da Silva, orient. II. Título

CDD 22.ed. – 612.76

Nome: LIRA, Jumes Leopoldino Oliveira.

Título: Níveis de inibição pré-sináptica durante a iniciação do passo em indivíduos com e sem bloqueio da marcha na doença de Parkinson: um estudo transversal.

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Atividade Física.

Área de Concentração:

Atividade Física, Saúde e Lazer

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus que é o Alfa e o Ômega. Nada disso seria possível se o senhor não permitisse. Teu filho Jesus, é e foi o maior cientista de todos os tempos, pregando a experiência do amor em nossos corações. Muito obrigado meu pai do céu!

Aos meus familiares que sempre fizeram e fazem o máximo para me ver bem, deixo aqui meu MUITO OBRIGADO! De maneira organizada agradeço aos ESPECIAIS:

1-Mãe: À senhora Maria Do Carmo, a quem Deus deu a missão de ser mãe, agradeço por todos seus ensinamentos, a senhora é um exemplo lindo de ser humano, uma mulher INCRÍVEL! sempre me incentivando em palavras e ações. Mesmo no o teu silêncio posso aprender muito. Só peço a Deus que a senhora viva muitos anos mais, para que eu possa aprender cada vez mais com a senhora, e que Deus exagere mesmo (rsrs). EU TE AMO!

2-Pai: Ao senhor Irineu de Lira, meu pai da terra! Obrigado por todo seu esforço e dedicação. Saiba que toda a sua dedicação valeu a pena! Se hoje estou dando mais este passo em minha vida, com certeza foi devido os esforços do senhor e de minha mãe. Talvez hoje, por conta de sua patologia o senhor não entenda muito bem, mas saiba... vou me dedicar sempre por cada gota de suor que vocês derramaram por mim. (GUERREIROS NÃO NASCEM PRONTOS) EU TE AMO!

3-Noiva (futura esposa): O que falar de você, hein senhorita Luana Thais? Bem, sem mais delongas te agradeço por ser o melhor presente que Deus pode me proporcionar em vida! Meu pequeno anjo, obrigado por ser essa mulher sensacional que me apoiou nesse processo de mestrado me dando conselhos e puxões de orelha quando necessário (Obs: essa baixinha é brava). Obrigado por tudo! EU TE AMO.

4-Primo (Primão): Putz, Fagner vulgo FAFA, cara, obrigado por tudo! Você sabe que é um irmão para mim! Mesmo você distante no momento, sua presença se faz intacta por todo o exemplo que deixou para mim. EU TE AMO!

À minha orientadora, GRANDE AMIGA e MÃE ACADÊMICA, Dr^a. Carla Silva-Batista, por ter mudado a minha vida me proporcionando inúmeras chances. A senhora confiou em mim desde o princípio! Pelo acolhimento ao aceitar ser minha orientadora na pós Lato-sensu da EEFÉ-USP, pelas conversas dentro do “navio

negreiro” do século XXI (vulgo trem da ZL), por me encorajar a ingressar no mestrado mesmo com inúmeras deficiências e por todas as outras inúmeras lições acadêmicas e não acadêmicas, as quais levarei para a vida! Deixo aqui meu MUITO OBRIGADO! A senhora é mais que uma orientadora a senhora é uma MENTORA. Obrigado por ter mudado a minha vida! GRATIDÃO! A SENHORA É UM EXEMPLO!

Ao professor, Dr. Carlos Ugrinowitsch (VÔ ACADÊMICO) deixo aqui o meu muito obrigado. Obrigado pelas conversas e por ter aberto as portas para que eu pudesse participar das reuniões do projeto temático. Aprendi muito com o senhor e com todos do grupo. O senhor é um ORGULHO para a sociedade científica! Obrigado por tudo. GRATIDÃO! Navalha de Occam.

Aos professores, Dr^a. Andréa Cristina de Lima Pardini e Dr. Fernando Magalhães, o meu muito obrigado! Por todas as sugestões dadas para a melhoria do meu trabalho de mestrado e por todas experiências compartilhadas. GRATIDÃO!

À professora Dr^a. Eugenia Mattos, por ter ajudado a elaborar esta idéia. Sempre disposta a ajudar e compartilhar seus conhecimentos. MUITO OBRIGADO!

Ao professor Dr. Daniel Boari, por ter me ajudado MUITO nas coletas.

Ao professor coordenador do laboratório de Treinamento de força, Dr. Valmor Tricoli e ao professor coordenador do laboratório de Sistemas motores, Dr. Luiz Augusto Teixeira, por abrirem as portas para que eu pudesse realizar meus estudos e coleta de dados. MUITO OBRIGADO!

Ao professor Dr. Gilberto Laurentino, por toda convivência saudável, deixo aqui o meu MUITO OBRIGADO!

Ao professor Dr. Leandro Brito, por todos os conselhos e caronas dadas. MUITO OBRIGADO!

Ao professor, diretor da E.E. Eliza Rachel Macedo de Souza e GRANDE AMIGO Aldo Alves. O senhor sabe o quanto me ajudou para que eu chegasse até aqui. MUITO OBRIGADO MEU AMIGO!

Ao professor e técnico de Voleibol, Felix Cabral, agradeço todos ensinamentos que com certeza ultrapassaram as quadras e atingiram diretamente minha vida social. Obrigado mestre!

À todos os funcionários da EACH-USP e EEFE-USP que se esforçam para que as escolas sejam sempre referência e estejam sempre em boas condições, deixo o meu profundo OBRIGADO!

Aos voluntários, deixo o meu MUITO OBRIGADO E UM BEIJO NO CORAÇÃO!
Eu pude aprender muito com todos eles, sem exceção! e sem eles nada disso faria sentido. Que Deus os abençoe cada dia mais! Que possamos avançar com as pesquisas em prol de melhorias no Parkinson. #FORÇAPESSOAL. Vocês estarão para sempre em minha memória.

À professora Dr^a Aletha Caetano, por todo o incentivo na graduação e por ter aberto as portas para que eu pudesse fazer minha iniciação científica.

Aos amigos de longa data, em especial: Márcio Trindade, Nárlon Cássio Boa Sorte, Humberto e Mara, obrigado por fazerem parte da minha vida! Forte Abraço!

E aos amigos que pude fazer nesse curto e intenso período de mestrado e à todo pessoal do lab de treinamento de força, deixo aqui o meu MUITO OBRIGADO! Para os especiais: Fabiano Pinheiro, Victória (Chilena), Acácio Moreira Neto, Vagner Santana, Rafael Venega, Elisa Dimateo, Carol e Raquel Marquesini, deixo um beijo no coração de cada um e agradeço por toda troca enriquecedora.

Por fim, agradeço a FAPESP (2016/131159), pelo fomento desta pesquisa. MUITO OBRIGADO!

RESUMO

LIRA, Jumes Leopoldino Oliveira. **Níveis de inibição pré-sináptica durante a iniciação do passo em indivíduos com e sem bloqueio da marcha na doença de Parkinson**: um estudo transversal. 2018. 64 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. Versão original.

Os objetivos deste estudo foram comparar os níveis de inibição pré-sináptica (IPS) durante a iniciação do passo entre indivíduos com doença de Parkinson (DP) com bloqueio motor (BM), sem-BM (S-BM) e indivíduos saudáveis pareados pela idade (ISPI) e, possíveis correlações entre os níveis de IPS com as variáveis comportamentais (amplitude e tempo do ajuste postural antecipatório [APA]) e os escores do *New Freezing of Gait Questionnaire* (NFOG-Q). A amostra foi composta por 22 indivíduos com BM e 12 S-BM (estágio 3 da DP avaliados no estado *on* da medicação). Dezesseis ISPI também foram incluídos no estudo. Todos atenderam os critérios de inclusão. Os indivíduos foram avaliados em dois dias. No primeiro dia, todos responderam uma anamnese e o Mini Exame do Estado Mental. Para os indivíduos com DP foi aplicada a escala de estadiamento da DP e a parte III da Escala Unificada de Avaliação da DP (UPDRS) e somente os indivíduos com BM foram avaliados com o NFOG-Q. No segundo dia, todos os indivíduos realizaram a tarefa iniciação do passo na plataforma de força AMTI para avaliação da amplitude e do tempo do APA com ou sem a evocação do reflexo-H na condição teste ou condicionado. O estimulador portátil *Nicolet® Viking Quest* da *CareFusion* foi utilizado para evocar o reflexo-H teste e condicionado. O estímulo elétrico foi evocado quando a amplitude do APA ultrapassasse 10 a 20% da linha de base. Todos indivíduos realizaram a tarefa iniciação do passo em 3 condições: 1) sem estímulo; 2) estímulo teste – estimulação no nervo tibial; e 3) estímulo condicionado – estimulação do nervo fibular antes (intervalo de 100 ms) da estimulação do nervo tibial. Nas três condições, os indivíduos foram instruídos a realizarem 15 passos, logo, 15 estímulos nas condições 2 e 3 de maneira aleatória. A ANOVA *one way* mostrou diferenças significantes nos valores de IPS entre os três grupos, onde os ISPI apresentaram valores maiores de IPS do que os outros dois grupos e, indivíduos S-BM apresentaram valores maiores IPS comparado aos indivíduos com BM ($P < 0,001$), porém, todos os indivíduos deste último grupo apresentaram facilitação. Adicionalmente, amplitudes

maiores e tempos menores do APA foram observados somente para os ISPI ($P < 0,05$), além disso, não foram observadas diferenças entre essas variáveis para os dois grupos de DP ($P > 0,05$). Em relação às correlações, especialmente para os indivíduos com BM, observamos que valores maiores de facilitação estão: fortemente associados com os escores maiores do NFOG-Q ($r = -0,74$; $P < 0,0001$); moderadamente associados com as amplitudes menores do APA ($r = 0,54$; $P < 0,004$); e fracamente associados com os tempos maiores do APA ($r = -0,42$; $P < 0,244$). Por fim, houve uma forte associação entre as amplitudes menores do APA e escores maiores do NFOG-Q ($r = -0,75$; $P < 0,0001$). Em conclusão, indivíduos com BM apresentam facilitação (ausência de IPS) durante a iniciação do passo e associada com deficiências na amplitude e tempo do APA e a severidade do BM. Isso indica que a medula espinhal tem participação na iniciação do passo e pode ser fortemente influenciada por alterações sensório-motoras.

Palavras-chave: Reflexo-H. Mecanismo inibitório espinhal. Instabilidade postural. Tarefa funcional. Drive supra espinhal.

ABSTRACT

LIRA, Jumes Leopoldino Oliveira. **Presynaptic inhibition levels during step initiation in subjects with and without Freezing of Gait in Parkinson's disease: a cross-sectional study.** 2018. 64 p. Dissertation (Master of Science) – School of Arts, Sciences and Humanities, University of São Paulo, São Paulo, 2018. Original version.

The aims of this study were to compare the presynaptic inhibition levels (PSI) in the step initiation between subjects with Parkinson's disease (PD) with freezing of gait (FoG), non-FoG (non-FoG), and age-matched healthy controls (HC) and, possible correlations between the PSI levels with the behavioral variables and the New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q) scores. Twenty individuals with FoG, 12 individuals with non-FoG (stage 3 of PD assessed in the clinically defined “on” state), and 16 HC met the inclusion criteria. Subjects visited the laboratory for two days. On the first day, all of the subjects answered the anamnesis and the Mini-Mental State Examination. However, only in the subjects with PD were assessed the severity of disease and the motor symptoms (Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III [UPDRS-III]), but the FoG severity was assessed only in the subjects with FoG. On the second day, all of the subjects performed the step initiation on the force platform (AMTI) to assess amplitude and time of anticipatory postural adjustment with or without evoking H-reflex in the test or conditioned condition. The constant-current stimulator (Nicolet® Viking Quest portable EMG apparatus, CareFusion) was used to evoke the H-reflex. The electrical stimulus was evoked when the APA amplitude exceeded 10 to 20% of the baseline. All of the subjects performed the step initiation in 3 conditions: 1) without stimulation of the nerve; 2) test stimulus – stimulation of the tibial nerve; and 3) conditioning stimulus - stimulation of the fibular nerve before (100 ms interval) stimulation of the tibial nerve. At three conditions, subjects were instructed to perform 15 steps, thus, 15 stimuli at conditions 2 and 3 in a random order. The ANOVA one way showed significant differences in the PSI values between the three groups, where the ISPI presented higher values of PSI than the other two groups, and S-BM individuals had higher PSI values compared to individuals with BM ($P < 0.001$), however all of the individuals with FoG presented facilitation. In addition, larger amplitudes and smaller times of APA were observed only for ISPI ($P < 0.05$); in addition, no differences were observed between these variables for the two PD groups ($P > 0.05$). In relation to correlations, especially for individuals with FoG, we observed that greater values of

facilitation are: strongly associated with the higher NFOG-Q scores ($r = -0.74$; $P < 0.0001$); moderately associated with the smaller APA amplitudes ($r = 0.54$; $P < 0.004$); and weakly associated with higher APA times ($r = -0.42$, $P < 0.244$). Finally, there was a strong association between the smaller APA amplitudes and higher NFOG-Q scores ($r = -0.75$, $P < 0.0001$). In conclusion, individuals with FoG presented facilitation (absence of PSI) in the step initiation which was associated with deficits in amplitude and time of APA and FoG severity. This indicates that the spinal cord has participation in the step initiation that can be strongly influenced by the abnormal sensory motor.

Keywords: H-reflex. Spinal inhibitory mechanism. Postural instability. Functional task. Drive supra spinal.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APA	Ajuste postural antecipatório
BM	Bloqueio da marcha
DP	Doença de Parkinson
IPS	Inibição pré-sináptica.
ISPI	Indivíduos saudáveis pareados pela idade.
NFOG-Q	New Freezing of Gait Questionnaire.
PIGD	Instabilidade postural e distúrbios da marcha.
S-BM	Sem bloqueio motor.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Geral	17
2.2 Específicos	17
3 REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 A doença de Parkinson e o bloqueio da marcha	18
3.2 Reflexo-h	19
3.3 Inibição pré-sináptica no envelhecimento e na doença de Parkinson	21
3.4. A iniciação do passo e a modulação da inibição pré-sináptica	22
4 MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1 Amostra e recrutamento	25
4.2 Desenho experimental	25
4.3 Avaliações	26
4.3.1 Reflexo-h	26
4.3.2 Reflexo-h condicionado	27
4.3.3 Iniciação do passo (realização do ajuste postural antecipatório)	28
4.3.4 Nfог-q	29
4.3.5 Análise estatística	29
5 RESULTADOS.....	31
5.1 Participantes	31
5.2 Mecanismo Inibitório Espinhal	32
5.3 Dados comportamentais	34
5.4 Associações.....	35
6 DISCUSSÃO	38
6.1 Resultados da primeira hipótese: facilitação.....	38
6.1.1. <i>Diminuição do drive supra espinhal: possíveis caminhos para a facilitação</i>	39
6.1.2.1 Deficiência no <i>feedback</i> sensorial: possíveis caminhos para a facilitação	41
6.1.2.2 Deficiência na integração sensório-motora: possíveis caminhos para a facilitação	42
6.1.3 <i>Método do reflexo-h: influência na facilitação</i>	43
6.2 Resultados da segunda hipótese: amplitude e tempo do apa	44
6.3 Resultados da terceira hipótese: facilitação x severidade do bm x apa	46
6.4 Resultados da quarta hipótese: apa x severidade do bm	47
7 LIMITAÇÕES	48
8 FORÇA DO ESTUDO	49

9 CAMINHOS DA MEDULA: PERSPECTIVAS FUTURAS.....	50
10 CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS.....	53

1 INTRODUÇÃO

O bloqueio da marcha (BM) é um dos sintomas mais debilitantes da doença de Parkinson (DP) atingindo 80-90% dos pacientes (Perez-Lloret *et al.*, 2014). É uma das principais razões para distúrbios de iniciação do movimento, comprometimento da mobilidade, quedas e redução da qualidade de vida na DP (Moore *et al.*, 2007; Giladi e Nieuwboer, 2008; Nonnekes *et al.*, 2015; Virmani *et al.*, 2015). Esse fenômeno é relatado como a ausência breve, episódica ou redução acentuada da progressão dos pés para frente, apesar da intenção de andar (Giladi e Nieuwboer, 2008; Nutt *et al.*, 2011), sendo avaliado pela escala *New Freezing of Gait Questionnaire* (NFOG-Q) (Nieuwboer, Alice, Rochester, Lynn, *et al.*, 2009). Adicionalmente, tem sido sugerido que o BM ocorre devido a incapacidade de controlar a postura e iniciar o passo (Nutt *et al.*, 2011) e é justamente nesse intervalo onde ocorre o ajuste postural antecipatório (APA) (Horak *et al.*, 2005; Yiou *et al.*, 2017).

O APA ocorre na etapa inicial do movimento, onde o indivíduo faz a transferência do peso corporal para a perna de apoio (Yiou *et al.*, 2017). Apesar de ser controverso na literatura, um tempo menor e uma amplitude maior do APA estão associados a um efetivo controle motor e consequentemente melhor desempenho da tarefa (Gantchev *et al.*, 1996; Uemura *et al.*, 2012; Tard *et al.*, 2014; De Lima-Pardini *et al.*, 2017b). De fato, indivíduos saudáveis pareados pela idade (ISPI) apresentam uma amplitude maior e tempo menor do APA comparados a indivíduos com a DP sem bloqueio da marcha (S-BM) durante o passo em plataforma com e sem translação (Traub *et al.*, 1980; Schlenstedt *et al.*, 2017). Por outro lado, indivíduos com BM apresentam atraso no início do passo, associado à repetitivos APA's (Cohen *et al.*, 2017b) e estes APA's são mais longos e menos amplos do que os APA's dos S-BM (Tard *et al.*, 2014; Schlenstedt *et al.*, 2018). Desta forma, evidências apontam que os episódios de BM estão associados a um APA deficiente (Schlenstedt *et al.*, 2017; Schlenstedt *et al.*, 2018) o que pode ser parcialmente explicado pela deficiência no *drive* eferente e aferente para a medula espinal decorrentes da DP e agravadas em indivíduos com BM (Jacobs *et al.*, 2009; Nutt *et al.*, 2011; De Lima-Pardini *et al.*, 2018).

No entanto, tanto o envolvimento de estruturas supra espinhais quanto de mecanismos espinhais durante o início do passo em indivíduos com BM ainda é desconhecido (Dietz, 2003). Interessantemente, estudos com estimulação espinal têm demonstrado melhoria no tempo do APA e nos episódios de BM de indivíduos

com DP (Rohani *et al.*, 2017; De Lima-Pardini *et al.*, 2018), o que representa participação de mecanismos de controle espinhal no APA.

Mecanismos de controle espinhal estão envolvidos no início do passo e são importantes na execução dos comandos motores (Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005; Fling *et al.*, 2013; Honeine *et al.*, 2016). O envolvimento de mecanismos inibitórios espinhais, por exemplo, a inibição pré-sináptica (IPS) durante a iniciação do passo em indivíduos com BM ou S-BM é desconhecido na literatura, mas deveria ser investigado por três razões. Primeira, a IPS é um dos mais poderosos mecanismos inibitórios espinhais que é modulado centralmente e que inibe seletivamente as entradas aferentes para os motoneurônios α , sendo considerada o desfecho final de diversas entradas aferentes (Meunier e Pierrot-Deseilligny, 1998; Rudomin e Schmidt, 1999; Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005). Segunda, os níveis de IPS em repouso de indivíduos S-BM estão diminuídos em comparação com ISPI (Silva-Batista, Ugrinowitsch, De Souza Yoshida, *et al.*, 2013; Silva-Batista, Mattos, *et al.*, 2016) e negativamente correlacionados com a velocidade da marcha dos indivíduos S-BM (Morita *et al.*, 2000). Estes resultados sugerem que níveis menores de IPS durante a iniciação do passo poderão ser observados para indivíduos com BM, quando comparados aos indivíduos S-BM e ISPI. Terceira, recentes estudos de estimulação da medula espinhal demonstram melhora do APA e do BM, sugerindo um papel da medula espinhal no APA e no BM de pacientes com DP (Rohani *et al.*, 2017; Yadav e Nicoletis, 2017; De Lima-Pardini *et al.*, 2018).

Tomados em conjunto, aqui levantamos quatro hipóteses: 1) indivíduos com DP apresentarão níveis menores de IPS durante a iniciação do passo comparados com ISPI, porém magnitudes menores serão observadas nos indivíduos com BM; 2) indivíduos com DP apresentarão tempo maior e amplitude menor do APA comparados com ISPI, porém esses valores serão mais agravados em indivíduos com BM; 3) os níveis menores de IPS serão associados com os maiores valores do NFOG-Q, amplitude menor e tempo maior do APA dos indivíduos com BM; 4) amplitude menor e o tempo maior do APA será associada com os valores maiores do NFOG-Q dos indivíduos com BM.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar e comparar os níveis de IPS durante a iniciação do passo, a amplitude, tempo do APA entre indivíduos com BM, S-BM e ISPI e, possíveis correlações entre os níveis de IPS com as variáveis comportamentais e os escores do NFOG-Q.

2.2 Específicos

- Analisar e comparar os níveis de IPS durante a iniciação do passo entre indivíduos com BM, S-BM e ISPI.
- Analisar e comparar a amplitude e tempo do APA entre indivíduos com BM, S-BM e ISPI.
- Verificar correlações dos níveis de IPS com os valores do NFOGQ, amplitude e tempo do APA de indivíduos com BM.
- Verificar correlação entre a amplitude e o tempo do APA com o escore do NFOG-Q de indivíduos com BM.
- Verificar correlação entre os níveis de IPS com os valores de amplitude e tempo do APA.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A doença de Parkinson e o bloqueio da marcha

A história da DP inicia-se por volta de 11 de Abril de 1755 quando nasceu James Parkinson, um dos primeiros médicos a tornar-se diplomata da academia de cirurgiões, onde descobriu a patologia e a denominou paralisia agitante (Gowers, 1893). A DP é uma desordem neurodegenerativa idiopática progressiva que causa principalmente sintomas motores clássicos, tais como: tremor, bradicinesia, rigidez, instabilidade postural e distúrbios da marcha (Muslimović *et al.*, 2008). Essa patologia é caracterizada pela degeneração de neurônios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta* (Bear *et al.*, 2007; Ryder *et al.*, 2016). Sua prevalência é estimada em 0,3% da população geral em países industrializados, afetando principalmente indivíduos com 60 anos ou mais (Muslimović *et al.*, 2008). Sua incidência aumenta com o aumento da idade dos indivíduos, passando de 0,3 de cada 1000 pessoas por ano com 55 a 65 anos para 4,4 de 1000 pessoas por ano (Muslimović *et al.*, 2008; Goedert e Compston, 2018).

Apesar de todos os sintomas motores ocasionados pela DP serem agravantes, a instabilidade postural é a mais complexa e também a mais preocupante, pois problemas de controle postural estão correlacionados com o evento quedas (Horak *et al.*, 1992; Paul *et al.*, 2018). A instabilidade postural é multifatorial e complexa, pois está ligada a diversos fatores que podem comprometer o equilíbrio estático e dinâmico dos indivíduos (Bloem *et al.*, 2016; Paul *et al.*, 2018). Por exemplo, deficiência em estruturas corticais, sub corticais e medulares (e.g., internêuronios) estão envolvidas na instabilidade postural (Crone *et al.*, 1990; Muslimović *et al.*, 2008; Ryder *et al.*, 2016; Silva-Batista, Mattos, *et al.*, 2016).

Um fenômeno clínico que agrava o quadro de instabilidade postural e aumenta o risco de quedas nesses indivíduos com DP é o BM (Nutt *et al.*, 2011). O BM é relatado como a ausência breve e episódica ou redução acentuada da progressão dos pés para frente, apesar da intenção de andar (Giladi e Nieuwboer, 2008; Nutt *et al.*, 2011) geralmente identificado por escalas, tais como: NFOG-Q (Nieuwboer, Alice, Rochester, Lynn, *et al.*, 2009; Fling *et al.*, 2013; Mancini *et al.*, 2017; Schlenstedt *et al.*, 2018). Uma grande prevalência deste fenômeno é relatada em indivíduos com DP

em estágios mais elevados da doença, no entanto nos estágios iniciais alguns indivíduos também podem apresentar o BM (Nutt *et al.*, 2011).

Evidências demonstram, que quanto mais avançado está o BM nestes indivíduos com DP, menos eficazes são as estratégias farmacológicas (Brichta *et al.*, 2013). Neste sentido, pesquisadores tem buscado identificar mecanismos que expliquem o BM, uma vez que este é um complexo que atinge grande parte dos indivíduos com DP (Nutt *et al.*, 2011). Estudos com imagens fisiológicas funcionais, ou clínico patológicos apontam para distúrbios nas regiões supra espinhais, tais como: corticais frontais, núcleos da base, área motora suplementar e mesencéfalo como as prováveis originadoras do BM na DP (Almeida *et al.*, 2002; Nieuwboer, Alice, Vercruysse, Sarah, *et al.*, 2009; Nutt *et al.*, 2011), no entanto isso ainda não é claro na literatura.

Por outro lado, para a realização de uma tarefa funcional é necessário efetiva sincronia de sinais eferentes e aferentes, e indivíduos com DP apresentam déficits na integração sensório-motora (Colcombe *et al.*, 2004). Sendo assim, a participação de mecanismos inibitórios espinhais durante projeções (descendentes) supra espinhais são necessários para harmonia do movimento, e esses mecanismos podem estar deficientes em indivíduos com BM. Por exemplo, autores têm demonstrado que o APA de indivíduos com BM está deficiente (Cohen *et al.*, 2017b) e que a instabilidade postural está associada com baixos níveis de IPS em repouso em indivíduos S-BM (Morita *et al.*, 2000; Silva-Batista, Mattos, *et al.*, 2016). Ainda, menores níveis de IPS são observados em indivíduos S-BM comparados a ISPI (Morita *et al.*, 2000; Silva-Batista, Mattos, *et al.*, 2016). No entanto, os níveis de IPS durante uma tarefa funcional que requer APA em indivíduos com BM e S-BM são desconhecidos na literatura.

3.2 Reflexo-h

Com o avanço das técnicas de análise do controle motor em humanos, pesquisadores tem adotado medidas que avaliam essa variável através de vias centrais e periféricas (Hoffmann, 1910; Capaday, Charles, 1997; Knikou, 2008; Silva-Batista, Ugrinowitsch, Yoshida, *et al.*, 2013). A técnica mais utilizada é a de eletroestimulação (Knikou, 2008), onde obtêm-se sinais provenientes da intensidade de estimulação conduzida nos nervos mistos (nervo composto de fibras sensoriais e

motoras), que gera uma despolarização (*i.e.*, inversão de polaridade celular/inversão de cargas do meio extra para o meio intracelular) causando potenciais de ação que percorrem por vias aferentes, destinando a formação de sinais reflexos (Hoffmann, 1910). Entre os reflexos estudados, tem sido bastante descrito na literatura o reflexo-H ou reflexo de Hoffmann, proposto por Paul Hoffmann em 1910 que é um reflexo análogo ao reflexo de estiramento, porém sem a participação do fuso muscular, devido ao fato de ser evocado por um estímulo elétrico e não pela detecção das variações de comprimento muscular através das fibras intrafusais (Palmieri *et al.*, 2004).

Evocado pela estimulação elétrica de baixa intensidade em um nervo misto, o reflexo-H torna-se uma efetiva ferramenta considerada a maior sonda não invasiva, extremamente sensível de análise da projeção monossináptica do grupo de fibras Ia sobre a ativação dos motoneurônios α (Knikou, 2008). Com a estimulação do nervo misto (estímulo teste/controle) os potenciais de ação percorrem após atingirem o limiar de despolarização das fibras Ia, tanto para as direções ascendentes quanto para as direções descendentes (sentido ortodrômico e antidrômico respectivamente), provocando uma colisão quando aumentada a intensidade de estimulação (estimulação supra máxima) diminuindo assim o reflexo-H e dando surgimento a onda M (Knikou, 2008).

A onda M é o sinal da despolarização direta dos motoneurônios α gerada pela estimulação de seus axônios, provocada para verificar a integridade entre o local do estímulo e o local de registro. Ela é obtida no músculo como sinal resultante dos potenciais de ação que são evocados nas fibras motoras/axônios motores, ou seja, reflete a resposta motora do indivíduo, sendo uma resposta do músculo agonista/músculo alvo ao estímulo de maior intensidade (Knikou, 2008). Logo, a amplitude da onda M reflete o número de motoneurônios α que são ativados simultaneamente (sincronizadamente) sem passar pela sincronia medular (*e.g.*, inibições) (Palmieri *et al.*, 2004). O aumento da intensidade do estímulo faz com que a onda M aumente até seu valor máximo (onda M_{max}) onde todos os motoneurônios α são despolarizados e o reflexo-H está completamente ausente (Knikou, 2008). O valor de amplitude pico a pico da onda M_{max} é frequentemente utilizado para a normalização das amplitudes do reflexo-H, pois os motoneurônios que são excitados na porção descendente da curva do reflexo-H não são sensíveis à inibição ou facilitação (Knikou, 2008). Mudanças na amplitude do reflexo-H após um estímulo condicionado são

usualmente empregadas para avaliar eventos pós-sinápticos ou mudanças no valor de IPS sobre terminais aferentes Ia (Crone e Nielsen, 1989; Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005). Isso ocorre porque a amplitude do reflexo-H teste (reflexo-H sem condicionamento para avaliar as inibições espinhais) depende da excitabilidade dos motoneurônios α . Assim, a técnica do reflexo-H pode ser utilizada como uma sonda não invasiva para estudar a IPS durante o repouso ou durante o movimento voluntário (Knikou, 2008).

3.3 Inibição pré-sináptica no envelhecimento e na doença de Parkinson

Entradas eferentes e aferentes emergem constantemente para a medula espinhal onde são moduladas (e.g., inibição dos sinais ou facilitação dos sinais) por meio da IPS de terminais aferentes Ia sobre os motoneurônios alfa (Katz *et al.*, 1988). Estudos têm demonstrado que os grupos de terminais Ia ativam os interneurônios responsáveis pela IPS (Jankowska, 1992; Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005; Ryder *et al.*, 2016). De fato, a IPS é intermediada por interneurônios que estabelecem sinapses axo-axônicas GABAérgicas nos terminais de aferentes Ia (Pierrot-Deseilligny, 1997; Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005). Estes interneurônios modulam a liberação de glutamato pelo terminal Ia (pré) por meio da ativação de receptores encontrados nos terminais das vias aferentes (Rudomin, 1999). Por exemplo, quando aumentada a permeabilidade das terminações Ia aos íons cloreto, ocorre a despolarização (Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005). Em decorrência disto, a amplitude do potencial de ação propagado nestes terminais aferentes é reduzida, o que reduz/bloqueia o influxo de cálcio para o interior da célula, diminuindo a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica (Rudomin, 1999). Apesar da maioria dos estudos serem feitos em modelos animais e de existirem muitos métodos para a análise da IPS, evidências têm demonstrado depressão do reflexo-H utilizando o método condicionado em humanos (e.g., ativação do músculo antagonista [tibial anterior quando o reflexo-H é evocado no músculo agonista sóleus com intervalo de 80-100 ms]) (Capaday *et al.*, 1995; Pierrot-Deseilligny, 1997; Angulo-Kinzler *et al.*, 1998) atribuindo a depressão do reflexo-H à IPS (Capaday *et al.*, 1995; Angulo-Kinzler *et al.*, 1998). Sendo assim, qual o comportamento da IPS no envelhecimento?

É sabido que o processo de senescência impacta em mudanças fisiológicas (Freitas *et al.*, 2002), sendo uma dessas mudanças déficits na integração sensório-motora (He *et al.*, 2017) a qual contribui efetivamente para a realização dos movimentos humanos (Tomasi e Volkow, 2012). No entanto, para o melhor de nosso conhecimento, ainda é desconhecido na literatura o comportamento da IPS durante o APA na população idosa. Por outro lado, existem estudos que demonstram que indivíduos idosos apresentam deficiências em mecanismos reflexos quando comparados à indivíduos jovens, tais como diminuição do reflexo-H (depressão do reflexo-H) e menor ganho do reflexo-H (relação entrada e saída de sinais) (Angulo-Kinzler *et al.*, 1998; Earles *et al.*, 2001), e os autores destes estudos sugerem que estes resultados deram-se à possíveis diminuições das ações de mecanismos de controle espinhal, tais como a IPS. Deste modo, com o processo de senescência podem ocorrer alterações na IPS (He *et al.*, 2017), no entanto, em condições patológicas como na DP, estas alterações podem ser mais agravadas (Silva-Batista, Ugrinowitsch, De Souza Yoshida, *et al.*, 2013; Silva-Batista, Corcos, *et al.*, 2016).

3.4. A iniciação do passo e a modulação da inibição pré-sináptica

Para qualquer movimento voluntário bem realizado exige-se uma caracterização de neutralização das perturbações causadas pelo movimento auto induzido (De Lima-Pardini *et al.*, 2017a). Essa caracterização de ação é classificada como APA, ou seja sua ocorrência antecede o movimento voluntário de maneira automatizada (Yiou *et al.*, 2017). O APA é verificado através do deslocamento do centro de massa, caracterizado pela força médio lateral, (e.g., durante a iniciação do passo o indivíduo transfere o peso do corpo para a perna contralateral, precedendo o início da fase de balanço). Logo, mudanças entre a postura ereta e a execução do passo requer APA's, e indivíduos com DP mostram alterações nesses ajustes (De Lima-Pardini *et al.*, 2012; Schlenstedt *et al.*, 2017; Takakusaki, 2017; Yiou *et al.*, 2017), ou seja, déficits nos APA's (e.g., tempo maior e amplitude menor) são resultados de pobre controle postural (Jacobs e Horak, 2007a; b; De Lima-Pardini *et al.*, 2017a; Yiou *et al.*, 2017).

Estudos têm demonstrado que o APA é identificado pelo movimento do centro de pressão e do centro de massa (Jacobs *et al.*, 2009; Cohen *et al.*, 2017a; De Lima-

Pardini *et al.*, 2017b; Schlenstedt *et al.*, 2017). Uma das tarefas mais comuns de cunho funcional para avaliar o APA é a iniciação do passo (Chen e Zhou, 2011; Yiou *et al.*, 2017) que é dividida em três etapas (Yiou *et al.*, 2017). Primeiro, para manter-se em postura ereta o indivíduo precisa vencer as oscilações do centro de massa, mantendo-se em bom controle dentro da própria base de suporte, correspondendo assim a primeira etapa da iniciação do passo. A posteriori, porém ainda na primeira etapa, o indivíduo produz involuntariamente a transferência do peso corporal para a perna de apoio (*i.e.*, perna contrária a de realização do balanço) e essa transferência de peso gera a resultante da força médio-lateral, compondo o segundo estágio da primeira fase da iniciação do passo (Yiou *et al.*, 2017). Logo, as duas últimas etapas são divididas em retirada do pé e execução do passo propriamente dito (*i.e.*, fase em que o indivíduo retira o pé do chão e projeta o centro de massa), deslocando-se da base de suporte, e este deslocamento é detectado no centro de pressão (Yiou *et al.*, 2017).

O APA envolve desde a participação de estruturas corticais e subcorticais (Brooke *et al.*, 1993; Lent, 2004; Bear *et al.*, 2007; Jacobs *et al.*, 2009; Yiou *et al.*, 2017), até sinais aferentes que também emergem para a medula espinhal onde são modulados, resultando em uma boa realização da tarefa motora. Os interneurônios medulares mediam os sinais sensoriais, tais como os interneurônios associativos, que são responsáveis por transmitir impulsos dos neurônios sensoriais aos neurônios motores (Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005; Kandel *et al.*, 2014). Evidências também sugerem um controle do trato corticoespinhal sobre interneurônios que mediam a IPS (Lundberg *et al.*, 1962; Lundberg e Voorhoeve, 1962; Iles, 1996; Meunier e Pierrot-Deseilligny, 1998). Sendo assim, a IPS ajusta o comando supraespinhal e o *feedback* sensorial durante o controle e coordenação do movimento, tornando-o mais harmônico (Katz *et al.*, 1988; Jankowska, 1992; Pierrot-Deseilligny, 1997; Meunier e Pierrot-Deseilligny, 1998; Morita *et al.*, 2000; Palmieri *et al.*, 2004; Silva-Batista, Ugrinowitsch, Yoshida, *et al.*, 2013; Ryder *et al.*, 2016; De Lima-Pardini *et al.*, 2017b; Yiou *et al.*, 2017). Estudos que avaliaram estes mecanismos em indivíduos adultos saudáveis, demonstraram que a IPS é dependente da tarefa motora (*e.g.*, sentado, em pé, em pé com suporte nas costas e em pé sem suporte). Assim como estudos com indivíduos S-BM demonstraram que a IPS está alterada e relacionada com a instabilidade postural (Morita *et al.*, 2000; Silva-Batista, Mattos, *et al.*, 2016). Deste

modo, como se comportaria a IPS durante o APA em indivíduos com BM, S-BM e ISPI? Esta pergunta ainda precisa ser respondida na literatura.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostra e recrutamento

Trinta e quatro indivíduos com DP (22 com BM e 12 S-BM) com o diagnóstico clínico de DP idiopática confirmado por um neurologista de acordo com os critérios clínicos do Banco do Cérebro de Londres (*UK Parkinson's disease Society Brain Diagnostic Criteria*) (Hughes *et al.*, 1992) e 16 saudáveis participaram deste estudo. Os indivíduos com DP foram recrutados da Associação Brasil Parkinson e do ambulatório de distúrbios do movimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, enquanto os ISPI foram recrutados através de folhetos, convites e telefonemas.

Os critérios de inclusão para os indivíduos com DP foram: **1)** gravidade da doença no estágio 3 da DP (*i.e.*, alteração bilateral com alguma instabilidade postural e capaz de viver independente) de acordo com a escala modificada de Hoehn-Yahr (Goetz *et al.*, 2004); **2)** ter idade entre 50 e 70 anos; **3)** possuir nível de cognição com pontuação igual ou maior que 23 pontos de acordo com o Mini Exame do Estado Mental (Folstein *et al.*, 1975); **4)** não ter participado de qualquer treinamento físico nos últimos 6 meses; **5)** não apresentar outra desordem neurológica além da DP ou patologias músculo esqueléticas; **6)** caminhar 20 metros sem auxílio; e **7)** não possuir tremor severo. Indivíduos com BM também eram incluídos se apresentassem um escore > 3 no NFOG-Q (Nieuwboer, A. *et al.*, 2009); além disso, um vídeo de curta duração (30s) foi apresentado para os indivíduos para ilustrar o BM. Os critérios de inclusão para os ISPI foram os mesmos citados anteriormente, com exceções dos itens: 1, 5 e 7. Depois de serem informados sobre os procedimentos do estudo, todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (número 2.110.507, CAAE 62706416.4.0000.5391).

4.2 Desenho experimental

Nosso estudo é transversal, e foi realizado na Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, especificamente no Laboratório de Sistemas

Motores Humanos. Todos os indivíduos passaram por dois dias de avaliações sem intervalos entre eles. Para os indivíduos com BM e S-BM, as avaliações foram realizadas de 1.5 a 2 horas depois dos indivíduos terem ingerido a dose dos medicamentos pela manhã (fase *on* da medicação). No primeiro dia, foi aplicada uma anamnese e Mini Exame do Estado Mental no intuito dos indivíduos atenderem aos critérios de inclusão. Na sequência, somente os indivíduos com DP com BM responderam o NFOG-Q e, assistiram o vídeo para triagem do BM. Foram aplicadas para todos os indivíduos com DP (com BM e S-BM) a escala de estadiamento da DP e a parte III da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS-III) para verificar a gravidade dos sintomas motores (Fahn e Elton, 1987). No segundo dia, todos os indivíduos foram avaliados na iniciação do passo sobre uma plataforma de força (AMTI modelo OR6-7) em três condições: 1) iniciação do passo na condição sem estímulo; 2) iniciação do passo na condição do estímulo teste/controle; e 3) iniciação do passo na condição estímulo condicionado. Os estímulos (teste e condicionado) foram aleatorizados e a duração da sessão completa (as 3 condições) foi de 50 minutos.

4.3 Avaliações

4.3.1 Reflexo-h

Para avaliar o reflexo-H, todos os indivíduos permaneceram sobre uma plataforma de força e com todos eletrodos certamente dispostos. Como os reflexos e as inibições medulares sofrem diversas influências (e.g., movimentos da cabeça, dos braços e dos pés e olhos fechados) (Knikou, 2008; Tomasi e Volkow, 2012; Ryder *et al.*, 2016), os indivíduos foram instruídos a permanecerem em postura ereta quieta com as mãos relaxadas sem se mover ou dormir para diminuir estes efeitos influentes, até que fosse dado a instrução para iniciarem o passo.

O reflexo-H do músculo sóleus foi realizado por meio de uma estimulação monopolar no nervo tibial posterior, através de um estimulador de corrente-constante (Nicolet® Viking Quest Portable EMG apparatus, Care Fusion, Wisconsin, USA), onde os pulsos de estimulação foram retangulares com 1ms de duração (Capaday *et al.*, 1995). Para isso, foram utilizados eletrodos de superfície autoadesivos (Valutrode) os

quais foram fixados na fossa poplíteia como mencionado acima (1cm largura e 2 cm de comprimento) e na face anterior do joelho sobre o ligamento patelar (anodo) (3,2 cm de diâmetro). O reflexo-H foi avaliado em uma amplitude pico a pico, onde evocado com um intervalo de 10 segundos (Crone e Nielsen, 1989).

O protocolo para obtenção da onda M seguiu os mesmos parâmetros citados acima no protocolo do reflexo-H, porém a onda M foi obtida com valores superiores de intensidade ao reflexo-H (diminuição da resposta do reflexo-H e aparecimento da onda M, colisão dos sentidos ortodrômicos e antidrômicos) (Hugon, 1973). Logo, após a obtenção do reflexo-H, foi realizado o aumento da intensidade do estímulo para obtenção da $H_{\text{máx}}$ (máxima resposta do reflexo-H) e $M_{\text{máx}}$ (máxima resposta motora do indivíduo) (Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005). O reflexo-H também foi ajustado a 25% da $M_{\text{máx}}$ em todos os experimentos com base em referências de estudos anteriores (Capaday e Stein, 1987; Crone *et al.*, 1990; Angulo-Kinzler *et al.*, 1998; Chen e Zhou, 2011) para posterior protocolo do reflexo-H condicionado.

4.3.2 Reflexo-h condicionado

Para a análise do reflexo-H condicionado foi realizada a estimulação no nervo fibular comum afim de ativar o músculo tibial anterior (antagonista ao sóleus) através de um pulso retangular de 1ms de duração (estímulo condicionante) aplicado por meio de um eletrodo de superfície, fixado com velcro posicionado 2,0 cm abaixo da cabeça da fíbula com contatos de aproximadamente 1,0 cm de diâmetro, com 2,0 cm de distância inter eletrodos.

A determinação da intensidade de condicionamento correspondente ao limiar motor foi realizada individualmente, para garantir que o limiar de uma resposta motora fosse menor que o limiar de ativação do músculo tibial anterior, gerando assim contrações vigorosas. Estudos demonstram que as intensidades de estimulação de 1.1-1.4 x limiar motor é submáxima para a ativação de todos os interneurônios o que permite que efeitos inibitórios e facilitatórios possam ser evidenciados (Capaday *et al.*, 1995; Patikas *et al.*, 2004; Geertsen *et al.*, 2008; Silva-Batista, Mattos, *et al.*, 2016). Assim, essas intensidades foram suficientes para estimular as fibras aferentes Ia do músculo tibial anterior, que por sua vez estimularam as vias da IPS sobre o músculo sóleus sem causar contrações vigorosas do músculo tibial anterior e sem gerar

estiramentos no músculo sóleus o que por sua vez poderia interferir nos resultados (Katz *et al.*, 1988; Pierrot-Deseilligny, 1997).

Deste modo, a IPS foi avaliada por meio do condicionamento do reflexo-H no músculo sóleus. Logo, a IPS foi obtida em duas condições: 1) controle/teste, apenas o reflexo-H do músculo agonista (músculo sóleus) foi evocada com estímulo elétrico no nervo tibial posterior; e 2) condicionado, reflexo-H do músculo antagonista (músculo tibial anterior) foi evocada com o estímulo elétrico aplicado sobre o nervo fibular antes do reflexo do músculo sóleus. Para isso, o intervalo utilizado entre o estímulo teste/controle e condicionado foi de 100ms, pois estudos tem demonstrado que esta latência é eficaz em evocar a IPS de terminações aferentes la sobre motoneurônios sem que haja muitas influências (Capaday, C., 1997; Zehr e Stein, 1999). Latências maiores são mais suscetíveis a eventos influentes pós-sinápticos que podem diminuir a capacidade de avaliar a IPS (Capaday *et al.*, 1995; Stein, 1995; Knikou, 2008; Silva-Batista, Mattos, *et al.*, 2016). Para garantir que as estimulações nos nervos ocorressem durante o início do APA, um computador com placa de aquisição da National Instruments foi vinculado ao estimulador para gerar um estímulo nas duas condições (teste/controle e condicionado) quando a amplitude do APA ultrapassasse 10 a 20% (correspondia ultrapassar dois desvios padrões acima da linha de base- limiar calculado através de um software LabVIEW).

Determinadas as intensidades adequadas de estimulação, foram obtidos 15 reflexos-H testes/controle e 15 reflexos-H condicionados para cada C-T com intervalo entre cada reflexo-H de 10s (Crone e Nielsen, 1989). O cálculo da porcentagem de IPS foi feito de acordo com a equação 1:
$$\%Inibição = [1 - (H_{cond}/H_{teste})] * 100 \quad (1)$$
 onde H_{cond} representa o reflexo-H condicionado do músculo sóleus com os dois diferentes intervalos C-T, e o H_{teste} representa o reflexo-H do músculo sóleus sem condicionamento. Valores negativos indicam facilitação e positivos inibição.

4.3.3 Iniciação do passo (realização do ajuste postural antecipatório)

Os indivíduos realizaram a iniciação do passo sobre a plataforma de força em três condições: 1) condição sem estímulo, onde apenas foram analisadas a amplitude e o tempo do APA; 2) condição com estímulo teste/controle e 3) condição estímulo

condicionado. Os indivíduos realizaram 15 passos em cada condição (sem estímulo, teste/controle e condicionado).

Foi utilizado para mensuração do APA a análise do centro de pressão na perna de apoio de todos os indivíduos (todos indivíduos eram destros). Os dados coletados do APA foram: amplitude e tempo. Foi colocada uma fita para marcação dos pés dos indivíduos na plataforma de força para manutenção do padrão do passo, assim como marcadores esféricos reflexivos de 14 mm de diâmetro, que foram colocados no maléolo lateral e no quinto metatarso no lado direito do corpo dos indivíduos, a fim de ser captado por um sistema de análise cinemática composto por 4 câmeras da marca Vicon Nexus modelo T10 que forneceu as coordenadas tridimensionais. Os sinais obtidos na plataforma de força foram sincronizados por meio do sistema Vicon Nexus. A posição do centro de pressão e os dados cinemáticos foram mensurados em uma frequência de amostragem de 200 Hz e filtrados com Butterworth passa-baixa de 10 Hz.

O início do APA foi definido pelo aumento abrupto do deslocamento da força médio-lateral (2 desvios padrões acima da média da linha de força de base) e o início do passo foi definido pelo marcador reflexivo colocado no maléolo direito do indivíduo (2 desvios padrões acima da média de deslocamento do pé/basal, na direção anteroposterior). A amplitude da força médio-lateral foi normalizada pela distância entre os maléolos dos indivíduos (unidade em N/cm) e o comprimento do passo foi normalizado pelo tamanho do pé dos indivíduos (U.A) (De Lima-Pardini *et al.*, 2017b). O processamento dos dados foi realizado por meio do software Matlab (MathWorks).

4.3.4 Nfog-q

O NFOG-Q é validado e de auto relato da experiência subjetiva da gravidade do BM na DP durante o último mês (Nieuwboer, A. *et al.*, 2009). O escore total do NFOG-Q para cada indivíduo é 28 (grave BM) e o mínimo é zero pontos (sem sintomas de BM). O escore do NFOG-Q foi utilizado para análise estatística.

4.3.5 Análise estatística

Inicialmente, os dados foram analisados quantitativa e visualmente quanto à normalidade (Shapiro-Wilk) e existência de outliers (Box-plots) respectivamente. Para

os dados que não apresentaram distribuição normal (tempo e amplitude do APA) foram utilizadas transformações logarítmicas. Para comparar as características clínicas entre os indivíduos com BM e S-BM utilizamos um teste t-Student para amostras independentes. Utilizamos a ANOVA *one-way* para comparar as características demográficas, antropométricas, os níveis de IPS, amplitude e tempo do APA (condição sem estímulo) entre os 3 grupos (BM, S-BM e ISPI). Após identificação dos valores *F* significantes, *post-hocs* com ajustamento de Tukey foram utilizados para efeitos de comparações múltiplas. Os tamanhos dos efeitos (TE) entre grupos foram calculados usando a Cohen's (Cohen, 1988) para cada variável. Os TE foram classificados como pequeno ($TE \leq 0,49$), médio ($TE = 0,50-0,79$) e grande ($TE \geq 0,80$). Além disso, foram realizadas correlações de Pearson (*two-tailed*) para os indivíduos com BM entre: a) os níveis de IPS com os escores do NFOG-Q, valores de amplitude e tempo do APA; e b) os valores da amplitude e tempo do APA com o escore do NFOG-Q. Também foram realizadas correlações de Pearson (*two-tailed*) para os indivíduos S-BM e os ISPI entre os níveis de IPS com os valores da amplitude e tempo do APA. Por fim, o nível de significância adotado no presente estudo para todas as análises foi de $P \leq 0,05$. Os dados estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão. O software usado para as análises estatísticas foi o SAS 9,2® (*Institute Inc., Cary, NC, USA*).

5 RESULTADOS

5.1 Participantes

Vinte e dois indivíduos com BM, 12 indivíduos S-BM e 16 ISPI compuseram a amostra final deste estudo. É importante ressaltar que 15 indivíduos S-BM foram recrutados para o estudo, mas em somente 12 dos indivíduos foi possível evocar o reflexo-H do músculo sóleus. A Tabela 1 apresenta as características de todos os indivíduos. Não houve diferença entre os três grupos para qualquer característica demográfica, antropométrica e o estado mental/cognitivo ($P>0,05$), no entanto, como esperado, houve diferença entre os indivíduos com BM e S-BM ($P<0,0001$) para o escore da instabilidade postural e distúrbios da marcha (PIGD).

Tabela1- Características dos indivíduos com doença de Parkinson com e sem bloqueio motor e dos indivíduos saudáveis pareados pela idade

Características	BM	S-BM	ISPI	Valor de P
Demográfica				
Homem/mulher (número)	15/7	10/2	10/6	
Idade (anos)	66,0±8,8	64,1±7,5	64,1±7,7	0,264
Antropométrica				
Peso corporal (kg)	70,1±13,0	71,4±8,4	72,8±8,2	0,069
Altura (cm)	1,6±0,1	1,7±0,1	1,7±0,1	0,930
Clínica				
MEEM (escore)	26,5±1,7	26,4±2,0	27,2±1,9	0,066
Duração da doença (anos)	8,7±4,9	8,2±5,7	n.a	0,880
Hoehn e Yahr (u.a)	3,0±0,0	3,0±0,0	n.a	1,000
L-Dopa (mg•dia ⁻¹)	823,8±239,8	743,3±258,5	n.a	0,605
UPDRS-III (escore)	49,6±12,9	47,3±9,2	n.a	0,672
PIGD (escore)	8,9±2,2	4,1±1,3	n.a	<0,0001
NFOG-Q(escore)	24,1±4,1	n.a	n.a	

Fonte: Jumes Leopoldino Oliveira Lira, 2018.

Notas:

* Média ± DP. Valor de P (ANOVA *one-way*) comparando os três grupos para os valores das seguintes variáveis: idade, peso corporal, altura e Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Valor de P (teste *t-Student* para amostras independentes) comparando os indivíduos com bloqueio motor (BM) e sem BM (S-BM) para os valores das variáveis clínicas: duração da doença, estágio na escala de Hoehn e Yahr, unidades equivalente de L-Dopa, instabilidade postural e distúrbios da marcha (PIGD) e Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson parte motora III (UPDRS- III). N.a: não aplicável.

5.2 Mecanismo Inibitório Espinhal

Interessantemente, somente os indivíduos com BM apresentaram facilitação ao contrário dos indivíduos S-BM e dos ISPI que apresentaram inibição (Figura 1). Comparando os grupos, os valores de facilitação dos indivíduos com BM foram diferentes dos valores de IPS dos indivíduos S-BM (média da diferença [MD] = -39,5%; intervalo de confiança [IC] = -46,7 a -32,3; P<0,0001; TE = 4,50) e dos ISPI (MD = -65,9%; IC = -72,5 a -59,2; P<0,0001; TE = 7,17). Além disso, os ISPI apresentaram

maiores valores de IPS comparado com os indivíduos S-BM (MD = -26,4%; IC = -34,0 a -18,8; $P < 0,0001$; TE = 5,39).

Figura 1 - Média $\pm$ DP dos valores de facilitação dos indivíduos com bloqueio motor (BM) e de inibição pré-sináptica (IPS) dos indivíduos sem bloqueio motor (S-BM) e dos indivíduos saudáveis pareados pela idade (ISPI).

Fonte: Jumes Leopoldino Oliveira Lira, 2018.

Notas:

*Diferente dos indivíduos com BM e S-BM ($P < 0,05$). #Diferente dos indivíduos com BM ($P < 0,05$).

A Figura 2 apresenta os valores individuais do reflexo-H teste e condicionado durante a iniciação do passo para um indivíduo com BM (A1 e A2, respectivamente), um indivíduo S-BM (B1 e B2, respectivamente) e um ISPI (C1 e C2, respectivamente).

Figura 2 - Exemplos de um reflexo-H teste e condicionado durante a iniciação do passo.

Fonte: Jumes Leopoldino Oliveira Lira, 2018.

Notas:

* Um indivíduo com bloqueio motor (BM - A1 e A2, respectivamente), um indivíduo sem bloqueio motor (S-BM - B1 e B2, respectivamente) e um indivíduo saudável pareado pela idade (ISPI - C1 C2, respectivamente).

5.3 Dados comportamentais

Em relação a amplitude do APA, não houve diferença entre indivíduos com BM e indivíduos S-BM (MD = -0,07N/cm; IC = -0,58 a 0,42; P=0,928; TE = 0,17). No entanto, indivíduos com BM e S-BM apresentaram amplitude menor do APA comparados aos ISPI (MD = -0,61N/cm; IC = -1,08 a -0,14; P=0,007; TE = 0,95 e MD = -0,53N/cm; IC = -1,07 a -0,01; P=0,047; TE = 0,83, respectivamente), Figura 3, painel A.

Em relação ao tempo do APA, não houve diferença entre indivíduos com BM e indivíduos S-BM (MD = -19,6ms; IC = -65,6 a 26,5; P=0,563; TE = 0,32). No entanto, indivíduos com BM e S-BM apresentaram tempo maior do APA comparados aos ISPI (MD = 73,9ms; IC = 31,4 a 116,0; P=0,0003; TE = -1,55 e MD = 93,5ms; IC = 45,0 a 142,0; P<0,001; TE = -1,54, respectivamente), Figura 3, painel B.

Figura 3 - Média $\pm$ DP para os valores de amplitude e tempo do ajuste postural antecipatório.

Fonte: Jumes Leopoldino Oliveira Lira, 2018.

Notas:

* Média $\pm$ DP para os valores de amplitude do ajuste postural antecipatório (painel A) e tempo do ajuste postural antecipatório (painel B) dos indivíduos com bloqueio motor (BM), sem bloqueio motor (S-BM) e indivíduos saudáveis pareados pela idade (ISPI). *Diferente dos indivíduos com BM e S-BM ($P < 0,05$).

5.4 Associações

Como observado na Figura 4, os níveis de facilitação foram associados fortemente com os escores do NFOG-Q ($r = -0,74$; $R^2 = 0,55$; $P < 0,0001$; painel A) e moderadamente com os valores da amplitude do APA ($r = 0,54$; $R^2 = 0,30$; $P = 0,004$; painel B) e dos valores do tempo do APA ($r = -0,42$; $R^2 = 0,18$; $P = 0,244$; painel C). Por fim, houve uma associação forte entre os valores da amplitude do APA com os escores do NFOG-Q ($r = -0,75$; $R^2 = 0,57$; $P < 0,0001$; painel D) mas não entre os valores do tempo do APA com os escores do NFOG-Q ($r = 0,29$; $R^2 = 0,08$; $P = 0,119$). Os valores das correlações e os valores de P para os 3 grupos estão apresentados na Tabela 2.

Figura 4 – Correlações dos indivíduos com BM

Fonte: Jumes Leopoldino Oliveira Lira, 2018.

Notas:

*Coeficiente de correlação de Pearson dos 22 indivíduos com bloqueio motor entre os níveis de facilitação com os valores dos escores do *New freezing of gait Questionnaire* (NFOG-Q – painel A) e com os valores da amplitude (painel B) e do tempo (painel C) do ajuste postural antecipatório (APA) e, entre os valores da amplitude do APA com os valores dos escores do NFOG-Q (painel D).

Tabela 2 - Correlações entre os níveis de IPS com os escores do NFOG-Q, os valores da amplitude e tempo do APA para os indivíduos com a doença de Parkinson com e sem bloqueio motor e dos indivíduos saudáveis pareados pela idade.

	BM (n=22)	S-BM (n=12)	ISPI (n=16)
Variáveis	IPS (%)		
NFOG-Q (escore)	$r = -0,74$	n.a	n.a
	$P < 0,0001$	n.a	n.a
APA amplitude (N/cm)	$r = 0,54$	$r = 0,40$	$r = 0,22$
	$P = 0,004$	$P = 0,087$	$P = 0,192$
APA tempo (ms)	$r = -0,42$	$r = -0,56$	$r = -0,22$
	$P = 0,024$	$P = 0,022$	$P = 0,197$

n.a = não aplicável.

Fonte: Jumes Leopoldino Oliveira Lira, 2018.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro a demonstrar o envolvimento de um mecanismo inibitório espinhal na iniciação do passo de indivíduos com DP (com e sem BM) e ISPI. As hipóteses deste estudo foram: 1) indivíduos com DP apresentariam níveis menores de IPS durante a iniciação do passo comparados com ISPI, porém magnitudes menores seriam observadas nos indivíduos com BM; 2) indivíduos com DP apresentariam tempo maior e amplitude menor do APA comparados com ISPI, porém esses valores seriam mais agravados em indivíduos com BM; 3) os níveis menores de IPS seriam associados com os maiores valores do NFOG-Q, amplitude menor e tempo maior do APA; 4) amplitude menor e tempo maior do APA seriam associados com os maiores escores do NFOG-Q dos indivíduos com BM.

Os resultados deste estudo demonstraram que: 1) indivíduos com BM apresentaram facilitação ao invés de IPS durante a iniciação do passo, ao contrário dos indivíduos S-BM e os ISPI que apresentaram IPS. No entanto, níveis maiores de IPS foram observados para os ISPI o que foi diferente dos indivíduos com BM e S-BM e, níveis maiores de IPS foram observados para os indivíduos S-BM comparado aos com BM. Estes achados confirmam parcialmente nossa primeira hipótese; 2) para amplitude do APA, os ISPI apresentaram valores maiores de amplitude comparados aos indivíduos com BM e S-BM, mas não houve diferença entre BM e S-BM. Para o tempo do APA, os ISPI apresentaram tempo menor do APA comparados aos indivíduos com BM e S-BM, mas não houve diferença entre indivíduos com BM e S-BM, o que confirma parcialmente a nossa segunda hipótese; 3) os níveis de facilitação estão associados com a maior severidade do BM (NFOG-Q), amplitude menor e tempo maior do APA, resultados estes que confirmam a nossa terceira hipótese; e 4) somente os menores valores da amplitude do APA estão fortemente associados com a maior severidade do BM (NFOG-Q) o que também confirma parcialmente a nossa quarta hipótese.

A seguir, nós dissertaremos sobre quatro tópicos para explicarmos os resultados encontrados decorrentes das nossas quatro hipóteses.

6.1 Resultados da primeira hipótese: facilitação

Interessantemente, nossos resultados demonstraram facilitação ao invés de inibição durante a iniciação do passo somente para os indivíduos com BM. Isso sugere que por algum motivo, as entradas aferentes da dos indivíduos com BM não são seletivamente inibidas pela IPS, o que não permite a ativação efetiva dos músculos por comandos supra espinhais (Henneman *et al.*, 1965; Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005). Como resultado, uma deficiência sensório-motora (Crone *et al.*, 1990; Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005; Ni *et al.*, 2013). A facilitação em nível espinal é entendida como o aumento de motoneurônios envolvidos na tarefa por ausência de inibição (reportada em valores negativos), ou seja, quanto mais motoneurônios estão facilitados maior será o valor do reflexo-H teste (Crone *et al.*, 1990). Neste sentido, a facilitação pode ocorrer por quatro grandes fatores, sendo eles: 1) diminuição do *drive* supra espinal; 2) deficiência no *feedback* sensorial (e.g., déficits em propriocepção); 3) deficiência de ambos os fatores (*i.e.*, deficiência na integração sensório-motora); ou 4) influências/problemas metodológicos.

6.1.1. Diminuição do *drive* supra espinal: possíveis caminhos para a facilitação

Durante uma tarefa funcional (e.g., iniciação do passo) o *drive* supra espinal é mais requerido (Capaday e Stein, 1986; Rudomin e Schmidt, 1999). No entanto, se o *drive* supra espinal estiver alterado como na DP (Ryczko e Dubuc, 2017), onde a degradação dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra pars compacta resultam em alterações nas vias D1 (direta) e D2 (indireta) causando saídas deficientes do globo pálido interno para o córtex cerebral (Grosset *et al.*, 2009), o *drive* supra espinal ficará diminuído e isso influenciará os interneurônios que modulam a IPS. Adicionalmente, os indivíduos S-BM apresentam deficiências na inibição intracortical (Ridding *et al.*, 1995), que é explicada pela redução na excitabilidade das vias inibitórias dependentes de GABA. Desta forma, por consequência da condição patológica, os indivíduos S-BM apresentam déficits na integração sensório-motora comparados a ISPI, e esses déficits podem explicar os valores menores de IPS.

Por outro lado, evidências sugerem maiores alterações em nível supra espinal em indivíduos com BM (Mancini *et al.*, 2009; Fling *et al.*, 2013; Cohen *et al.*, 2017b; Kim *et al.*, 2018). Por exemplo, indivíduos com BM apresentam desacoplamento funcional entre redes de funções cognitivas e dos núcleos da base (Nieuwboer e

Giladi, 2013; Shine, Matar, Ward, Frank, *et al.*, 2013; Kelly *et al.*, 2015), alterações metabólicas (Bartels *et al.*, 2006; Bartels e Leenders, 2008), disfunções em regiões fronto parietais (Shine, Matar, Ward, Bolitho, *et al.*, 2013; Shine, Matar, Ward, Frank, *et al.*, 2013) e disfunção da rede fronto estriatal límbica comparados aos indivíduos com S-BM (Gilat *et al.*, 2018). Sendo assim, maiores alterações nessas regiões encefálicas responsáveis pelo planejamento, cognição e emoção podem resultar em diminuição do *drive* supra espinhal (Takakusaki, 2017), pois as projeções destas áreas emergem para a medula espinhal para a preparação e execução do movimento. Por exemplo, a área precruiciada (composta por área motora suplementar e pré-motora) envia projeções córtico-reticulares para M1 (córtex motor primário e córtex motor lateral) e S1 (córtex somatossensorial). Parte dessas projeções córtico-reticulares emergem diretamente para a medula espinhal, e a outra excita o trato retículo espinhal, o qual é comandado por ações exclusivamente GABAérgicas tendo influência direta sobre o interneurônio de última ordem (responsável pela IPS) (Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005).

Além disso, alterações na neurotransmissão entre essas regiões supra espinhais mais deficientes nos indivíduos com BM, também podem colaborar para alterações na IPS. Por exemplo, para a preparação do movimento os sinais sensoriais são efetivamente interpretados através de projeções colinérgicas do prosencéfalo e núcleo penduculopontino para receptores nicotínicos presentes no tálamo, estriado e substância *nigra*, e, receptores muscarínicos presentes no neocortex, hipocampo, tubo-olfatório e amígdala (Bohnen e Albin, 2011; Müller e Bohnen, 2013), porém indivíduos S-BM apresentam deficiência colinérgica (Müller e Bohnen, 2013) o que faz com que esses sinais não sejam bem interpretados. Além disso, após esses sinais deficientes atingirem seus respectivos receptores, são enviados através do trato córtico-espinhal e reticuloespinhal, os quais são fortes moduladores da IPS (Zweig *et al.*, 1989; Takakusaki, 2017). Desta forma, sugerimos que nos indivíduos com BM essa deficiência seja ainda maior, porém isso ainda não foi investigado.

Em adição, estudos tem demonstrado que indivíduos com BM apresentam alterações na região mesencefálica locomotora, especificamente no núcleo pendunculo pontino (Fling *et al.*, 2013). Isso é relevante pois, tem sido relatado que o núcleo pendunculo pontino tem neurônios relacionados ao APA, o qual auxilia na organização inicial do passo (Sinnamon *et al.*, 2000; Snijders *et al.*, 2010). Além disso,

o núcleo pedunculopontino recebe projeções ascendentes (Spann e Grofova, 1989) que atingem o globo pálido interno, tálamo e estruturas frontais, além de projeções descendentes que atingem o cerebelo e a medula espinhal (Kuypers e Lawrence, 1967; Rye *et al.*, 1988). Sendo assim, prejuízos nesta região também podem afetar diretamente o *drive* supra espinhal, através de alterações no *loop* tálamo cortical o qual é forte responsável pelas projeções descendentes em direção a medula espinhal (Takakusaki, 2017). Ainda, essas projeções deficientes influenciarão o interneurônio de última ordem responsável pela IPS. Deste modo, nós sugerimos que os maiores déficits em nível supra espinhal presentes nos indivíduos com BM comparados aos indivíduos S-BM e ISPI, podem explicar parcialmente a facilitação.

6.1.2.1 Deficiência no *feedback* sensorial: possíveis caminhos para a facilitação

Indivíduos com BM apresentam uma maior instabilidade postural do que indivíduos S-BM (Duncan *et al.*, 2015) e isso pode ser explicado parcialmente pela maior deficiência proprioceptiva desses indivíduos (Tan *et al.*, 2011). Neste sentido, apesar dos indivíduos do nosso estudo (com BM e S-BM) estarem no mesmo estágio da doença (*i.e.*, estágio 3), identificamos que os indivíduos com BM apresentam valores maiores de PIGD comparados a indivíduos S-BM, corroborando com estudos prévios, (Fling *et al.*, 2013; Gilat *et al.*, 2018; Schlenstedt *et al.*, 2018). Desta forma, maiores deficiências na propriocepção de indivíduos com DP podem estar associadas ao fenômeno do BM.

Em adição, apesar de ser controverso as alterações periféricas da DP na literatura, estudos prévios demonstraram que indivíduos S-BM apresentam dificuldades para regular a amplitude dos movimentos, principalmente quando excluída a informação visual (Lewis, Gwyn e Byblow, 2002; Moore AP, 1987) o que demonstra um déficit na propriocepção. Ainda, indivíduos S-BM apresentam uma maior latência da via (M2-3) mecanorreceptora de membros superiores comparados a ISPI (Tatton e Lee, 1975). Desta forma, aferentes de mecanorreceptores cutâneos, articulares e musculares projetam insumos para neurônios corticais motores, atingindo regiões supra espinhais onde são topograficamente organizados (Asanuma e Rosen, 1972; Rosen e Asanuma, 1972; Tatton e Lee, 1975). Resumidamente, um dos objetivos das saídas supra espinhais que antecedem o movimento voluntário, é

modular as respostas de neurônios corticais motores para as entradas mecanorreceptoras. Assim, alterações supra espinhais causadas pela DP resultam em uma falha de saída dos núcleos da base, podendo então produzir respostas de latência aumentada para as entradas mecanorreceptoras, causando deficiência sensório-motora (Tatton e Lee, 1975). Ainda, as alterações nas projeções descendentes do trato córtico-espinhal podem inibir as entradas mecanorreceptoras que são responsáveis por excitar o interneurônio de primeira ordem, que por sua vez excita o de última ordem que modula a IPS (Meunier e Pierrot-Deseilligny, 1998), ou seja se as entradas mecanorreceptoras forem inibidas poderá ocorrer a facilitação. Ainda, a regulação da informação sensorial em nível pré-sináptico contribui para a facilitação da informação proprioceptiva para o córtex durante uma co-contracção (Morita, Petersen e Nielsen, 1998). E isso pode ser explicado devido o aumento do influxo aferente ao córtex somatossensorial a fim de facilitar o controle cortical sobre os músculos efetores o que pode aumentar o *drive* descendente o qual influenciará a IPS.

É importante relatar que indivíduos S-BM tem deficiência de tônus muscular comparados aos ISPI (Solopova *et al.*, 2014). Isso é importante, pois a via de tonicidade é um mecanismo adicional que também pode explicar a ocorrência da facilitação nos indivíduos com BM, pois uma diminuição da projeção descendente tônica leva a inibição das entradas aferentes cutâneas (e articulares), ou seja, podem inibir o interneurônio de primeira ordem influenciando o de última ordem, o qual é responsável pela IPS (Lund *et al.*, 1965; Rudomin *et al.*, 1983).

Em suma, apenas um estudo avaliou a propriocepção em indivíduos com BM através da estimulação de receptores proprioceptivos via vibração do tendão patelar, durante contração muscular (Tan *et al.*, 2011), identificando que indivíduos com BM apresentam maior déficit proprioceptivo que os S-BM e ISPI. Com isto, sugerimos que maiores déficits no *feedback* sensorial em indivíduos com BM também possam explicar os resultados da facilitação.

6.1.2.2 Deficiência na integração sensório-motora: possíveis caminhos para a facilitação

Estudos tem demonstrado que indivíduos S-BM apresentam deficiência na integração sensório-motora (Klockgether *et al.*, 1995; Rickards e Cody, 1997; Khudados *et al.*, 1999). Por exemplo, Burke, (1983) mostrou que indivíduos S-BM tem dificuldade em relaxar os músculos após uma contração voluntária, o que pode alterar o grau de atividade fuso motora, levando à déficits na integração sensório-motora. Além disso, estudos com estimulação medular tem demonstrado melhora no APA e no BM de indivíduos com a DP (Rohani *et al.*, 2017; De Lima-Pardini *et al.*, 2018). Esse resultado positivo poderia indicar uma melhora na integração sensório-motora de indivíduos com BM, pelo fato de que os sinais proprioceptivos são projetados a priori em axônios altamente mielinizados que compõe o corno dorsal da medula espinhal, sendo encaminhados para áreas supra espinhais (e.g., núcleo pedunculopontino, tálamo, área motora suplementar e córtex motor) através dos tratos ascendentes, fascículos e da formação reticular (Yadav e Nicoletis, 2017). Deste modo, as entradas sensoriais e as projeções descendentes necessitam ser moduladas para que não haja disfunção sensório-motora. Assim, este estímulo sensorial serviria como *trigger* em áreas que estão deficientes na DP, principalmente em indivíduos com BM, melhorando o *loop* entre os sinais aferentes e eferentes. No entanto, mais estudos são necessários.

6.1.3 Método do reflexo-h: influência na facilitação

Já é sabido que o tamanho do reflexo-H é influenciado por diversos fatores e procedimentos metodológicos o que pode resultar em uma possível facilitação ao invés de inibição (Knikou, 2008). Assim, para um maior rigor experimental alguns cuidados foram tomados:

6.1.3.1) *Posição dos indivíduos*: todos os indivíduos foram instruídos a permanecerem em postura ereta quieta (e.g., braços relaxados e olhos abertos) no momento da avaliação, até que o avaliador pudesse dar o comando para que eles pudessem realizar o passo. Isto foi ressaltado durante a coleta de dados, uma vez que movimentações posturais alteram o tamanho do reflexo-H.

6.1.3.2) *Tamanho do reflexo*: efeitos inibitórios e facilitatórios dependem essencialmente do tamanho do reflexo-H teste, porque os motoneurônios recrutados na porção descendente do reflexo-H não são sensíveis a inibição ou facilitação, pois

com o aumento de intensidade de estímulo elétrico a onda M vai ficando mais evidente e assim pode ocorrer a colisão dos potenciais antidrômicos e ortodrômicos (Crone *et al.*, 1990). Deste modo, nós tomamos o cuidado de utilizarmos um tamanho de reflexo-H ajustado a 25% da $M_{\max}$ (Crone *et al.*, 1987).

6.1.3.3) *Limiar motor*: cuidados foram adotados para assegurar que a intensidade do estímulo condicionante (*i.e.*, IPS) fosse menor que o limiar de ativação do músculo tibial anterior (músculo antagonista) ($1.1-1.4 \times$ Limiar motor) para não causar contrações vigorosas e influenciar nos resultados. Estudos têm demonstrado que uma estimulação de $1.1-1.4 \times$ Limiar motor é submáxima para a ativação de todos os interneurônios inibitórios, permitindo que efeitos inibitórios e facilitatórios fossem demonstrados (Capaday *et al.*, 1995; Geertsen *et al.*, 2008; Patikas *et al.*, 2004; Morita, Petersen e Nielsen, 1998) sendo assim, a estimulação foi checada diversas vezes durante o experimento. Além disso, o estímulo condicionante despolariza aferentes Ia do músculo fibular que tem efeitos facilitatórios sobre o músculo sóleus (Meunier, Pierrot-deseilligny e Simonetta, 1993). Para minimizar este fator, a contração do músculo fibular foi altamente controlada no presente estudo isolando o músculo tibial anterior.

6.1.3.4) *Latência*: para causar a IPS utilizamos o intervalo condicionante-teste de 100ms, pois estudos tem demonstrado que esse intervalo causa inibição a qual é atribuída à IPS nos terminais aferentes Ia para os motoneurônios do músculo sóleus Capaday *et al.*, 1995; Earles *et al.*, 2001; Iles, 1996) e intervalos maiores (*e.g.*, 100-120ms) inibem fortemente o reflexo-H do músculo sóleus, indicando que uma significativa porção da inibição ocorre em nível pré-motoneuronal. Já é sabido que diferentes grupos de interneurônios transmitem IPS para os terminais Ia, projetando para vários *pools* de motoneurônios (Knikou, 2008). Além disso, tem sido demonstrado que intervalos mais curtos (menores que 100ms) estão atrelados à maior ocorrência de eventos pós-sinápticos o que diminuiria a capacidade de avaliar a IPS (Stein, 1995).

6.2 Resultados da segunda hipótese: amplitude e tempo do apa

Nossos resultados demonstraram que os ISPI apresentaram uma amplitude maior e um tempo menor do APA comparados aos indivíduos com BM e S-BM (Figura

3). Isso pode representar uma maior eficiência na realização do APA para os ISPI, pois apesar de não conclusivo na literatura, evidências com diferentes populações apontam que uma amplitude maior do APA está relacionada a uma melhor execução da tarefa (Gantchev *et al.*, 1996; Uemura *et al.*, 2012; Tard *et al.*, 2014; De Lima-Pardini *et al.*, 2017b). No entanto, não houve diferença entre os indivíduos com BM e S-BM, o que sugere que a amplitude e o tempo do APA estão deficientes na DP e não necessariamente apenas nos indivíduos com BM, porém, isto também será discutido mais adiante na seção de limitação do estudo.

Por outro lado, estudos tem demonstrado que a área motora suplementar é grande responsável pelo APA (Takakusaki, 2017; Kim, Paeng e Kang, 2018; Jacobs *et al.*, 2009) e que indivíduos com BM apresentam deficiência nessa área (Bluter *et al.*, 2017; Kim, Paeng e Kang, 2018), além de apresentarem uma preparação motora mais deficiente do que a preparação motora de indivíduos S-BM (Bluter *et al.*, 2017). Sendo assim, com essa deficiência na área motora suplementar, projeções descendentes alteradas partem em direção a medula espinhal via trato córtico-espinhal lateral e projeção córtico-reticular, inibindo o interneurônio de primeira ordem que influenciará o interneurônio de segunda ordem, podendo causar a facilitação (Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005). Desta forma, nós sugerimos que indivíduos com BM possam apresentar amplitude menor e tempo maior do APA comparados aos S-BM apesar dos resultados de amplitude e tempo do APA apresentados em nosso estudo. Nós sugerimos isso, devido as maiores deficiências em áreas encefálicas responsáveis pelo APA presentes nos indivíduos com BM. Neste sentido, alguns estudos demonstraram que indivíduos com BM apresentam déficits maiores no APA comparados com os indivíduos S-BM. Por exemplo, Schlenstedt *et al.* (2018) compararam amplitude e tempo do APA de indivíduos com a DP com BM, S-BM e com ISPI durante o passo. Os autores encontraram valores maiores de amplitude do APA para os ISPI comparados aos indivíduos com BM em fase “off”. Outro exemplo é o estudo de Cohen *et al.* (2017b), onde avaliaram o APA na iniciação do passo de indivíduos com BM, S-BM e ISPI. Os autores identificaram que indivíduos com BM apresentam ausência ou a múltipla execução de APA's comparados a indivíduos S-BM e a ISPI.

Ainda, o fato de termos demonstrado que não houve diferença entre os indivíduos com BM e S-BM para a amplitude e o tempo do APA, pode estar atrelado

a alta variabilidade intra indivíduos durante as tentativas. Ou seja, ao observarmos os resultados brutos das 15 tentativas de cada indivíduo, identificamos que os mesmos variaram muito (isso será discutido na limitação do estudo) e o fato de termos tido uma amostra relativamente pequena pode ter limitado nossos resultados. Em adição, o APA é considerado um dos mais importantes fatores contribuintes para o controle postural (Babinski, 1899) porque antecipa o ajuste postural compensatório (variável responsável pelo reajuste postural) (Santos *et al.*, 2010). Sendo assim, um APA efetivo é essencial para harmônica iniciação do movimento (Aruin, 2002), como por exemplo a iniciação do passo.

6.3 Resultados da terceira hipótese: facilitação x severidade do bm x apa

Nossos resultados demonstraram que valores maiores de facilitação estão associados fortemente com a maior severidade do BM (escores do NFOG-Q). Ou seja, a ausência de IPS parece ser um crucial agravante para o BM. Além disso, houve uma associação moderada entre os níveis maiores de facilitação com amplitude menor e tempo maior do APA, associação forte entre amplitude menor do APA com o NFOG-Q e associação moderada entre tempo menor do APA com NFOG-Q. No entanto, para os indivíduos S-BM achamos associação moderada apenas para o tempo menor do APA com o NFOG-Q. E para os ISPI nenhuma associação foi encontrada entre as variáveis.

Posto isto, como o APA é dependente de projeções supra espinhais e os sinais ascendentes emergem pela medula ativando o *loop* tálamo cortical (Takakusaki, 2017), tanto sinais eferentes quanto aferentes contribuem para a manutenção da modulação da IPS. Desta forma, os nossos resultados demonstram que a tríade de variáveis: facilitação, severidade do BM e amplitude do APA estão fortemente relacionadas apenas para indivíduos com BM, que pode ser explicado pelo fato desses indivíduos apresentarem maiores déficits supra espinhais comparados aos S-BM. Ainda, o fato de não termos encontrado nenhuma correlação entre as variáveis dessa tríade para os ISPI, reforça os nossos achados. Pois, além dos ISPI não apresentarem o BM, eles demonstraram valores maiores de IPS, amplitude maior e tempo menor do APA comparados aos indivíduos com e sem BM. E isso pode ser devido o fato desses ISPI não apresentarem condição patológica que

pudesse danificar estes mecanismos, assim como na DP e principalmente em uma condição mais agravante como no BM.

6.4 Resultados da quarta hipótese: apa x severidade do bm

Houve associação moderada entre amplitude do APA e o NFOG-Q, o que sugere que a amplitude menor do APA está atrelada a maiores escores do NFOG-Q. Por isso, nós sugerimos que a amplitude do APA (*i.e.*, resultante do deslocamento do CM) é uma variável determinante para efetiva realização do passo, corroborando com estudos prévios que demonstram que indivíduos com BM apresentam uma amplitude menor do APA durante a iniciação do passo comparados a indivíduos com S-BM e ISPI (Schlenstedt *et al.*, 2018).

7 LIMITAÇÕES

Os indivíduos com a DP foram avaliados apenas na fase “*on*” o que pode ter mascarado os valores da fase “*off*”, e que de certa forma representaria o verdadeiro estado da doença desses indivíduos, porém não representaria o estado da vida diária deles. Além disso, é um grande desafio para o paciente, cuidador e avaliador lidar com o paciente no estado *off* da medicação.

Em adição, os indivíduos apresentaram alta variabilidade, ou seja, percebemos que entre as 15 tentativas de iniciação do passo de cada indivíduo (BM, S-BM e ISPI) os valores variaram muito e que essa variação comportamental era ainda maior para a condição patológica (*i.e.*, S-BM e BM). Deste modo, mesmo com todo o rigor metodológico o qual seguimos, há esta limitação.

Outra limitação deste estudo foi o fato de todos os indivíduos terem sido avaliados sobre a plataforma de força com os estímulos aplicados somente na perna de apoio (perna esquerda). Isso ocorreu porque este estudo faz parte de um outro projeto onde é avaliado o efeito do treinamento no paradigma da ressonância magnética funcional somente na perna de apoio para captura da força vertical no momento do APA, uma vez que o paradigma foi construído para avaliação somente da perna de apoio. Assim, como nós faremos associações dos tratos corticais (e.g., córtico-espinhal) com a IPS durante a iniciação do passo, faz-se necessário seguir os mesmos procedimentos em ambos os projetos.

8 FORÇA DO ESTUDO

Este é o primeiro estudo na literatura que investigou como um importante mecanismo espinhal é modulado durante uma tarefa funcional na DP, especificamente a iniciação do passo a qual está deficitária principalmente em indivíduos com BM. Estes achados abrem novas possibilidades para pesquisas futuras (básica e aplicada).

9 CAMINHOS DA MEDULA: PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar da necessidade de comandos supra espinhais para a realização de movimentos a medula espinhal tem autonomia para que os movimentos ocorram (Dietz, 2003). No entanto, as circuitarias envolvidas neste processo ainda são pouco entendidas em humanos (Dietz e Volker, 1992; Nathan, Smith e Deacon, 1996). Desde que estudos com gatos descerebrados foram realizados para analisar os mecanismos dos padrões locomotores (Duysens, Van De Crommert, Henry, 1998; Vilensky, 1987) pesquisadores tem proposto que a medula espinhal tem circuitarias específicas (*i.e.*, rede de interneurônios) que “armazenam” padrões gerando movimentos autossustentados, o qual foi dado o nome de centro geradores de padrões (Grillner, 1986). Isso é importante, pois a integração entre centros programadores e as entradas aferentes são de suma relevância para o desempenho motor.

Em adição, essa rede medular controla sinais para o membro ipsilateral e contralateral (Takakusaki, 2017). Por exemplo, a atividade interneuronal rítmica é enviada aos interneurônios de segunda ordem na região intermediária (lâmina IV-VII) os quais moldam os padrões do membro ipsilateral (Rossignol, 1996; Mccrea e Rybak, 2008) através de ações excitatórias e inibitórias (Rossignol, 1996) enquanto os interneurônios da lâmina VIII projetam sinais para o membro contralateral (Jankowska, 1992; Takakusaki, 2013). Esses neurônios são multipolares de tamanho médio, eles recebem fibras não mielinizadas nociceptivas conjuntamente com axônios mielinizados. Interessantemente, o mesmo conjunto de fibras está alterada em indivíduos com DP, como observado por Nolano *et al.* (2008). Isso sugere que o acúmulo de proteínas tais como a α -sinucleína, pode levar a tais condições de degeneração desses neurônios. Além disso, esses padrões de ritmicidade são transmitidos de volta para regiões supra espinhais por tratos ascendentes (*i.e.*, via espino-talâmica, espino-reticular, espino-cerebelar e via fascículos grácil e cuneiforme) passando pelas regiões mesencefálicas atingindo regiões corticais e sub-corticais (Rossignol, 1996; Yadav e Nicolelis, 2017). Desta forma, distúrbios nessa rede espinhal levam sinais aferentes deficientes em direção a estruturas supra espinhais alterando o *Loop* sensório-motor como na DP.

Além da modulação supra espinhal, essa rede locomotora é modulada por diversas entradas sensoriais (*e.g.*, Ia, Ib e aferentes cutâneos) e cada entrada

sensorial tem um respectivo papel no controle motor (Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005). Por exemplo, os proprioceptores dos músculos da articulação do quadril são os responsáveis primários pela manutenção da postura ereta, enquanto os proprioceptores dos músculos extensores do quadril são fortes responsáveis pela fase de balanço da perna (Takakusaki, 2017). Já as entradas aferentes cutâneas (receptores da pele), são grandes responsáveis por detectar os obstáculos e ajustar o passo durante uma situação de tropeço.

Posto isto, nós hipotetizamos que déficits nessa rede neuronal “autônoma” possa explicar diversos distúrbios da DP, tais como o fenômeno do BM e a facilitação, devido o envolvimento direto e indireto dos tratos descendentes (piramidais e não piramidais) com os interneurônios de última ordem que mediam a IPS, a qual é responsável por inibir as entradas aferentes em direção aos motoneurônios α , facilitando os comandos supra espinhais (Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005). Assim como o envolvimento de projeções ascendentes atingem diretamente áreas supra espinhais responsáveis pela preparação do movimento (e.g., área precruçada) e modulação da IPS (Pierrot-Deseilligny e Burke, 2005; Takakusaki, 2017).

Então, sugerimos que a medula espinhal tem papel fundamental no controle motor, principalmente de indivíduos com DP com BM, e que sua complexa rede (e.g., IPS e centro geradores de padrão) possam explicar parcialmente a progressão da DP.

10 CONCLUSÃO

Os indivíduos com BM apresentaram facilitação comparados com indivíduos S-BM e ISPI. Ainda, os indivíduos com e sem BM apresentaram amplitude menor e tempo maior do APA comparados com os ISPI. Porém, para as associações, apenas os indivíduos com BM apresentaram correlações entre BM, APA e IPS. Os indivíduos S-BM apresentaram uma fraca associação entre tempo maior do APA e valores menores de IPS, enquanto os ISPI não apresentaram correlações. Deste modo, esses achados indicam que as variáveis: BM, APA e IPS estão fortemente atreladas, formando uma tríade de extrema importância para o bom funcionamento da rede sensório-motora, principalmente em indivíduos com BM. Neste sentido, este estudo abre novas perspectivas de investigação no ramo das Neurociências, ajudando futuros pesquisadores a decifrarem os possíveis mecanismos que levam ao complexo fenômeno do BM na DP em nível medular.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Q. J.; WISHART, L. R.; LEE, T. D. Bimanual coordination deficits with Parkinson's disease: the influence of movement speed and external cueing. **Movement Disorders**, v. 17, n. 1, p. 30-37, 2002. ISSN 0885-3185.
- ANGULO-KINZLER, R. M.; MYNARK, R. G.; KOCEJA, D. M. Soleus H-reflex gain in elderly and young adults: modulation due to body position. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 53, n. 2, p. M120-M125, 1998. ISSN 1758-535X.
- ARUIN, A. S. The organization of anticipatory postural adjustments. **Journal of Automatic control**, v. 12, n. 1, p. 31-37, 2002.
- ASANUMA, H.; ROSEN, I. Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. **Experimental brain research**, v. 14, n. 3, p. 243-256, 1972.
- BABINSKI, J. De l'asynergie cérébelleuse. **Rev Neurol**, v. 7, p. 806-816, 1899.
- BARTELS, A. L. et al. Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 21, n. 9, p. 1326-1332, 2006. ISSN 0885-3185.
- BARTELS, A. L.; LEENDERS, K. L. Brain imaging in patients with freezing of gait. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. S2, p. S461-S467, 2008. ISSN 0885-3185.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neuroscience**. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. ISBN 0781760038.
- BLOEM, B. R. et al. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. **Movement Disorders**, v. 31, n. 9, p. 1342-1355, 2016. ISSN 1531-8257.
- BUTLER, John S. et al. Motor preparation rather than decision-making differentiates Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. **Clinical neurophysiology**, v. 128, n. 3, p. 463-471, 2017.
- BOHNEN, N. I.; ALBIN, R. L. The cholinergic system and Parkinson disease. **Behavioural brain research**, v. 221, n. 2, p. 564-573, 2011. ISSN 0166-4328.
- BRAAK, Heiko et al. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre-and postganglionic neurons. **Acta neuropathologica**, v. 113, n. 4, p. 421-429, 2007.

BRICHTA, L.; GREENGARD, P.; FLAJOLET, M. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. **Trends in neurosciences**, v. 36, n. 9, p. 543-554, 2013. ISSN 0166-2236.

BROOKE, J.; MISIASZEK, J.; CHENG, J. Locomotor-like rotation of either hip or knee inhibits soleus H reflexes in humans. **Somatosensory & motor research**, v. 10, n. 4, p. 357-364, 1993. ISSN 0899-0220.

BURKE, D. Critical examination of the case for or against fusimotor involvement in disorders of muscle tone. **Advances in neurology**, v. 39, p. 133-150, 1983.

CAPADAY, C. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. **J Neurosci Methods**, v. 74, n. 2, p. 201-18, Jun 27 1997. ISSN 0165-0270 (Print)
0165-0270 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9219889>. Acesso em 10 out. 2018.

CAPADAY, C. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. **Journal of neuroscience methods**, v. 74, n. 2, p. 201-218, 1997. ISSN 0165-0270.

CAPADAY, C.; LAVOIE, B.; COMEAU, F. Differential effects of a flexor nerve input on the human soleus H-reflex during standing versus walking. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 73, n. 4, p. 436-449, 1995. ISSN 0008-4212.

CAPADAY, C.; STEIN, R. Amplitude modulation of the soleus H-reflex in the human during walking and standing. **Journal of Neuroscience**, v. 6, n. 5, p. 1308-1313, 1986. ISSN 0270-6474.

_____. Difference in the amplitude of the human soleus H reflex during walking and running. **The Journal of physiology**, v. 392, n. 1, p. 513-522, 1987. ISSN 1469-7793.

CHEN, Y.-S.; ZHOU, S. Soleus H-reflex and its relation to static postural control. **Gait & posture**, v. 33, n. 2, p. 169-178, 2011. ISSN 0966-6362.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd**: Hillsdale, NJ: erlbaum 1988.

COHEN, R. G.; NUTT, J. G.; HORAK, F. B. Recovery from Multiple APAs Delays Gait Initiation in Parkinson's Disease. **Frontiers in human neuroscience**, v. 11, 2017a.

_____. Recovery from multiple APAs delays gait initiation in Parkinson's disease. **Frontiers in human neuroscience**, v. 11, p. 60, 2017b. ISSN 1662-5161.

COLCOMBE, S. J. et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. **Proceedings of the National academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 9, p. 3316-3321, 2004. ISSN 0027-8424.

CLAUDINO, Renato et al. Anticipatory and compensatory postural adjustments in response to external lateral shoulder perturbations in subjects with Parkinson's disease. **PloS one**, v. 11, n. 5, p. e0155012, 2016.

CRONE, C. et al. Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size: a study in man and the cat. **Experimental brain research**, v. 81, n. 1, p. 35-45, 1990. ISSN 0014-4819.

CRONE, C.; NIELSEN, J. Methodological implications of the post activation depression of the soleus H-reflex in man. **Experimental brain research**, v. 78, n. 1, p. 28-32, 1989. ISSN 0014-4819.

CRONE, Clarissa et al. Reciprocal Ia inhibition between ankle flexors and extensors in man. **The Journal of Physiology**, v. 389, n. 1, p. 163-185, 1987.

DE LIMA-PARDINI, A. C. et al. Effects of spinal cord stimulation on postural control in Parkinson's disease patients with freezing of gait. **eLife**, v. 7, p. e37727, 2018. ISSN 2050-084X.

DE LIMA-PARDINI, A. C. et al. An fMRI-compatible force measurement system for the evaluation of the neural correlates of step initiation. **Scientific Reports**, v. 7, 2017a.

_____. An fMRI-compatible force measurement system for the evaluation of the neural correlates of step initiation. **Scientific Reports**, v. 7, p. 43088, 2017b. ISSN 2045-2322.

DE LIMA-PARDINI, A. C. et al. The interaction of postural and voluntary strategies for stability in Parkinson's disease. **J Neurophysiol**, v. 108, n. 5, p. 1244-52, Sep 2012. ISSN 1522-1598 (Electronic) 0022-3077 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22673326>>. Acesso em: 10 out. 2018.

DIETZ, V. Spinal cord pattern generators for locomotion. **Clinical Neurophysiology**, v. 114, n. 8, p. 1379-1389, 2003. ISSN 1388-2457.

DIETZ, VOLKER. Human neuronal control of automatic functional movements: interaction between central programs and afferent input. **Physiological reviews**, v. 72, n. 1, p. 33-69, 1992.

DUNCAN, R. P. et al. Balance differences in people with Parkinson disease with and without freezing of gait. **Gait & posture**, v. 42, n. 3, p. 306-309, 2015. ISSN 0966-6362.

DUYSENS, Jacques; VAN DE CROMMERT, Henry WAA. Neural control of locomotion; Part 1: The central pattern generator from cats to humans. **Gait & posture**, v. 7, n. 2, p. 131-141, 1998.

EARLES, D.; VARDAXIS, V.; KOCEJA, D. Regulation of motor output between young and elderly subjects. **Clinical Neurophysiology**, v. 112, n. 7, p. 1273-1279, 2001. ISSN 1388-2457.

FAHN, S.; ELTON, R. Unified rating scale for Parkinson's disease. **Recent developments in Parkinson's disease. florham park. new york: Macmillan**, p. 153-163, 1987.

FLING, B. W. et al. Asymmetric pedunculo-pontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. **Brain**, v. 136, n. 8, p. 2405-2418, 2013. ISSN 1460-2156.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v. 12, n. 3, p. 189-98, Nov 1975. ISSN 0022-3956 (Print) 0022-3956 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1202204 >. Acesso em: 10 out. 2018.

FREITAS, E. V. D. et al. Tratado de geriatria e gerontologia. In: (Ed.). **Tratado de geriatria e gerontologia**, 2002. cap. 1, p.72.

GANTCHEV, N. et al. Impairment of posturo-kinetic co-ordination during initiation of forward oriented stepping movements in parkinsonian patients. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control**, v. 101, n. 2, p. 110-120, 1996. ISSN 0924-980X.

GEERTSEN, S. S.; LUNDBYE-JENSEN, J.; NIELSEN, J. B. Increased central facilitation of antagonist reciprocal inhibition at the onset of dorsiflexion following explosive strength training. **Journal of Applied Physiology**, v. 105, n. 3, p. 915-922, 2008. ISSN 8750-7587.

GILADI, N.; NIEUWBOER, A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. S2, p. S423-S425, 2008. ISSN 0885-3185.

GILAT, M. et al. Dysfunctional Limbic Circuitry Underlying Freezing of Gait in Parkinson's Disease. **Neuroscience**, v. 374, p. 119-132, 2018. ISSN 0306-4522.

GOEDERT, M.; COMPSTON, A. Parkinson's disease—the story of an eponym. **Nature Reviews Neurology**, v. 14, n. 1, p. 57, 2018. ISSN 1759-4766.

GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. **Mov Disord**, v. 19, n. 9, p. 1020-8, Sep 2004. ISSN 0885-3185 (Print) 0885-3185 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15372591 >. Acesso em 10 out. 2018.

GOWERS, W. R. **Diseases of the nervous system.** J. & A. Churchill, 1893.

GRILLNER, Sten. Interaction between sensory signals and the central networks controlling locomotion in lamprey, dogfish and cat. In: **Neurobiology of vertebrate locomotion.** Palgrave Macmillan, London, 1986. p. 505-512.

GROSSET, D. et al. **Parkinson's Disease: Clinician's Desk Reference.** CRC Press, 2009. ISBN 1840765178.

HALL, L. M. et al. The effect of Parkinson's disease and levodopa on adaptation of anticipatory postural adjustments. **Neuroscience**, v. 250, p. 483-492, 2013.

HE, H. et al. The functional integration in the sensory-motor system predicts aging in healthy older adults. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 8, p. 306, 2017. ISSN 1663-4365.

HENNEMAN, E.; SOMJEN, G.; CARPENTER, D. O. Excitability and inhibibility of motoneurons of different sizes. **Journal of neurophysiology**, v. 28, n. 3, p. 599-620, 1965. ISSN 0022-3077.

HOFFMANN, P. Beitrage zur Kenntnis der menschlichen Reflexe mit besonderer Berücksichtigung der elektrischen Erscheinungen. **Arch-Physiol**, 1910.

HONEINE, J.-L. et al. The neuro-mechanical processes that underlie goal-directed medio-lateral APA during gait initiation. **Frontiers in human neuroscience**, v. 10, p. 445, 2016. ISSN 1662-5161.

HORAK, F.; NUTT, J.; NASHNER, L. Postural inflexibility in parkinsonian subjects. **Journal of the neurological sciences**, v. 111, n. 1, p. 46-58, 1992. ISSN 0022-510X.

HORAK, F. B.; DIMITROVA, D.; NUTT, J. G. Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease. **Experimental neurology**, v. 193, n. 2, p. 504-521, 2005. ISSN 0014-4886.

HUGHES, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181-4, Mar 1992. ISSN 0022-3050 (Print) 0022-3050 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1564476> >. Acesso em 10 out. 2018.

HUGON, M. Methodology of the Hoffmann reflex in man. In: (Ed.). **Human reflexes, pathophysiology of motor systems, methodology of human reflexes:** Karger Publishers, v.3, 1973. p.277-293.

ILES, J. Evidence for cutaneous and corticospinal modulation of presynaptic inhibition of Ia afferents from the human lower limb. **The Journal of physiology**, v. 491, n. 1, p. 197-207, 1996. ISSN 1469-7793.

JACOBS, J. V.; HORAK, F. B. Cortical control of postural responses. **J Neural Transm (Vienna)**, v. 114, n. 10, p. 1339-48, 2007a. ISSN 0300-9564 (Print) 0300-9564 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17393068> >. Acesso em 10 out. 2018.

_____. External postural perturbations induce multiple anticipatory postural adjustments when subjects cannot pre-select their stepping foot. **Exp Brain Res**, v. 179, n. 1, p. 29-42, May 2007b. ISSN 0014-4819 (Print) 0014-4819 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091288> >. Acesso em 10 out. 2018.

JACOBS, J. V. et al. The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 164, n. 2, p. 877-885, 2009. ISSN 0306-4522.

JANKOWSKA, E. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. **Progress in neurobiology**, v. 38, n. 4, p. 335-378, 1992. ISSN 0301-0082.

KANDEL, E. et al. **Princípios de Neurociências-5**. AMGH Editora, 2014. ISBN 8580554063.

KATZ, R.; MEUNIER, S.; PIERROT-DESEILLIGNY, E. Changes in presynaptic inhibition of Ia fibres in man while standing. **Brain**, v. 111, n. 2, p. 417-437, 1988. ISSN 1460-2156.

KELLY, V. et al. Association of cognitive domains with postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 21, n. 7, p. 692-697, 2015. ISSN 1353-8020.

KHUDADOS, E.; CODY, F. W.; O'BOYLE, D. J. Proprioceptive regulation of voluntary ankle movements, demonstrated using muscle vibration, is impaired by Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 67, n. 4, p. 504-510, 1999. ISSN 0022-3050.

KIM, S. J.; PAENG, S. H.; KANG, S. Y. Stimulation in Supplementary Motor Area Versus Motor Cortex for Freezing of Gait in Parkinson's Disease. **Journal of Clinical Neurology**, v. 14, 2018. ISSN 2005-5013.

KLOCKGETHER, T. et al. A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 10, n. 4, p. 460-465, 1995. ISSN 0885-3185.

KNIKOU, M. The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. **Journal of neuroscience methods**, v. 171, n. 1, p. 1-12, 2008. ISSN 0165-0270.

KUYPERS, H. G.; LAWRENCE, D. G. Cortical projections to the red nucleus and the brain stem in the rhesus monkey. **Brain research**, v. 4, n. 2-3, p. 151-188, 1967. ISSN 0006-8993.

LENT, R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. In: (Ed.). **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência**, 2004.

LEWIS, Gwyn N.; BYBLOW, Winston D. Altered sensorimotor integration in Parkinson's disease. **Brain**, v. 125, n. 9, p. 2089-2099, 2002.

LUND, S.; LUNDBERG, A.; VYKLICKY, L. Inhibitory action from the flexor reflex afferents on transmission to Ia afferents. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 64, n. 4, p. 345-355, 1965. ISSN 0001-6772.

LUNDBERG, A.; NORRSELL, U.; VOORHOEVE, P. Pyramidal Effects on Lumbo-Sacral Interneurons Activated by Somatic Afferents. **Acta Physiologica**, v. 56, n. 3-4, p. 220-229, 1962. ISSN 1365-201X.

LUNDBERG, A.; VOORHOEVE, P. Effects from the pyramidal tract on spinal reflex arcs. **Acta Physiologica**, v. 56, n. 3-4, p. 201-219, 1962. ISSN 1365-201X.

MANCINI, M. et al. The clinical significance of freezing while turning in Parkinson's disease. **Neuroscience**, v. 343, p. 222-228, 2017. ISSN 0306-4522.

MANCINI, M. et al. Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: an accelerometer-based approach. **European journal of neurology**, v. 16, n. 9, p. 1028-1034, 2009. ISSN 1351-5101.

MCCREA, David A.; RYBAK, Ilya A. Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. **Brain research reviews**, v. 57, n. 1, p. 134-146, 2008.

MEUNIER, S.; PIERROT-DESEILLIGNY, E.; SIMONETTA, M. Pattern of monosynaptic heteronymous Ia connections in the human lower limb. **Experimental brain research**, v. 96, n. 3, p. 534-544, 1993.

MEUNIER, S.; PIERROT-DESEILLIGNY, E. Cortical control of presynaptic inhibition of Ia afferents in humans. **Experimental brain research**, v. 119, n. 4, p. 415-426, 1998. ISSN 0014-4819.

MOORE, A. P. Impaired sensorimotor integration in parkinsonism and dyskinesia: a role for corollary discharges?. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 50, n. 5, p. 544-552, 1987.

MOORE, O.; PERETZ, C.; GILADI, N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 22, n. 15, p. 2192-2195, 2007. ISSN 0885-3185.

MORITA, H. et al. Decrease in presynaptic inhibition on heteronymous monosynaptic Ia terminals in patients with Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 15, n. 5, p. 830-834, 2000. ISSN 1531-8257.

MORITA, H.; PETERSEN, Nicolas; NIELSEN, J. Gating of somatosensory evoked potentials during voluntary movement of the lower limb in man. **Experimental brain research**, v. 120, n. 2, p. 143-152, 1998.

MÜLLER, M. L.; BOHNEN, N. I. Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 13, n. 9, p. 377, 2013. ISSN 1528-4042.

MUSLIMOVIĆ, D. et al. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. **Neurology**, v. 70, n. 23, p. 2241-2247, 2008. ISSN 0028-3878.

NATHAN, P. W.; SMITH, Marion; DEACON, Patricia. Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. **Brain**, v. 119, n. 6, p. 1809-1833, 1996.

NI, Z. et al. Increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in Parkinson disease. **Neurology**, v. 80, n. 19, p. 1746-1753, 2013. ISSN 0028-3878.

NIEUWBOER, A.; GILADI, N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon. **Movement Disorders**, v. 28, n. 11, p. 1509-1519, 2013. ISSN 0885-3185.

NIEUWBOER, A. et al. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. **Gait & posture**, v. 30, n. 4, p. 459-463, 2009. ISSN 0966-6362.

NIEUWBOER, A. et al. Upper limb movement interruptions are correlated to freezing of gait in Parkinson's disease. **European Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 7, p. 1422-1430, 2009. ISSN 0953-816X.

NOLANO, Maria et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. **Brain**, v. 131, n. 7, p. 1903-1911, 2008.

NONNEKES, J. et al. Freezing of gait: a practical approach to management. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 7, p. 768-778, 2015. ISSN 1474-4422.

NUTT, J. G. et al. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. **The Lancet Neurology**, v. 10, n. 8, p. 734-744, 2011. ISSN 1474-4422.

PALMIERI, R. M.; INGERSOLL, C. D.; HOFFMAN, M. A. The Hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. **Journal of athletic training**, v. 39, n. 3, p. 268, 2004.

PATIKAS, D. A. et al. The effect of the ankle joint angle in the level of soleus Ia afferent presynaptic inhibition. **Electromyogr Clin Neurophysiol**, v. 44, n. 8, p. 503-11, 2004.

PAUL, S. S.; DIBBLE, L. E.; PETERSON, D. S. Motor learning in people with Parkinson's disease: Implications for fall prevention across the disease spectrum. **Gait & Posture**, 2018. ISSN 0966-6362.

PEREZ-LLORET, S. et al. Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease. **JAMA neurology**, v. 71, n. 7, p. 884-890, 2014. ISSN 2168-6149.

PIERROT-DESEILLIGNY, E. Assessing changes in presynaptic inhibition of Ia afferents during movement in humans. **Journal of neuroscience methods**, v. 74, n. 2, p. 189-199, 1997. ISSN 0165-0270.

PIERROT-DESEILLIGNY, E.; BURKE, D. **The circuitry of the human spinal cord: its role in motor control and movement disorders**. Cambridge University Press, 2005. ISBN 0521825814.

RICKARDS, C.; CODY, F. Proprioceptive control of wrist movements in Parkinson's disease. Reduced muscle vibration-induced errors. **Brain: a journal of neurology**, v. 120, n. 6, p. 977-990, 1997. ISSN 1460-2156.

RIDDING, M.; ROTHWELL, J.; INZELBERG, R. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 37, n. 2, p. 181-188, 1995. ISSN 0364-5134.

ROHANI, M. et al. Spinal cord stimulation in primary progressive freezing of gait. **Movement Disorders**, v. 32, n. 9, p. 1336-1337, 2017. ISSN 0885-3185.

ROSEN, I.; ASANUMA, H. Peripheral afferent inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: input-output relations. **Experimental brain research**, v. 14, n. 3, p. 257-273, 1972.

ROSSIGNOL, Serge. Neural control of stereotypic limb movements. **Handbook of Physiology. Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems**, p. 173-216, 1996.

RUDOMIN, P. Presynaptic selection of afferent inflow in the spinal cord. **Journal of Physiology-Paris**, v. 93, n. 4, p. 329-347, 1999. ISSN 0928-4257.

RUDOMIN, P. et al. Sites of action of segmental and descending control of transmission on pathways mediating PAD of Ia-and Ib-afferent fibers in cat spinal cord. **Journal of neurophysiology**, v. 50, n. 4, p. 743-769, 1983. ISSN 0022-3077.

RUDOMIN, P.; SCHMIDT, R. F. Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. **Experimental Brain Research**, v. 129, n. 1, p. 1-37, 1999. ISSN 0014-4819.

RYCZKO, D.; DUBUC, R. Dopamine and the brainstem locomotor networks: from lamprey to human. **Frontiers in neuroscience**, v. 11, p. 295, 2017. ISSN 1662-453X.

RYDER, R. A. et al. Contralateral conditioning to the soleus H-reflex as a function of age and physical activity. **Experimental brain research**, v. 234, n. 1, p. 13-23, 2016. ISSN 0014-4819.

RYE, D. B. et al. Medullary and spinal efferents of the pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent mesopontine tegmentum in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 269, n. 3, p. 315-341, 1988. ISSN 0021-9967.

SANTOS, M. J.; KANEKAR, N.; ARUIN, A. S. The role of anticipatory postural adjustments in compensatory control of posture: 1. Electromyographic analysis. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 20, n. 3, p. 388-397, 2010. ISSN 1050-6411.

SCHLENSTEDT, C. et al. Anticipatory postural adjustment during self-initiated, cued, and compensatory stepping in healthy older adults and patients with Parkinson disease. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 98, n. 7, p. 1316-1324. e1, 2017. ISSN 0003-9993.

SCHLENSTEDT, C. et al. Are Hypometric Anticipatory Postural Adjustments Contributing to Freezing of Gait in Parkinson's Disease? **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, p. 36, 2018. ISSN 1663-4365.

SHINE, J. M. et al. Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. **Brain**, v. 136, n. 4, p. 1204-1215, 2013. ISSN 1460-2156.

SHINE, J. M. et al. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. **Brain**, v. 136, n. 12, p. 3671-3681, 2013. ISSN 1460-2156.

SILVA-BATISTA, C. et al. Resistance training with instability for patients with Parkinson's disease. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 48, n. 9, p. 1678-1687, 2016. ISSN 0195-9131.

SILVA-BATISTA, C. et al. Resistance training with instability is more effective than resistance training in improving spinal inhibitory mechanisms in Parkinson's disease. **Journal of applied physiology**, v. 122, n. 1, p. 1-10, 2016. ISSN 8750-7587.

SILVA-BATISTA, C. et al. Comparação de inibições medulares entre indivíduos com doença de Parkinson e saudáveis. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 27, n. 2, p. 187-197, 2013. ISSN 1981-4690.

SILVA-BATISTA, C. et al. Comparação de inibições medulares entre indivíduos com doença de Parkinson e saudáveis. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 27, n. 2, p. 187-197, 2013. ISSN 1807-5509.

SINNAMON, H.; JASSEN, A.; VITA, L. Brainstem regions with neuronal activity patterns correlated with priming of locomotor stepping in the anesthetized rat. **Neuroscience**, v. 99, n. 1, p. 77-91, 2000. ISSN 0306-4522.

SNIJDERS, A. H. et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. **Brain**, v. 134, n. 1, p. 59-72, 2010. ISSN 1460-2156.

SOLOPOVA, I. et al. Investigation of muscle tone in patients with Parkinson's disease in unloading conditions. **Human Physiology**, v. 40, n. 2, p. 125-131, 2014. ISSN 0362-1197.

SPANN, B. M.; GROFOVA, I. Origin of ascending and spinal pathways from the nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 283, n. 1, p. 13-27, 1989. ISSN 0021-9967.

STEIN, R. B. Presynaptic inhibition in humans. **Progress in neurobiology**, v. 47, n. 6, p. 533-544, 1995. ISSN 0301-0082.

TATTON, W. G.; LEE, R. G. Evidence for abnormal long-loop reflexes in rigid Parkinsonian patients. **Brain research**, v. 100, n. 3, p. 671-676, 1975.

TAKAKUSAKI, Kaoru. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. **Movement disorders**, v. 28, n. 11, p. 1483-1491, 2013.

TAKAKUSAKI, K. Functional neuroanatomy for posture and gait control. **Journal of movement disorders**, v. 10, n. 1, p. 1, 2017.

TAN, T.; ALMEIDA, Q.; RAHIMI, F. Proprioceptive deficits in Parkinson's disease patients with freezing of gait. **Neuroscience**, v. 192, p. 746-752, 2011. ISSN 0306-4522.

TARD, C. et al. Attention modulates step initiation postural adjustments in Parkinson freezers. **Parkinsonism & related disorders**, v. 20, n. 3, p. 284-289, 2014. ISSN 1353-8020.

TOMASI, D.; VOLKOW, N. D. Aging and functional brain networks. **Molecular psychiatry**, v. 17, n. 5, p. 549, 2012. ISSN 1476-5578.

TRAUB, M.; ROTHWELL, J.; MARSDEN, C. Anticipatory postural reflexes in Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes and in cerebellar ataxia. **Brain: a journal of neurology**, v. 103, n. 2, p. 393-412, 1980. ISSN 1460-2156.

UEMURA, K. et al. Fear of falling is associated with prolonged anticipatory postural adjustment during gait initiation under dual-task conditions in older adults. **Gait & posture**, v. 35, n. 2, p. 282-286, 2012. ISSN 0966-6362.

VILENSKY, Joel A. Locomotor behavior and control in human and non-human primates: comparisons with cats and dogs. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 11, n. 3, p. 263-274, 1987.

VIRMANI, T. et al. Clinicopathological characteristics of freezing of gait in autopsy-confirmed Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 14, p. 1874-1884, 2015. ISSN 0885-3185.

YADAV, A. P.; NICOLELIS, M. A. Electrical stimulation of the dorsal columns of the spinal cord for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 32, n. 6, p. 820-832, 2017. ISSN 0885-3185.

YIOU, E. et al. Balance control during gait initiation: State-of-the-art and research perspectives. **World journal of orthopedics**, v. 8, n. 11, p. 815, 2017.

ZEHR, E. P.; STEIN, R. B. Interaction of the Jendrassik maneuver with segmental presynaptic inhibition. **Exp Brain Res**, v. 124, n. 4, p. 474-80, Feb 1999. ISSN 0014-4819 (Print)

0014-4819 (Linking). Disponível em: <

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10090659 >. Acesso em 10 out. 2018.

ZWEIG, R. et al. The pedunculo pontine nucleus in Parkinson's disease. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 26, n. 1, p. 41-46, 1989. ISSN 0364-5134.