UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA
NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO

CYNTHIA BEDESCHI

**Treino de Marcha com Demandas Motoras e Cognitivas Integradas em
um Contexto Funcional em Pacientes com Doença de Parkinson**

SÃO PAULO

2013

CYNTHIA BEDESCHI

**Treino de Marcha com Demandas Motoras e Cognitivas Integradas em
um Contexto Funcional em Pacientes com Doença de Parkinson**

(Versão Corrigida)

Tese apresentada ao Instituto de
Psicologia da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Neurociências e Comportamento

Área de Concentração:

Neurociências e Comportamento

Orientador:

Profa. Dra. Maria Elisa Pimentel
Piemonte

SÃO PAULO

2013

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.

Catálogo na publicação

Biblioteca Dante Moreira Leite

Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Bedeschi, Cynthia.

Treino de marcha com demandas motoras e cognitivas integradas em um contexto funcional em pacientes com Doença de Parkinson / Cynthia Bedeschi; orientadora Maria Elisa Pimentel Piemonte. -- São Paulo, 2013.

160 f.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Doença de Parkinson 2. Função executiva 3. Reserva cognitiva
4. Marcha 5. Reabilitação I. Título.

RC382

Nome: Cynthia Bedeschi

Título: Treino de Marcha com Demandas Motoras e Cognitivas Integradas em um Contexto Funcional em Pacientes com Doença de Parkinson

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Neurociências e Comportamento

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes com Doença de Parkinson.

Que esta pesquisa possa contribuir com a sementeira de luz e progresso científico no tratamento das pessoas com esta doença.

E que nós, pesquisadores e clínicos, possamos dar as mãos e continuar trabalhando com afinco, guiados por Deus, em prol do bem estar físico, emocional e espiritual de nossos queridos pacientes.

Com todo o meu amor.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, e sempre, a Deus, por eu estar aqui, nesta época de minha vida, nesta Universidade que é minha segunda casa, realizando e vivenciando com amor meu caminho profissional escolhido: pesquisar, ensinar e vivenciar dois universos que se complementam – Neurociências e Fisioterapia.

Ao meu querido filho Raphael Bedeschi Ferrari, meu menino tão desejado e amado, por toda a imensa felicidade que me traz desde quando descobri a gravidez, durante a realização desta pesquisa. O seu amor, sorriso, alegria e carinho iluminam a cada dia a minha vida e enchem meu coração de esperança e ânimo para seguir com determinação as minhas atividades pessoais e profissionais.

Ao meu querido pai Luiz Carlos Gomes de Souza, pelo amor, apoio e por investir com tanto afinho em minha educação e desenvolvimento enquanto pessoa, dedicações imprescindíveis para que eu pudesse chegar até aqui e realizar esta tão importante conquista.

À minha querida mãe Leila Bedeschi por ter me trazido à vida, pelo amor, e tão importante apoio que me deu principalmente nestes últimos anos me auxiliando com os cuidados de meu pequeno Raphael para que eu mantivesse minhas atividades profissionais.

Aos meus queridos irmãos Adriano Bedeschi de Souza, Michelle Bedeschi Amá e Nicolle Bedeschi de Souza pelo constante incentivo a seguir em frente em meu caminho. E, Michelle, especialmente por abrir as portas da sua escola Matriz para que eu pudesse trabalhar na redação da tese e por juntamente com Rodrigo alegrarem a minha vida com a chegada dos meus dois sobrinhos Arthur e agora, Vinícius.

À querida amiga e orientadora Profa. Dra. Maria Elisa Pimentel Piemonte, pelo inestimável acompanhamento em mais de uma década de trabalho em conjunto. Por abrir as portas de seu laboratório e de seu coração. Por acreditar em meu potencial, que ao longo desses anos tem sido cada vez mais testado e aprimorado. E, também, por sempre abrilhantar minha produção científica, transformando meus brutos carvões em reluzentes diamantes. Minha admiração, respeito e gratidão serão eternos.

Ao querido Prof. Dr. Fernando César Capovilla, onde as palavras? Não as encontro. Pelo intenso trabalho realizado durante o estágio de Programa de Aperfeiçoamento de Ensino (PAE), onde eu encontrei um grande mestre que me mostrou que sim, é possível fazer ciência com amor e bondade. Por me apoiar, incentivar e acolher com tanta amabilidade e carinho durante a fase final do doutorado em seu laboratório e principalmente pela amizade de alma tão sincera e verdadeira que construímos diante de tudo isso. Meu eterno carinho e gratidão.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa, por meio da concessão de minha bolsa de doutorado.

Ao Prof. Dr. Vahan Agopian, em nome da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, pelo importante incentivo à minha carreira de pesquisadora dentro da USP por meio do

financiamento integral de minha participação em importante evento internacional de renome.

Ao Prof. Dr. Orlando Francisco Amodeo Bueno, pelas oportunas e bondosas considerações a este trabalho durante meu Exame Geral de Qualificação.

À querida Profa. Dra. Isabel Neves Sacco, pela constante solicitude, e pelas pertinentes e significativas sugestões e colocações sobre esta pesquisa durante meu Exame Geral de Qualificação.

À querida Profa. Dra. Renata Hydee Hasue, pela imensa generosidade e sensibilidade em poder nos auxiliar a poucos dias da Defesa de Tese.

Ao querido Prof. Dr. Klaus Bruno Tiedemann, por me aceitar com presteza e carinho em sua disciplina e por todo o trabalho em conjunto realizado durante o estágio de Programa de Aperfeiçoamento de Ensino (PAE).

À eterna mestra Profa. Dra. Odete de Fátima Sallas Durigon (in memorian) por semear em meu coração a magia da Neurologia e da vontade de exercer a Fisioterapia com excelência. As sementes germinaram, querida e saudosa professora! E agora posso passar adiante com mais destreza novas sementes vindas de seus ensinamentos.

Aos queridos pacientes com Doença de Parkinson e seus familiares, pela plena disponibilidade, pelos momentos de deliciosa convivência, pelo bom ânimo e incentivo ao meu trabalho diante de uma doença ainda tão incapacitante. Vocês muito me ensinaram, muito mais do que eu poderia contribuir. Minha eterna gratidão.

Aos queridos amigos e funcionários da Associação Brasil Parkinson, pela amabilidade e convivência prazerosas, e por sempre me abrirem as portas da Instituição com imensa alegria, durante os momentos de coletas de dados.

Aos queridos colaboradores Luciano Rodrigues, Domitila Bauer e Aline Manfredi pela dedicação prestada com tanto carinho durante a coleta de dados do projeto piloto realizado na ULBRA em Canoas.

Aos colaboradores desta pesquisa, fisioterapeutas e amantes de pesquisa como eu, em especial Keyte Guedes, Mariana Vulcano Siqueira, Fernanda Iotti, Flávia Cardoso, Clarissa Macedo, Renata Guimarães e Amanda Ferreira, que participaram de forma tão intensa e dedicada em fases tão determinantes da pesquisa. O prestimoso auxílio de vocês foi imprescindível para o desenvolvimento deste estudo, muitíssimo obrigada.

Aos demais amigos do Laboratório de Aprendizagem Sensorio Motora da USP pela gostosa convivência e intensa colaboração em equipe para que as pesquisas se realizassem de forma rigorosa e ética, em especial aos queridos José Eduardo Pompeu, Tatiana de Paula e Felipe Augusto Mendes.

Aos queridos funcionários da Secretaria de Neurociências e Comportamento, da Secretaria de Pós Graduação, da Secretaria de Fisioterapia do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, da Biblioteca Dante Moreira Leite, e do Instituto de Psicologia em especial Maria Clarice Ferreira da Silva, Ari Bismarck, Ronaldo Assis, Edith Nantes, Gustavo Carneiro, Gilberto Carvalho, Rosineide Rodrigues Campos, Amorim, Sebastião Bossi e Francisco Araújo pelos prestimosos e pacientes auxílios.

"É tarefa essencial do professor despertar a alegria de trabalhar e de conhecer.

Pensem que todas as maravilhas, objetos de seus estudos, são a obra de muitas gerações, uma obra coletiva que exige de todos um esforço entusiasta e um labor difícil e impreterível.

Tudo isto, nas mãos de vocês, se torna uma herança.

Vocês a recebem, respeitam-na, aumentam-na e, mais tarde, irão transmiti-la fielmente à sua descendência.

Deste modo somos mortais imortais, porque criamos juntos obras que nos sobrevivem.

Se refletirem seriamente sobre isto, encontrarão um sentido para a vida e para seu progresso."

Albert Einstein

Luzes do Entardecer

"Conserva contigo os companheiros idosos, com a alegria de quem recebeu da vida o honroso encargo de reter, junto do coração, as luzes remanescentes do próprio grupo familiar.

Reflete naqueles que te preservaram a existência ainda frágil, nos panos do berço; nos que te equilibraram os passos primeiros; nos que te afagaram os sonhos da meninice e naqueles outros que te auxiliaram a pronunciar o nome de Deus.

Já que atravessaram o caminho de muitos janeiros, pensa no heroísmo silencioso com que te ensinam a valorizar os tesouros do tempo, nas dificuldades que terão vencido para serem quem são, no suor que lhes alterou as linhas da face e nas lágrimas que lhes alvejaram os cabelos...

E quando, porventura, te mostrem azedume ou desencanto, escuta-lhes a palavra com bondade e paciência... Não estarão, decerto, a ferir-te e sim provavelmente algo murmurando contra dolorosas recordações de ofensas recebidas, que trancam no peito, a fim de não complicarem os dias dos seres que lhes são especialmente queridos!...

Ama e respeita os companheiros idosos!... São eles as vigas que te escoram o teto da experiência e as bases de que hoje te levantas para seres quem és...

Auxilia-os, quanto puderes, por quanto é possível que, no dia da existência humana, venhas igualmente a conhecer o brilho e a sombra que assinalam, no mundo, a hora do entardecer."

Meimei - psicografado por Francisco Cândido Xavier

RESUMO

BEDESCHI, C. Treino de Marcha com Demandas Motoras e Cognitivas Integradas em um Contexto Funcional em Pacientes com Doença de Parkinson. 2013. 160 f. Tese (Doutorado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

A Doença de Parkinson (DP) é uma das doenças degenerativas do Sistema Nervoso Central que mais acomete indivíduos no mundo. Apesar de a DP ser descrita classicamente como *desordem do movimento*, sintomas não motores também fazem parte da apresentação da doença, como as alterações cognitivas, que podem estar presentes antes mesmo de os sintomas motores serem percebidos. Os principais domínios cognitivos afetados na DP são as funções executivas (FE). Estas consistem num contingente de funções de ordem superior, que são cruciais para cognição, emoção e comportamento. Muitos estudos abordam a influência das FE no controle da marcha, já que esta não é mais considerada como um ato motor puramente automático. De fato, existem componentes cognitivos na generalização e manutenção de um padrão de marcha consistente e normal, o que justifica os prejuízos neste controle interdependente entre FE e marcha na DP. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficiência de um treino original de marcha com demandas motoras e cognitivas desafiadoras, integradas em um contexto funcional em pacientes com DP em estágio inicial. Trata-se de um ensaio clínico cego e randomizado realizado na Associação Brasil Parkinson em São Paulo. Participaram do estudo 25 pacientes com DP nos estágios 1 a 2,5 da escala Hoehn & Yahr. Eles foram distribuídos aleatoriamente nos grupos experimental (GE: 13 sujeitos) e controle (GC: 12 sujeitos). Os dois grupos foram submetidos a 10 sessões de treinamento, com duração de 60 minutos cada uma (divididos em 25 minutos de exercícios de mobilidade global e 35 minutos para os treinos específicos), com frequência de duas vezes por semana, por 5 semanas. O treino experimental consistiu em treino de marcha com demandas motoras desafiadoras e demandas cognitivas constituídas por seis tarefas que exigiam as principais FE envolvidas na realização da marcha, que foram integradas em um contexto funcional. O treino

controle consistiu apenas de demandas motoras desafiadoras. As principais medidas foram: (1) Dynamic Gait Index (DGI); (2) Montreal Cognitive Assessment (MoCA); (3) teste de marcha em 30 segundos em dupla-tarefa cognitiva; (4) sessão II da Escala Unificada da Doença de Parkinson (UPDRS). Anova de medidas repetidas seguida de teste de Tukey avaliou a existência de diferenças dentro de cada grupo, em avaliações realizadas antes (AT), depois (DT) e após 60 dias do final do treinamento (RET). Resultados mostraram melhora estatisticamente significativa no DGI, MoCA, teste de marcha em dupla tarefa cognitiva, e sessão II da UPDRS. Entretanto, na medida de seguimento após 60 dias, para várias medidas foram observadas diferentes tendências entre os grupos: o GE apresentou uma tendência à manutenção dos ganhos, ao passo que o GC apresentou uma tendência à remissão dos ganhos. Conclui-se que os pacientes com DP lograram melhoras nos âmbitos motor, cognitivo e funcional por meio de um treinamento baseado na associação de tarefas cognitivas à marcha dentro de um contexto funcional, ganhos estes possivelmente mais estáveis em comparação aos oriundos do treino motor isolado.

Palavras-Chave: Doença de Parkinson, Função Executiva, Reserva Cognitiva, Marcha, Reabilitação.

ABSTRACT

BEDESCHI, C. Gait Training with Motor and Cognitive Demands Integrated in a Functional Context in Patients with Parkinson's Disease. 2013. 160 f. Tese (Doutorado). Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Parkinson's disease (PD) is one of the most frequent degenerative diseases of the central nervous system. Despite being classically described as a motor disorder, non-motor symptoms such as cognitive disorders are also part of the disease, and may be present even before patients become aware of their motor disorders. The main cognitive domains that are affected in PD are executive functions (EF). They consist of a number of higher-order functions, which are crucial for cognition, emotion and behavior. Several studies address influence of EF upon gait control, since gait is no longer considered as a purely automatic motor act. In fact, there are cognitive components in the generalization and maintenance of a normal consistent gait pattern. This helps explain why damages in EF affect gait control in PD, and gait affects EF. The study aimed to assess the effectiveness of an original gait training with challenging motor and cognitive demands, which are integrated in a functional context in patients with early PD. It consists of a blind randomized clinical trial, which was conducted at the "Brazil Parkinson's Association" in Sao Paulo. In the procedure 25 patients, with PD in stages 1 to 2.5 on Hoehn & Yahr scale, were randomly assigned to experimental group (13 subjects) and control group (12 subjects). Training consisted of 10 sessions, 60 minutes each. Sessions were divided into global mobility exercises (25 minutes) and training (35 minutes). Sessions occurred twice a week over five weeks. Experimental training consisted of a gait training with challenging motor demands and cognitive demands. There were six tasks that demanded important EF involved in gait performance, which were integrated into a functional context. Control training consisted only of challenging motor demands. Measures included: (1) Dynamic Gait Index (DGI); (2) Montreal Cognitive Assessment (MoCA); (3) gait test for 30 seconds in dual-cognitive task; (4) session II of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Repeated measures ANOVA followed by Tukey tests were used to assess the existence of differences

within each group, in measures taken before training, after training, and in a follow-up 60 days after training. Both groups showed improvement in DGI, MoCA, gait test in dual-cognitive task, and session II of the UPDRS. However, in the follow-up assessment 60 days after training different trends were observed between the groups: EG showed a tendency to maintain gains, whereas CG showed a tendency to remission of gains. In conclusion, PD patients showed improvements in motor, cognitive and functional areas through a combination of a training based on challenging cognitive tasks on gait integrated in a functional context. Such gains were possibly more stable than those derived from gait training alone.

Keywords: Parkinson's Disease, Executive Function, Cognitive Reserve, Gait, Rehabilitation.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO - PREVALÊNCIA, HISTÓRICO, ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA	19
1.1.1	<i>Prevalência da DP no Brasil e no mundo.....</i>	<i>19</i>
1.1.2	<i>Histórico: Os quase 200 anos da descrição original de James Parkinson.....</i>	<i>20</i>
1.1.3	<i>Etiologia da DP: Os diversos fatores envolvidos no surgimento da doença.....</i>	<i>20</i>
1.1.4	<i>Diagnóstico da DP: Um desafio até a atualidade.....</i>	<i>21</i>
1.1.5	<i>Fisiopatologia da DP: Envolvimento além das vias dopaminérgicas nigro-estriatais</i>	<i>23</i>
1.2	SINAIS E SINTOMAS: O CARÁTER MULTIFACETADO DA DP	25
1.2.1	<i>Sintomas Motores: A téttrade clássica que leva à incapacidade</i>	<i>25</i>
1.3	MARCHA NA DP: COMO O CONJUNTO DE SINTOMAS INTERFERE NA DEAMBULAÇÃO.....	29
1.4	SINTOMAS NÃO MOTORES: MUITO ALÉM DOS SINTOMAS CLÁSSICOS.....	35
1.5	ACOMETIMENTO DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS: EVIDÊNCIAS E CONTRIBUIÇÕES PARA AS DEFICIÊNCIAS FUNCIONAIS EM PACIENTES COM DP	37
1.6	FUNÇÕES EXECUTIVAS E MARCHA: QUAL A RELAÇÃO ENTRE O DECLÍNIO DESSAS FUNÇÕES? 41	
1.7	TRATAMENTO MÉDICO DA DP: AVANÇOS	50
1.7.1	<i>Tratamento farmacológico: Muito além da Levodopa</i>	<i>50</i>
1.7.2	<i>Tratamento cirúrgico: Muito além das cirurgias ablativas.....</i>	<i>52</i>
1.8	TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO: DA CONTROVERSA AO CONSENSO.....	54
1.9	REABILITAÇÃO DE MARCHA DA DP: DAS PISTAS EXTERNAS À ATUALIDADE - REALIDADE VIRTUAL E REABILITAÇÃO COGNITIVA.....	56
1.10	TREINAMENTO EM TAREFA DUPLA E TREINAMENTO COGNITIVO E MOTOR: SIMILARIDADES E DIFERENÇAS	64
1.11	O PRESENTE ESTUDO E SUAS PERSPECTIVAS	65
2	OBJETIVO	68
2.1	OBJETIVO GERAL.....	68
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	68
2.3	HIPÓTESE	68
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	69
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	69
3.2	CASUÍSTICA.....	69
3.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	69
3.4	LOCAL.....	70
3.5	ALOCUÇÃO DOS PACIENTES.....	70
3.6	MATERIAIS	71
3.7	PROCEDIMENTOS	72
3.7.1	<i>Medidas de base - Triagem dos sujeitos</i>	<i>72</i>
3.7.2	<i>Avaliações realizadas antes, após o treino e após 60 dias do final do treinamento.....</i>	<i>74</i>

3.8 INTERVENÇÃO	79
3.8.1 <i>Concepção dos treinos</i>	79
3.8.2 <i>Treino Controle (TC): Marcha em tarefa única</i>	79
3.8.3 <i>Treino Experimental (TE): Marcha com Demandas Cognitivas e Motoras Integradas em um Contexto Funcional</i>	80
3.8.4 <i>Exercícios de Mobilidade Global</i>	88
3.9 ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	88
4 RESULTADOS	90
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS	90
4.2 DESEMPENHO NO TREINO	92
4.2.1 <i>Grupo Experimental</i>	92
4.2.2 <i>Grupo Controle</i>	94
4.3 MEDIDA PRIMÁRIA - DGI	96
4.4 MEDIDA SECUNDÁRIA - MoCA	97
4.5 MEDIDA SECUNDÁRIA - MARCHA EM 30 SEGUNDOS EM DUPLA TAREFA COGNITIVA	99
4.5.1 <i>Número de passos</i>	99
4.5.2 <i>Acurácia na tarefa cognitiva</i>	100
4.6 MEDIDA SECUNDÁRIA - UPDRS SESSÃO II.....	101
5 DISCUSSÃO	103
6 CONCLUSÃO	119
REFERÊNCIAS.....	120
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	140
ANEXO A - ESCALA UNIFICADA PARA AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON (UPDRS).....	144
ANEXO B - DYNAMIC GAIT INDEX (DGI).....	155
ANEXO C - MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA)	159
ANEXO D – RESULTADOS UPDRS TOTAL.....	160

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma das doenças degenerativas do Sistema Nervoso (SN) que mais acometem indivíduos no planeta. Estima-se que cerca de 4 milhões de pessoas são portadoras da DP mundialmente, e nos próximos 20 anos esta projeção dobrará de número (DORSEY et al., 2007). O agravamento dos sintomas motores e não motores, dentre os quais se destacam as alterações cognitivas, promove um nível progressivo de deficiências nas atividades de vida diária (AVDs) dos pacientes levando a perda total da independência funcional. Dentre todas as deficiências, sem dúvida, a perda da capacidade de deambular de forma independente é a que mais repercute negativamente na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Considerando-se as limitações do tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico sobre os distúrbios de marcha na DP, muito se tem investido na área de fisioterapia com o intuito de se buscar estratégias que possam minimizar essas deficiências. Nas últimas décadas, os estudos da área de reabilitação preconizaram a utilização de diferentes tipos de pistas externas cuja função seria de substituir sinais internos deficitários dos Núcleos da Base (NB) devido à falta de dopamina em circuitos estriatais. Tais estudos mostraram que esse tipo de abordagem pode ser eficiente em curto prazo, contudo apresenta dificuldades em sua adequada consolidação na marcha cotidiana dos pacientes. Um dos fatores que poderia contribuir para isso seria a dificuldade no gerenciamento das pistas diante da concorrência de outros estímulos ambientais. Assim, emergiu uma nova linha de investigação sobre a intensificação dos prejuízos da marcha de pacientes com DP em condições que demandassem a divisão dos recursos atentos, como, por exemplo, quando duas ou mais tarefas motora(s) ou cognitiva(s) são realizadas ao mesmo tempo. Em decorrência das evidências que comprovaram que pacientes com DP apresentam severos prejuízos em gerenciar duas ou mais tarefas concomitantemente, provavelmente devido à falha no controle automático da marcha, foram propostos os primeiros estudos que exploraram a possibilidade de treinar a marcha em condições de tarefa-dupla. Paralelamente, ampliaram-se as evidências em idosos portadores ou não de DP sobre a interdependência do declínio cognitivo, particularmente das funções ditas executivas

(FE), e do declínio motor, particularmente da marcha e do equilíbrio. Desta forma, recentemente surgiram as primeiras propostas de treinamentos de marcha associados ao treinamento de funções cognitivas.

O presente estudo se insere dentro dessa nova tendência, com a proposta inédita de que um treino de marcha integrado a tarefas que exijam diferentes FE e que reproduzam situações da vida cotidiana dos pacientes poderia promover ganhos motores e cognitivos integrados, que se reforçariam mutuamente.

1.1 DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO – PREVALÊNCIA, HISTÓRICO, ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA

1.1.1 Prevalência da DP no Brasil e no mundo

A DP é uma das principais doenças degenerativas que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC) e intriga há décadas a comunidade científica mundial: o número de pesquisas relacionadas à doença cresce exponencialmente a cada ano. Isto ocorre principalmente pela alta prevalência da doença, já que se trata da segunda mais frequente no mundo, atrás somente da Doença de Alzheimer (DA), fato sustentado pelo aumento da população idosa mundial (MASSANO, 2011). A prevalência mundial da DP varia entre 150 e 200 indivíduos a cada 100.000 habitantes, e estima-se que cerca de 4 milhões de pessoas são portadoras da doença, sendo que nos próximos 20 anos esta projeção dobrará de número (DORSEY et al., 2007). No Brasil a prevalência da doença é de 3,3,% para a população acima de 65 anos (BARBOSA et al., 2006). A incidência aumenta de acordo com a idade, de 17,4 / 100.000 em indivíduos entre 50 e 59 anos, até 93,1 / 100.000 indivíduos entre 70 e 79 anos (BOWER et al., 1999). A média de idade de início e de duração da doença até o falecimento do indivíduo é de 60 e 15 anos, respectivamente, com uma taxa de mortalidade de 2 para 1, onde pneumonia é a causa mais frequente de óbito (KATZENSCHLAGER et al., 2008). Os principais objetivos que norteiam a realização de tantas pesquisas com relação à DP é a investigação da cura (ainda não descoberta), além da necessidade do desenvolvimento e aprimoramento de novas estratégias de tratamento que amenizem os sinais e sintomas, bem como contribuam com a desaceleração da progressão da doença.

1.1.2 Histórico: Os quase 200 anos da descrição original de James Parkinson

A DP já era relatada desde a antiguidade, embora caracterizada como um conjunto de sintomas sem nome definido. Estudos citam relatos com sinais e sintomas que sugerem DP datados desde milhares de anos antes de Cristo, por meio de textos provenientes da Índia, Egito Antigo, Mesopotâmia, China, textos bíblicos do Antigo e Novo Testamentos, de Leonardo da Vinci e William Shakespeare, entre outros (RAUDINO, 2011). Este conjunto de manifestações sintomáticas clássicas tomou peso com os trabalhos de James Parkinson, que há quase dois séculos (em 1817) em seu “Ensaio da Paralisia Agitante”, apresentou 6 casos clínicos de indivíduos observados nas ruas de Londres (PARKINSON, 1817, 2002). Contudo, foi somente com o neurologista Jean Martin Charcot, décadas mais tarde, que a doença recebeu o nome que até hoje a denomina (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004).

1.1.3 Etiologia da DP: Os diversos fatores envolvidos no surgimento da doença

A DP propriamente dita está relacionada à forma idiopática da doença, que apesar de não ter causa definida, se apresenta sob um caráter multifatorial, onde, assim como outras doenças degenerativas, o principal fator de risco é a idade avançada: apenas 10% dos portadores da doença têm idade menor do que 45 anos (LEES; HARDY; REVESZ, 2009). Os homens são de 1 a 5 vezes mais propensos a desenvolver DP, e dentre as mulheres, as que estão em pós-menopausa que não estão recebendo terapia hormonal de reposição apresentam maior propensão a desenvolver a doença (ASCHERIO et al., 2003). Alguns fatores ambientais e certos hábitos (ou a ausência de) estão relacionados à ocorrência da DP, como os não fumantes ou os consumidores ávidos de cafeína, que apresentam duas vezes maior risco, ou menor risco, respectivamente, de desenvolver a doença (ALLAM et al., 2004; ASCHERIO et al., 2003). Existem ainda estudos que apresentam associações,

ainda que fracas, entre a DP e estilo de vida rural, obesidade da meia-idade e exposição à herbicidas e pesticidas (ELBAZ; TRANCHANT, 2007).

O chamado parkinsonismo pode ser causado por inúmeros fatores, que são considerados, inclusive, como exclusão no diagnóstico da DP: arteriosclerose, doença degenerativa difusa do SNC, traumas de cabeça de repetição, tumores, doenças metabólicas (por exemplo, doença de Wilson), metais pesados, envenenamento por monóxido de carbono, uso de drogas, entre outros (FERRAZ; BORGES, 2002; NICHOLSON; PEREIRA; HALL, 2002).

Estudos de genética anunciam a ocorrência de inúmeras mutações gênicas como causadores de diversas formas de parkinsonismo e DP. Destas, sete genes são ligados ao parkinsonismo Levodopa responsivo: genes Parkin; PINK1; DJ-1; ATP13A2, para formas recessivas de parkinsonismo, de início precoce (anteriormente aos 40 anos de idade); e genes da α -sinucleína, LRRK-2 e GBA, para mutações dominantes que levam à DP (LEES; HARDY; REVESZ, 2009). As formas hereditárias da DP, portanto, são classificadas como de transmissão autossômica dominante (genes PARK 1, 3, 4, 5, 8), autossômica recessiva (genes PARK 6 e 7) ou ambas (gene PARK 2), sendo a maioria de início precoce e raramente de início juvenil (até os 21 anos) (SCHRAG; SCHOTT, 2006). Os fatores genéticos estão associados a mecanismos causais que ainda permanecem sem amplo entendimento, como por exemplo: estresse oxidativo, excitotoxicidade do glutamato, disfunção mitocondrial, neuroinflamação e apoptose celular (LEES; HARDY; REVESZ, 2009).

1.1.4 Diagnóstico da DP: Um desafio até a atualidade

O diagnóstico da DP não é simples de ser realizado. De fato, um diagnóstico assertivo da doença só pode ser realizado por meio de autópsia, onde são encontrados corpúsculos de Lewy, ainda que existam estudos que mostrem a ocorrência dos mesmos em 16% de idosos assintomáticos, ou estudos que indiquem a ocorrência de diagnósticos incorretos (FERRAZ; BORGES, 2002; NICHOLSON; PEREIRA; HALL, 2002). Assim, o diagnóstico da DP ainda é clínico, e, portanto,

baseado na presença de sinais e sintomas manifestados pelos pacientes, principalmente: (1) na presença dos principais sintomas motores, em especial a bradicinesia, que só se tornam evidentes quando 80% da dopamina estriatal e 50% dos neurônios nigrais são perdidos (SAMII; NUTT; RANSOM, 2004), e (2) na resposta à Levodopa, onde informações oriundas da anamnese do paciente, como idade e casos na família, devem também ser considerados. Os exames de neuroimagem são inespecíficos, sendo preferencialmente exigidos para efeitos de exclusão de outras doenças, ou para diagnóstico diferencial (como, por exemplo, atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva, acidente vascular encefálico, neoplasias intracranianas, traumas crânio-encefálicos, doenças metabólicas, encefalopatias, entre outros) (JANKOVIC, 2008; FERRAZ; BORGES, 2002; NICHOLSON; PEREIRA; HALL, 2002; MASSANO, 2011).

Atualmente, o critério diagnóstico mundial padrão ouro é o *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria*, apresentado a seguir (LEES; HARDY; REVESZ, 2009).

Passo 1 – Diagnóstico de Síndrome Parkinsoniana: Presença de bradicinesia; e pelo menos um dos três seguintes sinais: rigidez muscular, tremor ao repouso de 4 – 6 Hz e instabilidade postural não causada por disfunções primárias visual, vestibular, cerebelar ou proprioceptiva.

Passo 2 – Critério de exclusão para DP: História de acidentes vasculares encefálicos repetidos com progressão de sinais parkinsonianos; de traumas encefálicos de repetição; de encefalite definida; presença de crise “oculogírica”; tratamento neuroléptico ao início dos sintomas; mais de um familiar afetado; remissão sustentada; sinais apenas unilaterais após 3 anos; paralisia supranuclear do olhar; sinais cerebelares; envolvimento autonômico severo e de início precoce; demência precoce e severa com distúrbios da memória, linguagem e práxis; sinal de Babinski; presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante observada em Tomografia Computadorizada; resposta negativa à grandes doses de Levodopa; exposição ao MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina).

Passo 3 – Critério positivo prospectivo de suporte em DP (Três ou mais exigidos para o diagnóstico definido de DP): Início unilateral; presença de tremor de repouso; desordem progressiva; assimetria persistente que afeta um lado em maior instância; excelente resposta (70-100%) à Levodopa; coréia severa induzida por Levodopa; resposta à Levodopa por 5 anos ou mais; curso clínico de 10 anos ou mais; hiposmia (alterações olfatórias); alucinações visuais.

1.1.5 Fisiopatologia da DP: Envolvimento além das vias dopaminérgicas nigro-estriatais

A evolução das pesquisas concernentes à fisiopatologia da DP é impressionante. Há cerca de 10 anos o que se sabia principalmente era a ocorrência da característica degeneração dos neurônios dopaminérgicos da Substância Negra (SNe) (*pars compacta*) e segmentos do estriado, além de acometimentos em sítios de influência serotoninérgica e acetilcolinérgica (WICHMANN; DOSTROVSKY, 2011). Atualmente, dado ao avanço tecnológico que gera expressiva contribuição dos trabalhos de anatomia e de neuroimagem, sabe-se que esta degeneração na SNe ocorre *bem depois que a doença já está instalada*, após outros estágios iniciais. Assim, como a DP apresenta início insidioso e de lenta progressão pelo SN, geralmente quando se conclui o diagnóstico (que é baseado principalmente nos sintomas motores clínicos, como visto anteriormente), a doença já está em franca ascensão (HALLIDAY; LEES; STERN, 2011). De fato, a alteração *nigral* clássica da DP está sempre acompanhada de uma fisiopatologia dita *extranigral*, caracterizada por acometimentos nos núcleos dorsal motor dos nervos glossofaríngeo e vago, formação reticular, região da rafe, complexos *coeruleous-subcoeruleous*, núcleo magnocelular do bulbo, e muitos subnúcleos da amígdala e tálamo (HALLIDAY; LEES; STERN, 2011; RASCOL et al., 2011; BRAAK et al., 2003).

De acordo com Braak e colaboradores (2003, 2005, 2006), atualmente a fisiopatologia da DP é didaticamente caracterizada por 6 estágios, descritos de

acordo com a localização e o aparecimento de neurites e corpos de Lewy. Estes 6 estágios estão sucintamente descritos a seguir (HALLIDAY; LEES; STERN, 2011; BRAAK et al., 2003, 2005, 2006).

- *Estágios 1 e 2:* A lesão é virtualmente confinada ao bulbo; ocorre um acometimento de neurônios de projeção dos núcleos motores dos nervos cranianos IX e X, formação reticular, região da rafe, complexos *coeruleous-subcoeruleous* e regiões olfatórias anteriores.

- *Estágios 3 e 4:* A degeneração é exteriorizada para regiões do tronco encefálico sem presença de lesões corticais (estágio 3) ou com afecção inicial da porção anteromedial temporal do mesocórtex (estágio 4). A principal característica do estágio 3 é a *afecção dos neurônios da SNe, embora ainda não detectável macroscopicamente pela sua despigmentação*, pois o acometimento é restrito a neurônios de projeção mielinizados dos subnúcleos posterolateral e posteromedial. Esta degradação, quando aumentada de intensidade, a ponto de ser observada macroscopicamente, caracteriza o estágio 4. Também já há acometimento dos neurônios de projeção do núcleo pedunclopontino, porção basal do telencéfalo, núcleos tuberomamilar hipotalâmicos, amígdala e tálamo. A degradação dos núcleos olfatórios é mais intensa neste estágio, e a grande característica deste é a degradação do mesocórtex anteromedial temporal. Neste momento, de acordo com inúmeros autores, *a fase pré-sintomática se torna uma fase clinicamente reconhecível da doença, por meio da manifestação dos sinais e sintomas motores.*

- *Estágios 5 e 6:* São estágios mais avançados, característicos de um acometimento severo cerebral, incluindo áreas corticais. Há um aumento da intensidade da lesão em todas as áreas acima supracitadas, e as afecções dos neurônios dopaminérgicos da SNe e das áreas olfatórias são bem detectáveis. A partir do mesocórtex temporal, as lesões atingem áreas do neocórtex, ínsula, córtex cingulado anterior e áreas pré-frontais. A principal característica do estágio 6 é o acometimento de quase todo o neocórtex, áreas pré-motoras, córtex motor primário,

e áreas sensoriais primária e de associação, com participação de áreas auditivas primárias como o giro de Heschl's. Estas lesões em áreas límbicas importantes (amígdala, formação hipocampal, mesocórtex anteromedial temporal) juntamente com lesões em áreas extensas do neocórtex parecem justificar o *declínio das faculdades intelectuais observadas principalmente em fases mais adiantadas da DP*.

Sob o âmbito da neurofisiologia, a deficiência de dopamina nos NB promove alterações nas propriedades sinápticas neuronais (alterações nas frequências e padrões de disparo neuronal), que levam a uma atividade oscilatória característica de uma diminuição na habilidade de neurônios individuais em processar informações específicas, e controlar efetivamente movimentos complexos. Pesquisas sugerem que os NB não facilitam ou inibem o movimento diretamente, mas sim auxiliam operações corticais relacionadas à aquisição e execução de movimentos automáticos e ao ajuste do comportamento frente à ocorrência de eventos inesperados. Ademais, sabe-se que a deficiência de dopamina causa, não somente alterações na transmissão sináptica, mas também na densidade e morfologia das espinhas dendríticas dos neurônios de projeção estriatal, o que pode influenciar a transmissão cortical (WICHMANN et al., 2011).

1.2 SINAIS E SINTOMAS: O CARÁTER MULTIFACETADO DA DP

1.2.1 Sintomas Motores: A tétrade clássica que leva à incapacidade

Os quatro principais sintomas motores (SM) fazem parte da descrição clássica da DP, e podem ser classificados pela sigla em inglês “*TRAP*” (tremor, rigidez muscular, bradicinesia (ou acinesia) e instabilidade postural) (JANKOVIC, 2008).

1.2.1.1 Tremor de repouso: O sintoma inicial da doença

O tremor de repouso é o primeiro sinal a ser manifestado em cerca de 70% dos indivíduos. Ocorre, como o próprio nome diz, durante o repouso e diminui de intensidade durante movimentos voluntários (diferentemente do tremor de origem cerebelar, por exemplo). As oscilações características permeiam os 4 a 6 ciclos / segundo, semelhante ao “contar dinheiro” ou “rolar pílulas” e acometem principalmente os segmentos distais dos membros (JANKOVIC, 2008; LEES; HARDY; REVESZ, 2009). Os indivíduos mais jovens (com menos de 40 anos) apresentam um perfil de tremor mais severo em membros inferiores, mais evidente ao se sentarem ou deitarem; ao passo que os mais idosos (com mais de 70 anos) podem apresentar tremores da mandíbula, queixo, lábios e língua (LEES; HARDY; REVESZ, 2009). O tremor de repouso pode aparecer como tremor postural, assim como o tremor essencial (FERRAZ; BORGES, 2002; NICHOLSON; PEREIRA; HALL, 2002), mas raramente acomete pescoço, cabeça ou a voz (JANKOVIC, 2008). Existem estudos que associam a presença do tremor essencial ao desenvolvimento da DP, mas as pesquisas ainda são inconclusivas (ADLER; SHILL; BEACH, 2011).

1.2.1.2 Rigidez Muscular: A hipertonia plástica

A rigidez muscular é definida como um aumento persistente do tônus muscular, que não é velocidade-dependente (DOHERTY et al., 2011). Este aumento da contratilidade muscular basal na DP, com aumento do tônus axial (WRIGHT et al., 2007), também chamada de hipertonia do tipo plástica, é caracterizada pela alteração na co-contracção da musculatura agonista e antagonista. Estes fatores causam uma perda da flexibilidade muscular, e por consequência, uma limitação da amplitude de movimento articular, que pode levar à dor principalmente em grandes articulações. A rigidez favorece também a presença de deformidades posturais, manifestadas por hipercifose, postura em flexão de pescoço, rigidez de pescoço e tronco, como as denominadas camptocormia, *antecollis*, escoliose e síndrome de

Pisa. Vale ressaltar, entretanto, que as deformidades posturais estão associadas, além à rigidez, à outros mecanismos intrínsecos, tais como: distonia, desintegração proprioceptiva (citada a seguir), miopatia, efeitos colaterais farmacológicos, alterações do tecido conjuntivo, entre outras (DOHERTY et al., 2011; JANKOVIC, 2008; KLOCKGETHER, 2004; SAMII; NUTT; RANSOM, 2004; NICHOLSON; PEREIRA; HALL, 2002).

1.2.1.3 Instabilidade Postural: O último dos sinais agregados à doença e ao seu caráter incapacitante

A instabilidade postural é caracterizada como uma deficiência das ações reflexas posturais, manifestadas tanto na manutenção do corpo em equilíbrio, como também nos ajustes de postura tanto em caráter antecipatório como compensatório (posteriormente a perturbações) (JANKOVIC, 2008; KLOCKGETHER, 2004; SAMII; NUTT; RANSOM, 2004; NICHOLSON; PEREIRA; HALL, 2002). Esta deficiência justifica a reduzida “flexibilidade intersegmental” apresentada pelos pacientes com DP, o que favorece as deformidades posturais em flexão nos planos coronal e sagital, que surgem devido à tentativa de se manter o centro de gravidade dentro dos limites de estabilidade e prevenir quedas (HORAK; DIMITROVA; NUTT, 2005; DOHERTY et al., 2011).

Estudos afirmam que alterações proprioceptivas e de cinestesia, caracterizadas por deficiência na integração das entradas visuais, proprioceptivas e vestibulares apresentadas pelos pacientes com DP favorecem a presença da instabilidade postural, e geram, por consequência, medo e o aumento da frequência de quedas (VAUGOYEAU; HAKAM; AZULAY, 2011; DOHERTY et al., 2011; JANKOVIC, 2008), sendo um fator agravante na manutenção de um padrão apropriado de equilíbrio e marcha (assunto abordado posteriormente).

1.2.1.4 Bradicinesia: O principal e mais complexo sintoma da DP

Considerada o principal sintoma clínico da DP, e talvez o mais incapacitante deles, a bradicinesia é caracterizada por uma deficiência generalizada no planejamento, iniciação e execução dos movimentos voluntários, demonstrada por uma lentidão e uma redução progressiva da amplitude e velocidades de tarefas motoras sequenciais principalmente repetitivas (LEES; HARDY; REVESZ, 2009; JANKOVIC, 2008).

A bradicinesia pode ser manifestada também pela expressão facial, que denota imobilidade ou rigidez, e a lenta habilidade na expressão de emoções, as chamadas hipomimia ou “fácies em máscara”. A fala também pode ser lenta, quieta (hipofonese), com perdas no ritmo e melodia, onde há presença de disartria. A coordenação motora fina também pode se apresentar deficitária, com presença de micrografia (LEES; HARDY; REVESZ, 2009; JANKOVIC, 2008; KLOCKGETHER, 2004; SAMII; NUTT; RANSOM, 2004; NICHOLSON; PEREIRA; HALL, 2002).

É interessante notar que o estado emocional do indivíduo pode influenciar na manifestação da bradicinesia: os sinais de medo, alerta ou ansiedade podem desencadear de forma paradoxal a execução rápida dos movimentos, fenômeno este denominado *cinesia paradoxal*. Devido à existência do mesmo, autores discutem a possibilidade dos indivíduos com DP apresentarem programas motores intactos, embora manifestem dificuldades em acessá-los internamente sem o uso de uma pista externa (JANKOVIC, 2008).

1.3 MARCHA NA DP: COMO O CONJUNTO DE SINTOMAS INTERFERE NA DEAMBULAÇÃO

As desordens da marcha manifestadas por limitações na deambulação são comuns entre os indivíduos com DP, e a prevalência e severidade aumentam com a progressão da doença: em 3 anos de diagnóstico, mais de 85% dos indivíduos com DP desenvolverão alterações na marcha (KELLY; EUSTEROBROCK; SHUMWAY-COOK, 2012b; KANG et al., 2005). A marcha na DP é bastante peculiar e a observação dos pacientes enquanto deambulam (assim como James Parkinson o fez) é provavelmente o procedimento mais valioso na propedêutica diagnóstica da doença (EBERSBACH et al.; 2013). Os movimentos modulados e ritmados que perfazem a marcha dita normal cedem lugar à lentidão (bradicinesia); que associada à diminuição da dissociação de membros superiores, de rotação de tronco e da amplitude de movimento das principais articulações do corpo, justificam um comprimento do passo menor do que o normal (que em idosos saudáveis varia de 1,2 a 1,5 m; ao passo que nos pacientes com DP varia de 0,4 a 0,9 m após retirada do medicamento; e de 0,8 a 1,0 m ao final da dose de Levodopa). Estes fatores levam à diminuição de velocidade da marcha característica da doença, que transcorre em uma taxa de 40 a 60 m/min, com uma cadência média de 100 a 110 passos/min, diferentemente dos 75 a 90 m/min de velocidade apresentados por idosos pareados por idade (MORRIS et al., 2001). Os indivíduos com DP apresentam dificuldades em especial ao início e término do passo; o padrão de marcha se torna estereotipado e há reduzida flexibilidade na adaptação a novos ambientes e condições de tarefas, onde os indivíduos apresentam maior facilidade em deambular em espaços abertos e ambientes familiares (MORRIS et al., 2001; LIM et al.; 2005), e recentes estudos sugerem que uma alteração na própria percepção de espaço apresentada por indivíduos com DP pode contribuir para os distúrbios de marcha característicos (COHEN et al.; 2011). Fato digno de nota é que, ainda que a relação entre as coordenadas básicas de marcha (duração das fases de apoio e de balanço) possam ser aparentemente normais em alguns pacientes com DP leve a moderada durante deambulação em velocidade preferida, alterações importantes de amplitude e ritmo de marcha fazem-se notar quando a mesma é modificada (EBERSBACH et al.; 2013). Assim, estas deficiências compensatórias

somente são visíveis quando o sistema locomotor como um todo é desafiado ao máximo, por exemplo, ao se adicionar uma tarefa secundária complexa enquanto os pacientes estão caminhando, o que reforça a existência de mecanismos compensatórios com altas capacidades diante das deficiências primárias (MAETZLER et al.; 2013).

Uma forma de bradicinesia (ou acinesia, de acordo com alguns autores), manifestada durante a marcha, é o fenômeno *freezing* (“congelamento motor”). É mais evidente em indivíduos em *fase off* da medicação, e atinge com menor frequência os pacientes que apresentam como principal sintoma o tremor de repouso. Existem cinco tipos de *freezing* que se diferenciam de acordo com o momento de ocorrência: (1) ao início do movimento; (2) ao fazer curvas durante a marcha; (3) em locais estreitos; (4) em destinos específicos e (5) em espaços abertos (JANKOVIC, 2008). Autores associam a ocorrência de *freezing* ao avanço da doença e à extensão da terapia com Levodopa (GARCIA-RUIZ, 2011), e consideram que os fenômenos de *freezing* que podem ocorrer em estágios iniciais da DP são breves e geralmente sem importância funcional (OKUMA; YANAGISAWA, 2008). Quando a intensidade do *freezing* é relevante já ao início da doença, autores alertam para a presença de parkinsonismo atípico, incluindo paralisia supranuclear progressiva (FACTOR; HIGGINS; QIAN, 2006). Outro fenômeno motor singular à marcha parkinsoniana é a festinação, clinicamente definida como a tendência para se mover para frente com passos cada vez mais rápidos e menores, com um deslocamento do centro de gravidade anteriormente sobre os pés (NUTT et al., 2011). Tomados em conjunto, estes distúrbios de marcha justificam o aumento da ocorrência de quedas nesta população: pesquisas prospectivas mostram que a incidência de quedas em pacientes com DP durante uma análise com seguimento de um ano foi de quase 70%, e a taxa de recorrência das mesmas foi de aproximadamente 50% (BLOEM et al., 2004; WOOD et al., 2002). A maioria das quedas ocorre anteriormente ou lateralmente, e são ocasionadas principalmente pelas dificuldades durante as curvas, desordens da marcha, assimetria postural, deficiências na integração sensório-motora, dificuldades com múltiplas tarefas, deficiências nos ajustes compensatórios, entre outras causas (BLOEM et al., 2004). Importante destacar que a incidência de quedas foi identificada como um dos quatro grandes marcos característicos do avanço da DP (juntamente com alucinações

visuais, demência e necessidade de cuidados básicos), com um tempo médio de ocorrência para o óbito de aproximadamente 4 anos (KEMPSTER et al., 2010).

Ainda não são completamente conhecidos todos os mecanismos envolvidos nas disfunções de marcha na DP. Sabe-se atualmente que a marcha funcional, ou seja, voltada para um propósito, compreende uma intensa participação integrativa entre processos relacionados à volição, emoção e automaticidade, que interagem entre si (FIGURA 1). De fato, os sinais sensoriais, oriundos dos estímulos externos e internos (viscerais), estão envolvidos em dois processos: (1) processamento cognitivo, com participação da memória operacional, no sentido de guiar a manifestação de um futuro comportamento, e que pode influenciar os estados emocional e de alerta; (2) processamento automático, como a geração de movimentos rítmicos de membros e a regulação do tônus postural muscular (TAKAKUSAKI, 2013). Assim, mais especificamente, o processo cognitivo envolve componentes concernentes à volição e emoção: o primeiro deriva de comandos motores intencionalmente provocados oriundos do córtex cerebral, processo este que requer ativação de diversas áreas corticais e é executado por projeções relacionadas ao tronco encefálico e medula espinhal; já o segundo envolve projeções oriundas de porções límbicas do hipotálamo, até o tronco encefálico, o que resulta em comportamentos motores emocionais, como reações de “fugir ou lutar”. Já o processo automático é evocado por ativações sequenciais de neurônios do tronco encefálico e dos geradores centrais de padrão (GCP) da medula espinhal (LA FOUGERE et al., 2010). O cerebelo, bem como os NB, participam do controle, modulação e refinamento dos dois processos supracitados (TAKAKUSAKI, 2013). Autores sugerem que os *loops* provenientes de áreas motoras corticais para os NB e cerebelo podem contribuir para um controle acurado e adaptativo do movimento, que requer volição, cognição, atenção e predição (MIDDLETON; STRICK, 2000), o que contribui para o planejamento, programação e iniciação da marcha (BOHNEN; JAHN, 2013; TAKAKUSAKI, 2013).

Figura 1 – Ilustração esquemática dos processos envolvidos no controle da marcha. O processo cognitivo requer um processamento de informações corticais; as regiões do tronco encefálico (ponte, bulbo e mesencéfalo) estão envolvidos no processo automático. Os núcleos da base e cerebelo controlam e modulam ambos os processos (retirado de TAKAKUSAKI, 2013).

A DP acomete principalmente os processos complexos da marcha, como iniciação, parada súbita ou retorno, ações motoras que requerem uma modulação acurada do padrão automático da mesma (BOHNEN; JAHN, 2013). Um controle eficiente da marcha requer constante recalibração de padrões de locomoção automáticos para lidar com diferentes terrenos e ambientes. Assim, deficiências na modulação desta recalibração estão envolvidas nos distúrbios de marcha na DP, como instabilidade, alterações de equilíbrio e *freezings* (descrito adiante) (TAKAKUSAKI, 2013).

Importante esclarecer que os distúrbios de marcha na DP não são apenas oriundos da depleção de dopamina característica da doença. Na verdade, as deficiências de marcha e equilíbrio na DP resultam de uma intrincada ação recíproca de degenerações de múltiplos sistemas e deficiências de neurotransmissores. A hipótese de uma extensão progressiva de um processo degenerativo para estruturas não dopaminérgicas que controlam a locomoção tem sido considerada; estudos com

PET têm demonstrado evidências de mecanismos não dopaminérgicos extra-estriatais subjacentes aos distúrbios de marcha e postura na DP, como desnervação colinérgica e deposição beta-amilóide cortical (BOHNEN; JAHN, 2013). Adicionalmente, foi demonstrado que pacientes com DP com sinais de desnervação colinérgica do prosencéfalo apresentam maior lentificação da marcha em comparação com aqueles que apresentam desnervação dopaminérgica de predominância nigro-estriatal. Isso sugere que a deficiência em habilidades de processamento cognitivo durante a deambulação seja um fator decisivo para a lentidão da marcha em pacientes com DP (BOHNEN; JAHN, 2013). De fato, existe um conjunto de evidências que mostram que degenerações dos maiores sistemas de projeção colinérgica do SN (do TE e núcleo pedúnculo-pontino e o complexo do prosencéfalo basal e região corticopetal) são os maiores contribuintes para as disfunções de marcha e postura na DP (YARNALL; ROCHESTER; BURN, 2011). Vias noradrenérgicas também têm sido apontadas como importantes para alerta e atenção no controle de marcha na doença, dada à degeneração do *locus coeruleus* inerente à patologia (GRIMBERGEN et al., 2009; BALOYANNIS; COSTA; BALOYANNIS, 2006).

A abordagem terapêutica dos distúrbios de marcha e equilíbrio na DP tem chamado maior atenção da comunidade científica e clínica nos últimos anos, pois se sabe que estes distúrbios são determinantes de peso na diminuição da qualidade de vida e aumento da mortalidade (SOH; MORRIS; MCGINLEY, 2011). Assim, a marcha atualmente é reconhecida como uma ferramenta poderosa na identificação de marcadores da patologia em estado inicial, informação de algoritmos diagnósticos, seguimento da progressão da doença e medição da eficácia de intervenções. De fato, evidências sugerem que a marcha é realizada de forma peculiar por todo o decorrer da doença, desde situações assintomáticas até sintomáticas e é sensível a mudanças prodrômicas (LORD; GALNA; ROCHESTER, 2013). A medição da marcha ao longo do transcorrer da doença reflete três processos distintos que se sobrepõem: (1) a patologia primária *per se*; (2) as alterações compensatórias em resposta à progressão da doença para minimizar o risco de quedas; e (3) a diminuição da capacidade física associada à mobilidade reduzida (diante do comprometimento da integridade musculoesquelética e eficiência cardiovascular) (LORD; GALNA; ROCHESTER, 2013). Autores sugerem

que avaliações de marcha em condições de dupla-tarefa podem ser empregadas para detectarem funções cerebrais envolvidas nos estágios iniciais de declínio cognitivo (MONTERO-ODASSO et al., 2012).

Diante do contexto, e ainda assim, muitos ensaios clínicos falham em estudar as alterações de marcha e equilíbrio de uma forma adequada, devido à escassez de parâmetros de mensuração apropriados (MAETZLER et al.; 2013), o que remete à uma grande problemática da atualidade concernente à reabilitação de marcha: a deficiência de instrumentos de medição condizentes com uma acurada análise funcional da mesma. Desta forma, muitos autores criticam e caracterizam a avaliação de marcha e equilíbrio como imprecisas, subjetivas, quando muito semi-quantitativas, e, portanto, sujeitas à viés. As medições da marcha na esteira, análises por meio de posturografia, e outras medidas eletrofisiológicas mais objetivas oferecem apenas alternativas parciais, devido ao laboratório ser um ambiente artificial. Assim, os resultados encontrados, ainda que confiáveis, são difíceis de serem traduzidos para a prática clínica (devido à validade ecológica limitada), o que estimula os pesquisadores ao desenvolvimento de tecnologias mais ecológicas e eficientes, como, por exemplo, sensores de baixo peso que são fixos junto ao corpo (goniômetros ou acelerômetros), câmeras de utilização doméstica, entre outros, que atualmente estão sendo validados (MAETZLER et al.; 2013; WEISS et al., 2011). De fato, de acordo com alguns autores, um grande agravante no campo científico e clínico com relação à imprecisão da avaliação da marcha é a aglomeração das deficiências características da mesma em um único rol de acometimentos, denominados, por exemplo, por “incapacidade axial” ou “instabilidade postural com distúrbios de marcha”, termos muito abrangentes e, portanto, pouco precisos, diante de uma fisiopatologia tão extensa e peculiar à doença (MAETZLER et al.; 2013).

1.4 SINTOMAS NÃO MOTORES: MUITO ALÉM DOS SINTOMAS CLÁSSICOS

Apesar da descrição clássica da DP como uma *desordem do movimento*, os sintomas denominados *não motores* também fazem parte da apresentação da doença e podem estar presentes antes mesmo de que os sintomas motores sejam detectados, às vezes por anos ou até décadas (MEIRELES; MASSANO, 2012). Não obstante a frequência destes sintomas e o tamanho acometimento na vida dos sujeitos portadores da doença, sendo alguns destes sintomas já apontados por James Parkinson em 1817, somente nos últimos anos que os mesmos foram considerados como importantes determinantes de maior prejuízo na qualidade de vida, e que influenciam de forma negativa não só os pacientes, como também seus familiares e cuidadores, até mesmo em maior instância que os sintomas motores (SCHRAG; JAHANSHAH; QUINN, 2000). Ainda assim, muitos sintomas não motores não são tratados ou sequer diagnosticados, muitas vezes devido à falta de conhecimento científico ou de real engajamento dos profissionais de saúde (SLAWEK; DEREJKO; LASS, 2005).

Os principais sintomas não motores da DP são relacionados a sintomas (1) neuropsiquiátricos e mentais (apatia, ansiedade, depressão, alucinações, ataques de pânico, *delirium*, alterações cognitivas); (2) de distúrbios do sono (distúrbios do sono REM, síndrome das pernas inquietas, insônia); (3) de fadiga (de origem central ou periférica); (4) sensoriais (dores, distúrbios olfatórios, hiposmia, distúrbios visuais); (5) de disfunções autonômicas (incontinência urinária, disfunção sexual, hipotensão ortostática, sudorese); (6) gastrointestinais (salivação, disfagia, constipação, náusea, vômitos, refluxos); (7) sintomas não motores comportamentais e não comportamentais induzidos por medicações dopaminérgicas; e (8) decorrentes de flutuações não motoras (que podem estar relacionadas a disfunções autonômicas, cognitivas (psiquiátricas), sensoriais (dor)), entre outros (CHAUDHURI et al., 2011; HALLIDAY; LEES; STERN, 2011; LEES; HARDY; REVESZ, 2009).

Autores de pesquisas recentes sugerem que a presença de pelo menos quatro sintomas não motores, como: disfunções olfatórias, distúrbios do sono REM, constipação e depressão, pode anteceder à manifestação dos principais sintomas

motores na DP (e são, portanto, denominados sinais *prodromicos* da doença – (FIGURA 2) (HAWKES; DEL TREDICI; BRAAK, 2010). Assim, a investigação destes sintomas, considerados como “pré-motores” da DP, pode abrir a possibilidade da identificação precoce de pacientes “em risco” para se desenvolver a doença (“*Parkinson’s at risk syndrome*”: “*PARS*”, em inglês). Deste modo, as pesquisas, dantes concernentes apenas ao tratamento dos sinais e sintomas clínicos e diminuição da progressão da doença, enfocam atualmente também o desenvolvimento de terapias que abordam possíveis conceitos relacionados à neuroproteção e neuroprevenção (CHAUDHURI et al., 2011; HALLIDAY; LEES; STERN, 2011; RASCOL et al., 2011).

Figura 2 – Linha do tempo posposta para a DP. Os estágios de Braak estão indicados em números arábicos abaixo da linha horizontal. Acima desta linha estão os sintomas considerados prodromicos, e à direita, os maiores sintomas de acordo com a classificação da escala Hoehn&Yahr (números romanos). Os dois símbolos na extrema esquerda da linha do tempo representam dois possíveis agentes causais: mutações genéticas ou infecções virais (retirado de HAWKES; DEL TREDICI; BRAAK, 2010).

1.5 ACOMETIMENTO DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS: EVIDÊNCIAS E CONTRIBUIÇÕES PARA AS DEFICIÊNCIAS FUNCIONAIS EM PACIENTES COM DP

Os distúrbios cognitivos na DP são de diagnóstico complexo e baseado em métodos e habilidades clínicas, pois escalas funcionais específicas para detectar alterações cognitivas na DP, mesmo que sutis, não existem (PARÍS et al., 2011), e ainda não há biomarcadores diagnósticos descritos para detectar precocemente estes sintomas (MEIRELES; MASSANO, 2012), fatores que contribuem para que os tratamentos das disfunções cognitivas, demência e psicose serem considerados os maiores desafios terapêuticos da DP em estágio avançado (RASCOL et al., 2011). Ademais, apesar das alterações cognitivas serem mais evidentes em estágios mais avançados da DP, estudos reportam declínios em diversos domínios cognitivos, como atenção, habilidades visuoespaciais e de memória, presentes antes mesmo do momento passível de detecção por testes clínicos e inclusive no momento do diagnóstico da doença ainda em fases iniciais (YOGEV-SELIGMANN; HAUSDORFF; GILADI, 2008; MUSLIMOVIC et al., 2005). De fato, sabe-se que pelo próprio envelhecimento *per se* já ocorre um declínio cognitivo, que está relacionado à perda de ramificações dendríticas em especial no córtex pré-frontal, perda de tecido neural na substância cinzenta e declínio da atividade dopaminérgica em áreas frontais, o que justificam os declínios na flexibilidade mental, pensamento abstrato e atenção (SRYGLEY et al., 2009; YOGEV-SELIGMANN; HAUSDORFF; GILADI, 2008; WU; HALLETT, 2005).

As deficiências cognitivas na DP podem variar desde prejuízos moderados em domínios específicos, até evolução para demência severa afetando diversos domínios (KELLY; EUSTERBROCK; SHUMWAY-COOK, 2012). Os principais domínios cognitivos acometidos na DP são memória, atenção, linguagem, habilidades visuoespaciais, visuoespaciais e funções executivas (FE) (CERAVOLO et al., 2012; KUDLICKA; CLARE; HINDLE, 2011; ZGALJARDIC et al., 2003).

O termo *funções executivas* denota um contingente de funções de ordem superior que são cruciais para cognição, emoção e comportamento (KOERTS et al., 2011), e pode ser definido como “processos cognitivos que orquestram atividades direcionadas a um objetivo e alocam a atenção entre tarefas competitivas” (SPRINGER et al., 2006; ROYALL; LAUTERBACH; CUMMINGS, 2002). Entretanto, as definições do que são exatamente ou quais os domínios cognitivos que constituem as FE ainda são muito controversas, o que leva a uma linguagem científica relacionada ao assunto ser confusa, pois há divergências conceituais na consideração de muitas funções cognitivas como parte integrante das FE. Em um artigo de revisão sobre o tema, Kudlicka, Clare e Hindle (2011) apresentam inúmeras definições para o termo, onde aparecem os termos “comportamento independente”, “direcionado a um propósito”, “respostas adaptativas a situações novas”, “determinação de estratégias para atingir objetivos”, “ajustes de planejamento”, “controle de processos atentos”, “desempenho efetivo”, “gerenciamento de tarefas”, “gerenciamento atento”, “flexibilidade de pensamento”, “tomada de decisão”, entre outros (YOGEV-SELIGMANN; HAUSDORFF; GILADI, 2008; CERAVOLO et al., 2012). Entretanto, a *habilidade em lidar adequadamente com a novidade e em gerenciar objetivos pessoais* fazem parte de um consenso entre os pesquisadores, que também consideram tanto os sistemas de atenção (principalmente pelos mecanismos *top-down*) como os de memória operacional (este último segundo o modelo de Baddeley e Hitch, constituído por memória visuoespacial, loop fonológico, memória episódica e central executiva) como partes integrantes das FE (KUDLICKA; CLARE; HINDLE, 2011; HELENE; XAVIER, 2003; HAUSDORFF et al., 2006). De fato, a atenção pode ser descrita como um componente integrante das FE, crítico no processamento cognitivo via funções de alerta, orientação e controle executivo, influenciando a priorização dos processos cognitivos no acesso à consciência, que podem envolver o processamento de diversos estímulos simultâneos que perfazem a realização de várias tarefas, mudanças de foco, planejamento e sequenciamento direcionado a um objetivo; além de envolver a participação de circuitos colinérgicos nos lobos frontais (controle *top-down*) e processamento tálamo-cortical (controle *bottom-up*) (YARNALL; ROCHESTER; BURN, 2011; MACKIE; VAN DAM; FAN, 2013).

As FE direcionam o sequenciamento e execução de atividades complexas direcionadas a um propósito, portanto é passível de se afirmar que prejuízos das FE são grandes determinantes do estado funcional e incapacidade dos pacientes. As deficiências nas FE podem também influenciar outras habilidades essenciais ao dia-a-dia, como memória prospectiva (CERAVOLO et al., 2012), e promover respostas inapropriadas em situações complexas e não familiares, como diminuição da flexibilidade cognitiva, comportamento perseverativo, distrabilidade e prejuízo do pensamento abstrato (HOBSON; MEARA; EVANS, 2013). Rodrigues-Ferreiro et al. (2010) demonstraram alterações de memória semântica, atenção e de FE em um estudo com 50 pacientes com DP; outro estudo demonstrou alterações de FE relacionadas à flexibilidade cognitiva, planejamento motor e inibição em pacientes com DP (KOERTS et al.; 2011).

Estes domínios particularmente acometidos na DP justificam o fato de os portadores da doença, mesmo em estágios precoces, sem demência, apresentarem deficiências das FE associadas também a uma reduzida participação nas atividades de vida diária (AVDs) instrumentais, lazer e nas atividades sociais. Portanto, os prejuízos das FE são relevantes também para o desempenho ocupacional na DP e contribuem significativamente na diminuição da participação ativa dos pacientes (FOSTER; HERSHEY, 2011).

Devido às FE se constituírem de um caráter tão abrangente e multifatorial, aliado à consequente divergência e falha em um consenso científico sobre a conceituação e atividade funcional das mesmas, a descrição e caracterização de sistemas de avaliação e mensuração das principais FE são em sua maioria inconclusivas. Contudo, alguns testes são amplamente utilizados em pesquisa e consequentemente considerados como potenciais avaliadores das FE, como os testes clássicos de funções frontais, testes de fluência verbal (que avaliam flexibilidade cognitiva), paradigmas em dupla-tarefa, testes de inibição de atenção, testes de tomada de decisão, entre outros, como, por exemplo, Torre de Londres, Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test, Stroop Color Test, entre outros (KUDLICKA; CLARE; HINDLE, 2011; MISDRAJI; GASS, 2009).

Isto foi demonstrado também por Mamikonyan et al. (2009), que asseveraram que o principal teste para cognição utilizado em pesquisa científica e clínica, o Mini

Exame do Estado Mental (MEEM), de simples e fácil aplicação, parece não ser preciso em detectar alterações cognitivas em fases iniciais da DP. Foi demonstrado que alterações cognitivas moderadas ocorrem em quase um terço dos pacientes com DP com cognição preservada definida por uma pontuação considerada normal no MEEM (> 24 pontos), alterações estas que na verdade seriam características de um estágio inicial de um acometimento cognitivo. Em pacientes com alterações em um único domínio cognitivo, por exemplo, as alterações de *atenção* foram as mais comuns, seguidas das alterações de memória e de FE; já pacientes com alterações em mais de um domínio cognitivo, alterações de memória e atenção foram mais comuns, seguidos de alterações de memória e FE e alterações de FE e atentos (MAMIKONYAN et al., 2009). Estas alterações executivas na DP ocorrem especialmente em funções que envolvem manipulação da informação via memória operacional, relacionados a uma hipoativação de regiões dos NB e córtex frontal (LEWIS et al., 2005).

Diante do contexto, apesar das deficiências executivas ocorrerem também ao início da doença e serem documentadas neuralmente e neuroquimicamente, o grau do prejuízo cognitivo não é um fenômeno universal ou uniforme, pois os pacientes apresentam diversos perfis de prejuízos com riscos e taxas de progressão variáveis para demência. Assim, o termo *declínio cognitivo leve*, ou “*mild cognitive impairment*” (MCI, em inglês), tipicamente usado para caracterizar um estado cognitivo transicional do envelhecimento normal para demência, é usado na DP como um termo global que inclui diversas deficiências neuropsicológicas nos domínios executivos, mnemônicos e visuoespaciais (KEHAGIA; BARKER; ROBBINS, 2010). De fato, pacientes que foram diagnosticados com DP apresentam duas vezes mais chance de desenvolverem declínio cognitivo leve comparando-se com idosos saudáveis (AARSLAND et al., 2009); bem como 20% a 57% dos pacientes apresentarão declínio cognitivo leve nos primeiros 3 e 5 anos após o diagnóstico (WILLIAMS-GREY et al., 2007). Com relação ao substrato neuroanatômico, foi demonstrado que pacientes com DP que evoluíram para declínio cognitivo leve apresentaram menor densidade da substância cinzenta nas áreas frontais esquerdas, córtex insular esquerdo e núcleo caudado bilateral, além de um volume menor da substância *innominata*, em comparação com pacientes com DP que não evoluíram para declínio cognitivo leve (LEE et al., 2013). Estudos mostram que os

pacientes com DP com acometimento apenas motor apresentam aumento da atividade metabólica pálido-talâmica e pontina associada a reduções no córtex pré-motor, área motora suplementar e regiões associativas parietais, ao passo que pacientes com DP com acometimento de predominância cognitiva apresentam reduzido metabolismo principalmente nas regiões frontais mediais e de associação parietal, e aumentos relativos do metabolismo no córtex cerebelar e núcleo denteado, fatos correlacionados com desempenho em testes neuropsicológicos de memória e de FE (EIDELBERG, 2009). Adicionalmente, com relação à correlação com testes neuropsicológicos, foi demonstrado que pacientes que evoluíram para declínio cognitivo apresentaram menores pontuações e desempenhos cognitivos em funções frontais executivas e de memória visual comparando-se com pacientes que não evoluíram para declínio cognitivo (LEE et al., 2013).

1.6 FUNÇÕES EXECUTIVAS E MARCHA: QUAL A RELAÇÃO ENTRE O DECLÍNIO DESSAS FUNÇÕES?

As deficiências em muitos domínios cognitivos apresentadas pelos pacientes com DP contribuem com e influenciam sobremaneira desordens motoras também características da doença. A deficiência de planejamento motor e diminuição do controle inibitório, duas dimensões de acometimento das FE na DP, são associadas à diminuição da motivação e aumento da lentidão motora, respectivamente (WEINTRAUB et al., 2005), e baixos desempenhos cognitivos estão associados a baixos desempenhos em domínios motores e não motores (PAPAPETROPOULOS et al., 2004). Foi demonstrado que indivíduos com DP apresentam disfunções no gerenciamento do comportamento em tarefas executadas que exigem tanto uma iniciação motora quanto um controle executivo sobre a mesma (CAMERON et al., 2010), sugerindo uma estreita relação entre atividade motora e controle de FE. De fato, estudos mostram que bradicinesia, rigidez e alterações de fala são mais pronunciados em pacientes com alterações em um ou mais domínios cognitivos recém-diagnosticados e sem tratamento medicamentoso (ELGH et al., 2009). Outras pesquisas mostram associações significativas entre bradicinesia e testes que

medem flexibilidade mental e memória operacional, o que sugere que FE e bradicinesia podem compartilhar vias comuns, um sistema compartilhado de “lentidão de movimento” e “inflexibilidade de pensamento”, o que sustenta a premissa de que a deterioração destas funções em decorrência da depleção de dopamina ocorre em redes neurais de vias dopaminérgicas diferentes das envolvidas no tremor e rigidez (DOMELLÖF; ELGH; FORSGREN, 2011). Porém, esta relação entre cognição e disfunções motoras é mais difícil de ser demonstrada em pacientes tratados com drogas dopaminérgicas devido ao efeito viés do próprio tratamento, que influencia tanto sintomas motores como cognitivos (COOLS, 2006). Entretanto, piores pontuações na escala UPDRS (descrita posteriormente), que denotam maior acometimento, foram correlacionadas com piores desempenhos em avaliações cognitivas em sujeitos em tratamento dopaminérgico (DOMELLÖF; ELGH; FORSGREN, 2011). A perda de dopamina nas regiões caudais dos NB leva a uma diminuição do automatismo e a um aumento do controle cognitivo dos movimentos que incluem a circuitaria do lobo frontal, o que justifica a necessidade dos pacientes com DP de empregar e manter uma maior demanda cognitiva para executar tanto tarefas cognitivas como motoras (PETZINGER et al., 2013). Entretanto, outros neurotransmissores também fazem parte da fisiopatologia da anormalidade de marcha e cognição e podem interagir com o sistema dopaminérgico, como acetilcolina, noradrenalina e serotonina, que podem alterar a plasticidade sináptica e exercer efeitos deletérios no armazenamento de informações neurais (CALABRESI et al., 2006). Esta relação também foi demonstrada por estudos de intervenções farmacológicas, para tratamento de deficiências cognitivas e de FE, que promoveram melhora no desempenho da marcha em idosos (AURIEL et al., 2006).

Muitos estudos abordam a influência dos processos cognitivos em especial no controle da marcha e postura, entretanto apenas nesta última década é que a relação entre distúrbios da marcha e funções cognitivas de ordem superior têm recebido maior atenção (AMBONI et al., 2012; MARTIN et al., 2012). De fato, existem componentes cognitivos na generalização e manutenção de um padrão de marcha consistente e normal (SRYGLEY et al., 2009), onde deficiências em variáveis específicas da marcha têm sido associadas a um aumento do declínio cognitivo e à incidência de doenças degenerativas, como Doença de Alzheimer

(VERGHESE et al., 2007). Assim, a correlação entre declínio cognitivo e distúrbios da marcha se tornam mais óbvios com a progressão da DP e acarretam um impacto significativo no prognóstico em longo prazo da doença (EBERSBACH et al.; 2013).

De acordo com Yogev-Seligmann, Hausdorff e Giladi (2008), a associação entre cognição e marcha pode ser demonstrada pelos seguintes fatores: (1) pelo alerta do indivíduo à sua destinação; (2) pela habilidade em controlar adequadamente os movimentos dos membros para produzir a marcha, e (3) pela habilidade em lidar com ambientes complexos, onde esta relação é diretamente proporcional tanto ao caráter desafiador da tarefa de locomoção (marcha com obstáculos, por exemplo) quanto à marcha já alterada devido à patologia de base *per se* (neste caso, DP). Isto ocorre devido a uma dificuldade na modulação dos parâmetros de marcha de acordo com as demandas das tarefas desafiadoras (MORRIS et al., 2001).

É imperioso ressaltar que esta relação entre cognição e desordens de marcha não é peculiar à DP, pois tem sido encontrada também em idosos saudáveis (mesmo em estágios iniciais de envelhecimento), que apresentam deficiências cognitivas sutis que não são detectáveis por meio de escalas de rastreio cognitivo globais. Deficiências de memória declarativa, por exemplo, são associadas com perda de dopamina em idosos saudáveis (BÄCKMAN et al., 2000).

Ademais, autores reportam que manifestações como lentidão na marcha podem se iniciar em até 12 anos previamente à apresentação de alterações cognitivas em idosos que tardiamente apresentariam declínios cognitivos moderados (MONTERO-ODASSO et al., 2012). De fato, enquanto que com a idade, o conhecimento (designado como “inteligência cristalizada”) permanece invariante ou até expande em sua capacidade, muitas habilidades cognitivas (comumente referidas como “inteligência fluida”), que incluem velocidade de processamento, memória operacional, memória de longo-prazo e raciocínio, apresentam declínio de acordo com o envelhecimento, mesmo em indivíduos com alta escolaridade (PARK; BISCHOF, 2013). Em um estudo com 422 pacientes idosos, foi demonstrado que deficiências em FE, atenção e velocidade de processamento estavam relacionadas a baixos desempenhos em todas as medidas absolutas de marcha, como velocidade (MARTIN et al., 2012). Os lobos parietais são conhecidos por exercer um importante

papel na maioria das tarefas visuoespaciais, o que sugere que esta região e redes associadas são importantes na interação entre marcha e cognição (MARTIN et al., 2012); as regiões pré-frontoparietal e áreas cinguladas também estão envolvidas (MONTERO-ODASSO et al., 2012). Diante do que foi exposto, autores sugerem que a presença de alterações cognitivas deve ser considerada como um *continuum* do estágio normal de acordo com a idade, até demência avançada, e, da mesma forma, o declínio na mobilidade e lentidão da marcha deve ser considerado como um *continuum* que coexiste com, ou precede, declínios na cognição. Existe uma interface entre variabilidade de marcha, deficiência cognitiva (em particular de FE e atenção), e o risco de quedas (FIGURA 3), onde estes, estejam juntos ou separados, têm uma alta prevalência mesmo em idosos saudáveis e constituem significantes problemas de saúde e importantes causas de incapacidade (MONTERO-ODASSO et al., 2012).

Figura 3 – (A) Visão tradicional do declínio paralelo na marcha e funções cognitivas de acordo com a idade. Os desempenhos na marcha e nas funções cognitivas sofrem deterioração com a idade, levando a quedas e demência, respectivamente. (B) Visão alternativa, emergente: A cognição é preditiva para o declínio de mobilidade e quedas, ao passo que o declínio da mobilidade e a lentidão da marcha são preditivos para a deterioração cognitiva. Abreviação: MCI, Mild Cognitive Impairment (declínio cognitivo leve) (retirado de MONTERO-ODASSO et al., 2012).

Com relação ao controle postural, as alterações cognitivas, principalmente os déficits de atenção, causam instabilidade postural e podem levar à ocorrência de quedas, em especial em condições de duas ou mais tarefas (SIU et al., 2008, 2009; MAKI et al., 2001; SHUMWAY-COOK; WOOLLACOTT, 2000). Entenda-se *queda* como “qualquer evento que acarreta um inesperado e não planejado contato com a superfície de apoio” (SHUMWAY-COOK et al., 1997). De fato, é descrita na DP uma relação em formato de “U” entre quedas e severidade da doença, pois à medida que a doença progride, o paciente fica mais incapaz de se movimentar, o que reduz o risco de quedas em fases moderadas (PICKERING et al.; 2007).

O fenótipo de DP com predomínio de instabilidade postural e desordem de marcha é associado a um maior declínio cognitivo e piores pontuações em testes de

atenção, o que sugere uma via comum final que medeia cognição (atenção) e marcha (quedas) (YARNALL; ROCHESTER; BURN, 2011). A ocorrência de *freezing* também está associada à disfunção executiva e à piora progressiva do prejuízo cognitivo em pacientes com DP (AMBONI et al., 2010). Assim, o fato de os pacientes com DP apresentarem deficiências em desengajar e alterar o foco atencional, manifestadas por dificuldades ativas na alternância de estímulos externos e internos, pode ser inclusive considerado como um dos fatores de patogênese dos fenômenos de *freezing*, onde a depleção de dopamina intracortical e nigroestriatal são características (WU; HALLETT, 2008; NIEUWBOER, 2008).

Esta dependência do controle da marcha de processos cognitivos é ainda mais pronunciada quando uma tarefa associada promove distração durante a realização da marcha (fenômeno denominado “interferência em dupla-tarefa”) (FOK; FARREL; MCMEEKEN, 2012), onde os processos atentos e de FE estariam em competição e requereriam um adequado manejo para a realização de ambas as tarefas satisfatoriamente (YOGEV-SELIGMANN; HAUSDORFF; GILADI, 2008; WU; HALLETT, 2008; SPRINGER et al., 2006). Esta interdependência entre ações motoras e controle executivo cerebral em situações de mais de uma tarefa ao mesmo tempo não é característica apenas de sujeitos com alterações degenerativas do SN, como a DP, pois é demonstrada mesmo em indivíduos saudáveis e com capacidades locomotoras e cognitivas intactas, onde o custo relacionado à realização de uma segunda tarefa não é nulo (YOGEV-SELIGMANN; HAUSDORFF; GILADI, 2008). Assim, sabe-se que idosos saudáveis também apresentam dificuldades em executar duas ou mais tarefas ao mesmo tempo, onde há redução da tarefa cognitiva secundária e/ou um decremento na tarefa primária ligada ao equilíbrio, por exemplo. Entretanto, um equilíbrio seguro e eficiente em ambientes complexos depende de uma alocação flexível da atenção entre a marcha e uma tarefa secundária, que varia de acordo com mudanças de complexidade de cada tarefa (SIU et al., 2008). Esta diminuição do desempenho em idosos supracitada pode ser justificada por alterações nas FE decorrentes do envelhecimento, e ainda, de acordo com pesquisadores, as demandas cognitivas da marcha combinadas às deficiências de reservas cognitivas integrantes das FE, contribuem para este baixo desempenho em dupla tarefa quando os sujeitos são desafiados com uma tarefa cognitiva secundária enquanto caminham (SRYGLEY et al., 2009). Diante do

contexto, estas alterações em domínios cognitivos como atenção e FE podem evitar com que idosos que sofrem de quedas mobilizem seus recursos atentos adequadamente para o equilíbrio e marcha, o que reduz as habilidades para confrontarem e se adaptarem a ambientes desafiadores, o que pode consequentemente aumentar o risco de quedas. O que ocorre é que a dupla-tarefa gera uma competição por atenção e alocação de reservas cognitivas; assim, uma tarefa pode ser priorizada sobre a outra, dependendo das circunstâncias específicas ou das demandas ambientais. De fato, com o envelhecimento, as habilidades em dupla tarefa também diminuem e o efeito da atenção dividida na priorização da marcha aumenta com o envelhecimento (YOGEV-SELIGMANN; HAUSDORFF; GILADI, 2008).

Assim, as deficiências no desempenho de tarefas automáticas inerente à DP associada à limitada capacidade no compartilhamento e alternância das capacidades ativas resultam em um processamento prejudicado concernente à priorização de tarefas (HALLETT, 2008). Diante do contexto, alguns trabalhos sustentam a ideia de que idosos apresentariam uma priorização da tarefa motora (marcha), com o intuito de se evitar quedas, onde ocorreria a diminuição do desempenho da tarefa secundária, fenômeno nomeado por Bloem e colaboradores como estratégia *“posture first”*. Em contrapartida, no caso de pacientes com DP ocorreria o oposto: uma priorização da segunda tarefa (*“posture second strategy”*), onde se aumentaria o risco de quedas em situações de dupla tarefa (BLOEM et al., 2001; ROCHESTER et al., 2009; SIU et al., 2008, 2009; SRYGLEY et al., 2009; YOGEV-SELIGMANN; HAUSDORFF; GILADI, 2008; BAKER; ROCHESTER; NIEUWBOER, 2008).

No que se refere aos parâmetros de mensuração clínicos, alguns estudos encontraram correlações de alterações da marcha com processos cognitivos, onde desempenhos baixos ou moderados no Trail Making Test foram correlacionados com a diminuição da velocidade do passo; e testes que avaliam FE e memória foram correlacionados com velocidade do passo em condições de dupla tarefa (HOLTZER et al., 2006; BLE; VOLPATO; ZULIANI, 2005). Outro exemplo é a relação do fenótipo de DP que não apresenta tremor e inclui instabilidade de marcha, que foi correlacionado com altas taxas de declínio cognitivo, alta incidência de demência e a um declínio de funções ativas em 3 anos (TAYLOR et al., 2008; BURN; ROWAN;

ALLAN, 2006). Ademais, estudos sugerem que alterações ativas precoces, mesmo na ausência de um comprometimento cognitivo evidente, podem prever declínio cognitivo e demência na DP (TAYLOR et al., 2008; MONTERO-ODASSO et al., 2009). Em outro estudo, foi demonstrado que fluência verbal fonêmica e semântica, memória de reconhecimento e pontuação no Stroop Color Test estão associados de forma significativa ao declínio cognitivo leve (LEE et al., 2013).

Adicionalmente, em um estudo com indivíduos com declínio cognitivo leve foi demonstrado que baixos desempenhos em três domínios cognitivos (atenção, FE e memória operacional) estavam associados à lentidão de marcha especialmente em condições de dupla-tarefa, o que sugere que estes domínios cognitivos específicos são relevantes na manutenção de um padrão normal de marcha na presença de uma demanda cognitiva (MONTERO-ODASSO et al., 2009). Esta afirmação é reforçada pelo fato de os pacientes com DP, já com declínio cognitivo leve, apresentarem alterações da marcha (redução do comprimento do passo e da fase de balanço, prejuízo da estabilidade dinâmica), que seriam apenas parcialmente revertidos com Levodopa, o que suporta a evidência de que o aumento da demanda cognitiva em condições de dupla tarefa exerce um detrimento no desempenho de marcha destes pacientes, com magnitude proporcional à disfunção cognitiva (AMBONI et al., 2012). Assim, não obstante as alterações ativas e das FE serem preditores de lentidão da marcha, alterações de memória operacional *em especial* aparentam ser um dos primeiros fatores cognitivos que podem evidenciar deterioração em condições de dupla tarefa em indivíduos com alterações cognitivas moderadas, o que sugere que as funções supracitadas sejam controladas pelas mesmas áreas corticais específicas (MONTERO-ODASSO et al., 2009). Outrossim, a função atenta depende de ativação do tronco encefálico e de sistemas colinérgicos ascendentes, além de ser intensamente influenciada pela integridade dos sistemas neocorticais, que inclui circuitos fronto-subcorticais que envolvem o tálamo (TAYLOR et al., 2008). Já o custo em dupla tarefa, associado a um baixo desempenho em testes neuropsicológicos de atenção e FE, (SIU et al., 2009; ROCHESTER et al., 2009; YOGEV-SELIGMANN; HAUSDORFF; GILADI, 2008; SPRINGER et al., 2006) tem sido relacionado à funções ativas e regiões pré-frontais, que estão envolvidas tanto na atenção dividida como nas FE (MONTERO-

ODASSO et al., 2009; BAKER; ROCHESTER; NIEUWBOER, 2008; SIU et al., 2008).

Os mecanismos responsáveis pela interferência entre a marcha e tarefas concorrentes cognitivas ou motoras em indivíduos com DP não são claros. De fato, diversos fatores contribuem para as deficiências de marcha em dupla-tarefa, onde características da tarefa concorrente, como tipo, domínio e complexidade irão impactar os mecanismos e reservas envolvidos no desempenho das tarefas. Diante deste contexto, Kelly, Eusterbrock e Shumway-Cook (2012b), em um artigo de revisão sobre as deficiências de marcha em dupla tarefa em pacientes com DP apontaram alguns mecanismos envolvidos no assunto, que podem ser específicos ou não da própria doença. Os designados *não específicos*, são compostos por duas teorias de sistemas atentos: (1) “*Capacity Sharing Theory*”, baseada em uma reserva de processamento flexível (porém limitada), que é requerida no desempenho de qualquer tarefa (como a marcha); assim, quando duas tarefas são realizadas concomitantemente, a competição pelos recursos limitados acarretam interferência e deterioração do desempenho em uma ou ambas as tarefas (TOMBU; JOLICOEUR, 2003). Portanto, de acordo com essa teoria, a necessidade de direcionar reservas cognitivas para a tarefa cognitiva pode limitar a habilidade na utilização de um controle cognitivo consciente ou inconsciente na melhora da marcha na DP; e (2) “*Bottleneck theory*”, ou “teoria do gargalo”, que postula um processamento serial ou sequencial das duas tarefas concorrentes, onde a interferência em dupla-tarefa ocorre quando ambas as tarefas competem pelas mesmas reservas de processamento; assim, para a realização de uma tarefa, o processamento da segunda é postergado, o que resulta em deficiências no desempenho desta última (RUTHERFORD; PASHLER; KLAASSEN, 2001). Por sua vez, dentre os mecanismos denominados *específicos* da DP, estão (1) a reduzida capacidade de automatização dos movimentos, devido à deficiência dos NB, que acarreta portanto maior requisição da utilização de reservas cognitivas para controlar os movimentos, (2) a disfunção dopaminérgica nos NB, que afetam circuitos tanto motores quanto cognitivos; e (3) a presença de acometimentos de origem não dopaminérgica, como deficiências em outros sistemas de neurotransmissores, como serotonina, noradrenalina ou acetilcolina, que podem acometer tanto a cognição quanto a marcha (KELLY; EUSTERBROCK; SHUMWAY-COOK, 2012b).

1.7 TRATAMENTO MÉDICO DA DP: AVANÇOS

1.7.1 Tratamento farmacológico: Muito além da Levodopa

Não obstante os avanços científicos no tratamento da DP, tanto as abordagens farmacológicas como cirúrgicas apresentam eficácia limitada no controle e diminuição dos distúrbios de marcha na DP. O tratamento médico, portanto, é sintomático, com vistas à melhora da qualidade de vida e capacidade funcional do paciente (LEES; HARDY; REVESZ, 2009). A substituição da dopamina via Levodopa oral na década de 60, com o intuito de controlar os sintomas motores da DP, é considerada um dos êxitos mais surpreendentes em pesquisa na área da neurociência moderna (RASCOL et al., 2011). Portanto, ainda que exista um destacado avanço dos estudos com relação ao desenvolvimento e administração de novas medicações, a Levodopa, mesmo após 25 anos de pesquisas, é considerada o tratamento *padrão ouro*, pois se trata da medicação que melhor promove diminuição dos sintomas, principalmente os relacionados à bradicinesia e rigidez. Entretanto, devido ao aumento do conhecimento científico a respeito da farmacocinética e administração da mesma que são críticos para o desenvolvimento de complicações motoras (RASCOL et al., 2011), descobriu-se que o tratamento com medicações dopaminérgicas apresentam também desvantagens relevantes, como, por exemplo, (1) o aparecimento de importantes e incapacitantes efeitos colaterais em longo prazo (discinesias (coreias, atetoses); distonias; alucinações, entre outros), e (2) o fato destas medicações não exercerem efeitos sobre outros importantes sintomas clássicos e críticos da doença, como a instabilidade postural, sintomas axiais e alterações de equilíbrio (DOMELLÖF; ELGH; FORSGREN, 2011; LEES; HARDY; REVESZ, 2009). Assim, as complicações motoras decorrentes do tratamento com Levodopa são manifestadas desde as bem conhecidas oscilações motoras decorrentes do aumento e diminuição dos níveis plasmáticos da mesma (fenômenos *on* e *off*), e as discinecias por pico de dose (movimentos involuntários coreico-distônicos que surgem no período *on*); até os fenômenos *wearing-off* (agravamento motor previsível antes do horário da medicação seguinte); *delayed-on*

(aumento do tempo para início dos efeitos clínicos benéficos); *no-on* (inexistência de resposta à medicação dopaminérgica) e períodos *off* súbitos (MASSANO, 2011; RASCOL et al., 2011). As razões destas complicações motoras ainda não são claramente elucidadas, mas pesquisas apontam alguns fatores que são influentes, tais como (1) a severidade da desnervação dopaminérgica (PEARSE et al., 1995); (2) a dose de Levodopa (FAHN et al., 2004); e (3) a administração descontinuada de Levodopa cerebral que resulta em pulsos intermitentes de estimulação dos receptores de dopamina estriatal que promovem alterações neuroplásticas nos *loops* motores estriatais tálamo-corticais (OLANOW; OBESO; STOCCHI, 2006). Assim, apesar dos 40 anos de uso clínico rotineiro da Levodopa, a procura de uma melhor forma de se aperfeiçoar sua administração e ação nos pacientes com DP ainda é o principal objetivo das pesquisas sobre o assunto, que abordam formas alternativas para sua administração, como em forma de *pump*, ou enteral por gastro-jejunostomia, que promovem lenta administração da droga e reduzem os períodos refratários *off* de imobilidade e de discinesias em mais de 50% (KATZENSCHLAGER et al., 2005). Ademais, vale ressaltar que a maioria dos sintomas não motores apresenta baixa resposta à terapia dopaminérgica por também serem, como já exposto anteriormente, manifestações de acometimento em vias noradrenérgicas e serotoninérgicas (CHAUDHURI et al., 2011). Estes fatores favorecem a utilização de outras medicações que agem em conjunto com a Levodopa, como os agonistas dopaminérgicos (pramipexole, ropinirole, bromocriptina, pergolide, lisuride, entre outros), com maior meia-vida plasmática que a mesma, mas que não provocam discinesias enquanto utilizados como monoterapia e reduzem o tempo *off*, ainda que provoquem muitos efeitos colaterais, como sonolência diurna, edema de membros inferiores e comportamentos relacionados à impulsividade concernentes à comida, sexo, jogos ou compras (LEES; HARDY; REVESZ, 2009; RASCOL et al., 2011). Outras medicações também são empregadas no tratamento da DP, como inibidores de monoamina oxidase tipo B (MAO-B) (selegilina e rasagilina), que prolongam a ação da dopamina no estriado, e podem retardar a progressão da doença se o tratamento for iniciado ao início do curso da mesma. Amantadina é outra droga bem tolerada, que age também por diminuir discinesias, por meio da ação antagonista da hiperatividade dos receptores de glutamato NMDA; já outras drogas com ação não dopaminérgica, como o perampanel (antagonista receptor AMPA), ou sarizotan (antagonista 5HT1A) estão sendo testadas, embora ainda com resultados

inconsistentes (RASCOL et al., 2011). Inibidores de catecol-O-metil-transferase (COMT) (entacapone) também são utilizados, que em conjunto com Levodopa agem na redução da pulsatilidade da estimulação dopaminérgica no estriado, inibindo a dopamina na periferia e aumentando a meia-vida da Levodopa, o que aumenta a fase *on* e diminui a fase *wearing-off* em 1 a 2,5 horas, além de promover menos discinesias. Os anticolinérgicos são administrados para tremores e para reduzir dores relacionadas à distonia, além de demência e psicose poderem ser tratados com inibidores centrais de colinesterase (rivastigmina) (FERRAZ; BORGES, 2002; SAMII; NUTT; RANSOM, 2004; NICHOLSON; PEREIRA; HALL, 2002; LEES; HARDY; REVESZ, 2009; RASCOL et al., 2011).

1.7.2 Tratamento cirúrgico: Muito além das cirurgias ablativas

Alguns fatores levaram ao ressurgimento da cirurgia no tratamento da DP nos últimos 25 anos, como (1) as complicações relacionadas à Levodopa utilizada em longo prazo e de acordo com a evolução da doença; (2) os avanços científicos concernentes à fisiopatologia dos NB, que demonstraram o importante papel dos núcleos subtalâmicos e do segmento interno do globo pálido; (3) os avanços importantes nas técnicas de neurocirurgia e de exames de imagem, que associados ao refinamento das técnicas de mapeamento neurofisiológico, como por exemplo a organização dos *loops* neuronais que conectam os NB a áreas frontais motoras, perfizeram o caminho para uma técnica atualmente muito explorada: a estimulação cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation, DBS (em inglês)*, e considerada um tipo de neurocirurgia funcional), que vem apresentando resultados muito satisfatórios. Os principais locais estimulados são os núcleos subtalâmicos, o segmento interno do globo pálido e o núcleo pedunculopontino. A DBS praticamente eliminou a prática de cirurgias ablativas, como a talamotomia ou a palidotomia (muito realizadas há décadas), por promover melhora sintomática, redução na dosagem da medicação, erradicação das discinesias e melhora dos períodos *off* em 5 a 6 horas (RASCOL et al., 2011). Entretanto, efeitos colaterais como depressão, diminuição de fluência verbal, ganho de peso, apraxia e alterações no comportamento social foram reportados (KRACK et al., 2003).

Com relação às perspectivas para o futuro no tratamento da DP, recentes estudos são realizados com o intuito de clarear o entendimento sobre estresse oxidativo, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, processos inflamatórios, fatores de crescimento, apoptose, autofagia e disfunção proteossômica (OLANOW, 2009). Terapias celulares com o propósito de restaurar a projeção nigroestriatal de dopamina têm sido um dos principais enfoques da pesquisa neurocientífica por mais de duas décadas, entretanto os ensaios clínicos com células dopaminérgicas mesencefálicas fetais humanas ainda se concentram em testes com animais (ratos tipo *sham*) (RASCOL et al., 2011). Assim, as células tronco, em especial as de embrião humano, que promovem um suprimento ilimitado de neurônios dopaminérgicos e são capazes de se diferenciarem nos mesmos em laboratório, apresentam sobrevida celular e melhora comportamental limitada, além de apresentarem também potencial risco de formação tumoral (LAGUNA GOYA; TYERS; BARKER, 2008). A terapia gênica, por meio de injeção intracerebral de vetores virais que carregam genes terapêuticos, tem produzido resultados encorajadores, como administração por vetores lentivirais de ácido glutâmico descarboxilase no núcleo subtalâmico ou a administração viral de enzimas sintetizadoras de dopamina no putâmen (BERRY; FOLTYNIE, 2011). Os fatores neurotróficos como o derivado da glia (*“Glial-cell-line-derived neurotrophic factor”*, em inglês (GDNF)) também promovem efeitos neurotróficos potentes em neurônios dopaminérgicos em modelos animais, administrados por meio de vetores lentivirais ou adenovirais, mas a eficiência e segurança em longo prazo ainda não foram demonstrados (MARKS et al., 2008). Diante do que foi exposto, ainda que atualmente estas abordagens ditas “neuroprotetoras” não promovam significativa desaceleração da progressão da doença, estas são consideradas um dos principais desafios para o futuro das pesquisas sobre tratamento na DP, que, em conjunto com estudos sobre possíveis biomarcadores de predição do risco e da progressão da doença, formam o grande escopo científico para os próximos 25 anos (RASCOL et al., 2011).

1.8 TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO: DA CONTROVERSA AO CONSENSO

Não obstante atualmente a fisioterapia seja indicada como um dos elementos fundamentais para o tratamento da DP, que age em complementação ao tratamento médico, nem sempre foi desta forma. O avanço no reconhecimento das contribuições da fisioterapia para minimizar a manifestações dos sintomas primários da doença, prevenir a instalação de complicações secundárias e melhorar a independência e qualidade de vida dos pacientes, desde os estágios iniciais aos mais avançados da doença, foi consequência da ampliação do número de estudos com qualidade científica reconhecida na área. De fato, o número de pesquisas de qualidade concernentes à reabilitação na DP tem aumentando consideravelmente durante os últimos anos. O escopo de evidências em artigos de revisão Cochrane demonstra que treinos em esteira, treino de estratégias de movimento, exercícios musculoesqueléticos, dança, Tai Chi, entre outros, promovem melhora da velocidade de marcha, comprimento do passo, distância percorrida, dentre outras medidas (MAETZLER et al.; 2013). Alguns destes importantes resultados permitiram a elaboração de *guidelines* que defendem a prática clínica baseada em evidências.

Em um dos mais citados guias sobre tratamento fisioterapêutico na DP publicados, os autores sugerem abordagens de acordo com diferentes fases da doença: em fases iniciais, indica-se (1) durante a marcha, utilização de instruções verbais como “caminhe com passos largos”; “cuidado com o passo”; ou “pense grande”, estratégia esta que permite a geração de imagens mentais internas, que auxiliam o controle da marcha; (2) para se evitar que o desempenho de uma tarefa secundária motora ou cognitiva possa comprometer a segurança durante a marcha, é indicado que os movimentos, antes formados por sequências locomotoras complexas e longas, sejam fragmentados em subcomponentes, estimulando-se a concentração do desempenho em cada componente; (3) em fases mais avançadas são indicadas técnicas de relaxamento para discinesias; bem como orientações para utilização de andadores ou bengalas de um ou quatro apoios para os pacientes com alterações cognitivas mais severas; (4) já em fases finais, a terapia deve focar orientações aos cuidadores no sentido de otimizar a qualidade de vida e a

participação social dos pacientes; devem ser dadas orientações para transferências e AVDs e para utilização de cadeira de rodas quando necessário (MORRIS, 2006).

De acordo com Keus e colaboradores, em outro *guideline* publicado em 2007, a fisioterapia atua em seis diferentes áreas, a saber: transferências, posturas, alcance, equilíbrio, marcha e capacidade física; e aborda as três fases da doença: inicial, moderada e avançada (KEUS et al., 2007). Ainda de acordo com os autores, o tratamento fisioterapêutico deve ser baseado nas seguintes recomendações: (1) estratégias com pistas externas; (2) estratégias cognitivas para o movimento, nas quais movimentos complexos são divididos em subcomponentes simples que devem ser memorizados pelos pacientes e executados em determinada ordem, sob controle consciente, sendo que antes da execução o movimento deve ser orientado a ser praticado mentalmente (com o intuito de transpassar os déficits em automatizar programas de movimentos sequenciais devido ao acometimento dos NB); (3) treino de equilíbrio, que deve ser realizado utilizando-se realimentação visual e vestibular, associados a treino de força de membros inferiores; (4) treino de capacidade física, com exercícios que visam melhorar a amplitude de movimento associada à exercícios relacionados às AVDs (KEUS et al., 2007).

No mais recente trabalho de revisão (até o momento da redação deste trabalho) sobre a atuação da fisioterapia na DP (artigo descrito no próximo item), autores apresentam como principais objetivos do tratamento a melhora da transferência, postura, função de membros superiores, equilíbrio (e quedas), marcha e capacidade física e (in)atividade, com abordagens constituídas de estratégias de pistas, estratégias cognitivas para o movimento e exercícios para manter ou aumentar independência, segurança e qualidade de vida (TOMLINSON et al., 2012).

1.9 REABILITAÇÃO DA MARCHA NA DP: DAS PISTAS EXTERNAS À ATUALIDADE – REALIDADE VIRTUAL E REABILITAÇÃO COGNITIVA

De acordo com um artigo de revisão e meta-análise com 39 trabalhos com um total de 1.827 pacientes com DP (o maior e mais recente até o momento da redação deste trabalho) sobre a influência da fisioterapia *versus* ausência de intervenção, em especial no tratamento de marcha, foi demonstrado que os seguintes parâmetros de marcha melhoram com a fisioterapia: velocidade de marcha (média de diferença de 0,04 m/s); distância percorrida em testes de dois ou seis minutos (média de 13,37 m) e melhora na pontuação no questionário de *freezing* (*Freezing of Gait Questionnaire*) (- 1,41 pontos) (TOMLINSON et al., 2012).

Ademais, as evidências em particular sobre a utilização de pistas externas na melhora da marcha e diminuição dos episódios de *freezing* estão bem estabelecidas na literatura, caracterizando classe II em evidência (MAETZLER et al.; 2013). De fato, os indivíduos com DP podem se beneficiar de pistas externas, que são amplamente utilizadas no sentido de compensar por meio de estímulos externos a deficiência dos NB em selecionar e iniciar programas motores internamente previamente aprendidos, e podem ser visuais, auditivas, proprioceptivas e cognitivas (LIM et al., 2005). Rochester et al. (2009) realizaram um treino com diferentes pistas em situações de dupla-tarefa e afirmaram que quando indivíduos apresentam redução nas FE, os mesmos podem se beneficiar de pistas que podem aumentar a alocação da atenção, onde a informação rítmica externa provida pela pista reduziria o custo atencional e informaria o sistema motor sobre a sequência temporal da tarefa, ao invés da mesma ser internamente planejada e preparada, onde o processamento cognitivo seria mais complexo (ROCHESTER et al., 2009, 2004; NIEUWBOER, 2008; BAKER; ROCHESTER; NIEUWBOER, 2007, 2008; YOGEV et al., 2005). Há evidências de que as pistas promovem melhora do desempenho porque a ação motora provocada pelas mesmas envolve eventos sensoriais externos, desencadeados primeiramente por porções posteriores do cérebro, os córtices somatosensorial, auditivo e visual; e já informações intrínsecas características dos movimentos voluntários auto-iniciados são oriundas das regiões frontais (em especial área motora suplementar, córtex prefrontal dorsolateral e córtex

cingulado anterior), hipotálamo e sistema límbico, onde as primeiras recebem *input* dos NB (WU; HALLETT, 2008; ARIAS; CUDEIRO, 2008).

Baker, Rochester e Nieuwboer (2007) demonstraram que sujeitos podem se utilizar de estratégias atentas de forma isolada ou em combinação com pistas auditivas para aumentar a amplitude do passo e para normalizar a velocidade da marcha, tanto em situações em tarefa única como em dupla tarefa. Os sujeitos nesta pesquisa em questão puderam atender a ambas as tarefas e, contrariamente à hipótese inicial, não houve aumento das demandas atentas que poderiam causar interferência na realização da marcha (BAKER; ROCHESTER; NIEUWBOER, 2007). A melhora do desempenho em dupla tarefa denota que as pistas externas não aumentam as demandas cognitivas, e sim agem como um potencial facilitador do controle cognitivo da marcha por meio da atenção sustentada ou seletiva e aumentam a priorização da marcha especialmente durante o desempenho de tarefas complexas (ROCHESTER et al., 2009; NIEUWBOER, 2008).

Não obstante as evidências científicas benéficas, a utilização das pistas externas ainda não satisfaz as necessidades de reeducação da marcha do paciente com DP frente a situações e ambientes corriqueiros. De fato, a habilidade em caminhar enquanto se desempenha tarefas concorrentes e a habilidade em modificar o desempenho em dupla tarefa para atender às demandas das diferentes tarefas e do ambiente são críticas para a mobilidade funcional no dia-a-dia, o que justifica a necessidade de um melhor entendimento dos fatores que influenciam estas habilidades em prol do desenvolvimento de intervenções específicas para marcha em condições de duas ou mais tarefas, em um contexto que faça parte do cotidiano. De acordo com Siu et al. (2009), treinar a habilidade em alternar a atenção em situações de dupla tarefa pode ser uma área interessante na elaboração de programas de reabilitação para reduzir a incidência de quedas e aumentar a qualidade de vida de idosos com alterações de equilíbrio, o que inclui os portadores da DP; e de acordo com Yogev-Seligmann et al. (2012a), devido ao impacto da dupla-tarefa na marcha, na segurança da mesma e no risco de quedas, é importante que sejam desenvolvidos programas de reabilitação que promovam redução destes impactos negativos (YOGEV-SELIGMANN et al., 2012a).

Assim, diante deste contexto, treinos cada vez mais desafiadores são propostos, com o intuito de se verificar se certas habilidades motoras e cognitivas são passíveis de serem treinadas, mesmo e ainda quando realizadas concomitantemente a outra tarefa (paradigma de dupla-tarefa). Brauer e Morris (2010) apresentaram um dos primeiros estudos que demonstraram que indivíduos com DP podem de fato ser treinados a caminhar em condições de dupla-tarefa, mas apenas foram investigados os efeitos imediatos após 20 minutos de uma única sessão de um treino de marcha. A mesma equipe em 2011 propôs um ensaio clínico aleatorizado e cego com 60 pacientes a realizarem um treino de 12 sessões (grupo em tarefa única e grupo em dupla tarefa), que está sendo conduzido (BRAUER et al., 2011). Yogev-Seligmann e colaboradores (2012), em um estudo piloto com 7 sujeitos com DP, demonstraram que um programa constituído de um treinamento de uma tarefa específica, elaborado especialmente para reduzir os efeitos negativos da dupla tarefa na marcha, é viável em indivíduos com DP em estágios iniciais a moderados (YOGEV-SELIGMANN et al., 2012a). Em nosso laboratório, foi demonstrado de forma experimental que um treino motor em condição de dupla tarefa, além de não prejudicar (e sim melhorar) o desempenho na tarefa motora, promoveu melhora da acurácia nas tarefas distratoras cognitivas, e também promoveu melhora de desempenho em testes psicofísicos de divisão de atenção, o que pôde ser considerado como uma possível generalização da habilidade em dividir os recursos atentos em indivíduos com DP (BEDESCHI, 2008).

Deste modo, pesquisas mostram que intervenções em dupla-tarefa podem auxiliar os indivíduos a automatizarem uma tarefa e focarem a atenção em outras, e, conseqüentemente, a liberarem a capacidade de processamento cognitivo. Após os exercícios em dupla tarefa, os recursos atentos ficam mais disponíveis para processar informações externas e, portanto, para reagir de forma rápida diante de perturbações súbitas (BISSON et al., 2007).

Adicionalmente aos fatos expostos, há um grande avanço concernente ao conjunto de conhecimento de que a cognição exerce um papel dominante na preservação da marcha, em especial quando uma doença degenerativa ou a idade avançada alteram as capacidades de automaticidade (LORD; GALNA; ROCHESTER, 2013). Autores recomendam que nos casos nos quais deficiências sensoriais e motoras ocorrem decorrentes do envelhecimento natural, a complexa

geração do movimento deve ser ajustada, onde os movimentos devem então ser controlados e realizados em um estágio denominado associativo ou cognitivo (PICHIERRI et al.; 2011). Tomados os fatos expostos em conjunto com as deficiências cognitivas na DP, uma nova tendência surgiu nos últimos anos em relação aos treinos de marcha: a estimulação cognitiva como adjuvante ao treino motor, onde as intervenções cognitivas poderiam apresentar efeitos de transferência para funções físicas, hipótese que expandiria a sua utilização para além dos efeitos apenas nas habilidades cognitivas *per se*.

O termo “reabilitação cognitiva” é definido pelo Congresso Americano de Medicina de Reabilitação como um “serviço de atividades terapêuticas cognitivas, sistemático e funcionalmente orientado, baseado na avaliação e entendimento das deficiências de comportamento dos indivíduos” (HARLEY et al., 1992). Em pacientes com DP sem demência, treinos cognitivos que visam melhora da atenção, pensamento abstrato, e habilidades visuoespaciais melhoram aspectos da cognição relacionados à função frontal, quando comparados com fluência verbal de base, enfatizando a importância da estimulação mental continuada na preservação da capacidade cognitiva (SINFORIANI et al., 2004). Ademais, adicionalmente às formas físicas de treinamento, pode-se considerar a importância de estratégias de reabilitação cognitiva que objetivem influenciar o funcionamento físico (PICHIERRI et al.; 2011).

Desta forma, o uso de processos cognitivos para conscientemente atender a e modificar os parâmetros da marcha é considerado atualmente como uma estratégia chave em relação à reabilitação da marcha na DP (KELLY; EUSTEROBROCK; SHUMWAY-COOK, 2012b), contudo é imperioso considerar que a relação entre funções cognitivas e marcha está além das atividades das FE e velocidade de marcha apenas. De acordo com autores, as intervenções devem incorporar métodos para manter a integridade das funções cognitivas além dos exercícios tradicionais de força muscular e treino de equilíbrio, onde medidas diferentes de marcha podem ser diferentemente relacionadas a determinadas funções cognitivas, o que gerariam implicações para a elaboração de adequadas intervenções terapêuticas (MARTIN et al., 2012). Como já dito, tarefas cognitivas são frequentemente desempenhadas durante a marcha em muitas situações do dia-a-dia, o que justifica os fatos de que (1) programas de treinamentos devem ser

delineados com o intuito de melhorar os aspectos motores e cognitivos em condições de dupla-tarefa (WILD et al., 2013), (2) os indivíduos com alterações sutis cognitivas podem se beneficiar de estratégias de reabilitação cognitiva que envolvam processos como planejamento, iniciação e auto-monitoramento (FOSTER; HERSHEY, 2011), além do fato de que (3) os pacientes com melhores habilidades cognitivas podem ser mais altamente motivados ao engajamento na prática do treino (MOHLMAN; CHAZIN; GEORGESCU, 2011), ainda que o tipo e a severidade das alterações cognitivas possam limitar a habilidade em se utilizar de estratégias cognitivas para compensar anormalidades da marcha (KELLY; EUSTEROBROCK; SHUMWAY-COOK, 2012a). Portanto, diante do exposto, pode-se especular que um treino complexo de caráter tanto motor quanto cognitivo pode ser mais efetivo em melhorar o desempenho em dupla tarefa e na marcha funcional do que um programa que enfoque exclusivamente na função motora (MONTERO-ODASSO et al., 2012). De fato, esta premissa é encontrada em alguns trabalhos recentes na literatura, ainda que escassa, no que diz respeito às pesquisas que objetivam verificar e melhor elucidar a interação entre FE e marcha no tratamento da DP. Assim, novos estudos na área apresentam abordagens tanto motoras quanto cognitivas, realizadas conjuntamente, o que caracterizam as ditas intervenções cognitivo-motoras, como, por exemplo, por meio de exercícios de força muscular e de equilíbrio em conjunto com exercícios cognitivos ou exercícios para se realizarem conjuntamente em dupla tarefa. Existem evidências de que intervenções cognitivas ou cognitivo-motoras afetam positivamente o funcionamento físico, como controle postural, marcha e funções globais de membros superiores e inferiores (PICHIERRI et al.; 2011).

Com relação aos aspectos e domínios especificamente cognitivos, de fato, existem evidências de que intervenções cognitivas promovem melhora da atenção, das FE e de memória em idosos sem demência, além de melhorar o desempenho na marcha, onde foi demonstrado que variar o foco durante o treinamento entre tarefas cognitivas e motoras gera mais benefícios do que um treino que apenas requer constante foco atento em ambas as tarefas (MONTERO-ODASSO et al., 2012), pois o engajamento da atenção pode aumentar a tendência ao controle “on-line” do movimento, que pode levar a um prejuízo do desempenho, e pode até distorcer representações motoras que são melhores formadas de forma implícita

(EDWARDS; ROTHWELL, 2011). Diante do exposto, a melhora de certos aspectos da cognição, especialmente da atenção e FE em idosos, pode agir de forma complementar no tratamento de declínios de mobilidade e na diminuição do risco de quedas. De fato, especialmente para pessoas com prejuízos cognitivos, isto pode ser crucial na expressiva redução de quedas e de incapacidade (MONTERO-ODASSO et al., 2012). De acordo com pesquisadores, foi demonstrado que pacientes com DP consideram o treinamento de habilidades executivas como exigentes em relação ao esforço despendido, além de ser agradável e ter se demonstrado efetivo em aumentar habilidades ativas (MOHLMAN; CHAZIN; GEORGESCU, 2011). Ademais, estudos sugerem que a prática de habilidades executivas pode reduzir as demandas ativas da marcha e melhorar a automaticidade, permitindo que os indivíduos com DP atendam a tarefas concorrentes mais desafiadoras, o que sugere que o treino de marcha em dupla-tarefa seja uma intervenção efetiva (KELLY; EUSTEROBROCK; SHUMWAY-COOK, 2012a, 2012b).

Adicionalmente, treinos que exigem intensas demandas cognitivas e motoras utilizando-se de realidade virtual também foram propostos, os quais apresentaram resultados benéficos, como melhora da funcionalidade medida pela sessão II da UPDRS, além de demonstrar que os pacientes com DP são capazes de aprender, reter e de também transferir a melhora do desempenho do treino para outras tarefas, resultados demonstrados após 14 sessões de treinamento com Nintendo Wii, que foram precedidos por exercícios de mobilidade geral (POMPEU et al., 2012; MENDES et al., 2012). Outro estudo foi realizado com o objetivo de desenvolver novas estratégias cognitivas e motoras na marcha com obstáculos, onde foi proposto um treino progressivo de marcha na esteira com o aparecimento de obstáculos virtuais durante a deambulação. A velocidade de marcha, comprimento do passo, variabilidade de marcha e tempo do passo melhoraram tanto em condições de dupla tarefa como tarefa única (MIRELMAN et al., 2011).

Desta forma, as possibilidades de melhora tanto motora como cognitiva em pacientes com DP e mesmo em idosos saudáveis baseiam-se em evidências de que exercícios que se utilizam de componentes de prática intensiva e desafiadoras, direcionadas a um objetivo e em combinação com treinos aeróbicos podem, em algum grau, restaurar a neuroplasticidade no circuito estriatal-talâmico-cortical-

motor, responsável pela automaticidade (PETZINGER et al., 2013). Ademais, pode-se especular que as abordagens ditas cognitivo-motoras agem de alguma forma na estimulação/promoção de um mecanismo de reserva cognitiva. O modelo de reserva cognitiva postula a existência de comportamentos e experiências específicas que conferem proteção contra o declínio relacionado ao envelhecimento (STERN, 2009). De fato, Stern (2012) diferenciou os conceitos denominados de “reserva neural” e “compensação neural”. Reserva neural pode ser definida essencialmente por um aumento do suprimento dos recursos neurais criados como resultado de experiências, enquanto que compensação neural é a habilidade no desenvolvimento de redes neurais com maior efetividade e eficiência. Diante do contexto, sabe-se que tanto durante o envelhecimento como durante o curso de doenças neurodegenerativas, há uma ativação de mecanismos compensatórios que auxiliam a minimizar ou até a suprimir deficiências comportamentais, em especial no tocante aos movimentos automáticos (WU; HALLETT, 2005).

Outros autores apresentam a teoria do “andaime” (*“Scaffolding Theory of Aging and Cognition”* (STAC), em inglês), que postula que a função cognitiva em idosos pode ser entendida em termos da magnitude dos insultos de natureza neural que o cérebro tem sustentado (tanto estrutural como funcional), bem como em relação às atividades neurais compensatórias que operam para se manter o comportamento cognitivo (PARK; REUTER-LORENZ, 2009). De acordo com esse modelo, o “andaime” é conceituado como o recrutamento de uma circuitaria adicional que compensaria o declínio da função cerebral que teria se tornado ineficiente. O achado do aumento da ativação pré-frontal em idosos durante a realização de tarefas cognitivas diferentes reflete este mecanismo compensatório. Desta forma, esta teoria considera a possibilidade de que um treinamento cognitivo e/ou motor, com um engajamento sustentado em uma nova tarefa diante de um contexto ambiental, pode aumentar o desenvolvimento de mecanismos compensatórios, conferindo, portanto, proteção à função cognitiva (PARK; REUTER-LORENZ, 2009).

Estudos que demonstram de forma experimental efeitos de neuroplasticidade resultantes de treinos físicos são bem descritos na literatura. O aumento volumétrico neural, por exemplo, pode ocorrer decorrente de alterações na atividade neural provenientes de um treinamento. As alterações podem ser na forma de ativação de

novas regiões, ou diminuição ou aumento da atividade neural em tarefas relacionadas a estruturas que eram ativadas antes do treino (PARK; BISCHOF, 2013). Assim, ganhos em volume neural foram demonstrados por Boyke et al. (2008) em regiões temporais mediais, hipocampo e núcleo *accumbens*, após um treino de malabarismos com três bolas por 90 dias, em 69 idosos sem experiência prévia. Os autores afirmaram que, devido a estas regiões serem associadas a comportamentos motores complexos, os achados são uma importante demonstração de neuroplasticidade em idosos, ainda que os ganhos não tenham sido mantidos após um período de 90 dias sem treino (BOYKE et al., 2008). Em outro estudo, foi demonstrado por FGD-PET ($[^{18}\text{F}]$ flúor-deoxi-2-glicose em tomografia por emissão de pósitron), após um programa de reabilitação de marcha na DP baseado em estimulação auditiva, aumento do metabolismo no cerebelo (à direita), lobos parietais direitos e nos lobos temporais, mostrando, portanto, efeitos benéficos da terapia tanto no desempenho físico como no controle locomotor supraespinal (DEL OLMO et al., 2006).

Tomados os estudos em conjunto, pode-se considerar que o treino fisioterapêutico, portanto, poderia ser focado em uma adaptação do comportamento de uma forma que facilite e/ou promova compensações que minimizem as deficiências de marcha e equilíbrio apresentadas pelos pacientes com DP. Como as vias neurais compensatórias não são afetadas (ou pelo menos são menos afetadas) que o sistema acometido primariamente, poder-se-ia atingir uma grande probabilidade de resposta com um treinamento que estimule a melhora da eficácia destes mecanismos compensatórios (MAETZLER et al.; 2013).

1.10 TREINAMENTO EM TAREFA DUPLA E TREINAMENTO COGNITIVO E MOTOR: SIMILARIDADES E DIFERENÇAS

Diante do que foi exposto anteriormente, dentre as novas tendências para o treinamento de marcha em pacientes com DP estão estudos que objetivam investigar o treinamento em condições de dupla-tarefa, e mais recentemente os estudos que vão além e propõem um treinamento cognitivo simultaneamente ao motor. É preciso entender que a maior diferença entre essas duas novas propostas de treinamento está basicamente na complexidade da tarefa cognitiva associada ao treino de marcha e seus propósitos: enquanto que os estudos em dupla-tarefa se utilizam de tarefas de baixa complexidade que envolvem fundamentalmente estimulação da memória operacional, como subtrair progressivamente em ordem inversa, evocação verbal, cálculos mentais (YOGEV-SELIGMANN et al., 2012a, 2012b; BRAUER; MORRIS, 2010; SPRINGER et al.; 2006), os treinamentos denominados “cognitivo-motores” se utilizam de tarefas secundárias mais complexas que exigem diversas funções cognitivas e conseqüentemente um controle executivo mais apurado, como planejamento motor, tomada de decisão e inibição de estímulos attentivos irrelevantes (KELLY; EUSTERBROCK; SHUMWAY-COOK, 2012a, 2012b). Desta forma, enquanto que o primeiro se limita a estimular o gerenciamento attentivo entre duas tarefas realizadas concomitantemente, o segundo, à medida que propõe e treina tarefas mais desafiadoras sob o âmbito cognitivo, visa a estimulação de habilidades diversas com o propósito de melhorar ou ao menos impedir a progressão das deficiências tanto cognitivas como motoras inerentes à DP e ao próprio envelhecimento. Assim, tarefas comuns do dia-a-dia, que requerem atenção, planejamento motor rápido e inibição efetiva de detalhes irrelevantes ou inapropriados são estimuladas. De fato, sabe-se que os trabalhos com demandas attentivas mais desafiadoras oferecem vantagens em termos de taxa de aprendizagem em comparação com tarefas cognitivas simples, onde os exercícios em dupla tarefa com foco da atenção variável ou com tarefas de marcha complexas podem ser mais próximos das condições do dia-a-dia quando comparados com exercícios de cálculos mentais durante a marcha (PICHIERRI et al.; 2011). Ademais, sabe-se que mesmo indivíduos idosos apresentam capacidade de aprender e

transferir habilidades treinadas. De fato, a transferência de habilidades adquiridas é o cerne do aprendizado e talvez o principal objetivo da intervenção cognitiva. Um fator preponderante para a ocorrência de generalização é que a tarefa de transferência compartilhe operações cognitivas similares à tarefa treinada (DAHLIN et al., 2008). Devido à memória operacional ser envolvida em uma extensa gama de funções cognitivas, treinos que enfatizam ganhos na mesma podem levar a melhoras em outras funções também, e de acordo com estudo de Zinke et al. (2012), ganhos relacionados ao treino na capacidade de memória operacional são possíveis mesmo em indivíduos em idade bem avançada (> 80 anos), após um treinamento de 10 sessões, o que mostra que a plasticidade de memória operacional em idade avançada é preservada nas modalidades verbal e visuoespacial, embora não tenham sido encontrados efeitos de transferência de um treinamento de memória operacional com testes de FE não treinadas. Assim, apesar da idade avançada, a prática de tarefas com altas demandas cognitivas pode melhorar o desempenho no treino, apesar da transferência do mesmo apenas ocorrer em um tempo maior de prática e com tarefas muito similares (ZINKE et al., 2012).

1.11 O PRESENTE ESTUDO E SUAS PERSPECTIVAS

Atualmente, no tratamento de alterações mais específicas de marcha na DP, autores recomendam que devam ser realizados estimulação de um controle motor desafiador com imposições de velocidades e ritmos de marcha, manipulações ambientais, e/ou utilização de paradigmas em dupla tarefa, principalmente em fases iniciais da DP (EBERSBACH et al.; 2013). Park et al. (2007) sugerem que, para que se consiga alterações cognitivas benéficas, a tarefa ou o ambiente devem apresentar demandas de processos cognitivos como velocidade, memória operacional, memória episódica e raciocínio, onde devem ser consideradas a novidade, e a substancial diferença individual que compreende uma tarefa com demanda ou ambiente desafiador.

Diante deste contexto, estas recomendações representam uma nova fase concernente à pesquisa científica e clínica em reabilitação de marcha na DP. Faz-se necessário que sejam realizados estudos que objetivem o desenvolvimento e a

verificação da eficiência de novas estratégias de tratamento/treinamento, que sejam de fácil aplicabilidade e baixo custo, e que tenham como alvo tanto desordens motoras (em especial a marcha) quanto cognitivas na reabilitação de pacientes com DP. O presente estudo se insere neste contexto. A ideia surgiu há mais de cinco anos, oriunda de trabalhos prévios de nosso laboratório, onde em um deles foi demonstrado de forma experimental que um treino motor em condição de dupla tarefa, além de não prejudicar (e sim melhorar) o desempenho na tarefa motora, promoveu melhora da acurácia nas tarefas distratoras cognitivas, e também promoveu melhora de desempenho em testes psicofísicos de divisão de atenção, o que pôde ser considerado como uma possível generalização da habilidade em dividir os recursos atentos em indivíduos com DP (BEDESCHI, 2008).

Assim, o desenvolvimento desta pesquisa se deu com o propósito de elaborar uma nova forma de treinamento para marcha em pacientes com DP, composto por um treino que incorporasse exercícios motores de caráter desafiador, conjuntamente a exercícios com demandas cognitivas que exigissem intensa atividade e controle executivos. Ademais, o grande diferencial desta abordagem inédita é o perfil integrativo destas tarefas de caráter cognitivo e motor, que são integradas entre si principalmente sob um *contexto funcional*, o que facilitaria a transferência do treino para atividades cotidianas e uma consequente generalização dos ganhos para a vida real. Desta forma, a maior contextualização das tarefas a serem treinadas levaria a uma maior identificação e familiaridade do paciente com as mesmas, além de proporcionar também condições de personalização e adequação destas tarefas, de acordo com e respeitando-se as necessidades e acometimentos de cada paciente.

Deste modo, seguindo esses princípios, as tarefas foram concebidas sob os seguintes aspectos: (1) motor, conforme os principais *guidelines* sobre o assunto; e (2) cognitivo, levando-se em consideração a estimulação e treino das principais FE que estão envolvidas no desempenho da marcha. Como se trata de uma nova abordagem, o treino foi testado em pacientes em estágios iniciais de progressão da doença, os quais apresentariam maiores capacidades de reservas funcionais para se beneficiarem de treinamentos de alta complexidade. Adicionalmente, para que se fosse possível isolar as contribuições da associação dos desafios motores e cognitivos, foi também elaborado um treinamento designado como *controle*, no qual

os mesmos aspectos da marcha foram treinados, na mesma intensidade e quantidade, entretanto, e, portanto, dissociado de outras tarefas.

Assim, este estudo foi desenvolvido com a perspectiva de promover um avanço no conhecimento científico sobre a investigação do potencial e de possíveis limitações desta nova forma de treinamento, composto por desafios cognitivos e motores integrados em um contexto funcional em pacientes com DP, o que perfaz uma contribuição inédita na área.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho foi elaborar e comparar os efeitos de um treino de marcha que integrasse demandas motoras e cognitivas desafiadoras sob um contexto funcional, denominado treino experimental (TE) e um treino de marcha com demandas apenas motoras, denominado treino controle (TC), sobre a marcha, cognição e funcionalidade em pacientes com DP.

2.2 Objetivos Específicos

- (1) Analisar a evolução do desempenho dos pacientes com DP nos TE e TC ao longo das sessões;
- (2) Comparar os efeitos do TE e TC sobre:
 - i. O desempenho da marcha;
 - ii. As habilidades cognitivas;
 - iii. A funcionalidade, por meio da independência nas atividades de vida diária (AVDs).

2.3 Hipótese

A principal hipótese deste estudo foi a de que os pacientes com DP seriam capazes de melhorar o desempenho nas tarefas propostas para o TE, e que isto repercutiria positivamente na marcha, cognição e funcionalidade, de forma superior ao TC.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo

Um estudo prospectivo, simples cego, aleatorizado, clínico, com um seguimento de 60 dias foi realizado, com um total de 25 pacientes com DP que vivem na região metropolitana de São Paulo.

3.2 Casuística

Os pacientes foram recrutados por meio da análise da lista de espera da Associação Brasil Parkinson, situada na cidade de São Paulo. Uma fisioterapeuta especializada em Neurologia entrou em contato por telefone com os pacientes para o recrutamento, alocação e marcar a avaliação inicial.

3.3 Critérios de elegibilidade

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam satisfazer os seguintes critérios de elegibilidade: diagnóstico de DP idiopática realizada por um neurologista com especialização em distúrbios do movimento; em uso de medicação dopaminérgica; severidade da doença de II a III de acordo com a escala de Hoehn & Yahr (HOEHN; YAHR, 1967); ausência de outras distúrbios neurológicas ou co-morbidades que pudessem afetar a marcha; ausência de demência (pontuação acima de 24 no Mini Exame do Estado Mental – MEEM) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975); visão e audição adequadas ou corrigidas para a normalidade; capacidade de deambulação independente; ausência de períodos prolongados de estado *off*, e idade máxima de 85 anos.

Os pacientes foram excluídos caso apresentassem alterações biomecânicas que pudessem comprometer a realização do treino; presença de depressão, detectada pela escala de depressão geriátrica (GDS-15) (ALMEIDA; ALMEIDA,

1999); presença de qualquer déficit neurológico, auditivo ou visual que pudesse comprometer a realização das tarefas executivas durante o treino de marcha; incapacidade em detectar estímulos visuais a 2,0 m de distância e qualquer alteração no tratamento medicamentoso para a DP.

A concordância da participação dos sujeitos foi de forma voluntária, não houve experiência prévia dos treinos em questão, e os sujeitos não foram orientados previamente com relação aos propósitos deste estudo. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (APÊNDICE A). Este projeto está registrado no site *clinicaltrials.gov* com o número NCT01650610 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com o número 08555812.8.0000.0065.

3.4 Local

O estudo foi realizado na Associação Brasil Parkinson (ABP), localizada na Avenida Bosque da Saúde, 1155, São Paulo, SP.

3.5 Alocação dos Participantes

Os pacientes foram alocados de forma aleatória por blocos de 10 sujeitos, 5 para cada grupo (Experimental – GE ou Controle – GC). Após aceitação via contato telefônico, o nome de 10 pacientes foram sorteados em dois grupos de 5 por meio de um programa de computador. Este processo se repetiu por 3 vezes, após a finalização do treino de cada bloco.

As avaliações antes e depois do treino, e de seguimento (retenção) foram realizadas por um fisioterapeuta especializado em Neurologia, alheio (cego) à posterior alocação dos pacientes nos respectivos grupos. Os pacientes não foram informados de suas respectivas alocações nos grupos, entretanto foram orientados

com relação aos dois treinos possíveis e que os mesmos seriam sorteados para alocação, processos estes descritos no termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes também foram orientados a não divulgarem informações relacionadas ao tipo de intervenção realizada ao avaliador. Cada grupo de pacientes foi treinado por diferentes fisioterapeutas especializados em Neurologia, e que não foram alheios à alocação dos grupos. Para minimizar possíveis efeitos de expectativa por parte dos treinadores e pacientes, a informação de que “ainda não foi determinada a eficiência dos treinos” foi passada.

3.6 MATERIAIS

Foram utilizados na coleta dos dados os seguintes materiais:

- Uma trena para medida dos percursos;
- 10 cones de plástico de 75 cm;
- 3 bolas de basquete;
- 3 cordas de elástico com ganchos de metal;
- 3 ganchos de plástico (ventosas);
- Um aparelho de som portátil (KLS[®]);
- Um pendrive (Kingston[®]);
- Um cronômetro (SportLine[®]);
- Um pedômetro (Geonaute[®]);
- Um walkie-talkie (Cobra[®]);
- Um contador manual;
- Cartilhas de papelão plastificadas com ilustrações de diversos produtos de supermercado e de seus respectivos preços;

- Velcros adesivos brancos de largura 1,5 cm;
- Um colchonete (Carci[®]);
- Bastões de madeira (Carci[®]);
- Um disco de propriocepção (Carci[®]);
- Uma bola de borracha de 10 cm de diâmetro (Carci[®]);
- Uma bola terapêutica de 60 cm de diâmetro (Carci[®]);
- Uma faixa elástica (Carci[®]);
- Uma cadeira sem apoio para os braços;
- Uma prancha de equilíbrio (Carci[®]).

3.7 PROCEDIMENTOS

3.7.1 Medidas de base – Triagem dos sujeitos

Os dados demográficos coletados por meio de entrevista foram: nome; data de nascimento; idade; sexo; cor; estado civil; naturalidade; procedência; escolaridade; profissão; médico responsável; data do primeiro diagnóstico; queixa principal; se realiza marcha independente; e se utiliza lentes corretivas.

Os seguintes testes e escalas também foram aplicados:

Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975)

É o instrumento de medida de capacidades cognitivas mais utilizado mundialmente. Apresenta diversos parâmetros cognitivos, com questões agrupadas em sete categorias: orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), memória imediata: retenção de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), evocação das três palavras (memória) (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). A pontuação do MEEM varia de 0 a 30 pontos, os quais indicam menor e maior capacidade cognitiva, respectivamente. Atualmente o valor de corte para deficiências cognitivas é igual ou abaixo de 24 pontos, valor considerado para excluir sujeitos com demência. Entretanto, Bertolucci e colaboradores (1994) sugerem que a escolaridade deva ser levada em consideração para pontuação de corte, e sugerem que as notas 26, 18 e 13 sejam aplicadas para alta, baixa/média escolaridade e analfabetos, respectivamente (BERTOLUCCI et al., 1994).

Escala de estadiamento da Doença de Parkinson de Hoehn & Yahr (HOEHN; YAHR, 1967; JANKOVIC, 2008)

É uma forma rápida e prática de indicar o nível de incapacidade física do paciente com DP. Apresenta 5 estágios de classificação, sendo os estágios 1, 1,5 e 2,0 considerados estágios iniciais (início unilateral ou bilateral sem comprometimento do equilíbrio); 2,5 e 3,0 estágios moderados (doença bilateral de leve a moderada; alguma instabilidade postural; fisicamente independente) e 3,5 a 5 estágios avançados da doença (incapacidade grave, ainda capaz de andar e de ficar ereto sem auxílio; ou preso à cadeira de rodas ou ao leito, necessitando de auxílio).

Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson (UPDRS) (FAHN et al., 1987; JANKOVIC, 2008) (ANEXO A)

É a escala *padrão ouro* utilizada pela comunidade científica mundial para avaliação e monitoramento da progressão da DP, bem como da eficácia do tratamento medicamentoso. É composta por 42 itens, divididos em quatro segmentos: 1 – estado mental/comportamento/estado emocional; 2 – atividades da vida diária (funcionalidade); 3 – exame motor; 4 – complicações da terapia. A pontuação varia de 0 (normalidade) a 4 (maior comprometimento pela doença) em cada item.

3.7.2 Avaliações realizadas antes, após o treino e após 60 dias do final do treinamento

Os sujeitos de ambos os grupos foram avaliados antes do treinamento (AT), depois do treinamento (DT) e após 60 dias do final do treinamento (RET). Todas as avaliações foram realizadas em um mesmo período do dia, pelo mesmo examinador, cego à alocação dos sujeitos nos grupos. Os pacientes foram avaliados sempre em período *on*, aproximadamente uma hora após a administração da medicação dopaminérgica.

Para as avaliações antes e após o treino

A medida primária considerada foi o *desempenho na marcha em diferentes contextos sensoriais, em resposta a alterações de demandas de diferentes tarefas*, mensurado pelo *Dynamic Gait Index – versão brasileira* (DE CASTRO; PERRACINI; GANANÇA, 2006).

As medidas secundárias foram: (1) capacidade cognitiva, medida pelo MoCA (versão brasileira) (BERTOLUCCI et al., 2008; NASREDINNE et al., 2005); (2) teste de marcha em 30 segundos com dupla-tarefa cognitiva (descrita a seguir); e (3) funcionalidade, avaliada pela sessão II da UPDRS (descrita acima).

Para o desempenho no treino

Foram consideradas as medidas de tempo de execução das tarefas (em segundos) para todas as 10 sessões, com exceção da tarefa 4, para a qual foi apresentada a acurácia na tarefa executiva (em porcentagem de acertos), pois para a realização desta tarefa havia fixação do tempo, sendo de 60 segundos para cada repetição.

Os testes e escalas utilizados para as medidas primária, secundárias e de treinamento serão sucintamente descritos a seguir:

Dynamic Gait Index (DGI) – versão brasileira (DE CASTRO; PERRACINI; GANANÇA, 2006) (ANEXO B).

O DGI avalia a habilidade do indivíduo em adaptar o desempenho da marcha de acordo com tarefas de diferentes demandas a serem realizadas em ambientes com diferentes contextos sensoriais. A pontuação varia de 0 (comprometimento grave) a 3 (normal) em 8 condições de marcha diferentes que exigem diferentes tarefas, incluindo caminhar em velocidades normais (usuais) e com mudanças de velocidade (lenta ou rápida); caminhar com rotação da cabeça ou inclinação da cabeça (para a esquerda e direita ou para cima e para baixo, respectivamente); caminhar sobre e ao redor de obstáculos; e subir e descer degraus. A pontuação máxima é 24, sendo pontuação menor ou igual a 19 considerada preditiva para risco de quedas em sujeitos com DP (SHUMWAY-COOK et al., 1997); e uma nota de

corte de 20 pontos foi considerada por Wrisley e Kumar (2010) como adequada para identificar quedas prospectivas em idosos. Dibble e colaboradores (2008) propuseram um algoritmo para o diagnóstico de quedas em DP e sugeriram que o DGI seja aplicado em primeira instância, sendo resultados < 19 indicação para tratamento fisioterapêutico e abaixo deste valor deve-se aplicar a escala de Berg.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (BERTOLUCCI et al., 2008; NASREDINNE et al., 2005) (ANEXO C).

O MoCA está se tornando um instrumento de rastreio cognitivo popular, que é facilmente administrado por não especialistas e pode facilitar comparações entre estudos com DP e diferentes desordens neurodegenerativas (DALRYMPLE-ALFORD et al., 2010). Foi considerada uma ferramenta de rastreio rápida, excelente e validada para casos de declínios cognitivos moderados e demência na DP em relação a pacientes com cognição normal e controles saudáveis, e é considerada melhor preditiva que o MEEM (HOOPS et al., 2009).

É dividido em 7 domínios: visuoespacial/executivo (5 pontos); nomeação (3 pontos); memória (5 pontos para evocação tardia); atenção (6 pontos); linguagem (3 pontos); abstração (2 pontos) e orientação (6 pontos). Um ponto deve ser adicionado se o sujeito apresentar nível de escolaridade < 12 anos (HOOPS et al., 2009). Os resultados sugerem pontos de corte < 21 para demência e < 26 para declínio cognitivo leve como os mais apropriados para rastreio da cognição na DP (DALRYMPLE-ALFORD et al., 2010).

Teste de marcha em 30 segundos em dupla tarefa cognitiva

Este teste foi elaborado com o propósito de avaliar o desempenho da marcha durante 30 segundos concomitantemente à realização de uma dupla tarefa cognitiva (neste caso, de fluência verbal: falar em voz alta palavras com determinadas letras

indicadas pelo examinador) em um percurso de 30 m (15 m ida e volta). Os sujeitos foram orientados a caminhar no percurso o mais rápido possível e sem correr enquanto realizavam a tarefa cognitiva. Foram mensuradas a cadência (número de passos) e a acurácia das palavras faladas pelos sujeitos durante o teste. Foram realizadas três tentativas, e a média das mesmas foi utilizada para análise estatística.

O fluxograma 1 a seguir mostra o processo de alocação dos sujeitos e divisão nos grupos de treino (baseado em BOUTRON et al., 2008).

Fluxograma 1 – Processo de alocação dos sujeitos e divisão dos grupos de treino.

3.8 INTERVENÇÃO

3.8.1 Concepção dos treinos

Os treinos foram compostos de 10 sessões, com duração de 60 minutos cada (divididos em 25 minutos de exercícios de mobilidade geral e 35 minutos para os treinos específicos, descritos a seguir), em uma frequência de duas vezes por semana, por 5 semanas. Cada treino foi aplicado individualmente por um mesmo fisioterapeuta, em um mesmo período do dia, com os pacientes em período *on* (aproximadamente uma hora após a administração da medicação).

Importante destacar que, em qualquer grupo de treino, para a realização da marcha os sujeitos foram orientados a caminhar em maior velocidade possível, sem correr.

3.8.2 Treino Controle (TC): Marcha em Tarefa Única

O treino denominado controle deveria basear-se na elaboração de um treino de marcha desafiador, e que contivesse os requisitos recomendados pelos principais *guidelines* em reabilitação para o tratamento da DP concernente ao treino de marcha para pacientes em estados iniciais a moderados (KEUS et al., 2007; MORRIS, 2006). Desta forma, para que as demandas motoras fossem meticulosamente consideradas como de caráter desafiador, o treino foi constituído de: circuitos em zigue-zague; curvas; componentes de aceleração e desaceleração de velocidade; estimulação de máxima velocidade; mudança rápida de direção; presença de obstáculos e voltas de 180⁰ sobre o próprio eixo.

Diante do exposto, os sujeitos foram orientados a caminhar por circuitos de marcha similares aos do TE (descritos a seguir), durante o mesmo número de repetições, em máxima velocidade possível, sem correr. Todas as distâncias foram

fixadas, com exceção da tarefa 4, “Inibição de resposta” (do TE), onde o tempo foi fixado em 1 minuto por repetição (total de 5 repetições). Os sujeitos receberam estímulos do fisioterapeuta treinador para caminharem o mais rápido possível e com passos largos, sempre com o intuito de promover o melhor desempenho possível. Não foram priorizados focos atentos durante a realização da marcha.

3.8.3 Treino Experimental (TE): Marcha com Demandas Cognitivas e Motoras Integradas em um Contexto Funcional

Para concepção do TE, as demandas motoras (já descritas para o TC) deveriam ser consideradas; e, adicionalmente, as demandas cognitivas a serem estipuladas deveriam exigir intensa atividade das principais FE envolvidas na marcha, a saber: motivação; volição; planejamento motor; tomada de decisão; inibição de resposta; inibição de estímulos irrelevantes; divisão de atenção; monitoramento de resposta (YOGEV-SELIGMANN; HAUSDORFF; GILADI, 2008). Para tal, os exercícios de FE a serem propostos deveriam ser compostos de: tarefas tempo-dependente; estímulo motivacional; comandos para planejamento “*on-line*” do movimento; transposição de obstáculos em movimento; tomada súbita de decisão; divisão de atenção; inibição de estímulos atentos irrelevantes; aumento do encadeamento de memória operacional; tarefas mnemônicas (de linguagem e cálculos mentais). Ademais, as demandas motoras e cognitivas deveriam ser integradas e contextualizadas entre si por meio da elaboração de tarefas funcionais que remetesse ao cotidiano dos pacientes. Para estipular as tarefas propostas, testes piloto foram realizados de modo a melhor nortear os pesquisadores para a eleição dos melhores exercícios que traduzissem a exigência das tarefas executivas e de marcha diante de um contexto funcional.

Diante do exposto, cada tarefa foi elaborada com o intuito de priorizar ao menos *uma* das diversas FE que são envolvidas na realização da marcha, com aumento gradativo da complexidade das tarefas, com exceção das sessões 1, 5 e 10 que foram as mesmas para fins de análise estatística.

As seis tarefas propostas são descritas a seguir:

TAREFA 1 – VOLIÇÃO

A tarefa foi elaborada levando-se em consideração a estimulação da *motivação*, por meio da orientação para se alcançar determinado desempenho “recorde”, atingido por outro paciente (a recompensa aumenta o engajamento cognitivo) (PETZINGER et al., 2013); além da variação da *priorização do foco atencional* diante das diferentes condições da tarefa (descritas a seguir).

Os sujeitos deveriam caminhar em um trajeto em zigue-zague por um percurso de 30 m (15 m ida e volta), composto de cones de 75 cm dispostos a cada 2,0 m, diante das seguintes condições:

1 – *Tarefa única (T1TU)*: caminhar pelo percurso (ida e volta) em maior velocidade possível, sem correr. Foi realizada uma tentativa para medida de base.

2 – *Dupla tarefa com ênfase cognitiva (T1DTC)*: caminhar pelo mesmo percurso enquanto falam em voz alta o maior número de palavras possível de acordo com diferentes categorias orientadas pelo examinador (nomes de cidades, por exemplo). Os sujeitos foram orientados a vencer o desafio de falar o maior número de palavras possível, de forma a encaminhar o foco atencional e motivacional do sujeito para a realização da tarefa cognitiva. Uma pontuação modelo aleatória era apresentada pelo examinador para efeito de um “recorde” que o sujeito deveria atingir ou superar. Foram realizadas duas repetições executadas alternadamente com a condição motora.

3 – *Dupla tarefa com ênfase motora (T1DTM)*: caminhar pelo mesmo percurso enquanto falam em voz alta o maior número de palavras possível de acordo com diferentes categorias orientadas pelo examinador (sempre diferente da condição anterior). Os sujeitos foram orientados a vencer o desafio de caminhar o mais rápido possível, de forma a encaminhar o foco atencional e motivacional do sujeito para a realização da tarefa motora. Foram realizadas duas repetições executadas alternadamente com a condição cognitiva.

As tarefas cognitivas foram variadas e diferentes ao longo de cada sessão, e as principais categorias orientadas incluíram: nomes de cidades; nomes de cores; nomes de pessoas famosas; nomes de cantores; nomes de cantoras; nomes masculinos; nomes femininos; meses ímpares; meses pares; peças de roupa; roupas masculinas; roupas femininas; animais; animais terrestres; animais aquáticos. As categorias das palavras foram se tornando mais específicas e, portanto, mais difíceis ao longo das sessões.

TAREFA 2 – AUTO-CONSCIÊNCIA

Esta tarefa foi elaborada principalmente com o intuito de estimular o *planejamento motor em situações de riscos inesperados*.

Os sujeitos deveriam caminhar o mais rápido possível em um percurso em linha reta de 10 m desviando-se de três obstáculos dispostos ao longo dos 4 metros centrais do percurso. Os obstáculos eram constituídos de três pêndulos, posicionados a cada 1,60 m, a partir dos 3 primeiros metros do percurso, e que oscilavam em movimento pendular provocado pelo terapeuta. Os pêndulos eram compostos cada um por uma bola de basquete em um saco plástico amarrado a uma corda elástica com ganchos de metal (de 2,0m), e presa ao teto por ganchos com ventosas e fita especial emborrachada para reforço da fixação (*“silver tape”*) (FIGURA 4). Foram realizadas seis repetições da tarefa, e ao longo das dez sessões, o comprimento, o peso dos pêndulos e a velocidade do movimento pendular foram variados em diferentes combinações para evitar aprendizagem das trajetórias e do tempo de movimentação dos pêndulos, bem como para aumentar a complexidade das tentativas (pêndulos oscilando em discordância de fase, por exemplo).

Figura 4 – Circuito da Tarefa 2.

TAREFA 3 – PLANEJAMENTO

Esta tarefa foi elaborada com o intuito de enfatizar e treinar a capacidade de *tomada de decisão e de planejamento e controle “on-line” do movimento*.

Foram construídos circuitos de marcha com obstáculos ao longo de um corredor com 30 m de comprimento (15 m ida e volta). Os obstáculos foram dispostos de acordo com sequencias diferentes para cada sessão (elaboradas aleatoriamente com o propósito de estimular tomada de decisão e alteração concomitante de trajetória de modo súbito, e orientadas com aumento expressivo da complexidade dos circuitos de forma gradativa ao longo das sessões). Os materiais foram dispostos no circuito a partir de 3 m do marco inicial e eram compostos de cones, bastões, cadeiras e bolas de diferentes tamanhos e cores. Os sujeitos foram orientados a passarem pelos cones por diferentes direções, e a segurarem ou trocarem de posição determinado objeto situado à sua direita ou esquerda, sempre em maior velocidade possível, com comandos mais complexos de acordo com as diferentes sessões. Os comandos a serem executados foram orientados aos sujeitos por meio de um walkie-talkie durante a própria execução da tarefa, pelo

fisioterapeuta treinador que estava situado a uma distância de 5m da marcação inicial. Foram realizadas cinco repetições das tarefas, com cinco comandos diferentes e variados para cada sessão. Vale ressaltar que cada sessão foi composta dos mesmos circuitos para todos os pacientes.

TAREFA 4 – INIBIÇÃO DE RESPOSTA

Esta tarefa foi elaborada com o intuito de treinar a capacidade em *inibir estímulos atentos irrelevantes*.

Os sujeitos foram orientados a caminhar em zigue-zague em um percurso de 30 m (15 m ida e volta), composto de cones de 75 cm dispostos a cada 2,0 m. Nesse ínterim, eram apresentados, por meio de um aparelho de som portátil, sons de voz humana falando as palavras “alto” e “baixo” em *tons* ALTOS e BAIXOS. Assim, os estímulos eram apresentados aleatoriamente em uma frequência de 0,25 Hz (por meio de um *pen drive* conectado ao aparelho de som, onde foram gravadas em formato mp3 as quatro condições de som: (1) alto em tom alto, (2) alto em tom baixo, (3) baixo em tom alto, (4) baixo em tom baixo). Os sujeitos deveriam falar em voz alta ao examinador o *tom* no qual os sons eram apresentados. Esta tarefa segue o mesmo propósito do “Auditory Stroop Test”, no qual os sujeitos sofrem o chamado “Efeito Stroop”, em momentos nos quais deveriam eleger uma resposta não conveniente em detrimento de uma resposta mais fácil (SIU et al.; 2008). Foram realizadas cinco repetições da tarefa, com o tempo fixado em um minuto cada.

TAREFAS 5 E 6 – MONITORAMENTO DE RESPOSTA

Estas tarefas foram elaboradas com o intuito de treinar o *encadeamento de memória operacional, tomada de decisão, divisão de atenção e realização de cálculos mentais* (esta última apenas para a tarefa 6).

As tarefas foram constituídas de uma simulação de compras em um supermercado utilizando-se de listas pré-determinadas pelo examinador (Tarefa 5) e de somas dos produtos alvo pré-determinadas pelo examinador (Tarefa 6), ambas para cada sessão.

Dezesseis produtos de supermercado (apresentados como cartilhas de papelão com os produtos coloridos e seus respectivos preços de mercado (FIGURA 5) impressos em uma folha sulfite coladas e plastificadas) foram fixados nas paredes do corredor por meio de velcros adesivos. Os produtos foram dispostos nas paredes de um corredor de 15 m de comprimento (8 produtos de cada lado), sendo 10 “produtos-alvo” (5 de cada lado) e 6 distratores (3 de cada lado; produtos que nunca apareceriam nas listas). Os sujeitos, para realizarem a compra, deveriam retirar os produtos das paredes puxando-os para descolar os velcros. Os 16 produtos disponibilizados na parede faziam parte de cada sequência específica para cada sessão, escolhidos e colocados de forma aleatória pelo examinador dentre um rol de 48 produtos, prudência esta seguida para evitar aprendizagem dos nomes e das posições dos mesmos. Foram elaboradas 10 sequências de produtos para cada sessão, composta pelos seguintes produtos: (1) Produtos alvo: arroz; sabão em pó; achocolatado; ovos; sabonete; água sanitária; macarrão; papel higiênico; farinha de trigo; café; refrigerante; açúcar; feijão; palmito; cenoura; margarina; leite; fermento; banana; carne; queijo; detergente; bolachas; azeitona; sardinha; alface; sal; alho e água mineral e (2) Distratores: pneu; ferro de passar; lâmpada; ração animal; tênis; groselha; cadeira de praia; escorredor de pratos; carvão; guardanapo; velas; garrafa térmica; cuia; esponja de aço; vassoura; martelo; pano de prato; revista e manta.

TAREFA 5: Os participantes recebiam uma lista com 5 produtos de supermercado nas sessões 1 a 5, que foram diferentes nas sessões 2, 3 e 4. Nas sessões 6 a 9, os sujeitos receberam uma lista com 6 produtos, com o intuito de aumentar a complexidade da tarefa, sendo que as listas continham produtos cada vez menos familiares ao longo das sessões. Os sujeitos deveriam memorizar a lista pelo tempo máximo de 1 minuto por tentativa. Após a memorização da lista, os sujeitos foram orientados a “comprar” os devidos produtos retirando-os das paredes, realizando sempre o percurso de 30 m (15 m ida por uma parede e volta pela outra), no mínimo de tempo possível. Esta tarefa foi repetida três vezes (três listas diferentes) por sessão; e as listas eram iguais para todos os pacientes.

TAREFA 6: Após a execução da tarefa 5, os sujeitos foram orientados, no mesmo percurso, a realizar uma “compra” de acordo com uma quantia pré-estabelecida pelo examinador, apresentada em voz alta aos sujeitos após 3 m do início da contagem do tempo para a tarefa (por exemplo, “10 reais!”). Os participantes deveriam, no menor tempo possível, realizar a compra retirando os produtos da parede, sendo que a compra deveria ser constituída de produtos os quais seus valores somados fossem iguais à quantia (soma) inicial apresentada. Foram realizadas três repetições (três quantias diferentes por dia de treino), pré-estipuladas para cada sessão e iguais para todos os pacientes.

Figura 5 – Exemplo de um produto da lista de compras com seu preço de mercado.

As tabelas 1 e 2 apresentam uma síntese das principais demandas motoras consideradas em ambos os treinos (TABELA 1) e demandas cognitivas consideradas apenas para o TE (TABELA 2).

DEMANDAS MOTORAS	Zigue-zague	Curvas	Acel/Desacel	Máxima Velocidade	Mudança de Direção	Obstáculos	Giro 180º
T1 TU	●	●	●	●	●	●	●
T1 DTC	●	●	●	●	●	●	●
T1 DTM	●	●	●	●	●	●	●
T2			●	●	●	●	●
T3		●	●	●	●	●	
T4	●	●		●	●	●	●
T5		●	●	●			
T6		●	●	●			

Tabela 1 - Principais demandas motoras exigidas em ambos os treinos, separadas por tarefa. Abreviações: Acel/Desacel: Aceleração/Desaceleração; T1TU: tarefa 1 em condição de tarefa única; T1DTC: tarefa 1 em condição de dupla tarefa cognitiva; T1DTM: tarefa 1 em condição de dupla tarefa motora; T2: tarefa 2; T3: tarefa 3; T4: tarefa 4; T5: tarefa 5; T6: tarefa 6.

DEMANDAS COGNITIVAS	Volição	Mot	Tomada Decisão	Plan online	Inibição resposta	Mudança estratégia	Comparar ações	Detectar erros
T1 TU	●	●				●	●	
T1 DTC	●	●				●	●	
T1 DTM	●	●				●	●	
T2	●		●	●	●	●		●
T3	●	●	●	●	●	●	●	●
T4	●				●	●		
T5	●	●	●	●	●	●	●	●
T6	●	●	●	●	●	●	●	●

Tabela 2 - Principais demandas cognitivas exigidas apenas para o TE, separadas por tarefa. Abreviações: Mot, motivação; Plan, planejamento; T1TU: tarefa 1 em condição de tarefa única; T1DTC: tarefa 1 em condição de dupla tarefa cognitiva; T1DTM: tarefa 1 em condição de dupla tarefa motora; T2: tarefa 2; T3: tarefa 3; T4: tarefa 4; T5: tarefa 5; T6: tarefa 6.

3.8.4 Exercícios de mobilidade global

Ambos os treinos (TE e TC) foram precedidos por 25 minutos de exercícios de mobilidade geral, compostos por exercícios de alongamento e fortalecimento, uma série por sessão (dentre 4 séries diferentes elaboradas), acompanhados por um fisioterapeuta especializado em Neurologia (POMPEU, 2012). Os objetivos destes exercícios foram melhorar o alongamento muscular, mobilidade axial e força muscular, além de promover o aquecimento necessário para o subsequente treino de marcha. Os exercícios abordaram região cervical, tronco superior e inferior e membros superiores e inferiores, e incluíram diversos movimentos, como rotação, flexão, extensão, abdução e adução, que seriam realizados em diversas posturas (bipedestação, decúbito dorsal, sedestação). Foram utilizadas também bolas de tamanhos variados, disco de propriocepção, faixa elástica e bastões durante a realização dos exercícios.

3.9 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os dados demográficos e as características clínicas de ambos os grupos foram analisados por meio de estatística descritiva e teste t não pareado.

Após testes de normalidade (teste de *Kolmogorov-Smirnov*), homocedasticidade (teste de *Levene*) e análise de distribuição de resíduos, as análises das medidas primária e secundárias foram realizadas por meio de análises de variância de medidas repetidas (RM-ANOVA), uma para cada uma das variáveis independentes, utilizando como fator o grupo (GE e GC) e as três avaliações (AT, DT e RET), sendo a última medida repetida (2x3 RM-ANOVA).

Após testes de normalidade (teste de *Kolmogorov-Smirnov*) e homogeneidade, as análises do tempo de execução das seis tarefas durante as 10 sessões de treino foram realizadas por meio de análises de variância (ANOVA *one-way*).

Para ajustes de comparação múltiplas duas a duas foi aplicado o teste *pós hoc de Tukey*. Para nível de significância foi adotado o valor 0,05; e toda a análise foi realizada por meio do programa *Statistica Release 10*.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

A amostra inicial de pacientes, o número de pacientes que foram excluídos, que realizaram o treino e que entraram para análise estatística estão apresentados no Fluxograma 2 a seguir (baseado em BOUTRON et al., 2008).

Fluxograma 2 – Participantes do estudo: amostra inicial; número de pacientes que foram excluídos, que realizaram o treino e que entraram para análise estatística.

A comparação entre as características de base dos participantes está apresentada na tabela 3. Ambos os grupos eram similares nas características clínicas, demográficas e nas medidas de base.

	TOTAL Méd(Desv Pad)	GC Méd(Desv Pad)	GE Méd(Desv Pad)
Idade (anos)	65,76 (9,09)	64,16 (10,38)	67,23 (7,85)
Gênero (h/m)*	21/4	9/3	12/1
MEEM (pont)	27,12 (2,26)	27,66 (2,10)	26,61 (2,36)
UPDRS (pont)	34,64(9,45)	34,66(10,54)	34,61(8,77)
Hoehn & Yahr**	2 – 2,5		
GDS-15 (pont)	3,62 (1,61)	3,36 (1,62)	3,84 (1,62)
ESCOL (anos)	10,36 (5,28)	11,25 (5,06)	9,53 (5,54)

Tabela 3 - Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo, separados por grupo. Abreviações: Méd, Média; Desv Pad, Desvio Padrão; GC, Grupo Controle; GE, Grupo Experimental; h/m: homens/mulheres; pont: pontuação; MEEM, Mini-Exame do Estado Mental; UPDRS, Escala Unificada da Doença de Parkinson; GDS-15, Escala de Depressão Geriátrica – 15; ESCOL, escolaridade; *: valores absolutos para Gênero; **: intervalo.

4.2 DESEMPENHO NO TREINO

4.2.1 Grupo Experimental

As medias do tempo de execução das tarefas em todas as sessões (em segundos) para o GE estão apresentadas na tabela 4. Os resultados da ANOVA *one-way* mostraram efeitos de avaliação para todas as 6 tarefas (TABELA 4).

TAREFA	ANOVA(PODER)	S1(M/DP)	S2(M/DP)	S3(M/DP)	S4(M/DP)	S5(M/DP)	S6(M/DP)	S7(M/DP)	S8(M/DP)	S9(M/DP)	S10(M/DP)
T1TU	0,001 (0,97)	27,96 (5,74)	26,90 (5,42)	26,91 (5,95)	26,36 (6,04)	26,38 (6,74)	25,68 (6,22)	25,42 (5,21)	25,30 (5,39)	24,82 (5,11)**	24,07 (4,30)**
T1DTC	< 0,0001 (0,99)	32,38 (8,54)	32,38 (8,50)	32,87 (11,50)	31,97 (10,60)	30,37 (9,48)	29,65 (8,32)	29,31 (8,45)	28,06 (7,70)**	27,29 (8,07)**	27,06 (8,60)**
T1DTM	< 0,0001 (0,99)	31,13 (8,44)	30,20 (9,20)	29,81 (9,60)	29,98 (9,89)	29,48 (9,29)	29,60 (9,22)	29,66 (9,44)	28,71 (9,21)	26,47 (6,96)**	25,42 (6,70)**
T2	< 0,0001 (0,99)	12,23 (4,66)	13,05 (6,57)	12,06 (5,97)	12,19 (5,90)	11,29 (4,54)	11,19 (4,74)	11,90 (4,94)	11,41 (4,82)	11,20 (4,77)	9,89 (4,21)**
T3	< 0,0001 (0,99)	49,77 (19,78)	51,13 (17,56)	49,34 (14,46)	48,29 (20,68)	51,02 (18,68)	49,00 (13,26)	48,97 (19,37)	43,30 (13,43)	40,92 (11,58)	37,36 (10,11)**
T4*	0,002 (0,97)	88,75 (12,08)	97,5 (3,37)**	98,33 (3,25)**	97,08 (7,52)**	97,91 (4,50)**	96,66 (7,17)**	96,66 (6,15)**	96,66 (6,15)**	96,25 (7,11)**	95,83 (8,74)**
T5	< 0,0001 (0,99)	48,27 (21,00)	44,29 (15,57)	42,87 (14,66)	42,27 (15,86)	40,92 (16,26)	41,09 (16,90)	39,73 (16,72)**	38,18 (14,82)**	37,24 (14,25)**	34,61 (13,62)**
T6	0,002 (0,96)	42,69 (18,38)	35,20 (21,67)	38,41 (22,58)	39,63 (21,22)	33,45 (13,78)	32,00 (13,04)	30,93 (12,88)	30,42 (12,83)	28,34 (13,36)**	24,46 (8,17)**

Tabela 4 – Médias do tempo de execução (em segundos) nas tarefas 1 a 6, apresentadas pelo GE, nas sessões 1 a 10; valores da ANOVA e poder observado. Abreviações: M, Média; DP, Desvio Padrão; S1, sessão de treino 1; S2, sessão de treino 2; S3, sessão de treino 3; S4, sessão de treino 4; S5, sessão de treino 5; S6, sessão de treino 6; S7, sessão de treino 7; S8, sessão de treino 8; S9, sessão de treino 9; S10, sessão de treino 10; T1TU, tarefa 1 em tarefa única; T1DTC, tarefa 1 em dupla tarefa com ênfase cognitiva; T1DTM, tarefa 1 em dupla tarefa com ênfase motora; T2, tarefa 2; T3, tarefa 3; T4, tarefa 4; T5, tarefa 5; T6, tarefa 6; * medida da acurácia; ** diferença significativa com a primeira sessão de treino pelo teste de Tukey ($p < 0,001$).

4.2.2 Grupo Controle

As medias do tempo de execução das tarefas em todas as sessões (em segundos) para o GC estão apresentadas na tabela 5. Os resultados da ANOVA *one-way* mostraram efeitos de avaliação para as tarefas 1, 2 e 6 (TABELA 5).

TAREFA	ANOVA(PODER)	S1(M/DP)	S2(M/DP)	S3(M/DP)	S4(M/DP)	S5(M/DP)	S6(M/DP)	S7(M/DP)	S8(M/DP)	S9(M/DP)	S10(M/DP)
T1TU	< 0,0001 (0,99)	26,24 (5,56)	23,22 (4,79)**	22,57 (4,74)**	22,16 (4,04)**	21,58 (5,12)**	21,37 (3,84)**	21,58 (4,85)**	21,62 (4,98)**	21,52 (3,10)**	20,59 (4,78)**
T1DTC	0,122 (0,71)	21,05 (3,82)	21,42 (4,06)	21,29 (4,24)	21,53 (3,56)	22,14 (5,10)	20,23 (4,36)	20,75 (4,72)	20,61 (4,87)	20,10 (3,77)	19,60 (4,46)
T1DTM	0,38 (0,69)	20,61 (2,89)	20,09 (2,31)	21,31(3,12)	20,37(2,73)	21,00(3,72)	19,78(3,10)	20,11(1,87)	19,68(3,12)	19,78(2,33)	19,94(2,97)
T2	0,040 (0,90)	11,96(2,23)	12,1(1,37)	12,04(2,31)	11,35(2,11)	11,32(2,9)	11,18(2,50)	11,22(1,90)	10,98(2,19)	11,24(2,22)	10,85(1,90)
T3	0,081 (0,87)	12,18 (2,52)	11,67 (1,55)	11,71 (2,15)	11,01 (2,14)	11,39 (2,80)	11,18 (2,01)	11,32 (2,17)	10,63 (1,88)	11,13 (2,44)	11,11 (1,63)
T5	0,25 (0,60)	12,08 (2,58)	11,51 (1,76)	11,68 (2,74)	10,98 (2,03)	10,98 (2,38)	10,97 (2,11)	11,11 (1,85)	11,09 (2,19)	11,20 (2,06)	11,10 (1,78)
T6	0,043 (0,83)	12,04 (2,66)	11,42 (1,78)	11,70 (1,96)	10,88 (1,79)	11,49 (2,44)	11,07 (1,83)	10,99 (1,81)	11,05 (2,57)	10,61 (1,70)	11,03 (1,60)

Tabela 5 – Médias do tempo de execução (em segundos) nas tarefas 1 a 6, apresentadas pelo GC, nas sessões 1 a 10; valores da ANOVA e poder observado. Abreviações: M, Média; DP, Desvio Padrão; S1, sessão de treino 1; S2, sessão de treino 2; S3, sessão de treino 3; S4, sessão de treino 4; S5, sessão de treino 5; S6, sessão de treino 6; S7, sessão de treino 7; S8, sessão de treino 8; S9, sessão de treino 9; S10, sessão de treino 10; T1TU, tarefa 1 em tarefa única; T1DTC, tarefa 1 em dupla tarefa com ênfase cognitiva; T1DTM, tarefa 1 em dupla tarefa com ênfase motora; T2, tarefa 2; T3, tarefa 3; T4, tarefa 4; T5, tarefa 5; T6, tarefa 6; * medida da acurácia. ** diferença significativa com a primeira sessão de treino pelo teste de Tukey ($p < 0,001$). Obs: A tarefa 4 não foi apresentada, pois o tempo foi fixado em um minuto.

4.3 MEDIDA PRIMÁRIA – DGI

A análise do desempenho da marcha por meio da pontuação do DGI antes dos treinos (AT), após os treinos (DT) e após 60 dias do final dos treinos (RET) (FIGURA 6), mostrou um efeito significativo de avaliação [RM-ANOVA; $F(8,58) = 23,94$; $p < 0,001$, poder observado = 0,95], sem efeito de grupo ou interação entre os fatores.

O pós hoc teste de Tukey mostrou uma melhora significativa apenas entre AT e DT ($p < 0,001$).

Figura 6 - Médias das pontuações e respectivas barras do intervalo de confiança de 95% do desempenho da marcha de acordo com o DGI antes do treinamento (AT), depois do treinamento (DT) e após 60 dias do final do treinamento (RET), apresentadas pelos grupos experimental (GE) e controle (GC).

Embora não tenha sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, observou-se que o GE apresentou uma perda de apenas 3,1% do desempenho 60 dias após o término do treino, enquanto que o GC apresentou uma perda de 7,4%. Assim, em comparação ao desempenho inicial, o GE manteve uma melhora de 7,6% e o GC, de 2,9%.

4.4 MEDIDA SECUNDÁRIA – MoCA

Para o desempenho cognitivo analisado por meio do MoCA, a análise da pontuação antes dos treinos (AT), após os treinos (DT) e após 60 dias do final dos treinos (RET) (FIGURA 7), mostrou um efeito significativo de avaliação [RM-ANOVA; $F(3,635) = 11,63$; $p = 0,034$, poder observado = 0,641], sem efeito de grupo ou interação entre os fatores. O pós hoc teste de Tukey mostrou uma melhora significativa apenas entre AT e DT ($p = 0,02$).

Figura 7 - Médias das pontuações e respectivas barras do intervalo de confiança de 95% do desempenho cognitivo de acordo com o MoCA antes do treinamento (AT), depois do treinamento (DT) e após 60 dias do final do treinamento (RET), apresentadas pelos grupos experimental (GE) e controle (GC).

A despeito de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, observaram-se comportamentos diferentes entre os mesmos: enquanto que o GE apresentou melhora de 7,5% após o treino, com perda de apenas 1,2% após o término do treino, o GC apresentou melhora de 3,7% após o treino, com perda de 5,5% após o término do treino. Assim, ao final do período de retenção o GE manteve uma melhora de 6,1% em relação ao seu desempenho antes do treino, enquanto que o GC apresentou desempenho em média 2% menor do que o desempenho anterior ao treino.

4.5 MEDIDA SECUNDÁRIA – MARCHA POR 30 SEGUNDOS EM DUPLA TAREFA COGNITIVA

4.5.1 Número de passos

Para o desempenho da marcha em 30 segundos em condição de dupla tarefa cognitiva, analisado por meio do número de passos, os resultados antes dos treinos (AT), após os treinos (DT) e após 60 dias do final dos treinos (RET) (FIGURA 8), mostrou um efeito significativo de avaliação [RM-ANOVA; $F(12,62) = 332,8$; $p < 0,001$, poder observado = 0,99], sem efeito de grupo ou interação entre os fatores. O pós hoc teste de Tukey mostrou uma melhora significativa entre AT e DT ($p < 0,001$) e entre AT e FU ($p < 0,001$).

Figura 8 - Médias das pontuações e respectivas barras do intervalo de confiança de 95% do desempenho de marcha em 30 segundos em dupla tarefa cognitiva, de acordo com o número de passos antes do treinamento (AT), depois do treinamento (DT) e após 60 dias do final do treinamento (RET), apresentadas pelos grupos experimental (GE) e controle (GC).

À despeito da ausência de diferenças estatisticamente significativas, observou-se que a melhora do GE foi superior em termo percentuais (16%) ao GC (13,7%), comparando-se com o desempenho antes do treino.

4.5.2 Acurácia na tarefa cognitiva

A análise do desempenho da acurácia (em número absoluto de palavras corretas) durante o teste de marcha em 30 segundos em condição de dupla tarefa cognitiva, antes dos treinos (AT), após os treinos (DT) e após 60 dias do final dos treinos (RET) (FIGURA 9), não mostrou um efeito significativo de avaliação [RM-ANOVA; $F(0,78) = 1,96$; $p = 0,46$, poder observado = 0,173], efeito de grupo ou interação entre os fatores [RM-ANOVA; $F(0,26) = 0,65$; $p = 0,77$, poder observado = 0,08], o que mostra que não houve queda significativa da acurácia da segunda tarefa para ambos os grupos durante a realização da marcha.

Figura 9 - Médias das pontuações e respectivas barras do intervalo de confiança de 95% do desempenho da acurácia no teste de marcha em 30 segundos em dupla tarefa cognitiva, antes do treinamento (AT), depois do treinamento (DT) e após 60 dias do final do treinamento (RET), apresentadas pelos grupos experimental (GE) e controle (GC).

4.6 MEDIDA SECUNDÁRIA – UPDRS SESSÃO II

Para a funcionalidade (considerada como nível de independência para as AVDs), foram avaliadas as médias das pontuações da sessão II da escala UPDRS, antes dos treinos (AT), após os treinos (DT) e após 60 dias do final dos treinos (RET) (FIGURA 10). Os resultados mostraram que houve uma interação significativa entre os grupos [RM-ANOVA; $F(6,26) = 39,30$; $p = 0,003$, poder observado = 0,88], o que indicou que os grupos apresentaram comportamentos diferentes ao longo das avaliações. Embora não tenham sido encontradas diferenças significativas pelo pós-teste, podem-se observar diferentes tendências entre os grupos: enquanto que o GE

demonstrou uma redução progressiva de 12,10% e 5,30% entre as avaliações, o GC demonstrou uma redução de 10,72% após o treino que sofreu uma reversão com piora de 32,2% após o término do treino.

Figura 10 - Médias das pontuações e respectivas barras do intervalo de confiança de 95% do nível de independência das AVDs por meio da pontuação da sessão II da UPDRS antes do treinamento (AT), depois do treinamento (DT) e após 60 dias do final do treinamento (RET), apresentadas pelos grupos experimental (GE) e controle (GC).

5 DISCUSSÃO

Este estudo foi desenvolvido com a perspectiva de promover um avanço no conhecimento científico sobre a investigação do potencial e de possíveis limitações de uma nova forma de treinamento de marcha no tratamento fisioterapêutico de pacientes com DP. As associações das deficiências motoras e cognitivas decorrentes da doença em questão levam à perda progressiva da habilidade de locomoção, o que compromete de forma irreversível a independência dos pacientes, prejudicando a qualidade de vida dos mesmos e de seus familiares. A nossa hipótese era a de que seria possível elaborar um treinamento que trabalhasse de forma integrada os aspectos motores e cognitivos da marcha, utilizando-se de tarefas com contextos funcionais, nas quais os pacientes com DP seriam capazes de melhorar o desempenho, além de que os prováveis ganhos obtidos promoveriam uma repercussão positiva na marcha, cognição e funcionalidade dos mesmos. Para testar essa hipótese, comparamos os efeitos de uma nova proposta de treinamento de marcha com as características acima com um treinamento que reproduzisse apenas as demandas motoras, sobre testes de marcha, cognição e funcionalidade em pacientes com DP em estágios iniciais de progressão da doença. Os resultados confirmaram parcialmente a hipótese apresentada: os pacientes foram capazes de melhorar o desempenho nas tarefas treinadas e os ganhos obtidos foram transferidos para os testes utilizados, entretanto isto ocorreu de forma similar ao treino tomado como controle.

A primeira e talvez a mais importante evidência que se depreende do presente estudo é que, a despeito das deficiências no controle automático de marcha (BOHNEN; JAHN, 2013), deficiências de FE fundamentais para o gerenciamento da marcha (SMULDERS et al., 2013), dentre estas a deficiência em gerenciar múltiplas tarefas (YOGEV-SELIGMANN et al., 2012b), é possível por meio do treinamento proposto a melhora da marcha de pacientes com DP em condições que ofereçam desafios motores e cognitivos integrados em diferentes níveis de complexidade. Os resultados do presente estudo trazem uma importante contribuição para que se invista em treinamentos de marcha em condições de dupla/múltiplas tarefas, mostrando que a habilidade do gerenciamento atencional pode ser treinada nesses pacientes. Estudos anteriores já haviam demonstrado que seria

possível melhorar o desempenho em dupla-tarefa em pacientes com DP (YOGEV-SELIGMANN et al., 2012a), além de trabalhos prévios de nosso laboratório, onde em um deles foi demonstrado de forma experimental que um treino motor em condição de dupla tarefa, além de não prejudicar (e sim melhorar) o desempenho na tarefa motora, promoveu melhora da acurácia nas tarefas distratoras cognitivas, e também promoveu melhora de desempenho em testes psicofísicos de divisão de atenção, o que pôde ser considerado como uma possível generalização da habilidade em dividir os recursos atentos em indivíduos com DP (BEDESCHI, 2008). No entanto, o presente estudo pode ser considerado um avanço, pois a complexidade e referência funcional das tarefas associadas à marcha neste estudo em questão são muito superiores aos estudos anteriores que utilizaram tarefas de perfil motor, como carregar uma bandeja com copos (ROCHESTER et al., 2008; BOND; MORRIS, 2000); transferência de moedas (O'SHEA; MORRIS; YANSEK, 2002); ou de perfil cognitivo, como subtração serial mental (-3, -7) (HAUSDORFF; BALASH; GILADI, 2003; PLOTNIK et al., 2011; YOGEV et al., 2007) ou fluência verbal (GALLETLY; BRAUER, 2005). Adicionalmente, o presente estudo progrediu também em mostrar os efeitos do treinamento proposto não só na marcha, mas também na cognição e sua retenção após o término do treinamento. Assim, a presente evidência que emergiu deste estudo pode contribuir para uma mudança definitiva na direção dos treinos de marcha na DP, ao menos para pacientes em estágios iniciais da doença: os atuais princípios de compensação da perda do controle automático da marcha pelo controle atento, ainda que guiado ou não por diferentes pistas externas, devem ser repensados. Como já abordado anteriormente ao início deste estudo, esse tipo de estratégia é de difícil aplicação na vida cotidiana e não é adequada, já que dia-a-dia estamos cercados de múltiplos estímulos vindos do ambiente que permeiam a manifestação de comportamentos. Assim, a marcha na maior parte das vezes está direcionada a um objetivo, como atender uma campainha, pegar um objeto, observar um semáforo na rua, pegar produtos em gôndolas de supermercados, situações estas que competem com a atenção do paciente para a marcha, prejudicando-a. As evidências de que é possível estimular um controle mais automático da marcha ou melhorar a habilidade de gerenciamento de recursos atentos por meio do treino oferece um potencial terapêutico superior que reflete mais intensamente na vida cotidiana. Assim, pode-se afirmar que trabalhar o cérebro com altas demandas cognitivas e motoras por meio de um treino

específico, que propicie estimulação dos processos cognitivos atentos, executivos e de memória operacional concomitantemente à marcha, acarreta na promoção de um melhor controle executivo a fim de se garantir a realização de muitas tarefas ao mesmo tempo de forma satisfatória. Vale salientar que provavelmente não sejam todos os pacientes que possam se beneficiar deste tipo de treino: com a progressão da doença, talvez a única alternativa para se compensar as falhas no controle automático da marcha seja o controle atento, mas os resultados do presente estudo sugerem que para pacientes em estágios iniciais é possível melhorar o desempenho de marcha sem se utilizar do controle atento ou de pistas externas. Pode-se especular que, talvez, se iniciado precocemente, esse tipo de treino possa desacelerar a perda do controle automático da marcha em pacientes com DP, mas esta é uma questão ainda passível de ampla investigação.

Acreditamos que algumas das características do treinamento proposto foram fundamentais para os resultados encontrados. A primeira que merece destaque foi a eleição das demandas motoras e cognitivas que iriam compor o treino. Embora o treinamento exigisse o tempo todo o gerenciamento entre as demandas cognitivas das tarefas associadas e as demandas motoras da marcha, em algumas tarefas (1 e 4) as demandas cognitivas estavam dissociadas das motoras, produzindo uma competição pelos recursos atentos de fato, ainda que fossem trabalhadas FE importantes para a realização da marcha. Já nas demais tarefas (2, 3, 5 e 6), as demandas cognitivas exigiam e trabalhavam um intenso controle executivo de forma integrativa à marcha, ou seja, vão muito além de apenas uma estimulação em dupla-tarefa, pois apesar de também exigirem um gerenciamento dos recursos atentos, o sucesso da tarefa dependia da resolução integrada dos aspectos cognitivos e motores. Como exemplo, na tarefa denominada 2, os pacientes deveriam caminhar em maior velocidade possível por um corredor desviando-se de pêndulos em movimento, onde o sucesso da tarefa seria chegar ao final em menor tempo sem encostar nos pêndulos; na tarefa 3, onde a tomada de decisão e planejamento *online* do movimento eram intensamente trabalhados, o paciente deveria caminhar no circuito pré-estabelecido cumprindo satisfatoriamente 5 comandos de ações motoras súbitas (como pegar uma bolinha de determinada cor, passar à direita do cone e colocá-la sobre a cadeira azul à esquerda). Já nas tarefas denominadas 5 e 6, o paciente deveria regular a velocidade e direção da marcha em função dos alvos

visuais apresentados diante de incumbências específicas baseadas na busca de produtos em gôndolas de um supermercado. Assim, embora houvesse uma competição por recursos atentos para o gerenciamento da marcha e da tarefa de busca, ambas estavam voltadas para um único propósito final, que era reunir os alvos (mercadorias) conforme a lista de produtos apresentada (tarefa 5) ou conforme a soma pré-determinada pelo treinador (tarefa 6), além de voltar à posição inicial no menor tempo possível, ou seja: *o sucesso motor estava acoplado ao sucesso cognitivo*. Assim, a seleção criteriosa das tarefas permitiu que diferentes FE fossem treinadas em diferentes condições de competição por recursos atentos.

Outra importante característica do treinamento proposto foi a contextualização funcional das tarefas que compunham o mesmo: as tarefas foram elaboradas com o propósito de tentar reproduzir desafios concernentes à vida cotidiana. Analisemos a tarefa 1, que reproduz condições rotineiras durante a deambulação frente à outra(s) tarefa(s), por exemplo, falar ao telefone: enquanto que em alguns momentos a prioridade é andar rápido (por exemplo ao se atravessar uma rua), em outros momentos é o conteúdo da conversa (como por exemplo ao tomar uma importante decisão). Assim, partindo-se da premissa de que variar o foco durante o treinamento entre tarefas cognitivas e motoras geram mais benefícios do que um treino que requeira constante foco de atenção em ambas as tarefas (MONTERO-ODASSO et al., 2012), pode-se afirmar que este efeito benéfico foi estimulado pela tarefa em questão. A tarefa 2, por sua vez, reproduz uma situação cotidiana considerada uma importante causa de quedas em idosos e indivíduos com DP: a presença de obstáculos. Quando o sujeito encontra um obstáculo, cada pé deve ser posicionado com um alto nível de acurácia, que requer uma precisa coordenação visuomotora, onde a informação visual sobre o tamanho e localização do obstáculo é registrada e armazenada na memória de curto-prazo para guiar os movimentos dos membros inferiores, papel essencial do córtex parietal posterior (MARIGOLD; DREW, 2011). No caso da tarefa 2 a situação é ainda mais desafiadora, pois os obstáculos estão em movimento, e atrapalham a transcorrência harmoniosa da marcha, assim como, por exemplo, ao calcular o momento certo para atravessar a rua com carros em movimento. Esta tomada de decisão associada a um planejamento motor acurado foram treinados sob uma forma mais específica e, em situações não premeditadas (o que aumenta o caráter desafiador), na tarefa 3, que reproduz situações nas quais

o paciente deveria mudar a direção da marcha ou realizar determinada ação motora de forma súbita durante a deambulação: por exemplo ao se desviar de uma poça d'água percebida rapidamente ao acaso ou mudar a direção da marcha dentro de casa diante do toque da campainha. A tarefa 4 treinou especificamente a inibição de estímulos atentos diante do efeito Stroop em sua versão “auditiva”. Vale salientar que este é o primeiro trabalho que se propõe a treinar a inibição da atenção via estímulos auditivos durante a marcha. De fato, Siu et al (2008) também utilizaram a mesma tarefa, contudo com o intuito de apenas demonstrar a interferência em dupla tarefa comparando-se com uma tarefa motora de transposição de obstáculos, em indivíduos jovens e idosos saudáveis.

Por fim, as tarefas 5 e 6 são as que chegavam mais perto de reais situações que fazem parte da vida cotidiana da maioria dos cidadãos: realizar compras em um supermercado. As reproduções foram cautelosamente consideradas, tanto com listas de produtos que deveriam ser memorizadas, bem como com uma determinada quantia monetária que deveria ser atingida de acordo com a “compra” das mercadorias (onde os cálculos da soma dos preços dos produtos deveriam ser realizados mentalmente). Desta forma, levando-se em consideração que os prejuízos cognitivos comuns nas fases iniciais da DP podem dificultar outros aspectos do aprendizado motor, o que inclui o desenvolvimento da dependência do contexto (definido como o processo pelo qual o ambiente afeta o processamento cognitivo e o aprendizado de habilidades motoras específicas) (PETZINGER et al., 2013), pode-se afirmar que TE proposto neste estudo, por ser composto por tarefas contextualizadas em um ambiente familiar para o paciente, favorece um aprendizado motor mais eficiente.

Adicionalmente, outro fator também estimulado pelo TE proposto foi o engajamento emocional. De fato, sabe-se que o estímulo da motivação e a adequação das tarefas em contextos ambientais que remetem à familiaridade de ações cotidianas, favorecem o engajamento do paciente no treino, um dos principais fatores que levam ao sucesso do tratamento. Autores consideram que ganhos cognitivos podem ser atingidos por engajamentos em tarefas que demandam esforços cognitivos sustentados (PARK; BISCHOF, 2013). A questão do engajamento é importante por gerar satisfação e prazer ao indivíduo, o que promove maior aderência ao tratamento. De fato, tarefas funcionais são mais estimulantes do

que treinos com demandas cognitivas realizados no computador, por exemplo. De fato, este último pode causar privação dos indivíduos de um contato social e de atividades satisfatórias, ao passo que a imersão do sujeito em um ambiente de aprendizado social tem o potencial de promover proteção cognitiva, enquanto atinge necessidades básicas psicológicas para interações sociais e melhoria da qualidade de vida (PARK; BISCHOF, 2013). Assim, o engajamento em atividades desafiadoras e prazerosas que ativam processos cognitivos como memória operacional, memória episódica, e raciocínio pode ser mais efetivo do que as técnicas de treino baseadas em computadores, devido à habilidade dos idosos para sustentar atividades interessantes indefinidamente (PARK; BISCHOF, 2013), além do fato de os pacientes com melhores habilidades cognitivas serem mais altamente motivados a engajar na prática (MOHLMAN; CHAZIN; GEORGESCU, 2011). Outrossim, existe grande evidência de que os ganhos dos treinos podem ser mantidos por longos períodos, mas os efeitos de transferência não são facilmente demonstráveis, em especial em idosos. Por isso, autores sugerem que talvez o foco dos estudos com treinos devam ser principalmente no treinamento de habilidades que tenham valores mais práticos e úteis do dia-a-dia. Os treinos consomem tempo, e se o paciente não tiver uma motivação sobre seus possíveis ganhos, o “treino cerebral” diário pode se tornar enfadonho e se tornar uma obrigação, ao contrário de ser uma atividade prazerosa e estimulante. Com tarefas mais práticas, o tempo investido levará a ganhos para o dia-a-dia do paciente, mesmo que estes não realizem transferência distante (PARK; BISCHOF, 2013). Desta forma, é imperioso salientar que o TE proposto neste estudo foi constituído de tarefas elaboradas dentro de uma representação funcional que remete às atividades cotidianas, o que promoveria uma maior identificação do paciente com as tarefas e, portanto, maior engajamento. Isto é particularmente importante para os pacientes portadores de DP, pois sabe-se que os mesmos apresentam comportamentos de caráter antissocial, apatia, falta de motivação, depressão, entre outros (CHAUDHURI et al., 2011), que podem ser minimizados por treinos que estimulem a motivação e engajamento. Assim, e, portanto, esta maior contextualização das tarefas do treino em questão leva a uma maior identificação e familiaridade do paciente com as mesmas, além de promover condições de personalização e adequação destas tarefas de acordo com as necessidades e acometimentos de cada paciente, o que torna o treino personalizável, e potente estimulador das máximas capacidades cognitivas e

motoras do indivíduo. De fato, experiências passadas, *expertise*, e estado cognitivo são muito importantes para o desenvolvimento de tarefas que otimizem desafios para o indivíduo e tenham o potencial para produzirem efeitos e alterações na estrutura e/ou função neurais (PARK; BISCHOF, 2013).

Este é um importante avanço em comparação aos estudos que abordam intervenções motoras e cognitivas, por exemplo, por meio da realidade virtual. De fato, os trabalhos que apresentam treinos com realidade virtual apresentam, apesar de muitos efeitos benéficos em pacientes com DP, como melhora dos parâmetros de marcha (MIRELMAN et al., 2011); da funcionalidade (POMPEU et al., 2012); e da aprendizagem motora (MENDES et al., 2012), algumas desvantagens, como a necessidade de equipamento externo (que pode também exigir custos financeiros), além da distância, do ponto de vista funcional, das tarefas ditas treinadas para tarefas motoras e cognitivas do dia-a-dia, fato este que pode dificultar a transferência dos efeitos do treino de habilidades (ou tarefas) treinadas para habilidades (ou tarefas) não treinadas. Deve-se considerar que nesses casos, as demandas motoras e cognitivas também se integram para alcançar o sucesso na tarefa ou jogo, entretanto, como se trata da simulação de tarefas reais em ambientes virtuais ou de tarefas imaginárias (como, por exemplo, em videogames), a contextualização funcional para o paciente é falha, o que pode reduzir a eficiência do treino. Portanto, embora não seja possível confrontar os efeitos do presente estudo com os dos estudos anteriores, é plausível supor que a proximidade com tarefas cotidianas reais no presente estudo possa potencializar os ganhos relacionados ao TE.

A segunda importante evidência do presente estudo é a de que os efeitos da adição das demandas cognitivas ao treino de marcha não são claros e precisam ser mais bem investigados. De acordo com a hipótese inicialmente apresentada, acreditamos que os efeitos do treinamento proposto devido às características já discutidas acima, seriam superiores ao treinamento proposto como controle, que reproduziu as mesmas demandas motoras para a marcha, desacopladas de quaisquer outras demandas. Assim, a comparação dos efeitos dos dois treinos permitiria que fossem isolados os benefícios do acréscimo das demandas cognitivas, tanto para a própria marcha em condições complexas (DGI) e em dupla-tarefa, como da cognição (MoCA) e da funcionalidade (UPDRS sessão II). Surpreendentemente,

os resultados não mostraram evidências claras dos benefícios do treino proposto: ambos os treinamentos apresentaram efeitos positivos e similares estatisticamente sobre a maioria das medidas utilizadas. Do ponto de vista motor, a melhora similar apresentada nos testes de domínio motor não foi surpreendente, já que ambos os treinos foram propostos de acordo com os principais *guidelines* para DP, que indicam que as demandas motoras devam ser desafiadoras, e devam considerar a presença de obstáculos, componentes de aceleração e desaceleração, curvas, mudança súbita de direção, entre outras. Assim, um importante e digno de nota achado oriundo dos resultados do DGI é a de que os treinos foram adequados do ponto de vista motor, e promoveram melhora dos parâmetros observados, o que levou a se considerar o fato de que o TC foi adequadamente elaborado. Entretanto, a despeito da ausência de diferenças significativas entre as médias dos grupos, observa-se que, para as medidas de retenção, as médias do GE foram maiores, o que denota uma tendência a melhor manutenção dos efeitos do treino. E, ademais, um ponto interessante observado foi a média final de retenção no DGI para o GE (19,38) ser superior à pontuação preditiva para risco de quedas em indivíduos com DP (< 19 pontos) (SHUMWAY-COOK et al., 1997), o que não ocorreu com os resultados do GC, que apresentaram, na medida de retenção, média inferior à este valor (17,31 pontos), o que caracteriza os sujeitos em questão como “propensos à quedas”. Isto é de extrema importância pelo fato da marcha e alterações cognitivas serem fatores de risco independente para quedas. De fato, existe uma interface entre variabilidade de marcha, disfunção cognitiva (em particular de FE e atenção), e o risco de quedas (MONTERO-ODASSO et al, 2012).

Adicionalmente, vale salientar que mesmo medidas que poderiam ser particularmente favorecidas pelo treinamento proposto, como as concernentes à cognição, apresentaram comportamentos semelhantes após ambas as formas de treino. Assim, de fato, ambos os grupos apresentaram melhora no MoCA; contudo, tomando-se a liberdade de uma análise não formal dos resultados, foi possível se observar uma tendência de que a melhora cognitiva após o treinamento proposto (TE) pode ser mais estável do que a obtida após o TC. Isso poderia sugerir que enquanto a melhora obtida pelo TC poderia ser decorrente possivelmente de efeitos inerentes ao exercício físico *per se* na cognição, a melhora obtida por meio do TE proposto poderia ser *de fato* inerente à uma melhora de habilidades cognitivas

estimuladas pelo treino. Nesta última década, tem-se acumulado muita evidência sobre o papel dos exercícios físicos na melhora do desempenho motor e na facilitação dos controles cognitivos e automático do movimento. No tratamento da DP a intenção é de utilizar exercícios que, além de incorporarem parâmetros importantes para neuroplasticidade dependente da experiência, também incluem intensidade, repetição, especificidade, dificuldade e complexidade da prática, e estimulem também o engajamento cognitivo, onde circuitos cognitivos pré-frontais estão envolvidos nas fases iniciais do aprendizado motor e se torna ativamente recrutado nas fases iniciais da DP. O engajamento cognitivo pode ser aumentado por *feedback* (verbal ou proprioceptivo), aumento da demanda atencional por meio de pistas ou desempenho de duas ou mais tarefas concomitantemente, sejam estas de caráter motor ou cognitivo, e por motivação (recompensa, por exemplo) (PETZINGER et al., 2013).

Os benefícios do exercício físico, em especial do treino aeróbico, levam à promoção de neuroplasticidade e à potencialização do aprendizado motor, além de também melhorar funções cognitivas (executivas) em indivíduos com DP. Embora os exercícios promovam efeitos em circuitos alvo como os do NB, os exercícios também exercem efeitos globais em fatores que influenciam a saúde cerebral de uma forma geral, que incluem aumento do fluxo sanguíneo por meio de maior vascularização e angiogênese, ativação de efeitos benéficos do sistema imune, e indução de fatores neurotróficos e de neurogênese (PETZINGER et al., 2013). Assim, seria plausível supor que a melhora inespecífica associada ao início da atividade física do treino de marcha tenha regredido com o término do treino, enquanto que os ganhos decorrentes do treino cognitivo proposto no TE tenham se consolidado, sendo mantidos, portanto, mesmo após o término da atividade física decorrente do treino da marcha. Diante deste contexto, Tanaka et al. (2009) demonstraram melhora das FE em pacientes com DP após 6 meses (3 vezes por semana, divididos em 6 fases, com aumento da dificuldade, com duração de um mês cada) de exercícios aeróbicos que envolviam outros componentes de capacidade funcional, como força e resistência musculares, coordenação motora e equilíbrio.

Adicionalmente, outro ponto interessante foi que os valores das médias no MoCA apresentados pelo GE logo após o treino (DT: 26,33 pontos), e da medida de

retenção (RET: 26 pontos), foram iguais ou superiores à pontuação de corte considerada para declínio cognitivo em DP (< 26 pontos) (DALRYMPLE-ALFORD et al., 2010), fato não ocorrido com os pacientes do GC. Isto pode sugerir que o TE proposto possa ter ao menos estimulado um melhor manejo do controle executivo e motor para a realização das tarefas.

Ademais, esta tendência apresentada pelo GE a melhor manutenção dos ganhos inerentes ao treino, também para os parâmetros de mensuração cognitivos, pode ser sustentada também pelos resultados do teste de marcha em 30 segundos em dupla-tarefa cognitiva, que demonstraram melhores médias na medida de retenção para o GE, fato apoiado pelas melhores médias da acurácia também para o GE, ainda que não tenha havido efeitos do treino para esta última medida. Levando-se em consideração que a melhora da marcha pode estar associada com declínios do desempenho da tarefa cognitiva em indivíduos com DP (KELLY; EUSTEROBROCK; SHUMWAY-COOK, 2012), ainda assim, e portanto, apesar de ambos os grupos terem sido capazes de melhorar a cadência no teste de marcha em dupla-tarefa, os pacientes que treinaram com demandas motoras e cognitivas integradas não apresentaram queda da acurácia (o que poderia significar priorização do componente motor caso ocorresse). Desta forma, tomadas em conjunto, estas tendências dos resultados podem sugerir que houve melhor generalização dos controles executivo e motor em longo prazo para o GE. Assim, considerando-se as similaridades das características motoras das duas formas de treinamento propostos, as eventuais diferenças na estabilidade dos ganhos após o término do treino poderiam ser atribuídas a uma possível minimização das deficiências no controle automático da marcha associadas às condições de treino que exigiam o gerenciamento constante de recursos entre o controle da marcha e as tarefas cognitivas associadas.

Outrossim, alguns resultados que chamaram a nossa atenção foram os concernentes ao pós teste ao longo das sessões para o GE: os pacientes apenas começaram a apresentar melhora nas *últimas sessões, para todas as tarefas*, o que demonstra que os sujeitos tardaram a apresentar efeitos de aprendizagem das tarefas, e que ao final do treino, isto é, após 10 sessões, os pacientes do GE *ainda manifestavam um comportamento de melhora no transcurso do treino*. Este fato nos remete à importante observação de que o tempo de treinamento proposto (10

sessões) pode não ter sido suficientemente adequado. Portanto, pode-se especular que diante da análise da melhora de desempenho ao longo das sessões de treinamento, e devido à complexidade progressiva das tarefas, seria necessário um tempo mais prolongado de treino para que a melhora de desempenho se estabilizasse, e uma vez consolidada, fosse mais eficientemente transferida para outras condições. Deste modo, talvez com um tempo maior de treinamento os pacientes do GE poderiam chegar a uma estabilidade no desempenho, o que favoreceria resultados de significância concernentes às possíveis vantagens do TE.

De fato, em um estudo de Dahlin et al. (2008), idosos treinados não mostraram melhora em nenhuma das tarefas de transferência, e apesar da importante melhora de desempenho cognitivo após um treino de 10 sessões, e mantida mesmo após 18 meses, os idosos nunca alcançaram um nível de proficiência, o que justificaria a falta de transferência. Portanto, os autores consideram que não só a magnitude da melhora, mas também o nível de desempenho atingido, parecem ser importantes para que a transferência ocorra (DAHLIN et al., 2008). Alguns autores sugerem que para que os ganhos decorrentes de um programa de treino sustentado sejam mantidos, o seu desempenho deva ser continuado, o que levanta uma importante questão sobre a importância da melhora contínua e do desafio em uma tarefa, que seriam requeridos para se manter os ganhos, ou se a mera manutenção de um alto nível de melhora, mas sem assíntota, poderia ser suficiente para se preservar os mesmos (PARK; BISCHOF, 2013).

Entretanto, neste presente estudo, a aprendizagem poderia ter sido parcialmente consolidada, ainda que o GE estivesse apresentando melhora nas últimas sessões, portanto o fato de não ter havido transferência pode também ser justificado por deficiências nestes processos inerentes à própria patologia de base, em consequência da depleção de dopamina. De fato, os NB podem ter um papel seletivo no aprendizado “de procedimentos” de hábitos ou habilidades, também em comportamentos motivados direcionados a um objetivo, e podem prover um substrato neural para o sistema de memória não declarativa (FOERDE; SHOHAMY, 2011); e a presença de dopamina favorece o aprendizado nos NB por facilitar a plasticidade córtico-estriatal, e por reforçar a representação da resposta de recompensa (REYNOLDS; WICKENS, 2002). Estudos com modelos computacionais e de eletrofisiologia demonstram que o *timing* e as alterações relativas na liberação

fásica de dopamina são críticos para o aprendizado. Isto sugere, inclusive, que a medicação pode prejudicar o aprendizado, por mascarar os efeitos fásicos estímulo-específicos (enquanto que beneficia, ou não altera funções não relacionadas ao aprendizado). De fato, a medicação dopaminérgica pode piorar o aprendizado em pacientes com DP, apesar da melhora em outras formas de funções cognitivas (COOLS et al., 2007), fato que justifica a hipótese de inúmeros autores sobre uma “overdose” de dopamina: a dose de dopamina que restaura sua concentração nas regiões dorsais severamente depredadas promove melhora dos aspectos da cognição oriundos da circuitaria dorsal fronto-striatal; entretanto, esta dosagem leva a efeitos colaterais nas funções cognitivas em relação à sinalização de dopamina ventral estriatal, particularmente núcleo *accumbens* e loops associados fronto-estriatais com o córtex orbitofrontal (KEHAGIA; BARKER; ROBBINS, 2010). Portanto, tomados em conjunto, os estudos sugerem que tanto a depleção de dopamina inerente à fisiopatologia de base da DP, o que altera os circuitos que envolvem os NB, como o aumento de concentração de dopamina pelo tratamento farmacológico da doença, podem prejudicar e até mesmo inibir os processos de aprendizado e transferência de habilidades. Ademais, mesmo idosos saudáveis apresentam deficiências na plasticidade cognitiva, uma vez que a falta de efeitos de transferência em idosos sugere que os mesmos podem apresentar plasticidade neural limitada em comparação com jovens (DAHLIN et al., 2008). Em suma, pode-se especular que não houve tempo hábil para se atingir uma consolidação dos efeitos do treino concernentes às vantagens do TE. Assim, não houve transferência dos efeitos do TE que seria manifestada por diferenças significativas nos testes clínicos, uma vez que a transferência dos efeitos do treino seria produto de uma consolidação da aprendizagem, o que possivelmente não ocorreu.

Por fim, a última importante evidência deste estudo é a de que o TE promoveu um efeito superior ao TC sobre a independência das AVDS. De fato, nas medidas analisadas da UPDRS sessão II, no período entre as avaliações DT e RET, o GE *continuou* a apresentar melhores médias (ausência de piora nas pontuações) em comparação com o GC, que apresentou retorno das pontuações após o período de seguimento de 60 dias. Estes resultados são muito encorajadores para uma interpretação de que o TE proposto, caracterizado por demandas motoras e cognitivas desafiadoras, integradas em um contexto funcional, promoveu efeitos

capazes de *impedir a perda funcional e retardar a evolução da doença*. Isto confirma que a independência para as AVDs depende não só de aspectos motores, mas também de aspectos cognitivos. Estudos com idosos com declínio cognitivo (MARTIN et al., 2012) e com DP (SMULDERS et al., 2013) mostram que os principais fatores para a perda da independência são as deficiências na marcha e declínio cognitivo. De fato, o declínio cognitivo associado à diminuição da atenção e alerta podem influenciar negativamente a marcha e o equilíbrio (EBERSBACH et al.; 2013).

Assim, seria esperado que um treinamento que se propusesse a treinar de forma integrada esses dois aspectos exerceria uma repercussão superior sobre a independência. Diante do contexto, a literatura mostra cada vez mais que um dos grandes desafios da atualidade é o desenvolvimento de pesquisas que demonstrem que o treinamento cognitivo poderia tanto resultar em ganhos consideráveis no dia-a-dia como também retardar o início de doenças neurológicas, além do fato de que estudos que averiguem técnicas efetivas que podem retardar o processo de envelhecimento são mais importantes do que a demonstração de melhoras em curto prazo na função cognitiva (PARK; BISCHOF, 2013).

Autores já haviam especulado que talvez um treinamento que encorajasse a flexibilidade da priorização via contextos de instruções diferenciados poderia ser útil em auxiliar adultos idosos e pacientes com DP em lidar com ambientes do dia-a-dia, complexos, que alteram de momento a momento e que requerem duas ou mais tarefas, pela estimulação de uma flexibilidade na utilização de reservas cognitivas para, com sucesso, eficiência e segurança, lidarem com tarefas relacionadas à mobilidade (YOGEV-SELIGMANN et al., 2012b). De fato, a averiguação da existência de algum tipo de reserva cognitiva ou neural que ofereça proteção contra o declínio cognitivo relacionado à idade tem sido uma importante área de pesquisa dentro da neurociência da atualidade. O modelo de reserva cognitiva sugere que existem comportamentos e experiências específicas que conferem proteção contra o declínio relacionado ao envelhecimento, que abarcam as denominadas (1) “reserva cerebral”, que são as variações cerebrais entre os indivíduos, onde as experiências de vida influenciam a sua formação por promover neurogênese; e (2) “reserva cognitiva”, que envolve programas cognitivos pré-existentes e estratégias de compensação (STERN, 2009). Dentro deste contexto, outra característica do treino

digna de nota foi a progressão gradativa no nível de complexidade das tarefas ao longo do treino. Desta forma, tomados os dados em conjunto, acreditamos que o TE tenha favorecido o desenvolvimento de estratégias compensatórias para o gerenciamento de recursos neurais necessários para a resolução das tarefas, que minimizaram as deficiências decorrentes da DP, ou recrutaram reservas funcionais que seriam ativadas somente por meio de treinos mais complexos. Entretanto, se estas novas condições poderiam ser traduzidas como uma adequação ou uma compensação neural, não é possível responder apenas com os dados do presente trabalho.

Levando-se em consideração o desempenho no treino, onde os pacientes do GE apresentaram melhoras significativas em todas as tarefas, enquanto que os pacientes do GC apresentaram melhoras significativas apenas em três tarefas, pode-se especular que o TC pode ter sido simples demais para pacientes em estágios iniciais, não obstante a exigência de demandas motoras desafiadoras e a melhora no desempenho no DGI apresentada pelos pacientes.

Adicionalmente, podem ser considerados como fatores limitantes do estudo a amostra reduzida de pacientes, a restrição do nível de acometimento da doença (estágios iniciais), e a não inclusão neste estudo de uma estratificação dos níveis de escolaridade dos participantes para devida averiguação e análise, uma vez que sabe-se que o nível de escolaridade está associado ao nível de reserva cognitiva disponível e também à medidas de declínio cognitivo (HINDLE; MARTYR; CLARE, 2013).

Por fim, pode-se considerar que os meios de mensuração eleitos para demonstrar a eficiência da transferência do TE não foram adequados. A grande maioria dos estudos sobre o assunto que propõe treinamentos específicos, e testam a transferência dos mesmos, se utilizam de testes e escalas funcionais. Neste estudo, ocorreu o oposto: a transferência de treinos de tarefas em contextos funcionais que remetem ao dia-a-dia dos sujeitos foram testados por meio de escalas e medidas gerais, de caráter global, portanto, pouco funcionais, o que pode ter sido um viés que contribuiu para os resultados apresentados. Entretanto, escalas funcionais específicas para detectar alterações cognitivas súbitas na DP não existem (PARÍS et al., 2011); os domínios avaliados pelo MoCA não apresentam caráter

funcional (além de ser um instrumento de rastreio cognitivo, e pouco específico), e o teste ou medida que chegaria mais perto de um componente funcional durante a marcha, que se tem conhecimento até o momento da redação do trabalho, e que foi eleita como nossa medida primária (DGI), ainda assim, apresenta uma demanda cognitiva baixa. Desta forma, pode-se considerar que a transferência testada neste estudo foi muito distante, pois foi de um treino funcional para testes específicos, o que pode justificar a ausência de diferenças entre os treinos com relação às medidas clínicas. Em um artigo de revisão sobre intervenções cognitivo e cognitivo-motoras que influenciam funções físicas, Pichierri et al (2011), após análise de 28 trabalhos que satisfizeram todos os critérios de inclusão para a mesma, apresentaram os parâmetros de mensuração de marcha mais utilizados: medidas de cinemática, Timed Up & Go Test, Dynamic Gait Index e número de passos por meio de pedômetros (PICHIERRI et al.; 2011). Adicionalmente, diante deste emergente escopo de evidências sobre a interação entre cognição e locomoção, a marcha é atualmente considerada como uma medida substituta de função cognitiva. Recente trabalho mostrou que a velocidade de marcha é um preditor mais sensível de declínio da atenção do que a medida atenta de base em pacientes com DP em fases iniciais (LORD; GALNA; ROCHESTER, 2013).

Diante do que foi exposto, sugere-se que outros estudos sejam realizados, levando-se em consideração um tempo maior de treinamento (para se atingir ou melhorar a transferência), e que os testes de transferência sejam realizados de acordo com tarefas similares às de fato treinadas (transferência próxima). Adicionalmente, sugere-se também que os ajustes dos níveis de complexidade sejam personalizados, para cada caso, para que os desafios cognitivos estejam sempre no limite, já que neste estudo, a fim de se manter um rigor metodológico, o aumento da complexidade das tarefas tenha sido homogêneo e gradativo. De fato, uma vantagem de se focar o tratamento em estratégias compensatórias na reabilitação de marcha e equilíbrio é a sustentabilidade dos programas aprendidos, uma vez que os participantes podem auxiliar na co-criação de um treino que influencie os seus sintomas, e este auto-engajamento pode motivar os pacientes a terem responsabilidade na continuação do seu treino (MAETZLER et al.; 2013).

Assim, até o presente momento, esta pesquisa foi a primeira a apresentar e verificar a eficiência de um treino de marcha que incluía demandas motoras e

cognitivas desafiadoras integradas entre si sob um contexto funcional para pacientes com DP. Este foi o grande diferencial do treino elaborado e proposto nesta pesquisa: além de se tratar de um treinamento de marcha composto por demandas motoras integradas a demandas cognitivas de alta complexidade, as tarefas foram elaboradas dentro de uma representação funcional que remete às atividades cotidianas. Os resultados do presente estudo contribuem de maneira expressiva com o atual desenvolvimento de novas estratégias de tratamento (em especial os treinamentos de marcha) para pacientes com DP, pois esta forma de treino aplicada durante as fases iniciais da doença poderia retardar a instalação das deficiências de marcha associadas tanto aos sintomas motores, como às alterações cognitivas inerentes à DP e ao próprio envelhecimento, o que também descerra possibilidades da averiguação da eficiência do treino proposto também no tratamento de indivíduos com diversas desordens neurológicas.

6 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados do presente estudo, conclui-se que os pacientes com DP puderam se beneficiar de ambos os treinos propostos, apresentando melhora da marcha, cognição e da funcionalidade. Entretanto, não obstante a aparente similaridade entre os treinos, o GE apresentou um comportamento singular em especial nas medidas de retenção, para todas as medidas, o que sugere que o TE tenha propiciado ganhos mais estáveis em comparação aos oriundos do treino motor isolado.

REFERÊNCIAS¹

AARSLAND, D.; BRONNICK, K.; LARSEN, J.P.; TYSNES, O.B.; ALVES, G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. **Neurology**, v. 72, p. 1121–26, 2009.

ADLER, C.H.; SHILL, H.A.; BEACH, T.G. Essential Tremor and Parkinson's Disease: Lack of a Link. **Mov Disord**, 26, v. 3, p. 372-377, 2011.

ALLAM, M.F.; CAMPBELL, M.J.; HOFMAN, A.; DEL CASTILLO, A.S.; FERNÁNDEZ-CREHUET, N.R. Smoking and Parkinson's Disease: systematic review of prospective studies. **Mov Disord**, v. 19, p. 614-621, 2004.

ALMEIDA, O.P.; ALMEIDA, S.A. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (GDS) Versão Reduzida. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 57 (2-B), p. 421-426, 1999.

AMBONI, M.; BARONE, P.; PICILLO, M. et al. A two-year follow-up study of executive dysfunctions in Parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. **Mov Disord**, v. 25, p. 793-795, 2010.

AMBONI, M.; BARONE, P.; LUPPARIELLO, L.; LISTA, I.; TRANFAGLIA, R.; FASANO, A.; PICILLO, M.; VITALE, C.; SANTANGELO, G.; AGOSTI, V.; IAVARONE, A.; SORRENTINO, G. Gait Patterns in Parkinsonian Patients With or Without Mild Cognitive Impairment. **Mov Disord**, v. 27, n. 12, p. 1536-1543, 2012.

ARIAS, P.; CUDEIRO, J. Effects of Rhythmic Sensory Stimulation (Auditory, Visual) on Gait in Parkinson's Disease Patients. **Exp Brain Res**, 186, p. 589-601, 2008.

ASCHERIO, A.; CHEN, H.; SCHWARZSCHILD, M.A.; ZHANG, S.M.; COLDITZ, G.A.; SPEIZER, F.E. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's Disease. **Neurology**, v. 60, p. 790-795, 2003.

AURIEL, E.; HAUSDORFF, J.M.; HERMAN T. et al. Effects of methylphenidate on cognitive function and gait in patients with Parkinson's Disease: A pilot study. **Clin Neuropharmacol**, v. 29, p. 13-17, 2006.

BÄCKMAN, L.; GINOVART, N.; DIXON, R.A.; WAHLIN, T.B.; WAHLIN, A.; HALLDIN, C. et al. Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. **Am J Psychiatry**, v. 157, n. 4, p. 635-637, 2000.

BAKER, K.; ROCHESTER, L.; NIEUWBOER, A. The Immediate Effect of Attentional, Auditory, and a Combination Cue Strategy on Gait During Single and Dual Tasks in Parkinson's Disease. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 88, p. 1593-1600, 2007.

BAKER, K.; ROCHESTER, L.; NIEUWBOER, A. The Effect of Cues on Gait Variability – Reducing the Attentional Cost of Walking in People with Parkinson's Disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 14, p. 314-320, 2008.

BALOYANNIS, S.J.; COSTA, V.; BALOYANNIS, I.S. Morphological alterations of the synapses in the *locus coeruleus* in Parkinson's Disease. **J Neurol Sci**, v. 248, p. 35–41, 2006.

BARBOSA, M.T.; CARAMELLI, P.; MAIA, D.P.; CUNNINGHAM, M.C.; GUERRA, H.L.; LIMA-COSTA, M.F.; CARDOSO, F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). **Mov Disord**, v. 21, n. 6, p. 800-808, 2006.

BEDESCHI, C. **Efeitos de um treinamento em condição de dupla-tarefa sobre o desempenho motor e habilidade de dividir a atenção em pacientes com Doença de Parkinson**. 2008. 192f. Dissertação (Mestrado em Neurociências e Comportamento). Universidade de São Paulo, 2008.

BERRY, A.F.; FOLTYNIE, T. Gene therapy: a viable therapeutic strategy for Parkinson's disease? **J Neurol**, v. 258, p. 179–188, 2011.

BERTOLUCCI, P.H.; BRUCKI, S.M.D.; CAMPACCI, S.R.; JULIANO, Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 52, n. 1, p. 1-7, 1994.

BERTOLUCCI, P.H. et al. Brazilian Portuguese version for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the preliminary results. Presented at Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease. **Alzheimer's and Dementia**, v. 4, supplement 1, p. T686, 2008.

BISSON, E.; CONTANT, B.; SVEISTRUP, H.; LAJOIE, Y. Functional balance and dual-task reaction times in older adults are improved by virtual reality and biofeedback training. **Cyberpsychol Behav**, v. 10, n. 1, p. 16-23, 2007.

BLE, A.; VOLPATO, S.; ZULIANI, G. Executive Function Correlates With Walking Speed in Older Persons: The InCHIANTI study. **J Am Geriatr Soc**, v. 53, p. 410-415, 2005.

BLOEM, B. R.; VALKENBURG, V. V.; SLABBEKOORN, M.; GERT VAN DIJK, J. The Multiple Tasks Test. Strategies in Parkinson's Disease. **Exp Brain Res**, v. 137, p. 478-486, 2001.

BLOEM, B.R.; HAUSDORFF, J.M.; VISSER, J.E., et al. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. **Mov Disord**, v. 19, p. 871-884, 2004.

BOHNEN, N.I.; JAHN, K. Imaging: What can it tell us about parkinsonian gait? **Mov Disord**, v. 28, n. 11, p. 1492-1500, 2013.

BOND, J.M.; MORRIS, M.; Goal directed secondary motor tasks: their effects on gait in subjects with Parkinson's Disease. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 81, p. 110-116, 2000.

BOUTRON, I.; MOHER, D.; ALTMAN, D.G.; SCHULZ, K.F.; RAVAUD, P., for the CONSORT Group. Extending the CONSORT Statement to Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatment: Explanation and Elaboration. **Ann Intern Med**, v. 148, n. 04, p. 295-309, 2008.

BOYKE, J.; DRIEMEYER, J.; GASER, C.; BÜCHEL, C.; MAY, A. Training-induced brain structure changes in the elderly. **J Neurosci**, v. 28, p. 7031-7035, 2008.

BOWER, J.H.; MARAGANORE, D.M.; MCDONNELL, S.D.K.; ROCCA, W.A. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. **Neurology**, v. 52, p. 1214-1220, 1999.

BRAAK, H.; DEL TREDICI, K.; RÜB, U.; DE VOS, R.A.I.; JANSEN STEUR, E.N.H.; BRAAK, E. Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease. **Neurobiol Aging**, v. 24, p. 197-211, 2003.

BRAAK, H.; RÜB, U.; STEUR, JANSEN STEUR, E.N.H.; DEL TREDICI, K.; DE VOS, R.A.I. Cognitive Status Correlates With Neuropathological State in Parkinson's Disease. **Neurology**, v. 64, p. 1404-1410, 2005.

BRAAK, H.; BOHL, J.R.; MÜLLER, C.M.; RÜB, U.; DE VOS, R.A.I.; DEL TREDICI, K. Stanley Fahn Lecture 2005: The Staging Procedure for the Inclusion Body Pathology Associated with Sporadic Parkinson's Disease Reconsidered. **Mov Disord**, v. 21, n. 12, p. 2042-2051, 2006.

BRAUER, S.G.; MORRIS, M.E. Can people with Parkinson's Disease improve dual tasking when walking? **Gait Posture**, v. 31, p. 229-233, 2010.

BRAUER, S.G.; WOOLLACOTT, M.H.; LAMONT, R.; CLEWETT, S.; O'SULLIVAN, J.; SILBURN, P.; MELLICK, G.D.; MORRIS, M.E. Single and Dual Task Gait Training in People with Parkinson's Disease: A Protocol for a Randomized Controlled Trial. **BMC Neurol**, v. 11, n. 90, 2011. doi: [10.1186/1471-2377-11-90](https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-90).

BURN, D.J.; ROWAN, E.N.; ALLAN, L.M. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's Disease, Parkinson's Disease with Dementia, and Dementia with Lewy Bodies. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 77, p. 585-589, 2006.

CALABRESI, P.; PICCONI, B.; PARNETTI, L.; DI FILLIPO, M. A convergent model for cognitive disfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. **Lancet Neurol**, v. 5:974-983, 2006.

CAMERON, I.G.M.; WATANABE, M.; PARI, G.; MUNOZ, D.P. Executive Impairment in Parkinson's Disease: Response automaticity and task switching. **Neuropsychologia**, v. 48, p. 1948-1957, 2010.

CERAVOLO, R.; PAGNI, C.; TOGNONI, G.; BONUCCELLI, U. The epidemiology and clinical manifestations of dysexecutive syndrome in Parkinson's Disease. **Front Neurol**, v. 3, a. 159, 2012, doi: [10.3389/fneur.2012.00159](https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00159)

CHAUDHURI, K.R.; ODIN, P.; ANTONINI, A.; MARTINEZ-MARTIN, P. Parkinson's Disease: The non-motor issues. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 17, n. 10, p. 717-723, 2011.

COHEN, R.G.; CHAO, A.; NUTT, J.G., et al. Freezing of gait is associated with a mismatch between motor imagery and motor execution in narrow doorways, not with failure to judge doorway passability. **Neuropsychologia**, v. 49, p. 3981-3988, 2011.

COOLS, R. Dopaminergic modulation of cognitive function – implications for Levodopa treatment in Parkinson's Disease. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 30, p. 01-23, 2006.

COOLS, R.; LEWIS, S.J.; CLARK, L.; BARKER, R.A.; ROBBINS, T.W. Levodopa disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. **Neuropsychopharmacology**, v. 32, n. 1, 180-189, 2007.

DAHLIN, E.; NYBERG, L.; BÄCKMAN, L.; NEELY, A.S. Plasticity of Executive Functioning in Young and Older Adults: Immediate Training Gains, Transfer, and Long-Term Maintenance. **Psychol Aging**, v. 23, n. 4, p. 720-730, 2008.

DALRYMPLE-ALFORD, J.C.; MACASKILL, M.R.; NAKAS, C.T.; LIVINGSTON, L.; GRAHAM, C.; CRUCIAN, G.P.; MELZER, T.R.; KIRWAN, J.; KEENAN, R.; WELLS, S.; PORTER, R.J.; WATTS, R.; ANDERSON, T.J. The MoCA. Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson's Disease. **Neurology**, v. 75, p. 1717-1725, 2010.

DE CASTRO, S.M.; PERRACINI, M.R.; GANANÇA, F.F. Dynamic Gait Index – Brazilian Version. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 72, n. 6, p. 817-825, 2006.

DEL OLMO, M.F.; ARIAS, P.; FURIO, M.C.; POZO, M.A.; CUDEIRO, J. Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian patients – a combined motor and [^{18}F] –FDG PET study. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 12, p. 155-164, 2006.

DIBBLE, L.E.; CHRISTENSEN, J.; BALLARD, D.J.; FOREMAN, K.B. Diagnosis of Fall Risk in Parkinson Disease: An Analysis of Individual and Collective Clinical Balance Test Interpretation. **Phys Ther**, v. 88, n. 3, p. 323-332, 2008.

DOHERTY, K.M.; WARRENBURG, B.P.V.; PERALTA, M.C.; SILVEIRA-MORIYAMA, L.; AZULAY, J.; GERSHANIK, O.S.; BLOEM, B.R. Postural deformities in Parkinson's Disease. **Lancet Neurol**, v. 10, p. 538-549, 2011.

DOMELLÖF, M.E.; ELGH, E.; FORSGREN, L. The Relation Between Cognition and Motor Dysfunction in Drug-Naïve Newly Diagnosed Patients with Parkinson's Disease. **Mov Disord**, v. 26, n. 12, p. 2183-2189, 2011.

DORSEY, E.R.; CONSTANTINESCU, R.; THOMPSON, J.P.; BIGLAN, K.M.; HOLLOWAY, R.G.; KIEBURTZ, K.; MARSHALL, F.J.; RAVINA, B.M.; SCHIFITTO, G.; SIDEROW, A.; TANNER, C.M. Projected number of people with Parkinson's Disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology**, v. 68, p. 384-386, 2007.

EBERSBACH, G.; MOREAU, C.; GANDOR, F.; DEFEBVRE, L.; DEVOS, D. Clinical Syndromes: Parkinsonian Gait. **Mov Disord**, v. 28, n. 11, p. 1552-1559, 2013.

EDWARDS, M.J.; ROTHWELL, J.C. Losing Focus: How Paying Attention Can Be Bad for Movement. **Mov Disord**, v. 26, n. 11, p. 1969-1970, 2011.

EIDELBERG, D. Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach. **Trends Neurosci**, v. 32, n. 10, p. 548-557, 2009.

ELBAZ, A.; TRANCHANT, C. Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's Disease. **J Neurol Sci**, v. 262, p. 37-44, 2007.

ELGH, E.; DOMELLOF, M.; LINDER, J.; EDSTROM, M.; STENLUND, H.; FORSGREN, L. Cognitive function in early Parkinson's Disease: a population-based study. **Eur J Neurol**, v. 16, p. 1278-1284, 2009.

FACTOR, S.A.; HIGGINS, D.S.; QIAN, J. Primary progressive freezing gait: a syndrome with many causes. **Neurology**, v. 66, p. 411-414, 2006.

FAHN, S.; ELTON, R.L. and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park [NJ, USA]: Macmillan Healthcare Information; p.153-63, 1987.

FAHN, S.; OAKES, D. SHOULSON, I.; et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. **N Engl J Med**, v. 351, p. 2498-2508, 2004.

FERRAZ, H.B.; BORGES, V. Doença de Parkinson. **Rev Bras Med**, v. 59, n. 04, p. 207-219, 2002.

FOERDE, K.; SHOHAMY, D. The role of the basal ganglia in learning and memory: Insight from Parkinson's disease. **Neurobiol Learn Mem**, v. 96, n. 4, p. 624-636, 2011.

FOK, P.; FARREL, M.; MCMEEKEN, J. The effect of dividing attention between walking and auxiliary tasks in people with Parkinson's Disease. **Hum Mov Sci**, v. 31, p. 236-246, 2012.

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. 189-198, 1975.

FOSTER, E.R.; HERSHEY, T. Everyday Executive Function Is Associated With Activity Participation in Parkinson Disease Without Dementia. **OTJR**, v. 31, n. 1, p. 16-22, 2011.

GALLETLY, R.; BRAUER, S.G. Does the type of concurrent task affect preferred and cued gait in people with Parkinson's disease? **Aust J Physiother**, v. 52, n. 03, p. 175-180, 2005.

GARCIA-RUIZ, P.J. Gait disturbances in Parkinson Disease. Did freezing of gait exist before levodopa? **J Neurol Sci**, v. 307, p. 15-17, 2011.

GRIMBERGEN, Y.A.; LANGSTON, J.W.; ROOS, R.A.; BLOEM, B.R. Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the *locus coeruleus*. **Expert Rev Neurother**, v. 9, p. 279-290, 2009.

HALLETT, M. The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait. **Mov Disord**, v. 23 (Suppl 2), p. S439-S443, 2008.

HALLIDAY, G.; LEES, A.; STERN, M. Milestones in Parkinson's Disease – Clinical and Pathologic Features. **Mov Disord**, v. 26, n. 6, p. 1015-1021, 2011.

HARLEY, J.P.; ALLEN, C.; BRACISZEWSKI, T.L.; CICERONE, K.D.; DAHLBERG, C.; EVANS, S.; FOTO, M.; GORDON, W.A.; HARRINGTON, D.; LEVIN, W., et al. Guidelines for cognitive rehabilitation. **NeuroRehabilitation**, v. 2, p. 62-67, 1992.

HAUSDORFF, J.M.; DONIGER, G.M.; SPRINGER, S.; YOGEV, G.; SIMON, E.S.; GILADI, N. A common cognitive profile in elderly fallers and in patients with Parkinson's Disease: the prominence of impaired executive function and attention. **Exp Aging Res**, 32, p. 411-429, 2006.

HAUSDORFF, J.M.; BALASH, J.; GILADI, N. Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's Disease. **J Geriatr Psychiatry Neurol**, v. 16, n. 01, p. 53-58, 2003.

HAWKES, C.H.; DEL TREDICI, K.; BRAAK, H. A timeline for Parkinson's Disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 16, p. 79-84, 2010.

HELENE, A.F.; XAVIER, G.F. A construção da atenção a partir da memória. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 25 (Suplemento II), p. 12-20, 2003.

HINDLE, J.V.; MARTYR, A.; CLARE, L. Cognitive reserve in Parkinson's Disease: A systematic review and meta-analysis. **Parkinsonism Relat Disord**, 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.08.010>.

HOBSON, P.J.; MEARA, R.J.; EVANS, R. A pilot evaluation of a brief non-verbal executive function assessment in Parkinson's Disease. **Int J Geriatr Psychiatry**, 2013, DOI: 10.1002/gps.3996.

HOEHN, M.M.; YAHR, M.D. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 05, p. 427-442, 1967.

HOLTZER, R.; VERGUESE, J. XUE, X.; LIPTON, R.B. Cognitive Processes Related to Gait Velocity: Results from the Einstein Aging Study. **Neuropsychology**, v. 20, p. 215-223, 2006.

HOOPS, S.; NAZEM, S.; SIDEROWF, A.D.; DUDA, J.E.; XIE, S.X.; STERN, M.B.; WEINTRAUB, D. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson's Disease. **Neurology**, v. 73, p. 1738-1745, 2009.

HORAK, F.B.; DIMITROVA, D.; NUTT, J.G. Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's Disease. **Exp Neurol**, v. 193, p. 504-521, 2005.

JANKOVIC, J. Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 79, p. 368-376, 2008.

KANG, G.A.; BRONSTEIN, J.M.; MASTERMAN, D.L.; REDELINGS, M.; CRUM, J.A.; RITZ, B. Clinical characteristics in early Parkinson's Disease in a central California population-based study. **Mov Disord**, v. 20, n. 9, p. 1133-1142, 2005.

KATZENSCHLAGER, R.; HUGHES, A.; EVANS, A.; et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's Disease: a prospective study using single-dose challenges. **Mov Disord**, v. 20, p. 151-157, 2005.

KATZENSCHLAGER, R.; HEAD, J.; SCHRAQ, A.; BEN-SHLOMO, Y.; EVANS, A.; LESS, A.J. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. **Neurology**, v. 71, p. 474-480, 2008.

KEHAGIA, A.A.; BARKER, R.A.; ROBBINS, T.W. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. **Lancet Neurol**, v. 9, p. 1200-1213, 2010.

KELLY, V.E.; EUSTERBROCK, A.J.; SHUMWAY-COOK, A. The Effects of Instructions on Dual-Task Walking and Cognitive Task Performance in People with Parkinson's Disease. **Parkinson's Disease**, v. 12, 2012a, doi:10.1155/2012/671261.

KELLY, V.E.; EUSTERBROCK, A.J.; SHUMWAY-COOK, A. A Review of Dual-Task Walking Deficits in People with Parkinson's Disease: Motor and Cognitive Contributions, Mechanisms, and Clinical Implications. **Parkinson's Disease**, v. 2012, 2012b, doi: 10.1155/2012/918719.

KEMPSTER, P.A.; O'SULLIVAN, S.S.; HOLTON, J.L.; REVESZ, T.; LEES, A.J. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. **Brain**, v. 133, p. 1755-1762, 2010.

KEUS, S.H.J.; BLOEM, B.R.; HENDRIKS, E.J.M.; BREDERO-COHEN, A.B.; MUNNEKE, M. Evidence-Based Analysis of Physical Therapy in Parkinson-s disease with Recommendations for Practice and Research. **Mov Disord**, v. 32, n. 04, p. 451-460, 2007.

KLOCKGETHER, T. Parkinson's Disease: Clinical Aspects. **Cell Tissue Res**, v. 318, p. 115-120, 2004.

KOERTS, J.; TUCHA, L.; LEENDERS, K.L.; VAN BEILEN, M.; BROUWER, W.H., TUCHA, O. Subjective and objective assessment of executive functions in Parkinson's Disease. **J Neurol Sci**, v. 310, p. 172-175, 2011.

KRACK, P.; BATIR, A.; VAN BLERCOM, N., et al. Five-year follow up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's Disease. **N Engl J Med**, v. 349, p. 1925-1934, 2003.

KUDLICKA, A.; CLARE, L.; HINDLE, J.V. Executive Functions in Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Mov Disord**, v. 26, n. 13, p. 2305-2315, 2011.

KUDLICKA, A.; CLARE, L.; HINDLE, J.V. Pattern of Executive Impairment in Mild to Moderate Parkinson's Disease. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 36, p. 50-66, 2013.

LA FOUGERE, C.; ZWERGAL, A.; ROMINGER, A; et al. Real *versus* imagined locomotion: a [¹⁸F]-FDG PET-fMRI comparison. **Neuroimage**, v. 50, p. 1589-1598, 2010.

LAGUNA GOYA, R.; TYERS, P.; BARKER, R.A. The search for a curative cell therapy in Parkinson's Disease. **J Neurol Sci**, v. 265, p. 32-42, 2008.

LEE, J.E.; CHO, K.H.; SONG, S.K.; KIM, H.J.; LEE, H.S.; SOHN, Y.H.; LEE, P.H. Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's Disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 2013, doi:10.1136/jnnp-2013-305062.

LEES, A.J.; HARDY, J.; REVESZ, T. Parkinson's disease. **Lancet**, v. 373, p. 2055-2066, 2009.

LEWIS, S.J.G.; FOLTYNIE, T.; BLACKWELL, A.D.; ROBBINS, T.W.; OWEN, A.M.; BARKER, R.A. Heterogeneity of Parkinson's Disease in the early clinical stages using a data driven approach. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 76, p. 343-348, 2005.

LIM, I.; VAN WEGEN, E.; DE GOEDE, C.; DEUTEKOM, M.; NIEUWBOER, A.; WILLEMS, A.; JONES, D.; ROCHESTER, L.; KWAKKEL, G. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's Disease: a systematic review. **Clinical Rehabilitation**, v. 19, p. 695-713, 2005.

LORD, S.; GALNA, B.; ROCHESTER, L. Moving Forward on Gait Measurement: Toward a More Refined Approach. **Mov Disord**, v. 28, n. 11, p. 1534-1543, 2013.

MACKIE, M.A.; VAN DAM, N.T.; FAN, J. Cognitive control and attentional functions. **Brain Cogn**, 82; p. 301-312, 2013.

MAETZLER, W.; NIEUWHOF, F.; HASMANN, S.E.; BLOEM, B.R. Emerging Therapies for Gait Disability and Balance Impairment: Promises and Pitfalls. **Mov Disord**, v. 28, n. 11, p. 1576-1586, 2013.

MAKI, B.E.; ZECEVIC, A.; BATENI, H.; KIRSHENBAUM, N.; MCILROY, W.E. Cognitive Demands of Executing Postural Reactions: Does Aging Impede Attention Switching? **Neuroreport**, v. 12, p. 3583-3587, 2001.

MAMIKONYAN, E.; MOBERG, P.J.; SIDEROWF, A.; DUDA, J.E.; HAVE, T.T.; HURTIG, H.I.; STERN, M.B.; WEINTRAUB, D. Mild Cognitive Impairment in Common in Parkinson's Disease Patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) Scores. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 15, p. 226-231, 2009.

MARIGOLD, D.S.; DREW, T. Contribution of cells in the posterior parietal cortex to the planning of visually guided locomotion in the cat: effects of temporary visual interruption. **J Neurophysiol**, v. 105, p. 2457-2470, 2011.

MARKS, W.J.Jr; OSTREM, J.L.; VERHAGEN, L., et al. Safety and tolerability of intraputamin delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. **Lancet Neurol**, 7, p. 400-408, 2008.

MARTIN, K.L.; BLIZZARD, L.; WOOD, A.G.; SRIKANTH, V.; THOMSON, R.; SANDERS, L.M.; CALLISAYA, M.L. Cognitive Function, Gait and Gait Variability in Older People: A Population-Based Study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 68. N. 6, p. 726-732, 2012.

MASSANO, M. Doença de Parkinson – Atualização Clínica. **Acta Med Port**, v. 24 (S4), p. 827-834, 2011.

MEIRELES, J.; MASSANO, J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis and management. **Front Neurol**, v. 3, a. 88, 2012, doi: 10.3389/fneur.2012.00088.

MENDES, F.A.S.; POMPEU, J.E.; LOBO, A.M.; SILVA, K.G.; OLIVEIRA, T.P.; ZOMIGNANI, A.P.; PIEMONTE, M.E.P. Motor learning, retention and transfer after virtual-reality-based training in Parkinson's Disease – effect of motor and cognitive demands of games: a longitudinal, controlled clinical study. **Physiotherapy**, v. 98, p. 212-223, 2012.

MIDDLETON, F.A.; STRICK, P.L. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. **Brain Res Rev**, v. 31, p. 236-250, 2000.

MIRELMAN, A.; MAIDAN, I.; HERMAN, T.; DEUTSCH, J.E.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J.M. Virtual reality for gait training: can it induce motor learning to enhance complex walking and reduce fall risk in patients with Parkinson's Disease? **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 66, p. 234-240, 2011.

MISDRAJI, E.L.; GASS, C.S. The Trail Making Test and Its Neurobehavioral Components. **J Clin Exp Neuropsychol**, iFirst, p. 1-6, 2009.

MOHLMAN, J.; CHAZIN, D.; GEORGESCU, B. Feasibility and Acceptance of a Nonpharmacological Cognitive Remediation Intervention for Patients With Parkinson Disease. **J Geriatr Psychiatry Neurol**, v. 24, n. 2, 91-97, 2011.

MONTERO-ODASSO, M.; VERGHESE, J.; BEAUCHET, O.; HAUSDORFF, J.M. Gait and Cognition: A Complementary Approach to Understanding Brain Function and the Risk of Falling. **JAGS**, v. 60, n. 11, p. 2127-2136, 2012.

MONTERO-ODASSO, M.; BERGMAN, H.; PHILLIPS, N. A.; WONG, C.H.; SOURIAL, N.; CHERTKOW, H. Dual-tasking and Gait in People with Mild Cognitive Impairment. The Effect of Working Memory. **BMC Geriatr**, v. 9, n. 41, p. 1-8, 2009.

MORRIS, M.E.; HUXHAM, F.; MCGINLEY, J.; DODD K.; IANSEK, R. Review: The biomechanics and motor control of gait in Parkinson's Disease. **Clin Biomech**, v. 16, p. 459-470, 2001.

MORRIS, M.E. Locomotor Training in Patients with Parkinson's Disease. **Phys Ther**, v. 86, n. 10, p. 1426-1435, 2006.

MUSLIMOVIC, D.; POST, B.; SPEELMAN, J.D.; SCHMAND, B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson's Disease. **Neurology**, v. 65, p. 1239-1245, 2005.

NASREDDINE, Z.S.; PHILLIPS, N.A.; BÉDIRIAN, V.; CHARBONNEAU, S.; WHITEHEAD, V.; COLLIN, I.; CUMMINGS, J.L.; CHERTKOW, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. **J Am Geriatr Soc**, v. 53, p. 695-699, 2005.

NICHOLSON, G.; PEREIRA, A.C.; HALL, G.M. Parkinson's Disease and Anaesthesia. **Br J Anaesth**, v. 89, n. 06, p. 904-16, 2002.

NIEUWBOER, A. Cueing for Freezing of Gait in Patients with Parkinson's Disease: A Rehabilitation Perspective. **Mov Disord**, v. 23, suppl. 02, p. 475-481, 2008.

NUTT, J.G.; BLOEM, B.R.; GILADI, N. et al. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. **Lancet Neurol**, v.10, p. 734-744, 2011.

OKUMA, Y.; YANAGISAWA, N. The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's Disease. **Mov Disord**, v. 23, p. S426-430, 2008.

OLANOW, C.W.; OBESO, J.A.; STOCCHI, F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. **Lancet Neurol**, v. 5, p. 677-687, 2006.

OLANOW, W. Can we achieve neuroprotection with currently available anti-parkinsonian interventions? **Neurology**, 72(7 Suppl), p. S59–S64, 2009.

O'SHEA, S.; MORRIS, M.E.; IANSEK, R. Dual Task Interference During Gait in People With Parkinson's Disease: Effects of Motor Versus Cognitive Secondary Tasks. **Phys Ther**, v. 82, n. 09, p. 888-897, 2002.

PAPAPETROPOULOS, S.; ELLUL, J.; POLYCHRONOPOULOS, P.; CHRONI, E. A registry-based, case-control investigation of Parkinson's Disease with and without cognitive impairment. **Eur J Neurol**, v. 11, p.347-351, 2004.

PARÍS, A.P.; SALETA, H.G.; MARAVER, M.L.C.; SILVESTRE, E.; FREIXA, M.G.; TORRELLAS, C.P.; PONT, S.A.; NADAL, M.F.; GARCIA, S.A.; BARTOLOMÉ, M.V.P.; FERNÁNDEZ, V.L.; RUSIÑOL, À. B. Blind Randomized Controlled Study of the Efficacy of Cognitive Training in Parkinson's Disease. **Mov Disord**, v. 26, n. 7, p. 1251-1258, 2011.

PARK, D.C.; BISCHOF, G.N. The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 15, n.1, p. 109-119, 2013.

PARK, D.C.; REUTER-LORENZ, P.A. The adaptative brain: aging and neurocognitive scaffolding. **Annu Rev Psychol**, v. 2, p. 172-196, 2009.

PARK, D.C.; GUTCHESS, A.H.; MEADE, M.L.; STINE-MORROW, E.A. Improving cognitive function in older adults: nontraditional approaches. **J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci**, v. 62, p. 45-52, 2007.

PARKINSON, J. An Essay on the Shaking Palsy. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 14, n. 2, 2002.

PEARCE, R.K.; JACKSON, M.; SMITH, L.; JENNER, P.; MARSDEN, C.D. Chronic Levodopa administration induces dyskinesias in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmoset (*Callithrix jacchus*). **Mov Disord**, v. 10, p. 731–740, 1995.

PETZINGER, G.M.; FISHER, B.E.; MCEVEN, S.; BEELER, J.A.; WALSH, J.P.; JAKOWEC, M.W. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's Disease. **Lancet Neurol**, v. 12, p. 716-726, 2013.

PICHIERRI, G.; WOLF, P.; MURER, K.; de BRUIN, E.D. Cognitive and cognitive-motor interventions affecting physical functioning: A systematic review. **BMC Geriatr**, v. 11, n. 29, p., 2011.

PICKERING, R.M.; GRIMBERGEN, Y.A.M.; RIGNEY, U., et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 22, p. 1892-1900, 2007.

PLOTNICK, M.; DAGAN, Y.; GUREVICH, T.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J.M. Effects of cognitive function on gait and dual task abilities in patients with Parkinson's Disease suffering from motor response fluctuations. **Exp Brain Res**, v. 208, n. 02, p. 169-179, 2011.

POMPEU, J.E.; MENDES, F.A.S.; SILVA, K.G.; LOBO, A.M.; OLIVEIRA, T.P.; ZOMIGNANI, A.P.; PIEMONTE, M.E.P. Effect of Nintendo Wii-based motor and cognitive training on activities of daily living in patients with Parkinson's Disease: A randomized clinical trial. **Physiotherapy**, v. 98, p. 196-204, 2012.

POMPEU, J.E. **Melhora Funcional de Pacientes com Doença de Parkinson após Treinamento em Ambientes Real e Virtual**. 2012. 135 f. Tese (Doutorado em Neurociências e Comportamento). Universidade de São Paulo, 2012.

RASCOL, O.; LOZANO, A.; STERN, M.; POEWE, W. Milestones in Parkinson's Disease Therapeutics. **Mov Disord**, v. 26, n. 6, p. 1072-1082, 2011.

RAUDINO, F. The Parkinson Disease before James Parkinson. **Neurol Sci**, v. 33, n. 4, p. 945-948, 2012, DOI 10.1007/s10072-011-0816-9.

REYNOLDS, J.N.; WICKENS, J.R. Dopamine-dependent plasticity of corticostriatal synapses. **Neural Netw**, v. 15, n. 4-6, p. 507-521, 2002.

ROCHESTER, L.; HETHERINGTON, V.; JONES, D.; NIEUWBOER, A.; WILLEMS, A.M.; KWAKKEL, G.; VAN WEGEN, E. Attending to The Task: Interference Effects of Functional Tasks on Walking in Parkinson's Disease and The Roles of Cognition, Depression, Fatigue, and Balance. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 85, p. 1578-1585, 2004.

ROCHESTER, L.; NIEUWBOER, K.; BAKER et al. Walking speed during single and dual tasks in Parkinson's disease: which characteristics are important? **Mov Disord**, v. 23, n. 16, p. 2312-2318, 2008.

ROCHESTER, L.; BURN, D.J.; WOODS, G.; GODWIN, J.; NIEUWBOER, A. Does Auditory Rhythmical Cueing Improve Gait in People with Parkinson's Disease and Cognitive Impairment? A Feasibility Study. **Mov Disord**, v. 24, n. 06, p. 839-845, 2009.

RODRÍGUES-FERREIRO, J.; CUETOS, F.; HERRERA, H.; MENÉNDEZ, M.; RIBACOBÁ, R. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Without Dementia. **Mov Disord**, v. 25, n. 13, p. 2136-2141, 2010.

ROYALL, D.R.; LAUTERBACH, E.C.; CUMMINGS, J.L. Executive Control Function: A Review of its Promise and Challenges for Clinical Research – a Report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 14, p. 377-405, 2002.

RUTHRUFF, E.; PASHLER, H.E.; KLAASSEN, A. Processing bottlenecks in dual-task performance: structural limitation or strategic postponement? **Psychon Bull Rev**, v. 08, n. 1, p. 73-80, 2001.

SAMII, A.; NUTT, J.G.; RANSOM, B.R. Parkinson's Disease. **Lancet**, v. 363, p. 1783-93, 2004.

SCHRAG, A.; SCHOTT, J.M. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. **Lancet Neurol**, v. 5, n. 4, p. 355-363, 2006.

SCHRAG, A.; JAHANSHAHI, M.; QUINN, N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's Disease? **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 69, n. 3, p. 308-312, 2000.

SHUMWAY-COOK, A.; BALDWIN, M.; POLISSAR, N.L.; GRUBER, W. Predicting the Probability for Falls in Community-Dwelling Older Adults. **Phys Ther**, v. 7, n.8, p. 812-819, 1997.

SHUMWAY-COOK, A. WOOLLACOTT, M. Attentional Demands and Postural Control: The Effect of Sensory Context. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 55A, p. M10-M16, 2000.

SINFORIANI, E.; BANCHIERI, L.; ZUCHELLA, C.; PACCHETTI, C.; SANDRINI, G. Cognitive rehabilitation in Parkinson's Disease. **Arch Gerontol Geriatr Suppl**, v. 9, p. 387-391, 2004.

SIU, K.C.; CHOU, L.S.; MAYR, U.; DONKELAAR, P.V.; WOOLLACOTT, M.H. Does Inability to Allocate Attention Contribute to Balance Constraints During Gait in Older Adults? **J Gerontol**, v. 63, n. 12, p. 1364-1369, 2008.

SIU, K.C.; CHOU, L.S.; MAYR, U.; DONKELAAR, P.V.; WOOLLACOTT, M.H. Attentional Mechanisms Contributing to Balance Constraints During Gait: The Effects of Balance Impairments. **Brain Res**, v. 1248, p. 59-67, 2009.

SLAWEK, J.; DEREJKO, M.; LASS, P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's Disease – a cross-sectional study in an out patient clinic attendees. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 11, n. 7, p. 465-468, 2005.

SMULDERS, K.; VAN NIMWEGEN, M.; MUNNEKE, M.; BLOEM, B.R.; KESSELS, R.P.C.; ESSELINK, R.A.J. Involvement of specific executive functions in mobility in Parkinson's Disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 19, p. 126-128, 2013.

SOH, S.E.; MORRIS, M.E.; MCGINLEY, J.L. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 17, p. 1-9, 2011.

SPRINGER, S.; GILADI, N.; PERETZ, C.; YOGEV, G.; SIMON, E.S.; HAUSDORFF, J.M. Dual-Tasking Effects on Gait Variability: The Role of Aging, Falls and Executive Function. **Mov Disord**, v. 21, n. 07, p. 950-957, 2006.

SRYGLEY, J.M.; MIRELMAN, A.; HERMAN, T.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J.M. When does walking alter thinking? Age and task associated findings. **Brain Res**, v. 1253, p. 92-99, 2009.

STERN, Y. Cognitive reserve. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 10, p. 2015-2028, 2009.

STERN, Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's Disease. **Lancet Neurol**, v. 11, p. 1006-1012, 2012.

TAKAKUSAKI, K. Neurophysiology of Gait: From the Spinal Cord to the Frontal Lobe. **Mov Disord**, v. 28, n. 11, p. 1483-1491, 2013.

TANAKA, K.; QUADROS JR, A.C.; SANTOS, R.F.; STELLA, F.; GOBBI, L.T.B.; GOBBI, S. Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. **Brain Cogn**, v. 69, p. 435-441, 2009.

TAYLOR, J.P.; ROWAN, E.N.; LETT, D.; O'BRIEN, J.T.; MCKEITH, I.G.; BURN, D.J. Poor Attentional Function Predicts Cognitive Decline in Patients with Non-demented Parkinson's Disease Independent of Motor Phenotype. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 79, p. 1318-1323, 2008.

TOMBU, M.; JOLICOEUR, P. A central capacity sharing model of dual-task performance. **J Exp Psychol**, v. 29, n. 1, p. 3-18, 2003.

TOMLINSON, C.L.; PATEL, S.; MEEK, C.; HERD, C.; CLARKE, C.E.; STOWE, R.; SHAH, L.; SACKLEY, C.; DEANE, K.H.O.; WHEATLEY, K.; IVES, N. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, 345, 2012, doi: [10.1136/bmj.e5004](https://doi.org/10.1136/bmj.e5004).

VAUGOYEAU, M.; HAKAM, H.; AZULAY, J.P. Proprioceptive impairment and postural orientation control in Parkinson's Disease. **Hum Mov Sci**, v. 30, n. 2, p. 405-414, 2011.

VERGHESE, J.; WANG, C.; LIPTON, R.B.; HOLTZER, R.; XUE, X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 78, p. 929-935, 2007.

WEINTRAUB, D.; MOBERG, P.J.; CULBERTSON, W.C.; DUDA, J.E.; KATZ, I.R.; STERN, M.B. Dimensions of executive function in Parkinson's disease. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 20, p. 140-144, 2005.

WEISS, A.; SHARIFI, S.; PLOTNIK, M.; VAN VUGT, J.P.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J.M.; Toward automated, at-home assessment of mobility among patients with Parkinson's disease, using a body-worn accelerometer. **Neurorehabil Neural Repair**, v. 25, p. 810-818, 2011.

WICHMANN, T.; DOSTROVSKY, J.O. Pathological Basal Ganglia Activity in Movement Disorders. **Neuroscience**, v. 198, p. 232-244, 2011.

WICHMANN, T.; DELONG, M.R.; GURIDI, J.; OBESO, J.A. Milestones in Research of the Pathophysiology of Parkinson's Disease. **Mov Disord**, v. 26, n. 6, p. 1032-1041, 2011.

WILD, L.B.; LIMA, D.B.; BALARDIN, J.B.; RIZZI, L.; GIACOBBO, B.L.; OLIVEIRA, H.B.; ARGIMON, I.I.L.; PEYRÉ-TARTARUGA, L.A.; RIEDER, C.R.M.; BROMBERG, E. Characterization of cognitive and motor performance during dual-tasking in healthy older adults and patients with Parkinson's Disease. **J Neurol**, v. 260, p. 580-589, 2013.

WILLIAMS-GREY, C.H.; FOLTYNIE, T.; BRAYNE, C.E.; ROBBINS, T.W.; BARKER, R.A. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's Disease cohort. **Brain**, 130, p. 1787-1798, 2007.

WOOD, B.H.; BILCLOUGH, J.A.; BOWRON, A., et al. Incidence and prediction off falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 72, p. 721-725, 2002.

WRIGHT, W.G.; GURFINKEL, V.S.; NUTT, J.; HORAK, F.B.; CORDO, P.J. Axial hypertonicity in Parkinson's Disease: direct measurements of trunk and hip torque. **Exp Neurol**, v. 208, p. 38-46, 2007.

WRISLEY, D.M.; KUMAR, N.A. Functional Gait Assessment: Concurrent, Discriminative, and Predictive Validity in Community-Dwelling Older Adults. **Phys Ther**, v. 90, n. 5, p. 761-773, 2010.

WU, T.; HALLETT, M. The influence of normal human ageing on automatic movements. **J Physiol**, v. 552, n. 2, p. 605-615, 2005.

WU, T.; HALLETT, M. Neural Correlates of dual-task performance in patients with Parkinson's Disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 79, p. 760-766, 2008.

YARNALL, A.; ROCHESTER, L.; BURN, D.J. The interplay of Cholinergic Function, Attention, and Falls in Parkinson's Disease. **Mov Disord**, v. 26, n. 14, p. 2496-2503, 2011.

YOGEV, G.; GILADI, N.; PERETZ, C.; SPRINGER, S.; SIMON, E.S.; HAUSDORFF, J.M. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: Which aspects of gait are attention demanding? **European Journal of Neuroscience**, v. 22, p. 1248-1256, 2005.

YOGEV, G.; PLOTNIK, M.; PERETZ, C.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J.M. Gait asymmetry in patients with Parkinson's Disease and elderly fallers: when does the bilateral coordination of gait require attention? **Exp Brain Res**, v. 177, n. 03, p. 336-346, 2007.

YOGEV-SELIGMANN, G.; ROTEM-GALILI, Y.; DICKSTEIN, R.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J.M. Effects of explicit prioritization on dual tasking walking in patients with Parkinson's Disease. **Gait Posture**, v. 35, p. 641-646, 2012b.

YOGEV-SELIGMANN, G.; GILADI, N.; BROZGOL, M.; HAUSDORFF, J.M. A Training Program to Improve Gait While Dual Tasking in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 93, 2012a.

YOGEV-SELIGMANN, G.; HAUSDORFF, J.M.; GILADI, N. The Role of Executive Function and Attention in Gait. **Mov Disord**, v. 23, n. 03, p. 329-342, 2008.

ZGALJARDIC, D.J.; BOROD, J.C.; FOLDI, N.S.; MATTIS, P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's Disease: relationship to frontostriatal circuitry. **Cogn Behav Neurol**, v. 16, p. 193-210, 2003.

ZINKE, K.; ZEINTL, M.; ESCHEN, A.; HERZOG, C.; KLIEGEL, M. Potentials and Limits of Plasticity Induced by Working Memory Training in Old-Old Age. **Gerontology**, v. 58, p. 79-87, 2012.

¹ De acordo com Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR 6023)

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:.....TELEFONE: DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “TREINO DE MARCHA COM DEMANDAS MOTORAS E COGNITIVAS INTEGRADAS EM UM CONTEXTO FUNCIONAL EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON”

2. PESQUISADOR : MARIA ELISA PIMENTEL PIEMONTE / CYNTHIA BEDESCHI

CARGO/FUNÇÃO: PROFESSORA DO CURSO DE FISIOTERAPIA DA USP / FISIOTERAPEUTA E DOUTORANDA EM NEUROCIÊNCIAS E COMPORTAMENTO

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 46.056-F

UNIDADE DO HCFMUSP: - DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X ☐ RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 ANOS

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP

1 – Desenho do estudo e objetivo(s): “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa COMPARAR A EFICIÊNCIA DE DOIS TREINOS DE MARCHA, QUE SE DIFERENCIAM POR UM DELES SER ASSOCIADO CONJUNTAMENTE TAMBÉM A OUTRAS TAREFAS QUE EXIGEM MEMÓRIA E CONCENTRAÇÃO, EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON. ESTAMOS PESQUISANDO COMO APRIMORAR O TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO DESTES PACIENTES, MELHORANDO A FORMA DE CAMINHAR, A REALIZAÇÃO DAS TAREFAS DO DIA A DIA, E A CAPACIDADE DE MEMÓRIA, CONCENTRAÇÃO E ATENÇÃO”. É UM TRABALHO INÉDITO NO PAÍS.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: OS DOIS TREINOS DE FISIOTERAPIA SÃO DIVIDIDOS EM EXERCÍCIOS GLOBAIS DE ALONGAMENTO E FORTALECIMENTO, E EM SEQUÊNCIA UM TREINO DE MARCHA, QUE PODE OU NÃO SER ASSOCIADO À TAREFAS QUE ESTIMULARÃO A SUA CAPACIDADE DE PENSAR E DE REALIZAR MOVIMENTOS. O SENHOR (A) PARTICIPARÁ DE UM SORTEIO QUE DITARÁ QUAL DOS DOIS TREINOS O SENHOR (A) IRÁ REALIZAR. UMA BATERIA DE EXAMES E AVALIAÇÕES SERÃO FEITAS, E O TREINAMENTO SERÁ CONSTITUÍDO DE 10 SESSÕES, DIVIDIDAS EM DUAS VEZES POR SEMANA, POR CINCO SEMANAS.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – JÁ DESCRITO ACIMA.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3 – ESTE TREINAMENTO NÃO CAUSA NENHUM DESCONFORTO E NÃO EXISTEM RISCOS ESPERADOS EM SUA REALIZAÇÃO, É UMA ABORDAGEM SEGURA.

5 – Benefícios para o participante O SENHOR POSSIVELMENTE SERÁ BENEFICIADO, INDEPENDENTE DO TREINO, COM UMA MELHORA DE SUA CAMINHADA (MAIOR RAPIDEZ, MAIOR AGILIDADE), AO REALIZAR TAREFAS DO DIA-A-DIA E POSSIVELMENTE, VERIFICAREMOS OS EFEITOS BENÉFICOS ESPERADOS TAMBÉM EM FUNÇÕES COMO DE MEMÓRIA E AGILIDADE MENTAL CASO O SENHOR (A) REALIZE O TREINO DE MARCHA ASSOCIADO ÀS OUTRAS TAREFAS.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar – NÃO SE APLICA.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é Prof. Dra. Maria Elisa Pimentel Piemonte e sua aluna de doutorado Fisioterapeuta Cynthia Bedeschi, que podem ser encontradas no endereço: Rua Cipotânea, 51, Cidade Universitária, São Paulo, Telefone(s) (11) 3091-7451 e (11) 98445-1535. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA - FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, Av. Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César - São Paulo – SP. CEP: 01246-903, Fone/Fax: 55+11+3061-8004, E-mail: cep.fm@usp.br.

8 – É garantida ao senhor (a) a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgados a identificação de qualquer paciente.

10 – O senhor (a) tem o direito de ser mantido (a) atualizado (a) sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – O pesquisador se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

13 – Poderão ser utilizadas filmagens ou fotos dos pacientes para fins científicos e didáticos.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “TREINO DE MARCHA COM DEMANDAS MOTORAS E COGNITIVAS INTEGRADAS EM UM CONTEXTO FUNCIONAL EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON”.

Eu discuti com a Fisioterapeuta Cynthia Bedeschi em nome da Profa Dra Maria Elisa Pimentel Piemonte sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a outros tratamentos dentro da Instituição quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Ademais, autorizo a utilização de minha imagem em filmes ou fotos, para fins científicos e didáticos.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

ANEXO A – ESCALA UNIFICADA PARA AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON (UPDRS)

I) ESTADO MENTAL / COMPORTAMENTO / ESTADO EMOCIONAL

1) Comprometimento intelectual

0 = Nenhum

1 = Mínimo. Esquecimento consistente com lembrança parcial de eventos, sem outras dificuldades.

2 = Moderado. Perda moderada da memória, com desorientação. Dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Mínimo, mas definitivo, comprometimento das atividades em casa, com necessidade de ajuda ocasional.

3 = Grave. Perda grave da memória com desorientação temporal e, frequentemente, de lugar. Grande dificuldade para resolver problemas.

4 = Grave. Perda grave da memória com orientação preservada apenas para sua pessoa. Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas. Necessita de muita ajuda para cuidados pessoais. Não pode ficar sozinho em nenhuma situação.

2) Desordem do pensamento (devido a demência ou intoxicação por drogas)

0 = Nenhum

1 = Sonhos vívidos

2 = Alucinações 'benignas' com julgamento (*insight*) mantido.

3 = Ocasionais a frequentes alucinações, sem julgamento, podendo interferir com atividades diárias.

4 = Alucinações frequentes ou psicose evidente. Incapaz de cuidar-se.

3) Depressão

0 = Ausente

1 = Períodos de tristeza ou culpa acima do normal. Nunca permanece por dias ou semanas.

2 = Depressão permanente (uma semana ou mais).

3 = Depressão permanente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, desinteresse).

4 = Depressão permanente com sintomas vegetativos. Pensamentos ou tentativa de suicídio.

4) Motivação / Iniciativa

0 = Normal

1 = Mais passivo. Menos interessado que o habitual.

2 = Perda da iniciativa ou desinteresse por atividades fora da rotina.

3 = Perda da iniciativa ou interesse por atividades fora do dia-a-dia.

4 = Retraído. Perda completa de motivação.

II) ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

5) Fala

0 = Normal

1 = Comprometimento superficial. Nenhuma dificuldade em ser entendido.

2 = Comprometimento moderado. Solicitado a repetir frases, às vezes.

3 = Comprometimento grave. Solicitado frequentemente a repetir frases.

4 = Incompreensível a maior parte do tempo.

6) Salivação

0 = Normal

1 = Excesso mínimo de saliva, mas perceptível. Pode babar à noite.

2 = Excesso moderado de saliva. Pode apresentar alguma baba (*drooling*).

3 = Excesso acentuado de saliva. Baba frequentemente.

4 = Baba continuamente. Precisa de lenço constantemente.

7) Deglutição

0 = Normal

1 = Engasgos raros.

2 = Engasgos ocasionais.

3 = Deglute apenas alimentos moles.

4 = Necessita de sonda nasogástrica ou gastrostomia.

8) Escrita

0 = Normal

1 = Um pouco lenta ou pequena.

2 = Menor e mais lenta, mas as palavras são legíveis.

3 = Gravemente comprometida. Nem todas as palavras são legíveis.

4 = A maioria das palavras não são legíveis.

9) Cortando alimentos ou manipulando

0 = Normal

1 = Lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.

2 = Capaz de cortar todos os alimentos, embora desajeitado e lento. Pode precisar de ajuda.

3 = Alimento cortado por outros, ainda pode alimentar-se, embora lentamente.

4 = Precisa ser alimentado por outros.

10) Vestir

0 = Normal

1 = Lento, mas não precisa de ajuda.

2 = Necessita de ajuda para abotoar-se e para colocar os braços em mangas de camisa.

3 = Necessita de bastante ajuda, mas consegue fazer algumas coisas sozinho.

4 = Não consegue vestir-se (nenhuma peça) sem ajuda.

11) Higiene

0 = Normal

1 = Lento, mas não precisa de ajuda.

2 = Precisa de ajuda no chuveiro ou banheira; ou muito lento nos cuidados de higiene.

3 = Necessita de assistência para se lavar, escovar os dentes, pentear-se, ir ao banheiro.

4 = Sonda vesical ou outra ajuda mecânica.

12) Girar no leito e colocar roupas de cama

0 = Normal

1 = Lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.

2 = Pode girar sozinho na cama ou colocar lençóis, mas com grande dificuldade.

3 = Pode iniciar, mas não consegue rolar na cama ou colocar lençóis.

4 = Não consegue fazer nada.

13) Quedas

0 = Nenhuma

1 = Quedas raras.

2 = Cai ocasionalmente, menos de uma vez por dia.

3 = Cai, em média, uma vez por dia.

4 = Cai mais de uma vez por dia.

14) Freezing quando anda

0 = Nenhum

1 = Raro *freezing* quando anda. Pode ter hesitação no início da marcha.

2 = *Freezing* ocasional, enquanto anda.

3 = *Freezing* frequente; pode cair devido ao *freezing*.

4 = Quedas frequentes devido ao *freezing*.

15) Marcha

0 = Normal

1 = Pequena dificuldade. Pode não balançar os braços ou tende a arrastar as pernas.

2 = Dificuldade moderada, mas necessita de pouca ajuda ou nenhuma.

3 = Dificuldade grave de marcha, necessita de assistência.

4 = Não consegue andar, mesmo com ajuda.

16) Tremor

0 = Ausente

1 = Presente, mas infrequente.

- 2 = Moderado, mas incomoda o paciente.
- 3 = Grave, interfere com muitas atividades.
- 4 = Marcante. Interfere na maioria das atividades.

17) Queixas sensitivas relacionadas ao Parkinsonismo

- 0 = Nenhuma
- 1 = Dormência e formigamento ocasional; alguma dor.
- 2 = Dormência, formigamento e dor frequente, mas suportável.
- 3 = Sensações dolorosas frequentes.
- 4 = Dor insuportável.

III) EXAME MOTOR

18) Fala

- 0 = Normal
- 1 = Perda discreta da expressão, do volume ou da dicção.
- 2 = Comprometimento moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível.
- 3 = Comprometimento grave, difícil de ser entendido.
- 4 = Incompreensível.

19) Expressão facial

- 0 = Normal
- 1 = Hipomimia mínima.
- 2 = Diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial.
- 3 = Hipomimia moderada, lábio caídos/afastados por algum tempo.
- 4 = Fácies em máscara ou fixa, com perda grave ou total da expressão facial. Lábios afastados ¼ de polegada ou mais.

20) Tremor de repouso

0 = Ausente

1 = Presente, mas infrequente ou leve.

2 = Persistente, mas de pequena amplitude. Ou moderado em amplitude, mas presente de maneira intermitente.

3 = Moderado em amplitude mas presente a maior parte do tempo

4 = Com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

21) Tremor postural ou de ação das mãos

0 = Ausente

1 = Leve, presente com a ação.

2 = Moderado em amplitude, presente com a ação.

3 = Moderado em amplitude tanto na ação como mantendo uma postura.

4 = Grande amplitude, interferindo com a alimentação.

22) Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, paciente sentado e relaxado).

0 = Ausente

1 = Pequena ou detectável somente quando ativado por movimento em espelhos outros.

2 = Leve e moderado.

3 = Marcante, mas pode realizar movimento completo da articulação.

4 = Grave, e o movimento completo da articulação se consegue com grande dificuldade.

23) Bater dedos continuamente – *finger taps* (paciente bate o polegar no dedo indicador em sequencias rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez).

0 = Normal

1 = Leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2 = Comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento.

3 = Comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento, ou paradas durante o movimento que está realizando.

4 = Realiza o teste com grande dificuldade quase não conseguindo.

24) Movimentos das mãos (paciente abre e fecha as mãos em rápidos movimentos sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez).

0 = Normal

1 = Lentidão leve e/ou redução em amplitude.

2 = Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento.

3 = Comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento, ou paradas durante o movimento que está realizando.

4 = Realiza o teste com grande dificuldade quase não conseguindo.

25) Movimentos rápidos alternados das mãos (movimentos de pronação e supinação das mãos, verticalmente ou horizontalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente).

0 = Normal

1 = Lentidão leve e/ou redução em amplitude.

2 = Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento.

3 = Comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento, ou paradas durante o movimento que está realizando.

4 = Realiza o teste com grande dificuldade quase não conseguindo.

26) Agilidade da perna (paciente bate com o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna; a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas).

0 = Normal

1 = Lentidão leve e/ou redução em amplitude.

2 = Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento.

3 = Comprometimento grave. Hesitação frequente em iniciar o movimento, ou paradas frequentes durante o movimento.

4 = Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

27) Levantar de uma cadeira (paciente tenta levantar-se de uma cadeira de espaldão reto, de madeira ou ferro, com os braços cruzados em frente ao peito).

0 = Normal

1 = Lento; ou pode precisar de mais de uma tentativa.

2 = Levanta-se apoiando os braços na cadeira.

3 = Tende a cair para trás, e pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue se levantar.

4 = Incapaz de levantar-se sem ajuda.

28) Postura

0 = Normal em posição ereta.

1 = Não bem ereto, levemente curvado para frente (*stooped*); pode ser normal para pessoas mais velhas.

2 = Moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.

3 = Acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.

4 = Bem fletido com anormalidade acentuada na postura.

29) Marcha

0 = Normal

1 = Anda lentamente; pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.

2 = Anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma; pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.

3 = Comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.

4 = Não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

30) Estabilidade postural (respostas a deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés um pouco separados; o paciente deve ser informado a respeito do teste).

0 = Normal

1 = Retropulsão, mas se recupera sem ajuda.

2 = Ausência de resposta postural; cairia se não fosse ajudado pelo examinador.

3 = Muito instável; a perder o equilíbrio espontaneamente.

4 = Incapaz de ficar ereto sem ajuda.

31) Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinando hesitação, diminuição do balançar dos braços, pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral).

0 = Nenhum

1 = Lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.

2 = Movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.

3 = Lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

4 = Lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

IV) COMPLICAÇÕES DA TERAPIA (NA SEMANA QUE PASSOU)

A – DISCINESIAS

32) Duração. Que percentual do dia acordado apresenta discinesias?

0 = Nenhum

1 = 25% do dia.

2 = 26-50% do dia.

3 = 51-75% do dia.

4 = 76-100% do dia.

33) Incapacidade. Quão incapaz é a discinesia? (informação da história; pode ser modificada durante o exame)

0 = Não incapacitante.

1 = Incapacidade leve.

2 = Incapacidade moderada.

3 = Incapacidade grave.

4 = Completamente incapaz.

34) Discinesias dolorosas. Quão dolorosas são as discinesias?

0 = Discinesias não dolorosas.

1 = Leve.

2 = Moderada.

3 = Grave.

4 = Extrema.

35) Presença de distonia do amanhecer (informação da história).

0 = Não.

1 = Sim.

B – FLUTUAÇÕES CLÍNICAS

36) Algum período *off* previsível em relação ao tempo após uma dose do medicamento?

0 = Não.

1 = Sim.

37) Algum período *off* imprevisível em relação ao tempo após uma dose do medicamento?

0 = Não.

1 = Sim.

38) Algum período *off* se instala subitamente? Em poucos segundos?

0 = Não.

1 = Sim.

39) Qual o percentual de tempo acordado, em um dia, o paciente está em *off*, em média?

0 = Nenhum.

1 = 1-25% do dia.

2 = 26-50% do dia.

3 = 51-75% do dia.

4 = 76-100% do dia.

C – OUTRAS COMPLICAÇÕES

40) O paciente apresenta anorexia, náusea ou vômito?

0 = Não.

1 = Sim.

41) O paciente apresenta algum distúrbio do sono? Insônia ou hipersonolência?

0 = Não.

1 = Sim.

42) O paciente apresenta hipotensão ortostática sintomática?

0 = Não.

1 = Sim.

ANEXO B – DYNAMIC GAIT INDEX (DGI)

1- Marcha em superfície plana

Instruções: Ande em sua velocidade normal, daqui até a próxima marca (6 metros).

Classificação: Marque a menor categoria que se aplica.

(3) Normal: Anda 6 metros, sem dispositivos de auxílio, em boa velocidade, sem evidência de desequilíbrio, marcha em padrão normal.

(2) Comprometimento leve: Anda 6 metros, velocidade lenta, marcha com mínimos desvios, ou utiliza dispositivos de auxílio à marcha.

(1) Comprometimento moderado: Anda 6 metros, velocidade lenta, marcha em padrão anormal, evidência de desequilíbrio.

(0) Comprometimento grave: Não conseguem andar 6 metros sem auxílio, grandes desvios da marcha ou desequilíbrio.

2. Mudança de velocidade da marcha

Instruções: Comece andando no seu passo normal (1,5 metros), quando eu falar “rápido”, ande o mais rápido que você puder (1,5 metros). Quando eu falar “devagar”, ande o mais devagar que você puder (1,5 metros). Classificação: Marque a menor categoria que se aplica.

(3) Normal: É capaz de alterar a velocidade da marcha sem perda de equilíbrio ou desvios. Mostra diferença significativa na marcha entre as velocidades normal, rápido e devagar.

(2) Comprometimento leve: É capaz de mudar de velocidade mas apresenta discretos desvios da marcha, ou não tem desvios mas não consegue mudar significativamente a velocidade da marcha, ou utiliza um dispositivo de auxílio à marcha.

(1) Comprometimento moderado: Só realiza pequenos ajustes na velocidade da marcha, ou consegue mudar a velocidade com importantes desvios na marcha, ou muda de velocidade e perde o equilíbrio, mas consegue recuperá-lo e continuar andando.

(0) Comprometimento grave: Não consegue mudar de velocidade, ou perde o equilíbrio e procura apoio na parede, ou necessita ser amparado.

3. Marcha com movimentos horizontais (rotação) da cabeça

Instruções: Comece andando no seu passo normal. Quando eu disser “olhe para a direita”, vire a cabeça para o lado direito e continue andando para frente até que eu diga “olhe para a esquerda”, então vire a cabeça para o lado esquerdo e continue andando. Quando eu disser “olhe para frente”, continue andando e volte a olhar para frente. Classificação: Marque a menor categoria que se aplica.

(3) Normal: Realiza as rotações da cabeça suavemente, sem alteração da marcha.

(2) Comprometimento leve: Realiza as rotações da cabeça suavemente, com leve alteração da velocidade da marcha, ou seja, com mínima alteração da progressão da marcha, ou utiliza dispositivo de auxílio à marcha.

(1) Comprometimento moderado: Realiza as rotações da cabeça com moderada alteração da velocidade da marcha, diminui a velocidade, ou cambaleia mas se recupera e consegue continuar a andar.

(0) Comprometimento grave: Realiza a tarefa com grave distúrbio da marcha, ou seja, cambaleando para fora do trajeto (cerca de 38cm), perde o equilíbrio, pára, procura apoio na parede, ou precisa ser amparado.

4. Marcha com movimentos verticais (rotação) da cabeça

Instruções: Comece andando no seu passo normal. Quando eu disser “olhe para cima”, levante a cabeça e olhe para cima. Continue andando para frente até que eu diga “olhe para baixo” então incline a cabeça para baixo e continue andando. Quando eu disser “olhe para frente”, continue andando e volte a olhar para frente.

Classificação: Marque a menor categoria que se aplica.

(3) Normal: Realiza as rotações da cabeça sem alteração da marcha.

(2) Comprometimento leve: Realiza a tarefa com leve alteração da velocidade da marcha, ou seja, com mínima alteração da progressão da marcha, ou utiliza dispositivo de auxílio à marcha.

(1) Comprometimento moderado: Realiza a tarefa com moderada alteração da velocidade da marcha, diminui a velocidade, ou cambaleia mas se recupera e consegue continuar a andar.

(0) Comprometimento grave: Realiza a tarefa com grave distúrbio da marcha, ou seja, cambaleando para fora do trajeto (cerca de 38cm), perde o equilíbrio, pára, procura apoio na parede, ou precisa ser amparado.

5. Marcha e giro sobre o próprio eixo corporal (pivô)

Instruções: Comece andando no seu passo normal. Quando eu disser “vire-se e pare”, vire-se o mais rápido que puder para a direção oposta e permaneça parado de frente para (este ponto) seu ponto de partida”. Classificação: Marque a menor categoria que se aplica.

(3) Normal: Gira o corpo com segurança em até 3 segundos e pára rapidamente sem perder o equilíbrio.

(2) Comprometimento leve: Gira o corpo com segurança em um tempo maior que 3 segundos e pára sem perder o equilíbrio.

(1) Comprometimento moderado: Gira lentamente, precisa dar vários passos pequenos até recuperar o equilíbrio após girar o corpo e parar, ou precisa de dicas verbais.

(0) Comprometimento grave: Não consegue girar o corpo com segurança, perde o equilíbrio, precisa de ajuda para virar-se e parar.

6. Passar por cima de obstáculo

Instruções: Comece andando em sua velocidade normal. Quando chegar à caixa de sapatos, passe por cima dela, não a contorne, e continue andando. Classificação: Marque a menor pontuação que se aplica.

(3) Normal: É capaz de passar por cima da caixa sem alterar a velocidade da marcha, não há evidência de desequilíbrio.

(2) Comprometimento leve: É capaz de passar por cima da caixa, mas precisa diminuir a velocidade da marcha e ajustar os passos para conseguir ultrapassar a caixa com segurança.

(1) Comprometimento moderado: É capaz de passar por cima da caixa, mas precisa parar e depois transpor o obstáculo. Pode precisar de dicas verbais.

(0) Comprometimento grave: Não consegue realizar a tarefa sem ajuda.

7. Contornar obstáculos

Instruções: Comece andando na sua velocidade normal e contorne os cones. Quando chegar no primeiro cone (cerca de 1,8 metros), contorne-o pela direita, continue andando e passe pelo meio deles, ao chegar no segundo cone (cerca de 1.8 m depois do primeiro), contorne-o pela esquerda. Classificação: Marque a menor categoria que se aplica.

(3) Normal: É capaz de contornar os cones com segurança, sem alteração da velocidade da marcha. Não há evidência de desequilíbrio.

(2) Comprometimento leve: É capaz de contornar ambos os cones, mas precisa diminuir o ritmo da marcha e ajustar os passos para não bater nos cones.

(1) Comprometimento moderado: É capaz de contornar os cones sem bater neles, mas precisa diminuir significativamente a velocidade da marcha para realizar a tarefa, ou precisa de dicas verbais.

(0) Comprometimento grave: É incapaz de contornar os cones; bate em um deles ou em ambos, ou precisa ser amparado.

8. Subir e descer degraus

Instruções: Suba estas escadas como você faria em sua casa (ou seja, usando o corrimão, se necessário). Quando chegar ao topo, vire-se e desça. Classificação: Marque a menor categoria que se aplica

(3) Normal: Alterna os pés, não usa o corrimão.

(2) Comprometimento leve: Alterna os pés, mas precisa usar o corrimão.

(1) Comprometimento moderado: Coloca os dois pés em cada degrau; precisa usar o corrimão.

(0) Comprometimento grave: Não consegue realizar a tarefa com segurança.

ANEXO C – MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos	
				☐ Contorno ☐ Números ☐ Ponteiros		___/5	
NOMEAÇÃO							
						___/3	
MEMÓRIA Leia a lista de palavras, o sujeito de repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		Rosto 1ª tentativa 2ª tentativa	Veludo 1ª tentativa 2ª tentativa	Igreja 1ª tentativa 2ª tentativa	Margarida 1ª tentativa 2ª tentativa	Vermelho 1ª tentativa 2ª tentativa	Sem Pontuação
ATENÇÃO Leia a sequência de números (1 número por segundo).		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2		[] 2 1 8 5 4 [] 7 4 2		___/2	
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B		[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B		___/1	
Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 corretas 0 ponto		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		___/3	
LINGUAGEM Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. []		[]		___/2	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)		[] _____ (N ≥ 11 palavras)		[] _____ (N ≥ 11 palavras)		___/1	
ABSTRAÇÃO Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua		[] trem - bicicleta [] relógio - régua		[]		___/2	
EVOCAÇÃO TARDIA Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto []	Veludo []	Igreja []	Margarida []	Vermelho []	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
OPCIONAL Pista de categoria Pista de múltipla escolha		[]	[]	[]	[]	[]	[]
ORIENTAÇÃO [] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade		___/6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)		TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade		Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade		___/30	

ANEXO D – RESULTADOS UPDRS TOTAL

Figura 11 - Médias das pontuações e respectivas barras do intervalo de confiança de 95% do nível de progressão da doença por meio da pontuação da UPDRS antes do treinamento (AT), depois do treinamento (DT) e após 60 dias do final do treinamento (RET), apresentadas pelos grupos experimental (GE) e controle (GC).