

MATHEUS SILVA D'ALENCAR

**Associação entre a aprendizagem implícita e as deficiências de automaticidade na  
marcha em pessoas com doença de Parkinson**

SÃO PAULO  
2022

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

MATHEUS SILVA D'ALENCAR

**Associação entre a aprendizagem implícita e as deficiências de automaticidade na  
marcha em pessoas com doença de Parkinson**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo, para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa: CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO  
Área de Concentração: CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO  
Orientadora: PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. MARIA ELISA PIMENTEL  
PIEMONTE

São Paulo  
2022

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  
Serviço de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

D'Alencar, Matheus Silva  
Associação entre a aprendizagem implícita e as  
deficiências de automaticidade na marcha em pessoas  
com doença de Parkinson / Matheus Silva D'Alencar. --  
São Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências da Reabilitação.  
Orientadora: Maria Elisa Pimentel Piemonte.

Descritores: 1. Doença de Parkinson 2. Marcha  
3. Análise da marcha 4. Automaticidade 5. Testes de  
memória e aprendizagem 6. Tecnologias em saúde

USP/FM/DBD-394/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: D'ALENCAR, Matheus Silva

Título: Associação entre a aprendizagem implícita e as deficiências de automaticidade na marcha em pessoas com doença de Parkinson

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Este estudo é dedicado às pessoas com doença de Parkinson e aos seus familiares que tão bem contribuíram para o desenvolvimento desse projeto, cada um com seus ensinamentos, suas particularidades e suas vivências, e em quem busco me espelhar sob a ótica da resiliência e da fé em dias melhores.

## AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), Código de Financiamento 001.

A construção deste estudo foi árdua, difícil, cheia de barreiras, mas que, com a colaboração de pessoas especiais aqui elencadas, seu desenvolvimento e finalização foram possíveis.

Primeiramente, agradeço a Deus, pela força que me deu, por me guiar em todos os caminhos e por me iluminar diante de todas as dificuldades.

Um agradecimento eterno à querida Professora Doutora Maria Elisa Pimentel Piemonte, uma pessoa dinâmica, inquieta (no sentido positivo) e sempre ativa, à quem tive a honra de ser orientado durante todo o período do doutorado, quem me incentivou a vencer importantes desafios acadêmicos e profissionais, e quem soube transmitir, em todos os momentos, o verdadeiro sentido da pesquisa. Meu MUITO OBRIGADO, Professora.

Um agradecimento especialíssimo à todos (e realmente todos) da Associação Brasil Parkinson, em nome das queridas colegas fisioterapeutas, Dra. Érica Tardelli e Dra. Erika Okamoto, quem abriram gentilmente as portas da instituição para que todo esse processo fosse iniciado, desenvolvido e concluído. Minha eterna e sincera gratidão.

Agradeço aos professores do programa, que com seus ensinamentos, puderam proporcionar mais conhecimento a um aluno em busca disso. meu MUITO OBRIGADO.

À secretaria do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade de São Paulo, em nome das queridas Ana Dantas, Ana Sequeira e Audrey, pela colaboração constante, meu MUITO OBRIGADO.

Ao NeuroMat/USP, em nome dos Professores Doutores Antônio Carlos Roque, Jefferson Antônio Galves, Marco Dimas Gubitoso (*in memorian*), André Frazão Helene e Rafael Bassi Stern, pela contribuição e discussões acerca do desenvolvimento da pesquisa e do uso de um dos recursos utilizados, meu MUITO OBRIGADO.

Ao Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia, em nome do Professor Doutor José Garcia Vivas Miranda, por tão bem colaborar nas explanações e no manuseio de um dos recursos utilizados durante a coleta de dados, meu MUITO OBRIGADO.

Aos queridos colegas de coleta de dados (Andressa, Cynthia, Gabriel, José Lucas, Pâmela, Yanina), que tão bem cumpriram seus papéis colaborando com a construção desse processo, meu MUITO OBRIGADO.

Aos queridos fisioneuroamigos da ABRAFIN (Associação Brasileira de Fisioterapia Neurofuncional), sempre presentes e disponíveis, e com quem muito obtive conhecimentos e compartilhamentos de ideias acerca da Neurociência e da Neurofuncionalidade, meu MUITO OBRIGADO, meus amigos.

I thank the wonderful team at Spaulding Rehabilitation Hospital (Harvard Medical School), on behalf of Professor Paolo Bonato, who warmly welcomed me and made available a chair in their laboratory to share knowledge for six months, my VERY THANKS to each of you.

Aos meus sogros, que "aceitaram" minha esposa de volta durante o período em que estive residindo em São Paulo, e por toda a força que deram e sempre têm dado, meu MUITO OBRIGADO a vocês.

Ao meu pai, sempre presente do seu jeitinho em meus pensamentos, meu MUITO OBRIGADO, pai.

À Nilza, companheira de todas as horas, meu MUITO OBRIGADO, "nêga".

À minha querida e amada irmã Fernanda, pelo companheirismo eterno, pelas palavras encorajadoras e pela presença constante, meu MUITO OBRIGADO, irmã.

À minha linda e esperada filha Lavínia, por me ensinar um sentido singular da palavra Amor, e por ser a simplicidade e a sinceridade em pessoa, um eterno agradecimento, minha princesinha.

À minha esposa Vanessa, por ter abdicado da nossa rotina, por ter compreendido que essa batalha não seria fácil, por me dar forças em todo o período e por ser parte importantíssima dessa construção, meu MUITO OBRIGADO, meu amor.

À minha mãe, minha fonte de inspiração, a quem eu dedico cada vitória alcançada em minha vida e por me conduzir até aqui sendo simplesmente Mãe, meu MUITO OBRIGADO.

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Este relatório está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua elaboração:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. Divisão de Biblioteca e Documentação. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro (coord.); Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro et al., 3. ed. rev. ampl. mod. – São Paulo: SIBi/USP, 2016. 100p.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	
RESUMO	
ABSTRACT	
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>18</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Doença de Parkinson</b>	<b>21</b>
2.1.1 Considerações iniciais e dados epidemiológicos	21
2.1.2 Fisiopatologia e critérios diagnósticos da doença de Parkinson: repercussões para o movimento	22
<b>2.2 A marcha na doença de Parkinson</b>	<b>26</b>
2.2.1 As funções executivas e sua relação com o desempenho da marcha	26
2.2.2 Aprendizagem motora e sua associação com o controle do movimento na doença de Parkinson	28
2.2.3 Marcha e automaticidade na doença de Parkinson: uma relação indissociável	31
2.2.4 Marcha e cognição na doença de Parkinson: um olhar sobre a cinemática do movimento	33
2.2.5 Considerações biomecânicas e fisiopatológicas da marcha: uma compreensão em níveis corticais na doença de Parkinson	37
2.2.6 A dupla tarefa e sua interferência em parâmetros cinemáticos da marcha	38
<b>2.3 Métodos de monitorização da relação marcha x cognição na doença de Parkinson: novas propostas de avaliação</b>	<b>40</b>
<b>2.4 Objetivo</b>	<b>43</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>44</b>
<b>3.1 Tipo de estudo</b>	<b>44</b>
<b>3.2 Local</b>	<b>44</b>
<b>3.3 Casuística</b>	<b>46</b>
3.3.1 Critérios de Elegibilidade	46
3.3.2 Termo de Consentimento	46
<b>3.4 Triagem e etapas da avaliação inicial</b>	<b>47</b>
<b>3.5 Experimento 1</b>	<b>50</b>
3.5.1 Instrumentos de avaliação	50
3.5.2 Procedimentos	50
3.5.3 Análise estatística	55
<b>3.6 Experimento 2</b>	<b>57</b>
3.6.1 Instrumentos de avaliação	57
3.6.2 Procedimentos	58
3.6.3 Análise estatística	65
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>67</b>
<b>4.1 Triagem e randomização</b>	<b>67</b>
<b>4.2 Resultados do Experimento 1</b>	<b>68</b>
<b>4.3 Resultados do Experimento 2</b>	<b>71</b>
4.3.1 Características cinemáticas da marcha de acordo com o software CvMob®	71
4.3.2 IDM sob condições de TS, CR e FV	75
4.3.3 Desempenho da marcha nos testes clínicos e cinemáticos bidimensionais	77
4.3.3.1 Condição de Tarefa Simples	77
4.3.3.2 Condição de Contagem Regressiva	80

4.3.3.3 Condição de Fluência Verbal .....	82
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>84</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>93</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>94</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>110</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>132</b>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Vias dopaminérgicas e o papel da dopamina na recompensa, no comportamento compulsivo e na dependência .....	22
Figura 2: Sintomas clínicos e progressão da doença de Parkinson ao longo do tempo. A seta vermelha indica o momento do diagnóstico .....	25
Figura 3: Ilustração do controle automático e atencional nos comportamentos motores diários .....	28
Figura 4: Fluxo básico de sinais envolvidos no controle postural. Um dano em neurônios dopaminérgicos na SNpc, provenientes dos NB, aumenta a produção inibitória GABAérgica, podendo inibir fortemente os sistemas talamocorticais e estruturas do tronco cerebral .....	35
Figura 5: Auditório utilizado para a realização dos testes de marcha em 10 metros, com demarcações no chão (em vermelho e amarelo) .....	44
Figura 6: Auditório com demarcações no chão (em preto) para a realização dos testes de marcha pelo DGI (Índice da Marcha Dinâmica), informando a distância padronizada de 6,10 metros, além dos testes de marcha registradas para o uso do software CvMob <sup>®</sup> . A pista continha seis metros de comprimento, e sua porção intermediária continha três metros.....	45
Figura 7: Sala anexa, onde era realizado o teste cognitivo (Jogo do Goleiro), contendo uma mesa de apoio para o computador e uma cadeira, que servia de assento aos participantes .....	45
Figura 8: Fluxograma das etapas e dos procedimentos do estudo .....	49
Figura 9: Fluxograma do progresso nas fases do Experimento 1, incluindo registro, randomização da ordem dos testes (teste de marcha/cognição), randomização da ordem do teste cognitivo, avaliação e análise de dados. JG (Jogo do Goleiro); MoCA (Montreal Cognitive Assessment); DGI (Índice da Marcha Dinâmica) .....	51
Figura 10: Teclas utilizadas para controlar os movimentos do goleiro durante as cobranças de pênaltis .....	51
Figura 11: Fase de linha de base motora (aquecimento) do Jogo do Goleiro .....	52
Figura 12: Fase de aprendizagem implícita do Jogo do Goleiro, sem pistas .....	53
Figura 13: Fase de Aprendizagem Implícita do Jogo do Goleiro, com o histórico das oito cobranças anteriores à cobrança da vez .....	54
Figura 14: Fase de Aprendizagem Explícita do Jogo do Goleiro .....	54
Figura 15: Fase de Aprendizagem Explícita do Jogo do Goleiro .....	55
Figura 16: Saco e papéis abertos (A) e fechados (B) utilizados para a randomização dos testes. As imagens abaixo mostram as opções de escolha das condições dos testes para cada um dos testes de marcha (DGI, TUG, 10mWT e CvMob), sendo que cada papel era retirado para selecionar a ordem de condição para o teste .....	58
Figura 17: Meia preta, utilizada pelo participante, e adesivo, que ficava localizado no maléolo lateral do pé esquerdo .....	60
Figura 18: Visão superior do posicionamento da câmera no teste de caminhada de seis metros .....	61

Figura 19: Visão lateral da posição da câmera em relação ao local por onde o participante caminhava .....	62
Figura 20: Visão perpendicular da distância da câmera em relação ao local por onde o participante caminhava .....	62
Figura 21: Visão superior do espaço para a realização do DGI .....	64
Figura 22: Participante realizando a primeira tarefa do DGI, iniciando a marcha a partir de um ponto predeterminado e finalizando 6,10 metros de distância à frente, em linha reta .....	64
Figura 23: Fluxograma do processo de triagem, randomização e realização dos testes ao longo do estudo .....	67
Figura 24: Gráfico mostrando um maior poder preditivo do JG em comparação ao MoCA em termos de sensibilidade e especificidade para os escores do DGI. Curvas ROC para prever o DGI utilizando os classificadores ajustados com variáveis do JG ou com os escore do MoCA .....	70
Figure 25: Teste de pares emparelhados de Wilcoxon para o IDM, demonstrando diferença significativa entre as condições de teste para o grupo HY 1 ( $p < 0,05$ ) .....	76
Figura 26: Teste de pares pareados de Wilcoxon para o IDM, demonstrando diferença significativa entre as condições de teste para o grupo HY 2 ( $p < 0,05$ ) .....	76
Figura 27: Teste de pares pareados de Wilcoxon para o IDM, demonstrando diferença significativa entre as condições de teste para o grupo HY 3 ( $p < 0,05$ ) .....	77
Figura 28: KW-ANOVA, demonstrando diferenças no tempo de execução do Timed Up and Go entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3 .....	78
Figura 29: KW-ANOVA, demonstrando diferenças nos escores do DGI entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3 .....	78
Figura 30: KW-ANOVA, demonstrando diferença no 10mWT entre os grupos 1 e 3 .....	79
Figura 31: KW-ANOVA, demonstrando diferenças nos escores do IDM entre os grupos 1 e 2, 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3 .....	79
Figura 32: KW-ANOVA , demonstrando diferenças no tempo de execução do Timed Up and Go entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3 .....	80
Figura 33: KW-ANOVA, demonstrando diferenças no tempo para realizar o 10mWT entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3 .....	81
Figura 34: KW-ANOVA, demonstrando diferenças nos escores do IDM entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3 .....	81
Figura 35: KW-ANOVA, demonstrando diferenças no tempo para realizar o 10mWT entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3 .....	82
Figura 36: KW-ANOVA, demonstrando diferenças nos escores do IDM entre os grupos 1 e 2 e entre os grupos 1 e 3 .....	83

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados demográficos e de avaliação clínica de pessoas com doença de Parkinson (n = 74) .....	68
Tabela 2: Médias e desvios-padrão entre os pacientes, dos parâmetros estimados para o desempenho no Jogo do Goleiro .....	69
Tabela 3: Correlações policóricas e polisseriais em pares entre variáveis explicativas (variáveis MoCA e JG) e DGI .....	69
Tabela 4: Estimativas dos coeficientes em um modelo de chances proporcional para DGI com base nas variáveis JG .....	69
Tabela 5: Características clínicas e demográficas dos participantes (n=114) .....	72
Tabela 6: Variáveis da marcha durante o teste de caminhada em 6 metros, de acordo com os resultados obtidos pelo software CvMob (n=114) .....	74
Tabela 7: Média e Desvio Padrão (DP) de quatro testes em três condições, por estágios de DP .....	75
Tabela 8: Teste de pares pareados de Wilcoxon para o GPI, demonstrando diferença significativa entre as condições de teste para os três grupos ( $p < 0,05$ ) .....	75

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

2D – Bidimensional  
3D – Tridimensional  
10mWT – Teste de Caminhada de 10 Metros  
ABP – Associação Brasil Parkinson  
AUC – Área sob a Curva  
AVC – Acidente Vascular Cerebral  
AVD – Atividade de Vida Diária  
AVD's – Atividades de Vida Diária  
BESTest – *Balance Evaluation System Test*  
CdA – Coeficiente de Atrito  
CPFDL – Córtex Pré-Frontal Dorsolateral  
CCA – Córtex Cingulado Anterior  
COM – Centro de Massa  
CR – Contagem Regressiva  
CSF – Fluido Cerebroespinal  
DGI – Índice do Andar Dinâmico  
DP – Doença de Parkinson  
DT – Dupla Tarefa  
FE – Fração Executiva  
FES – Escala de Eficácia de Quedas  
FGA – Avaliação Funcional da Marcha  
FoG-Q – Questionário de Congelamento da Marcha  
FPS – Frames por Segundo  
FV – Fluência Verbal  
GDS – Escala de Depressão Geriátrica  
HY – Hoehn & Yahr  
IC – Intervalo de Confiança  
JG – Jogo do Goleiro  
m/s – metros por segundo  
MMII – Membros Inferiores  
MMSS – Membros Superiores  
MoCA – Avaliação Cognitiva de Montreal

NB – Núcleos da Base

Nx – Quantidade de passadas durante o teste de caminhada

Ny – Quantidade de elementos de alcance na direção vertical no teste de caminhada

RmX – Tamanho médio da passada durante o teste de caminhada

RmY – Altura média da levantada do pé durante o teste de caminhada

ROC – Característica de Operação do Receptor

SNC – Sistema Nervoso Central

SNpc – *Pars Compacta* da Substância Negra

TCE – Traumatismo Crânio-Encefálico

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TS – Tarefa Simples

TTRS – Tarefa de Tempo de Reação em Série

TUG – *Timed Up and Go Test*

UPDRS – Escala Unificada de Avaliação na Doença de Parkinson

USP – Universidade de São Paulo

Vel.Máx – Velocidade máxima da marcha durante o teste de caminhada

Vel.Méd – Velocidade média da marcha durante o teste de caminhada

VmX – Velocidade média horizontal considerando apenas as passadas

VmY – Velocidade média vertical considerando apenas as passadas

Vx.Méd – Velocidade horizontal média da marcha durante o teste de caminhada

Vy.Méd – Velocidade vertical média da marcha durante o teste de caminhada

## RESUMO

d'Alencar, MS. *Associação entre a aprendizagem implícita e as deficiências de automaticidade na marcha em pessoas com doença de Parkinson* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**INTRODUÇÃO:** Dentre as atividades motoras investigadas durante a evolução da doença de Parkinson, a marcha é uma das mais prejudicadas, podendo elevar o risco de quedas e reduzir a independência e a qualidade de vida relacionada à saúde. Testes de baixo custo que possam ser utilizados em larga escala para monitorar a evolução do declínio de marcha, particularmente em condições complexas que se assemelham a vida real, podem contribuir para a identificação precoce das alterações, abrindo janelas terapêuticas para intervenções mais precoces e mais eficientes. O objetivo do presente estudo foi investigar a eficácia de dois novos instrumentos de avaliação para identificar a progressão das alterações da marcha em condições complexas em pessoas com doença de Parkinson. **MÉTODOS:** O estudo utilizou dois experimentos distintos, ambos realizados em desenho transversal. O primeiro (Experimento 1) foi conduzido com 74 (setenta e quatro) pessoas com doença de Parkinson, classificadas entre estágios 1 e 3 na escala Hoehn & Yahr, testadas no período ON da medicação dopaminérgica, e submetidas individualmente às avaliações cognitivas, por intermédio do MoCA (Montreal Cognitive Assessment) e de um jogo de computador chamado Jogo do Goleiro (JG), e às avaliações do desempenho da marcha sob condições complexas, por meio do DGI (sigla para Índice do Andar Dinâmico). O JG resultou em nove medidas extraídas via um modelo estatístico, e o poder de predição dessas medidas e dos escores do MoCA, relacionados ao desempenho da marcha e avaliados pelo DGI, foram comparados. O segundo (Experimento 2) foi conduzido com 114 (cento e quatorze) pessoas com doença de Parkinson, classificadas entre estágios 1 e 3 na escala Hoehn & Yahr, testadas no período ON da medicação dopaminérgica, que desempenharam três testes clínicos de avaliação da marcha (TUG, DGI e Teste de Caminhada de 10 metros), e um teste de caminhada em seis metros mediante análise por um software bidimensional de avaliação do movimento, em tarefa simples e em duas condições diferentes de dupla tarefa. Baseado nas variáveis geradas pelo software, um índice de desempenho da marcha foi criado, permitindo uma comparação entre seus resultados com os resultados obtidos pelos testes clínicos. **RESULTADOS:** Os resultados do Experimento 1 mostraram que os modelos preditivos baseados no JG obtiveram um melhor escore de predição (65%) em comparação ao MoCA (56%), para os valores encontrados pelo DGI (com 50% de especificidade). Em relação ao Experimento 2, os testes clínicos da marcha conseguiram diferenciar unicamente o estágio 3 dos demais, como o DGI ( $H = 17,86$ ,  $p = 0,00001$ , HY 1 e 3  $p = 0,00001$ , HY 2 e 3  $p = 0,01$ ), o TUG em TS ( $H = 24,33$ ,  $p = 0,00001$ , HY 1 e 3,  $p = 0,00001$ , HY 2 e 3,  $p = 0,0001$ ), o TUG em CR ( $F = 6,3132$ ,  $p = 0,002531$ , poder = 0,890869, HY 1 e 3,  $p = 0,004861$ , HY 2 e 3,  $p = 0,011328$ ), o 10mWT em TS ( $H = 7,805141$ ,  $p = 0,0202$ , HY 1 e 3,  $p = 0,022915$ ), o 10mWT em CR ( $H = 12,87617$ ,  $p = 0,0016$ , HY 1 e 3,  $p = 0,009007$ , HY 2 e 3,  $p = 0,003486$ ) e o 10mWT em FV ( $H = 16,09656$ ,  $p = 0,0003$ , HY 1 e 3,  $p = 0,000281$ , HY 2 e 3,  $p = 0,016516$ ), enquanto que o índice derivado do software obteve resultados semelhantes durante o teste em CR ( $H = 20,02$ ,  $p = 0,0000$ , HY 1 e 3,  $p = 0,000457$ , HY 2 e 3,  $p = 0,044827$ ) e superiores em TS ( $H = 17,86$ ,  $p = 0,00001$ , HY 1 e 2,  $p = 0,03$ , HY 1 e 3,  $p = 0,00001$ , HY 2 e 3,  $p = 0,02$ ) e em fluência verbal ( $H = 20,01922$ ,  $p = 0,0000$ , HY 1 e 2,  $p = 0,038506$ , HY 1 e 3,  $p = 0,000023$ ). **CONCLUSÃO:** Os dois instrumentos propostos demonstraram ser eficazes para identificar a progressão das alterações da marcha em condições complexas em pessoas com doença de Parkinson, especificamente quando comparados a testes clínicos frequentemente utilizados.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Marcha. Análise da marcha. Automaticidade. Testes de memória e aprendizagem. Tecnologias em saúde.

## ABSTRACT

d'Alencar, MS. *Association between implicit learning and gait automaticity deficiencies in people with Parkinson's disease* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**INTRODUCTION:** Among the motor activities investigated during the evolution of Parkinson's disease, gait is one of the most impaired, which can increase the risk of falls and reduce independence and health-related quality of life. Low-cost tests that can be used on a large scale to monitor the evolution of gait decline, particularly in complex conditions that resemble real life, can contribute to the early identification of changes, opening therapeutic windows for earlier and more efficient interventions. The aim of the present study was to investigate the effectiveness of two new assessment tools to identify the progression of gait alterations in complex conditions in people with Parkinson's disease. **METHODS:** The study used two different experiments, both carried out in a cross-sectional design. The first (Experiment 1) was conducted with 74 (seventy-four) people with Parkinson's disease, classified between stages 1 and 3 on the Hoehn & Yahr scale, tested in the ON period of the dopaminergic medication, and individually submitted to cognitive assessments, through the MoCA (Montreal Cognitive Assessment) and a computer game called Goalkeeper Game (JG), and to the assessments of gait performance under complex conditions, through the DGI (Dynamic Walking Index). The JG resulted in nine measurements extracted via a statistical model, and the predictive power of these measurements and the MoCA scores, related to gait performance and assessed by the DGI, were compared. The second (Experiment 2) was conducted with 114 (one hundred and fourteen) people with Parkinson's disease, classified between stages 1 and 3 on the Hoehn & Yahr scale, tested in the ON period of dopaminergic medication, who performed three clinical tests to assess gait (TUG, DGI and 10-meter walking test), and a six-meter walking test through analysis by a two-dimensional movement assessment software, in a single task and in two different conditions of dual task. Based on the variables generated by the software, a gait performance index was created, allowing a comparison between its results with the results obtained by clinical tests. **RESULTS:** The results of Experiment 1 showed that the predictive models based on the JG had a better prediction score (65%) compared to the MoCA (56%), for the values found by the DGI (with 50% specificity). Regarding Experiment 2, the clinical gait tests were able to differentiate only stage 3 from the others, such as DGI ( $H = 17.86$ ,  $p = 0.00001$ , HY 1 and 3  $p = 0.00001$ , HY 2 and 3  $p = 0.01$ ), the TUG in TS ( $H = 24.33$ ,  $p = 0.00001$ , HY 1 and 3,  $p = 0.00001$ , HY 2 and 3,  $p = 0.0001$ ), the TUG in CR ( $F = 6.3132$ ,  $p = 0.002531$ , power = 0.890869, HY 1 and 3,  $p = 0.004861$ , HY 2 and 3,  $p = 0.011328$ ), the 10mWT in TS ( $H = 7.805141$ ,  $p = 0.0202$ , HY 1 and 3,  $p = 0.022915$ ), the 10mWT in CR ( $H = 12.87617$ ,  $p = 0.0016$ , HY 1 and 3,  $p = 0.009007$ , HY 2 and 3,  $p = 0.003486$ ) and the 10mWT in FV ( $H = 16.09656$ ,  $p = 0.0003$ , HY 1 and 3,  $p = 0.000281$ , HY 2 and 3,  $p = 0.016516$ ), while the software-derived index obtained similar results during the test in CR ( $H = 20.02$ ,  $p = 0.0000$ , HY 1 and 3,  $p = 0.000457$ , HY 2 and 3,  $p = 0.044827$ ) and higher in TS ( $H = 17.86$ ,  $p = 0.00001$ , HY 1 and 2,  $p = 0.03$ , HY 1 and 3,  $p = 0.00001$ , HY 2 and 3,  $p = 0.02$ ) and in verbal fluency ( $H = 20.01922$ ,  $p = 0.0000$ , HY 1 and 2,  $p = 0.038506$ , HY 1 and 3,  $p = 0.000023$ ). **CONCLUSION:** The two proposed instruments proved to be effective in identifying the progression of gait alterations in complex conditions in people with Parkinson's disease, specifically when compared to frequently used clinical tests.

**Keywords:** Parkinson's disease. Gait. Gait analysis. Automaticity. Memory and learning tests. Health technologies.

## 1. INTRODUÇÃO

Dentre as disfunções decorrentes da doença de Parkinson (DP), os comprometimentos na marcha estão entre os mais frequentes e incapacitantes, sendo fortemente associados à redução da independência nas atividades de vida diária (AVD's) e da qualidade de vida relacionada à saúde<sup>1</sup>, ocorrendo em todos os estágios de evolução e com declínio marcadamente linear, paralelo à progressão da doença.

A marcha já foi considerada uma habilidade motora meramente automática. Atualmente, o seu controle é dependente de um complexo processamento cerebral em que os recursos cognitivos são continuamente demandados no sentido de monitorar o complexo perceptual-motor de integração<sup>2</sup>. O desempenho na marcha é fortemente afetado pela sobreposição entre as disfunções cognitivas e motoras devido ao mal funcionamento das vias dopaminérgicas e colinérgicas na DP<sup>3</sup>. Possivelmente, as alterações da marcha na DP refletem um controle motor automático alterado e uma sobrecarga nas redes frontais, cuja magnitude está relacionada ao declínio cognitivo subjacente e à dificuldade em desempenhar a marcha paralelamente a outra atividade, caracterizando a Dupla Tarefa (DT). Ativações mais elevadas no córtex pré-frontal durante a negociação de obstáculos na marcha em pessoas com DP em comparação a pessoas idosas confirmaram uma demanda atencional anormal durante condições desafiadoras na marcha<sup>4</sup>. Contudo, pessoas com DP foram frequentemente atribuídos a condições ambientais complexas como terrenos desafiadores, alta demanda de atenção e tarefas que exigem velocidade<sup>5</sup>.

Os sintomas motores da DP se iniciam de forma assimétrica, quando acometem predominantemente um lado do corpo em seu estágio inicial, o que compromete diversas variáveis cinemáticas da marcha como a variabilidade. A progressão da doença gera uma tendência dos sintomas evoluírem bilateralmente, o que promove uma redução da assimetria e consequente prejuízo na amplitude dos arcos de movimento e na velocidade da marcha. Ao atingir um estágio intermediário de evolução, a pessoa com DP passa a apresentar um maior desequilíbrio na execução dos movimentos, o que acarreta maiores chances de cair durante a marcha. A exacerbação desses sintomas leva à redução da resistência, da força muscular e da capacidade motora e, geralmente, as pessoas com DP necessitam de dispositivos de assistência ou cadeira de rodas para locomoção<sup>6</sup>.

A trajetória natural da limitação das atividades relacionadas à marcha é o indicador mais potente envolvendo incapacidade, sugerindo que uma avaliação de rotina da qualidade da marcha e um programa de reabilitação periódico dedicada à marcha são recomendados à

essas pessoas<sup>7</sup>, indicando que uma identificação precoce do declínio no desempenho da marcha é crucial para a eficiência nas intervenções. Dentre diversos testes clínicos usados para estudar a marcha, o Teste de Caminhada de 10 metros (10mWT) é uma alternativa comumente utilizada para avaliar a velocidade da marcha em indivíduos com limitação nessa função, sendo recentemente adicionado à lista de variáveis de desfecho recomendadas para o uso em pessoas com doença de Parkinson pela Força Tarefa da Seção de Neurologia da Associação Americana de Fisioterapia<sup>8</sup>. Outro teste é o Dynamic Gait Index (DGI), projetado principalmente para avaliar a marcha em condições desafiadoras<sup>9</sup>, sendo recomendado pelas Diretrizes Europeias de Fisioterapia para doença de Parkinson<sup>10</sup> e demonstrando ter bom reteste, conteúdo, validade, construção, responsividade e confiabilidade interobservador<sup>11</sup>. Um terceiro teste útil é o Timed Up and Go (TUG), que requer pouco tempo de aplicação, poucos equipamentos e com fácil administração, sendo altamente correlacionado com a velocidade da marcha e com a mobilidade funcional<sup>12</sup> e demonstrando uma elevada confiabilidade teste-reteste e entre examinadores na DP<sup>13</sup>.

Novas ferramentas capazes de aperfeiçoar a identificação precoce da evolução das alterações da marcha associadas à proressão da DP poderiam oferecer uma oportunidade crítica para intervenções precoces antes das alterações na marcha surgirem com mais significância, com importante impacto nas AVD's, no risco de quedas e na qualidade de vida relacionada à saúde.

O Jogo do Goleiro foi desenvolvido<sup>14</sup> como uma alternativa para investigar as capacidades cognitivas globais que poderiam estar relacionadas com o desempenho da marcha em condições complexas. O jogo, controlado apenas pela seleção de teclas a serem pressionadas com os dedos, consiste em uma sequência de pênaltis em que as posições da bola (direita, centro ou esquerda) podem ser geradas de forma determinística ou aleatória de acordo com uma estratégia descrita por uma árvore e desconhecida do jogador. A versão especificamente desenvolvida para avaliar aspectos cognitivos envolvidos no controle da marcha em condições complexas envolve uma estratégia fixa para cada fase, e conforme o jogador (goleiro) consegue prever acertos suficientes, o que depende da árvore de estratégia, a fase termina e uma nova fase começa com uma árvore mais complexa. À medida que o jogo evolui, a expectativa é que, para um grande número de tentativas em cada fase, o jogador seja capaz de dar sentido à estratégia e obter um desempenho de alta pontuação, sendo disponível para internet, desktop e dispositivos móveis (<http://game.numec.prp.usp.br>).

Sob o aspecto das alterações cinemáticas da marcha, diversos e sofisticados recursos tecnológicos têm sido usados para avaliar a marcha na DP, oferecendo medidas precisas e

objetivas que permitem a caracterização do nível de comprometimento e desempenho funcional da marcha<sup>15</sup>. Por outro lado, o custo dos equipamentos, a demanda por usuários altamente treinados e a alta complexidade de análise e interpretação dos resultados podem ser considerados como as principais barreiras ao seu uso clínico<sup>16</sup>.

Sistemas para avaliação bidimensional da marcha fornecem análise de movimento em um único plano, que ocorre por meio de uma sequência de imagens digitais do segmento do corpo humano selecionado, adquirindo os dados identificados pelos pontos anatômicos por meio de marcadores refletivos que permitem que os eixos dos componentes selecionados fiquem mais visíveis para a captura do imagens<sup>17</sup>. Neste estudo, foi utilizada a técnica de decomposição de elementos de movimento, que se baseia em movimentos primitivos derivados de um modelo inicialmente proposto por Hoff<sup>18</sup> e generalizado para movimentos complexos em artigo de Miranda<sup>19</sup>. Esta decomposição utiliza um sistema de coordenadas cartesianas com eixos orientados nas direções vertical, anteroposterior e mediolateral. Em outras palavras, esses elementos são definidos de acordo com a orientação dos eixos que definem os planos anatômicos. Nesse sentido, ao utilizar um marcador no maléolo lateral do pé esquerdo e uma câmera de vídeo (no plano sagital (2D)), os elementos de movimento foram extraídos apenas para os eixos anteroposterior e vertical, considerando o sujeito avaliado<sup>20</sup>. As medidas fornecidas por este tipo de sistema são comparáveis aos sistemas instrumentados de nível laboratorial<sup>21</sup>, e considerando seu menor custo, maior portabilidade e uso mais amigável do que outros sistemas de análise de marcha, os sistemas de análise de movimento bidimensional prometem ser uma ferramenta alternativa de avaliação da marcha para a prática clínica e pesquisa<sup>22</sup>.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA.

### 2.1 Doença de Parkinson.

#### 2.1.1 Considerações iniciais e dados epidemiológicos.

Reconhecida como a doença neurodegenerativa mais prevalente na população, atrás apenas da doença de Alzheimer, e sendo o mais comum distúrbio degenerativo que afeta o movimento<sup>23</sup>, a DP é uma condição patológica idiopática crônica, multissistêmica, de curso lento e progressivo, com repercussões clínicas causadas, principalmente, pela perda de neurônios dopaminérgicos no sistema nigroestriatal e que gera sérios comprometimentos à mobilidade e ao controle do movimento. Trata-se de um dos distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC) mais comuns relacionados à idade<sup>24</sup>, sendo este o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da doença.

Há cerca de dois séculos, mais precisamente em 1817 por James Parkinson, as primeiras informações mais concretas sobre a DP foram descritas. Seus primeiros relatos foram constituídos por sintomas e alterações no comportamento dos movimentos como tremor, festinação e postura flexionada. Anos depois, Jean-Martin Charcot identificou outros fatores relacionados à DP, considerando a rigidez e a bradicinesia como importantes sintomas que acompanham o processo de evolução da doença<sup>25, 26</sup>. Mesmo diante dessas consideráveis descobertas, conceituar a DP ainda permanece um processo em evolução<sup>27</sup>, e a sua compreensão tem aumentado em diferentes níveis, desde uma definição mais acurada das suas características clínicas e mecanismos fisiopatológicos até a caracterização dos seus marcadores neuropatológicos necessários à confirmação do diagnóstico<sup>28</sup>.

Com o crescente aumento na proporção do número de idosos na população mundial, observa-se um maior quantitativo de pessoas com DP, sendo uma doença que atinge entre 4 e 10 milhões de indivíduos ao redor do mundo e afeta aproximadamente 1% das pessoas com mais de 60 anos de idade<sup>29</sup>. Os resultados de uma meta-análise mostraram diferenças interessantes na prevalência da DP de acordo com a região geográfica, gênero e idade<sup>30</sup>. Esta prevalência em diversos países, especificamente aqueles localizados na Europa, nas Américas, na Ásia e na Oceania, parece ser mais alta quando comparada a países árabes e africanos<sup>27,31</sup>, sendo uma doença que atingia, há pouco mais de uma década, entre 150 e 200 indivíduos a cada 100.000 habitantes<sup>32</sup>. No Brasil, há pouco mais de 15 anos, a prevalência prevista da doença para indivíduos com idade superior a 65 anos era de 3,3%<sup>33</sup>, e a sua taxa de

crescimento em número de pessoas com idade superior a 50 anos deverá dobrar até o ano de 2030<sup>32</sup>.

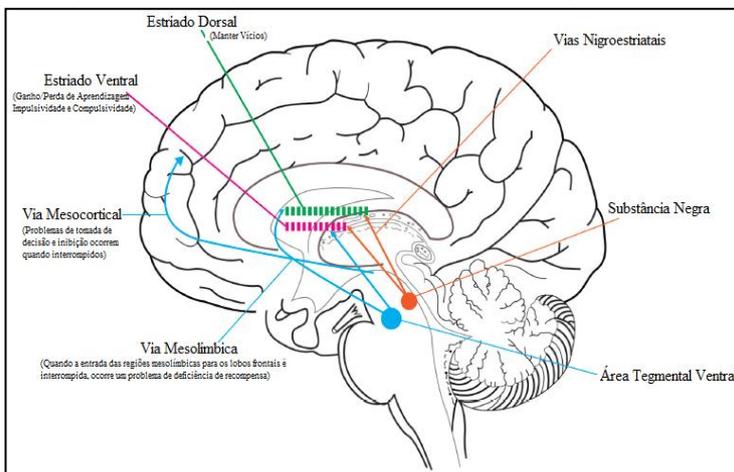
Já a sua incidência tem aumentado de forma exponencial com o passar da idade, atingindo valores percentuais máximos após os 80 anos e acometendo entre 10-18/100.000 indivíduos por ano, sendo mais frequente em pessoas com origem étnica hispânica, seguida por brancos, asiáticos e negros não hispânicos<sup>34</sup>. O gênero também é um fator de risco associado à prevalência da doença, sendo mais comum em homens do que em mulheres em uma proporção aproximada de 3:2<sup>27</sup>.

Essas informações geram à sociedade um elevado ônus econômico e social, com aumento significativo no uso de recursos da saúde e impacto relevante no sistema previdenciário<sup>35</sup>, exigindo novas estratégias para diagnósticos cada vez mais precoces e precisos, e sistemas de monitoramento e de gerenciamento adequados<sup>36</sup>.

### 2.1.2 Fisiopatologia e critérios diagnósticos da doença de Parkinson: repercussões para o movimento.

Os mecanismos relacionados à evolução da DP impõem à mesma uma condição

Figura 1: Vias dopaminérgicas e o papel da dopamina na patológica com características recompensa, no comportamento compulsivo e na dependência.



Fonte: Adaptado de Ferrazzoli, Carter, Ustun et al. (2016)

degenerativas do SNC que envolve declínio e morte precoces de neurônios dopaminérgicos localizados nos Núcleos da Base (NB), mais precisamente na *pars compacta* da Substância Negra (SNpc), sendo este fator considerado como causa determinante da doença<sup>37</sup>. Essa degeneração (e conseqüente deficiência) de dopamina nos NB promove alterações nas propriedades sinápticas neuronais, que levam a uma redução na capacidade dos neurônios em processarem informações específicas e em controlarem efetivamente os movimentos. Em outras palavras, essa degeneração altera a plasticidade corticoestriatal e transforma os NB em estruturas instáveis, gerando ao indivíduo uma dificuldade em adquirir e expressar

movimentos habitualmente automáticos<sup>38</sup>. A perda ou redução do controle automático tem sido reivindicada como sendo um dos sintomas da doença.

Anteriormente, imaginava-se que a DP era causada primariamente por fatores ambientais, mas as pesquisas vêm revelando que ela se desenvolve a partir de uma complicada interação entre genética e meio ambiente<sup>23</sup>. A doença, portanto, tem sido vista como um problema de saúde que se inicia anos antes da confirmação do diagnóstico, envolve múltiplas áreas neuroanatômicas, é resultante de uma combinação de fatores genéticos e ambientais, e se manifesta através de uma ampla gama de sintomas<sup>27</sup>.

Os primeiros sintomas da DP surgem a partir do momento em que os níveis de dopamina se encontram críticos e os mecanismos fisiológicos de compensação são insuficientes para manter o mínimo funcionamento das vias dopaminérgicas<sup>39</sup>. Porém, acredita-se que essa degeneração dopaminérgica presente na DP também envolva outros neurotransmissores e outras regiões do SNC fora dos NB, como o *Locus Coeruleus* e os núcleos pedúnculo-pontinos<sup>40,41</sup>.

Atualmente, não existem testes que permitam um diagnóstico preciso e definitivo da DP, principalmente em seus estágios iniciais sendo que, até o momento, a doença é diagnosticada nos estágios tardios e mais avançados do processo degenerativo. Os exames de neuroimagem continuam inespecíficos, sendo exigidos preferencialmente para efeitos de exclusão de outras doenças e de diagnóstico diferencial<sup>42</sup>. O padrão ouro para o seu diagnóstico tem sido a presença de degeneração da SNpc e da patologia de Lewy no exame patológico *post-mortem*. A patologia de Lewy consiste em agregados anormais da proteína  $\alpha$ -sinucleína, chamados corpos de Lewy e neurites de Lewy, e a sua associação com a patogênese da doença ainda é pouco conhecida<sup>43,23</sup>.

Os principais sintomas motores relacionados à DP são: (1) tremor de repouso, o mais popularmente conhecido, caracterizado por se manifestar durante o repouso e por reduzir sua intensidade durante a realização de movimentos voluntários<sup>44</sup>, (2) rigidez muscular ou hipertonía do tipo plástica, definida como um aumento persistente do tônus muscular, não velocidade-dependente, e caracterizada pela alteração na cocontração dos músculos agonistas e antagonistas<sup>45</sup>, (3) instabilidade postural, uma deficiência das ações reflexas posturais que afeta os ajustes para a manutenção do equilíbrio<sup>42</sup>, e (4) bradicinesia, considerada o principal sintoma clínico da DP e provavelmente o mais incapacitante, sendo caracterizada por deficiência generalizada no planejamento, na iniciação e na execução dos movimentos, além de redução progressiva da velocidade e da amplitude dos mesmos<sup>44</sup>.

Na ausência de testes que comprovam, com extrema precisão, a presença da DP em um indivíduo em vida, o seu diagnóstico, temporalmente tardio, ainda é baseado em aspectos clínicos e que leva em consideração informações como: (1) presença da bradicinesia e de, pelo menos, um dos outros três sintomas motores, evidentes e detectáveis apenas quando aproximadamente 50% dos neurônios nigrais dopaminérgicos já se encontram inativos, (2) exclusão de todas as causas secundárias a uma síndrome parkinsoniana, como histórico de Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE) com progressão gradual das características parkinsonianas, histórico de encefalite definitiva, crises oculogênicas, tratamento neuroléptico no início dos sintomas, paralisia supranuclear progressiva, sinais cerebelares, envolvimento autonômico precoce grave ou demência, sinal de Babinski inespecífico, presença de causa secundária em exames de imagem, resposta negativa à levodopa e exposição à agentes tóxicos, e (3) três ou mais características de suporte, dentre início unilateral, tremor de repouso, progressão do distúrbio, assimetria persistente, excelente resposta à medicação de reposição dopaminérgica (70–100%), coreia grave induzida pela levodopa, resposta à medicação dopaminérgica por cinco anos ou mais, e curso clínico de, pelo menos, 10 anos<sup>45</sup>. Mesmo diante de outras propostas diagnósticas advindas posteriormente<sup>46,34</sup>, que relacionaram os sintomas motores a outros sintomas não associados ao movimento, atualmente o *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria*, que considera as três informações anteriormente citadas, continua sendo o critério diagnóstico mundial mais aceito e utilizado em todo o mundo<sup>44</sup>.

As estratégias de gerenciamento de grande parte dos recursos incapacitantes que ocorrem nos estágios finais da doença são precárias sendo que, entre a segunda e a terceira décadas pós-diagnóstico, até 80% das pessoas com DP têm *freezing*, popularmente conhecido como congelamento da marcha, e 83% desenvolvem demência. Esses recursos incluem, primariamente, sintomas motores que não respondem a terapias dopaminérgicas ou se desenvolvem como complicações do uso prolongado dessas drogas. No entanto, o entendimento da patogênese da DP está se expandindo e, nesse sentido, ajudando a identificar alvos potenciais para a sua modificação<sup>27</sup> e detecção precoces.

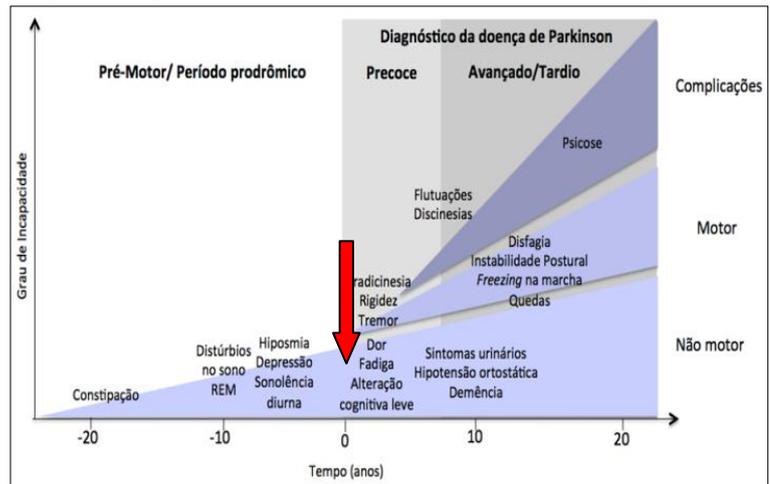
Recentemente, foi proposto que a DP pudesse ser dividida em 3 estágios: (1) estágio pré-clínico, no qual o processo neurodegenerativo se inicia e não há sintomas ou sinais evidentes da doença, (2) estágio pré-motor ou prodrômico, em que sintomas e sinais da DP estão presentes, mas são insuficientes para definir um cenário clínico completo, e (3) estágio clínico, quando o diagnóstico é alcançado com base na presença dos sintomas motores

clássicos. Encontrar novos critérios para identificar o estágio prodromático representa um importante desafio para a pesquisa na DP<sup>34</sup>.

Na presença de sintomas motores, estes podem se comportar de forma bastante heterogênea e a consequente progressão da doença passa a ser caracterizada pelo agravamento desses fatores, sendo que outras observações clínicas classificam a patologia em dois subtipos principais: 1) DP dominante por

tremores, com relativa ausência de outros sintomas motores e frequentemente associada a uma taxa mais lenta de progressão e menor incapacidade funcional, e 2) DP não dominante por tremores, que inclui algumas características fenotípicas na mobilidade como síndrome acinético-rígida e distúrbio da

Figura 2: Sintomas clínicos e progressão da doença de Parkinson ao longo do tempo. A seta vermelha indica o momento do diagnóstico.



Fonte: Adaptado de Kalia e Lang (2015)

marcha com instabilidade postural<sup>27</sup>. Sabe-se, porém, que a pessoa com DP também experimenta outros sintomas não relacionados ao movimento, conhecidos como sintomas não motores, que podem predizer o diagnóstico clínico da doença e serem ainda mais incapacitantes que os sintomas motores característicos<sup>47</sup>.

Acerca dos sintomas não motores, estudos longitudinais<sup>48,49</sup> mostraram que distúrbios como ansiedade, redução da mobilidade gastrointestinal e alterações no sistema olfatório podem preceder o diagnóstico clínico da doença em até 20 anos. Outro estudo descreveu diversos sintomas não motores que precedem, sob o mesmo aspecto temporal, o diagnóstico, como déficit cognitivo, depressão, constipação, sonolência diurna excessiva, disfunção autonômica, dor e fadiga<sup>27</sup>, sendo sintomas associados à redução da qualidade de vida relacionada à saúde<sup>50</sup>. Transtornos de humor e constipação, por exemplo, demonstraram quase o dobro do risco de uma pessoa desenvolver a DP<sup>51</sup>. Portanto, faz sentido afirmar que o processo patogênico gerador da DP encontra-se em andamento durante a fase pré-motora, envolvendo diferentes regiões encefálicas e neurônios dopaminérgicos da SNpc<sup>52</sup>. Na escassez de tratamentos, estudos recentes estão focados na prevenção, buscando identificar sinais leves de degeneração nos estágios iniciais de evolução da doença<sup>53</sup>.

Como abordado, os sintomas não motores são comuns no início da DP<sup>54</sup>, podendo aparecer antes do surgimento dos sintomas motores clássicos<sup>55</sup>. Portanto, a combinação dos sintomas motores e não motores faz da DP uma condição crônica única que restringe progressivamente a independência e a autonomia do paciente, prejudicando de forma intensa a sua qualidade de vida<sup>56</sup>, e interferindo em aspectos funcionais importantes como o equilíbrio e a marcha.

## **2.2 A marcha na doença de Parkinson.**

### **2.2.1 As funções executivas e sua relação com o desempenho da marcha.**

É possível supor que os comprometimentos da marcha na DP refletem um controle motor alterado e uma sobrecarga nas redes frontais, cuja magnitude está relacionada a um declínio cognitivo subjacente. Pessoas com DP ou com alterações cognitivas leves apresentam características específicas da marcha, como redução no comprimento do passo e no tempo de balanço, e comprometimento na estabilidade dinâmica, que são parcialmente revertidas pela ação da medicação dopaminérgica<sup>57</sup>. A maior ativação no córtex pré-frontal durante a negociação de obstáculos em pessoas com DP em comparação com idosos confirmou uma demanda atenta anormal durante condições desafiadoras da marcha<sup>4</sup>. Além disso, quedas em pessoas com DP na comunidade foram frequentemente atribuídas a uma condição ambiental complexa, como locais desafiadores, necessidade de elevada atenção, e variáveis que exigem bons parâmetros cinemáticos como alterações repentinas na velocidade da marcha<sup>5</sup>.

Estudos prévios envolvendo idosos na comunidade descobriram que a função executiva (FE) e a velocidade de processamento estão associadas ao declínio na velocidade da marcha, independentemente das condições crônicas e dos fatores de risco tradicionais<sup>58,59</sup>. Esses achados sugerem que déficits executivos e de atenção podem se manifestar na desaceleração da marcha, mesmo antes desses déficits serem detectados<sup>60</sup>. Nesse sentido, e consideradas importantes para planejar e executar movimentos, as funções de controle executivo e a atenção exigem integridade dos circuitos frontal-subcortical, também reconhecidos como associados à mobilidade e ao equilíbrio<sup>61</sup>.

A FE se caracteriza por processos cognitivos superiores que utilizam e modificam as informações de muitos sistemas sensoriais corticais nas regiões anterior e posterior do cérebro para modular e produzir comportamentos<sup>62</sup>. Quatro componentes principais fazem parte da FE: vontade, planejamento, ação intencional e desempenho efetivo. O comprometimento em

pelo menos um desses componentes pode afetar a capacidade de caminhar de maneira sólida, eficiente e segura, sendo que um prejuízo na habilidade de planejar pode resultar em perdas ou escolhas inadequadas no alcance de um objetivo<sup>63</sup>.

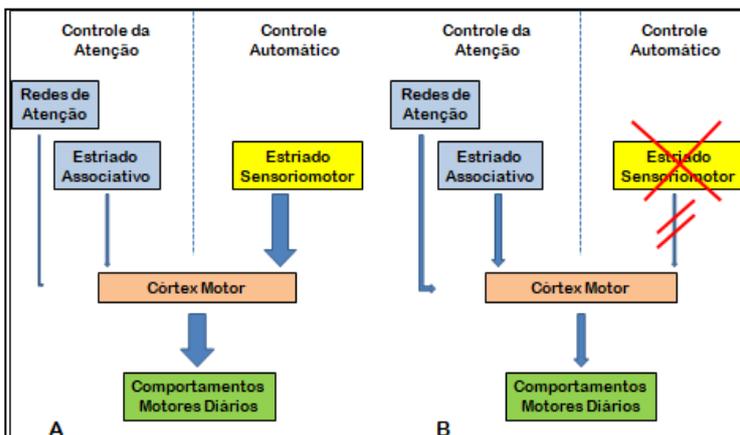
As FE's são críticas em situações complexas da marcha em diferentes populações, ou seja, a marcha é uma tarefa complexa que requer maior controle do processamento executivo e da memória<sup>64</sup>. A marcha também depende da atenção, mesmo em pessoas que têm funções locomotora e cognitiva preservadas, sendo que para aquelas que apresentam alguma limitação senil ou própria do envelhecimento, essa dependência é mais facilmente percebida. Explica-se, portanto, que a marcha está relacionada à FE, à idade e à condição de saúde, e que essa relação torna-se mais forte se a tarefa locomotora for realizada de forma mais desafiadora ou se o padrão da marcha já estiver alterado<sup>65</sup>.

Nesse sentido, a DP é caracterizada por comprometimentos cinemáticos e perda do automatismo da marcha, acompanhados por comprometimentos cognitivos na FE e na atenção. Como tal, é fácil demonstrar o efeito de um desafio cognitivo observando-se a carga atencional: quando os recursos de atenção das pessoas com DP são alocados para mais de uma tarefa, as anormalidades da marcha aumentam, o que se manifesta através de uma velocidade mais lenta, de passadas mais curtas, do aumento no tempo em duplo apoio e da maior variabilidade dos passos<sup>66</sup>.

Em relação à automaticidade, trata-se de um conceito comumente testado por meio do paradigma da dupla tarefa (DT), e esta é definida como a habilidade em desempenhar uma segunda tarefa em paralelo a uma tarefa motora primária. Se ambas as tarefas forem executadas sem prejuízos, ou seja, sem evidência de interferência mútua, considera-se que a tarefa primária foi controlada de forma automática<sup>67</sup>. Um estudo que mostra comprometimentos consistentes na habilidade de andar em DT em pessoas com DP confirma a deficiência de automaticidade na marcha<sup>68</sup>.

A automaticidade pôde também ser comprovada por estudos que investigaram as correlações neurais durante o processamento do movimento automático em DT<sup>69,70</sup>, relatando uma redução da atividade em algumas regiões cerebrais responsáveis por funções como planejamento, comportamento, pensamento complexo e tomada de decisões, e um aumento da atividade em outras regiões do cérebro voltadas à execução e à regulação de movimentos complexos. Áreas como o córtex pré-frontal dorso-lateral (CPF DL) e o córtex cingulado anterior (CCA) são importantes para as redes de atenção<sup>71</sup>, e uma redução da atividade e conectividade nessas regiões indica que, quando um movimento atinge a automaticidade, as redes de atenção tornam-se menos necessárias. Além dessas regiões, cabe destacar um

processamento intensamente alterado no corpo estriado (Figura 3), mais precisamente no putâmen, durante a execução de uma tarefa motora automática, sendo que sua porção associativa, a mais envolvida na aquisição de novas habilidades motoras e na regulação dos objetivos voltados aos comportamentos, reduz sua atividade, enquanto que sua porção



Fonte: Adaptado de Wu (2014).

desempenho dos movimentos automáticos, tem sua atividade aumentada durante o processamento desses movimentos. Uma vez alcançada a fase automática, o modo automático relacionado ao corpo estriado é relativamente estável e não ajustado pelas redes de

atenção, mesmo quando a atenção está voltada à tarefa<sup>69</sup>. Em pessoas saudáveis, as habilidades em DT são consideradas automáticas e acontecem devido a uma eficiência neural elevada e a demandas atencionais mínimas, sendo que outras áreas do sistema nervoso são suficientes para facilitar a execução das tarefas. Em contrapartida, as avaliações do movimento, especificamente da marcha, em pessoas com déficit no SNC geralmente são condizentes com um prejuízo na automaticidade, demonstrado através de um controle motor executivo elevado, de uma atividade aumentada no córtex pré-frontal e de um baixo desempenho nas atividades em DT<sup>72</sup>. Essa deterioração de desempenho é definida como interferência na DT, e esse mecanismo ainda não está completamente claro, podendo estar associado ao compartilhamento de modelos atencionais em que os recursos são divididos e limitados. De acordo com este modelo, a interferência na DT ocorre se a capacidade de recursos disponível é excedida, resultando em um declínio no desempenho em uma ou ambas as tarefas<sup>69</sup>.

### 2.2.2 Aprendizagem motora e sua associação com o controle do movimento na doença de Parkinson.

A aprendizagem motora constitui a base do processo de reabilitação, pois é considerada uma etapa crítica na aquisição de novas habilidades ou no refinamento das

habilidades existentes através da prática<sup>73</sup>. Os mecanismos neurais da aprendizagem motora parecem envolver tanto as partes associativas quanto as sensório-motoras do estriado<sup>74</sup>.

O atual modelo para sistema de aprendizagem e memória humana defende a existência de dois sistemas diferentes, cada um com seus próprios substratos anatômicos distintos: o sistema explícito ou declarativo, e o sistema implícito ou não declarativo<sup>75</sup>. Para aplicar o treinamento de marcha no solo, o fisioterapeuta é incentivado, por exemplo, a utilizar os princípios gerais da aprendizagem motora<sup>76</sup>, e nesse contexto, uma ampla distinção entre aprendizagem motora explícita e aprendizagem motora implícita foi descrita<sup>77</sup>.

A aprendizagem explícita é a que ocorre quando há um elevado grau de conhecimento declarativo por parte da pessoa acerca do conteúdo aprendido e memorizado. A aprendizagem motora explícita também pode ser definida como a aprendizagem gerada pelo conhecimento verbal do desempenho do movimento, envolvendo etapas cognitivas dentro do processo de aprendizagem e dependendo do envolvimento da memória operacional<sup>78</sup>. Sua definição indica que o aprendiz está ciente de todos os fatos e regras subjacentes à habilidade motora a ser executada durante o processo de aprendizagem sendo que, na prática, instruções verbais ou visuais explícitas são frequentemente utilizadas, e muitas vezes essas instruções incentivam os pacientes a estarem cientes de seus próprios movimentos corporais<sup>79</sup>.

A aprendizagem implícita, por sua vez, é caracterizada pela mudança no desempenho de um indivíduo em uma tarefa particular, cujo conteúdo aprendido e memorizado não pode ser acessado declarativamente. Em contraste com o sistema de aprendizagem explícita, a aprendizagem motora implícita progride com um aumento mínimo no conhecimento verbal do desempenho do movimento e sem consciência<sup>75</sup>, além de ser caracterizada pela aprendizagem de relações entre eventos que ocorrem sequencialmente no tempo, sem a intenção da pessoa aprender ou perceber conscientemente o que foi aprendido<sup>80</sup>. Sugere-se que esse tipo de aprendizagem, portanto, ocorra de forma mais automática e menos consciente, sendo que a pessoa está ciente do processo de aprendizagem, mas não consegue se lembrar dos fatos e regras subjacentes à habilidade motora. O treinamento da marcha pode ser facilitado de forma mais implícita quando um fisioterapeuta restringe ou altera gradualmente o ambiente, por exemplo, ao deixar a pessoa andar sobre superfícies diferentes<sup>81</sup>.

Um dos paradigmas da aprendizagem implícita mais frequentemente estudada é a Tarefa de Tempo de Reação em Série (TTRS), em que a aprendizagem é mediada por tempos de reação mais rápidos quando a pessoa responde a uma sequência recorrente, em paralelo a uma sequência aleatória<sup>82</sup>. Um estudo recente investigou alterações na arquitetura dos padrões funcionais de conectividade que promovem a aprendizagem de treinos iniciais através do

domínio de uma habilidade motora simples. Os resultados deste estudo mostraram que a aprendizagem motora induz uma autonomia dos sistemas sensório-motores e que a liberação de estímulos de controle cognitivo no córtex frontal e no cíngulo predizem diferenças individuais na taxa de aprendizagem<sup>83</sup>.

Outro estudo utilizando diversos paradigmas de aprendizagem motora documentou uma capacidade retida, embora lenta, de aprendizagem em indivíduos com DP, comparando-os a indivíduos sem déficits neurológicos<sup>84</sup>, particularmente em relação à aprendizagem por sequências específicas<sup>85</sup>.

Pessoas com DP também não atingem a mesma extensão de aquisição e retenção de habilidades que as pessoas sem déficits neurológicos<sup>86</sup>. Um importante montante da aprendizagem implícita e da memória parece estar presente nos NB e no sistema dopaminérgico no mesencéfalo. O comportamento prejudicado da aprendizagem em pessoas com DP pode ser observado já nos estágios iniciais da doença, quando a perda de dopamina se limita principalmente ao estriado. Nesse sentido, os efeitos habituais prejudicados na aprendizagem melhoram após a reposição dopaminérgica. Em contrapartida, a aprendizagem implícita parece ser uma das funções cognitivas mais frequentemente afetadas pela reposição de dopamina<sup>87</sup>. Um estudo revelou que a disponibilidade de dopamina influencia hábitos implícitos, mas não recompensados, de aprendizagem em pessoas com DP submetidos à terapêutica dopaminérgica de longo prazo<sup>88</sup>.

A aprendizagem motora prejudicada na DP parece estar associada à gravidade da doença<sup>89</sup>, provavelmente como resultado da dopamina endógena reduzida e da ligação reduzida à dopamina associada à perda de receptores dopaminérgicos com a progressão da doença<sup>90</sup>. No entanto, como a dopamina exógena é administrada sistemicamente para tratar os sintomas da DP, ela pode sobredosar e suprimir a ativação do estriado associativo durante os estágios iniciais de aquisição da aprendizagem motora<sup>89</sup>. Assim, a aprendizagem motora prejudicada na DP pode ser o produto tanto da deficiência de dopamina orgânica que causa a doença quanto da sobredosagem dos NB com dopamina exógena. Independentemente da causa, a relevância clínica desses achados ainda não é tão clara e a influência da dopamina exógena na aquisição, retenção e generalização de tarefas de ajustes antecipatórios de equilíbrio clinicamente relevantes, como a correção postural pós instabilidade, não foi examinada<sup>91</sup>.

Embora a aprendizagem motora possa ser examinada de várias maneiras, o uso de tarefas com sequências incorporadas permite que os pesquisadores separem a aprendizagem geral de habilidades da aprendizagem implícita de sequências motoras<sup>92</sup>. Essa segregação

fornece informações sobre as habilidades motoras gerais adquiridas pelos participantes através da prática, bem como sua capacidade em adquirir e reter sequências de movimento sem o conhecimento explícito da sequência. A compreensão de quais fatores otimizam ou prejudicam a aprendizagem em pessoas com DP pode permitir que fisioterapeutas, por exemplo, prescrevam atividades práticas que melhorem, com sucesso, as habilidades motoras posturais o que, por sua vez, pode reduzir quedas<sup>84</sup>.

Os NB, de fato, desempenham um importante papel na aprendizagem implícita, o que tem sido confirmado por estudos que mostram que a aprendizagem implícita, principalmente de sequências, é comprometida na DP<sup>93,94</sup>. Este tipo de aprendizagem permite aos indivíduos identificarem, aprenderem e memorizarem as regularidades do ambiente, aumentando sua capacidade em adaptar-se às variações físicas e sociais do mesmo. Envolve, portanto, uma aprendizagem probabilística relacionada a frequência de eventos dentro de uma sequência, prejudicada em pacientes com DP, o que indica que os NB, especificamente o corpo estriado, é essencial para a aprendizagem sequencial implícita probabilística<sup>95</sup>.

Devido à considerável degeneração do corpo estriado, evidente durante o curso de evolução da DP, e o papel crítico dos circuitos corticoestriatais para a aprendizagem sequencial motora e para o processo de consolidação de informações, é provável que a DP afete negativamente esses processos de aprendizagem e memória<sup>89</sup>. Pessoas com DP parecem mostrar uma consolidação da memória durante à noite semelhante aos controles saudáveis, mas exibem prejuízos durante as práticas prolongadas ou as fases de automaticidade<sup>96</sup>. A contribuição do sistema corticoestriatal aumenta em função da aprendizagem e, com a prática continuada, há uma mudança da ativação nas regiões associativas para as sensório-motoras do estriado, que são mais impactadas na DP, particularmente durante os estágios iniciais da doença<sup>89</sup>.

### 2.2.3 Marcha e automaticidade na doença de Parkinson: uma relação indissociável.

Sob um ponto de vista funcional, é cada vez mais estudada a associação entre marcha e automaticidade. A palavra "automaticidade" é definida no contexto da saúde como a habilidade que uma pessoa tem em realizar uma tarefa motora sem a necessidade de manter um completo controle atento consciente ou um total controle executivo dirigido aos detalhes do movimento, especialmente movimentos de baixa complexidade ou realizados rotineiramente<sup>69</sup>. Mesmo na execução de tarefas consideradas complexas, após um período de treinamento, a pessoa pode alcançar a automaticidade<sup>97</sup>.

Uma vez aprendida, a marcha executada por adultos jovens e saudáveis pode, de certa forma, ser considerada uma tarefa automática por requerer um nível mínimo de atenção. Em contrapartida, embora a dificuldade na realização da marcha não seja uma consequência inevitável do envelhecimento, a sua execução por idosos geralmente perde um certo grau de automaticidade, dificultando o funcionamento de sistemas responsáveis pelo seu controle postural<sup>98</sup>. Uma revisão das medidas cinemáticas de estabilidade da marcha em pessoas com idade superior a 60 anos observou que as variabilidades da passada, do equilíbrio e da postura são parâmetros importantes para discriminar a instabilidade postural durante a execução da marcha<sup>99</sup>.

Desde os anos 1980, é reconhecido que pacientes com DP têm dificuldade na "execução automática de planos motores aprendidos", sendo uma característica comum nesses indivíduos, e que este problema ocorre provavelmente pelo comprometimento na função dos NB<sup>100</sup>. Em estágios iniciais da doença, a habilidade em desempenhar comportamentos automáticos, como a oscilação dos membros superiores (MMSS), o piscar dos olhos, a modulação na fala e o reflexo da deglutição, já pode estar prejudicada. Essas pessoas, desde então, têm demonstrado uma maior anormalidade na automaticidade associada ao movimento, tornando-o predominantemente voluntário, executado de forma lenta ou com menor amplitude<sup>69</sup>, o que pode ser uma das bases dos sintomas clínicos nas fases iniciais da doença<sup>101,102</sup>. Estudos com imageamento cerebral mostram que pessoas com DP mantêm o nível de atividade aumentada em várias regiões cerebrais e no cerebelo durante a execução de movimentos automáticos. Essa hiperatividade consiste, provavelmente, em um mecanismo compensatório para minimizar as deficiências de automaticidade<sup>103</sup>. No entanto, embora o prejuízo no movimento automático seja provavelmente uma importante razão subjacente ao principal sintoma motor da DP, a bradicinesia, ela tem sido geralmente ignorada e muito pouco investigada em comparação com outras deficiências motoras<sup>69</sup>.

Buchman e colaboradores indicaram que apenas a marcha, em uma lista com outras quatro tarefas funcionais – a transição da posição sentada para em pé, a transição da posição em pé para sentada, a permanência em pé, e o giro em 180 graus a partir da posição em pé –, mostrou-se associada à bradicinesia<sup>104</sup>, a mais importante razão para dificuldades motoras na DP e que pode afetar quase todas as AVD's<sup>105</sup>. Vários mecanismos fisiopatológicos foram propostos para explicá-la, desde uma falha no sistema de saída dos NB para reforçar os mecanismos corticais que preparam e executam o comando do movimento, passando por uma perda de energia motora, por uma dificuldade com a condução interna do movimento e chegando a um excesso de influência concomitante ao controle sensorial externo do

movimento<sup>106</sup>. Contudo, estes mecanismos podem ser considerados parciais na compreensão da fisiopatologia subjacente à bradicinesia<sup>69</sup>.

Indivíduos com DP apresentam maiores dificuldades em realizar movimentos automáticos<sup>102</sup>, e como o controle postural é fortemente prejudicado pela doença, os NB, funcionalmente relacionados ao envolvimento no controle motor, também têm sido reconhecidos pelo desempenho adicional nos processamentos sensorial, cognitivo e comportamental<sup>107</sup>. Os distúrbios posturais na DP relacionados à marcha são atribuídos aos seguintes mecanismos: 1) distúrbios nos sistemas dopaminérgico e colinérgico, 2) comprometimento das funções cognitivas, devido à falha do processamento sensitivo-integrativo que permite produzir um modelo postural interno, 3) falha na programação motora, devido à atividade reduzida nas áreas motoras corticais e 4) distúrbios nas áreas posturais do tronco cerebral<sup>108</sup>.

Portanto, os NB, estruturas relacionadas ao movimento e que se localizam na base do cerebelo, participam do mecanismo básico de atenção, fornecem uma associação automática entre o esforço voluntário e a operação de uma sequência de pensamentos ou programas motores e que, quando relacionados a outras áreas motoras como o cerebelo, o córtex cingulado, a área motora suplementar e o córtex pré-frontal, permitem uma sustentação conjunta de submovimentos, auxiliando a execução qualificada dos movimentos automáticos<sup>109</sup>.

#### 2.2.4 Marcha e cognição na doença de Parkinson: um olhar sobre a cinemática do movimento.

A relação entre as alterações na função cognitiva de nível superior e os distúrbios da marcha tem recebido considerável atenção nos últimos tempos, e essa relação, especialmente em idosos, envolve dois dos principais problemas que comprometem a expectativa e o estilo de vida dessa população. Fazem parte da relação de importantes comprometimentos geradores de incapacidade crônica em pessoas mais velhas, com incidências que variam de acordo com a idade, afetando cerca de 35% das pessoas acima de 70 anos, chegando até 72% de acometimento em idosos com idade igual ou superior a 80 anos, e podendo levar à limitações importantes da mobilidade, ao aumento no risco de quedas, às repetições nos episódios de hospitalizações e, conseqüentemente, à morte prematura<sup>110</sup>. A amplitude que as investigações na marcha têm tomado ultimamente faz com que seu entendimento não esteja voltado apenas aos aspectos clínicos e motores, mas também abranja fatores como a presença de quedas e a relação com aspectos cognitivos.

Um estudo de linha de base populacional identificou uma associação entre a função cognitiva global e a alteração no desempenho físico, sustentando a hipótese de que o declínio cognitivo pode exacerbar ou coocorrer às alterações da marcha no envelhecimento<sup>111</sup>. Poucos estudos avaliaram se uma associação entre a função cognitiva e o declínio gradual da marcha se estende à memória de longo prazo mediada pelo lobo temporal ou se restringe à atenção e à FE associadas ao lobo frontal<sup>112</sup>.

Normalmente, não pensamos conscientemente na marcha quando a realizamos, a menos que encontremos novas situações em que tenhamos que modificá-la voluntariamente. Por outro lado, o controle voluntário dos padrões da marcha pode se tornar mais automático com a prática<sup>113</sup>. Por isso, a marcha não é mais considerada apenas uma atividade motora automatizada, que utiliza mínima informação cognitiva de nível superior. Em vez disso, as influências neuropsicológicas multifacetadas sobre a marcha e as interações entre o controle da mobilidade e os seus comportamentos são cada vez mais apreciadas. Isso se manifesta, em parte, pela consciência de um indivíduo sobre um objetivo, pela habilidade em controlar adequadamente os movimentos dos membros que produzem a marcha e pela capacidade de se inserir em ambientes frequentemente complexos, a fim de alcançar, com sucesso, o objetivo desejado<sup>63</sup>.

Classicamente, a marcha era considerada a mais automática das habilidades motoras e, para a maioria das pessoas, caminhar é uma dessas habilidades que geralmente ocorre sem muito esforço<sup>81</sup>. Contudo, e atualmente, o controle da marcha é considerado um processo cerebral complexo em que recursos cognitivos são continuamente solicitados no sentido de monitorar as funções perceptuais e motoras de integração<sup>2</sup>. Esse controle pode ser gradativamente prejudicado em pessoas com doenças neurodegenerativas, como a DP, apresentando-se através de variáveis cinemáticas extremamente alteradas e associadas a níveis criticamente deficientes de deambulação funcional<sup>114</sup>.

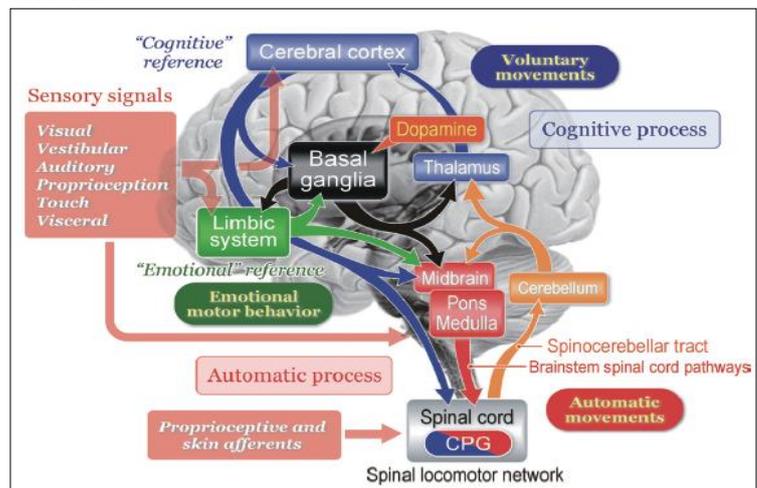
A dificuldade progressiva em realizar movimentos automáticos tem sido associada a várias alterações motoras na DP, incluindo a deterioração no desempenho da marcha sob condição de DT<sup>69</sup>. Como citado anteriormente, a marcha é a atividade motora mais prejudicada pela deficiência na automaticidade sendo caracterizada, basicamente, pela redução na velocidade e no comprimento do seu passo, e pelo aumento da variabilidade e da assimetria, sendo comumente rígida e hipocinética<sup>115</sup>. O comprometimento da marcha na DP é um problema complexo, envolvendo disfunções multissistêmicas, sendo amplamente relacionado aos déficits cognitivos, e que pode ocorrer a partir do seu estágio inicial<sup>116</sup>. A

monitorização constante do quadro cognitivo na presença de alterações na marcha em indivíduos com DP torna-se, portanto, necessária.

Disfunções em alguns parâmetros específicos da marcha, pouco responsivos à reposição dopaminérgica e altamente sensíveis às condições de DT, estão associadas a comprometimento cognitivo leve na DP. Essa informação sustenta a hipótese de que componentes da marcha resistentes à dopamina e déficits cognitivos possam compartilhar disfunções de rede não dopaminérgicas comuns<sup>117</sup>.

O componente automático que se relaciona com o controle postural é envolvido por diversas áreas do SNC, com amplos processos fisiológicos e presença de sinais multissensoriais provenientes de diferentes receptores como o visual, o vestibular, o auditivo, o proprioceptivo, o tátil e o visceral, podendo fornecer referências cognitivas – quando associado ao córtex cerebral – e emocionais – quando associado ao sistema límbico –, e provocar movimentos voluntários ou comportamentos motores emocionais, respectivamente, dependendo da necessidade. Em cada caso, esse componente é regulado pelo tônus muscular postural e pelos reflexos

Figura 4: Fluxo básico de sinais envolvidos no controle postural. Um dano em neurônios dopaminérgicos na SNpc, provenientes dos NB, aumenta a produção inibitória GABAérgica, podendo inibir fortemente os sistemas talamocorticais e estruturas do tronco cerebral.



Fonte: Adaptado de Takakusaki (2017)

posturais básicos do tronco cerebral e da medula espinhal. O controle postural cognitivo, nesse sentido, é importante quando o sujeito aprende habilidades motoras e se comporta de forma satisfatória, mesmo em circunstâncias desconhecidas. Portanto, distúrbios nessas funções em pessoas com DP podem ser amplamente atribuídos aos danos dos sistemas colinérgicos, já citados anteriormente, e tanto a inibição excessiva dos NB quanto esses danos podem prejudicar as funções corticais e subcorticais, particularmente o tronco cerebral<sup>118</sup>.

O desempenho na marcha em pessoas com DP, portanto, é fortemente afetado pela sobreposição entre déficits cognitivos e motores, devido à disfunção de vias dopaminérgicas e colinérgicas<sup>3</sup>. Além disso, os baixos níveis basais de CSF A $\beta$ 42 e, em menor grau, A $\beta$ 40, tradicionais biomarcadores de demência e que também têm sido associados a disfunções motoras, previram alterações da marcha nos primeiros três anos seguintes ao diagnóstico,

sugerindo uma interferência patológica da proteína  $\beta$ -amilóide no declínio cognitivo da marcha<sup>119</sup>. Uma associação entre sinais axiais e diferentes aspectos da cognição, particularmente no aprendizado e na memória viso-espacial, foi encontrada em pessoas em estágios intermediários da DP<sup>120</sup>. A instabilidade postural e os distúrbios da marcha foram relacionados à função viso-espacial e à memória viso-espacial, enquanto que a bradicinesia foi associada à FE em pessoas nos estágios iniciais da DP antes da ingestão de medicamentos dopaminérgicos<sup>121</sup>. Além disso, a marcha previu declínio em domínios cognitivos específicos (atenção flutuante e memória visual) em fases iniciais da DP, seletivo para suas características mais discretas<sup>122</sup>.

O córtex pré-frontal é uma importante região do cérebro, dos mais elevados níveis de gerência, que monitora o uso de recursos de controle executivo, úteis no planejamento e na realização de tarefas, e que tem sua atividade bastante aumentada durante a execução de tarefas que exigem maior precisão, como as cognitivas<sup>123</sup> e as motoras finas<sup>124</sup>. A atividade do córtex pré-frontal também está elevada em tarefas específicas da marcha, como a preparação para o seu início ou a modificação em parâmetros cinemáticos, como redução/aumento na velocidade<sup>125</sup>, durante a execução de tarefas complexas que requerem controle cuidadoso da postura e dos movimentos de membros<sup>126</sup>, e durante a caminhada em DT<sup>127</sup>. Essa atividade aumentada pode refletir uma demanda executiva elevada para compensar a perda da automaticidade devido à deficiências neurológicas ou periféricas, ou devido a deficiências nos circuitos de automaticidade do SNC. Importante ressaltar que essa região cortical não é a única envolvida no controle locomotor executivo, havendo estudos que comprovam a participação de outras áreas motoras e somatossensoriais relacionadas à marcha<sup>126,128</sup>.

Em seres humanos, a marcha é uma tarefa complexa, com a participação de funções cognitivas e motoras, de processos cerebrais que permitem e controlam a sua execução, envolvendo múltiplos fatores relacionados à mobilidade como planejamento, equilíbrio, controle motor neural, integração de informações sensoriais e força muscular<sup>98</sup>, e em que o sistema de controle precisa dar suporte ao peso corporal, proporcionando estabilidade anteroposterior e lateral, além de manter a progressão para frente<sup>129</sup>. O desempenho da marcha em condições complexas que envolvem alta carga de trabalho como caminhar sobre um obstáculo<sup>130</sup>, caminhar evitando obstáculos<sup>131</sup> e caminhar adaptando a marcha a alvos e obstáculos inesperados<sup>132</sup> é mais afetado na DP do que o desempenho da marcha em condições não complexas. Andar sob essas condições, portanto, exige demandas cognitivas mais elevadas do que a marcha sem restrições.

A avaliação quantitativa da marcha diante da relação com os aspectos cognitivos pode ser condensada em três domínios principais, que são o passo, o ritmo e a variabilidade, e estes virem provenientes de variáveis como velocidade da marcha, frequência e regularidade dos passos<sup>133</sup>. Dentre as principais disfunções provenientes da DP, as suas anormalidades e as alterações no seu desempenho estão relacionadas à diminuição da independência nas AVD's, sendo fatores fortemente preditivos de redução da qualidade de vida relacionada à saúde em pessoas com DP<sup>122</sup>.

Avaliar a marcha na condição de DT tem sido o método de referência em que o indivíduo realiza uma caminhada em velocidade autosselecionada enquanto precisa manter a atenção voltada a uma tarefa secundária<sup>110</sup>, sendo esta uma tarefa motora ou uma tarefa cognitiva, frequentemente verbal, mnemônica ou por meio de cálculos matemáticos. Novos recursos tecnológicos têm sido utilizados para quantificar a influência da DT na melhora de potenciais preditivos e diagnósticos<sup>134</sup>. Estudos recentes utilizaram sensores corporais para avaliar objetivamente o equilíbrio e a marcha em indivíduos com DP<sup>15,115</sup>, demonstrando que a redução da automaticidade inicialmente leva a dificuldades para iniciar a marcha e a uma redução no movimento de oscilação dos MMSS associados à marcha. A evolução é progressiva e gera uma redução na velocidade e no comprimento da passada, além de um aumento na variabilidade e na assimetria dos passos. Em fases mais avançadas da doença, surgem a festinação, caracterizada por redução súbita da aceleração da marcha, e o *freezing*, definido como a interrupção súbita da marcha associada à sensação de que "os pés grudam no chão"<sup>103</sup>, podendo ocorrer no início da marcha, no decorrer da mesma ou na mudança de direção. Embora todos os processos neurais da automaticidade motora na DP não sejam completamente compreendidos, o principal papel do sistema implícito nesse processo é um consenso, havendo evidências de que o *freezing*, por exemplo, esteja associado à deficiência no sistema de aprendizagem e memória implícitas<sup>135</sup>.

#### 2.2.5 Considerações biomecânicas e fisiopatológicas da marcha: uma compreensão em níveis corticais na doença de Parkinson.

Segundo uma perspectiva biomecânica, a marcha pode ser definida como um método de locomoção que envolve o uso das duas pernas, alternadamente, para fornecer suporte e propulsão. Os pés e as trajetórias do centro de massa (COM), ou seja, o ponto único no qual se imagina que toda a massa do corpo está concentrada, são altamente regulares e sincrônicos<sup>136</sup>. Deve haver o equilíbrio sobre a base de apoio, o que significa que a pelve deve

ser estabilizada para que ocorra o toque do calcanhar no solo, fator este que auxilia a realização da marcha com comprimento e largura adequados dos passos<sup>137</sup>.

As disfunções na marcha são consideradas um dos principais problemas para diversas pessoas com comprometimento neurológico, sendo causa constante de dificuldades na realização de atividades da vida diária (AVD's)<sup>129</sup>. Na DP, as alterações da marcha são as primeiras AVD's prejudicadas<sup>138,139</sup> e estão presentes em cerca de 87% das pessoas já em estágios iniciais de evolução da doença. Seus distúrbios estão entre os mais comuns e incapacitantes problemas ocorridos nesses indivíduos, podendo se manifestar por meio de diferentes tipos de envolvimento clínico e em detrimento de problemas em várias regiões do corpo, como instabilidade nos movimentos dos pés, rigidez de tornozelos e joelhos, flexão de pelve e tronco, lentidão na mobilidade dos membros inferiores (MMII), redução da oscilação dos MMSS, além de dificuldade na mudança de direção e na modulação da velocidade<sup>140</sup>.

Estudos mostram que a atividade cortical é substancialmente reduzida em pessoas com DP em comparação a sujeitos-controle durante a execução da marcha<sup>141</sup>. Essa alteração pode causar falha no processamento sensitivo integrativo que, por sua vez, repercute no modelo postural interno de construção e programação motoras<sup>142</sup>.

Condições patológicas passíveis de interrupção no curso fisiológico dos processos cerebrais que permitem a realização da marcha, como na DP, causam (e podem ser causados por) não apenas um comprometimento nas funções cognitivas, mas também prejuízo funcional<sup>98</sup>. Além dos sintomas motores previamente descritos, alguns pesquisadores têm incluído os distúrbios da marcha como disfunções evidentes durante o curso de evolução da doença, que podem interferir em quase todas as AVD's e serem afetados pelo prejuízo na automaticidade<sup>44, 69</sup>.

Mas como avaliar o controle automático da marcha?

#### 2.2.6 A dupla tarefa e sua interferência em parâmetros cinemáticos da marcha.

Como a maioria das AVD's exige desempenho em duas ou mais tarefas, e pessoas mais velhas tem menor performance ao executar atividades nessas condições, é possível considerar que o paradigma da DT é útil para investigar a estabilidade da marcha em adultos mais velhos, destacando alguns parâmetros cinemáticos como maior variabilidade e diferenças na velocidade e no comprimento do passo<sup>143</sup>. As diferenças observadas nesses parâmetros durante a execução da marcha em DT, quando comparadas com a execução em Tarefa Simples (TS), recebe o nome de Custo da DT. Esse paradigma significa o quanto de

desempenho na tarefa primária (motora) é prejudicado pela inserção de uma tarefa secundária (cognitiva ou motora), sendo responsável por reduções de desempenho em uma ou ambas as tarefas quando comparadas a uma condição de TS, resultante de demandas cognitivas ampliadas<sup>137</sup>. Esses custos podem ser vistos como decréscimos no desempenho cognitivo, sendo que os idosos mostram uma tendência a priorizar o aspecto motor em detrimento da tarefa cognitiva<sup>144</sup>.

Variáveis em que são possíveis um comportamento mais prejudicado durante a execução da marcha em DT, como velocidade, frequência e regularidade dos passos, permitem calcular o custo da inserção da DT na execução da tarefa primária. Tais alterações são interpretadas como um maior envolvimento do processo atencional durante a execução da marcha, sendo que esses custos podem revelar pequenos déficits no mecanismo de funcionamento cerebral<sup>145</sup>. Trata-se, também, de uma oportunidade de diferenciar lesões do SNC daquelas relacionadas ao sistema periférico, devido ao intenso envolvimento do sistema cognitivo<sup>110</sup>.

O desempenho simultâneo de duas tarefas que exigem atenção não apenas causa uma competição por atenção, mas também desafia o cérebro a priorizar as duas tarefas. Duas áreas cerebrais são comumente mencionadas em conexão com o processo de priorização, já citadas anteriormente: o CPFDL e o CCA. A ativação de ambas foi bem documentada quando os indivíduos realizavam duas tarefas, buscando minimizar o perigo a quedas quando priorizavam, inicialmente, a estabilidade da marcha<sup>146</sup>. Essa estratégia pode explicar a necessidade de ajustes cinemáticos da marcha durante a execução da DT, como a diminuição da variabilidade da largura do passo e o aumento no tempo médio em duplo apoio<sup>63</sup>.

Avaliar a marcha sob condição de DT tem sido proposto em ambientes clínicos para compreender as funções cerebrais em estágios iniciais de declínio cognitivo<sup>147</sup>. As alterações na marcha durante a execução de outra tarefa, particularmente exigente, apoiam a hipótese de que complexas redes neurais compartilhadas estão envolvidas no desempenho simultâneo das duas tarefas, razão pela qual os procedimentos em DT são amplamente utilizados para demonstrar uma forte interação entre marcha e cognição.

O modelo de incapacidade na mobilidade, que relaciona pessoa e ambiente, considera que as demandas ambientais sejam categorizadas em oito dimensões: distância, tempo, ambiente, terreno, carga física, atenção, transições posturais e densidade, representando as demandas externas necessárias para um indivíduo ter mobilidade dentro de um ambiente particular. As AVD's relacionadas à marcha dependem não apenas da capacidade de andar a uma velocidade controlada, mas também da capacidade em adaptar a marcha a tarefas

diversas e a demandas complexas. Caminhar em condições complexas depende da capacidade de modificar e ajustar a marcha aos desafios ambientais esperados e inesperados<sup>9</sup>.

Devido à relação direta entre o grau de comprometimento cognitivo e a magnitude da deterioração da marcha durante a execução de uma tarefa simultânea, é possível afirmar que caminhar sob DT é mais sensível do que caminhar em TS para investigar o declínio cognitivo<sup>117</sup>. Em outras palavras, a avaliação da marcha em TS provém medidas de status motor, enquanto que mensurar o custo sob condição de DT gera medidas de recursos cognitivos<sup>144</sup> dedicadas ao controle da marcha.

### **2.3 Métodos de monitorização da relação marcha x cognição na doença de Parkinson: novas propostas de avaliação.**

Novas ferramentas podem fornecer métodos alternativos, efetivos e de baixo custo para monitorar as alterações motoras, cognitivas e suas interações na DP de forma precoce e não invasiva. A identificação do comprometimento precoce na marcha pode oferecer uma oportunidade singular para intervenções prévias às suas alterações, com impacto significativo na independência em AVD's, no risco de quedas, nas funções cognitivas superiores e na qualidade de vida relacionada à saúde.

O declínio cognitivo avaliado pelo *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), por exemplo, tem sido associado à capacidade prejudicada em adaptar o comportamento de andar e caminhar em direção a alvos e obstáculos<sup>132</sup> e à instabilidade postural<sup>148</sup> em pessoas com DP. Os escores do MoCA também foram associados ao desempenho da marcha, ao congelamento da marcha e à estabilidade postural de acordo com modelos ajustados para idade, sexo, nível educacional, duração da doença e gravidade dos sintomas motores<sup>3</sup>. A associação significativa entre MoCA e variabilidade no tempo do passo é considerada evidência adicional de interação entre redes motoras e cognitivas<sup>119</sup>. Essa associação pode refletir respostas comportamentais menos efetivas devido a déficits de controle atencional e/ou função cognitiva prejudicada.

Na rotina clínica, o MoCA é amplamente utilizado para avaliar o estado cognitivo na DP<sup>149,150</sup>, sendo capaz de detectar alterações mesmo nos estágios iniciais da doença<sup>151</sup>. O MoCA também foi considerado uma ferramenta de triagem útil para as funções cognitivas e executivas globais da DP<sup>152</sup>, podendo ser aplicado em pessoas com baixo nível educacional<sup>153</sup>.

Outro recurso de avaliação cognitiva, proposto pelos autores do presente estudo, é o Jogo do Goleiro (JG). Este jogo foi introduzido recentemente<sup>14</sup> como uma ferramenta para investigar a conjectura de que o cérebro faz seleções estatísticas de modelos. Trata-se de um videogame em que o jogador, assumindo o papel de um goleiro de futebol em uma disputa de pênaltis, tenta adivinhar o lado do gol em que o cobrador dará o chute, dentre três possibilidades: lado esquerdo, centro ou lado direito. O jogo consiste em uma sequência de pênaltis em que as cobranças do batedor podem ser geradas de forma determinística ou aleatória, de acordo com uma estratégia descrita por uma árvore de contexto e desconhecida pelo jogador. A estratégia é fixa para cada fase e, à medida que o jogador (goleiro) consegue adivinhar suficientemente as cobranças, que dependem da árvore, a fase termina e uma nova fase começa, apresentando uma árvore mais complexa. À medida que o jogo evolui, a expectativa é que, para um grande número de tentativas em cada fase, o jogador seja capaz de entender a estratégia e obter um desempenho com elevada pontuação. Atualmente, o JG está sendo utilizado pelo Centro de Pesquisa, Inovação e Disseminação em Neuromatemática da Universidade de São Paulo (<http://neuromat.numec.prp.usp.br>) como ferramenta de avaliação em suas pesquisas básicas e aplicadas em Neurociências.

O JG permite uma coleta massiva de dados, e espera-se que a análise estatística das taxas de acerto dos jogadores seja sensível ao declínio cognitivo associado aos modelos de tomada de decisão dos mesmos. Assumindo que o desempenho da marcha em condições complexas depende do processo de tomada de decisão subjacente à negociação de obstáculos, à seleção da velocidade, etc.<sup>63</sup>, é plausível supor que o desempenho no JG esteja associado ao desempenho da marcha em condições complexas<sup>154</sup>.

Apesar da marcha ser considerada uma sequência complexa de movimentos, controlada de forma implícita e, portanto, automática, no melhor do nosso conhecimento não há estudos que tenham investigado especificamente uma relação entre a deficiência na aprendizagem sequencial implícita probabilística e a automaticidade da marcha em pessoas com DP. Esse conhecimento poderia elucidar a relação entre a aprendizagem implícita, a automaticidade e as disfunções da marcha na DP, fornecendo novos fundamentos para as abordagens terapêuticas que minimizem as deficiências da marcha nessas pessoas, de forma a melhorar a sua independência e a sua qualidade de vida.

Para avaliar o desempenho na execução da marcha sob condições complexas, alguns testes são amplamente utilizados com elevado grau de confiabilidade, como o *TUG* (sigla para *Timed Up and Go*) e o Teste de Caminhada de 10 Metros em Dupla Tarefa. O *DGI* (sigla em inglês para Índice do Andar Dinâmico) é outro teste que avalia a habilidade individual em

modificar o equilíbrio enquanto caminha na presença de outras demandas externas, ou seja, avalia a marcha durante a execução de tarefas desafiadoras. Seu uso é gratuito, de fácil execução, necessitando de pouco espaço físico e de poucos recursos, e sendo útil para verificar o medo de cair em diversas populações.

Acerca de instrumentos mais sensíveis que avaliam a marcha e o movimento humano, as análises tridimensionais realizadas por alguns recursos são consideradas padrão-ouro em diversas pesquisas pois avaliam o movimento em todos os três planos, sendo uma fonte de mensuração bastante confiável<sup>16</sup>. Porém, os elevados custos e a escassez de material humano em manusear e interpretar seus resultados restringem a implementação dessas tecnologias em serviços de saúde.

Já uma análise bidimensional mensura o movimento em um único plano, sendo que seus resultados devem ser interpretados apenas em referência a esse plano. Porém, essa análise tem a capacidade de gerar medidas quantitativas de maneira prática, simples e econômica, sendo uma alternativa interessante para a análise de marcha pelo fato de ser mais confiável que os métodos subjetivos atualmente empregados em pesquisas clínicas<sup>22</sup>, bem comparável a sistemas instrumentados de análises em nível laboratorial<sup>21</sup>.

Nesse sentido, para avaliar a automaticidade da marcha, dentre outras alternativas utilizadas, o CvMob<sup>®</sup> (<http://www.cvmob.ufba.br/>) é uma ferramenta gratuita de avaliação do movimento dinâmico que expressa os resultados dessas medidas em números, tabelas e gráficos, podendo ser uma ferramenta de avaliação mais precisa e sensível do que a avaliação subjetiva realizada pela observação do avaliador<sup>155</sup>. Trata-se de um recurso didático e de pesquisa que pode ser livremente utilizado por pessoas que tenham um computador doméstico e uma câmera simples com a capacidade de filmar em, no mínimo, 29 FPS (frames por segundo). Seu uso permite a filmagem de uma sequência de movimentos que podem traçar trajetórias e ângulos, calcular velocidades e acelerações, caracterizar quantitativamente exames clínicos e cinesiológicos da mobilidade, ajudar a identificar padrões de ação do movimento, comparar resultados de tratamentos, analisar desempenhos, dentre outras aplicações<sup>156</sup>. Considerando melhor portabilidade, custos mais acessíveis e uso mais amigável que outros sistemas de análise de marcha, os sistemas bidimensionais podem assumir posição de destaque como ferramenta alternativa de avaliação da marcha para a prática clínica e pesquisa<sup>22</sup>. Até o momento, seu uso não foi testado para verificar a performance da marcha em pessoas com DP em condições complexas, sendo um recurso que potencialmente pode auxiliar a compreender esse desempenho.

## **2.4 Objetivo.**

O objetivo do presente estudo, portanto, foi investigar a efetividade de dois novos instrumentos de avaliação para identificar a progressão das alterações da marcha em condições complexas em pessoas com doença de Parkinson.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Tipo de estudo.

O presente estudo é composto por dois experimentos distintos (Experimento 1 e Experimento 2), ambos consistindo em estudos transversais, descritivos, quantitativos, experimentais.

#### 3.2 Local.

Para os dois experimentos, as coletas dos dados sociodemográficos, as avaliações do quadro clínico/funcional e as avaliações da marcha foram realizadas no auditório principal de uma associação multiprofissional de atenção à pessoas com DP, com cerca de 90 m<sup>2</sup>, localizado na cidade de São Paulo, Brasil, sendo um local bem iluminado, plano e isolado de ruídos em excesso.

Figura 5: Auditório utilizado para a realização dos testes de marcha em 10 metros, com demarcações no chão (em vermelho e amarelo).



Fonte: Arquivo pessoal. (2022)

O ambiente foi preparado com marcações no chão feitas com fitas adesivas, que serviam para delimitar a área por onde o sujeito deveria deambular durante a realização dos testes de marcha. Uma pista, mostrada na Figura 5, foi demarcada para a realização do teste de marcha em 10 metros, contendo exatamente 10 metros de comprimento entre suas extremidades. Em outra parte do auditório (Figura 6), outro percurso foi demarcado, contendo seis metros de comprimento entre suas extremidades, e sua porção intermediária apresentava

outra demarcação de 3 metros. Essas duas distâncias eram utilizadas para avaliar a marcha através do uso do software CvMob<sup>®</sup> e do uso do TUG, respectivamente. Especificamente, a distância de 6 metros também servia para avaliar os sujeitos durante a realização do DGI.

Figura 6: Auditório com demarcações no chão (em preto) para a realização dos testes de marcha pelo DGI (Índice do Andar Dinâmico), informando a distância padronizada de 6,10 metros, além dos testes de marcha registradas para o uso do software CvMob<sup>®</sup>. A pista continha seis metros de comprimento, e sua porção intermediária continha três metros.



Fonte: Arquivo pessoal (2022)

Especificamente em relação ao Experimento 1, a avaliação do aspecto cognitivo foi realizada em uma sala anexa, no mesmo andar do auditório, com cerca de 11 m<sup>2</sup>, plana, bem iluminada e isolada de ruídos excessivos. Esta sala continha uma cadeira e uma mesa, utilizadas para a aplicação de um jogo de computador (Figura 7).

Figura 7: Sala anexa, onde era realizado o teste cognitivo (Jogo do Goleiro), contendo uma mesa de apoio para o computador e uma cadeira, que servia de assento aos participantes.



Fonte: Arquivo pessoal. (2022)

### 3.3 Casuística.

#### 3.3.1 Critérios de Elegibilidade.

Para os dois experimentos, os critérios de elegibilidade envolveram indivíduos com:

1. DP idiopática, diagnosticada por um médico neurologista especialista em distúrbios do movimento, seguindo os critérios do Banco de Cérebro do Reino Unido<sup>24</sup> e em uso estável de medicação de reposição dopaminérgica.
2. Estágio de progressão da doença entre 1 e 3, de acordo com os critérios estabelecidos pela Escala HY<sup>157</sup>.
3. Capacidade de andar de forma independente, sem o auxílio de um dispositivo e/ou de outra pessoa.
4. Acuidades visual e auditiva normais ou corrigidas.
5. Mínimo de quatro anos de escolaridade formal.

Os participantes não eram incluídos quando apresentavam condições neurológicas (exceto DP), musculoesqueléticas, cardiovasculares e/ou respiratórias que pudessem prejudicar a sua participação no estudo.

Todos os participantes eram excluídos quando apresentavam:

1. Comprometimento cognitivo moderado ou grave, conforme pontuação obtida pelo MoCA, com escore inferior a 21 (vinte e um) pontos.
2. Sinais de depressão, conforme determinado pela Escala de Depressão Geriátrica (GDS), com escore superior a 06 (seis) pontos.

As avaliações individuais foram conduzidas por um fisioterapeuta e por uma enfermeira, especialistas em distúrbios do movimento, e todos os participantes com DP foram avaliados entre 40 e 120 minutos após a administração da medicação dopaminérgica (período ON). Com base em um desenho de estudo transversal, os participantes concluíram as avaliações em uma única sessão.

#### 3.3.2 Termo de Consentimento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), sob protocolo CAAE 67388816.2.0000.0065, e conduzido

de acordo com a Declaração de Helsinque. Um termo de consentimento por escrito foi assinado por cada um dos participantes antes de iniciar o estudo.

### **3.4 Triagem e etapas da avaliação inicial.**

Os participantes com DP eram triados por uma fisioterapeuta da associação, especialista em distúrbios do movimento, que fazia uma seleção inicial baseada nas planilhas da associação e nos critérios de inclusão. Em seguida, e diante das respostas positivas à triagem inicial e da concordância dos participantes, a data e o horário eram agendados com os mesmos.

Os nomes dos participantes triados eram repassados ao pesquisador avaliador que, em posse deles, avaliava-os individualmente na data e no horário agendados, coletando os dados sociodemográficos e epidemiológicos (nome, endereço, sexo, data de nascimento, naturalidade, estado civil, nível de escolaridade, ocupação atual e renda mensal familiar), e verificando a existência de alguma comorbidade que, por ventura, poderia comprometer a sua participação na pesquisa.

Em seguida e individualmente, o Termo de Consentimento era lido no sentido de informar, com maiores detalhes, sobre os objetivos do estudo, além de dirimir dúvidas e deixar claras as etapas da pesquisa, podendo o participante concordar em fazer parte da mesma ou não. Após a concordância, dois testes eram realizados para verificar a continuidade desse sujeito na pesquisa ou a sua exclusão, de acordo com os critérios de elegibilidade: (1) MoCA e (2) GDS.

O MoCA é uma ferramenta amplamente usada e reconhecida pela sua eficiência na detecção de sintomas cognitivos, mesmo leves, sendo útil em diferenciar pessoas com DP em distintos estados cognitivos (sem comprometimento cognitivo, comprometimento cognitivo leve ou demência) de controles saudáveis<sup>158</sup>. O mesmo permite a investigação de diferentes domínios cognitivos: atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, habilidades visuoespaciais, conceitualização, cálculo e orientação. O seu tempo de aplicação é de aproximadamente 10 minutos e seu escore máximo é de 30 pontos, sendo que 26 pontos ou mais determina um estágio cognitivo normal<sup>149,159</sup>.

A GDS é um dos instrumentos mais comumente aplicados para rastreamento de depressão entre a população idosa. Trata-se de uma escala de fácil utilização, podendo também ser aplicada por pessoas sem formação especializada, por não exigir conhecimento específico em psicopatologia. Constituído por opções de respostas dicotômicas (SIM ou

NÃO), a versão reduzida da GDS apresenta 15 (quinze) questões simples sobre o humor da pessoa, e valores iguais a 0 ou 1 são atribuídos a cada questão, sendo que quanto mais alto for o valor final, maior a possibilidade de haver depressão na pessoa. Respostas como “Às vezes”, “De vez em quando” e “Talvez” não são pontuados como depressão, sendo assinalado escore 0<sup>160</sup>.

Após a segunda triagem por meio dos instrumentos supracitados, eram coletadas, dentre os que se enquadravam nos critérios, as informações referentes à dosagem diária da medicação dopaminérgica, além das caracterizações relacionadas ao comportamento dos sintomas motores da DP, mediante uso da seção III da *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS), e do estágio de classificação clínica da DP, através da Escala HY.

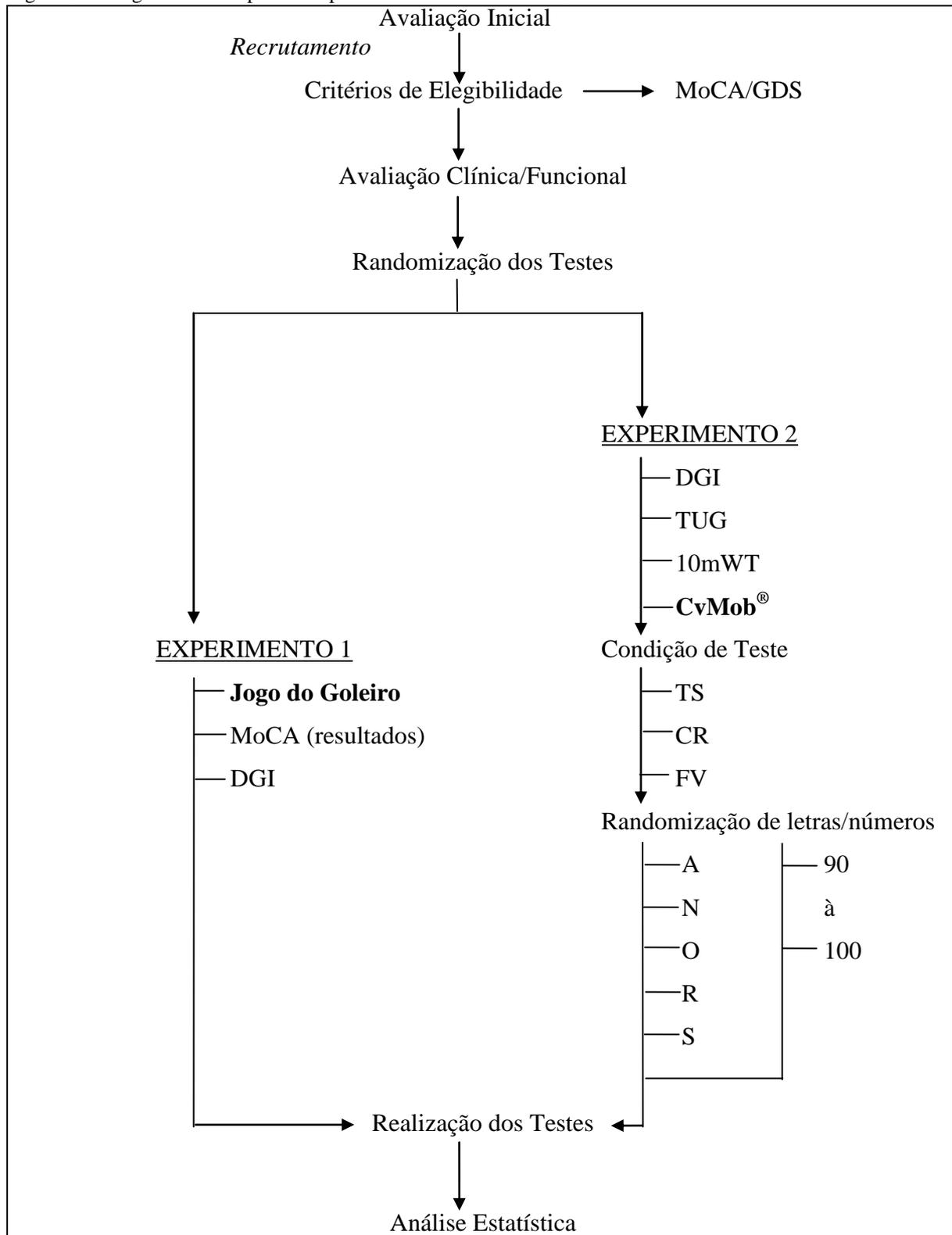
A UPDRS é uma escala clínica de avaliação de pacientes com DP mundialmente utilizada, que possui quatro domínios (atividade mental, comportamento e humor; atividades de vida diária; exploração motora e complicações do tratamento medicamentoso). A pontuação em cada item varia de 0 a 4, sendo que o valor máximo indica maior comprometimento pela doença e o mínimo, uma tendência à normalidade. A seção III tem instruções para o examinador fornecer ou demonstrar ao paciente, sendo preenchida pelo examinador. Ela tem a função de avaliar, bilateralmente, os sintomas motores da DP através de 14 subitens, dentre eles a rigidez, a bradicinesia e o tremor de repouso, além de possuir o teste de puxar para trás, útil para a verificação do grau de instabilidade postural e, conseqüentemente, da classificação na Escala HY<sup>161</sup>.

A Escala HY é uma ferramenta de classificação simples que oferece alguns pontos de referência para ajudar o examinador a determinar o estágio da DP na pessoa, tendo os sintomas motores como base. Nesta escala, a doença pode ser classificada em cinco estágios. O tempo gasto em cada estágio de evolução da doença varia entre os pacientes, e o salto de estágios, do primeiro para o terceiro, por exemplo, não é incomum. Por ser uma escala rápida e prática ao indicar o estado geral do paciente, esta ferramenta de avaliação da doença é a mais utilizada pelos investigadores<sup>161</sup>.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado com base em um estudo prévio que comparou a automaticidade entre pacientes com DP em estágios iniciais e intermediários da doença. O resultado indicou que 160 (cento e sessenta) sujeitos (80 em cada grupo) seriam necessários para a obtenção de um poder de 90%. Considerando possíveis perdas, a amostra para os dois experimentos foi constituída por 188 (cento e oitenta e oito) pessoas com DP, divididas de acordo com a Escala Hoehn e Yahr (HY) de estágio de evolução da doença (entre 1 e 3) e randomizadas entre Experimentos 1 e 2.

Um fluxograma contendo as etapas da seleção e dos procedimentos é mostrado a seguir, na Figura 8.

Figura 8: Fluxograma das etapas e dos procedimentos do estudo. 2022



### 3.5 Experimento 1.

#### 3.5.1 Instrumentos de avaliação.

- Ficha de avaliação;
- Cronômetro Digital Vollo<sup>®</sup> VL-510;
- Fita adesiva;
- 02 (dois) cones de borracha de 50 cm de altura;
- 01 (uma) caixa de sapatos com 40 cm de comprimento, 20 cm de largura e 15 cm de altura;
- 08 (oito) degraus com corrimãos;
- 01 (uma) mesa;
- 01 (um) notebook.

#### 3.5.2 Procedimentos.

A amostra para o Experimento 1 foi constituída por 74 (setenta e quatro) sujeitos. A ordem de avaliação foi randomizada, de acordo com a Figura 9, abaixo.

O Jogo do Goleiro (JG) é um protocolo experimental (videogame) realizado com o uso de um computador conectado à internet, desktops ou dispositivos de celular (<http://game.numec.prp.usp.br>) que trabalha com sequências de acertos e erros de previsão do jogador. Para esse jogo e após uma explicação inicial sobre suas regras, os participantes eram solicitados a assumir o papel de um goleiro de futebol durante a disputa de pênaltis em três fases distintas (descritas a seguir), sendo que o desafio de cada participante era prever em que posição do gol o cobrador iria chutar a bola, buscando defender as cobranças ao pressionar uma de três teclas possíveis (Figura 10), a cada tentativa: para a esquerda (◀), para o centro (▼) ou para a direita (▶).

As cobranças do batedor seguiam uma cadeia de memória de alcance variável, e o participante tinha sucesso se conseguisse identificar corretamente a árvore de contextos que definia a cadeia de alcance variável formada pela sequência de direções escolhidas pelo batedor. A melhor estratégia possível para o participante era, uma vez identificada corretamente a árvore de contextos do batedor, saltar para a direção provável, dado o contexto associado pela árvore, caracterizando a cadeia do batedor<sup>14</sup>.

Figura 9: Fluxograma do progresso nas fases do Experimento 1, incluindo registro, randomização da ordem dos testes (teste de marcha/cognição), randomização da ordem do teste cognitivo, avaliação e análise de dados. JG (Jogo do Goleiro); MoCA (Montreal Cognitive Assessment); DGI (Índice da Marcha Dinâmica). 2022

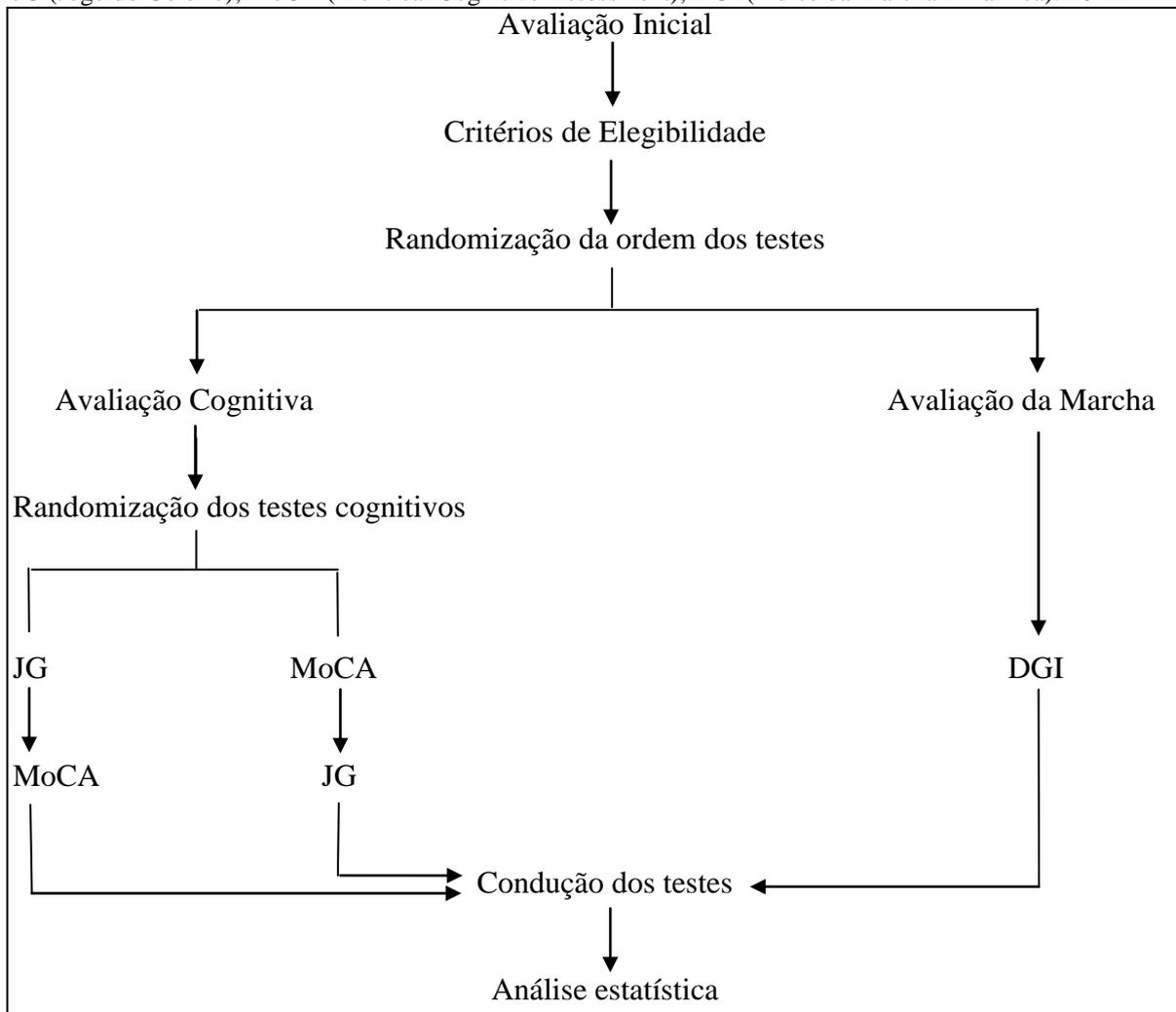


Figura 10: Teclas utilizadas para controlar os movimentos do goleiro durante as cobranças de pênaltis.



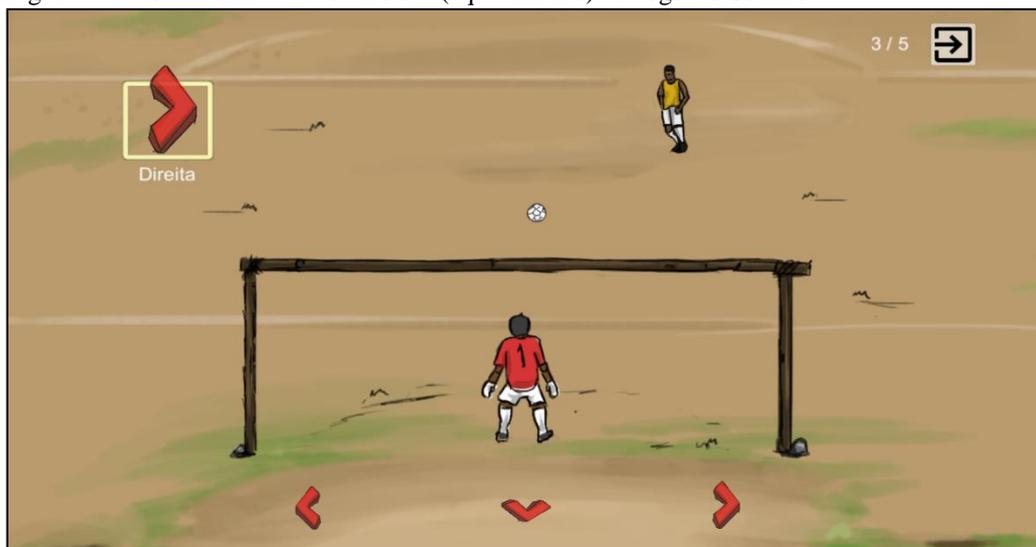
Fonte: Arquivo pessoal. (2022)

O JG era realizado com o uso de um computador, de tela com dimensões especificadas (29 cm de altura x 51 cm de comprimento), posicionado 60 centímetros à frente do participante. O mesmo realizava essa etapa da avaliação sentado em uma cadeira para apoio de dorso, de maneira confortável, em frente a uma mesa onde poderia apoiar cotovelos e antebraços, e a tela deveria estar em uma altura adequada do campo visual do participante.

As três fases do jogo consistiam em:

**1) Linha de Base Motora (Aquecimento/AQ):** Trata-se da primeira fase, a mais fácil e a que permitia com que o participante se acostumasse com o jogo, sendo conhecida, também, como fase de aquecimento. Nesta fase, existiam dicas visuais no canto superior esquerdo da tela oferecidas ao participante que indicavam qual a direção que o cobrador iria bater o pênalti (Figura 11) e, conseqüentemente, qual a tecla que o participante deveria pressionar. Em um número máximo de cinco tentativas, o participante precisava acertar o máximo de cobranças possível para passar para a fase seguinte. Nesse sentido, esta fase também permitia a mensuração do percentual de acertos do participante e, também, do tempo de reação para as respostas. As instruções dadas ao participante eram: "Esta primeira fase é apenas uma fase de aquecimento. Você deve seguir as pistas que aparecem no canto superior esquerdo da tela e pressionar a tecla correspondente para defender os chutes. Por exemplo, para que lado você deve defender (o lado aparece na tela)? Ótimo".

Figura 11: Fase de linha de base motora (aquecimento) do Jogo do Goleiro.

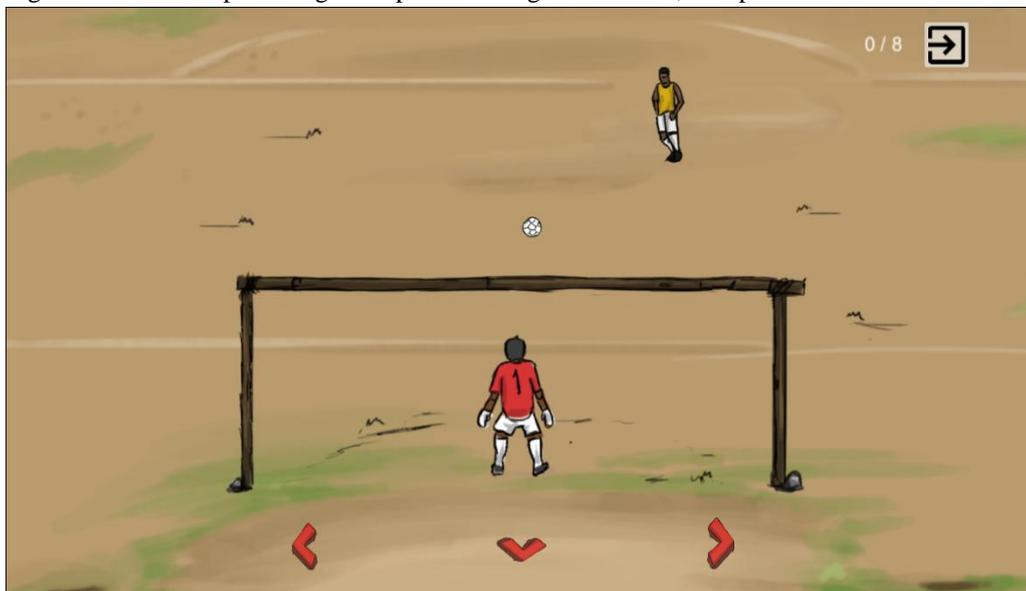


Fonte: <https://neuromat.numec.prp.usp.br/goalkeeper-game/>. (2022)

**2) Fase de Aprendizagem Implícita:** dividida em duas subfases, com um número total de 20 tentativas.

**2.1) Jogo do Goleiro 0 – JG-0:** Nesta fase, considerada a mais difícil, o participante tentava defender o maior número possível de cobranças, porém sem qualquer tipo de pista ou ajuda. Ele tinha que escolher entre as três opções de defesa (◀, ▼ ou ▶) e pressionar a tecla correspondente para que o batedor cobrasse o pênalti, aguardando o comando na tela para apertar a tecla seguinte (Figura 12). Nesta fase, as sequências das direções eram promovidas por modelos determinísticos, havendo um quantitativo máximo de oito tentativas no qual o participante deveria defender a maior quantidade possível de cobranças para passar para a fase posterior. As instruções ao participante eram as seguintes: "Desta vez, você não terá ajuda das pistas. Tente adivinhar a sequência correta para defender o maior número possível de chutes".

Figura 12: Fase de aprendizagem implícita do Jogo do Goleiro, sem pistas.



Fonte: <https://neuromat.numec.prp.usp.br/goalkeeper-game/>. (2022)

**2.2) Jogo do Goleiro 1 – JG-1:** Esta etapa também envolvia sequências determinísticas de cobranças, porém com o acréscimo da presença de pistas, que eram mostradas através de árvores de contexto que apresentavam o histórico das oito cobranças anteriores à cobrança da vez (Figura 13).

As pistas indicavam para quais direções o cobrador chutou e se o goleiro conseguia realizar a defesa – cor verde – ou se não conseguia defender – cor preta. Um quantitativo máximo de 12 cobranças era executado, e as instruções para esta etapa eram: "Esta fase apresenta um histórico das oito últimas cobranças, no canto superior esquerdo da tela, sendo que a seta indica o lado que o cobrador chutou e a cor indica se você defendeu ou não. Tente encontrar a estratégia correta e defender o máximo de chutes possível".

Figura 13: Fase de Aprendizagem Implícita do Jogo do Goleiro, com o histórico das oito cobranças anteriores à cobrança da vez.



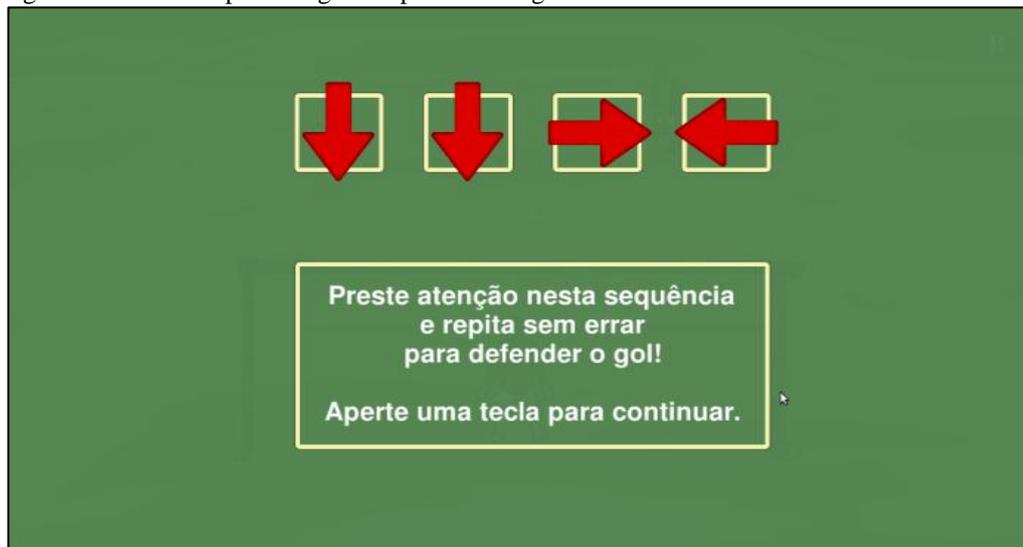
Fonte: <https://neuromat.numec.prp.usp.br/goalkeeper-game/>. (2022)

A diferença entre as estruturas das duas subfases segue abaixo:

**JG-0 e JG-1:** as probabilidades associadas aos nós da árvore eram fornecidas por  $P(X_n=0 | X_{n-1}=2)=1$ ,  $P(X_n=1 | X_{n-1}=0)=1$ ,  $P(X_n=2 | X_{n-1}=1)=1$ . Assim, estas probabilidades geravam uma sequência fixa de 102102 ou 201201, com a diferença de que o JG-1 continha um histórico das direções dos últimos chutes do jogador.

**3) Fase de Aprendizagem Explícita (Jogo da Memória – JM):** Esta última fase apresentava uma sequência de estrutura fixa de quatro dígitos para o participante memorizar. Essa estrutura informava quais as quatro direções para onde o cobrador iria chutar antes das cobranças iniciarem (Figura 14).

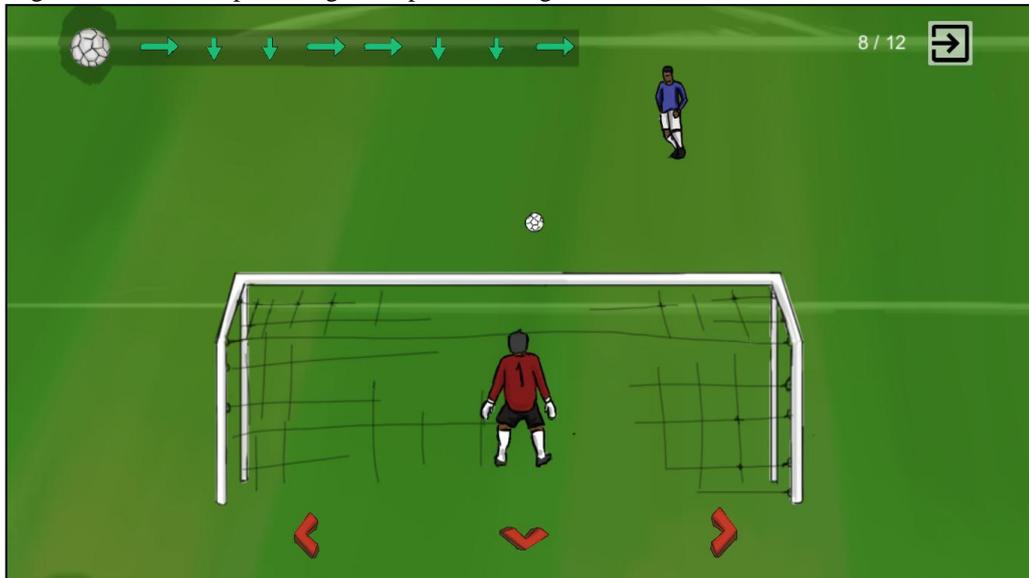
Figura 14: Fase de Aprendizagem Explícita do Jogo do Goleiro.



Fonte: <https://neuromat.numec.prp.usp.br/goalkeeper-game/>. (2022)

Nesse sentido, o participante deveria memorizar a sequência indicada na tela, da esquerda para a direita, e apertar as teclas correspondentes a cada jogada para defender. Essas direções se repetiam, formando um ciclo, sempre que o participante acertasse a sequência e, caso o participante não acertasse uma defesa, o cobrador insistia na direção até o participante defender, dando sequência ao ciclo (Figura 15). Um número de 12 acertos consecutivos, em sequência, finalizava o jogo. As instruções dadas ao participante para esta fase eram: "O senhor precisa apenas memorizar uma sequência de quatro cobranças que vai indicar para quais lados o cobrador irá chutar. Preste atenção, memorize esta sequência da esquerda para a direita, e repita sem errar. Se o senhor memorizar a sequência, irá defender todos os pênaltis".

Figura 15: Fase de Aprendizagem Explícita do Jogo do Goleiro.



Fonte: <https://neuromat.numec.prp.usp.br/goalkeeper-game/>. (2022)

### 3.5.3 Análise estatística.

Inicialmente, as características clínicas e epidemiológicas dos grupos foram descritas em média e desvio padrão, assim como os resultados obtidos nos testes de marcha com o uso do software CvMob<sup>®</sup>, de acordo com o estágio HY de classificação da doença. Essas informações foram submetidas ao Teste de Normalidade Shapiro-Wilk para verificar se atendiam aos pré-requisitos necessários às próximas análises. Para as variáveis com distribuição normal, foi realizada a Análise de Variância (ANOVA) para verificar a existência de diferenças entre as médias, e para as variáveis com distribuição não normal, foi realizado o Teste de Kruskal-Wallis, no sentido de verificar se havia diferenças entre as médias.

As variáveis do JG não podiam ser comparadas diretamente com outras variáveis clínicas. Por exemplo, para cada estágio e cada participante, o jogo consistia em uma sequência de erros/acertos nas previsões do participante para aquele estágio. Como cada previsão em particular carregava pouca informação, ela era fracamente correlacionada às variáveis clínicas do participante. Para suprir esse problema, foi construído um modelo que extraia o desempenho geral de cada participante no jogo, sendo que este modelo constituía em uma generalização da regressão logística<sup>162</sup>. Especificamente, para cada tempo de tentativa "t", participante "p", e estágio "s" do JG, foi definido  $X_{t,p,s}$  como o indicador que "p" fazia a previsão correta no tempo de tentativa "t" do estágio "s" do JG. Os estágios 1, 2 e 3 referem-se, respectivamente, à linha de base motora, à fase de aprendizagem implícita e à fase de memória do JG. A distribuição de  $X_{t,p,s}$  é dada pela equação (1):

$$\lambda_{t,p,s} = (t - 1)\beta_{p,s} - \log(3\gamma_{p,s} - 1)$$

$$\mathbb{P}(X_{t,p,s} = 1) = \gamma_{p,s} \frac{\exp(\lambda_{t,p,s})}{1 + \exp(\lambda_{t,p,s})} \quad (1)$$

O modelo na equação acima admitia uma interpretação intuitiva. Inicialmente, era plausível supor que a probabilidade de um participante fazer uma previsão correta na primeira tentativa em cada estágio seja correspondente a 1. Isso é razoável já que, nesse momento, o participante não possuía informações sobre o lado que seria cobrada a penalidade, situando-se dentre três opções possíveis. Além disso, o parâmetro  $\gamma_{p,s}$  representava o total de aprendizagem do participante "p" no estágio "s", ou seja,  $\gamma_{p,s}$  era a probabilidade de que "p" fizesse uma previsão correta em "s" após executar esse estágio para um grande número de tentativas. Finalmente,  $\beta_{p,s}$  correspondia à taxa de aprendizado do participante "p" no estágio "s", ou seja,  $\beta_{p,s}$  determinava quantas tentativas o participante "p" necessitava no estágio "s", de modo que sua probabilidade de fazer uma previsão correta estivesse próxima de  $\gamma_{p,s}$ .

As estimativas posteriores para  $\beta_{p,s}$  e  $\gamma_{p,s}$  foram obtidas utilizando Stan<sup>163</sup>. Como resultado, três pares de  $\beta$  e  $\gamma$  eram atribuídos a cada participante. Ao complementar esses valores com o tempo médio gasto por tentativa em cada estágio, foram obtidas nove variáveis que mediam o desempenho do participante no JG.

Comparamos essas variáveis com o escore do MoCA no que diz respeito a dois critérios. Primeiro, foram contrastadas as correlações pareadas e os modelos lineares para o DGI. Em seguida, as variáveis do JG e do MoCA também foram comparadas em relação ao poder preditivo para o DGI. Especificamente, foram ajustados os classificadores com base na pontuação no JG ou no MoCA para prever se as pontuações no DGI estavam acima ou abaixo da mediana. Os classificadores foram ajustados por meio de regressão logística regularizada com rede elástica<sup>164,165</sup>. As curvas ROC para cada par de variáveis explicativas e de resposta foram apresentadas como resultados finais.

Todos os códigos e dados relevantes acerca do JG estão disponíveis em [https://github.com/rbstern/gg\\_analysis](https://github.com/rbstern/gg_analysis).

## **3.6 Experimento 2.**

### 3.6.1 Instrumentos de avaliação.

- Ficha de avaliação;
- Cronômetro Digital Vollo<sup>®</sup> VL-510;
- Fita adesiva;
- Câmera GoPro<sup>®</sup> Hero4 Silver;
- Par de meias pretas antiderrapantes;
- Adesivo PIMACO<sup>®</sup> de cor amarela (19 mm de diâmetro);
- 01 (um) papel para calibração com 20 cm de distância entre dois pontos;
- 01 (um) tripé;
- Aplicativo GoPro<sup>®</sup>;
- Software CvMob<sup>®</sup> para análise de movimento versão 3.6 (<http://www.cvmob.ufba.br>).
- 02 (dois) cones de borracha de 50 cm de altura;
- 01 (uma) cadeira sem apoio para os braços;
- 01 (uma) caixa de sapatos com 40 cm de comprimento, 20 cm de largura e 15 cm de altura;
- 08 (oito) degraus com corrimãos;
- 01 (uma) mesa;
- 01 (um) notebook.

### 3.6.2 Procedimentos.

Após as etapas das triagens e avaliações, eram realizadas as randomizações dos testes principais de marcha. Essa etapa do procedimento ocorria com a utilização de pequenos papéis que continham as seguintes informações, pela ordem de sorteio:

- Tipo de tarefa motora: DGI (Índice do Andar Dinâmico), 10mWT (Teste de Caminhada de 10 metros), TUG (Timed Up and Go) e CvMob<sup>®</sup> (Avaliação bidimensional da marcha);
- Condição de teste: TS (Tarefa Simples), CR (Contagem Regressiva) e FV (Fluência Verbal);
- Número: 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 e 100;
- Letra: A, N, O, R e S.

Esses papéis eram dobrados, inseridos em pequenos sacos transparentes e sorteados de acordo com a ordem de sorteio, sendo que o participante deveria retirar um papel de cada saquinho e entregar, sem ver, ao pesquisador. Cada papel retirado informava qual tarefa a ser realizada inicialmente pelo participante, quais números o mesmo deveria iniciar a contagem regressiva (para cada tarefa de marcha realizada nessa condição) e com quais letras o mesmo deveria falar as palavras (para cada tarefa de marcha realizada nessa condição).

Figura 16: Saco e papéis abertos (A) e fechados (B) utilizados para a randomização dos testes. As imagens abaixo mostram as opções de escolha das condições dos testes para cada um dos testes de marcha (DGI, TUG, 10mWT e CvMob), sendo que cada papel era retirado para selecionar a ordem de condição para o teste.



Fonte: Arquivo pessoal (2022)

A retirada do papel que informava a realização do teste com o uso do CvMob<sup>®</sup> determinava que as três condições de teste que envolviam esse recurso (TS, CR e FV)

deveriam ser sorteados entre eles, por conveniência, pois implicava em calçar e, posteriormente, retirar o par de meias utilizado para o teste.

A automaticidade da marcha foi avaliada pelo custo da condição de DT na marcha. Para isso, o desempenho da marcha em termos quantitativos relacionados ao número de passos/passadas, à duração da caminhada, às velocidades média e máxima atingidas, às velocidades horizontal e vertical médias, ao tempo médio em que o pé ficava em velocidade zero (0 m/s), ao tamanho médio da passada, à altura média do pé em relação ao solo, à cadência, ao tempo de balanço e de duplo apoio, e à variabilidade do comprimento do passo e do tempo de balanço foi avaliado sob a condição de TS e sob duas condições de DT, por meio do Teste de Caminhada de 10 metros, do TUG (este apenas nas condições de TS e CR), por meio de vídeos da marcha na distância de seis metros registrados por uma Câmera GoPro® Hero4 Silver e, posteriormente, analisados por um software bidimensional de análise do movimento chamado CvMob®, além dos resultados finais obtidos pela execução do DGI.

O Teste de Caminhada de 10 metros (10mWT) é um teste que avalia a velocidade da marcha, em metros por segundo, durante uma curta duração. O sujeito é instruído a caminhar por uma distância definida e o tempo é mensurado. Na sua versão original, o teste é feito duas vezes, tirando-se a média<sup>166</sup>. Para a pesquisa, o teste era realizado apenas uma vez para cada uma das três condições: a) Tarefa Simples, em que apenas a marcha era realizada, b) Dupla Tarefa com Contagem Regressiva, em que a marcha era realizada paralelamente à execução de contagem regressiva, em voz alta, a partir de um número previamente sorteado entre 90 e 100 e c) Dupla Tarefa com Fluência Verbal, quando o participante precisava falar a maior quantidade de palavras que comesçassem com uma determinada letra previamente sorteada (A, N, O, R ou S) enquanto caminhava.

O TUG é uma medida de desempenho físico em que a habilidade de três atividades funcionais importantes é mensurada. É um teste útil na avaliação de pacientes porque requer poucos minutos, é facilmente administrado e necessita de poucos equipamentos. Está fortemente correlacionado com a mobilidade funcional e com o desempenho da marcha em pessoas com DP, e demonstra ter uma elevada confiabilidade teste-reteste e inter-avaliadores nessa população<sup>13</sup>. As pessoas com DP eram instruídas a se levantar de uma cadeira e caminhar para frente em sua velocidade normal por três metros, depois virar, caminhar de volta para a cadeira e sentar-se. Todo o procedimento, nas condições de TS e de CR, era cronometrado em segundos a partir do comando JÁ até o contato do participante sentado confortavelmente na cadeira. Se o paciente não pudesse realizar a tarefa sem usar as mãos

para se levantar, ele era autorizado a fazê-lo uma segunda vez enquanto usava as mãos para se levantar da cadeira. Não era permitido o uso de dispositivos assistentes

O CvMob<sup>®</sup> é um *software* livre de visão computacional, validado e desenvolvido pelo Laboratório de Física Nuclear da Universidade Federal da Bahia (UFBA), que possibilita o rastreamento de um ponto especificado no vídeo, determinando medidas cinemáticas contínuas, e que tem, como principal finalidade, servir como ferramenta de avaliação do movimento humano. A calibração do vídeo é realizada utilizando distâncias conhecidas no vídeo e a taxa de amostragem pode ser de 29 e 120 quadros por segundo, de forma que o *software* possa converter as medidas de pixels/frame para metros/segundo. Depois de feita a calibração, o *software* processa o vídeo e retorna um arquivo de saída com as séries temporais de trajetórias, velocidade e a aceleração dos pontos marcados<sup>156</sup>.

A avaliação com o CvMob<sup>®</sup> pode ser considerada de baixo custo e os vídeos podem ser realizados com o uso de uma câmera de filmagem simples, estando disponível para o Windows<sup>®</sup>, Linux<sup>®</sup> e MacOS<sup>®</sup>. Dentre os dados cinemáticos originados do *software* CvMob<sup>®</sup> de acordo com o tempo avaliado, tem-se: as trajetórias no eixo anteroposterior (trajetória no eixo Y) e as trajetórias no eixo mediolateral (trajetória no eixo X), dadas em metros (m), velocidade instantânea do movimento total, velocidade instantânea no eixo X e velocidade instantânea no eixo Y, dadas em metros por segundo (m/s), aceleração do movimento, dada em metros por segundo ao quadrado (m/s<sup>2</sup>), dentre outros.

Os participantes eram orientados a caminharem em linha reta, em percurso de seis metros, em espaço plano, bem iluminado e isolado de ruídos excessivos, utilizando um par de

Figura 57: Meia preta, utilizada pelo participante, e adesivo, que ficava localizado no maléolo lateral do pé esquerdo.



Fonte: Arquivo pessoal. (2022)

meias pretas antiderrapantes juntamente com um adesivo de cor amarela (Figura 17)

localizado no maléolo lateral do pé esquerdo (os vídeos eram gravados com cada participante caminhando da direita para a esquerda, permitindo a visualização e a leitura do adesivo pelo software). Eles eram orientados a caminhar em três condições diferentes: a) Tarefa Simples (apenas caminhando na velocidade normal), b) Dupla

Tarefa com Contagem Regressiva (caminhando em velocidade normal, tendo que paralelamente realizar contagem regressiva, em voz alta e de 1 em 1, a partir de um número previamente sorteado entre 90 e 100) e c) Dupla Tarefa com Fluência Verbal (caminhar em

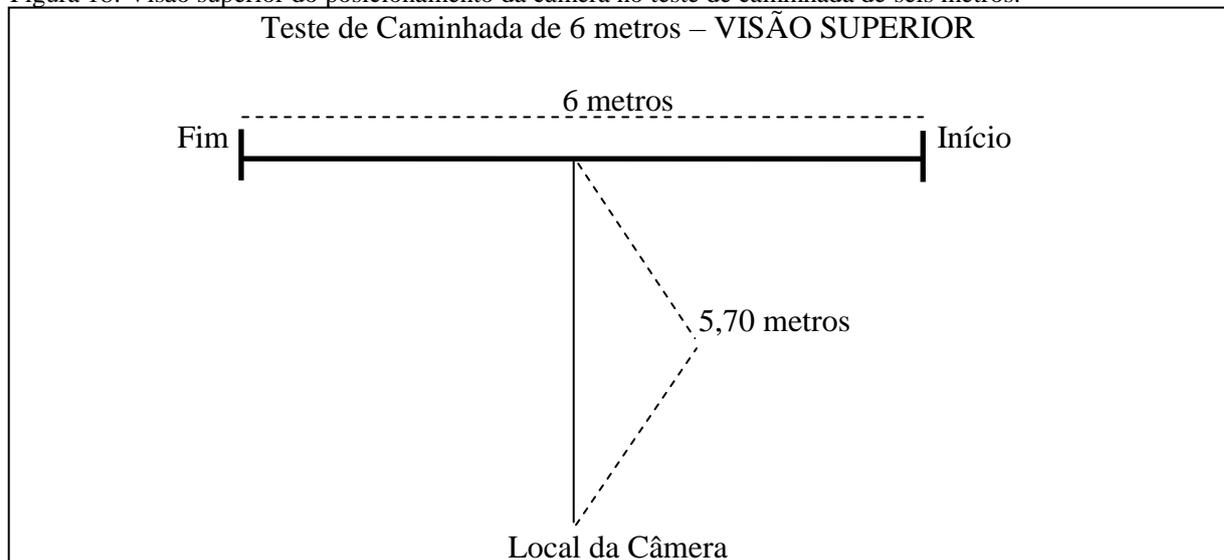
velocidade normal enquanto fala, em voz alta, o máximo de palavras possível, sem repeti-las, e que começassem com uma letra previamente sorteada,– A, N, O, R ou S). Os erros em contagem regressiva eram considerados se: a) o número não fosse dito, b) o número fosse repetido e c) a contagem fosse progressiva. Eram considerados erros na fluência verbal se a pessoa: a) falasse nomes próprios, b) repetisse palavras, c) falasse números e d) falasse uma palavra derivada após a palavra primitiva e vice-versa (por exemplo, amor e amante).

Os parâmetros da câmera utilizados para as gravações foram os seguintes:

- Controle sem fio (conectado a um smartphone Motorola® Moto X Style);
- Campo de visão (estrito);
- 120 frames por segundo;
- Resolução de 720 bpi;
- Luz fraca (desligada).

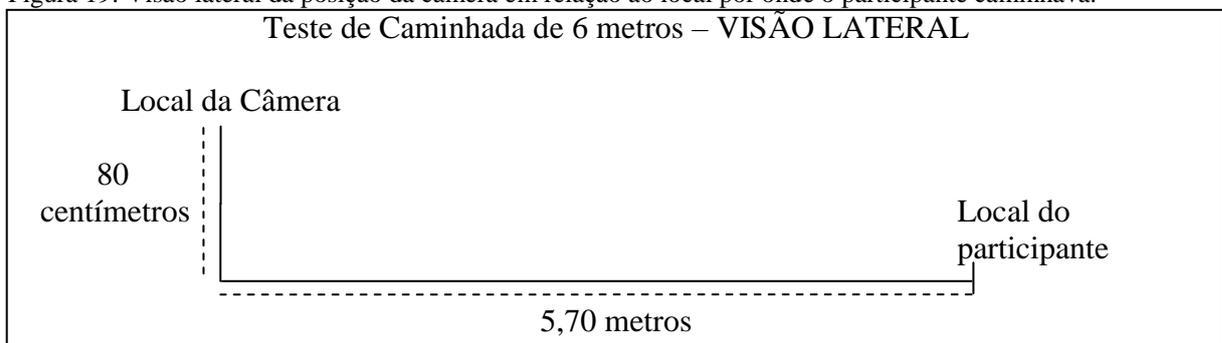
Com base nas informações gravadas pelos vídeos, o software calculava as diversas variáveis da marcha (cadência, duração do passo, tempo de balanço e suporte duplo, variabilidade da duração do passo e do tempo de balanço, entre outras). Este software foi utilizado para estimar parâmetros espaço-temporais da marcha, sendo uma ferramenta que permite analisar o movimento em diversas áreas do conhecimento, buscar trajetórias, calcular velocidade e aceleração, e gerar um banco de dados consistente sobre o movimento realizado, além de caracterizar avaliações cinesiológicas quantitativas da mobilidade, ajudar a identificar padrões de movimento, comparar os resultados do tratamento, analisar performances, entre outros objetivos.

Figura 18: Visão superior do posicionamento da câmera no teste de caminhada de seis metros.



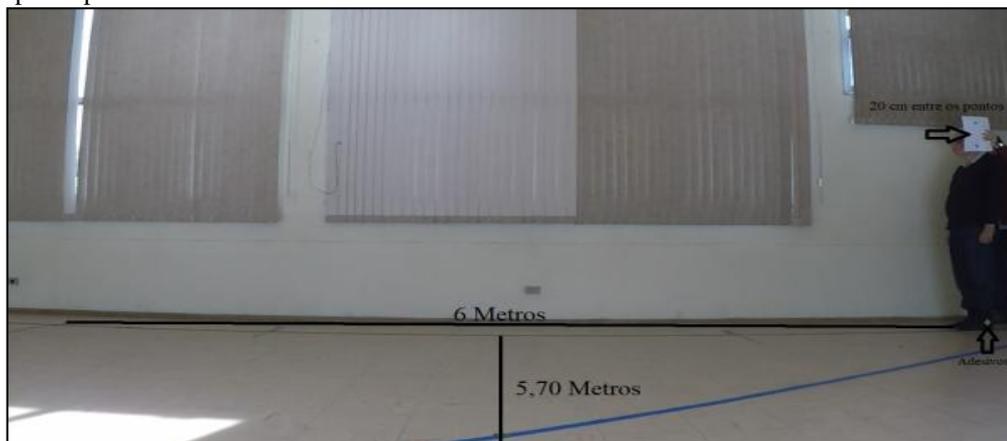
Os estágios da marcha foram determinados a partir do momento preciso do toque do calcanhar no chão (contato inicial do pé com o solo) e da retirada da ponta do pé (contato final do pé com o solo). As grandes vantagens de usar um recurso como o CvMob<sup>®</sup> é a sua economia e a sua portabilidade, o que impede que grandes espaços sejam dedicados exclusivamente à sua instalação. Salientou-se ao participante que o pé esquerdo deveria caminhar na faixa longitudinal, posicionada no chão, do início ao fim do percurso, em velocidade usual.

Figura 19: Visão lateral da posição da câmera em relação ao local por onde o participante caminhava.



O guia de registros para uso do software incluía a colocação da câmera perpendicular (Figura 19) ao plano a ser analisado (0,80 metros do solo e 5,70 metros perpendicular) e o uso de um calibrador (papel com dois pontos localizados a uma distância conhecida de 20 cm entre eles), posicionando-o sagitalmente ao movimento a ser realizado (Figura 20).

Figura 20: Visão perpendicular da distância da câmera em relação ao local por onde o participante caminhava.



Fonte: Arquivo pessoal. (2022)

O DGI foi projetado principalmente para avaliar possíveis alterações no equilíbrio durante a execução da marcha em condições desafiadoras. Ao todo, oito atividades

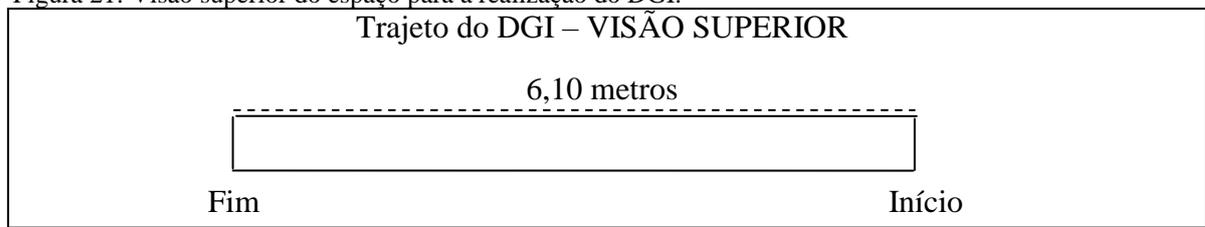
relacionadas à marcha compõem o DGI, incluindo a marcha simples e sem restrições, além de tarefas mais complexas da marcha, que exigem a capacidade de modificá-la e adaptá-la às condições ambientais esperadas e inesperadas<sup>7</sup>. O DGI avalia não apenas a caminhada habitual em estado estacionário, mas também algumas habilidades mais complexas, incluindo caminhar enquanto altera a velocidade da marcha, caminhar enquanto move a cabeça verticalmente e horizontalmente, caminhar enquanto passa sobre um obstáculo, caminhar enquanto contorna obstáculos, girar 180° abruptamente durante a caminhada, e subir/descer escadas. O desempenho é pontuado entre 0 e 3, indicando, respectivamente, o mais baixo e o mais alto níveis de funcionalidade<sup>167</sup>, e apresentando um escore máximo de 24 pontos. O DGI é recomendado como um teste para avaliar o desempenho da marcha, apresentando um bom reteste, conteúdo, validade, construção, capacidade de resposta e confiabilidade entre avaliadores na DP<sup>9</sup>. É, portanto, um teste útil para avaliação da marcha e de suporte para identificar o risco de queda em pessoas com DP<sup>168</sup>.

Os participantes eram instruídos a caminharem desde o início do percurso assim que ouvissem o comando "JÁ", interrompendo a marcha e permanecendo no mesmo local quando ouvissem o comando "PARE". As oito tarefas do DGI eram instruídas da seguinte forma:

1. Superfície nivelada para marcha: "Ande em linha reta na sua velocidade normal, desde aqui (início) até a próxima marca" (6,10 metros).
2. Mudanças na velocidade da marcha: "Comece a andar em linha reta na sua velocidade normal (durante 1,5 metros ou 3 passos), e quando eu disser '*rápido*', ande o mais rápido que puder, sem correr (por mais 1,5 metros ou 3 passos). Quando eu disser '*devagar*', ande o mais lentamente que conseguir, sem parar (por mais 1,5 metros ou 3 passos). Quando eu disser '*normal*', ande em sua velocidade normal" (por mais 1,5 metros ou 3 passos), até que eu diga '*pare*', na próxima marca".
3. Marcha com rotação horizontal da cabeça: "Comece a andar em linha reta e no seu ritmo 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, até que eu diga '*pare*'".
4. Marcha com movimentos verticais da cabeça: "Comece a andar em linha reta e no ritmo normal. Quando eu disser '*olhe para cima*', levante a cabeça, olhe para cima e 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, até que eu diga '*pare*'".

5. Marcha e giro sobre o próprio eixo corporal (pivô): "Comece a andar em linha reta no seu ritmo normal. Quando eu disser '*gire e pare*', vire-se o mais rápido que puder para a direção oposta (180°) e permaneça parado de frente para o seu ponto de partida".
6. Passar por cima de obstáculo: "Comece a andar em linha reta e no seu ritmo normal. Quando você chegar à caixa de sapatos, passe por cima dela. Não a contorne e não a toque. Continue andando até a marca final".
7. Contornar obstáculos: "Comece a andar em seu ritmo normal. Quando chegar ao primeiro cone (cerca de 2 metros à frente), contorne-o pela direita, continue andando e contorne o segundo cone (cerca de 2 metros à frente) pela esquerda. Pare na marca final".
8. Subir e descer degraus: "Suba estas escadas como você faria em sua casa (ou seja, usando o corrimão, se necessário). Quando chegar ao topo, vire-se e desça".

Figura 21: Visão superior do espaço para a realização do DGI.



A figura acima (Figura 21) representa uma vista superior do espaço de circulação do participante para a execução do DGI, sendo que o mesmo iniciava a marcha a partir de um local predeterminado, finalizando-a em outro ponto, 6,10 metros à frente, em linha reta (Figura 22).

Figura 22: Participante realizando a primeira tarefa do DGI, iniciando a marcha a partir de um ponto predeterminado e finalizando 6,10 metros de distância à frente, em linha reta.



Fonte: Arquivo pessoal. (2022)

### 3.5.3 Análise estatística.

Inicialmente, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Shapiro para verificar a distribuição normal das amostras. Para uma variável com distribuição normal (idade e UPDRS-III), após testar a homogeneidade da distribuição pelo teste de Levene, as diferenças entre os grupos foram testadas por One-Way ANOVA, considerando como fatores os estágios HY. Por fim, o pós-teste de Tukey foi usado para comparar grupos *par a par* quando foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Para variáveis não normalmente distribuídas (MoCA, GDS, dosagem de levodopa, escolaridade, TUG, DGI e Índice de Desempenho da Marcha), as diferenças entre os grupos foram testadas pela ANOVA de Kruskal-Wallis (KW-ANOVA). Quando diferenças estatisticamente significativas foram encontradas, comparações múltiplas foram usadas para comparar grupos *par a par*. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas no programa Statistica versão 13 (TIBCO Software Inc. USA).

Para a construção de um Índice de Desempenho da Marcha (IDM), citado anteriormente, três fisioterapeutas especializados em DP e um físico especializado em análise do movimento analisaram o comportamento de todas as variáveis adquiridas pelo sistema CvMob<sup>®</sup> e sua relação com a evolução da DP. Para tanto, foram considerados fatores direta ou inversamente proporcionais à simetria, por se tratar de uma ferramenta de análise de movimento bidimensional que utilizava apenas um membro como referência principal. Com base nesta análise, foram selecionadas cinco variáveis para melhor traduzir a eficiência da marcha em termos de energia e estabilidade:  $Nx$ ,  $RmX$ ,  $RmY$ ,  $VyNeg$  e  $DuPar$ . Usando essas variáveis, o IDM foi definido de acordo com a equação (2),

$$IDM = \frac{RmX \cdot RmY \cdot VyNeg}{DuPar \cdot Nx} \quad (2)$$

onde **RmX** representa o tamanho médio da passada, **RmY** representa o tamanho médio da elevação do pé em relação ao solo, **VyNeg** representa a velocidade de descida do pé no eixo vertical, **DuPar** representa a duração que o pé permaneceu em velocidade zero e **Nx** representa o número de passos.

Quanto maior o valor do IDM, mais simétrica se comportava a marcha, com passos maiores tanto no eixo vertical quanto no horizontal e com menos tempo em apoio duplo, esperando-se que isso expressasse melhor desempenho da marcha. Em contrapartida, uma

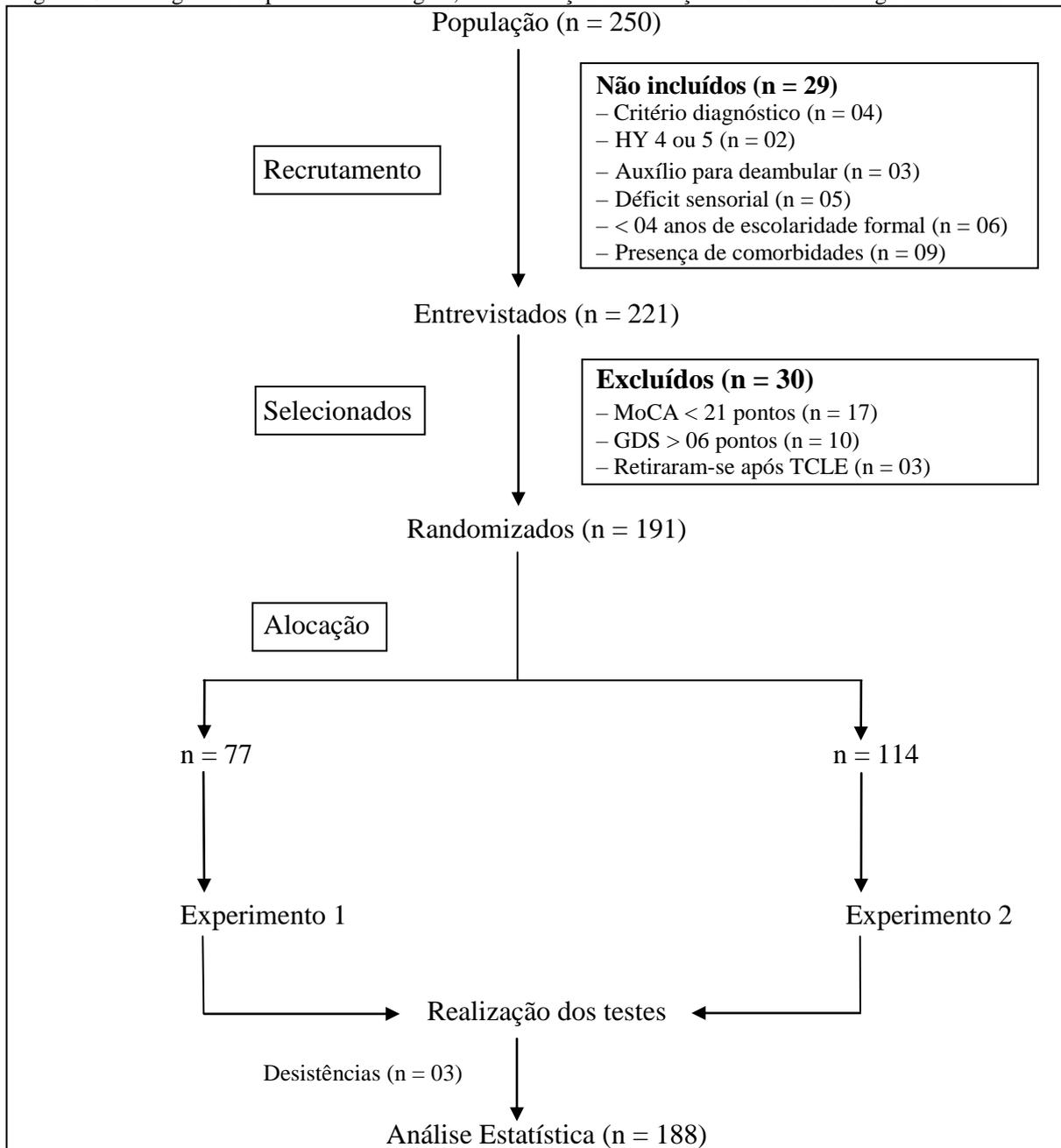
marcha mais assimétrica, com redução da altura e do comprimento do passo, e tempo em apoio duplo aumentado, estaria relacionada com baixo valor do IDM e pior desempenho da marcha.

## 4. RESULTADOS.

### 4.1 Triagem e randomização.

A Figura 23, abaixo, mostra todas as etapas de seleção dos participantes da pesquisa, desde a triagem inicial até a realização dos testes.

Figura 23: Fluxograma do processo de triagem, randomização e realização dos testes ao longo do estudo.



Da população inicial, quatro pessoas tinham diagnóstico realizado por médico de outra especialidade ou diagnóstico incerto, duas pessoas se apresentavam em estágio avançado de evolução da doença (HY entre 4 e 5), três pessoas deambulavam ou se locomoviam com auxílio, cinco pessoas tinham déficit auditivo e/ou visual não corrigidos e seis pessoas tinham menos que quatro anos de escolaridade formal, não sendo, portanto, incluídas na pesquisa.

Um quantitativo por conveniência composto por 230 (duzentas e trinta) pessoas, que faziam parte dos critérios de inclusão, foi inicialmente entrevistado à respeito dos dados clínicos e demográficos.

Após ser investigada a presença de comorbidades em cada uma das pessoas, que poderiam interferir no desempenho dos testes principais, 221 (duzentos e vinte e um) participantes com DP estiveram aptos a continuarem com as avaliações. Destas, três pessoas com DP, após a leitura do TCLE, não aceitaram participar e resolveram não iniciar a pesquisa, enquanto que 17 (dezesete) pessoas não atingiram a pontuação mínima exigida no MoCA e outras 10 (dez) pessoas ultrapassaram a pontuação máxima permitida para a GDS. Uma amostra composta por 188 (cento e oitenta e oito) sujeitos com DP fez parte da análise estatística após três indivíduos não conseguirem finalizar o JG, por desistência durante a realização do mesmo. A alocação ocorreu com 74 pessoas participando do Experimento 1, enquanto que 114 (cento e quatorze) pessoas fizeram parte do Experimento 2.

## 4.2 Resultados do Experimento 1.

As características demográficas e clínicas dos participantes são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1: Dados demográficos e de avaliação clínica de pessoas com doença de Parkinson (n = 74).

	HY 1 (n = 23)	HY 2 (n = 31)	HY 3 (n = 20)
Idade (anos)	68,87 (9,39)	63,55 (8,14)	69,95 (8,67)
Sexo (masculino)	M (14)	M (22)	M (17)
Escolaridade (anos)	11,30 (4,49)	12,90 (5,31)	15,40 (4,21)
L-Dopa (mg/dia)	284,78 (190,36)	324,19 (169,25)	415,00 (215,88)
FoG-Q	3,13 (3,72)	5,29 (3,67)	8,10 (6,19)
UPDRS-III	14,42 (7,35)	19,71 (7,06)	25,95 (11,34)
MoCA	24,78 (2,70)	24,90 (3,43)	24,25 (2,77)
Visuoespacial/executiva	3,78 (1,13)	3,58 (1,09)	3,35 (1,46)
Nomeação	2,65 (0,65)	2,77 (0,43)	2,85 (0,37)
Atenção	5,13 (0,97)	5,03 (0,91)	4,80 (0,95)
Linguagem	1,70 (0,88)	1,94 (0,96)	1,90 (0,91)
Abstração	1,87 (0,34)	1,84 (0,45)	1,80 (0,62)
Memória (evocação tardia)	3,43 (1,16)	3,55 (1,06)	3,15 (0,93)
Orientação	5,57 (0,59)	5,61 (0,80)	5,60 (0,60)
GDS	4,74 (3,00)	4,06 (2,53)	5,85 (3,23)

HY: Escala Hoehn Yahr; UPDRS-III: Unified Parkinson Disease Rating Scale (parte III); MoCA: Montreal Cognitive Assessment; GDS: Escala de Depressão Geriátrica.

As médias e desvios-padrão dos valores estimados das nove variáveis de desempenho no JG para esses participantes são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Médias e desvios-padrão entre os pacientes, dos parâmetros estimados para o desempenho no Jogo do Goleiro.

	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$	$\gamma_1$	$\gamma_2$	$\gamma_3$	$t_1$	$t_2$	$t_3$
Médias	1,74	1,76	2,00	0,68	0,64	0,78	4,47	3,28	2,52
DP	0,53	0,38	0,37	0,16	0,14	0,18	6,21	3,78	2,40

Como primeira análise, as variáveis do MoCA e do JG foram testadas utilizando correlações pareadas e regressões lineares para o DGI. As correlações policóricas e polisseriais<sup>169</sup>, para cada comparação pareada, estão resumidas na Tabela 3. O aprendizado total na fase de memória do JG,  $\gamma_3$ , é a variável que está mais fortemente correlacionada com o DGI. Além disso, o MoCA,  $\gamma_1$ ,  $t_1$  e  $t_3$  estão moderadamente correlacionados com o DGI. Da mesma forma, em um modelo de chances proporcionais<sup>170</sup> para o DGI com base no MoCA, o coeficiente de regressão para o MoCA é estimado em 0,11 e o p-valor associado a 0,10.

Tabela 3: Correlações policóricas e polisseriais em pares entre variáveis explicativas (variáveis MoCA e JG) e DGI.

Variáveis	MoCA	Linha de Base Motora			Fase de Aprendizagem			Fase de Memória		
		$\beta_1$	$\gamma_1$	$t_1$	$\beta_2$	$\gamma_2$	$t_2$	$\beta_3$	$\gamma_3$	$t_3$
Correlação	0,20	-0,01	0,24	-0,23	-0,13	-0,06	-0,21	-0,12	0,39	-0,24
p-valor	0,14	0,98	0,06	0,09	0,32	0,62	0,11	0,36	0,001*	0,07

Também mostrado o p-valor da hipótese de que cada correlação populacional é igual a 0. \*p < 0,05.

Além disso, as estimativas para o modelo de chances proporcionais para o DGI com base nas variáveis do JG estão resumidas na Tabela 4. As correlações pareadas e o modelo linear indicam que o DGI está fortemente associado ao estágio de memória do JG, mas apenas moderadamente associado ao MoCA.

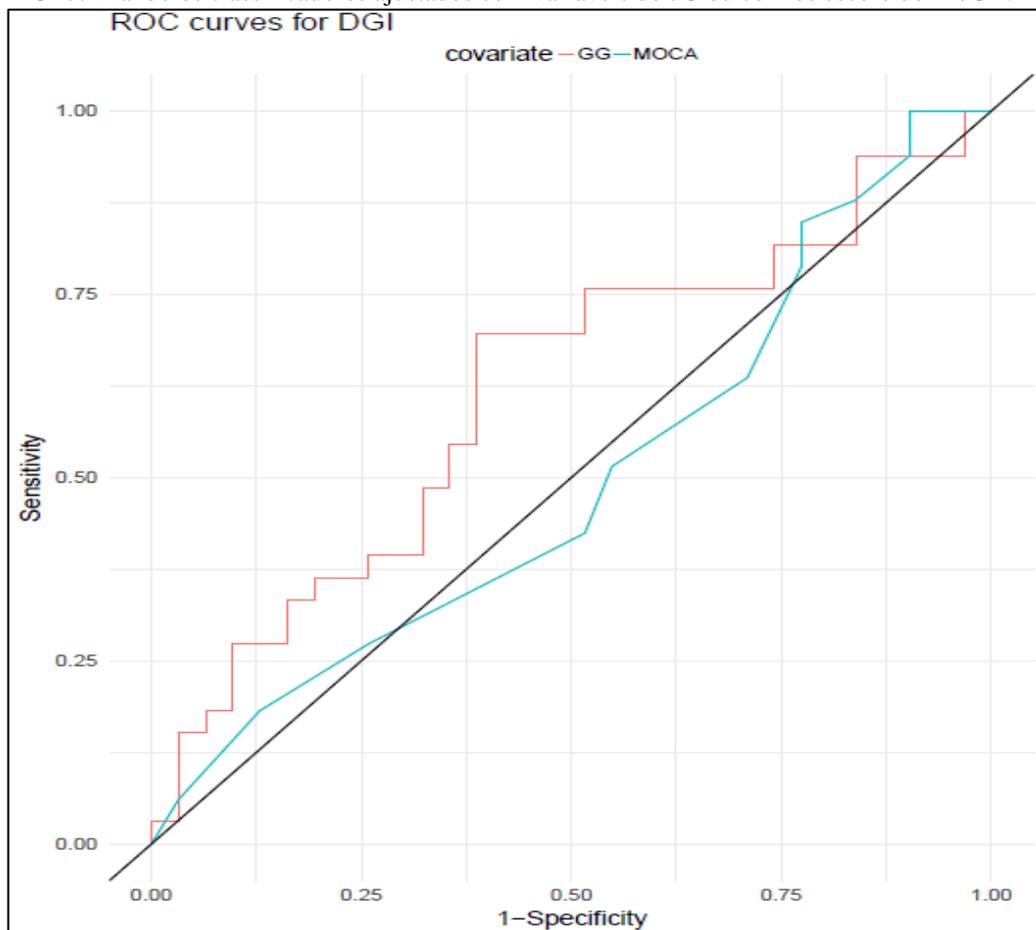
Tabela 4: Estimativas dos coeficientes em um modelo de chances proporcional para DGI com base nas variáveis JG.

Variáveis	Linha de Base Motora			Fase de Aprendizagem			Fase de Memória		
	$\beta_1$	$\gamma_1$	$t_1$	$\beta_2$	$\gamma_2$	$t_2$	$\beta_3$	$\gamma_3$	$t_3$
Coefficiente	-0,43	3,96	-0,03	-0,25	-3,60	-0,005	-2,57	5,28	-0,11
p-valor	0,40	0,03	0,75	0,73	0,06	0,97	0,007*	0,003*	0,61

Também mostrado, o valor de p para a hipótese de que cada coeficiente é igual a 0. \*p < 0,05.

As variáveis do JG e do MoCA também foram utilizadas para classificar se o DGI estava abaixo ou acima da mediana. Suas precisões validadas e cruzadas foram, respectivamente, 65% e 54%. Quando um teste binomial é usado para determinar se um lançamento de moeda é tão bom quanto o classificador, os respectivos valores de p são 0,019 e 0,54. Isso suporta que, embora o JG tenha um poder preditivo moderado para o DGI, o MoCA não tem. Além disso, a Figura 24 apresenta as características de operação do receptor com validação cruzada (curvas ROC) para os classificadores baseados no JG e no MoCA.

Figura 24: Gráfico mostrando um maior poder preditivo do JG em comparação ao MoCA em termos de sensibilidade e especificidade para os escores do DGI. Curvas ROC para prever o DGI utilizando os classificadores ajustados com variáveis do JG ou com os escore do MoCA.



Fonte: Arquivo pessoal. 2022

As áreas sob a curva (AUC) para cada covariável foram, respectivamente, 0,65 e 0,507. O teste de DeLong<sup>171</sup> para a hipótese de que a área sob a curva para o JG é menor ou igual ao do MoCA produz um valor de p de 0,084. Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que a diferença no poder preditivo entre as variáveis do JG e do MoCA para o DGI é

apenas moderada. Um teste não paramétrico como o de DeLong não pode detectar essa diferença para o tamanho da amostra disponível.

### **4.3 Resultados do Experimento 2.**

Não houve diferença significativa na idade, sexo, escolaridade e escores do MoCA entre os grupos. No entanto, para outras medidas clínicas, como esperado com a evolução da doença, houve diferenças significativas na dosagem de L-Dopa, GDS, FoG e escores UPDRS-III (Tabela 5).

#### **4.3.1 Características cinemáticas da marcha de acordo com o software CvMob<sup>®</sup>.**

A marcha executada por cada um dos sujeitos e registrada pelo software CvMob<sup>®</sup> foi realizada em três condições distintas de teste (TS, CR e FV). O software era capaz de extrair dados correspondentes a 16 variáveis, sendo que seis dessas foram retiradas da análise. As dez variáveis utilizadas para a análise inicial estão descritas em média e em desvio padrão na Tabela 6, posteriormente, de acordo com a classificação na Escala HY e por condição de teste. Além disso, estão incluídos os valores em média e em desvio padrão da quantidade de subtrações feitas, durante a execução da marcha em DT na condição de CR, e da quantidade de palavras ditas corretamente durante a execução da marcha em DT na condição de FV.

Tabela 5: Características clínicas e demográficas dos participantes (n=114).

	HY 1 (n=30)	HY 2 (n=48)	HY 3 (n=36)	ANOVA	HY 1 vs HY 2	HY 1 vs HY 3	HY 2 vs HY 3
Idade (anos)	65.23 (7.86)	65.46 (8.59)	68.44 (9.50)	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Sexo (masculino)	17	35	21	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Escolaridade (anos)	11.97 (5.12)	12.10 (4.68)	13.47 (5.69)	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
L-Dopa (mg/dia)	260.00 (147.04)	361.46 (181.08)	415.28 (168.53)	0.0008	> 0.05	0.0005	> 0.05
FoG-Q	3.07 (3.56)	4.17 (3.57)	7.08 (4.47)	0.0001	> 0.05	0.0001	0.0089
UPDRS-III	13.33 (7.03)	21.17 (8.55)	26.03 (12.35)	0.0000	0.0013	0.0001	0.0167
MoCA	25.40 (2.39)	24.90 (2.68)	24.17 (2.54)	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
GDS	3.57 (1.64)	3.52 (2.20)	4.50 (5.10)	0.0264	> 0.05	> 0.05	0.0410

Para variáveis contínuas, os valores médios são apresentados juntamente com os valores de desvio padrão, entre parênteses. A moda e as proporções da moda (entre parênteses) são mostradas para variáveis categóricas. LEGENDA: L-Dopa (dosagem diária, em miligramas, da ingestão de medicamentos dopaminérgicos); FoG-Q (Questionário de Congelamento da Marcha); UPDRS-III (Seção 3 da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson); MoCA (Montreal Cognitive Assessment); GDS (Escala de Depressão Geriátrica). 2022

Essas informações foram submetidas ao Teste de Normalidade Shapiro-Wilk para verificar se atendiam a pré-requisitos necessários às análises subsequentes. Para as variáveis com distribuição normal, foi realizada a Análise de Variância (ANOVA) para verificar a existência de diferenças entre as médias, e para as variáveis com distribuição não normal, foi realizado o Teste de Kruskal-Wallis, no sentido de verificar se havia diferenças entre as médias.

A Tabela 6 traz os valores obtidos através da execução dos Teste de Caminhada em seis metros por cada grupo e em cada condição de teste. Observa-se que, independentemente da distância percorrida e da condição de teste, o recurso para avaliação da marcha pôde demonstrar diferenças em diversas variáveis, especialmente as relacionadas à velocidade, no sentido de identificar pessoas com DP em diferentes estágios de evolução da doença. Em geral, pessoas com DP nos estágios mais avançados e que realizaram a marcha sob condições mais desafiadoras apresentaram piores desempenhos na execução da tarefa primária em comparação aos sujeitos pertencentes aos estágios iniciais.

Tabela 6: Variáveis da marcha durante o teste de caminhada em 6 metros, de acordo com os resultados obtidos pelo software CvMob (n=114).

	<b>HY 1 (n=30)</b>	<b>HY 2 (n=48)</b>	<b>HY 3 (n=36)</b>	<b>p-valor</b>
Vel.Méd-TS (m/s)	1,09 (0,19)	1,10 (0,24)	0,82 (0,21)	<b>0,0001</b>
Vel.Méd-CR (m/s)	1,00 (0,23)	0,99 (0,25)	0,68 (0,20)	<b>0,0001</b>
Vel.Méd-FV (m/s)	0,92 (0,26)	0,93 (0,27)	0,65 (0,19)	<b>0,0008</b>
Vel.Máx-TS (m/s)	3,97 (0,45)	3,81 (0,54)	3,20 (0,61)	<b>0,0001</b>
Vel.Máx-CR (m/s)	3,71 (0,68)	3,53 (0,54)	2,79 (0,53)	<b>0,0000</b>
Vel.Máx-FV (m/s)	3,53 (0,65)	3,34 (0,50)	2,59 (0,41)	<b>0,0000</b>
Vx.Méd-TS (m/s)	1,08 (0,19)	1,11 (0,23)	0,83 (0,21)	<b>0,0002</b>
Vx.Méd-CR (m/s)	1,00 (0,23)	1,00 (0,25)	0,70 (0,19)	<b>0,0001</b>
Vx.Méd-FV (m/s)	0,91 (0,26)	0,94 (0,26)	0,67 (0,19)	<b>0,0007</b>
Vy.Méd-TS (m/s)	0,29 (0,05)	0,29 (0,05)	0,23 (0,04)	<b>0,0002</b>
Vy.Méd-CR (m/s)	0,28 (0,06)	0,27 (0,05)	0,20 (0,03)	<b>0,0000</b>
Vy.Méd-FV (m/s)	0,26 (0,06)	0,26 (0,05)	0,19 (0,04)	<b>0,0000</b>
Nx-TS	3,67 (0,48)	3,72 (0,80)	4,35 (0,79)	<b>0,0205</b>
Nx-CR	3,86 (0,65)	3,90 (0,67)	4,59 (1,00)	<b>0,0354</b>
Nx-FV	4,00 (0,77)	4,03 (0,98)	4,76 (0,97)	<b>0,0312</b>
Ny-TS	7,33 (1,11)	7,31 (1,44)	8,59 (1,42)	<b>0,0104</b>
Ny-CR	7,67 (1,28)	7,76 (1,30)	9,18 (1,91)	<b>0,0033</b>
Ny-FV	8,14 (1,46)	7,97 (1,95)	9,29 (1,76)	<b>0,0445</b>
RmX-TS (metros)	0,96 (0,15)	1,00 (0,18)	0,83 (0,16)	<b>0,0053</b>
RmX-CR (metros)	0,93 (0,18)	0,95 (0,18)	0,81 (0,18)	<b>0,0080</b>
RmX-FV (metros)	0,91 (0,21)	0,93 (0,22)	0,77 (0,16)	<b>0,0177</b>
RmY-TS (metros)	0,12 (0,02)	0,12 (0,02)	0,11 (0,02)	0,4184
RmY-CR (metros)	0,12 (0,02)	0,12 (0,02)	0,10 (0,01)	<b>0,0015</b>
RmY-FV (metros)	0,11 (0,02)	0,12 (0,02)	0,10 (0,02)	0,1131
VmX-TS (m/s)	1,73 (0,22)	1,75 (0,24)	1,38 (0,25)	<b>0,0000</b>
VmX-CR (m/s)	1,62 (0,26)	1,63 (0,25)	1,25 (0,25)	<b>0,0000</b>
VmX-FV (m/s)	1,57 (0,30)	1,55 (0,28)	1,19 (0,23)	<b>0,0001</b>
VmY-TS (m/s)	0,50 (0,06)	0,50 (0,06)	0,46 (0,05)	<b>0,0163</b>
VmY-CR (m/s)	0,50 (0,07)	0,48 (0,06)	0,41 (0,04)	<b>0,0000</b>
VmY-FV (m/s)	0,47 (0,07)	0,47 (0,06)	0,41 (0,06)	<b>0,0026</b>
SUBTRAÇÃO	4,67 (1,15)	5,00 (1,04)	6,82 (1,94)	<b>0,0004</b>
PALAVRAS	2,57 (1,12)	2,76 (0,95)	3,00 (0,87)	0,4180

As variáveis contínuas são apresentadas em valores médios juntamente com os valores de desvio-padrão, em parênteses. LEGENDA: **Variável-TS** (variável obtida pela execução da marcha em tarefa simples); **Variável -CR** (variável obtida pela execução da marcha em contagem regressiva); **Variável -FV** (variável obtida pela execução da marcha em fluência verbal); **Vel.Méd-XX** (velocidade média da marcha durante o teste de caminhada); **Vel.Máx-XX** (velocidade máxima da marcha durante o teste de caminhada); **Vx.Méd-XX** (velocidade horizontal média da marcha durante o teste de caminhada); **Vy.Méd-XX** (velocidade vertical média da marcha durante o teste de caminhada); **Nx-XX** (quantidade de passadas durante o teste de caminhada); **Ny-XX** (quantidade de elementos de alcance na direção vertical durante o teste de caminhada); **RmX-XX** (tamanho médio da passada durante o teste de caminhada); **RmY-XX** (altura média da levantada do pé durante o teste de caminhada); **VmX-XX** (velocidade média horizontal considerando apenas as passadas durante o teste de caminhada); **VmY-XX** (velocidade média vertical considerando apenas as passadas durante o teste de caminhada); **SUBTRAÇÃO** (quantidade de números subtraídos corretamente durante a execução do teste de caminhada em contagem regressiva); **PALAVRAS** (quantidade de palavras ditas corretamente durante a execução do teste de caminhada em fluência verbal).

A Tabela 7, abaixo, apresenta os valores das médias e desvios-padrão de cada teste de marcha executado nas três condições de teste, divididos por estágio de classificação da doença de acordo com a Escala HY. Destaca-se a ausência de dados do TUG relacionados à fluência verbal, além de destaque para o DGI, com seus valores condizentes com os escores totais.

Tabela 7: Média e Desvio Padrão (DP) de quatro testes em três condições, por estágios de DP. 2022

	TS	CR	FV	Total
TUG				
1	8.57 (1.64)	11.62 (4.78)	–	
2	9.16 (2.20)	12.51 (4.30)	–	
3	12.69 (5.10)	16.38 (8.34)	–	
10mWT (m/s)				
1	1.24 (0.25)	1.01 (0.28)	0.99 (0.25)	
2	1.18 (0.31)	1.00 (0.30)	0.90 (0.30)	
3	1.03 (0.31)	0.79 (0.28)	0.69 (0.31)	
DGI				
1	–	–	–	*19.80 (2.68)
2	–	–	–	*18.78 (2.14)
3	–	–	–	*16.61 (3.62)
GPI				
1	0.040 (0.022)	0.028 (0.023)	0.024 (0.019)	
2	0.029 (0.021)	0.019 (0.016)	0.015 (0.016)	
3	0.018 (0.013)	0.011 (0.009)	0.009 (0.011)	

Legendas: TS (Tarefa Simples); CR (Contagem Regressiva); FV (Fluência Verbal); TUG (Timed Up and Go Test); 10mWT (teste de caminhada de 10 metros); DGI (Índice de Marcha Dinâmica); IDM (Índice de Desempenho da Marcha). 2022

#### 4.3.2 IDM sob condições de TS, CR e FV.

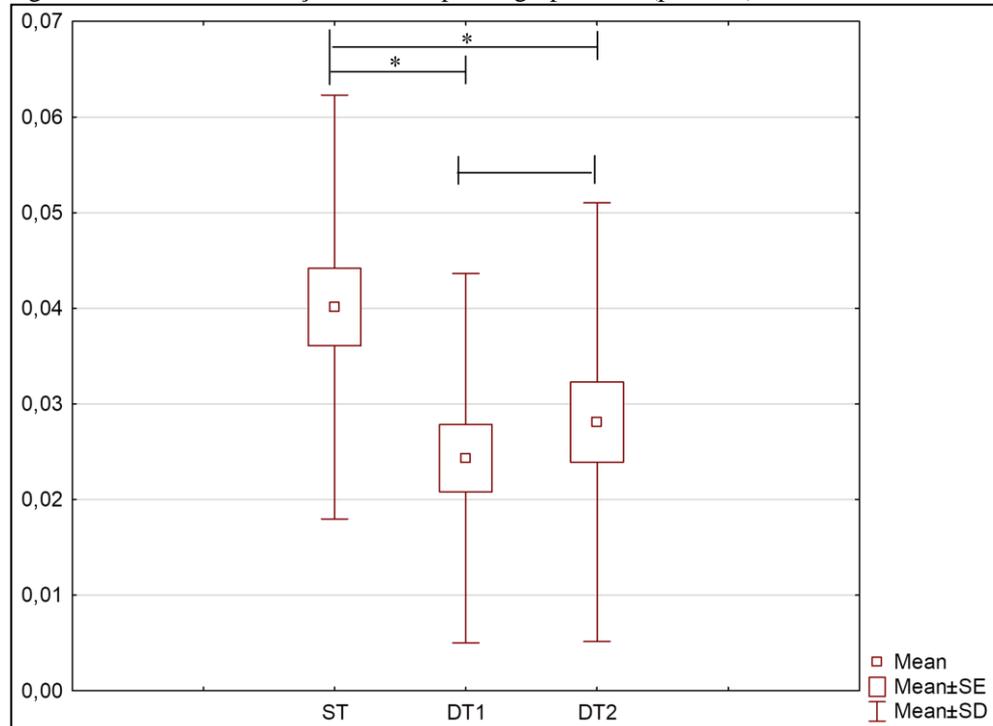
Ao comparar as condições de teste do IDM para cada um dos estágios de evolução da DP, segundo o teste de Wilcoxon, apenas a comparação entre contagem regressiva e fluência verbal para sujeitos classificados como HY 1 não conseguiu determinar diferenças entre as condições, conforme apresentado na Tabela 8 e Figuras 25, 26 e 27.

Tabela 8: Teste de pares pareados de Wilcoxon para o GPI, demonstrando diferença significativa entre as condições de teste para os três grupos ( $p < 0,05$ ). 2022

	HY 1	HY 2	HY 3
IDM_TS x IDM_CR	0.000490	0.000000	0.000017
IDM_TS x IDM_FV	0.000005	0.000000	0.000001
IDM_CR x IDM_FV	0.097773	0.000402	0.021806

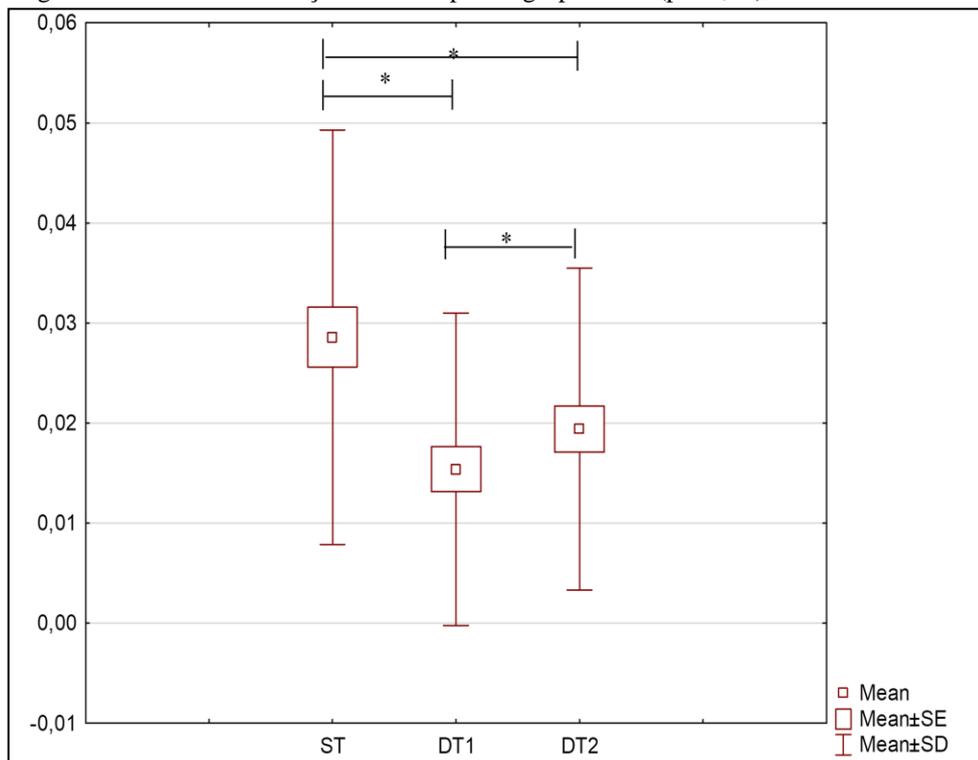
Legenda: IDM\_TS (Índice de Desempenho da Marcha em Tarefa Simples); IDM\_CR (Índice de Desempenho da Marcha em Contagem Regressiva); IDM\_FV (Índice de Desempenho da Marcha em Fluência Verbal).

Figure 25: Teste de pares emparelhados de Wilcoxon para o IDM, demonstrando diferença significativa entre as condições de teste para o grupo HY 1 ( $p < 0,05$ ). 2022



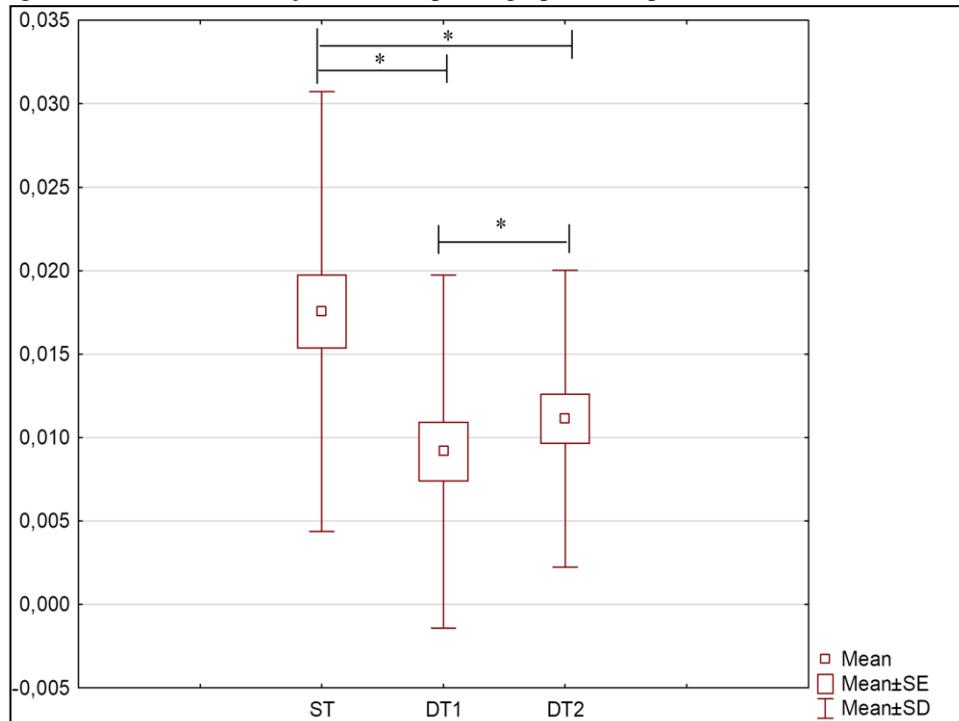
Legenda: ST (Tarefa Simples); DT1 (Fluência Verbal); DT2 (Contagem Regressiva); Mean (média); Mean+SE (média + erro padrão); Mean+SD (média + desvio padrão)

Figura 26: Teste de pares pareados de Wilcoxon para o IDM, demonstrando diferença significativa entre as condições de teste para o grupo HY 2 ( $p < 0,05$ ). 2022



Legenda: ST (Tarefa Simples); DT1 (Fluência Verbal); DT2 (Contagem Regressiva); Mean (média); Mean±SE (média ± erro padrão); Mean±SD (média ± desvio padrão)

Figura 27: Teste de pares pareados de Wilcoxon para o IDM, demonstrando diferença significativa entre as condições de teste para o grupo HY 3 ( $p < 0,05$ ). 2022



Legenda: ST (Tarefa Simples); DT1 (Fluência Verbal); DT2 (Contagem Regressiva); Mean (média); Mean $\pm$ SE (média  $\pm$  erro padrão); Mean $\pm$ SD (média  $\pm$  desvio padrão)

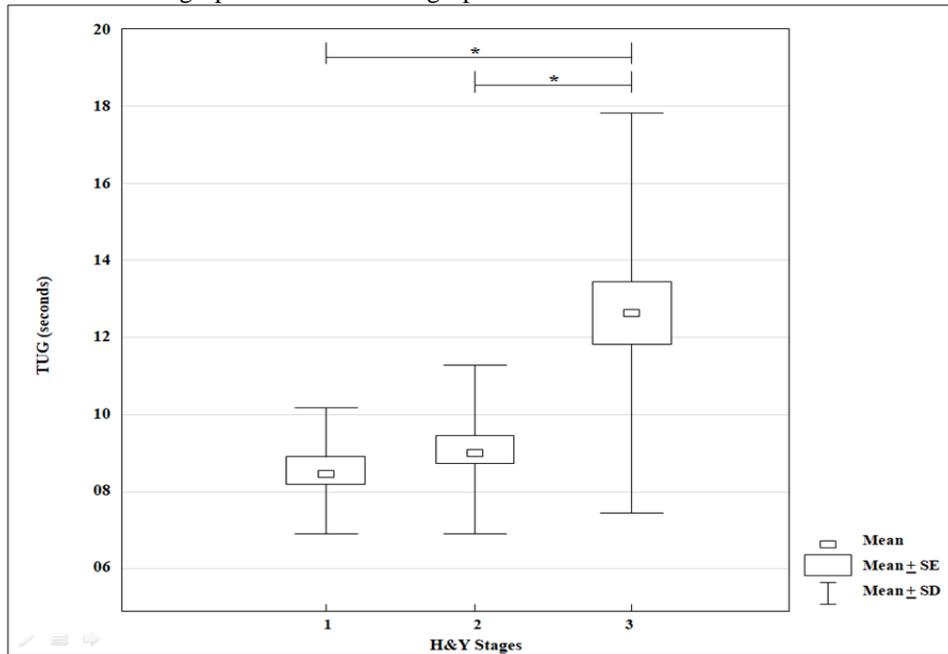
Em resumo, o IDM mostrou diferenças estatisticamente significativas no desempenho da marcha entre os participantes nos estágios 1, 2 e 3 na Escala HY quando realizados em condições de TS, CR e FV. Em outras palavras, o teste realizado nessas condições mostrou um declínio precoce no desempenho.

#### 4.3.3 Desempenho da marcha nos testes clínicos e cinemáticos bidimensionais.

##### 4.3.3.1 Condição de Tarefa Simples.

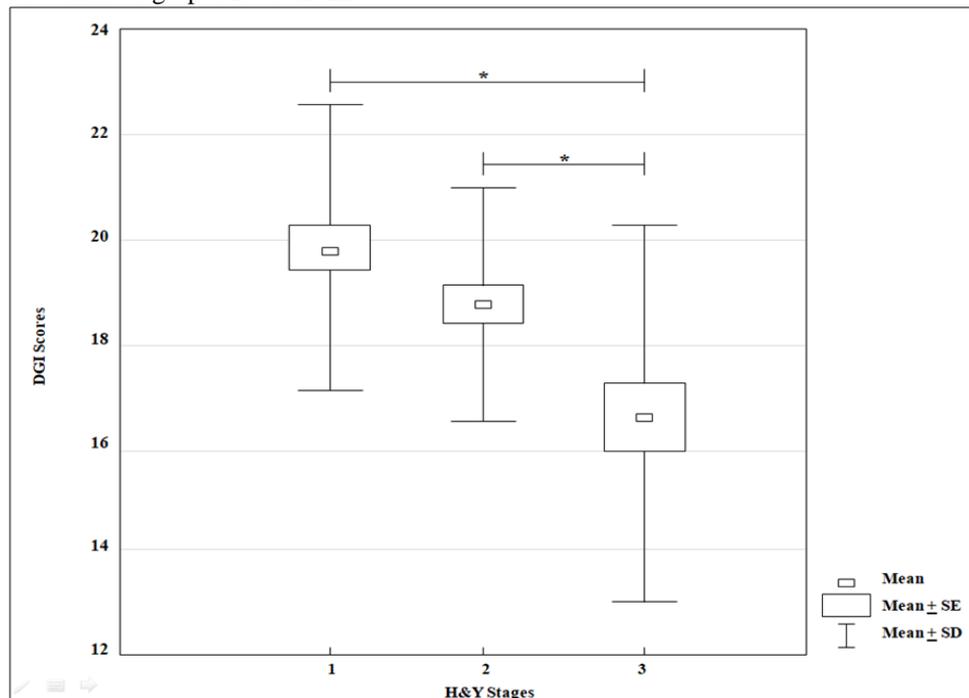
A KW-ANOVA para o tempo de conclusão do TUG mostrou efeito estatisticamente significativo para os estágios da doença de acordo com a classificação HY ( $H = 24,33$ ,  $p = 0,00001$ ). No entanto, o teste de comparação múltipla mostrou diferenças estatisticamente significativas apenas entre os estágios 1 e 3 ( $p = 0,00001$ ) e 2 e 3 ( $p = 0,00001$ ) (Figura 28).

Figura 28: KW-ANOVA, demonstrando diferenças no tempo de execução do Timed Up and Go entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3. 2022



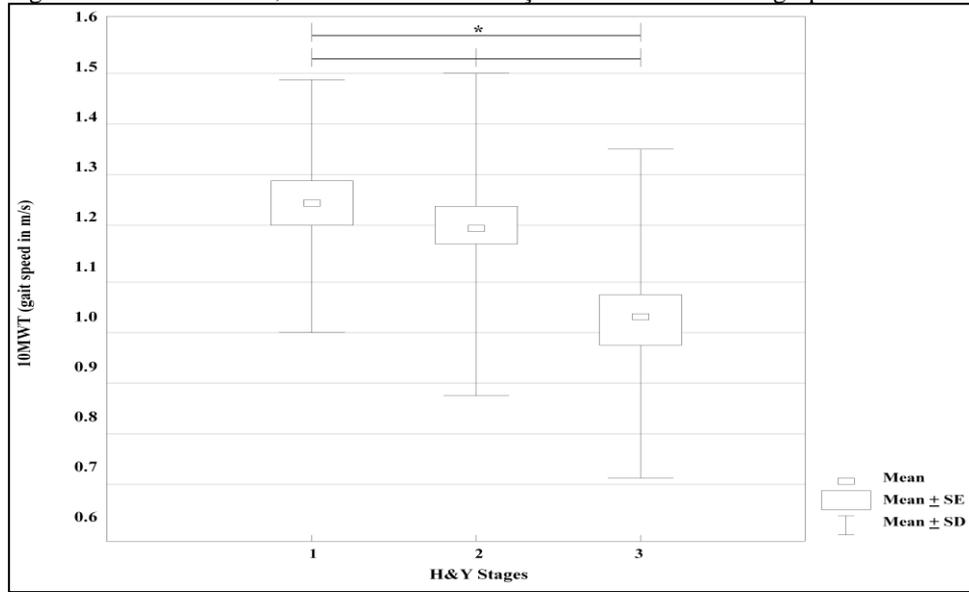
Os escores KW-ANOVA para DGI mostraram um efeito estatisticamente significativo para os estágios da doença de acordo com a classificação HY ( $H = 17,86$ ,  $p = 0,00001$ ). No entanto, a comparação múltipla mostrou diferenças estatisticamente significativas apenas entre os estágios 1 e 3 ( $p = 0,00001$ ) e 2 e 3 ( $p = 0,01$ ) (Figura 29).

Figura 29: KW-ANOVA, demonstrando diferenças nos escores do DGI entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3. 2022



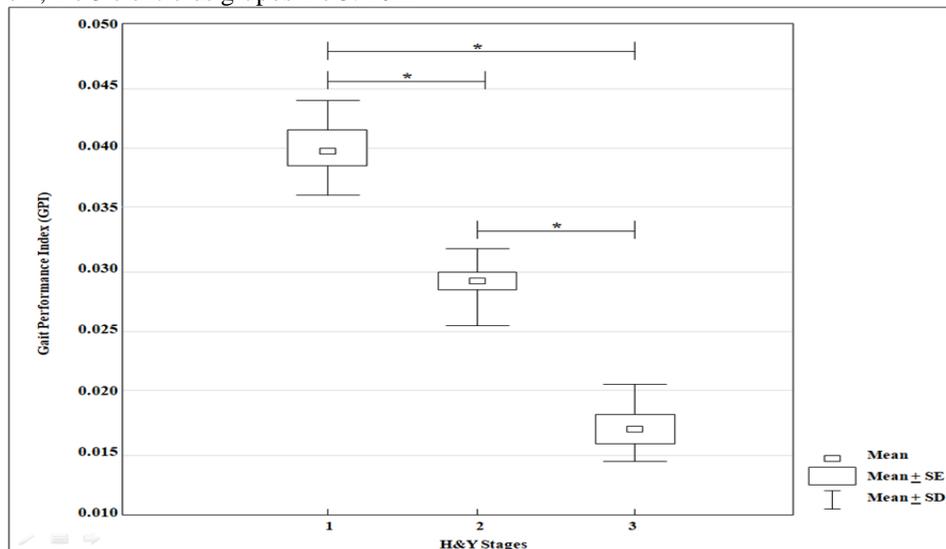
O teste KW-ANOVA para o 10mWT mostrou efeito estatisticamente significativo para os estágios da doença de acordo com a classificação HY ( $H = 7,805141$ ,  $p = 0,0202$ ). A comparação múltipla mostrou diferença estatisticamente significativa apenas entre os estágios 1 e 3 ( $p = 0,022915$ ) (Figura 30).

Figura 30: KW-ANOVA, demonstrando diferença no 10mWT entre os grupos 1 e 3. 2022



O teste KW-ANOVA para o IDM mostrou efeito estatisticamente significativo para os estágios da doença de acordo com a classificação HY ( $H = 17,86$ ,  $p = 0,00001$ ). A comparação múltipla mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os estágios 1 e 2 ( $p = 0,03$ ), 1 e 3 ( $p = 0,00001$ ) e 2 e 3 ( $p = 0,02$ ) (Figura 31).

Figura 31: KW-ANOVA, demonstrando diferenças nos escores do IDM entre os grupos 1 e 2, 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3. 2022

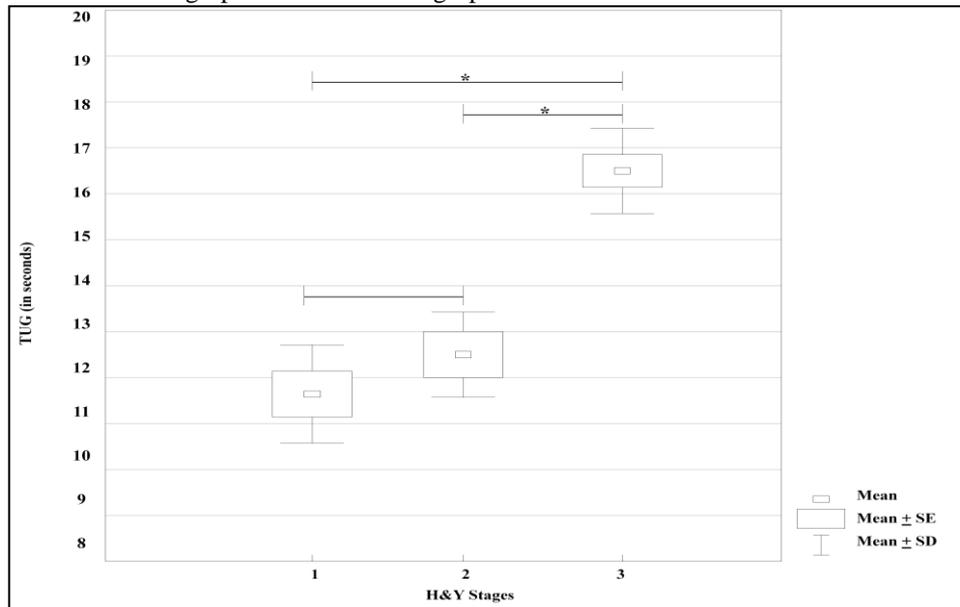


Em resumo, o IDM foi o único teste que mostrou diferenças estatisticamente significativas no desempenho da marcha entre os participantes nos estágios 1 e 2 quando realizados sob TS. Em outras palavras, foi o único teste que mostrou declínio precoce no desempenho da marcha, mesmo sob condições de TS.

#### 4.3.3.2 Condição de Contagem Regressiva.

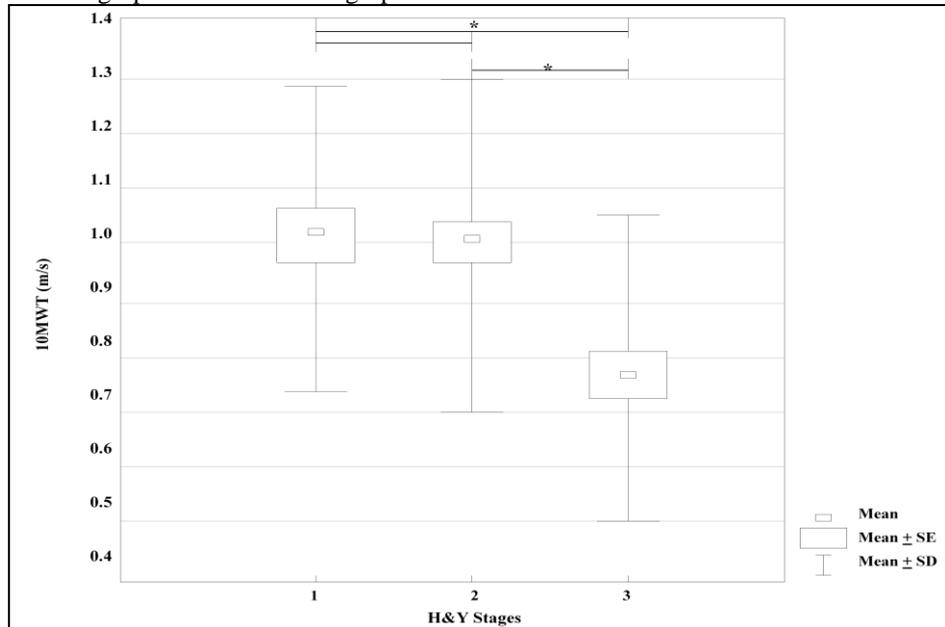
A ANOVA One-Way para os resultados obtidos no TUG em CR (Figura 32) mostrou efeito estatisticamente significativo para os estágios de DP ( $F = 6,3132$ ,  $p = 0,002531$ , poder = 0,890869). No entanto, o pós-teste de Tukey apresentou diferença estatística com aumento significativo no desempenho do teste apenas entre as etapas 1 e 3 ( $p = 0,004861$ ) e 2 e 3 ( $p = 0,011328$ ).

Figura 32: KW-ANOVA , demonstrando diferenças no tempo de execução do Timed Up and Go entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3. 2022



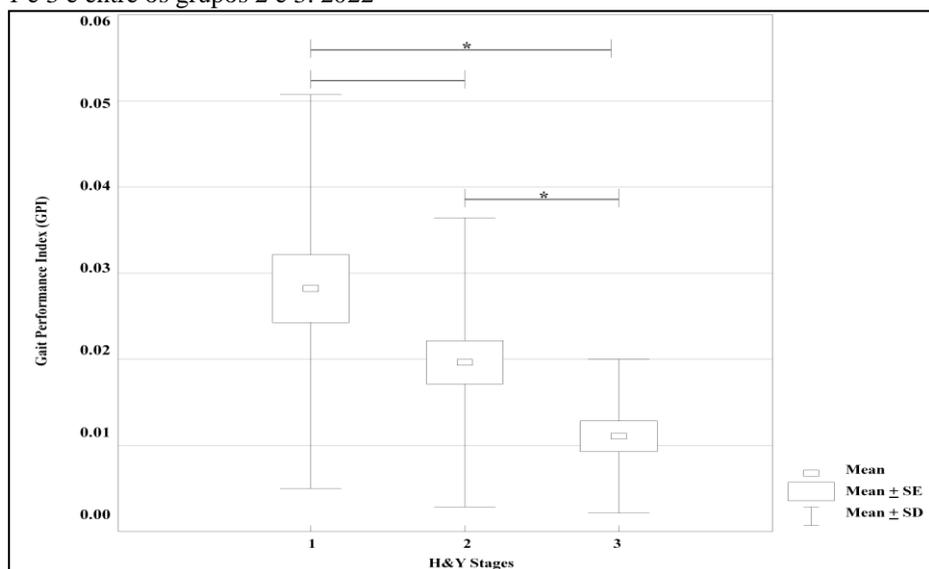
Para os resultados em CR obtidos no 10mWT, a One-Way ANOVA encontrou efeito estatisticamente positivo para os estágios de evolução da DP ( $H = 12,87617$ ,  $p = 0,0016$ ). Não podemos afirmar, entretanto, que o teste foi suficiente para diferenciar todos os estágios da doença, pois o pós-teste de Tukey mostrou diferença estatística com diminuição significativa da velocidade da marcha apenas entre os estágios 1 e 3 ( $p = 0,009007$ ), e 2 e 3 ( $p = 0,003486$ ), conforme mostrado abaixo na Figura 33.

Figura 33: KW-ANOVA, demonstrando diferenças no tempo para realizar o 10mWT entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3. 2022



O teste KW-ANOVA para o IDM mostrou efeito estatisticamente significativo para os estágios da doença de acordo com a classificação HY ( $H = 20,02$ ,  $p = 0,0000$ ). A comparação múltipla mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os estágios 1 e 3 ( $p = 0,000457$ ) e 2 e 3 ( $p = 0,044827$ ) (Figura 34).

Figura 34: KW-ANOVA, demonstrando diferenças nos escores do IDM entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3. 2022



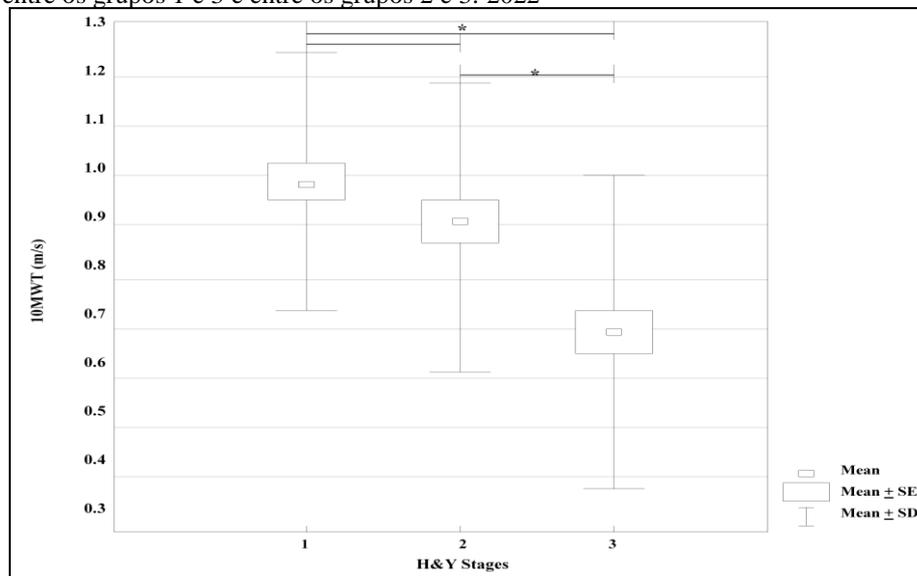
Para resumir, todos os testes realizados em condições de CR mostraram diferenças estatisticamente significativas no desempenho da marcha entre os participantes dos estágios 3 com os demais, mas não entre os estágios 1 e 2. Em outras palavras, nenhum dos testes realizados foi capaz de mostrar declínio precoce no desempenho da marcha em CR.

#### 4.3.3.2 Condição de Fluência Verbal.

Devido ao TUG ter sido realizado apenas em contagem regressiva quando submetido em dupla tarefa, seus resultados não entram nesta comparação.

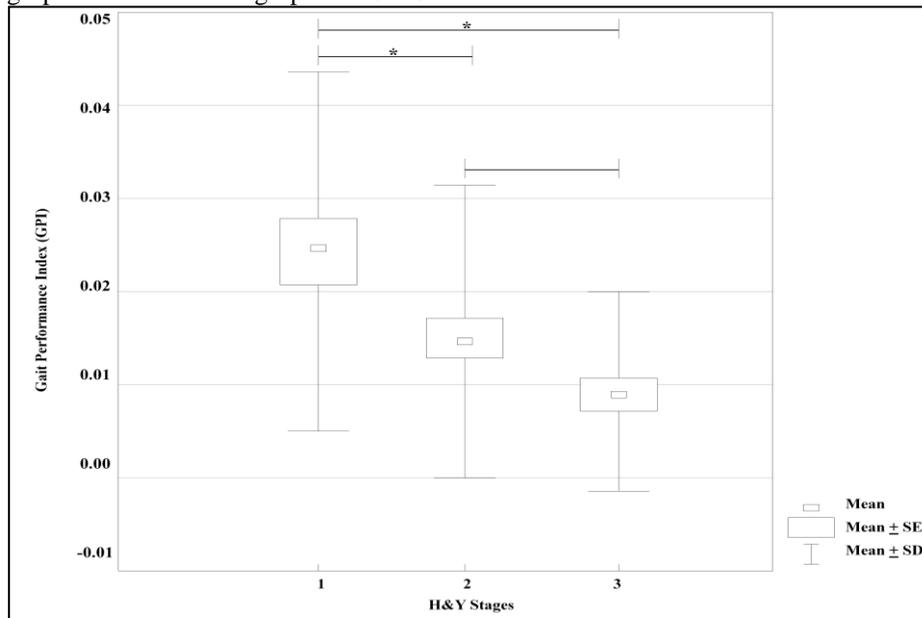
Os resultados de One-Way ANOVA obtidos no 10mWT em VF (Figura 35) mostraram um efeito estatisticamente significativo para os estágios de DP ( $H = 16,09656$ ,  $p = 0,0003$ ). No entanto, o pós-teste de Tukey mostrou diferença estatística com diminuição significativa da velocidade da marcha apenas entre os estágios 1 e 3 ( $p = 0,000281$ ) e 2 e 3 ( $p = 0,016516$ ).

Figura 35: KW-ANOVA, demonstrando diferenças no tempo para realizar o 10mWT entre os grupos 1 e 3 e entre os grupos 2 e 3. 2022



Para os resultados em fluência verbal obtidos no IDM, a One-Way ANOVA encontrou efeito estatisticamente positivo para os estágios de evolução da DP ( $H = 20,01922$ ,  $p = 0,0000$ ). Diferentemente dos resultados obtidos no 10mWT, o IDM obtido em fluência verbal foi capaz de distinguir o primeiro estágio de evolução da DP dos demais estágios (1 e 2,  $p = 0,038506$ ; 1 e 3,  $p = 0,000023$ ), como mostrado abaixo na Figura 36.

Figura 36: KW-ANOVA, demonstrando diferenças nos escores do IDM entre os grupos 1 e 2 e entre os grupos 1 e 3. 2022



Em resumo, o IDM foi o único teste que mostrou diferenças estatisticamente significativas no desempenho da marcha entre os participantes nos estágios 1 e 2 quando realizados em condições de FV. Em outras palavras, foi o único teste que mostrou declínio precoce no desempenho da marcha em dupla tarefa em FV.

## 5. DISCUSSÃO.

O objetivo do presente estudo foi investigar a efetividade de dois novos instrumentos de avaliação para identificar a progressão das alterações da marcha em condições complexas em pessoas com doença de Parkinson. Os resultados obtidos com os dois experimentos propostos revelaram que as duas ferramentas se mostraram efetivas para detectar a progressão das alterações de marcha em condições complexas em pessoas com DP, com vantagens quando comparadas a outros testes frequentemente utilizados na pesquisa científica e na rotina clínica.

As características clínicas e funcionais encontradas na amostra do presente estudo corroboram com os achados em estudos anteriores em relação à idade e gênero<sup>21,172</sup>, às características motoras (UPDRS-III)<sup>173</sup>, ao FoG-Q<sup>117</sup>, ao MoCA<sup>116,174</sup>, ao DGI<sup>175</sup> e ao GDS<sup>176</sup>.

Testes clínicos convencionais utilizados na avaliação do desempenho da marcha podem não apresentar acurácia satisfatória para detectar o aumento do controle atento/executivo da marcha em resposta ao declínio do controle automático. Novos recursos tecnológicos podem melhorar a precisão para a identificação precoce da progressão das deficiências no controle da marcha ao analisarem diversas variáveis espaço-temporais. Mais interessante que a análise isolada de cada variável, a integração de diversas variáveis conhecidamente alteradas devido aos sintomas da DP pode ser ainda mais vantajosa em termos de sensibilidade<sup>177</sup>. De maneira óbvia, existem atualmente diversas ferramentas e dispositivos tecnológicos eficientes para análise de movimento, tais como tapetes instrumentalizados, acelerômetros, sistemas tridimensionais, plataformas de força e unidades de medidas inerciais, que têm sido utilizados em pesquisas e, ainda que remotamente, em ambientes clínicos para quantificar e detectar prejuízos em parâmetros cinemáticos da marcha. Alguns apresentam vantagens por serem considerados padrão-ouro, por terem elevada precisão e acurácia, por requererem pequenos espaços físicos e/ou por serem portáteis, mas esbarram no elevado custo de aquisição e manutenção, na necessidade de pessoas experientes em seu manejo, e/ou no tempo prolongado de preparação do sujeito a ser avaliado<sup>178</sup>. Desta forma, ferramentas livres, acessíveis e facilmente utilizáveis, capazes de ampliar os recursos de triagem para esse tipo de perturbações nesta população, podem oferecer benefícios significativos em comparação aos testes e recursos já existentes. Os resultados aqui apresentados sugerem que o JG, um jogo baseado no mais popular esporte do mundo, o futebol, pode ser um possível candidato a um teste de triagem das alterações na execução da marcha baseado em redes neurais cognitivas na DP, e que um software

bidimensional de análise do movimento, o CvMob<sup>®</sup>, pode servir como um viável e confiável instrumento de análise cinemática da marcha em pessoas com essa condição.

Os resultados obtidos no Experimento 1 demonstraram que o JG, um jogo computadorizado, controlado apenas por uma das mãos e com a pessoa encontrada na posição sentada, alcançou um valor preditivo superior ao teste clínico mais recomendado para rastreamento de alterações cognitivas em pessoas com DP.

Funções executivas têm se mostrado os melhores preditores de alterações da marcha e de risco de quedas em idosos<sup>179</sup> sendo, por exemplo, capaz de prever a primeira queda com cinco anos de antecedência<sup>147</sup>. Em pessoas com DP o desempenho da marcha, o risco de quedas e os episódios de congelamento dos passos têm sido fortemente associados com as alterações cognitivas, particularmente com as funções executivas<sup>180</sup>. Tomadas em conjunto, essas evidências corroboram os modelos mais atuais de controle da marcha que mostram o envolvimento de circuitos cognitivos e límbicos, além do circuito sensório-motor<sup>181</sup>. Considerando que o MoCA tem sido apontado como o teste mais eficiente para rastrear alterações cognitivas globais em pessoas com DP<sup>150</sup>, incluindo as funções executivas, é esperado que seus resultados estejam correlacionados ao desempenho da marcha, particularmente em condições complexas que demandam um controle executivo mais intenso da marcha.

A versão do JG desenvolvida para este estudo contém três fases, cada uma delas projetada para enfatizar uma função motora ou cognitiva (embora todos os componentes tenham sido necessários durante o jogo inteiro). A primeira fase foi projetada predominantemente para avaliar o desempenho motor. Nesta fase, a demanda cognitiva foi minimizada pela indicação da direção correta do chute que deveria ser selecionada pelo jogador, ou seja, nenhuma tomada de decisão foi requerida. A segunda fase foi projetada para avaliar a capacidade do sujeito em identificar a sequência correta das direções dos chutes, sem o auxílio de pistas. Nesta fase, a demanda cognitiva foi maior do que na primeira, porque o processo de tomada de decisão para selecionar a próxima direção dependia fortemente da função executiva. Finalmente, a terceira fase foi projetada para avaliar a atenção e a memória, incluindo a memória de trabalho. Nesta fase o jogador deveria memorizar a sequência de instruções dos chutes apresentada previamente ao início das jogadas e, somente após a memorização bem-sucedida, o jogo começava.

Ao contrário do MoCA, a versão do JG utilizada no presente estudo foi desenvolvida especificamente para avaliar, além das funções cognitivas globais demandadas para interagir com o jogo, a aprendizagem implícita. Este tipo de aprendizagem foi avaliado na fase central

do jogo pela habilidade desenvolvida com base na repetição em identificar, sem o controle explícito ou declarativo, a sequência de cobranças em direção ao gol, e detectar que havia uma probabilidade variável dessa sequência falhar. Essa habilidade foi confrontada com outras habilidades cognitivas como a atenção e a memória de trabalho, declarativa ou explícita, avaliadas com saliência nas fases iniciais e finais do jogo, respectivamente.

Um estudo anterior mostrou que os déficits da função executiva foram associados a prejuízos na marcha e na estabilidade postural<sup>119</sup>. Especificamente, em modelos totalmente ajustados, déficits na função executiva (velocidade de processamento, função visoespacial e memória de trabalho) foram associados a graves comprometimento na marcha, enquanto que déficits de memória foram associados a instabilidade postural grave<sup>3</sup>. Além disso, a estabilidade dinâmica foi fortemente associada ao comprometimento visoespacial<sup>57</sup>. Entre as habilidades cognitivas globais requeridas pelo JG, a atenção visoespacial, a memória de trabalho e a velocidade de processamento foram cruciais. Portanto, não surpreende que o JG tenha alcançado um poder preditivo ligeiramente superior ao MoCA para o desempenho na marcha em condições complexas. Essas condições representam muitos desafios na manutenção do equilíbrio e exigem boa estabilidade postural, confirmando a hipótese central apresentada neste estudo.

O modelo estatístico adotado para estimar o desempenho do JG permitiu classificar o nível de eficiência da estratégia selecionada para alcançar melhores resultados em cada fase do jogo. Provavelmente, essas características do jogo podem explicar o seu melhor poder de predição para o desempenho da marcha em condições complexas porque, à medida que essas condições demandam maior controle cognitivo para gerenciar as diversas condições do teste, (negociação com obstáculos, variações de velocidade e direção), salientam as deficiências no controle automático da marcha, parte do sistema implícito. Considerando que, provavelmente, esse mecanismo compensatório de aumento do controle atento da marcha em resposta ao declínio progressivo do controle automático comprometido devido à depleção lenta e contínua de dopamina esteja presente mesmo antes de ser possível o diagnóstico da doença, ferramentas sensíveis a esse tipo de comprometimento poderiam oferecer janelas terapêuticas precoces, potencialmente mais eficientes que as atuais.

Embora o MoCA também seja um teste de baixo custo, o JG, além de melhor poder de predição, oferece como possíveis vantagens ser baseado no esporte mais popular do mundo, ou seja, pode ser utilizado em diferentes culturas, ser amigável e não necessitar de treinamento especializado para a sua aplicação, além de ser possível jogá-lo de forma remota. Essas características abrem a possibilidade de rastreamento em larga escala do declínio no

desempenho da marcha em condições complexas preditos pelo desempenho do jogo. Com base nesse rastreamento, as pessoas poderiam ser alertadas e encaminhadas para serviços especializados para uma avaliação clínica detalhada e possível início ou intensificação de intervenções fisioterapêuticas especificamente voltadas para preservar o desempenho da marcha. Com isso, seria possível preservar, por mais tempo, a independência e a funcionalidade das pessoas com DP e conseqüentemente a sua qualidade de vida e de seus familiares. Estudos transversais e longitudinais adicionais certamente são necessários para validar o JG como um marcador potencial que preveja precocemente o comprometimento da marcha na DP.

Outra forma, na verdade a mais amplamente utilizada para avaliar o controle automático da marcha, é o paradigma da DT. Esse paradigma é baseado na premissa de que, à medida que a atividade pode ser controlada de forma automática, libera recursos corticais para o gerenciamento de tarefas simultâneas<sup>67</sup>. À medida que o controle automático reduz a sua eficiência, o controle cortical aumenta como mecanismo compensatório. Como consequência, sob condições que demandam atenção, ou melhor, recursos cognitivos, para gerenciar outra tarefa simultânea, o desempenho da marcha se deteriora. Diversos testes clínicos que incluem condições de DT têm sido utilizados para avaliar o desempenho da marcha em condições de vida real, onde o gerenciamento de múltiplas tarefas simultâneas é uma realidade.

A grande maioria dos testes clínicos utiliza exclusivamente a velocidade da marcha como variável de análise (registrando o tempo para percorrer uma distância fixa). Dentro do contexto da pesquisa, o desempenho da marcha em condições de DT tem sido avaliado de forma qualitativa e quantitativa com ferramentas sofisticadas, de custos variáveis, que demandam treinamento para sua aplicação e análise dos resultados, além de tempo prolongado de preparação do participante a ser avaliado. As características do ambiente e dos equipamentos acoplados aos participantes tornam esse tipo de avaliação, embora precisos, pouco ecológicos.

No Experimento 2 do presente estudo, investigamos a efetividade de um novo recurso baseado na avaliação cinemática bidimensional para identificar o declínio no desempenho da marcha em DT em pessoas com DP. Como inovação, além da análise poder ser realizada em qualquer ambiente e demandar apenas a colocação de um adesivo em um dos maléolos dos participantes, permitindo sua ampla aplicação clínica, a integração de variáveis nos eixos horizontal e vertical, além da frequência dos passos, permitiu a construção de um índice capaz de identificar um declínio progressivo da marcha em TS e em DT entre os estágios 1, 2 e 3 da DP. Considerando que os testes clínicos recomendados para avaliar o desempenho da marcha

em pessoas com DP (TUG, 10mWT e DGI) foram capazes de mostrar diferenças significativas apenas entre os estágios iniciais e intermediário da doença (1 e 3; 2 e 3), o CvMob<sup>®</sup> mostrou-se mais sensível às alterações nos estágios iniciais da DP. Embora a marcha seja comprometida desde os estágios iniciais da doença, as alterações iniciais não são suficientemente intensas para prejudicar a funcionalidade dos indivíduos. Com a progressão da doença, as alterações da marcha se agravam até comprometerem a independência da pessoa para se locomover. Obviamente, quanto mais precocemente forem identificados os avanços nos prejuízos da marcha, mais oportunidades terapêuticas se abrem com resultados potencialmente melhores.

Considerando que a passagem para o estágio 3 de estadiamento na Escala HY é marcada pela presença de instabilidade postural, que afeta diretamente o desempenho da marcha, não é surpresa que todos os testes clínicos sejam capazes de identificar as diferenças entre esse estágio e os anteriores. Já as alterações no desempenho da marcha entre os estágios 1 e 2 da mesma escala de estadiamento são mais sutis e difíceis de serem detectados. Isso explica porque apenas a análise cinemática, integrando diversas variáveis, foi capaz de identificar diferenças entre esses estágios.

Cabe ressaltar que apenas a marcha em DT executada na condição de FV foi capaz de identificar diferenças entre os dois primeiros estágios da doença. Embora outros estudos tenham mostrado que a condição de CR resultou em uma perda aproximada de 20% na velocidade média da marcha em pessoas com DP quando comparada à marcha executada em TS<sup>182,183</sup>, no presente estudo essa condição se mostrou inferior à condição de FV. Uma possível explicação para esses resultados é que nossos participantes tinham um bom nível de escolaridade e a tarefa demandava cálculos matemáticos complexos. Já a condição de FV, que demanda uma busca pela palavra correta, sem repetí-la e sem citar seus derivados, exige maior concentração e maior capacidade de memória declarativa e de trabalho e, conseqüentemente, envolvimento de recursos cognitivos mais amplos, gerando maior interferência sobre o controle da marcha. Em síntese, com base nesses resultados, recomenda-se o uso da condição de FV para a identificação das alterações da marcha entre os estágios iniciais da DP.

A análise de variáveis cinemáticas da marcha relacionadas aos estágios de evolução da DP tem sido objeto de investigação em diversos centros ao redor do mundo, seja para identificar padrões de marcha diferentes entre pessoas saudáveis e pessoas com a doença<sup>184</sup>, para identificar medidas de marcha que discriminam estágios da DP<sup>185</sup>, ou para analisar padrões de marcha em relação aos estágios precoce (I-II) e intermediário (III-IV), de acordo

com a escala de Hoehn e Yahr (HY)<sup>186</sup>. Por meio de recursos tecnológicos avançados, como sensores acoplados ao corpo e plataformas de análise tridimensional da marcha, esses estudos puderam distinguir pontos críticos específicos de avaliação em cada estágio da DP, como assimetria para o estágio 1, velocidade da marcha para o estágio 2 e tempos de marcha, equilíbrio e passada para o estágio 3<sup>185</sup>, reforçando que a associação de variáveis espaço-temporais da marcha pode melhor auxiliar a compreensão de mudanças sutis entre os estágios de evolução da doença<sup>184</sup>, e que a instabilidade postural interfere negativamente em vários parâmetros da marcha, pois essas variáveis pioram quando o equilíbrio se deteriora<sup>186</sup>.

Os parâmetros espaciais da marcha podem ser definidos a partir da distância percorrida entre dois contatos iniciais consecutivos (passo e comprimento da passada), e os parâmetros temporais da marcha mais utilizados incluem passada e duração, além de cadência<sup>187</sup>. A maioria dos estudos que buscaram investigar parâmetros cinemáticos da marcha correlacionando-os com a detecção precoce da DP analisou seus dados relacionados ao eixo horizontal, como velocidade<sup>187</sup>, comprimento da passada<sup>188</sup> e tempo de balanço<sup>189</sup>, por meio de recursos como sensores fixados em partes específicas do corpo<sup>188</sup>, plataformas de pressão<sup>190</sup> ou superfícies eletromiográficas<sup>191</sup>. Esses estudos foram capazes de distinguir sujeitos com DP de sujeitos controle, utilizando recursos mais sofisticados, mas sem diferenciar os estágios de evolução da doença, principalmente os iniciais. Além disso, essa distinção envolveu uma análise multivariada<sup>187,189,190</sup> para que não houvesse interação conjunta entre as variáveis pesquisadas, o que permitiu que cada fator fosse analisado isoladamente. Apenas dois desses estudos<sup>188,191</sup> trouxeram modelos analíticos que integraram diversas variáveis cinemáticas em uma única fórmula. Diferentemente dos dois estudos anteriores, nosso estudo permitiu a criação de um índice que integrou variáveis importantes observadas nos dois eixos possíveis por intermédio de uma avaliação bidimensional, traduzindo um desempenho geral da marcha mais acessível à prática clínica e à comunidade científica.

O software utilizado no presente estudo permitiu a construção de um novo índice integrando diversas variáveis da marcha relacionadas ao eixo horizontal e ao eixo vertical, como elevação do pé e velocidade de descida do pé. Variáveis associadas ao eixo vertical são menos mencionadas e têm, até o momento, despertado pouco interesse de pesquisa, mas podem detectar informações sutis e imperceptíveis durante a evolução da DP<sup>192</sup>. O desenvolvimento de um índice associando múltiplas variáveis tem sido considerado um método valioso para entender o comportamento do movimento humano<sup>193</sup>. A proposta de transformar em um único índice diversas variáveis relacionadas ao comportamento da marcha

em pessoas em fase inicial de desenvolvimento da DP, analisando um único ponto de referência que pode se movimentar nos eixos horizontal e vertical, pode ser mais uma alternativa para facilitar a precocidade na detecção de alterações do movimento na DP. Considerando que este teste pode ser realizado com o uso de qualquer câmera capaz de gravar pelo menos 120 quadros por segundo em ambiente clínico ou doméstico, sem exigir conhecimentos técnicos específicos para análise de dados, tem excelente potencial para ser utilizado em pesquisas e na prática clínica.

A criação de um novo modelo de avaliação da marcha de pessoas com DP baseada em uma redução na quantidade de variáveis já existentes foi o objetivo proposto pelo estudo de Arcolin<sup>194</sup>, que utilizou a passarela do GAITRite<sup>®</sup> para avaliar a marcha de 250 pessoas com DP. Elas deveriam caminhar quatro vezes, e após a avaliação por meio de uma análise fatorial exploratória e de uma análise fatorial confirmatória, determinou-se que parâmetros relacionados ao ritmo, à variabilidade e à assimetria podem servir como uma excelente alternativa para aprofundar a observação da marcha em pessoas com DP. Apesar de utilizar a velocidade da marcha como parâmetro principal e mais facilmente comparável ao 10mWT, o recurso utilizado para registro objetivo da marcha em nosso estudo (CvMob<sup>®</sup>) trouxe resultados consistentes relacionados à cadência e à distância, variáveis estas direta ou indiretamente associadas à variabilidade e à assimetria, e possivelmente condizentes com a chance de que um pequeno número de variáveis possa descrever uma grande variância de padrões da marcha em pessoas com DP.

Cada vez mais, as características cinemáticas da marcha têm sido objeto de estudos de diversos grupos que buscam investigar seu comportamento além do simples ato de andar. As variáveis analisadas têm sido exploradas para além de fatores comumente vistos como velocidade e comprimento do passo, o que tem requerido instrumentos, recursos e formas de avaliação cada vez mais precisos e acessíveis ao profissional e/ou ao pesquisador. A metodologia proposta pelo nosso estudo associou um recurso de baixo custo a um percurso em curta distância para objetivar a avaliação da marcha em pessoas com DP, sendo útil em pessoas com mais limitações funcionais e em espaços com menores áreas, uma realidade da maioria dos ambientes clínicos. Independentemente de ser um recurso que registra imagens em 2D ou que propicia resultados em 3D, a análise de variáveis espaço-temporais da marcha em curtas distâncias pode ser utilizada na geração de marcadores precoces da DP, pois podem refletir prejuízos na automaticidade e no controle bilateral da caminhada. Reforçamos, portanto, o uso de recursos tecnológicos de baixo custo utilizados na avaliação da marcha que

promovam informações confiáveis e objetivas, complementares às medidas convencionais já utilizadas na prática clínica em pessoas com DP.

Amplia-se cada vez mais o número de grupos de pesquisa ao redor do mundo que têm buscado criar alternativas viáveis e acessíveis à geração de dados que identifiquem déficits na marcha e alterações cognitivas em pessoas com DP, possivelmente de forma mais precoce que o habitual, tornando necessária a avaliação periódica destas duas importantes variáveis de observação, estudos e investigação nesses sujeitos. Este estudo, particularmente, utilizou dois recursos tecnológicos de baixo custo, de fácil acesso, com potencial para armazenamento de dados em massa e comparáveis a sistemas mais sofisticados de análise do movimento para avaliar dois aspectos funcionais potencialmente afetados no decorrer da evolução da DP.

Podemos considerar que os resultados aqui encontrados foram promissores no sentido de trazer informações potencialmente confiáveis, primeiramente por intermédio de um jogo computacional, que investiga possíveis alterações de ordem organizacional em nível de córtex cerebral relacionadas às funções executivas e de atenção, mnemônicas e de aprendizagem, que podem repercutir diretamente na realização de atividades rotineiras, como a marcha, além de informações relacionadas ao prejuízo no desempenho da marcha em DT, quando possíveis de serem coletados de maneira precoce e quando existe a suspeita de alterações de ordem neurodegenerativa.

Além disso, o uso de testes comumente utilizados na prática clínica e em laboratórios de pesquisa puderam ser confrontados com recursos simples, baratos, acessíveis e confiável de avaliação da marcha, demonstrando que essas características, associadas a um recurso em 2D, exigem pouco espaço físico e mínimo treinamento para sua execução, podendo substituir recursos caros, dispendiosos e pouco acessíveis para investigar comportamentos da marcha em pessoas com DP. Estes novos recursos conseguiram demonstrar que distâncias curtas de execução da marcha podem detectar prejuízos na sua automaticidade em pessoas com DP, reforçando que curtos espaços (o que é bastante comum na maioria dos ambientes clínicos de avaliação de pacientes) são suficientes para tal objetivo. Os resultados do presente estudo devem ser considerados como um primeiro passo essencial nessa direção.

Não sabemos, até o momento, se as variáveis extraídas pelo software bidimensional aqui utilizado podem ser reproduzidas por outros recursos semelhantes e/ou mais sofisticados, o que garante a proposta de desenvolvimento de estudos específicos sobre o assunto. Com a chance de dar continuidade a essa proposta, este estudo pode abrir uma nova possibilidade de avaliação acerca de informações sutis que fazem parte da evolução da DP, principalmente nos

estágios iniciais, facilitando a detecção precoce de alterações na marcha e favorecendo uma melhor abordagem terapêutica a essas pessoas.

Destacamos, como pontos fortes do presente estudo, a proposta de avaliar a progressão do declínio no desempenho da marcha em condições complexas por meio de ferramentas livres, de baixo custo, e potencialmente úteis para uso clínico em larga escala. Destacamos ainda a inclusão de pessoas em diferentes estágios da doença, com fatores comparáveis como idade, escolaridade e pontuação no MoCA, que poderiam interferir nos resultados. Por último, destacamos o rigor metodológico exemplificado pela aleatorização da ordem dos testes para minimizar possíveis efeitos de ordem. Como pontos que precisam ser melhorados em estudos futuros, destacamos a inclusão de idosos sem a DP, no sentido de investigar a capacidade das ferramentas propostas em identificarem, precocemente ao diagnóstico, declínios específicos da marcha associados à evolução da DP.

## **6. CONCLUSÃO.**

As novas ferramentas propostas no presente estudo, o JG e o CvMob, foram capazes de prever e identificar, de forma mais efetiva, o declínio no desempenho da marcha em condições complexas em comparação, respectivamente, a testes cognitivo e motores amplamente utilizados no acompanhamento funcional de pessoas com DP.

## REFERÊNCIAS

1. Morris R, Hickey A, Del Din S, Godfrey A, Lord S, Rochester L. A model of free-living gait: A factor analysis in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2017 Feb;52:68-71. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.11.024. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27883986.
2. Amboni M, Barone P, Hausdorff JM. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. *Mov Disord*. 2013;28(11):1520-1533. doi:10.1002/mds.25674.
3. Kelly VE, Johnson CO, McGough EL, et al. Association of cognitive domains with postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(7):692-697. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.04.002.
4. Maidan I, Nieuwhof F, Bernad-Elazari H, et al. The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking Among Patients With Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(10):963-971. doi:10.1177/1545968316650426.
5. Lamont RM, Morris ME, Menz HB, McGinley JL, Brauer SG. Falls in people with Parkinson's disease: A prospective comparison of community and home-based falls. *Gait Posture*. 2017;55:62-67. doi:10.1016/j.gaitpost.2017.04.005.
6. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, Ellis TD, Giladi N, Hamilton JL, Hass CJ, Hausdorff JM, Pelosin E, Almeida QJ. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2019 Jul;18(7):697-708. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30044-4. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30975519.
7. Ellis TD, Cavanaugh JT, Earhart GM, Ford MP, Foreman KB, Thackeray A, Thiese MS, Dibble LE. Identifying clinical measures that most accurately reflect the progression of disability in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Apr;25:65-71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.006. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26876037.
8. Lang JT, Kassin TO, Devaney LL, Colon-Semenza C, Joseph MF. Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change for the 10-Meter Walk Test in Older Adults With Parkinson's disease. *J Geriatr Phys Ther*. 2016 Oct-Dec;39(4):165-70. doi: 10.1519/JPT.0000000000000068. PMID: 26428902.
9. Shumway-Cook A, Matsuda PN, Taylor C. Investigating the validity of the environmental framework underlying the original and modified Dynamic Gait Index. *Phys Ther*. 2015;95(6):864-870. doi:10.2522/ptj.20140047.
10. Keus SH, Nieuwboer A, Bloem BR, Borm GF, Munneke M. Clinimetric analyses of the Modified Parkinson Activity Scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 May;15(4):263-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.06.003. Epub 2008 Aug 8. PMID: 18691929.
11. Bloem BR, Marinus J, Almeida Q, et al. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2016;31(9):1342-1355. doi:10.1002/mds.26572.
12. Yoo JE, Jang W, Shin DW, et al. Timed Up and Go Test and the Risk of Parkinson's Disease: A Nation-wide Retrospective Cohort Study. *Mov Disord*. 2020;35(7):1263-1267.

13. Huang SL, Hsieh CL, Wu RM, Tai CH, Lin CH, Lu WS. Minimal detectable change of the timed "up & go" test and the dynamic gait index in people with Parkinson disease. *Phys Ther.* 2011;91(1):114-21.
14. de Castro, B. M. (2016). Processos estocásticos conduzidos por cadeias com memória de alcance variável e o jogo do goleiro. (Tese de Doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil.
15. Horak FB, Mancini M. Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors. *Mov Disord.* 2013;28(11):1544-1551. doi:10.1002/mds.25684.
16. Ugbolue UC, Papi E, Kaliarntas KT, Kerr A, Earl L, Pomeroy VM et al. The evaluation of an inexpensive, 2D, video based gait assessment system for clinical use. *Gait Posture.* 2013;38(3):483-9. doi: 10.1016/j.gaitpost.2013.01.018.
17. Alahmari A, Herrington L, Jones R. Concurrent validity of two-dimensional video analysis of lower-extremity frontal plane of movement during multidirectional single-leg landing. *Phys Ther Sport.* 2020 Mar;42:40-45. doi: 10.1016/j.ptsp.2019.12.009. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31887552.
18. Hoff, B. A model of duration in normal and perturbed reaching movement. *Biol. Cybern.* 71, 481–488 (1994).
19. Miranda JGV, Daneault JF, Vergara-Diaz G, Torres ÂFSOE, Quixadá AP, Fonseca ML, Vieira JPBC, Dos Santos VS, da Figueiredo TC, Pinto EB, Peña N, Bonato P. Complex Upper-Limb Movements Are Generated by Combining Motor Primitives that Scale with the Movement Size. *Sci Rep.* 2018 Aug 27;8(1):12918. doi: 10.1038/s41598-018-29470-y. PMID: 30150687; PMCID: PMC6110807.
20. de Lemos Fonseca M, Daneault JF, Vergara-Diaz G, et al. Motor skill acquisition during a balance task as a process of optimization of motor primitives. *Eur J Neurosci.* 2020;51(10):2082-2094.
21. Álvarez I, Latorre J, Aguilar M, Pastor P, Llorens R. Validity and sensitivity of instrumented postural and gait assessment using low-cost devices in Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil.* 2020 Nov 11;17(1):149. doi: 10.1186/s12984-020-00770-7. PMID: 33176833; PMCID: PMC7656721.
22. Carse B, Meadows B, Bowers R, Rowe P. Affordable clinical gait analysis: An assessment of the marker tracking accuracy of a new low-cost optical 3D motion analysis system. *Physiotherapy.* 2013;99(4):347-51. doi: 10.1016/j.physio.2013.03.001.
23. Noyce A, Bandopadhyay R. Parkinson's Disease: Basic Pathomechanisms and a Clinical Overview. *Adv Neurobiol.* 2017;15:55-92. doi:10.1007/978-3-319-57193-5\_3
24. Aarsland D, Creese B, Politis M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(4):217-231. doi:10.1038/nrneurol.2017.27

25. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Front Neurol.* 2018;9:156. Published 2018 Mar 23. doi:10.3389/fneur.2018.00156
26. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord.* 2017;32(9):1264-1310. doi:10.1002/mds.27115
27. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386(9996):896-912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3
28. Przedborski S. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(4):251-259. doi:10.1038/nrn.2017.25
29. Eltoukhy M, Kuenze C, Oh J, Jacopetti M, Wooten S, Signorile J. Microsoft Kinect can distinguish differences in over-ground gait between older persons with and without Parkinson's disease. *Med Eng Phys.* 2017;44:1-7. doi:10.1016/j.medengphy.2017.03.007
30. Ma CL, Su L, Xie JJ, Long JX, Wu P, Gu L. The prevalence and incidence of Parkinson's disease in China: a systematic review and meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna).* 2014;121(2):123-134. doi:10.1007/s00702-013-1092-z
31. Pringsheim T, Jette N, Frolikis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583-1590. doi:10.1002/mds.25945
32. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007;68(5):384-386. doi:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
33. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord.* 2006;21(6):800-808. doi:10.1002/mds.20806
34. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600-1611. doi:10.1002/mds.26431
35. Micó-Amigo ME, Kingma I, Faber GS, et al. Is the Assessment of 5 Meters of Gait with a Single Body-Fixed-Sensor Enough to Recognize Idiopathic Parkinson's Disease-Associated Gait?. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(5):1266-1278. doi:10.1007/s10439-017-1794-8
36. Ospina BM, Chaparro JAV, Paredes JDA, Pino YJC, Navarro A, Orozco JL. Objective Arm Swing Analysis in Early-Stage Parkinson's Disease Using an RGB-D Camera (Kinect®). *J Parkinsons Dis.* 2018;8(4):563-570. doi:10.3233/JPD-181401.
37. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, et al. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:9832839. doi:10.1155/2016/9832839

38. Ferrazzoli D, Carter A, Ustun FS, et al. Dopamine Replacement Therapy, Learning and Reward Prediction in Parkinson's Disease: Implications for Rehabilitation. *Front Behav Neurosci.* 2016;10:121. Published 2016 Jun 14. doi:10.3389/fnbeh.2016.00121
39. Hess CW, Hallett M. The Phenomenology of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):109-117. doi:10.1055/s-0037-1601869
40. Hurley MJ, Brandon B, Gentleman SM, Dexter DT. Parkinson's disease is associated with altered expression of CaV1 channels and calcium-binding proteins. *Brain.* 2013;136(Pt 7):2077-2097. doi:10.1093/brain/awt134
41. Rodrigues TM, Jerónimo-Santos A, Outeiro TF, Sebastião AM, Diógenes MJ. Challenges and promises in the development of neurotrophic factor-based therapies for Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2014;31(4):239-261. doi:10.1007/s40266-014-0160-x
42. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
43. Adler CH, Beach TG. Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31(8):1114-1119. doi:10.1002/mds.26605
44. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet.* 2009;373(9680):2055-2066. doi:10.1016/S0140-6736(09)60492-X
45. Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, et al. Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2011;10(6):538-549. doi:10.1016/S1474-4422(11)70067-9
46. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56(1):33-39. doi:10.1001/archneur.56.1.33
47. Amara AW, Memon AA. Effects of Exercise on Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Clin Ther.* 2018;40(1):8-15. doi:10.1016/j.clinthera.2017.11.004
48. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013;14(8):744-748. doi:10.1016/j.sleep.2012.10.009
49. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(4):653-658. doi:10.1002/mds.23499
50. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord.* 2014;29(2):195-202. doi:10.1002/mds.25664
51. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72(6):893-901. doi:10.1002/ana.23687

52. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord.* 2012;27(5):608-616. doi:10.1002/mds.24954
53. Belghali M, Chastan N, Davenne D, Decker LM. Improving Dual-Task Walking Paradigms to Detect Prodromal Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Front Neurol.* 2017;8:207. Published 2017 May 22. doi:10.3389/fneur.2017.00207
54. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2013;80(3):276-281. doi:10.1212/WNL.0b013e31827deb74
55. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(5):617-626. doi:10.1002/mds.24996
56. Andreadou E, Anagnostouli M, Vasdekis V, et al. The impact of comorbidity and other clinical and sociodemographic factors on health-related quality of life in Greek patients with Parkinson's disease. *Aging Ment Health.* 2011;15(7):913-921. doi:10.1080/13607863.2011.569477
57. Amboni M, Barone P, Iuppariello L, et al. Gait patterns in Parkinsonian patients with or without mild cognitive impairment. *Mov Disord.* 2012;27(12):1536-1543. doi:10.1002/mds.25165.
58. Atkinson HH, Rosano C, Simonsick EM, et al. Cognitive function, gait speed decline, and comorbidities: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(8):844-850. doi:10.1093/gerona/62.8.844
59. Soumaré A, Tavernier B, Alperovitch A, Tzourio C, Elbaz A. A cross-sectional and longitudinal study of the relationship between walking speed and cognitive function in community-dwelling elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(10):1058-1065. doi:10.1093/gerona/64.10.1058
60. Inzitari M, Newman AB, Yaffe K, et al. Gait speed predicts decline in attention and psychomotor speed in older adults: the health aging and body composition study. *Neuroepidemiology.* 2007;29(3-4):156-162. doi:10.1159/000111577
61. Blahak C, Baezner H, Pantoni L, et al. Deep frontal and periventricular age related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross sectional results from the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(6):608-613. doi:10.1136/jnnp.2008.154633
62. Goethals I, Audenaert K, Van de Wiele C, Dierckx R. The prefrontal cortex: insights from functional neuroimaging using cognitive activation tasks. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(3):408-416. doi:10.1007/s00259-003-1382-z
63. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord.* 2008;23(3):329-472. doi:10.1002/mds.21720

64. Coppin AK, Shumway-Cook A, Saczynski JS, et al. Association of executive function and performance of dual-task physical tests among older adults: analyses from the InChianti study. *Age Ageing*. 2006;35(6):619-624. doi:10.1093/ageing/af1107
65. Holtzer R, Verghese J, Xue X, Lipton RB. Cognitive processes related to gait velocity: results from the Einstein Aging Study. *Neuropsychology*. 2006;20(2):215-223. doi:10.1037/0894-4105.20.2.215
66. Baltadjieva R, Giladi N, Gruendlinger L, Peretz C, Hausdorff JM. Marked alterations in the gait timing and rhythmicity of patients with de novo Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2006;24(6):1815-1820. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.05033.x
67. Wu T, Kansaku K, Hallett M. How self-initiated memorized movements become automatic: a functional MRI study. *J Neurophysiol*. 2014;91(4):1690-1698. doi:10.1152/jn.01052.2003
68. Rochester L, Galna B, Lord S, Burn D. The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2014;265:83-94. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.01.041
69. Wu T, Hallett M, Chan P. Motor automaticity in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2015;82:226-234. doi:10.1016/j.nbd.2015.06.014.
70. Balsters JH, Ramnani N. Cerebellar plasticity and the automation of first-order rules. *J Neurosci*. 2011;31(6):2305-2312. doi:10.1523/JNEUROSCI.4358-10.2011.
71. Isomura Y, Ito Y, Akazawa T, Nambu A, Takada M. Neural coding of "attention for action" and "response selection" in primate anterior cingulate cortex. *J Neurosci*. 2003;23(22):8002-8012. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-22-08002.2003.
72. Panyakaew P, Bhidayasiri R. The spectrum of preclinical gait disorders in early Parkinson's disease: subclinical gait abnormalities and compensatory mechanisms revealed with dual tasking. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(12):1665-1672. doi:10.1007/s00702-013-1051-8.
73. Siegert RJ, Taylor KD, Weatherall M, Abernethy DA. Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology*. 2006;20(4):490-495. doi:10.1037/0894-4105.20.4.490
74. Lehericy S, Benali H, Van de Moortele PF, et al. Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(35):12566-12571. doi:10.1073/pnas.0502762102
75. Squire LR, Zola-Morgan M. Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(3):a021667. Published 2015 Mar 2. doi:10.1101/cshperspect.a021667
76. Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD001920. Published 2014 Apr 22. doi:10.1002/14651858.CD001920.pub3

77. Kleynen M, Braun SM, Rasquin SM, et al. Multidisciplinary Views on Applying Explicit and Implicit Motor Learning in Practice: An International Survey. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135522. Published 2015 Aug 21. doi:10.1371/journal.pone.0135522
78. Kleynen M, Braun SM, Bleijlevens MH, et al. Using a Delphi technique to seek consensus regarding definitions, descriptions and classification of terms related to implicit and explicit forms of motor learning. *PLoS One*. 2014;9(6):e100227. Published 2014 Jun 26. doi:10.1371/journal.pone.0100227
79. Johnson L, Burridge JH, Demain SH. Internal and external focus of attention during gait re-education: an observational study of physical therapist practice in stroke rehabilitation. *Phys Ther*. 2013;93(7):957-966. doi:10.2522/ptj.20120300
80. Reber PJ. The neural basis of implicit learning and memory: a review of neuropsychological and neuroimaging research. *Neuropsychologia*. 2013;51(10):2026-2042. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.019
81. Jie LJ, Kleynen M, Meijer K, Beurskens A, Braun S. The Effects of Implicit and Explicit Motor Learning in Gait Rehabilitation of People After Stroke: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2018;7(5):e142. Published 2018 May 24. doi:10.2196/resprot.9595.
82. Smith J, Siegert RJ, McDowall J, Abernethy D. Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 2001;45(3):378-391. doi:10.1006/brcg.2001.1286.
83. Bassett DS, Yang M, Wymbs NF, Grafton ST. Learning-induced autonomy of sensorimotor systems. *Nat Neurosci*. 2015;18(5):744-751. doi:10.1038/nn.3993
84. Paul SS, Dibble LE, Peterson DS. Motor learning in people with Parkinson's disease: Implications for fall prevention across the disease spectrum. *Gait Posture*. 2018;61:311-319. doi:10.1016/j.gaitpost.2018.01.026
85. Hayes HA, Hunsaker N, Schaefer SY, et al. Does Dopamine Replacement Medication Affect Postural Sequence Learning in Parkinson's Disease?. *Motor Control*. 2015;19(4):325-340. doi:10.1123/mc.2014-0039
86. Felix K, Gain K, Paiva E, Whitney K, Jenkins ME, Spaulding SJ. Upper Extremity Motor Learning among Individuals with Parkinson's Disease: A Meta-Analysis Evaluating Movement Time in Simple Tasks. *Parkinsons Dis*. 2012;2012:589152. doi:10.1155/2012/589152
87. Foerde K, Shohamy D. The role of the basal ganglia in learning and memory: insight from Parkinson's disease. *Neurobiol Learn Mem*. 2011;96(4):624-636. doi:10.1016/j.nlm.2011.08.006
88. Marzinzik F, Wotka J, Wahl M, Krugel LK, Kordsachia C, Klostermann F. Modulation of habit formation by levodopa in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2011;6(11):e27695. doi:10.1371/journal.pone.0027695

89. Dan X, King BR, Doyon J, Chan P. Motor Sequence Learning and Consolidation in Unilateral De Novo Patients with Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134291. Published 2015 Jul 29. doi:10.1371/journal.pone.0134291
90. Vaillancourt DE, Schonfeld D, Kwak Y, Bohnen NI, Seidler R. Dopamine overdose hypothesis: evidence and clinical implications. *Mov Disord*. 2013;28(14):1920-1929. doi:10.1002/mds.25687
91. Paul SS, Schaefer SY, Olivier GN, Walter CS, Lohse KR, Dibble LE. Dopamine Replacement Medication Does Not Influence Implicit Learning of a Stepping Task in People With Parkinson's Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2018;32(12):1031-1042. doi:10.1177/1545968318809922
92. Boyd LA, Winstein CJ. Implicit motor-sequence learning in humans following unilateral stroke: the impact of practice and explicit knowledge. *Neurosci Lett*. 2001;298(1):65-69. doi:10.1016/s0304-3940(00)01734-1
93. Wilkinson L, Khan Z, Jahanshahi M. The role of the basal ganglia and its cortical connections in sequence learning: evidence from implicit and explicit sequence learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2009;47(12):2564-2573. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.05.003
94. Hayes HA, Hunsaker N, Dibble LE. Implicit Motor Sequence Learning in Individuals with Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(3):549-560. doi:10.3233/JPD-140441
95. Wilkinson L, Jahanshahi M. The striatum and probabilistic implicit sequence learning. *Brain Res*. 2007;1137(1):117-130. doi:10.1016/j.brainres.2006.12.051
96. Terpening Z, Naismith S, Melehan K, Gittins C, Bolitho S, Lewis SJ. The contribution of nocturnal sleep to the consolidation of motor skill learning in healthy ageing and Parkinson's disease. *J Sleep Res*. 2013;22(4):398-405. doi:10.1111/jsr.12028
97. Bernstein N. The co-ordination and regulation of movements. Pergamon Press Ltd., London, 1967
98. Bridenbaugh SA, Kressig RW. Motor cognitive dual tasking: early detection of gait impairment, fall risk and cognitive decline. *Z Gerontol Geriatr*. 2015;48(1):15-21. doi:10.1007/s00391-014-0845-0.
99. Hamacher D, Singh NB, Van Dieën JH, Heller MO, Taylor WR. Kinematic measures for assessing gait stability in elderly individuals: a systematic review. *J R Soc Interface*. 2011;8(65):1682-1698. doi:10.1098/rsif.2011.0416.
100. Marsden CD. Managing extrapyramidal disorders. *Br Med J*. 1980;281(6244):871. doi:10.1136/bmj.281.6244.871-b
101. Hoshiyama M, Kaneoke Y, Koike Y, Takahashi A, Watanabe S. Hypokinesia of associated movement in Parkinson's disease: a symptom in early stages of the disease. *J Neurol*. 1994;241(9):517-521. doi:10.1007/BF00873512

102. Wu T, Piu C, Hallett M. Automatic Movements in PD patients Effective Connectivity of Neural Networks in Automatic Movements in Parkinson's Disease. *Neuroimage*. 2010;49(3):2581.
103. Grabli D, Karachi C, Welter ML, et al. Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(10):979-985. doi:10.1136/jnnp-2012-302263
104. Buchman AS, Leurgans SE, Weiss A, et al. Associations between quantitative mobility measures derived from components of conventional mobility testing and Parkinsonian gait in older adults. *PLoS One*. 2014;9(1):e86262. Published 2014 Jan 22. doi:10.1371/journal.pone.0086262
105. Hallett M. Bradykinesia: why do Parkinson's patients have it and what trouble does it cause?. *Mov Disord*. 2011;26(9):1579-1581. doi:10.1002/mds.23730
106. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(Pt 11):2131-2146. doi:10.1093/brain/124.11.2131
107. Bloem BR, Valkenburg VV, Slabbekoorn M, van Dijk JG. The multiple tasks test. Strategies in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2001;137(3-4):478-486. doi:10.1007/s002210000672.
108. Takakusaki K, Chiba R, Nozu T, Okumura T. Brainstem control of locomotion and muscle tone with special reference to the role of the mesopontine tegmentum and medullary reticulospinal systems. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(7):695-729. doi:10.1007/s00702-015-1475-4.
109. Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*. 2005;128(Pt 10):2250-2259. doi:10.1093/brain/awh569.
110. Auvinet B, Touzard C, Montestruc F, Delafond A, Goeb V. Gait disorders in the elderly and dual task gait analysis: a new approach for identifying motor phenotypes. *J Neuroeng Rehabil*. 2017;14(1):7. Published 2017 Jan 31. doi:10.1186/s12984-017-0218-1.
111. Atkinson HH, Rapp SR, Williamson JD, et al. The relationship between cognitive function and physical performance in older women: results from the women's health initiative memory study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(3):300-306. doi:10.1093/gerona/qlp149.
112. Watson NL, Rosano C, Boudreau RM, et al. Executive function, memory, and gait speed decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(10):1093-1100. doi:10.1093/gerona/glq111
113. Choi JT, Jensen P, Nielsen JB. Locomotor sequence learning in visually guided walking. *J Neurophysiol*. 2016;115(4):2014-2020. doi:10.1152/jn.00938.2015.

114. Ji L, Pearlson GD, Hawkins KA, Steffens DC, Guo H, Wang L. A New Measure for Neural Compensation Is Positively Correlated With Working Memory and Gait Speed. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:71. Published 2018 Mar 19. doi:10.3389/fnagi.2018.00071.
115. Toosizadeh N, Lei H, Schwenk M, et al. Does integrative medicine enhance balance in aging adults? Proof of concept for the benefit of electroacupuncture therapy in Parkinson's disease. *Gerontology.* 2015;61(1):3-14. doi:10.1159/000363442.
116. Stuart S, Galna B, Lord S, Rochester L. A protocol to examine vision and gait in Parkinson's disease: impact of cognition and response to visual cues. *F1000Res.* 2015;4:1379. Published 2015 Nov 30. doi:10.12688/f1000research.7320.2.
117. Amboni M, Iuppariello L, Iavarone A, et al. Step length predicts executive dysfunction in Parkinson's disease: a 3-year prospective study. *J Neurol.* 2018;265(10):2211-2220. doi:10.1007/s00415-018-8973-x.
118. Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord.* 2017;10(1):1-17. doi:10.14802/jmd.16062.
119. Rochester L, Galna B, Lord S, et al. Decrease in A $\beta$ 42 predicts dopa-resistant gait progression in early Parkinson disease [published correction appears in *Neurology.* 2017 Jul 4;89(1):107]. *Neurology.* 2017;88(16):1501-1511. doi:10.1212/WNL.0000000000003840.
120. Schneider CB, Linse K, Schönfeld R, et al. Spatial learning deficits in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;36:83-88. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.12.020.
121. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(12):2183-2189. doi:10.1002/mds.23814
122. Morris R, Lord S, Lawson RA, et al. Gait Rather Than Cognition Predicts Decline in Specific Cognitive Domains in Early Parkinson's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(12):1656-1662. doi:10.1093/gerona/glx071
123. Ohsugi H, Ohgi S, Shigemori K, Schneider EB. Differences in dual-task performance and prefrontal cortex activation between younger and older adults. *BMC Neurosci.* 2013;14:10. Published 2013 Jan 18. doi:10.1186/1471-2202-14-10
124. Okamoto M, Dan H, Shimizu K, et al. Multimodal assessment of cortical activation during apple peeling by NIRS and fMRI. *Neuroimage.* 2004;21(4):1275-1288. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.003
125. Clark DJ, Rose DK, Ring SA, Porges EC. Utilization of central nervous system resources for preparation and performance of complex walking tasks in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:217. Published 2014 Aug 25. doi:10.3389/fnagi.2014.00217
126. Koenraadt KL, Roelofsen EG, Duysens J, Keijsers NL. Cortical control of normal gait and precision stepping: an fNIRS study. *Neuroimage.* 2014;85 Pt 1:415-422. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.070

127. Meester D, Al-Yahya E, Dawes H, Martin-Fagg P, Piñon C. Associations between prefrontal cortex activation and H-reflex modulation during dual task gait. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:78. Published 2014 Feb 18. doi:10.3389/fnhum.2014.00078
128. Clark DJ. Automaticity of walking: functional significance, mechanisms, measurement and rehabilitation strategies. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:246. Published 2015 May 5. doi:10.3389/fnhum.2015.00246.
129. Beyaert C, Vasa R, Frykberg GE. Gait post-stroke: Pathophysiology and rehabilitation strategies. *Neurophysiol Clin.* 2015;45(4-5):335-355. doi:10.1016/j.neucli.2015.09.005.
130. Alcock L, Galna B, Hausdorff JM, Lord S, Rochester L. Gait & Posture Special Issue: Gait adaptations in response to obstacle type in fallers with Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2018;61:368-374. doi:10.1016/j.gaitpost.2018.01.030
131. Pieruccini-Faria F, Ehgoetz Martens KA, Silveira CR, Jones JA, Almeida QJ. Interactions between cognitive and sensory load while planning and controlling complex gait adaptations in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2014;14:250. Published 2014 Dec 21. doi:10.1186/s12883-014-0250-8
132. Caetano MJD, Lord SR, Allen NE, et al. Stepping reaction time and gait adaptability are significantly impaired in people with Parkinson's disease: Implications for fall risk. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;47:32-38. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.11.340.
133. Gillain S, Petermans J. Contribution of new techniques to study the gait in old populations. *Ann Phys Rehabil Med.* 2013;56(5):384-395. doi:10.1016/j.rehab.2013.05.002.
134. Howcroft J, Kofman J, Lemaire ED, McIlroy WE. Analysis of dual-task elderly gait in fallers and non-fallers using wearable sensors. *J Biomech.* 2016;49(7):992-1001. doi:10.1016/j.jbiomech.2016.01.015.
135. Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, et al. Impaired implicit sequence learning in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Neuropsychology.* 2013;27(1):28-36. doi:10.1037/a0031278.
136. Nordin AD, Rymer WZ, Biewener AA, Schwartz AB, Chen D, Horak FB. Biomechanics and neural control of movement, 20 years later: what have we learned and what has changed?. *J Neuroeng Rehabil.* 2017;14(1):91. Published 2017 Sep 11. doi:10.1186/s12984-017-0298-y
137. Wollesen B, Voelcker-Rehage C, Willer J, Zech A, Mattes K. Feasibility study of dual-task-managing training to improve gait performance of older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2015;27(4):447-455. doi:10.1007/s40520-014-0301-4.
138. Kang GA, Bronstein JM, Masterman DL, Redelings M, Crum JA, Ritz B. Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study. *Mov Disord.* 2005;20(9):1133-1142. doi:10.1002/mds.20513

139. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, et al. The evolution of disability in Parkinson disease. *Mov Disord.* 2008;23(6):790-796. doi:10.1002/mds.21879
140. Galli M, Cimolin V, De Pandis MF, et al. Robot-assisted gait training versus treadmill training in patients with Parkinson's disease: a kinematic evaluation with gait profile score. *Funct Neurol.* 2016;31(3):163-170. doi:10.11138/fneur/2016.31.3.163.
141. Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain.* 1999;122 ( Pt 7):1271-1282. doi:10.1093/brain/122.7.1271
142. Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res.* 2011;221(2):564-573. doi:10.1016/j.bbr.2009.12.048.
143. Yogev-Seligmann G, Rotem-Galili Y, Mirelman A, Dickstein R, Giladi N, Hausdorff JM. How does explicit prioritization alter walking during dual-task performance? Effects of age and sex on gait speed and variability. *Phys Ther.* 2010;90(2):177-186. doi:10.2522/ptj.20090043.
144. Beurskens R, Bock O. Age-related deficits of dual-task walking: a review. *Neural Plast.* 2012;2012:131608. doi:10.1155/2012/131608.
145. Montero-Odasso M, Bergman H, Phillips NA, Wong CH, Sourial N, Chertkow H. Dual-tasking and gait in people with mild cognitive impairment. The effect of working memory. *BMC Geriatr.* 2009;9:41. Published 2009 Sep 1. doi:10.1186/1471-2318-9-41.
146. Bloem BR, Valkenburg VV, Slabbekoorn M, Willemsen MD. The Multiple Tasks Test: development and normal strategies. *Gait Posture.* 2001;14(3):191-202. doi:10.1016/s0966-6362(01)00141-2.
147. Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(11):2127-2136. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x.
148. Pantall A, Suresparan P, Kapa L, et al. Postural Dynamics Are Associated With Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2018;9:1044. Published 2018 Dec 5. doi:10.3389/fneur.2018.01044.
149. Chou KL, Amick MM, Brandt J, et al. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2501-2507. doi:10.1002/mds.23362
150. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, et al. Reply: MoCA for cognitive screening in Parkinson's disease: Beware of floor effect. *Mov Disord.* 2018;33(3):499-500. doi:10.1002/mds.27339
151. Kletzel SL, Hernandez JM, Miskiel EF, Mallinson T, Pape TL. Evaluating the performance of the Montreal Cognitive Assessment in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;37:58-64. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.01.012

152. Hendershott TR, Zhu D, Llanes S, Poston KL. Domain-specific accuracy of the Montreal Cognitive Assessment subsections in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;38:31-34. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.02.008
153. Tumas V, Borges V, Ballalai-Ferraz H, et al. Some aspects of the validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for evaluating cognitive impairment in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol.* 2016;10(4):333-338. doi:10.1590/s1980-5764-2016dn1004013.
154. d'Alencar M, Uscapi Y, Dias C, et al. The goalkeeper game has higher prediction power than moca for gait performance in people living with parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33, S41–S42
155. Quixadá AP, Onodera NA, Peña N, Miranda JGV, Sá KN. Validity and reliability of free software for bidimensional gait analysis. *Revista de Pesquisa em Fisioterapia*, v. 7, p. 548-557, 2017
156. Peña N, Credidio BC, Corrêa LPNRMA, França LGS, Cunha MV, Sousa MC, Vieira JPBC, Miranda JGV. (2013). Free instrument for movement measure. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, 35(3), 1-5. <https://doi.org/10.1590/S1806-11172013000300024>.
157. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967 May 17:427–442.
158. Fengler S, Kessler J, Timmermann L, et al. Screening for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Improving the Diagnostic Utility of the MoCA through Subtest Weighting. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159318. Published 2016 Jul 20. doi:10.1371/journal.pone.0159318
159. Berg JL, Durant J, Léger GC, Cummings JL, Nasreddine Z, Miller JB. Comparing the Electronic and Standard Versions of the Montreal Cognitive Assessment in an Outpatient Memory Disorders Clinic: A Validation Study. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(1):93-97. doi:10.3233/JAD-170896.
160. Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, Jette N, Pringsheim T, Holroyd-Leduc J. Detecting depression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2016;87(4):426-437. doi:10.1212/WNL.0000000000002898.
161. Nieuwboer A, De Weerd W, Dom R, Bogaerts K, Nuyens G. Development of an activity scale for individuals with advanced Parkinson disease: reliability and "on-off" variability. *Phys Ther.* 2000;80(11):1087-1096.
162. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. *The Elements of Statistical Learning*. Vol. 1, New York, NY: Springer, 2001, p.119
163. Carpenter B, Gelman A, Hoffman MD, et al. Stan: a probabilistic programming language. *J. Stat. Softw.* 76, 1–6. 2017. doi: 10.18637/jss.v076.i01
164. Zou H, Hastie T. (2005). Regularization and variable selection via the elastic net. *J. R. Stat. Soc. Ser. B (Stat. Methodol.)* 67, 301–320. doi: 10.1111/j.1467-9868.2005.00503.x

165. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. (2010). Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J. Stat. Softw.* 33, 1–22. doi: 10.18637/jss.v033.i01.
166. Steffen T, Seney M. Test-retest reliability and minimal detectable change on balance and ambulation tests, the 36-item short-form health survey, and the Unified Parkinson Disease Rating Scale in people with parkinsonism [published correction appears in *Phys Ther.* 2010 Mar;90(3):462]. *Phys Ther.* 2008;88(6):733-746. doi:10.2522/ptj.20070214.
167. Herman T, Inbar-Borovsky N, Brozgol M, Giladi N, Hausdorff JM. The Dynamic Gait Index in healthy older adults: the role of stair climbing, fear of falling and gender. *Gait Posture.* 2009;29(2):237-241. doi:10.1016/j.gaitpost.2008.08.013
168. Dibble LE, Christensen J, Ballard DJ, Foreman KB. Diagnosis of fall risk in Parkinson disease: an analysis of individual and collective clinical balance test interpretation. *Phys Ther.* 2008;88(3):323-332. doi:10.2522/ptj.20070082.
169. Drasgow, F. (2004). Polychoric and polyserial correlations. *Encycl. Stat. Sci.* 9, 1–32. doi: 10.1002/0471667196.ess2014.
170. McCullagh, P. (1980). Regression models for ordinal data. *J. R. Stat. Soc. Ser. B (Methodol.)*. 42, 109–127. doi: 10.1111/j.2517-6161.1980.tb01109.x.
171. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-845.
172. Del Din S, Godfrey A, Galna B, Lord S, Rochester L. Free-living gait characteristics in ageing and Parkinson's disease: impact of environment and ambulatory bout length. *J Neuroeng Rehabil.* 2016 May 12;13(1):46. doi: 10.1186/s12984-016-0154-5. PMID: 27175731; PMCID: PMC4866360.
173. Agosti V, Vitale C, Avella D, Rucco R, Santangelo G, Sorrentino P, Varriale P, Sorrentino G. Effects of Global Postural Reeducation on gait kinematics in parkinsonian patients: a pilot randomized three-dimensional motion analysis study. *Neurol Sci.* 2016 Apr;37(4):515-22. doi: 10.1007/s10072-015-2433-5. Epub 2015 Dec 23. Erratum in: *Neurol Sci.* 2016 Apr;37(4):523-4. PMID: 26700803.
174. Gaßner H, Marxreiter F, Steib S, Kohl Z, Schlachetzki JCM, Adler W, Eskofier BM, Pfeifer K, Winkler J, Klucken J. Gait and Cognition in Parkinson's Disease: Cognitive Impairment Is Inadequately Reflected by Gait Performance during Dual Task. *Front Neurol.* 2017 Oct 26;8:550. doi: 10.3389/fneur.2017.00550. PMID: 29123499; PMCID: PMC5662548.
175. Gandolfi M, Geroin C, Dimitrova E, et al. Virtual Reality Telerehabilitation for Postural Instability in Parkinson's Disease: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7962826.

176. Salazar RD, Ren X, Ellis TD, Toraif N, Barthelemy OJ, Nearing S, Cronin-Golomb A. Dual tasking in Parkinson's disease: Cognitive consequences while walking. *Neuropsychology*. 2017 Sep;31(6):613-623. doi: 10.1037/neu0000331. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28414497; PMCID: PMC5578900.
177. Bahureksa L, Najafi B, Saleh A, Sabbagh M, Coon D, Mohler MJ, Schwenk M. The Impact of Mild Cognitive Impairment on Gait and Balance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Using Instrumented Assessment. *Gerontology*. 2017;63(1):67-83. doi: 10.1159/000445831. Epub 2016 May 13. PMID: 27172932; PMCID: PMC5107359.
178. Buckley C, Alcock L, McArdle R, Rehman RZU, Del Din S, Mazzà C, Yarnall AJ, Rochester L. The Role of Movement Analysis in Diagnosing and Monitoring Neurodegenerative Conditions: Insights from Gait and Postural Control. *Brain Sci*. 2019 Feb 6;9(2):34. doi: 10.3390/brainsci9020034. PMID: 30736374; PMCID: PMC6406749.
179. Kearney FC, Harwood RH, Gladman JR, Lincoln N, Masud T. The relationship between executive function and falls and gait abnormalities in older adults: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(1-2):20-35. doi: 10.1159/000350031. Epub 2013 May 23. PMID: 23712088.
180. Sartor J, Bettecken K, Bernhard FP, Hofmann M, Gladow T, Lindig T, Ciliz M, Ten Kate M, Geritz J, Heinzl S, Benedictus M, Scheltens P, Hobert MA, Maetzler W. White Matter Changes-Related Gait and Executive Function Deficits: Associations with Age and Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2017 Jun 30;9:213. doi: 10.3389/fnagi.2017.00213. Erratum in: *Front Aging Neurosci*. 2017 Oct 17;9:342. PMID: 28713264; PMCID: PMC5491602.
181. Gilat M, Ehgoetz Martens KA, Miranda-Domínguez O, Arpan I, Shine JM, Mancini M, Fair DA, Lewis SJG, Horak FB. Dysfunctional Limbic Circuitry Underlying Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Neuroscience*. 2018 Mar 15;374:119-132. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.01.044. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29408498; PMCID: PMC6390849.
182. Penko AL, Streicher MC, Koop MM, Dey T, Rosenfeldt AB, Bazyk AS, Alberts JL. Dual-task Interference Disrupts Parkinson's Gait Across Multiple Cognitive Domains. *Neuroscience*. 2018 May 21;379:375-382. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.03.021. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29577998.
183. Zirek E, Ersoz Huseyinsinoglu B, Tufekcioglu Z, Bilgic B, Hanagasi H. Which cognitive dual-task walking causes most interference on the Timed Up and Go test in Parkinson's disease: a controlled study. *Neurol Sci*. 2018 Dec;39(12):2151-2157. doi: 10.1007/s10072-018-3564-2. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30232665.
184. Godi M, Arcolin I, Giardini M, Corna S, Schieppati M. A pathophysiological model of gait captures the details of the impairment of pace/rhythm, variability and asymmetry in Parkinsonian patients at distinct stages of the disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):21143.
185. Mirelman A, Ben Or Frank M, Melamed M, et al. Detecting Sensitive Mobility Features for Parkinson's Disease Stages Via Machine Learning. *Mov Disord*. 2021;36(9):2144-2155.

186. Vila MH, Pérez R, Mollinedo I, Cancela JM. Analysis of Gait for Disease Stage in Patients with Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):720.
187. Bertoli M, Cereatti A, Trojaniello D, et al. Estimation of spatio-temporal parameters of gait from magneto-inertial measurement units: multicenter validation among Parkinson, mildly cognitively impaired and healthy older adults. *Biomed Eng Online*. 2018;17(1):58.
188. Wu Z, Jiang X, Zhong M, et al. Mild Gait Impairment and Its Potential Diagnostic Value in Patients with Early-Stage Parkinson's Disease. *Behav Neurol*. 2021;2021:6696454.
189. Muñoz Ospina B, Valderrama Chaparro JA, Arango Paredes JD, Castaño Pino YJ, Navarro A, Orozco JL. Age Matters: Objective Gait Assessment in Early Parkinson's Disease Using an RGB-D Camera. *Parkinsons Dis*. 2019;2019:5050182.
190. Buckley C, Galna B, Rochester L, Mazzà C. Upper body accelerations as a biomarker of gait impairment in the early stages of Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2019;71:289-295.
191. Keloth SM, Arjunan SP, Raghav S, Kumar DK. Muscle activation strategies of people with early-stage Parkinson's during walking. *J Neuroeng Rehabil*. 2021;18(1):133.
192. Veeraragavan S, Gopalai AA, Gouwanda D, Ahmad SA. Parkinson's Disease Diagnosis and Severity Assessment Using Ground Reaction Forces and Neural Networks. *Front Physiol*. 2020;11:587057.
193. Ahmadi S, Siragy T, Nantel J. Regularity of kinematic data between single and dual-task treadmill walking in people with Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*. 2021;18(1):20.
194. Arcolin I, Corna S, Giardini M, Giordano A, Nardone A, Godi M. Proposal of a new conceptual gait model for patients with Parkinson's disease based on factor analysis. *Biomed Eng Online*. 2019 Jun 3;18(1):70. doi: 10.1186/s12938-019-0689-3. Erratum in: *Biomed Eng Online*. 2019 Jul 23;18(1):80. PMID: 31159825; PMCID: PMC6547597.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Cadastro de Protocolo de Pesquisa no CEP da FM-USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP  
CEP-FMUSP

CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

<b>Registro</b> (uso reservado à Secretaria)		
Nº do Protocolo:	Tipo: Humanos	Instituto: FMUSP
Registro on-line nº: 14566	Data de Entrada: 28/01/2016	

**Informações sobre o animal:**

Quantidade: 0	OGM: Não
Espécies utilizadas: Não informado	

**Este projeto envolve:**

Pacientes HC .....	Não
Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa) .....	Não
Documentos HC(Prontuários e Outros) .....	Não
Materiais estocados no HC .....	Não
Peças anatômicas de cadáveres .....	Não

**1. Título do Protocolo de Pesquisa**

INVESTIGAÇÃO SOBRE A RELAÇÃO ENTRE APRENDIZAGEM IMPLÍCITA PROBABILÍSTICA E DA AUTOMATICIDADE DA MARCHA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

**2. Palavras-chaves que caracterizam o assunto da Pesquisa**

DOENÇA DE PARKINSON, MARCHA, APRENDIZAGEM

**3. Resumo do Protocolo de Pesquisa**

Dentre as alterações motoras da Doença de Parkinson (DP), a progressiva deficiência do controle automático dos movimentos, i.e., controle onde não há necessidade de supervisão atenta direta dos subcomponentes dos movimentos, tem sido associada a origem de diversos sintomas motores como as alterações da marcha, hiponímia facial e micrografia. Por outro lado, dentre as alterações cognitivas da doença, a deficiência no sistema de memória implícito, i.e., sistema de memória cujo conteúdo não pode ser acessado por vias conscientes, tem sido associada a diversas alterações de aprendizagem. Embora o processo de controle automático dos movimentos, ou automaticidade, não seja completamente conhecido, a participação do sistema de memória implícito neste tipo de controle é um bem consolidada. Entretanto, no melhor do nosso conhecimento, não há estudos que tenham investigado a correlação entre as alterações de automaticidade da marcha e aprendizagem implícita em pacientes com DP. Assim, o objetivo deste estudo é investigar a relação entre a automaticidade da marcha e a aprendizagem implícita de

uma tarefa probabilística em pacientes com Doença de Parkinson. Para isso, serão recrutados 30 pacientes em estágios iniciais de progressão da DP (estágio 1 de acordo com a escala de estadiamento de Hoehn and Yahr), 30 pacientes em estágios intermediários (estágios 2 e 3 da mesma escala) e 30 idosos saudáveis pareados por gênero, idade e escolaridade. Os critérios de inclusão para os pacientes com DP serão diagnóstico feito por um neurologista de DP idiopática, idade entre 60 e 80 anos, pelo menos 4 anos de escolaridade, uso de medicação para reposição dopaminérgica, sem sinais de declínio cognitivo de acordo com a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), de depressão de acordo com a Escala Geriátrica de Depressão (GDA), de alterações visuais e auditivas que possam interferir na execução dos procedimentos do estudo, detectáveis pelo exame clínico. Os critérios de inclusão para os idosos saudáveis serão ausência de alterações neurológicas e alterações visuais e auditivas que possam interferir na execução dos procedimentos do estudo, detectáveis pelo exame clínico, idade entre 60 e 80 anos, pelo menos 4 anos de escolaridade, sem sinais de declínio cognitivo de acordo com a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), de depressão de acordo com a Escala Geriátrica de Depressão (GDA). Após a avaliação inicial para inclusão e assinatura do termo de consentimento para participação no estudo, os participantes serão avaliados em 4 dias diferentes no período de 2 semanas, sempre mesmo horário. Os pacientes com DP serão avaliados sempre no período entre 40 a 120 minutos da última dose da medicação de reposição da Levodopa, considerado como período "ON". Todas as avaliações serão realizadas sob as mesmas condições por examinadores devidamente treinados. No primeiro dia serão avaliados (1) a automaticidade da marcha por meio do cálculo do custo da condição de tarefa dupla na marcha. Para isso, o desempenho da marcha em termos quantitativos relacionados à cadência, comprimento do passo, tempo de balanço e duplo apoio, e à variabilidade do comprimento do passo e do tempo de balanço serão avaliados em condição de tarefa simples e tarefa dupla por meio sensores Physilog® 4 Silver; e (2) o nível de independência nas atividades de vida diária por meio de entrevista utilizando-se a seção II da Escala Unificada para Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS). Do segundo ao quinto dia será avaliado a eficiência da marcha na vida cotidiana utilizando-se um acelerômetro Physilog® 4 Silver que deverá ser

utilizado pelo paciente em ambiente doméstico por três dias consecutivos, das 9 às 19 horas. No sétimo dia será avaliado a aprendizagem probabilística implícita por meio de um jogo computadorizado que simula o momento da cobrança de pênalti em durante um jogo de futebol. Os pacientes jogarão na posição sentada, em uma cadeira com apoio para os braços, em frente a uma mesa, em uma sala bem iluminada e com baixo nível de ruído. Após receberem todas as instruções sobre o jogo, os pacientes deverão escolher usando três teclas de um teclado dentre três opções (direita, esquerda e centro), o local onde o goleiro deve pular para defender o pênalti. Após cada tentativa, será fornecida o conhecimento do resultado por meio de informações visuais e auditivas. Serão realizados 10 blocos com 20 tentativas. Finalmente, no décimo-quarto dia será avaliado a retenção da aprendizagem probabilística implícita por meio de 2 blocos com 20 tentativas. Os resultados serão analisados por meio de ANOVA para medidas repetidas e testes de correlações.

**4. Pesquisador Responsável:**

MARIA ELISA PIMENTEL PIEMONTE

<http://lattes.cnpq.br/6390292091555299>

Graduação: FISIOTERAPEUTA

Vínculo: FMUSP

**5. Pesquisador Executante:**

MATHEUS SILVA d'ALENCAR

<http://lattes.cnpq.br/307418094997679>

**6. Possui co-autores?**

Sim

Nome dos co-autores: Jefferson Antonio Galves, André Frazão Helene, Bruno Monte de Castro, Erica Okamoto, Erica Tardeli Guelfi

**7. Onde a Pesquisa será realizada?**

Departamento: Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional

Disciplina: Fisioterapia

LIM: LIM/34 - Lab de Ciências da Reabilitação

**8. Existe entidade externa envolvida?**

Não

**9. Possui participação Estrangeira**

Não

**10. O projeto é multicêntrico**

Não

**11. Outros serviços/ divisões do HCFMUSP envolvidos na pesquisa**

Não

**12. Finalidade acadêmica da pesquisa e classificação**

Doutorado

Outros:

**13. Investigação**

Prospectiva

**14. Materiais e métodos**

Outros  
Testes motores e treino

**15. Gênero, classificação da Pesquisa**  
Clínica

**16. Áreas temáticas previstas na Res. 196/96**  
Nenhuma das alternativas

**17. Patrocínio**  
Recursos próprios

**18. Valor do financiamento**  
1.000,00

**19. Cronograma de execução da pesquisa**  
Prazo: 24 meses

## 20. Assinaturas

Assinatura e carimbo do Pesquisador

  
**Prof. Dra. Maria Elisa P. Piemonte**  
 Dep. de Fisioterapia-Fonoaudiologia e TO  
 da FMUSP

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Assinatura e carimbo da Chefia  
 com data de aprovação  
 pelo Conselho do Departamento

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

APROVADO "ad referendum"  
 Conselho de Depto. de Fisioterapia,  
 Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional

FMUSP

Em 03/02/16

  
 Profa. Dra. Raquel Aparecida Cesarotti  
 Chefe do Depto. de Fisioterapia,  
 Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional  
 Faculdade de Medicina - USP

## APÊNDICE B – Cadastro do projeto de pesquisa na Plataforma Brasil

		MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS	
<b>Projeto de Pesquisa:</b> INVESTIGAÇÃO SOBRE A RELAÇÃO DA APRENDIZAGEM IMPLÍCITA PROBABILÍSTICA E DA AUTOMATICIDADE DA MARCHA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON			
<b>Informações Preliminares</b>			
<b>Responsável Principal</b>			
CPF/Documento: 135.652.466-36	Nome: MARIA ELISA PIMENTEL PIEMONTE		
Telefone: 1130918427	E-mail: elisapp@usp.br		
<b>Instituição Proponente</b>			
CNPJ: 56.577.059/0006-06	Nome da Instituição: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA		
Essa submissão de emenda é exclusiva do seu Centro Coordenador? A emenda é exclusiva de seu Centro Coordenador, então as alterações realizadas em seu projeto, em virtude da emenda, NÃO serão replicadas nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes, quando da sua aprovação.			
É um estudo internacional? Não			
<b>Equipe de Pesquisa</b>			
CPF/Documento	Nome		
220.404.828-20	Jefferson Antonio Galves		
944.785.545-87	Matheus Silva d Alencar		
027.238.433-00	Bruno Monte de Castro		
174.322.755-23	André Fausto Helena		
<b>Área de Estudo</b>			
Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)			
+ Grande Área 4. Ciências da Saúde			
Propósito Principal do Estudo (OMS)			
+ Clínico			
Título Público da Pesquisa:	INVESTIGAÇÃO SOBRE A RELAÇÃO DA APRENDIZAGEM IMPLÍCITA PROBABILÍSTICA E DA AUTOMATICIDADE DA MARCHA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON		
Acronímico do Título Público:	MARCHA E MEMÓRIA DA DOENÇA DE PARKINSON		
Expansão do Acronímico do Público:	CORRELAÇÃO ENTRE AUTOMATICIDADE DA MARCHA E MEMÓRIA IMPLÍCITA NA DOENÇA DE		
Acronímico:	AUTOMATICIDADE DA MARCHA E APRENDIZAGEM IMPLICITA		
Expansão do Acronímico:	AUTOMATICIDADE DA MARCHA E APRENDIZAGEM PROBABILÍSTICA		
<b>Contato Público</b>			
CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
135.652.466-36	MARIA ELISA PIMENTEL PIEMONTE	1130918427	elisapp@usp.br
Contato Científico: MARIA ELISA PIMENTEL PIEMONTE			
Data de Submissão do Projeto: 04/04/2018      Nome do Arquivo: PE_INFORMAÇÃO_BANCAR_1100753_01.pdf      Versão do Projeto: 3			
Página 1 de 8			

**Desenho de Estudo / Apoio Financeiro**Desenho do Estudo: **Intervenção/Experimental****Condições de saúde ou problemas**

Condição de saúde ou Problema
DOENÇA DE PARKINSON

**Descritores Gerais para as Condições de Saúde**

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
G20	Doença de Parkinson

DeCS:Descritores em Ciências da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
D010300	DOENÇA DE PARKINSON

**Descritores Específicos para as Condições de Saúde**

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
G20	Doença de Parkinson

DeCS:Descritores em Ciências da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
D010300	DOENÇA DE PARKINSON

Tipo de Intervenção: **Experimental****Naturza da Intervenção**+ **Cubo** **TREINO MOTOR****Descritores da Intervenção**

Descritores da Intervenção

Intervenções
TREINAMENTO EM UM JOGO COMPUTADORIZADO

Lista de CID

Código CID	Descrição CID
Z50.1	Outra fisioterapia

Lista de DECS

Código DECS	Descrição DECS
G000534	REABILITAÇÃO

**Fase**+ **Fase 1****Descrição:**

OS PARTICIPANTES REALIZARÃO UMA SESSÃO DE TREINAMENTO EM UM JOGO COMPUTADORIZADO QUE SIMULA UMA PARTIDA DE FUTEBOL, NO QUAL ELE SERÁ O GOLEIRO NO MOMENTO DE DEFENDER UM PÊNALTI. APÓS DECIDIR ENTRE AS OPÇÕES DIREITA, ESQUERDA E CENTRO PARA DEFENDER O GOL, O PARTICIPANTE DEVERÁ PRESSIONAR UMA DAS TRÊS TECLAS CORRESPONDENTES A CADA UMA DAS OPÇÕES

**Apoio Financeiro**

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

**Palavra Chave**

Palavra-chave
DOENÇA DE PARKINSON
MARCHA

Data de Submissão do Projeto: 04/04/2018

Nome do Arquivo: PE\_INFORMAÇÃO\_06\_04\_2018\_110870\_01.pdf

Versão do Projeto: 2

APRENDIZAGEM IMPLÍCITA
------------------------

APRENDIZAGEM PROBABILÍSTICA
-----------------------------

Detalhamento do Estudo
------------------------

**Resumo:**

Dentre as alterações motoras da Doença de Parkinson (DP), a progressiva deficiência do controle automático dos movimentos, i.e., controle onde não há necessidade de supervisão atencional direta dos subcomponentes dos movimentos, tem sido associada a origem de diversos sintomas motores como as alterações da marcha, hipomímia facial e micrografia. Por outro lado, dentre as alterações cognitivas da doença, a deficiência no sistema de memória implícito, i.e., sistema de memória cujo conteúdo não pode ser acessado por vias conscientes, tem sido associada a diversas alterações de aprendizagem. Embora o processo de controle automático dos movimentos, ou automaticidade, não seja completamente conhecido, a participação do sistema de memória implícito neste tipo de controle é um bem consolidada. Entretanto, no melhor do nosso conhecimento, não há estudos que tenham investigado a correlação entre as alterações de automaticidade da marcha e aprendizagem implícita em pacientes com DP. Assim, o objetivo deste estudo é investigar a relação entre a automaticidade da marcha e a aprendizagem implícita de uma tarefa probabilística em pacientes com Doença de Parkinson. Para isso, serão recrutados 30 pacientes em estágios iniciais de progressão da DP (estágio 1 de acordo com a escala de estadiamento de Hoehn and Yahr), 30 pacientes em estágios intermediários (estágios 2 e 3 da mesma escala) e 30 idosos saudáveis pareados por gênero, idade e escolaridade. No GE serão incluídos os pacientes que estiverem em uso de medicação antiparkinsoniana, que tenham o nível de incapacidade física entre os estágios 1 a 3 da Escala Modificada de Hoehn e Yahr, que deambulem sem nenhum tipo de órtese ou dispositivo de auxílio à marcha e relatem pelo menos 4 anos de escolaridade. No GC serão incluídos idosos que deambulem sem nenhum tipo de órtese ou dispositivo de auxílio à marcha e relatem pelo menos 4 anos de escolaridade. Em ambos os grupos, serão excluídos indivíduos que apresentem distúrbios neurológicos (excluindo a DP para o GE), alterações ortopédicas, cardiovasculares e/ou respiratórias graves, alterações visuais e/ou auditivas não corrigidas, déficit cognitivo detectável por meio do Montreal Cognitive Assessment – MoCA (Marrón et al., 2013), e depressão detectável pela Escala de Depressão Geriátrica (ALMEIDA, et al., 1999). Após a avaliação inicial para inclusão e assinatura do termo de consentimento para participação no estudo, os participantes serão avaliados em 4 dias diferentes no período de 2 semanas, sempre mesmo horário. Os pacientes com DP serão avaliados sempre no período entre 40 a 120 minutos da última dose de medicação de reposição da Levodopa, considerando como período "ON". Todas as avaliações serão realizadas sob as mesmas condições por examinadores devidamente treinados. No primeiro dia serão avaliados (1) a automaticidade da marcha por meio do cálculo do custo da condição de tarefa dupla na marcha. Para isso, o desempenho da marcha em termos quantitativos relacionados à cadência, comprimento do passo, tempo de balanço e duplo apoio, e à variabilidade do comprimento do passo e do tempo de balanço serão avaliados em condição de tarefa simples e tarefa dupla por meio sensores Physlog®-4 Siter, e (2) o nível de independência nas atividades de vida diária por meio de entrevista utilizando-se a seção II da Escala Unificada para Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS). Do segundo ao quinto dia será avaliado a eficiência da marcha na vida cotidiana utilizando-se um acelerômetro Physlog®-4 Siter que deverá ser utilizado pelo paciente em ambiente doméstico por três dias consecutivos, das 9 às 19 horas. No sétimo dia será avaliado a aprendizagem probabilística implícita por meio de um jogo computadorizado que simula o momento da cobrança de pênalti em durante um jogo de futebol. Os pacientes jogarão na posição sentada, em uma cadeira com apoio para os braços, em frente a uma mesa, em uma sala bem iluminada e com baixo nível de ruído. Após receberem todas as instruções sobre o jogo, os pacientes deverão escolher usando três pedras de um tecido dentre três opções (direita, esquerda e centro), o local onde o goleiro deve pular para defender o pênalti. Após cada tentativa, será fornecida o conhecimento do resultado por meio de informações visuais e auditivas. Serão realizadas 10 blocos com 20 tentativas. Finalmente, no décimo-quarto dia será avaliado a retenção de aprendizagem probabilística implícita por meio de 2 blocos com 20 tentativas. Os resultados serão analisados por meio de ANOVA para medidas repetidas e testes de correlação.

**Introdução:**

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo. Embora os resultados de uma recente meta-análise tenham mostrado diferenças intrigantes na prevalência de DP de acordo com a região geográfica, gênero e idade (MA et al., 2014), estima-se que prevalência mundial da DP varie entre 150 e 200 indivíduos a cada 100.000 habitantes (DORSEY et al., 2007). No Brasil a prevalência estimada da doença é de 3,3% para a população acima de 60 anos (BARBOSA et al., 2006). A degeneração nos neurônios dopaminérgicos da Substância Negra (para compacta) nos Núcleos da Base (NB) tem sido considerada como causa determinante da DP. A deficiência de dopamina nos NB promove alterações nas propriedades sinápticas neuronais que levam a uma redução na capacidade dos neurônios processarem informações específicas e controlarem efetivamente os movimentos. Os primeiros sintomas da DP aparecem apenas quando os níveis de dopamina alcançam níveis críticos e os mecanismos fisiológicos compensatórios não são mais suficientes para manter o funcionamento mínimo das vias dopaminérgicas (RODRIGUES et al., 2015). Atualmente, acredita-se que a degeneração na DP envolve também outras áreas como o Locus Coeruleus e os núcleos pedúnculo-pontinos (HURLEY, et al., 2013; RODRIGUES et al., 2014). O diagnóstico da DP ainda é clínico baseado principalmente: (1) na presença dos principais sintomas motores, particularmente da bradicinesia, que só se torna evidentes quando cerca de 50% dos neurônios nigrales são perdidos (SAMIEL et al., 2004), e (2) na resposta positiva à Levodopa. Os exames de neuroimagem são inespecíficos, sendo preferencialmente adotados para efeitos de exclusão de outras doenças e diagnóstico diferencial (JANKOVIC, 2008; ASSANO, 2011). Atualmente, o critério diagnóstico mundial mais aceito é o UK Parkinson's Disease Society Brain/Bank Clinical Diagnostic Criteria (LEES et al., 2009). A combinação dos sintomas motores e não-motores faz da DP uma condição crônica única que restringe progressivamente a independência e autonomia dos pacientes, prejudicando de forma intensa a sua qualidade de vida (ANDREADOU et al., 2011). Os sintomas motores da DP são: (1) tremor de repouso, caracterizado por se manifestar durante o repouso e diminuir de intensidade durante movimentos voluntários (LEES et al., 2009); (2) rigidez muscular ou hipertonia do tipo plástica, definida como um aumento persistente do tônus muscular, não velocidade-dependente, caracterizado pela alteração na co-contração dos músculos agonistas e antagonistas (DOHERTY et al., 2011); (3) instabilidade postural, caracterizada como uma deficiência das ações reflexas posturais que afeta ajustes para manutenção do equilíbrio (JANKOVIC, 2008); e (4) a bradicinesia, considerada o principal sintoma clínico da DP e provavelmente o mais incapacitante, caracterizada por deficiência generalizada no planejamento, iniciação e execução dos movimentos, manifestada por redução progressiva da velocidade e amplitude dos mesmos e perda de automaticidade (LEES et al., 2009). De fato, há mais de trinta anos sabe-se que pacientes com DP tem dificuldade na "execução automática de planos motores aprendidos" e que essa deficiência é devido a degeneração dos NB (MARSDEN, 1980). Desde então, diversas evidências têm mostrado que esses pacientes apresentam um maior comprometimento dos movimentos controlados automaticamente em comparação aos controlados voluntariamente desde os estágios iniciais da doença (HOSHITYAMA et al., 1994; WU et al., 2010). Estudos com imageamento cerebral mostram que pacientes com DP mantêm atividade aumentada em várias regiões cerebrais e cerebelo durante a execução de movimentos automáticos. A hiperatividade nessas regiões constitui provavelmente em um mecanismo compensatório para minimizar as deficiências de automaticidade. (GRABLI et al., 2012; WU e HALLETT, 2008; WU et al., 2014). A marcha é a atividade mais prejudicada pela deficiência na automaticidade. As alterações da marcha são presentes em 87% dos pacientes em estágios iniciais de evolução da DP, sendo a primeira atividade de vida diária prejudicada pela doença (KANG et al., 2005; SHULMAN et al., 2008). Anormalidades na marcha são fortemente preditivas de redução da qualidade de vida em pacientes com DP (Lyons et al., 1997). Um recente estudo mostrou que, dentre 5 tarefas analisadas que incluem a transição da posição sentada para em pé, em pé para sentada, permanecer em pé e girar 180 graus nessa posição, apenas a marcha mostrou-se associada à bradicinesia (BUCHMAN et al.,

2014). A automatização é comumente testada por meio do paradigma de dual-task. Inúmeros estudos que mostram comprometimentos consistentes na habilidade de andar em dual-task em pacientes com DP confirmam a deficiência de automatização da marcha (ROCHESTER et al., 2014). A redução da automatização primariamente leva a dificuldades para iniciar a marcha e a redução no movimento de balanço dos membros superiores associados à marcha e evoluem progressivamente para redução da velocidade e comprimento da passada, diminuição da amplitude dos movimentos envolvidos no passo, aumento da variabilidade e assimetria nos passos. Nas fases mais avançadas, surgem a festinação, caracterizada pela redução súbita da aceleração da marcha, e o freezing ou congelamento da marcha, definido como a interrupção súbita da marcha, associada à sensação que "os pés grudam no chão" (GRABLI et al., 2012). A fisiopatologia dessas alterações ainda não é completamente compreendida, mas há evidências que o freezing esteja associado a deficiência do sistema de aprendizagem e memória implícita (VANDENBOSSCHE et al., 2013). De fato, os NI desempenham um importante papel da aprendizagem implícita (DESTREBECQZ et al., 2009; WILKINSON et al., 2009), o que tem sido confirmado pelos vários estudos que mostram que a aprendizagem implícita, principalmente de sequências, é comprometida na DP (SEIDLER et al., 2007; SIEGERT et al., 2006; HAYES et al., 2013). A aprendizagem sequencial implícita é a aprendizagem sobre a relação entre eventos que ocorrem sequencialmente no tempo, sem o acesso consciente do que foi aprendido (REBER, 1969). Este tipo de aprendizagem permite aos indivíduos identificarem, aprenderem e memorizarem as regularidades do ambiente, aumentando sua capacidade de adaptar-se às variações físicas e sociais do ambiente. Envolve, portanto, uma aprendizagem probabilística relacionada a frequência de eventos dentro de uma sequência, prejudicada em pacientes com DP, o que indica que os NI, especificamente o corpo estriado, é essencial para a aprendizagem sequencial probabilística (WILKINSON & JAHANSANI, 2007). Apesar da marcha ser considerada uma sequência complexa de movimentos controlada de forma implícita e, portanto, automática, no melhor do nosso conhecimento, não há estudos que tenham investigado especificamente a relação entre a deficiência da aprendizagem sequencial probabilística e a automatização da marcha. Esse conhecimento poderá elucidar a relação entre aprendizagem implícita, automatização e disfunções da marcha na DP, fornecendo novos fundamentos para as abordagens terapêuticas para minimizar as deficiências da marcha dos pacientes, de forma a melhorar sua independência e qualidade de vida. Assim, o presente estudo irá investigar a possível correlação entre a aprendizagem implícita que será testada por meio de um videogame que envolve sequências determinísticas e probabilísticas e a automatização da marcha que será avaliada por meio do paradigma de dupla tarefa, que requer a execução de uma tarefa secundária, concomitantemente a marcha.

#### Hipóteses:

Nossa principal hipótese é que o declínio da capacidade de aprendizagem implícita esteja diretamente relacionado aos custos da condição de dupla-tarefa na marcha.

#### Objetivo Primário:

O objetivo do presente estudo é investigar a correlação entre a aprendizagem probabilística implícita e a automatização da marcha em pacientes em estágios iniciais e intermediários da progressão da DP.

#### Metodologia Proposta:

Os participantes serão avaliados em 4 dias diferentes no período de 2 semanas, sempre mesmo horário. Os pacientes com DP serão avaliados sempre no período entre 40 e 120 minutos da última dose de medicação de reposição de levodopa, considerado como período "ON". Todas as avaliações serão realizadas sob as mesmas condições por examinadores devidamente treinados. A automatização da marcha que será avaliada pelo custo da condição de tarefa dupla na marcha. Para isso, o desempenho da marcha em termos quantitativos relacionados à cadência, comprimento do passo, tempo de balanço e duplo apoio, e à variabilidade do comprimento do passo e do tempo de balanço serão avaliados em condição de tarefa simples e tarefa dupla por meio de sensores Physilog® 4 Silver (Physilog®, BioAGM, CH) acoplados por meio de faixas elásticas nos tornozelos dos participantes. Os participantes serão convidados a caminhar num percurso livre bem iluminado e isolado de ruídos excessivos usando um calçado confortável e habitual por 30 segundos. Os indivíduos serão orientados a caminhar do início assim que ouvirem o sinal "JÁ" e interromperem ao sinal "PARE", em duas diferentes condições: Tarefa simples (TS), i.e., sem divisão de atenção (apenas caminhar), e tarefa dupla (TD), i.e., com divisão de atenção (caminhar enquanto filiam o maior número de palavras iniciadas por uma determinada letra, F, A, ou S, sem repetição). Serão realizadas duas tentativas em cada uma das condições. A eficiência da marcha na vida cotidiana que será avaliada utilizando um acelerômetro, equipamento que monitora a atividade física em tempo real de frequência, intensidade e duração da atividade física na vida livre, sendo, portanto, considerado uma das melhores formas de avaliar a atividade física (REILLY et al., 2008; TROST et al., 2009). Os indivíduos utilizarão o acelerômetro "Physilog® 4 Silver", que fornece medições da quantidade e intensidade da atividade física, monitorização da postura. O acelerômetro será usado durante 3 dias (dois da semana para se obter uma maior confiabilidade dos dados, entre as 9 e 18 horas (REILLY et al., 2008; NADER et al., 2008). A independência nas atividades de vida diária que será avaliada pela seção II da UPDRS. A aprendizagem probabilística implícita será avaliada por meio de um jogo computadorizado que simula o momento da cobrança de pênalti em durante um jogo de futebol. Os pacientes jogarão na posição sentada, em uma cadeira com apoio para os braços, em frente a uma mesa, em uma sala bem iluminada e com baixo nível de ruído. Após receberem todas as instruções sobre o jogo, os pacientes deverão escolher usando três teclas de um teclado dentro três opções (direita, esquerda e centro), o local onde o goleiro deve pular para defender o pênalti. Após cada tentativa, será fornecida o conhecimento do resultado por meio de informações visuais e auditivas. Serão realizadas 10 blocos com 20 tentativas. Os blocos com sequências determinísticas e probabilísticas previamente estabelecidos serão apresentados em ordem aleatória. Este teste será o único a ser repetido após 7 dias. Assim, no décimo-terceiro dia será avaliada a retenção da aprendizagem probabilística implícita por meio de 2 blocos com 20 tentativas.

#### Critério de Inclusão:

No grupo de pacientes com DP serão incluídos os pacientes que estiverem em uso de medicação antiparkinsoniana, que tenham o nível de incapacidade física entre os estágios 1 e 3 da Escala Modificada de Hoehn e Yahr que deambulam sem algum tipo de órtese ou dispositivo de auxílio à marcha, que relatem pelo menos 4 anos de escolaridade. No grupo controle de idosos saudáveis serão incluídos idosos que deambulam sem algum tipo de órtese ou dispositivo de auxílio à marcha, que relatem pelo menos 4 anos de escolaridade.

#### Critério de Exclusão:

Em ambos os grupos, serão excluídos indivíduos que apresentem distúrbios neurológicos (excluindo a DP para o GE), alterações ortopédicas, cardiovasculares e/ou respiratórias graves, alterações visuais e/ou auditivas não corrigidas, déficit cognitivo detectável por meio do Montreal Cognitive Assessment – MoCA (Memória et al., 2013), e depressão detectável pela Escala de Depressão Geriátrica (ALMEIDA, et al., 1999).

#### Riscos:

Os riscos são mínimos relacionados ao cansaço durante a sessão de treino no jogo.

#### Benefícios:

Não são previstos benefícios, pois o treino é limitado a uma sessão.

#### Metodologia de Análise de Dados:

Data de Submissão do Projeto: 03/04/2018

Nome do Arquivo: PL\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_110703\_01.pdf

Versão do Projeto: 3

Os resultados serão avaliados pela ANOVA para medidas repetidas. Para analisar as correlações entre todas as variáveis serão utilizados testes de correlação de correlação e análise de regressão.

#### Desfecho Primário:

Serão considerados desfechos primários o custo da marcha em condições de dupla tarefa, a eficiência da marcha cotidiana, o nível de independência nas atividades de vida diária e a melhora do desempenho no jogo de golfe.

Tamanho da Amostra no Brasil: 60

#### Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	60

#### Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Não

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofreram algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

60

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
grupo controle	30	treino em jogo computadorizado
Grupo Experimental	60	treino em jogo computadorizado

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

#### Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Análise e finalização	03/09/2018	01/11/2018
Recrutamento de pacientes	03/10/2018	01/10/2018
Análises e treino	01/11/2018	01/11/2018

#### Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
Materiais de consumo	Custeio	R\$ 1.000,00
Total em R\$		R\$ 1.000,00

#### Bibliografia:

1. Andreadou E, Anagnostouli M, Vredekis V, Karatzou E, Rentzos M, Kontogi T et al. The impact of comorbidity and other clinical and sociodemographic factors on health-related quality of life in Greek patients with Parkinson's disease. *Aging and Mental Health*. 2011;15(7):912-921.
2. Bekker M, Ventapen CCP, Bloem B R, Toni I. Recent advances in functional neuroimaging of gait. *J Neural Transm*. 2007; 114:1323-1331.
3. Barbosa MT, Caremelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerni HL, Lima-Coelho MF, Cardoso F. Parkinsonism and Parkinson's Disease in the Elderly: A Community-Based Survey in Brazil (the Bambuí Study). *Mov Disord* 2006;21(8):800-808.
4. Bernstein N. The co-ordination and regulation of movements. Pergamon Press Ltd., London (1967).
5. Blin O, Fernandez AM, Semeán G. Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: Increased variability of stride length. *J. Neurol. Sci.* 1990;98: 91-97.
6. Buchman AS, Leurgans SE, Welsh A, Vanderhorst V, Mitelman A, Davis R, Barnes LL, Wilson RS, Hausdorff JM, Bennett DA. Associations between quantitative mobility measures derived from components of conventional mobility testing and Parkinsonian gait in older adults. *PLoS One*. 2014; 9(1):e82262.
7. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):235-48.
8. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martínez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(10):717-23.
9. Dastrebeccq A, Pelgoux P, Lauwey S, Deguelde C, Del Flor G, Aerts J, et al. The neural correlates of implicit and explicit sequence learning: Interacting networks revealed by the process dissociation procedure. *Learning & Memory*, 12 (5) (2005), pp. 480-490
10. Doney ER, Constantinou R,

- Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2008 through 2030. *Neurology*. 2007; 68(5): 384-8. 11. Dubois V, Arnswiller C, Aminian K, Najafi B, Hamman FR, Deschaet O. Stride-to-stride variability while enumerating animal names among healthy young adults: result of stride velocity or effect of attention-demanding task? *Gait Posture*. 2008; 27(1): 136-43. 12. Fourcos AD, Avenanti A, Ugeux C, Aglioti SM. Corticospinal facilitation during first and third person imagery. *Exp Brain Res*. 2008 Jan; 189(1-2): 140-51. 13. Goetz CG, Poewe W, Raebol C, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Mov Disord* 2004; 19: 1020-28. 14. Grubb D, Kanochi C, Walker ML, Lau B, Hirsch DG, Vidulich M, et al. Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 979-985. 15. Hayas HA, Hunsaker N, Dobbie LE. Implicit Motor Sequence Learning in Individuals with Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis*. 2015 Sep 14;5(3):549-60. 16. Hoshiyama M, Kaneoke Y, Koike Y, Takahashi A, Watanabe S. Hypokinetic of associated movement in Parkinson's disease: a symptom in early stages of the disease. *J Neurol*. 1994; 241: 517-521. 17. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-184. 18. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-376. 19. Jones D, Rochester L, Bilezon A, et al. Everyday walking with Parkinson's disease: understanding personal challenges and strategies. *Disabil Rehabil*. 2008; 30: 1213-1221. 20. Kang GA, Bronstein JM, Mastemian DL, Redelings M, Cruz JA, Ritz B. Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study. *Mov Disord*. 2005; 20: 1133-1142. 21. Kelly VE, Easterbrook AJ, Shumway-Cook A. The effects of instructions on dual-task walking and cognitive task performance in people with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2012; 1-9. 22. Koerts J, Van Bellen M, Tucha O, Leenders KL, Brouwer WH. Executive functioning in daily life in Parkinson's disease: Initiative, planning and multi-task performance. *PLoS One*. 2011; 6(12): e29254. 23. Lamont RM, Morris ME, Woolacott MH, Bruzer SG. Community walking in people with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2012; 2: 207-217. 24. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009; 373(9582): 2055-68. 25. Lewis GN, Byblow WD, Watt SE. Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic visual cues. *Brain*. 2000; 123(10): 2077-90. 26. Ma CL, Su L, Xie JJ, Long JX, Wu P, Gu L. The prevalence and incidence of Parkinson's disease in China: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Transm*. 2014; 121(2): 123-34. 27. Marsden CD. Managing extrapyramidal disorders. *Br Med J*. 1980; 281(6244): 671. 28. Mendris CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlento OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28(1): 34-40. 29. Morris, M.E. Locomotor training in people with Parkinson disease. *Phys Ther* 2006; 86(10): 1406-36. 30. Morris, M.E., F. Huxham, J. McGinley et al. 2001. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clin Biomech*. 16: 469-470. 31. Najafi B, Aminian K, Bula C, Ruggieri G, Robert P. Falling risk evaluation in elderly using miniature gyroscope: relation between gait and risk of falling. *ISPGR2004, Netherlands* 2001; 135-139. 32. Najafi B, Halberstadt J, Moe-Nilsson R, Zijdenbos W, Aminian K. Does walking strategy in older people change as a function of walking distance? *Gait Posture*. 2009; 29(2): 261-8. 33. Rochester L, Cairns B, Lord S, Burn D. The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson's disease. *Neurosci* 2014; 255: 83-94. 34. Salarian A, H. Ruzsammann, F.J. Vingerhoets, C. Dehollain, Y. Blanc, P.R. Burchard, et al. Gait assessment in Parkinson's disease: toward an ambulatory system for long-term monitoring. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004; 51: 1434-1443. 35. Samii A, Nutt JG, Ranson BR. Parkinson's disease. *Lancet*. 2004; 363(9423): 1783-93. 36. Seidler, R. D., Tullia, P., & Ashe, J. (2007). Selective impairments in implicit learning in Parkinson's disease. *Brain Research*, 1137(1), 104-110. 37. Shultman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Vaughan CG, Reich SG, Fishman PS, et al. The evolution of disability in Parkinson disease. *Mov Disord*. 2008; 23(8): 790-6. 38. Siegler, Richard J.; Taylor, Kathryn D.; Weatherall, Mark; Abernethy, David A. Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology*. Vol 20(4), Jul 2006, 490-499. 39. Springer S, Giladi N, Peretz C, Yogev G, Simon ES, Hausdorff JM. Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function. *Mov Disord*. 2008; 21(7): 950-7. 40. Trost SG, Motzer KL, Pate RR. Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research. *Med Sci Sports Exerc*. 2005; 37 (11 Suppl): S831-43. 41. Vandenbosche, J., Derocq, N., Soetens, E., Coomans, D., Spildooren, J., Veroyssse, S., Kerkhofs, E. (2013). Impaired implicit sequence learning in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Neuropsychology*, 27(1), 26-36. 42. Wilkinson L, Jahanshahi M. The striatum and probabilistic implicit sequence learning. *Brain Res*. 2007 Mar 16; 1137(1): 117-30. 43. Wilkinson L, Khan Z, Jahanshahi M. The role of the basal ganglia and its cortical connections in sequence learning: evidence from implicit and explicit sequence learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2009 Oct; 47(12): 2564-73. 44. Wu T, Chan P, Hallett M. Effective connectivity of neural networks in automatic movements in Parkinson's disease. *NeuroImage* 2010; 49: 2581-2587. 45. Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128: 2250-2259. 46. Wu T, Kaneko K, Hallett M. How self-initiated memorized movements become automatic: a fMRI study. *J Neurophysiol* 2004; 91: 1890-1898. 47. Wu T, Liu J, Zhang H, Hallett M, Zhang Z, Chan P. Attention to automatic movements in Parkinson's disease: modified automatic mode in the striatum. *Cereb Cortex* 2014; 24: 1-13.

---

**Upload de Documentos**


---

**Arquivo Anexos:**

Tipo	Arquivo
Componente de Recepção	PS_COMPROVANTE_RECEPCAO_652534.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_anexada.pdf
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCE/NEUROMAT.pdf
Outros	CAD_PROTOC_PESQ.pdf

**Finalizar**

Mantém sigla de Integro do projeto de pesquisa:  Não

**Justificativa da Emenda:**

Justifica-se a Emenda pela inclusão do estudante de doutorado, Matheus Silva d'Alencar, como pesquisador assistente.

Data de Atualização do Projeto: 04/04/2019

Nome do Arquivo: PS\_INFORMACÕES\_BANCAR\_110070\_01.pdf

Versão do Projeto: 2

## APÊNDICE C – Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos

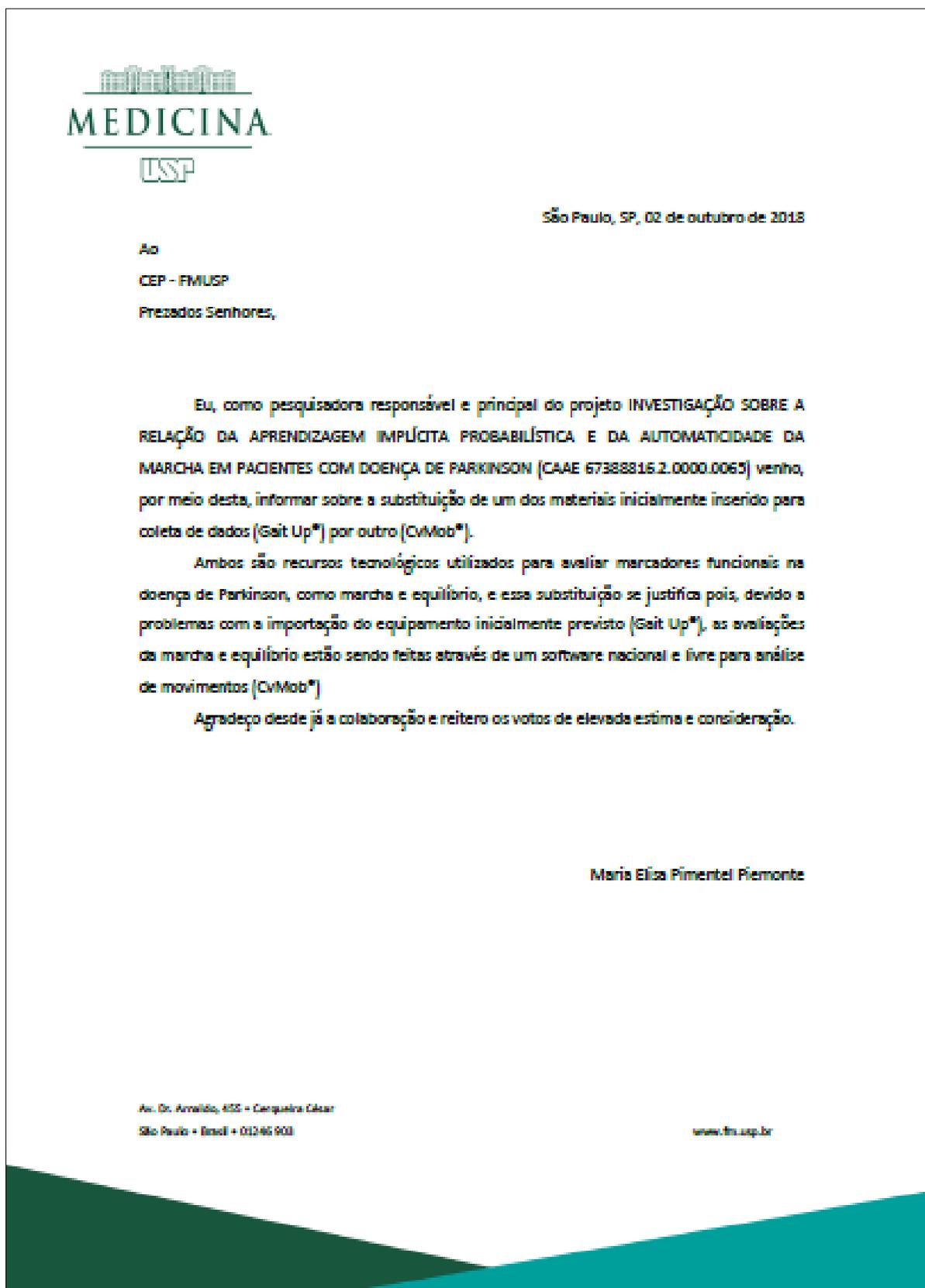


MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

## FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: INVESTIGAÇÃO SOBRE A RELAÇÃO DA APRENDIZAGEM IMPLÍCITA PROBABILÍSTICA E DA AUTOMÁTICA DA MARCHA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON		2. Número de Participantes da Pesquisa: 90	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>			
5. Nome: MARIA ELISA PIMENTEL PIEMONTE			
6. CPF: 135.952.498-36		7. Endereço (Rua, n.º): JOAO MOREIRA PARQUE SAO DOMINGOS 340 SAO PAULO SAO PAULO 05121040	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (11) 3091-9427	10. Outro Telefone:
		11. Email: elisapp@usp.br	
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: 27, 03, 2016		Assinatura	
<b>INSTITUIÇÃO PROPONENTE</b>			
12. Nome: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA		13. CNPJ: 56.577.059/0006-06	14. Unidade/Orgão:
15. Telefone: (11) 3893-2000		16. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: _____		CPF: _____	
Cargo/Função: _____			
Data: ____ / ____ / ____		 Prof. Dra. Rosângela Aparecida Césarini Chefe do Departamento de Fisiologia, Fisiologia e Terapia Complementar Faculdade de Medicina - USP	
<b>PATROCINADOR PRINCIPAL</b>			
Não se aplica.			

## APÊNDICE D – Emenda para substituição de recursos para coleta de dados sobre marcha



## APÊNDICE E – Parecer consubstanciado do CEP

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** INVESTIGAÇÃO SOBRE A RELAÇÃO DA APRENDIZAGEM IMPLÍCITA PROBABILÍSTICA E DA AUTOMATICIDADE DA MARCHA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

**Pesquisador:** MARIA ELISA PIMENTEL PIEMONTE

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 67388816.2.0000.0055

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.964.745

**Apresentação do Projeto:**

Emenda ao projeto já aprovado:

O investigador informar sobre a substituição de um dos materiais inicialmente inserido para coleta de dados (Gait Up®) por outro (CivMob®). Segundo o investigador, ambos são recursos tecnológicos utilizados para avaliar marcadores funcionais na doença de Parkinson, como marcha e equilíbrio, e essa substituição se justifica pois, devido a problemas com a importação do equipamento inicialmente previsto (Gait Up®), as avaliações da marcha e equilíbrio estão sendo feitas através de um software nacional e livre para análise de movimentos (CivMob®)

**Objetivo da Pesquisa:**

O investigador informar sobre a substituição de um dos materiais inicialmente inserido para coleta de dados (Gait Up®) por outro (CivMob®). Segundo o investigador, ambos são recursos tecnológicos utilizados para avaliar marcadores funcionais na doença de Parkinson, como marcha e equilíbrio, e essa substituição se justifica pois, devido a problemas com a importação do equipamento inicialmente previsto (Gait Up®), as avaliações da marcha e equilíbrio estão sendo feitas através de um software nacional e livre para análise de movimentos (CivMob®)

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

não se aplica, para esta emenda

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21ª andar sala 36  
Bairro: FACAEBSU CEP: 01.246-900  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3083-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.464.748

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

sem comentários

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

sem considerações

**Recomendações:**

sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1234005_E2.pdf	04/10/2018 12:28:47		Aceito
Outros	Emenda_CvMob.pdf	04/10/2018 12:24:52	MARIA, ELISA PIMENTEL PIEMONTE	Aceito
Outros	Emenda_NeuroMat.pdf	04/10/2018 12:24:11	MARIA, ELISA PIMENTEL PIEMONTE	Aceito
Outros	GAD_PROTOC_PESQ.pdf	22/04/2017 16:57:36	MARIA, ELISA PIMENTEL PIEMONTE	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	27/04/2016 14:41:17	MARIA, ELISA PIMENTEL PIEMONTE	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCELEUROMAT.pdf	29/02/2016 15:01:23	MARIA, ELISA PIMENTEL PIEMONTE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	22/02/2016 15:23:33	MARIA, ELISA PIMENTEL PIEMONTE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Aprovação da CONEP:**

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21ª andar sala 36  
Bairro: PÇA DEMBU CEP: 01.248-900  
UF: SP Município: SÃO PAULO  
Telefone: (11)3093-4401 E-mail: cep\_fm@usp.br

USP - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.954.745

**Não**

SÃO PAULO, 10 de Outubro de 2018

---

Assinado por:

**Marta Aparecida Azevedo Kolke Folgueira**  
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21ª andar sala 35  
Bairro: FACAEMBU CEP: 01.248-900  
UF: SP Município: SÃO PAULO  
Telefone: (11)3053-4401 E-mail: cep\_fm@usp.br

## APÊNDICE F – Emenda para inclusão dos dados coletados no banco de dados NeuroMat



São Paulo, 02 de outubro de 2018

A CEP da FMUSP,  
Prezados Senhores,

Eu, como pesquisadora responsável e principal do projeto INVESTIGAÇÃO SOBRE A RELAÇÃO DA APRENDIZAGEM IMPLÍCITA PROBABILÍSTICA E DA AUTOMATICIDADE DA MARCHA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON, CAAE: 67388816.2.0000.0065, venho por meio desta solicitar a aprovação de uma ementa ao atual projeto permitindo que os dados coletados sejam disponibilizados no Banco de Dados NeuroMat, para a análise estatística dos resultados do trabalho.

O banco de dados NeuroMat fornece uma plataforma de acesso aberto para compartilhamento e pesquisa de dados e metadados. Os dados são anonimizados para informações confidenciais e alimentam o banco de dados NeuroMat que está publicamente disponível ([www.neuromat.numec.prp.usp.br](http://www.neuromat.numec.prp.usp.br)).

Esclarecemos que quando o projeto inicial foi submetido, a disponibilização dos dados não foi prevista, pois o banco público do NeuroMat ainda não estava em funcionamento.

Assim, nosso pedido inclui os dados coletados em 2017 (já submetidos a publicação) e os dados futuros.

Agradeço desde já a colaboração e reitero os dados de elevada estima e consideração,

Maria Elisa Pimentel Pimentel

## APÊNDICE G – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

### 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: **INVESTIGAÇÃO SOBRE A RELAÇÃO DA APRENDIZAGEM IMPLÍCITA PROBABILÍSTICA E DA AUTOMATICIDADE DA MARCHA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON**

PESQUISADOR : MARIA ELISA PIMENTEL PIEMONTE

CARGO/FUNÇÃO: DOCENTE INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 12863-F

UNIDADE DO HCFMUSP: DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA, FONOAUDILOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO                            RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO                                       RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : DOIS ANOS

Este estudo tem como objetivo Investigar a relação entre a automaticidade da marcha, i.e., capacidade de caminhar sem prestar atenção nos passos, e a aprendizagem implícita, i.e., aprender uma tarefa sem controlar conscientemente o que está sendo aprendido, em paciente com Doença de Parkinson. Caso aceite participar deste estudo, o(a) Senhor(a) terá que comparecer neste local 4 dias dentro das próximas duas semanas, em horários previamente combinados, conforme a sua disponibilidade. Cada sessão terá por volta de 40 minutos. No primeiro dia, o(a) Senhor(a) realizará uma avaliação da sua forma de caminhar. Para isso, o(a) Senhor(a) terá que caminhar por alguns minutos em uma sala sem obstáculos, com um tipo de sensor preso ao seus tomozelos por meio de uma tomozeleira de velcro. Após essa avaliação, o o(a) Senhor(a) será convidado a responder algumas perguntas sobre as suas atividades motoras do seu dia-a-dia. No segundo dia, o(a) Senhor(a) receberá dois sensores com todas as instruções sobre como utiliza-los em sua casa durante os próximos três dias, das 9:00 as 19:00 horas. No terceiro dia, uma semana após o primeiro dia, o(a) Senhor(a) deverá devolver os sensores e realizar uma avaliação da sua capacidade de aprender jogando um jogo no computador no qual o(a) Senhor(a) será um goleiro que terá que defender vários pênaltis, pressionando teclas do computador. Finalmente, no quarto e último dia, duas semanas após o primeiro dia, o(a) Senhor(a) jogará novamente o mesmo jogo do goleiro para avaliarmos como a sua aprendizagem foi mantida.

Durante qualquer um dos procedimentos do estudo, a possibilidade de riscos é mínima, sendo que o o(a) Senhor(a) poderá ficar um pouco cansado pelos testes. O(A) Senhor(a) não terá nenhum risco de quedas durante a avaliação da marcha realizada no primeiro dia, pois estará sempre acompanhado pelo fisioterapeuta.

Como o objetivo deste estudo é apenas analisar as relações entre o desempenho da marcha e a capacidade de aprender uma nova tarefa em pacientes com Doença de Parkinson, não é possível garantir que o Senhor(a) perceba qualquer melhoras tanto na sua forma de andar como na sua aprendizagem. Os resultados apenas nos ajudarão a entender melhor os sintomas da doença, para que no futuro possamos melhorar as formas de tratamento.

Colocamo-nos a disposição para responder qualquer pergunta ou esclarecer qualquer dúvida sobre o estudo. A pesquisadora principal e orientadora é a fisioterapeuta Maria Elisa Pimentel Piemonte e o pesquisador executante é o fisioterapeuta Matheus Alencar que pode ser localizadas no endereço – Rua Cipotânea, 51 na Cidade Universitária ou pelo telefone (11) 3091-8427. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) –Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 2º andar– tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004– E-mail: [cep.fm@usp.br](mailto:cep.fm@usp.br).

O(A) Senhor(a) tem liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade das suas atividades aqui neste local.

O(A) Senhor(a) não terá sua identificação revelada, assim como seus dados serão<sup>3</sup> confidenciais, tendo conhecimento somente as pessoas ligadas a este estudo. Toda Informação sobre o andamento do estudo será repassada ao Senhor (a), mesmo que estes não sejam favoráveis.

Não haverá despesas pessoais para o(a) Senhor(a) em qualquer fase do estudo e também não haverá compensação financeira relacionada a sua participação. Se houver qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Comprometemo-nos a utilizar os dados coletados somente para este estudo.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "INVESTIGAÇÃO SOBRE A RELAÇÃO DA APRENDIZAGEM IMPLÍCITA PROBABILÍSTICA E DA AUTOMATICIDADE DA MARCHA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON"

Eu discuti com a 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 tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderel retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuizo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

\_\_\_\_\_

Assinatura do paciente/representante legal      Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Assinatura da testemunha      Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(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 B – Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15)

Nome: \_\_\_\_\_ Código: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Queremos conhecer seu humor, o que é importante para conhecer você de forma global, não só motora.

Escore	Não	Sim
1. Você está basicamente satisfeito com sua vida?	1	0
2. Você deixou muitos de seus interesses e atividades?	0	1
3. Você sente que sua vida está vazia?	0	1
4. Você se aborrece com frequência?	0	1
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	1	0
6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?	0	1
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?	1	0
8. Você sente que sua situação não tem saída?	0	1
9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	0	1
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	0	1
11. Você acha maravilhoso estar vivo?	1	0
12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?	0	1
13. Você se sente cheio de energia?	1	0
14. Você acha que sua situação é sem esperanças?	0	1
15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	0	1
<b>Escore Total</b>		

Obs.: “Às vezes”, “De vez em quando”, “Talvez” não são pontuados como depressão, marcar escore 0.

## ANEXO C – Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS e 3)

**III. EXAME MOTOR**

## 18. Fala

- 0= normal.
- 1= perda discreta da expressão, volume ou dicção.
- 2= comprometimento moderado. Arrastado, monótono mas compreensível.
- 3= comprometimento grave, difícil de ser entendido.
- 4= incompreensível.

## 19. Expressão facial

- 0= normal.
- 1= hipomímia mínima.
- 2= diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial.
- 3= hipomímia moderada, lábios 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 pouca 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 nas mãos

- 0= ausente
- 1= leve, presente com a ação.
- 2= moderado em amplitude, presente com a ação.
- 3= moderado em amplitude tanto na ação quanto mantendo a postura.
- 4= grande amplitude, interferindo com a alimentação.

## 22. Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado, ignorar roda denteada)

- 0= ausente
- 1= pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho de outros.
- 2= leve e moderado.
- 3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação.
- 4= grave e o movimento completo da articulação só ocorre com grande dificuldade.

## 23. Bater dedos continuamente – polegar no indicador em seqüências 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 apresentar parada ocasional durante o movimento.
- 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente 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 (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e 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 apresentar parada ocasional durante o movimento.  
 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente 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 (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente).  
 0= normal  
 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.  
 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.  
 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente 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 (bater o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas/  $\pm 7,5$  cm).  
 0= normal  
 1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.  
 2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.  
 3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.  
 4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.
27. Levantar da cadeira (de espaldo reto, madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito).  
 0= normal  
 1= lento ou pode precisar de mais de uma tentativa  
 2= levanta-se apoiando nos braços da cadeira.  
 3= tende a cair para trás, pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue levantar  
 4= incapaz de levantar-se sem ajuda.
28. Postura  
 0= normal em posição ereta.  
 1= não bem ereto, levemente curvado para frente, 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 da 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 ao deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés separados, informado a respeito do teste)

0= normal

1= retropulsão, mas se recupera sem ajuda.

2= ausência de respostas posturais, cairia se não fosse auxiliado pelo examinador.

3= muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente.

4= incapaz de ficar ereto sem ajuda.

31. Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e pequena amplitude 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.

## ANEXO D – Escala de Estadiamento de Hoehn &amp; Yahr

ESTÁGIO 0 = nenhum sinal da doença.

ESTÁGIO 1 = doença unilateral.

ESTÁGIO 2 = doença bilateral sem comprometer o equilíbrio.

ESTÁGIO 3 = doença bilateral de leve a moderada, alguma instabilidade postural, fisicamente independente.

ESTÁGIO 4 = incapacidade grave, ainda capaz de ficar ereto sem ajuda.

ESTÁGIO 5 = preso à cadeira de rodas ou leito. Necessita de ajuda.

## ANEXO E – Índice do andar dinâmico

- 1- Superfície nivelada para marcha  
 Instruções: ande em sua velocidade normal desde aqui até a próxima marca (6 m).  
 Pontuação: marque a categoria inferior que se aplica
- (3) Normal: caminha os 6 m sem acessórios, boa velocidade, sem evidência de desequilíbrio, padrão normal da marcha  
 (2) Comprometimento mínimo: caminha os 6 m, usa acessórios, velocidade mais lenta, desvios mínimos na marcha  
 (1) Comprometimento moderado: caminha os 6 m, velocidade lenta, padrão anormal da marcha, evidência de desequilíbrio  
 (0) Comprometimento severo: não consegue andar os 6 m sem ajuda, desvio severo na marcha ou desequilíbrio
- 2- Mudanças na velocidade da marcha  
 Instruções: começa a andar na sua velocidade normal (durante 1,5 m), e quando eu disser "agora", ande o mais rápido que puder por mais 1,5 m. Quando eu disser "devagar", ande o mais lentamente que conseguir (1,5 m)  
 Pontuação: marque a categoria inferior que se aplica
- (3) Normal: capaz de mudar a velocidade da marcha de forma uniforme, sem perda de equilíbrio ou desvio da marcha. Mostra uma diferença significativa nas velocidades entre o normal, o rápido e o lento  
 (2) Comprometimento mínimo: consegue mudar a velocidade, mas demonstra desvios mínimos da marcha, ou não há desvios, mas ele é incapaz de obter uma mudança significativa na velocidade ou utiliza acessório.  
 (1) Comprometimento moderado: realiza somente pequenos ajustes na velocidade da marcha, ou apresenta uma alteração nesta velocidade com importantes desvios, ou altera a velocidade associada a desvios significativos da marcha, ou altera a velocidade com perda do equilíbrio, mas é capaz de recuperá-la e continuar andando  
 (0) Comprometimento severo: não consegue mudar a velocidade ou perde o equilíbrio e procura apoio na parede ou tem que ser pego.
- 3- Marcha com rotação horizontal da cabeça  
 Instruções: começa a andar no ritmo normal. Quando eu disser "olhe para a direita", vira 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.  
 Pontuação: marque a menor categoria que se aplica
- (3) Normal: Realiza as rotações da cabeça suavemente, sem alteração da marcha  
 (2) Comprometimento mínimo: 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 a 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 andando  
 (0) Comprometimento severo: Realiza a tarefa com grande distúrbio da marcha, ou seja, cambaleando para fora do trajeto (cerca de 38 cm), perde o equilíbrio, para, procura apoio na parede ou precisa ser amparado.
- 4- Marcha com movimento verticais da cabeça  
 Instruções: começa a andar no ritmo normal. Quando eu disser "olhe para cima", levante a cabeça e olhe para cima e 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.

Pontuação: marque a menor categoria que se aplica

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

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

(0) Comprometimento severo: Realiza a tarefa com grande distúrbio da marcha, ou seja, cambaleando para fora do trajeto (cerca de 36 cm) , perde o equilíbrio, para, procura apoio na parede ou precisa ser amparado.

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

Instruções: comece a andar no ritmo 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.

Pontuação: marque a menor categoria que se aplica

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

(2) Comprometimento mínimo: Gira o corpo com segurança em um tempo maior que 3 s e para 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 severo: 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 a andar no ritmo normal. Quando chegar a caixa de sapatos, passe por cima dela, não a contorne e continue andando.

Pontuação: 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 mínimo: 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 severo: Não consegue realizar a tarefa sem ajuda.

### 7- Contornar obstáculos

Instruções: comece a andar no ritmo normal e contorne os cones. Quando chegar ao primeiro cone (cerca de 1,8 m), contorne-o pela direita, continue andando e passe pelo mais dele; ao chegar ao segundo cone (cerca de 1,8 m depois do primeiro), contorne-o pela esquerda.

Pontuação: 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 mínimo: É capaz de contornar ambos os cones, mas precisa diminuir a velocidade da marcha e ajustar os passos para não bater nos cones

(1) Comprometimento moderado: É capaz 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 severo: 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.

Pontuação: marque a menor categoria que se aplica

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

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

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

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

Pontuação de 19 ou menos = associado a quedas na comunidade idosa

## ANEXO F – Escala de Congelamento da Marcha (FoG)

Nome: \_\_\_\_\_ Código: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

**1. Durante o seu pior estado – Você anda:**

- 0 – Normalmente
- 1 – Quase normalmente – um pouco lento
- 2 – Devagar mas totalmente independente
- 3 – Precisa de ajuda ou de um aparelho para andar
- 4 – Incapaz de andar

**2. Suas dificuldades para andar estão afetando suas atividades de vida diária ou a sua independência?**

- 0 – Nem um pouco
- 1 – Um pouco
- 2 – Moderadamente
- 3 – Severamente/Gravemente
- 4 – Incapaz de andar

**3. Você sente que seus pés estão grudados no chão enquanto você anda, vira ou quando tenta começar a andar (congelamento)?**

- 0 – Nunca
- 1 – Muito raramente – uma vez por mês
- 2 – Raramente – uma vez por semana
- 3 – Frequentemente – uma vez por dia
- 4 – Sempre – toda vez que anda

**4. Quanto tempo dura seu maior episódio de congelamento?**

- 0 – nunca aconteceu
- 1 – 1 a 2 segundos
- 2 – 3 a 10 segundos
- 3 – 11 a 30 segundos
- 4 – Incapaz de andar por mais de 30 segundos

**5. Quanto tempo dura seu típico episódio de hesitação para começar a andar (congelamento para dar o primeiro passo)?**

- 0 – Nada
- 1 – Leva mais que 1 segundo para começar a andar
- 2 – Leva mais que 3 segundos para começar a andar
- 3 – Leva mais que 10 segundos para começar a andar
- 4 – Leva mais que 30 segundos para começar a andar

**6. Quanto tempo dura sua típica hesitação para virar (congelamento enquanto vira)?**

- 0 – Nada
- 1 – Em torno de 1 a 2 segundos
- 2 – Em torno de 3 a 10 segundos
- 3 – Em torno de 11 a 30 segundos
- 4 – Incapaz de realizar a virada por mais de 30 segundos.

ESCORE TOTAL: \_\_\_\_\_

**Instruções:** O FoG deve ser aplicado em indivíduos com DP que reportam ter a sensação do pé preso ou grudado no chão. Isso pode ser demonstrado. O item 3 diretamente avalia a presença do *freezing*. O escore varia de 0 a 24: quanto mais alto, mais grave.

## ANEXO G – Escala de Eficácia de Quedas Internacional (FES-I)

**ESCALA DE EFICÁCIA DE QUEDAS – INTERNACIONAL (FES-I)**

Agora nós gostaríamos de fazer algumas perguntas sobre qual é sua preocupação a respeito da possibilidade de cair. Por favor, responda imaginando como você normalmente faz a atividade. Se você atualmente não faz a atividade (por ex. alguém vai às compras para você), responda de maneira a mostrar como você se sentiria em relação a quedas se você tivesse que fazer essa atividade. Para cada uma das seguintes atividades, por favor marque o quadradinho que mais se aproxima com sua opinião sobre o quão preocupado você fica com a possibilidade de cair, se você fizesse esta atividade.

		Nem um pouco preocupado 1	Um pouco preocupado 2	Muito preocupado 3	Extremamente preocupado 4
1	Limpando a casa (ex: passar pano, aspirar ou tirar a poeira).	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
2	Vestindo ou tirando a roupa.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
3	Preparando refeições simples.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4	Tomando banho.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
5	Indo às compras.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
6	Sentando ou levantando de uma cadeira.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
7	Subindo ou descendo escadas.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8	Caminhando pela vizinhança.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
9	Pegando algo acima de sua cabeça ou do chão.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
10	Ir atender o telefone antes que pare de tocar.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
11	Andando sobre superfície escorregadia (ex: chão molhado).	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
12	Visitando um amigo ou parente.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
13	Andando em lugares cheios de gente.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
14	Caminhando sobre superfície irregular (com pedras, esburacada).	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
15	Subindo ou descendo uma ladeira.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
16	Indo a uma atividade social (ex: ato religioso, reunião de família ou encontro no clube).	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>