

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
DA REABILITAÇÃO**

**Philippe Souza Corrêa**

**Perda Dopaminérgica na Doença  
de Parkinson: Alterações na Marcha  
e no Controle Postural nos  
Diferentes Estágios Motores**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2018

**Philippe Souza Corrêa**

**Perda Dopaminérgica na Doença  
de Parkinson: Alterações na Marcha  
e no Controle Postural nos  
Diferentes Estágios Motores**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Fernanda Cechetti

Porto Alegre

2018

#### Catálogo na Publicação

Corrêa, Philipe Souza

Perda dopaminérgica na doença de Parkinson: alterações na marcha e no controle postural nos diferentes estágios motores / Philipe Souza Corrêa. -- 2018.

101 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2018.

Orientador(a): Prof. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Cechetti.

1. Doença de Parkinson. 2. Dopamina. 3. Marcha. 4. Equilíbrio Postural. I. Título.

**Perda Dopaminérgica na Doença de Parkinson:  
Alterações na Marcha e no Controle Postural nos Diferentes  
Estágios Motores**

**BANCA AVALIADORA**

---

Prof. Dr. Alcyr Alves de Oliveira  
Departamento de Psicologia  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Lúcia Cervi Prado  
Departamento de Fisioterapia e Reabilitação  
Universidade Federal de Santa Maria

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Flávia Gomes Martinez  
Departamento de Fisioterapia  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço a Deus pela minha saúde.

Aos pacientes. É por eles a nossa busca incansável em proporcionarmos sempre o melhor enquanto profissionais da reabilitação.

Aos meus Pais e Irmãos, por me ensinarem que devemos ser íntegros nas nossas ações, respeitar o próximo e aprender com as pessoas que nos cercam.

À minha esposa Carolina Thomazi, por ser minha fonte de inspiração e um exemplo de que, acima de qualquer coisa, devemos ter amor pelo que fazemos.

A toda minha família, pelo apoio e acolhimento em todos os momentos.

À minha orientadora Fernanda Cechetti pela confiança, sabedoria e principalmente por tudo o que aprendi com os seus ensinamentos.

À minha colega Maria Eduarda Cabeleira, pois sem ela esse trabalho não seria possível.

A todos os demais colegas envolvidos neste trabalho, que foram essenciais em toda a trajetória percorrida.

Muito Obrigado.

## RESUMO

As deficiências da marcha e do controle postural na Doença de Parkinson (DP), devido à degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, envolvem vários aspectos motores específicos. Entre eles, a velocidade da marcha, o comprimento do passo e da passada, aumento do deslocamento do centro de pressão (COP) e o *Freezing* da marcha (FM) são alterações que se agravam conforme o avanço da enfermidade. Entretanto, pouco há descrito na literatura, e não de forma específica, sobre a interferência da perda dopaminérgica nestas alterações, de acordo com a gravidade da doença. O objetivo deste estudo foi identificar e comparar as principais alterações na cinemática da marcha e no controle postural com a perda dopaminérgica na região do corpo estriado, em diferentes estágios motores da DP. Trata-se de um estudo com delineamento transversal que avaliou 42 pacientes com DP em diferentes estágios motores, classificados e divididos em três grupos pela escala de Hoehn & Yahr (HY) - HY I = 12 indivíduos, HY II = 15 indivíduos, HY III = 15 indivíduos. Utilizou-se a subseção motora da Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III) para avaliação dos aspectos motores gerais, o *New Freezing of Gait Questionnaire* (NFOG-Q) para identificação do FM, avaliação da cinemática da marcha realizada a partir de um sistema de captura tridimensional de movimento (BTS SMART DX 400) e avaliação do controle postural através de estabilometria em plataforma de força (BTS P-6000). A quantificação do índice de dopamina foi realizada através de exame de imagem por tomografia computadorizada através do <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 (SPECT-CT). Todas as avaliações foram realizadas no estado “off” da medicação. Verificou-se que, conforme o avanço do estadiamento motor, houve piora das variáveis de captação do transportador de dopamina ( $p < 0.033$ ), da MDS-UPDRS-III ( $p < 0,001$ ), do surgimento do FM ( $p < 0,001$ ), da velocidade média ( $p < 0,005$ ), do comprimento do passo e da passada ( $p < 0,05$ ) e do deslocamento do COP ( $p < 0,035$ ). Conforme os resultados obtidos, verificou-se que quanto maior a depleção de dopamina na região do corpo estriado, maiores são as alterações motoras de marcha e controle postural apresentadas pelos sujeitos, de acordo com o avanço da DP. A partir disso, sugere-se uma unificação entre estratégias medicamentosas eficientes com uma abordagem adequada na reabilitação, como estímulo de outras vias motoras não acometidas pela depleção da dopamina, visando um melhor tratamento para as alterações motoras na DP.

**Palavras:** Doença de Parkinson; Dopamina; Marcha; Equilíbrio Postural.

## ABSTRACT

Gait and postural control deficiencies in Parkinson's disease (PD) due to the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra involve several specific motor aspects. Among them, gait velocity, stride and step length, increased in center of pressure (COP) displacement and freezing of gait (FOG) are changes that worsen as the disease progresses. However, there is little reported in the literature, and not specifically on the interference of dopaminergic loss in these alterations, according to the disease severity. The objective of study was to identify and compare the main changes in gait kinematics and postural control with dopaminergic loss in the striatum region, at different stages of PD. This is a cross-sectional study that evaluated 42 patients with PD at different motor stages, classified and divided into three groups by the Hoehn & Yahr (HY) scale - HY I = 12 individuals, HY II = 15 individuals, HY III = 15 individuals. Motor subsection of the Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III) was used to evaluate the general motor aspects, New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q) for FOG identification, gait kinematics made from a three-dimensional motion capture system (BTS SMART DX 400) and evaluation of postural control by force platform stabilometry (BTS P-6000). Quantification of dopamine index was performed by computed tomography (CT) scan through the  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 (SPECT-CT). All evaluations were done in the "off" state medication. There was a worsening of the dopamine transporter uptake ( $p < 0.033$ ), MDS-UPDRS-III ( $p < 0.001$ ), FOG ( $p < 0.001$ ), mean velocity ( $p < 0.005$ ), step length and stride length ( $p < 0.05$ ) and COP displacement ( $p < 0.035$ ). According to the results, it was verified that the greater depletion of dopamine in the region of the striatum, the greater the changes in gait and postural control presented by the subjects, according to the PD progress. We suggest a unification between efficient drug strategies with an adequate approach in rehabilitation, as a stimulus of other motor pathways not affected by the dopamine depletion, aiming at a better treatment for motor alterations in PD.

**KEYWORDS:** Parkinson's Disease; Dopamine; Gait; Postural Balance.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Marcação de DAT nos gânglios basais em um indivíduo saudável..... 35
- Figura 2 - Marcação de DAT nos gânglios basais de indivíduos com DP nos estágios de HY I (a), II (b), III (c) e IV (d)..... 36

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP	Doença de Parkinson
COP	Centro de Pressão
FM	Freezing da Marcha
AVD	Atividade de Vida Diária
QV	Qualidade de Vida
SNC	Sistema Nervoso Central
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
DAT	Transportador de Dopamina
GPm	Globo Pálido Medial
SNr	Substância Negra Parte Reticulada
DIN	Dinorfina
GPI	Globo Pálido Lateral
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MDS	Movement Disorder Society
HY	Hoehn e Yahr
IPDM	Instabilidade Postural e Dificuldade na Marcha
TD	Tremor Dominante
AMS	Área Motora Suplementar
MI	Membro Inferior
COM	Centro de Massa
MMII	Membros Inferiores
FOG-Q	Freezing of Gait Questionnaire
NFOG-Q	New Freezing of Gait Questionnaire
GPP	Gerador de Padrão de Passo
NMI	Neurônio Motor Inferior
GM	Gastrocnêmio

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO.....	13
2.1	DOENÇA DE PARKINSON.....	13
2.2	<i>FREEZING</i> DA MARCHA.....	20
2.3	MARCHA NORMAL E NA DOENÇA DE PARKINSON.....	24
2.4	EQUILÍBRIO NORMAL E NA DOENÇA DE PARKINSON.....	29
2.5	<i>SPECT (CT)</i> COM MARCAÇÃO DE <i>DAT</i> .....	33
3	JUSTIFICATIVA.....	37
4	OBJETIVOS.....	38
4.1	OBJETIVO GERAL.....	38
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	38
5	REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	39
6	ARTIGO.....	50
7	CONCLUSÃO GERAL.....	72
	ANEXOS.....	73
	ANEXO A - Parecer Comitê de Ética.....	73
	ANEXO B - <i>New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q)</i> .....	77
	ANEXO C - <i>Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> .....	80
	ANEXO D - Normas de submissão do periódico <i>Journal of Physiotherapy</i> .	92

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada por tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, os quais acarretam efeitos prejudiciais no equilíbrio e na mobilidade dos indivíduos (JANKOVIC, 2008). De um modo geral, ocorrem importantes alterações da marcha na DP, levando-se em consideração aspectos biomecânicos como alteração no centro de massa, redução da dissociação do tronco e quadril, diminuição da amplitude angular, redução do comprimento da passada com maior frequência de passos, baixa ativação muscular, déficit na velocidade com alto gasto energético, além do *Freezing* (“congelamento”) da Marcha (FM) (MONTEIRO et al, 2017). Todos esses fatores disfuncionais da marcha tendem a piorar ao longo do curso da doença levando ao comprometimento das atividades de vida diária (AVD's), aumentando o risco de quedas e declínio na qualidade de vida (QV), principalmente nos estágios mais avançados. Da mesma forma, o comprometimento do controle postural piora com a progressão da doença podendo também contribuir para quedas e lesões (BENATRU et al., 2008).

A progressão dos sintomas motores tem um padrão não linear ao longo do curso da doença. A progressão é mais rápida em pacientes nos estágios iniciais da DP (Hoehn e Yahr estágios 1-2.5) quando comparados aos indivíduos em estágios mais avançados (Hoehn e Yahr estágios 3-5) (XIA; MAO, 2012). Este padrão não linear pode ser explicado devido às medidas clínicas de deficiência atingirem um ponto de saturação nos estágios mais avançados, possivelmente por terem alcançado um pico de efeito na avaliação dos sintomas motores da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS- parte III) (FAHN e ELTON, 1987), bem como, por haver um declínio exponencial nas contagens de células dopaminérgicas nos gânglios da base associadas ao avanço da DP.

Conforme descrito acima, o *Freezing* da marcha pode estar presente e é considerado um distúrbio incapacitante dos indivíduos conforme a progressão da DP (DAGAN et al., 2017). Este fenômeno é definido como um episódio súbito e breve na produção de um avanço efetivo do passo ao iniciar a

caminhada, passar por espaços estreitos ou fazer um retorno durante a realização simultânea de tarefas duplas. Com a progressão da doença, o aumento dos episódios de FM e conseqüentemente as quedas diminuem drasticamente a QV dos pacientes relacionadas a esses sintomas (DE LIMA et al., 2017). O congelamento durante a caminhada envolve um ou ambos os processos de controle motor concomitantes: equilíbrio e locomoção. O equilíbrio controla o tônus postural (axial), dando estabilidade à postura ereta e permitindo que o movimento rítmico das pernas locomova o indivíduo através do meio. Os dois processos não são apenas parte do sistema motor, mas também se relacionam com o sistema aferente que fornece feedback para a manutenção do equilíbrio e para os centros geradores de padrões rítmicos de locomoção, cruciais para a função normal da marcha. Assim, rupturas em algumas áreas do sistema nervoso central (SNC) podem ser as responsáveis por episódios de FM (NUTT, 2011).

Um diagnóstico preciso da DP pode ser desafiador, permanecendo complexo para diferenciar a DP de outras síndromes parkinsonianas (UYAMA et al., 2017). Recentemente, técnicas de imagem molecular utilizando tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) têm sido amplamente empregadas na identificação do déficit de dopamina, avaliando a depleção de transportadores de dopamina (DAT) (BROOKS, 2010). O DAT é uma proteína localizada na membrana terminal da dopamina no estriado e a redução se correlaciona com a perda de neurônios dopaminérgicos neste local. O exame por DAT SPECT representa uma ferramenta valiosa para o diagnóstico diferencial da DP, progressão da doença e eficácia do tratamento farmacológico (KÄGI et al., 2010).

Segundo Dagan et al., foram ampliados os estudos de imagens que investigam as dificuldades dos movimentos na DP, porém não há estudos que comparem especificamente a perda dopaminérgica nos gânglios da base com as alterações de marcha e controle postural destes indivíduos. Embora algumas alterações posturais dinâmicas estejam presentes tanto na marcha quanto nas suas respostas compensatórias, ainda não está claro se estes fenômenos se relacionam entre si. Assim, tendo em vista a repercussão destas alterações na funcionalidade dos pacientes com DP, bem como a importância destas avaliações para o tratamento destes indivíduos, tornam-se necessários

estudos que avaliem às alterações de marcha, equilíbrio, perda dopaminérgica e FM na DP, visto que tal entendimento poderá nortear futuros planos para o tratamento da doença.

Portanto, o objetivo do estudo foi comparar as alterações da marcha e do controle postural de indivíduos com Doença de Parkinson em diferentes estágios motores com a perda dopaminérgica na região do corpo estriado.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA - CONTEXTUALIZAÇÃO

### 2.1 DOENÇA DE PARKINSON

Descrita inicialmente em 1817 pelo médico inglês James Parkinson, a Doença de Parkinson (DP) é uma desordem degenerativa progressiva do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por sintomas motores de bradicinesia (lentificação dos movimentos), rigidez (aumento do tônus simétrico, tanto na extensão quanto na flexão do membro), instabilidade postural e tremor (habitualmente em repouso, porém pode ser cinético ou postural) (COLLINS, 1998; CHAVES et al., 2009; SONG et al., 2014; MAHALE et al., 2015). O início da doença é insidioso, porém se acredita que o surgimento provenha de fatores ambientais e genéticos, habitualmente de maneira unilateral e os seus sinais permanecendo assimétricos por algum tempo (SOUZA et al., 2011).

A principal causa da DP ainda não foi determinada, porém agentes viróticos, genéticos e tóxicos são apontados como responsáveis em pequenos subgrupos de pacientes. A idade média de início é de 60 anos e a duração média da doença, desde o diagnóstico até morte, é de 15 anos, com uma taxa de mortalidade de 2 para 1, sendo os casos com início antes dos 40 anos denominados como DP de início precoce (BARBOSA e SALLEM, 2005). Em todo o mundo, é a doença degenerativa mais frequente após a doença de Alzheimer, tendo uma incidência de novos casos que varia de 8 a 18 para cada 100.000 indivíduos ao ano (MAHALE et al., 2015; YEH et al., 2016). São 17,4 casos em 100.000 pessoas por ano, entre 50 e 59 anos de idade, e 93,1 casos em 100.000 pessoas por ano, entre os 70 e 79 anos, com risco de desenvolvimento da doença em torno de 1,5% nesta faixa etária. Na população ocidental é maior a incidência em pessoas com mais de 70 anos de idade (LEES et al., 2009). No Brasil, a prevalência de casos tem sido estimada em 100 a 200 casos de DP por 100.000 habitantes, e aproximadamente 3300 por 100.000 em indivíduos acima de 65 anos (SANTOS et al., 2015).

A fisiopatologia da doença decorre da perda seletiva (lesões) de neurônios dopaminérgicos localizados na *pars compacta* da substância negra, contendo o corpo celular de neurônios dopaminérgicos, tendo uma

consequência dupla sobre os neurônios efetores do putâmen (CAMBIER et al., 2005). Em indivíduos saudáveis, primeiro a dopamina é considerada excitatória na *via direta* ao globo pálido medial (GPm) / substância negra parte reticular (SNr), por sua ação nos receptores D1 dos neurônios de projeção contendo GABA / substância P / dinorfina (DIN). Segundo, a dopamina também é considerada um inibidor dos neurônios putaminais por uma *via indireta*, contendo GABA / encefalina, que fazem projeção ao globo pálido lateral (GPL) atuando nos receptores D2. Na DP haveria uma diminuição da atividade na estimulação do putâmen sobre a via direta, e a perda da inibição dopaminérgica na origem da via indireta, acabando por excitar a alça até o GPL. A consequência destes dois fatores é acentuação demasiada na atividade inibitória de GPm / SNr sobre o tálamo (núcleos ventrolateral e ventroanterior) (COLLINS, 1998; CAMBIER et al., 2005). Quando aproximadamente 60 a 80% destas células que produzem a dopamina são lesadas, não produzindo esta de forma suficiente, inicia-se o aparecimento dos primeiros sintomas motores (ROWLAND e MERRIT, 2007). O efeito final da perda de dopamina no putâmen sobre ambas as vias causa o aumento da inibição das projeções talâmicas até o córtex motor (inibição das vias motoras corticais e do tronco cerebral), evidenciando-se a bradicinesia e a rigidez (CAMBIER et al., 2005; CHAVES et al., 2009), gerando alterações no início, na rapidez e no ajuste fino dos movimentos. O tremor independe relativamente destes elementos, no qual sua causa se deve às alterações localizadas a partir do núcleo talâmico ventral intermediário (COLLINS, 1998; JIANG et al., 2006).

Os sintomas motores de maneira individual ou de forma combinada podem causar alterações em diversas atividades do cotidiano. Em geral, os pacientes não apresentam todos os sinais motores cardinais característicos no seu diagnóstico. O tremor em repouso regular (4 a 5 ciclos/segundo) está presente nas extremidades e ocorre em aproximadamente 75% dos pacientes, sendo uma das manifestações mais características da DP (PONT-SUNYER et al., 2015). Ocorre de forma assimétrica e diminui ou desaparece com os movimentos voluntários, no qual é exagerado pela fadiga, esforços de concentração intelectual, emoções e desaparece durante o sono (CAMBIER et al., 2005). Afeta mais comumente os membros superiores, podendo também se desencadear nos membros inferiores, maxilar, lábios e língua. O tremor nas

mãos aumenta ao andar e pode ser um sinal precoce quando os demais sinais ainda não estão presentes (ROWLAND e MERRIT, 2007; CHAVES et al., 2009). Mais comumente, em 34-60% dos casos, este tremor retorna sempre que as mãos assumem uma nova postura (chamado “tremor reemergente”), afirmando-se que o tremor de descanso não necessariamente desaparece após um movimento voluntário, mas que em torno de 90% da sua amplitude seja reduzida (PONT-SUNYER et al., 2015).

A rigidez, também conhecida como hipertonia plástica, ocasiona um aumento do tônus muscular observada nos membros, tronco e pescoço, evidenciada principalmente através da mobilização passiva ao nível do punho e do cotovelo onde ocorre a resistência aumentada ao movimento passivo, denominada “cano de chumbo”, que é igual em todas as direções e pode se apresentar de forma subclínica nas fases iniciais da DP (COLLINS, 1998; BARBOSA e SALLEM, 2005). Manifesta-se geralmente por um “ceder” ruidoso durante o movimento, denominado “roda dentada”, que é causada pelo tremor subjacente mesmo na ausência de tremor visível. Essa rigidez do membro passivo aumenta enquanto o outro membro executa um movimento voluntário ativo (CAMBIER et al., 2005; ROWLAND e MERRIT, 2007). Outro aspecto relacionado é a exacerbação dos reflexos tônicos segmentares, que pode ser mais facilmente observado quando é realizada flexão dorsal do pé de forma passiva. Essa movimentação desencadeia uma contração prolongada dos músculos envolvidos levando à persistência dessa postura por algum tempo (BARBOSA e SALLEM, 2005).

O termo bradicinesia, também podendo ser usado acinesia e hipocinesia como seus sinônimos, é descrito pela lentidão e dificuldade em iniciar os movimentos, além da perda dos movimentos automáticos (ROWLAND e MERRIT, 2007; CHAVES et al., 2009). O paciente se torna, no curso da doença, um indivíduo imóvel, cuja expressão gestual se mostra reduzida, evidenciado ao nível da face por hipomimia com diminuição na frequência do piscar dos olhos (ROWLAND e MERRIT, 2007). A fala é frequentemente baixa (hipofonia), monótona, entrecortada por acelerações durante as quais se torna difícil a compreensão, ocorrendo com o avanço da doença a dificuldade em iniciar a fala, surgindo uma disartria monotômica balbuciante (COLLINS, 1998; CAMBIER et al., 2005; ROWLAND e MERRIT, 2007).

A presença da rigidez juntamente com a bradicinesia e o tremor, dificultam os movimentos complexos integradores ou repetidos (ROWLAND e MERRIT, 2007). É observado, por exemplo, uma alteração na escrita, em que uma frase se inicia com letras bem formadas e que se deterioram progressivamente para uma letra cada vez menor e de forma lenta (micrografia) (CAMBIER et al., 2005). Ações como fazer a barba, escovar os dentes, pentear o cabelo, abotoar-se, aplicar maquiagem, vestir-se ou tocar instrumentos musicais se tornam extremamente difíceis (COLLINS, 1998).

A predominância da hipertonía parkinsoniana dos músculos flexores num estágio mais avançado da DP acarreta uma atitude específica, iniciando-se comumente nos braços e se disseminando até envolver o tronco e o pescoço (postura simiesca). A instabilidade postural é decorrente da perda de reflexos de readaptação postural. Esse distúrbio não muito comum nas fases iniciais de evolução da DP, eventualmente se evidencia em mudanças bruscas de direção durante a marcha, posteriormente podendo se agravar e determinar quedas frequentes (BARBOSA e SALLEM, 2005). A marcha se deteriora, ocorrendo num único bloco, de forma lenta, com passadas menores e tendência a arrastar os pés, com dificuldade especial em virar-se e em subir escadas; a oscilação dos braços diminui e acaba por ser perdida. Podem ocorrer o “freezing” ou congelamento (bloqueio motor) da marcha, no qual o os pés parecem como “colados ao chão” e então subitamente “se desprendem”, possibilitando ao paciente andar de novo, e a festinação, onde o mesmo caminha com passos curtos cada vez mais rápidos, a fim de ajustar o seu centro de gravidade em relação ao tronco anteriorizado (COLLINS, 1998 e ROWLAND e MERRIT, 2007).

A progressão dos sintomas motores tem um padrão não linear ao longo do curso da doença, sendo mais rápida em pacientes na fase precoce da DP quando comparados aos que progridem com uma duração mais longa da doença. Em grande parte, isso se deve a uma maior perda dos neurônios pigmentados da substância negra que ocorrem na primeira década da doença (em torno de 45%), com progressão de 4,7% por cento de perda por década subsequente (XIA e MAO, 2012). Estes sintomas podem ser avaliados pela escala da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), criada em 1987 e utilizada para monitorar a progressão da doença e a eficácia do tratamento

medicamentoso, tornando-se a ferramenta de avaliação mais amplamente utilizada na DP, através da parte III – Exame Motor (14 itens) (XIA e MAO, 2012). Em 2008, foi publicada uma versão atualização da escala pelo Movement Disorder Society (MDS-UPDRS), com 18 itens para avaliação dos aspectos motores, onde o valor máximo indica maior comprometimento pela DP. Os pacientes são então classificados em um dos cinco estágios motores de Hoehn e Yahr (HY- Degree of Disability Scale), desenvolvida em 1967 para avaliar a severidade da doença, abrangendo essencialmente medidas globais de sinais e sintomas, classificando o indivíduo quanto ao seu nível de incapacidade (GOETZ et al., 2008).

Dois subtipos principais, classificados quanto aos sintomas motores na DP, são reconhecidos: a forma rígido-acinética, caracterizada pela presença de acinesia e/ou rigidez com “instabilidade postural e dificuldade na marcha” (IPDM); e a forma hiperkinética, onde está presente apenas o “tremor dominante” (TD) (XIA e MAO, 2012). Com base em sua resposta inicial para o tratamento através dos precursores da dopamina, acredita-se que os subtipos refletem padrões diferentes de desnervação, onde o subtipo IPDM estaria relacionado à uma desnervação do sistema colinérgico e o TD à desnervação dopaminérgica e serotoninérgica. Os pacientes são classificados em um dos subtipos através da proporção de tremor postural / instabilidade da marcha ou sintomas rígidos acinéticos, estabelecidos a partir da escala da UPDRS (JOHNSON et al., 2016). Os indivíduos que apresentam níveis semelhantes de tremor e instabilidade postural são classificados como “indeterminados ou mistos” (JANKOVIC e KAPADIA, 2001; JOHNSON et al., 2016).

Os pacientes que apresentam como forma inicial o subtipo IPDM decorrem para um pior curso da doença, quando associados a um início tardio (acima dos 60 anos) e esporádico dos sintomas motores como bradicinesia e rigidez, e não motores como depressão, demência e anosmia, predizendo um aumento de 20% na mortalidade, quando comparados aos indivíduos do subtipo TD. Já estes, cursam para um melhor prognóstico da DP, com início precoce (entre 20 e 40 anos) dos sintomas, podendo ter causas genéticas, progressão mais lenta, tremor essencial e benigno, apresentando boa responsividade à medicação levodopa (convertida em dopamina no sistema

nervoso central) (JANKOVIC e KAPADIA, 2001; LO et al., 2009; DIEM-ZANGERL et al., 2009; DUARTE et al., 2013; PINTER et al., 2015).

Pacientes com DP podem apresentar sintomas não motores como alterações cognitivas, psiquiátricas e autonômicas. As alterações cognitivas em fases iniciais da doença quando presentes geralmente são discretas (distúrbios visuoespaciais) e sem repercussão significativa sobre o desempenho cognitivo. Entretanto, nas fases adiantadas da evolução da doença essas alterações podem se instalar de forma mais grave, então configurando um quadro demencial - cerca de 15 a 20% dos casos (BARBOSA e SALLEM, 2005).

Muitos destes sintomas interferem diretamente na funcionalidade dos pacientes e também são descritos na literatura como possíveis preditores da DP, além de estarem associados ao grau de severidade e da progressão da doença. Aproximadamente 50% dos indivíduos reportam sintomas de fadiga, sendo este descrito como um dos sintomas não motores mais incapacitantes, observando-se piora com a progressão da doença (DOGAN et al., 2015; ELBERS et al., 2016). Sua fisiopatologia ainda não é bem conhecida, mas parece estar relacionada com a redução da dopamina nas atividades locomotoras dos indivíduos. A fadiga combinada com piora do estado funcional demonstra ser um contribuinte para o declínio na qualidade de vida, afetando todos os aspectos da vida diária, incluindo trabalho, lazer e atividades sociais (ELBERS et al., 2016).

Cerca de 60-98% dos pacientes se queixam de alguma dificuldade associada ao sono, com relatos de dificuldade ao adormecerem, despertar frequente durante a noite, pesadelos, insônia, agitação no sono e sonolência diurna (NEIKRUG e ANCOLI-ISRAEL, 2012; BREEN et al., 2014; MAHALE et al., 2015). Esses distúrbios ocorrem principalmente devido a mudanças neuroquímicas e neurodegenerativas nos centros de regulação do sono central, tais como o cérebro anterior, tálamo e neurônios dopaminérgicos no mesencéfalo (MAHALE et al., 2015). Além dos prejuízos causados também na qualidade de vida (MAHALE et al., 2015; FERESHTEHNEJAD et al., 2015), estes sintomas podem estar interligados com o início precoce e uma maior progressão da doença observados em casos de apnéias obstrutivas do sono, no qual seus mecanismos de hipóxia e de processo inflamatório se

correlacionam positivamente com a maioria das doenças neurodegenerativas, incluindo a DP (CHEN et al., 2015, YEH et al., 2016).

A depressão é um sintoma comum na DP, onde mais de um terço dos indivíduos sofrem com algum tipo de transtorno depressivo (GUSTAFSSON et al., 2015; JULIEN et al., 2016). Além disso, está associada com maior declínio físico e cognitivo, aumento no risco de demência e na taxa de mortalidade (LANDAU et al., 2016). As evidências apontam para uma associação entre fatores psicológicos e sociais com a presença e a gravidade da depressão na DP (JULIEN et al., 2016), bem como com um alto impacto na piora da qualidade de vida (SONG et al., 2014; FERESHTEHNEJAD et al., 2015; GUSTAFSSON et al., 2015;). Apesar de sua grande importância clínica, a depressão ainda permanece como um problema de difícil diagnóstico, talvez pela pouca atenção dada a ela durante a avaliação clínica (TUMAS et al., 2008), além de não se ter uma definição se esta afecção está relacionada ao desequilíbrio de neurotransmissores presentes na DP ou também associada à perda funcional decorrente da progressão da patologia (CAMARGOS et al., 2004).

Dados prospectivos indicam que a demência tem uma prevalência entre 24 a 50% dos indivíduos, sendo um dos sintomas mais devastadores, causando um severo declínio na qualidade de vida também dos familiares e/ou cuidadores, sendo um forte fator de risco para institucionalização (ANANG et al., 2014). A demência associada à DP se instala nas fases mais avançadas da doença e na ocasião do diagnóstico pode ser de grau leve a moderado (EMRE, 2003). Clinicamente é caracterizada por um declínio cognitivo lento e progressivo, que envolve inicialmente as funções executivas e visuo-espaciais. Posteriormente a memória é afetada (com relativa preservação da memória de reconhecimento), bem como a linguagem (PILLON et al., 2001). Alterações do humor e de comportamento também são frequentes em indivíduos com demência, tais como depressão, apatia, ansiedade, alucinações visuais e sonolência diurna excessiva (AARSLAND et al., 2001).

## 2.2 FREEZING DA MARCHA

O *Freezing* (“congelamento”) da Marcha (FM) é descrito como uma incapacidade transitória do paciente com DP na execução de movimentos ativos. É uma sensação em que os pés parecem colados ao chão, podendo ocorrer durante as tentativas de iniciar o caminhar (hesitação de início), de fazer uma curva ou virar-se (hesitação de destino) e também quando há um receio quanto às barreiras percebidas ou atividades com restrição temporal, como passar através de lugares estreitos, porta de elevador e atravessar ruas com trânsito intenso (congelamento transitório súbito) (ROWLAND e MERRITT, 2007; NIEUWBOER et al., 2009). Essa condição devastadora, presente em aproximadamente 20 à 80% dos pacientes, conforme o avanço da doença (PETERSON et al., 2012; VERCRUYSSSE et al., 2012), é amplamente relacionada a quedas, redução da mobilidade e da QV (HUH et al., 2016).

Diversos fatores, incluindo a severidade da doença, disfunção cognitiva, déficits de atenção, o estado emocional e a instabilidade postural estão associados, refletindo seu complexo e indefinido mecanismo fisiopatológico. Algumas hipóteses são descritas sobre os mecanismos em potencial por trás dos seus sintomas, dentre elas a presença de déficits no processamento sensorial (HUH et al., 2016). Durante o processo de locomoção normal, os sinais recebidos dos sistemas visual, vestibular e somatossensorial são integrados via redes neurais centrais e fornecem informações em tempo real que são utilizados como referências para os processos locomotores cognitivo, emocional e automático. Por consequência, a incapacidade de integrar esses *inputs* sensoriais posturais pode contribuir para a geração do FM, podendo ser provocado em situações de conflito sensorial em que o equilíbrio do indivíduo é desafiado. Está provavelmente relacionada a estas alterações a dificuldade em executar simultaneamente dois atos motores (HUH et al., 2016 e SCHLENSTEDT et al., 2016). Ocorre com maior frequência e severidade quando os pacientes estão no estado *off* da medicação (HUH et al., 2016) e além disso, com base na responsividade dopaminérgica, é possível identificar o FM que aparece no estado *off* e desaparece no estado *on* (resposta ao tratamento), quando está indiferentemente presente no estado *off* e *on* (tratamento não-responsivo à droga) e no qual está presente durante o estado

on e ausente no estado *off* (droga induz o FM), esta a forma mais rara (FACTOR et al., 2014; AMBONI et al., 2015).

Os ajustes posturais antecipatórios são cruciais para o início da marcha antes do movimento voluntário, nos quais são mediados pela área motora suplementar (AMS) (FLING et al., 2014). A deficiência na inibição ou no bloqueio de uma resposta do passo até que a preparação postural esteja completa pode ser responsável pela "hesitação inicial" no FM. A disfunção progressiva de circuitos envolvendo a AMS tem sido previamente implicada na iniciação de passos, associada a estágios mais avançados da DP. Em particular, a inibição da AMS através da estimulação magnética transcraniana repetitiva alterou o tempo dos ajustes posturais antecipatórios, sendo este efeito aumentado quanto maior a severidade da doença. Estes dados indicam que o FM na hesitação inicial da marcha pode estar relacionado com a disfunção da iniciação do passo, ligados com as mudanças nos ajustes e na transferência de peso postural (BRAAK et al., 2002; FLING et al., 2014). Distúrbios como a redução no tamanho do passo e a alteração no tempo da marcha são contribuintes para os seus mecanismos subjacentes. Quando os pés param subitamente de se mover para diante existe uma forte propensão à queda, pois a parte superior do corpo continua em movimento devido à incapacidade do paciente recuperar a postura ereta (ROWLAND e MERRITT, 2007; MATAR et al., 2014).

Existem evidências nas quais os indivíduos que desencadeiam episódios de FM têm maior assimetria durante a marcha em linha reta e que isto independe do lado dominante da doença (PLOTNIK et al., 2005). Este déficit pode se tornar exagerado durante uma tarefa assimétrica como o girar ou fazer uma curva (BHATT et al., 2012). Entre 35 a 45% de todos os passos da caminhada durante as atividades de vida diária são realizados durante movimentos de curva/rotação (GLAISTER, 2007). Em indivíduos saudáveis, este movimento é caracterizado por uma diminuição no comprimento do passo, uma prolongada fase de apoio do membro inferior (MI) interno ao giro e um aumento na velocidade de balanço do membro contralateral. A curva é iniciada pela rotação da cabeça, seguida pelo tronco, pelve e pés, que se movem em direção ao lado interno e o centro de massa (COM) desviando internamente para o retorno, em um padrão que se torna mais exagerado conforme o

aumento da velocidade. Com o avançar da idade, estas rotações são realizadas mais lentamente e o COM apresenta menor orientação na linha média (THIGPEN et al., 2000; ORENDURFF et al., 2006). Na DP, o giro já está comprometido nos seus estágios iniciais independentemente do FM, no qual há um aumento do arco (raio) de rotação, com maior tempo e passos necessários para se completar o movimento. Além desses comprometimentos espaço-temporais, o início da orientação da cabeça é tardio, induzindo um aumento no acoplamento do movimento desta com o tronco (giro em bloco) (CRENNA et al., 2007; STACK e ASHBURN, 2008; SPILDOOREN et al., 2013).

Foi demonstrado recentemente que durante a marcha assimétrica em esteira realizada com diferente descarga de peso nos membros inferiores (MMII), os indivíduos com FM mostraram uma adaptação reduzida nos parâmetros do passo, resultando uma elucidação dos episódios. Assim, a demanda crescente de coordenação bilateral pode explicar em parte o desencadeamento deste episódio durante os movimentos de giro (BENGEVOORD et al., 2016). Outra hipótese é que a ocorrência durante a rotação em bloco ocasiona ausência de desvio medial do COM, associada a um déficit no deslocamento de peso para o MI interno ao giro, afetando a fase de balanço do MI do lado externo. Esta é a razão na qual os terapeutas incentivam a descarga de peso exagerada para os MMII, a fim de se evitar ou prevenir os episódios (MORRIS et al., 2008; NANTEL et al., 2011; SPILDOOREN et al., 2012; SCHONEBURG et al., 2013).

Outra forma comum de desencadeamento dos episódios é através do caminhar por espaços estreitos. Em cenários experimentais, estes são precedidos por uma redução drástica na velocidade da marcha e um aumento na variabilidade dos passos enquanto os indivíduos se aproximam de lugares estreitos (SILVEIRA et al., 2015). Estudos de julgamento perceptivo sugerem que pacientes com FM são capazes de avaliar se seu corpo pode se encaixar através de aberturas estreitas, assim como demais indivíduos saudáveis, porém com maior índice de erros quanto à estimativa de distância associados a déficits visuoespaciais (COWIE et al., 2010; COHEN et al., 2011; MARTENS et al., 2014).

Estudos mostraram que em indivíduos saudáveis uma transição gradual de um campo visual amplo à um campo estreito resultou em uma mudança da

ativação da área pré-motora occipito-parietal e lateral para áreas medianas pré-frontais, incluindo a área motora (pré) suplementar (BARTELS et al., 2008; VAN DER HOORN et al., 2010). Concluíram assim, que esta transição diminui o feedback visual necessário para gerar externamente uma percepção do movimento para a frente e, portanto, a ativação das áreas relacionadas com o movimento gerado internamente se torna necessária para sustentar a ação pretendida. Entretanto, indivíduos com DP e principalmente os que experimentam o FM, não mostraram a ativação occipito-parietal quando um amplo campo visual estava disponível, nem ativaram áreas medianas pré-frontal durante a transição gradual para um campo visual estreito. Assim, esses episódios em espaços estreitos podem estar associados a uma capacidade prejudicada de gerar movimento internamente. Estes estudos sugeririam que a movimentação em direção a um espaço ou entrada em um estreitamento requer uma maior orientação interna e, portanto, uma mudança na ponderação do feedback sensorial da visão para outras fontes sensoriais, como a propriocepção (SNIJDERS et al., 2011; VAN DER HOORN et al., 2014).

Para se verificar tanto a presença quanto a severidade do *freezing* da marcha são utilizados comumente alguns questionários validados. A UPDRS identifica a presença ou não, bem como a severidade do FM em indivíduos com DP, através do item 14 (*Freezing when Walking*), parte II (*Activities of Daily Living*), com pontuação de 0-4 (0 = None; 1 = Rare freezing when walking; may have start hesitation; 2 = Occasional freezing when walking; 3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing; 4 = Frequent falls from freezing) (MARTENS et al., 2014; TERAMOTO et al., 2014; FORSAA et al., 2015).

O *Freezing of Gait Questionnaire* (FOG-Q), desenvolvido no ano 2000 (Giladi, 2000), é uma escala de seis itens, consistindo de quatro que avaliam a severidade e dois as dificuldades na marcha em geral. A presença ou não é avaliada especificamente pelo item 3 do questionário, podendo haver a demonstração do *freezing* pelo interlocutor ao paciente (YOUN et al., 2015; BRUGGER et al., 2015; AMBONI et al., 2015).

As limitações descritas sobre os questionários da UPDRS e FOG-Q, no qual a inclusão de itens de marcha em geral, a falta de uma melhor descrição dos tipos de ocorrência e duração, e a carência de uma melhor demonstração para entendimento pelo paciente sobre a detecção do sintoma e padronização

da gravidade, acabam reduzindo a especificidade destes instrumentos de avaliação (NIEUWBOER et al., 2009). De acordo com a *European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease*, recomenda-se a utilização do *New Freezing of Gait Questionnaire* (NFOG-Q), classificado como padrão ouro para detecção do FM (KEUS et al., 2014). Este foi desenvolvido em grande parte com base na versão anterior (FOG-Q), no qual um item inicial (parte I) foi adicionado para permitir a detecção ou a exclusão dos pacientes que não apresentam sintomas. Além disso, são abordados questionamentos sobre a gravidade, frequência e duração do freezing (parte II), e o impacto deste nas atividades de vida diária (parte III). Um breve vídeo foi anexado a fim de esclarecer os diferentes tipos e durações dos episódios (NIEUWBOER et al., 2009; WEISS et al., 2015). Estudos recentes investigando as associações do FM com sintomas motores e não motores têm se utilizado deste instrumento de avaliação tanto para determinar a presença dos episódios quanto a sua severidade (DE FERRARI et al., 2015; WEISS et al., 2015; VERCRUYSSSE et al., 2015; BENGEOVOORD et al., 2016; HUH et al., 2016).

### 2.3 MARCHA NORMAL E NA DOENÇA DE PARKINSON

O ato de caminhar (deambular) supre uma necessidade básica do indivíduo de se mover de um lugar para outro, sendo uma das atividades mais comuns que as pessoas realizam no seu dia a dia, no qual é executado de maneira eficiente e seguro, a fim de minimizar a fadiga e evitar quedas e lesões associadas (NEUMANN, 2006). A marcha utiliza uma sequência de repetidos movimentos dos membros inferiores que alternadamente se flexionam e estendem, para mover o corpo à frente enquanto, simultaneamente, mantém a postura estável (Perry, 2005; Lundy-Ekman, 2011). Um padrão de marcha normal é o produto final de um sistema musculoesquelético saudável, a qual requer interações complexas entre as grandes articulações do corpo juntamente com outros sistemas do indivíduo. Anos de prática proporcionam a uma pessoa saudável o controle necessário para andar enquanto realiza uma dupla tarefa como conversar, olhar em várias direções, e até mesmo contornar obstáculos e outras forças desestabilizadoras com o mínimo de esforço (NEUMANN, 2006; CALDERÓN et al., 2016). Para que a marcha ocorra de

forma eficaz e econômica em termos energéticos, distintos sistemas como o nervoso, o osteomuscular, visual, somatossensorial, vestibular e cognitivo, entre outros, devem se intercomunicar corretamente (YAVUZUVER, 2008). No início da vida, a criança precisa de diversos meses para aprender como ficar de pé e andar, sendo que somente por volta dos sete anos é que se completam todos os refinamentos de um padrão de marcha maduro. Contudo, tem se descrito que durante o envelhecimento normal, ocorre uma perda progressiva da funcionalidade dos sistemas que contribuem para o controle postural (NEUMANN, 2006), assim como mudanças a nível musculoesquelético que afetam sua função (GOLDSPINK, 2011; PEREIRA et al., 2013), estas já reconhecidas como preditor significativo de quedas nesta população (MARTINIKORENA et al., 2016).

A caminhada é o resultado de uma série cíclica de movimentos, iniciando-se assim que o pé entra em contato com o solo, realizado com apoio inicial do calcanhar (0%) – Período de Apoio. Este é subdividido em três intervalos, de acordo com a sequência de contato entre o solo e os dois pés. Tanto o início como o fim do apoio do mesmo pé (100%) envolve um período de contato bilateral do pé com o solo (duplo apoio), enquanto a porção média do apoio apresenta um pé em contato.

O *duplo apoio inicial* marca o começo do ciclo de marcha, onde ambos os pés estão no solo depois do contato inicial. O *apoio simples* inicia quando o pé oposto é elevado para o balanço, onde o peso total do corpo permanece na extremidade apoiada. Já o *duplo apoio terminal*, ocorre no contato do pé que estava em fase de balanço ao solo, continuando até que o outro membro seja elevado para o balanço, concluindo assim a fase do apoio. A distribuição normal dos períodos de contato com o solo é 60% para o apoio e 40 % para o balanço. A duração das fases de apoio é 10% para cada intervalo de duplo apoio e 40% para o apoio simples, lembrando que este último equivale à fase de balanço do outro membro, já que eles ocorrem ao mesmo tempo (PERRY, 2005; NEUMANN, 2006).

Uma *passada* (sinônimo de um ciclo de marcha) é a sequência de eventos que ocorrem entre os contatos sucessivos do calcanhar do mesmo pé. Em comparação, um *passo* é a sequência de eventos que ocorrem nos contatos sucessivos do calcanhar dos pés opostos, por exemplo, entre os

contatos do calcanhar direito e esquerdo. Portanto um ciclo de marcha se constitui de dois passos – um passo esquerdo e um passo direito.

O *comprimento da passada* é a distância entre dois contatos sucessivos do calcanhar do mesmo pé, sendo o *comprimento do passo*, a distância entre os contatos sucessivos de dois pés diferentes, este importante na avaliação da simetria da marcha entre os membros inferiores. A *largura do passo* se dá pela distância lateral entre os centros dos calcanhares nos contatos consecutivos dos dois pés ao solo e normalmente varia de 7 a 9 cm. O *ângulo do pé*, grau de “divergência”, é o ângulo entre a linha de progressão do corpo e o eixo longo do pé, no qual aproximadamente 7 graus são considerados normais.

O termo de descrição temporal mais básico da marcha é a *cadência*, quantidade de passos por minutos, que também é chamada de *velocidade do passo*. Em adultos, a cadência espontânea ou livre oscila de 100 a 120 passos por minuto. O *tempo da passada* (tempo para um ciclo completo da marcha) e o tempo do passo (tempo para complementação de um passo direito ou esquerdo) podem ser derivados ou atribuídos de acordo com a cadência. A duração precisa desses intervalos do ciclo da marcha varia de acordo com a velocidade da marcha de cada indivíduo. Entre adultos normais, um ciclo de marcha leva um pouco mais de um segundo e percorre aproximadamente 1,44 metros, o que representa uma velocidade de 1,37 metros/segundos (PERRY, 2005; NEUMANN, 2006).

Para que todo esse processo de marcha ocorra, circuitos na medula espinal lombar dispõem de um processamento neural que produz os movimentos de passos dos MMII. Os circuitos neurais que controlam os movimentos do quadril e do joelho são chamados geradores de padrão de passos (GPPs). Os GPPs são redes adaptáveis de interneurônios espinais que ativam neurônios motores inferiores (NMIs) para produzir flexão e extensão alternadas dos quadris e dos joelhos. Cada MI possui um GPP (YANG et al., 2005) e os ciclos deles são coordenados por sinais transmitidos na comissura anterior da medula espinal, de modo que quando uma perna se flexiona, a outra se estende (BUTT et al., 2002). Além de gerar ciclos repetitivos, os GPPs recebem e interpretam a propriocepção, e predizem as sequências apropriadas de ações durante todo o ciclo do passo (EDGERTON et al., 2004).

Entretanto, a flexão / extensão alternantes provocadas pela atividade do GPP não é o único mecanismo responsável pela marcha. Controle postural, controle cortical da dorsiflexão e informação aferente também são essenciais à locomoção humana. Estimulação aferente ajusta a sincronia, facilita a transição da fase de apoio para a de balanço da marcha e reforça a ativação muscular (CAPADAY et al., 1999; CATTART, 2004).

Durante a marcha, o centro de massa do corpo desloca-se linearmente como resultado da ação cumulativa da rotação angular das articulações dos membros inferiores. A pelve em um nível de marcha normal, roda alternadamente para a direita e para a esquerda relativamente à linha de progressão. A magnitude desta rotação é de aproximadamente 8° (4° na fase de balanço e 4° na fase de apoio) (LEVANGIE e NORRIN, 2011). Dado que a cintura pélvica é uma estrutura rígida, esta rotação ocorre alternadamente em cada lado, passando de uma rotação interna relativa para uma rotação externa, durante a fase de apoio unipodálico. A inclinação da pelve durante a caminhada é gerada pela soma das forças ativas e passivas produzidas pela cápsula da articulação do quadril. Em situações patológicas, as pessoas com contraturas acentuadas do quadril apresentam uma inclinação anterior exagerada da pelve na segunda metade da fase de balanço. A tensão passiva maior nas estruturas encurtadas anteriores do quadril cria uma tendência de inclinação anterior potente associada com aumento na lordose lombar (PERRY, 2005; NEUMANN, 2006).

Em uma velocidade de caminhada típica, o quadril é fletido aproximadamente 30°, no contato do calcanhar e à medida que o corpo se move à frente sobre o pé fixo, o quadril se estende até um máximo de 10°, alcançada antes dos dedos saírem do solo. A flexão do quadril é iniciada no decorrer da fase de pré-balanço, estando em 0° de flexão/extensão durante a saída dos dedos do solo (60% da marcha). Nesta fase, o quadril flete a fim de levar o membro inferior à frente para a colocação seguinte do pé. Como para todas as articulações dos membros inferiores, a magnitude do movimento do quadril é proporcional à velocidade da marcha. Em indivíduos com mobilidade limitada do quadril, a extensão natural é alcançada por intermédio de uma inclinação anterior da pelve e um aumento associado na lordose lombar. Inversamente, uma inclinação posterior da pelve acompanhada por um

achatamento da parte lombar da coluna vertebral proporciona evidente flexão do quadril. Estes estresses por fim poderiam irritar as estruturas nessa região, resultando em lombalgia (PERRY, 2005; NEUMANN, 2006).

A flexão do joelho na fase de apoio unipodálico é uma característica da marcha na passagem do peso do corpo sobre a extremidade, enquanto o joelho está fletido. No contato do calcanhar, o joelho é fletido aproximadamente 5° e continua num adicional de 10 a 15°, durante os 15% iniciais do ciclo da marcha. Após, estende-se até quase a extensão total próximo da saída do calcanhar do solo (40% do ciclo da marcha). Neste ponto o joelho começa a fletir, alcançando aproximadamente 35° de flexão até a saída dos dedos do solo (60% da marcha). A flexão máxima de aproximadamente 60° é assumida por volta do início da fase de balanço médio (73% da marcha), em preparação novamente para o contato do calcanhar ao solo. Uma ausência de flexão suficiente do joelho durante a fase de oscilação da marcha interfere na saída dos dedos do solo à medida que o pé se move para frente. Já uma limitação da extensão do joelho por uma contratura em flexão, por exemplo, resulta em uma perna funcionalmente menor, afetando a cinemática das fases da estação e da oscilação da perna (PERRY, 2005; NEUMANN, 2006).

No tornozelo, o contato do calcanhar ocorre com a articulação talocrural em uma leve posição de flexão plantar (entre 0° e 5°). Logo após o contato do calcanhar (primeiros 8% do ciclo da marcha), o pé está posicionado achatado no solo pelo movimento de flexão plantar controlado excentricamente pelos músculos dorsiflexores do tornozelo. Em seguida ocorrem até 10° de dorsiflexão no tornozelo, à medida que a tíbia se move para frente sobre o pé apoiado (8% a 45% da marcha). Após o calcanhar sair do solo (40% da marcha), o tornozelo começa a realizar a flexão plantar, alcançando um máximo de 15° a 20°, imediatamente após os dedos também deixarem o solo. Durante a fase de balanço, o tornozelo sofre nova dorsiflexão até uma posição neutra, para permitir que os dedos deixem novamente o solo. A limitação da flexão plantar do tornozelo pode resultar em uma diminuição no empuxo, possivelmente levando a um comprimento menor do passo e, inversamente, a ausência de mobilidade de dorsiflexão adequada durante a fase de apoio, pode produzir uma saída prematura do calcanhar do solo (PERRY, 2005; NEUMANN, 2006).

Na marcha Parkinsoniana existem algumas alterações dos padrões de atividade muscular, caracterizadas principalmente por uma baixa ativação dos músculos gastrocnêmio (GM) e sóleo, na qual são músculos responsáveis (do ponto de vista funcional) pela propulsão horizontal do corpo na fase final do apoio. Estas baixas alterações, principalmente do GM, podem estar diretamente associadas a uma diminuição de forças de reação ao solo anteroposterior, ocasionando uma menor velocidade da marcha destes indivíduos. Outros déficits são observados, como aumento do tempo de duplo apoio dos pés, maior frequência de passos/passadas com diminuição no comprimento da passada e déficit na regulação dos parâmetros espaço-temporais (ALBANI et al., 2003; MONTEIRO et al., 2017).

Pacientes com *Freezing* da marcha têm uma baixa ativação do GM de forma mais acentuada durante a caminhada, denotando uma perda de adaptação com a variação da velocidade de locomoção. Esse efeito do congelamento acaba implicando muito mais na ativação relacionado ao padrão temporal do que propriamente na magnitude desta (MONTEIRO et al., 2017), uma vez que a velocidade lenta da marcha pode estar relacionada a um volume específico menor de regiões motoras no córtex pré-frontal e nos gânglios da base (KATAOKA et al., 2018).

## 2.4 EQUILÍBRIO NORMAL E NA DOENÇA DE PARKINSON

O equilíbrio é a capacidade de manter a posição do corpo sobre sua base de apoio, seja essa estacionária ou móvel. É um processo complexo que depende da integração da visão, da sensação vestibular e periférica, dos comandos centrais e respostas neuromusculares e, particularmente, da força muscular e do tempo de reação. Um declínio da função relacionado à idade pode ser demonstrado em todas as partes desses sistemas tendo como resultado o fato de que um terço da população acima de 65 anos sofre quedas a cada ano (SPIRDUSO, 2005; SILVA et al., 2008). Para obter um melhor equilíbrio, um indivíduo procura manter o seu centro de massa corporal dentro dos seus limites de estabilidade, sendo determinada pela habilidade em controlar a postura sem alterar a base de suporte (SILVA et al., 2008).

O controle da oscilação postural durante uma posição imóvel é chamado *equilíbrio estático*, sendo definido como a manutenção de uma postura particular do corpo com um mínimo de oscilação. Mesmo quando as pessoas ficam paradas em pé, o corpo oscila sobre sua base de apoio e essa oscilação postural é determinada medindo-se a localização e a quantidade de mudança que ocorre na posição do vetor de força vertical total projetado em um plano horizontal. Essa mensuração determina onde está localizado o centro médio de pressão, ou o centro de força, e quanta variabilidade dessa localização ocorre (SPIRDUSO, 2005; SILVEIRA et al., 2006). Quando as pessoas mais idosas ficam paradas, a amplitude e a frequência da oscilação postural são maiores do que nos indivíduos mais jovens e menores quando comparados às mulheres. Esta se torna mais exagerada se os olhos estiverem fechados ou se a situação exigir um equilíbrio incomum em todas as idades, porém especialmente nos idosos. De uma forma geral, o conhecimento da magnitude da oscilação postural nos indivíduos é de extrema importância a fim de se prevenir os fatores de possíveis riscos para quedas (SPIRDUSO, 2005).

O uso pertinente de informações internas e externas para reagir às perturbações de estabilidade e ativar os músculos para trabalharem em coordenação de modo a prevenir mudanças no equilíbrio, é denominado *equilíbrio dinâmico* (SPIRDUSO, 2005). A manutenção da postura durante o desempenho de uma habilidade motora que tenda a perturbar a orientação do corpo, como alcançar objetos, apertar o botão do elevador ou abrir portas exige dos sujeitos uma inclinação para frente, para os lados ou para trás, desafiando seu equilíbrio. Durante estas atividades as pessoas têm de manter o controle do centro de gravidade do corpo enquanto o movem sobre a base de apoio, uma situação que ocorre quando movimentos na parte superior do corpo desviam o centro de gravidade ou quando a posição do corpo muda de localização para outra, como na locomoção (SPIRDUSO, 2005; SILVEIRA et al., 2006).

Na maioria das vezes, pensamos em equilíbrio somente em ocasiões especiais, como manter-se em postura unipodal, caminhar sobre uma superfície estreita ou piso molhado. Embora essas tarefas exijam equilíbrio, os mecanismos envolvidos no controle postural são requeridos em atividades simples, como caminhar, levantar-se, mudar de direção e subir escadas,

situações presentes no cotidiano (RAMOS, 2003). Entretanto existem sistemas sensoriais (visual, somatossensorial e vestibular) os quais permitem que as pessoas se equilibrem através de informações ao SNC, sobre a posição do nosso corpo em relação ao meio. O *sistema visual* informa dados sobre a posição e o movimento de partes do corpo em relação aos objetos circundantes do ambiente físico, incluindo objetos ou pessoas que estão em movimento. Envia informações sobre um ambiente tridimensional dinâmico, envolvendo a percepção do autodeslocamento, sobre onde o corpo está no espaço, a que velocidade está se movendo e quais obstáculos provavelmente encontrará (SPIRDUSO, 2005; PERRACINI et al., 2009).

O *sistema somatossensorial* fornece, pelos receptores táteis (aferência (*input*) cutânea) e de pressão, articulares, tendíneos e musculares, informações ao SNC em relação ao movimento do corpo no que se refere à superfície de suporte e ao movimento e posição dos segmentos corporais entre si. Vários tipos de reflexos são disparados pela aferência somatossensorial, como os *reflexos espinhais*, por exemplo, o do tendão patelar (reflexo de abalo do joelho), que são ativados quando a informação da atividade muscular é enviada aos neurônios motores da medula espinhal, que então responde contraindo os músculos apropriados para neutralizar pequenos desvios no equilíbrio. Estes reflexos são extremamente rápidos e podem iniciar ajustes posturais sem comandos do cérebro (SPIRDUSO, 2005; PERRACINI et al., 2009).

Já o *sistema vestibular* (ouvido interno) provê ao SNC dados sobre a posição e os movimentos cefálicos, em relação às forças da gravidade e da inércia, por meio das medidas de velocidade angular e aceleração linear da cabeça, direcionadas ao eixo gravitacional, para controlar a oscilação postural e o equilíbrio dinâmico. É por meio dos canais semicirculares e órgãos otolíticos que são detectados os movimentos rotacionais e a aceleração linear da cabeça, respectivamente. O estímulo vestibular é utilizado para produzir movimentos oculares compensatórios e respostas posturais aos movimentos cefálicos. Como os olhos podem se mexer enquanto a cabeça está estacionária e a cabeça pode se movimentar enquanto os olhos permanecem fixos em um alvo, o papel do sistema vestibular é crucial, pois fornece informações que são independentes de dicas visuais (SPIRDUSO, 2005; PERRACINI et al., 2009).

Além dos principais sistemas que fornecem informações e ações corretivas relativas à postura e à estabilidade do corpo, os subcomponentes motores e psicocognitivos têm uma ação importante para a manutenção do equilíbrio. A perda de força muscular nos membros inferiores pode não contribuir para o aumento da oscilação postural observada nas pessoas mais idosas, pois a quantidade de atividade muscular do membro inferior que ocorre durante a posição estática é muito limitada. Contudo, a força do membro inferior é um fator importante no teste de equilíbrio estático e certamente é importante para manter o equilíbrio dinâmico, caminhar e prevenir quedas. A diminuição da força dos músculos ao redor da articulação do tornozelo e do joelho tem sido relatada como preditora de quedas e de diminuição no equilíbrio, observando-se que nas pessoas que caem a força dos dorsiflexores do tornozelo era 7,5 vezes menor do que a força de um grupo de indivíduos sem quedas (controle). Igualmente, a perda força dos músculos que sustentam os joelhos foi associada a uma maior incidência de quedas. A diminuição da amplitude de movimento passiva, principalmente dos tornozelos, crescente com o avançar da idade está associada com redução em testes de alcance, bem como no desempenho e equilíbrio durante a marcha (SPIRDUSO, 2005; PERRACINI et al., 2009).

Com o avançar da idade, os indivíduos apresentam falta de confiança em sua mobilidade e medo de cair, contribuindo para um “endurecimento” do corpo, uma contração desnecessária dos músculos e uma postura flexionada, o que produz um padrão diferente dos ajustes realizados pelas pessoas mais jovens. Em idosos com déficits de equilíbrio ou com histórico de quedas, o prejuízo do controle postural quando associado ao aumento da demanda é maior, observando-se em tarefas com diminuição da base de suporte e adição de tarefa cognitiva, que há uma redução da oscilação corporal devido ao aumento da co-contração de agonistas e antagonistas, estabilizando a articulação do tornozelo (redução da amplitude) (SPIRDUSO, 2005; PERRACINI et al., 2009).

Os pacientes com DP apresentam distúrbios de equilíbrio, conferindo uma íntima relação com os episódios de queda nesta população, sendo caracterizado pelo comprometimento do controle postural que piora com a progressão da doença e pode contribuir para quedas e lesões. Os déficits no

controle postural estão presentes nas tarefas de equilíbrio, principalmente nos aspectos antecipatórios e reativos às perturbações do COM. As pessoas com DP exibem déficits no grau compensatório após a perturbação postural, com comprimentos de passos menores e mais passos necessários para recuperar o equilíbrio. Uma análise a partir de dados de marcha e equilíbrio baseados em “sensores de deslocamento” agrupou o equilíbrio estático e a marcha em fatores de mobilidade independentes, sugerindo mecanismos pelo menos parcialmente distintos. No entanto, como as respostas posturais reativas induzem uma instabilidade dinâmica, em vez de estática, é possível que as respostas posturais reativas envolvam mecanismos mais semelhantes àqueles exigidos pela marcha do que o equilíbrio estático. Isso é teoricamente possível, pois o avanço compensatório bem-sucedido nas respostas posturais requer início rápido da marcha, e a instabilidade na resposta postural está relacionada às amplitudes das respostas hipométricas e ao comprimento do passo. É possível que os déficits nas respostas posturais reativas estejam relacionados ao comprometimento do comprimento do passo e da velocidade durante a marcha voluntária (HORAK et al., 2016; SUTTER et al., 2017).

Os indivíduos que se encontram em estágios mais avançados estão mais propensos às quedas e o tempo de doença influencia de forma menos importante estes episódios. Em um estudo de TAKEUTI et al. (2011), foi verificado que 70% dos pacientes tinham apresentado pelo menos um episódio de queda nos seis meses prévios. Este número é similar ao encontrado em estudo anterior, que verificou que 66% dos pacientes com DP já haviam sofrido um ou mais episódios de queda (ARAGÃO et al., 2005). Em outro estudo que avaliou o risco de quedas em 118 pacientes com DP, foi constatado que 59% deles já haviam sofrido pelo menos um episódio de queda (GRAY, 2000). Em razão disso, a incidência de quedas nos pacientes com DP é significativa, e pode levar a graves consequências tanto físicas quanto psicológicas (BLOEM et al., 2001).

## 2.5 SPECT (CT) com marcação de DAT

Uma ferramenta inovadora no diagnóstico e avaliação da progressão e gravidade da DP é a análise da densidade do transportador ativo da dopamina

(DAT) (HWANG et al., 2004), uma proteína localizada na membrana dos neurônios pré-sinápticos dopaminérgicos cuja função é transportar a dopamina da fenda sináptica para o interior dos terminais pré-sinápticos (KÄGI et al., 2010). A depleção destes receptores é descrita na avaliação *post-mortem* dos núcleos da base em pacientes com DP (KAUFMAN E MADRAS, 1991). A partir disso, foram desenvolvidos exames de neuroimagem, que, através de radiotraçadores, permitem estimar a redução de neurônios dopaminérgicos *in vivo* na DP (SHIH, AMARO, et al., 2006).

Diversos estudos demonstram a importância da avaliação da densidade do DAT na diferenciação clínica entre diversas síndromes parkinsonianas e outras causas de tremor (POEWE E WENNING, 2002; VLAAR et al., 2007; KÄGI et al., 2010; JIMENEZ-JIMENEZ et al., 2012; BAJAJ et al., 2013; BAJAJ et al., 2014; SHINTO et al., 2014). Outros estudos com o mesmo exame apontam a correlação entre a disfunção dopaminérgica e transtorno de ansiedade social e depressão (MORYAMA et al., 2011; WU et al., 2011), além de déficits olfatórios (SIDEROWF et al., 2005).

Embora as mudanças estruturais patológicas da DP tenham sido estudadas usando técnicas de ultra-sonografia transcraniana e de ressonância magnética (RM), a disfunção dopaminérgica estriatal pode ser avaliada de três formas diferentes: (1) avaliar a densidade DAT usando Tomografia por Emissão de Póstron (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) com radioligantes de alta afinidade ao sistema dopaminérgico; (2) medir a atividade enzimática da dopa-descarboxilase como um marcador para o turnover da dopamina com F-dopa PET; e (3) identificar transportadores de monoamina vesicular tipo 2 com C- ou F-dihidrotetrabenazina PET (FAHN et al., 2005; BROOKS, 2010; FELICIO et al., 2010; LIM E LANG, 2010). Entretanto, o modo SPECT tem sido mais utilizado devido a sua disponibilidade, conveniência e custo-benefício (HWANG et al., 2004).

Os principais radiotraçadores utilizados para marcação do DAT no modo SPECT são [123I] -FP-CIT, [123I] - $\beta$ -CIT e [99mTc] -TRODAT-1. Basicamente, a análise de imagem se baseia na definição de regiões de interesse no estriado, o que permite identificar a densidade e disponibilidade de DAT. Existe um gradiente conhecido de disfunção dopaminérgica que compreende principalmente o putâmen contralateral ao membro afetado e mais tarde,

envolvimento do caudado ipsilateral (Marshall e Grosset, 2003). Dentre os radiotraçadores disponíveis, o [99mTc] -TRODAT-1 apresenta o melhor custo-benefício e maior disponibilidade (UTIUMI et al., 2012). O TRODAT-1 é um derivado tropano que quando marcado com Tecnécio99 metaestável (99mTc) cruza a barreira hematoencefálica, ligando-se ao DAT e produzindo imagem sítioespecífica da densidade desse transportador (MEEGALLA et al., 1997).

As figuras 1 e 2 representam a neuroimagem obtida através do 99mTc-TRODAT-1 (SPECT-CT) em um indivíduo saudável (Figura 1) e em indivíduos com DP nos diferentes estágios da doença (Figura 2), demonstrando que a densidade do neurotransmissor reduz com a progressão da doença (SHINTO et al., 2014). A densidade do DAT é representada nas figuras pela coloração avermelhada.

Figura 1 - Marcação de DAT nos gânglios basais em um indivíduo saudável.

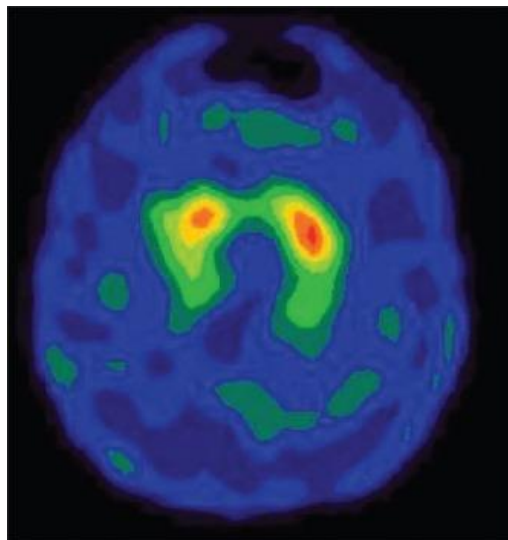
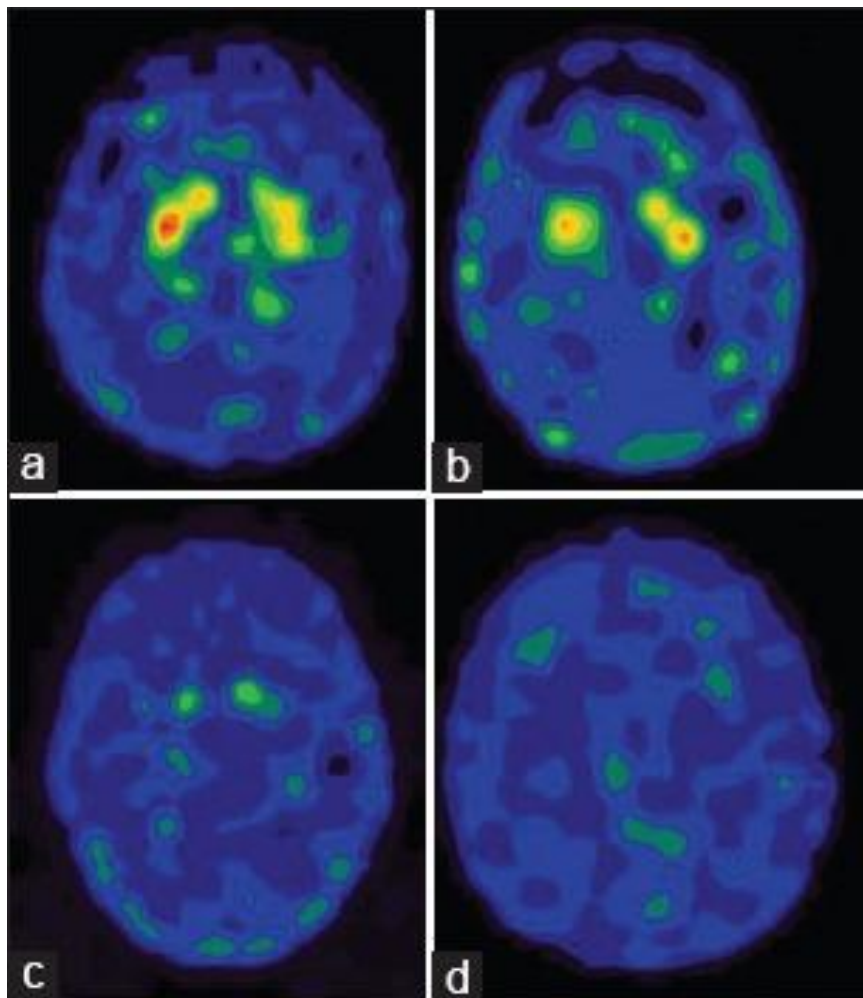


Figura 2 - Marcação de DAT nos gânglios basais de indivíduos com DP nos estágios de HY I (a), II (b), III (c) e IV (d).



(SHINTO et al., 2014).

### 3 JUSTIFICATIVA

As alterações motoras interferem diretamente no equilíbrio e, por consequência, no desempenho de uma marcha adequada dos indivíduos com Doença de Parkinson. A degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra tem um papel fundamental para estes acometimentos motores, visto a interferência direta que a sua depleção causa no circuito motor dos gânglios da base. A falta de dopamina na região do estriado implica em um desbalanço das vias facilitatórias e inibitórias, impactando diretamente na dificuldade para a realização de atos motores, principalmente pela ocorrência de sintomas como a bradicinesia e rigidez. Contudo, existe uma carência na literatura de estudos que comparem a perda dopaminérgica na região do corpo estriado com as possíveis alterações na marcha e no controle postural, conforme a doença vai se agravando. Assim, com este estudo, esperamos contribuir para o entendimento destes acometimentos, unificando de maneira mais palpável as alterações neurofisiológicas e os sintomas motores relacionados à mobilidade e funcionalidade desta população.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL:

Identificar e comparar as principais alterações na cinemática da marcha e no controle postural de indivíduos com Doença de Parkinson com a perda dopaminérgica em diferentes estágios motores.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar os sinais motores da Doença de Parkinson a partir da *Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS – UPDRS), parte III;
- Identificar o estadiamento motor dos indivíduos pela escala de Hoehn & Yahr;
- Avaliar os parâmetros espaço-temporais da marcha utilizando o sistema de análise de movimento BTS SMART DX Motion Capture 400 System;
- Analisar o controle postural por meio da quantificação das oscilações do corpo (centro de pressão) de forma estática, através da análise de dados estabilométricos.
- Verificar a presença ou não de episódios de *Freezing* da Marcha, através do *New Freezing of Gait Questionnaire* (NFOG-Q);
- Comparar todos os parâmetros (avaliação dos parâmetros espaços temporais da marcha, estabilometria, *Freezing* da marcha e estadiamento motor), com a depleção de dopamina na região do corpo estriado obtida por tomografia computadorizada (SPECT-CT) 99mTc TRODAT-1.

## 5 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

AARSLAND, Dag; CUMMINGS, Jeffrey L.; LARSEN, Jan P. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 16, n. 2, p. 184-191, 2001.

ALBANI, Giovanni et al. Differences in the EMG pattern of leg muscle activation during locomotion in Parkinson's disease. **Functional Neurology**, v. 18, n. 3, p. 165-178, 2003.

AMBONI, M. et al. Prevalence and associated features of self-reported freezing of gait in Parkinson disease: The DEEP FOG study. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 21, n. 6, p. 644-649, 2015.

ANANG, Julius BM et al. Predictors of dementia in Parkinson disease A prospective cohort study. **Neurology**, v. 83, n. 14, p. 1253-1260, 2014.

ARAGÃO, Fernando Amâncio; NAVARRO, Fabiana Magalhães. Influências do envelhecimento, do tempo de evolução da doença e do estado cognitivo sobre os episódios de quedas, em uma população parkinsoniana. **Fisioter. Bras**, v. 6, n. 4, p. 254-255, 2005.

BAJAJ, Nin et al. Association between Hoehn and Yahr, Mini-Mental State Examination, age, and clinical syndrome predominance and diagnostic effectiveness of ioflupane I 123 injection (DaTSCAN TM) in subjects with clinically uncertain parkinsonian syndromes. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 6, n. 5, p. 67, 2014.

BAJAJ, Nin; HAUSER, Robert A.; GRACHEV, Igor D. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, p. jnnp-2012-304436, 2013.

BAO, Shi-yao et al. Imaging of Dopamine Transporters With Technetium-99m TRODAT-1 and Single Photon Emission Computed Tomography. **Journal of Neuroimaging**, v. 10, n. 4, p. 200-203, 2000.

BARTELS, Anna L.; LEENDERS, Klaus L. Brain imaging in patients with freezing of gait. **Movement Disorders**, v. 23, n. S2, p. S461-S467, 2008.

BARBOSA, Egberto Reis; SALLEM, Flávio Augusto Sekeff. Doença de Parkinson—diagnóstico. **Rev Neurociênc**, v. 13, n. 3, p. 158-65, 2005.

BENATRU, I.; VAUGOYEAU, M.; AZULAY, J.-P. Postural disorders in Parkinson's disease. **Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology**, v. 38, n. 6, p. 459-465, 2008.

BENGEVOORD, Aniek et al. Center of mass trajectories during turning in patients with Parkinson's disease with and without freezing of gait. **Gait & Posture**, v. 43, p. 54-59, 2016.

BHATT, Haseel; PIERUCCINI-FARIA, Frederico; ALMEIDA, Quincy J. Dynamics of turning sharpness influences freezing of gait in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 19, n. 2, p. 181-185, 2013.

BIOLO, Gianni; CEDERHOLM, Tommy; MUSCARITOLI, Maurizio. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. **Clinical Nutrition**, v. 33, n. 5, p. 737-748, 2014.

BLOEM, Bastiaan R. et al. "Stops walking when talking" does not predict falls in Parkinson's disease. **Annals of Neurology**, v. 48, n. 2, p. 268-268, 2000.

BOR-SENG-SHU, Edson et al. Dopamine transporter imaging using 99mTc-TRODAT-1 SPECT in Parkinson's disease. **Medical Science Monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 20, p. 1413, 2014.

BRAAK, Heiko et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). **Journal of Neurology**, v. 249, p. III/1, 2002.

BREEN, David P. et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. **JAMA Neurology**, v. 71, n. 5, p. 589-595, 2014.

BRONSTEIN, Adolfo M. et al. (Ed.). **Clinical disorders of balance, posture and gait**. London: Arnold, 1996.

BROOKS, David J. Imaging approaches to Parkinson disease. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 51, n. 4, p. 596-609, 2010.

BRUGGER, Florian et al. Do executive dysfunction and freezing of gait in Parkinson's disease share the same neuroanatomical correlates?. **Journal of The Neurological Sciences**, v. 356, n. 1, p. 184-187, 2015.

BUTT, Simon JB; LEBRET, James M.; KIEHN, Ole. Organization of left-right coordination in the mammalian locomotor network. **Brain Research Reviews**, v. 40, n. 1, p. 107-117, 2002.

CALDERÓN, Maily J.; ULLOA, Ricardo A. Cambios asociados al envejecimiento normal en los parámetros angulares de la marcha a una velocidad controlada. **Revista Médica de Chile**, v. 144, n. 1, p. 74-82, 2016.

CAMARGOS, A. C. R. et al. O impacto da doença de Parkinson na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Rev Bras Fisioter**, v. 8, n. 3, p. 267-72, 2004.

CAMBIER, Jean; MASSON, Maurice; DEHEN, Henri. **Neurologia**. tradução Fernando Diniz Mundim. 2005.

CAPADAY, Charles et al. Studies on the corticospinal control of human walking. I. Responses to focal transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. **Journal of Neurophysiology**, v. 81, n. 1, p. 129-139, 1999.

CATTAERT, Daniel. Studying the Nervous System Under Physiological Conditions. Focus on "Contribution of Force Feedback to Ankle Extensor Activity in Decerebrate Walking Cats". **Journal of Neurophysiology**, v. 92, n. 4, p. 1967-1968, 2004.

CHAVES, Márcia LF; FINKELSZTEJN, Alessandro; STEFANI, Marco Antonio. **Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia**. Artmed Editora, 2009.

CHEN, Jin-Cherng et al. Obstructive sleep apnea and risk of Parkinson's disease: a population-based cohort study. **Journal of Sleep Research**, v. 24, n. 4, p. 432-437, 2015.

COHEN, Rajal G. et al. Freezing of gait is associated with a mismatch between motor imagery and motor execution in narrow doorways, not with failure to judge doorway passability. **Neuropsychologia**, v. 49, n. 14, p. 3981-3988, 2011.

COLLINS, R. Neurologia. Ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1998.

COWIE, Dorothy et al. Insights into the neural control of locomotion from walking through doorways in Parkinson's disease. **Neuropsychologia**, v. 48, n. 9, p. 2750-2757, 2010.

COWIE, Dorothy et al. Doorway-provoked freezing of gait in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 27, n. 4, p. 492-499, 2012.

CRENNA, P. et al. The association between impaired turning and normal straight walking in Parkinson's disease. **Gait & Posture**, v. 26, n. 2, p. 172-178, 2007.

DAGAN, Moria et al. The role of the prefrontal cortex in freezing of gait in Parkinson's disease: insights from a deep repetitive transcranial magnetic stimulation exploratory study. **Experimental Brain Research**, v. 235, n. 8, p. 2463-2472, 2017.

DE FERRARI, Alessia Raffo et al. Freezing of gait and affective theory of mind in Parkinson disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 21, n. 5, p. 509-513, 2015.

DE LIMA, Ana Lúcia Silva et al. Freezing of gait and fall detection in Parkinson's disease using wearable sensors: a systematic review. **Journal of Neurology**, v. 264, n. 8, p. 1642-1654, 2017.

DIEM-ZANGERL, Anja et al. Mortality in Parkinson's disease: A 20-year follow-up study. **Movement Disorders**, v. 24, n. 6, p. 819-825, 2009.

DOGAN, Vasfiye Burcu et al. Independent effect of fatigue on health-related quality of life in patients with idiopathic Parkinson's disease. **Neurological Sciences**, v. 36, n. 12, p. 2221-2226, 2015.

DUARTE, J. et al. The natural history of Parkinson's disease in the province of Segovia: mortality in a longitudinal study (20-year follow-up). **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 127, n. 5, p. 295-300, 2013.

EDGERTON, V. Reggie et al. Plasticity of the spinal neural circuitry after injury. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 27, p. 145-167, 2004.

ELBERS, Roy G.; BERENDSE, Henk W.; KWAKKEL, Gert. Treatment of Fatigue in Parkinson Disease. **Jama**, v. 315, n. 21, p. 2340-2341, 2016.

EMRE, Murat. Dementia associated with Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 2, n. 4, p. 229-237, 2003.

FACTOR, Stewart A. et al. Freezing of gait subtypes have different cognitive correlates in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 20, n. 12, p. 1359-1364, 2014.

FAHN, S., Elton, R.L. Members of the UPDRS Development Committee: Unified Parkinson's disease rating scale. In: S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne and A. Lieberman (Eds.), **Recent Developments in Parkinson's Disease**, Vol. II. MacMillan Health Care Information, Florham Park, NJ, p. 153-163, 1987.

FAHN, Stanley et al. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease?. **Journal of Neurology**, v. 252, n. 4, p. iv37-iv42, 2005.

FELICIO, Andre C. et al. Evaluation of patients with Clinically Unclear Parkinsonian Syndromes submitted to brain SPECT imaging using the technetium-99m labeled tracer TRODAT-1. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 291, n. 1, p. 64-68, 2010.

FERESHTEHNEJAD, Seyed-Mohammad et al. Heterogeneous determinants of quality of life in different phenotypes of Parkinson's disease. **PloS One**, v. 10, n. 9, p. e0137081, 2015.

FLING, Brett W. et al. Functional reorganization of the locomotor network in Parkinson patients with freezing of gait. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e100291, 2014.

FORSAA, E. B. et al. A 12-year population-based study of freezing of gait in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 21, n. 3, p. 254-258, 2015.

GILADI, N. et al. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 6, n. 3, p. 165-170, 2000.

GLAISTER, Brian C. et al. Video task analysis of turning during activities of daily living. **Gait & Posture**, v. 25, n. 2, p. 289-294, 2007.

GOETZ, Christopher G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. **Movement Disorders**, v. 23, n. 15, p. 2129-2170, 2008.

GOLDSPINK, Geoffrey. Age-related loss of muscle mass and strength. **Journal of Aging Research**, v. 2012, 2012.

GRAY, Peggy; HILDEBRAND, Kathleen. Fall risk factors in Parkinson's disease. **Journal of Neuroscience Nursing**, v. 32, n. 4, p. 222-228, 2000.

GUSTAFSSON, Helena; NORDSTRÖM, Anna; NORDSTRÖM, Peter. Depression and subsequent risk of Parkinson disease A nationwide cohort study. **Neurology**, v. 84, n. 24, p. 2422-2429, 2015.

HAASE, D. C. B. V.; MACHADO, Daniele Cruz; OLIVEIRA, Janaisa Gomes Dias de. Atuação da fisioterapia no paciente com doença de Parkinson. **Fisioter Mov**, v. 21, n. 1, p. 79-85, 2008.

HELMICH, Rick C. et al. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits?. **Brain**, v. 135, n. 11, p. 3206-3226, 2012.

HOEHN, M; YAHR, M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**. v.17, n. 5, p. 427-442, May.1967.

HORAK, Fay B. et al. Balance and gait represent independent domains of mobility in Parkinson disease. **Physical Therapy**, v. 96, n. 9, p. 1364-1371, 2016.

HORAK, Fay B. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls?. **Age and Ageing**, v. 35, n. suppl 2, p. ii7-ii11, 2006.

HWANG, Wen J. et al. Reproducibility of 99mTc-TRODAT-1 SPECT measurement of dopamine transporters in Parkinson's disease. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, n. 2, p. 207-213, 2004.

HUH, Young Eun et al. Postural sensory correlates of freezing of gait in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 25, p. 72-77, 2016.

JANKOVIC, Joseph; KAPADIA, Asha S. Functional decline in Parkinson disease. **Archives of Neurology**, v. 58, n. 10, p. 1611-1615, 2001.

JIANG, Yue-Ming et al. Effective treatment of manganese-induced occupational Parkinsonism with p-aminosalicylic acid: a case of 17-year follow-up study. **Journal of Occupational and Environmental medicine/American College of Occupational and Environmental Medicine**, v. 48, n. 6, p. 644, 2006.

JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, Félix Javier et al. The relationship between Parkinson's disease and essential tremor: review of clinical, epidemiologic, genetic, neuroimaging and neuropathological data, and data on the presence of cardinal signs of parkinsonism in essential tremor. **Tremor and Other Hyperkinetic Movements**, v. 2, 2012.

JOHNSON, Andrew R. et al. Motor Subtype as a Predictor of Future Working Memory Performance in Idiopathic Parkinson's Disease. **PloS One**, v. 11, n. 3, p. e0152534, 2016.

JULIEN, Camille L.; RIMES, Katharine A.; BROWN, Richard G. Rumination and behavioural factors in Parkinson's disease depression. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 82, p. 48-53, 2016.

KÄGI, Georg; BHATIA, Kailash P.; TOLOSA, Eduardo. The role of DAT-SPECT in movement disorders. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 81, n. 1, p. 5-12, 2010.

KATAOKA, Hiroshi et al. Step Numbers and Hoehn-Yahr Stage after Six Years. **European Neurology**, v. 79, n. 3-4, p. 118-124, 2018.

KAUFMAN, Marc J.; MADRAS, Bertha K. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's-diseased striatum. **Synapse**, v. 9, n. 1, p. 43-49, 1991.

KEUS, Samyra et al. European physiotherapy guideline for Parkinson's disease. **KNGF/ParkinsonNet**, 2014.

LANDAU, S. et al. Anxiety and anxious-depression in Parkinson's disease over a 4-year period: a latent transition analysis. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 03, p. 657-667, 2016.

LEES, AJ; HARDY, J.; REVES Z. Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, 373(9680): 2055-66, 2009.

LEVANGIE, Pamela K.; NORKIN, Cynthia C. **Joint Structure and Function: a Comprehensive Analysis**. FA Davis, 2011.

LIM, Shen-Yang; LANG, Anthony E. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an overview. **Movement Disorders**, v. 25, n. S1, 2010.

LO, Raymond Y. et al. Clinical features in early Parkinson disease and survival. **Archives of Neurology**, v. 66, n. 11, p. 1353-1358, 2009.

LORD, Stephen R.; STURNIEKS, Daina L. The physiology of falling: assessment and prevention strategies for older people. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 8, n. 1, p. 35-42, 2005.

LUNDY-EKMAN, Laurie. **Neurociência: Fundamentos para Reabilitação**. Elsevier Brasil, 2011.

MAHALE, Rohan; YADAV, Ravi; PAL, Pramod Kr. Quality of sleep in young onset Parkinson's disease: Any difference from older onset Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 21, n. 5, p. 461-464, 2015.

MARTENS, KA Ehgoetz; ELLARD, C. G.; ALMEIDA, Q. J. A closer look at mechanisms underlying perceptual differences in Parkinson's freezers and non-freezers. **Neuroscience**, v. 274, p. 162-169, 2014.

MARTENS, Kaylena A. Ehgoetz; ELLARD, Colin G.; ALMEIDA, Quincy J. Does anxiety cause freezing of gait in Parkinson's disease?. **Plos One**, v. 9, n. 9, p. e106561, 2014.

MARTIN, Tara et al. A randomized controlled feasibility trial of a specific cueing program for falls management in persons with Parkinson disease and freezing of gait. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, v. 39, n. 3, p. 179-184, 2015.

MARTINIKORENA, Ion et al. Gait variability related to muscle quality and muscle power output in frail nonagenarian older adults. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 17, n. 2, p. 162-167, 2016.

MARSHALL, Vicky; GROSSET, Donald. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. **Movement Disorders**, v. 18, n. 12, p. 1415-1423, 2003.

MATAR, E. et al. Virtual reality walking and dopamine: Opening new doorways to understanding freezing of gait in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 344, n. 1, p. 182-185, 2014.

MEEGALLA, Sanath K. et al. Synthesis and characterization of technetium-99m-labeled tropanes as dopamine transporter-imaging agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 1, p. 9-17, 1997.

MONTEIRO, Elren Passos et al. Aspectos biomecânicos da locomoção de pessoas com doença de Parkinson: revisão narrativa. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 39, n. 4, p. 450-457, 2017.

MORIYAMA, Tais S. et al. Increased dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with social anxiety disorder. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 310, n. 1, p. 53-57, 2011.

MORRIS, Meg E.; IANSEK, Robert; GALNA, Brook. Gait festination and freezing in Parkinson's disease: pathogenesis and rehabilitation. **Movement Disorders**, v. 23, n. S2, p. S451-S460, 2008.

NANTEL, Julie; DE SOLAGES, Camille; BRONTE-STEWART, Helen. Repetitive stepping in place identifies and measures freezing episodes in subjects with Parkinson's disease. **Gait & posture**, v. 34, n. 3, p. 329-333, 2011.

NARICI, Marco V.; MAFFULLI, Nicola. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. **British Medical Bulletin**, v. 95, n. 1, p. 139-159, 2010.

NEIKRUG, Ariel B.; ANCOLI-ISRAEL, Sonia. Diagnostic tools for REM sleep behavior disorder. **Sleep Medicine Reviews**, v. 16, n. 5, p. 415-429, 2012.

NEUMANN, Donald A. **Cinesiologia do aparelho musculoesquelético: fundamentos para reabilitação**. Elsevier Health Sciences, 2006.

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

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

ORENDURFF, Michael S. et al. The kinematics and kinetics of turning: limb asymmetries associated with walking a circular path. **Gait & Posture**, v. 23, n. 1, p. 106-111, 2006.

PAULSON, Henry L.; STERN, Matthew B. Clinical manifestations of Parkinson's disease. **Movement disorders: neurological principles and practice**. New York: McGraw-Hill, p. 183-200, 1997.

PEREIRA, Ana Fátima et al. Muscle tissue changes with aging. **Acta Medica Portuguesa**, v. 26, n. 1, p. 51-55, 2013.

PERRACINI, Monica Rodrigues; FLÓ, Cláudia M.; GUERRA, Ricardo Oliveira. Funcionalidade e envelhecimento. **Perracini MR, Fló CM, organizadores. Funcionalidade e envelhecimento: fisioterapia: teoria e prática clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 3-24, 2009.

PERRY, Jacquelin. **Análise de marcha: Marcha normal**. v. 1. Barueri: Manole, 2005.

PETERSON, Daniel S. et al. Evidence for a relationship between bilateral coordination during complex gait tasks and freezing of gait in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 18, n. 9, p. 1022-1026, 2012.

PILLON, Bernard et al. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. **Handbook of Neuropsychology**, v. 6, p. 311-372, 2001.

PINTER, Bernadette et al. Mortality in Parkinson's disease: A 38-year follow-up study. **Movement Disorders**, v. 30, n. 2, p. 266-269, 2015.

PLOTNIK, Meir et al. Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function?. **Annals of Neurology**, v. 57, n. 5, p. 656-663, 2005.

PODSIADLO, Diane; RICHARDSON, Sandra. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 39, n. 2, p. 142-148, 1991.

POEWE, W.; WENNING, G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, v. 9, n. s3, p. 23-30, 2002.

PONT-SUNYER, Claustre et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). **Movement Disorders**, v. 30, n. 2, p. 229-237, 2015.

RAMOS, Brenda Marcela Benitez. **Influências de um programa de atividade física no controle do equilíbrio de idosos**. 2003. Tese de Doutorado. Publicação não identificada.

ROWLAND, L.; MERRITT, H. **Tratado de Neurologia**. Tradução . 1. ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2007.

RUBINSTEIN, Tamar C.; GILADI, Nir; HAUSDORFF, Jeffrey M. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 17, n. 6, p. 1148-1160, 2002.

SANTOS, Mariana P. et al. Parkinson Activity Scale: Cross-cultural adaptation and reliability of the Brazilian version. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 15, n. 1, p. 89-95, 2015.

SCHLENSTEDT, Christian et al. Comparison of the Fullerton advanced balance scale, mini-BESTest, and Berg balance scale to predict falls in Parkinson disease. **Physical Therapy**, v. 96, n. 4, p. 494, 2016.

SCHONEBURG, Bernadette et al. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 28, n. 11, p. 1474-1482, 2013.

SHIH, Ming Chi et al. Neuroimaging of the dopamine transporter in Parkinson disease: first study using [99mTc]-TRODAT-1 and SPECT in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 64, n. 3A, p. 628-634, 2006.

SHINTO, Ajit S. et al. Correlative 99mTc-Labeled Tropane Derivative Single Photon Emission Computer Tomography and Clinical Assessment in the Staging of Parkinson Disease. **World Journal of Nuclear Medicine**, v. 13, n. 3, p. 178, 2014.

SIDEROWF, A. et al. [99mTc] TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. **Neurology**, v. 64, n. 10, p. 1716-1720, 2005.

SILVA, Andressa da et al. Balance, coordination and agility of older individuals submitted to physical resisted exercises practice. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 14, n. 2, p. 88-93, 2008.

SILVEIRA, Carolina Rodrigues Alves et al. Validade de construção em testes de equilíbrio: ordenação cronológica na apresentação das tarefas. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 8, n. 3, p. 66-72, 2006.

SNIJDERS, Anke H. et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. **Brain**, v. 134, n. 1, p. 59-72, 2011.

SONG, Wei et al. The impact of non-motor symptoms on the Health-Related Quality of Life of Parkinson's disease patients from Southwest China. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 20, n. 2, p. 149-152, 2014.

SOUZA, Cheylla Fabricia M. et al. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. **Rev Neurocienc**, v. 19, n. 4, p. 718-23, 2011.

SPIILDOOREN, Joke et al. Turning and unilateral cueing in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. **Neuroscience**, v. 207, p. 298-306, 2012.

SPIILDOOREN, Joke et al. Head-pelvis coupling is increased during turning in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. **Movement Disorders**, v. 28, n. 5, p. 619-625, 2013.

SPIIRDUSO, Waneen Wyrick. **Dimensões Físicas do Envelhecimento**. Editora Manole Ltda, 2005.

STACK, E.; ASHBURN, A. Dysfunctional turning in Parkinson's disease. **Disability and Rehabilitation**, v. 30, n. 16, p. 1222-1229, 2008.

SUTTER, Ellen N. et al. Low to moderate relationships between gait and postural responses in Parkinson disease. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 49, n. 6, p. 505-511, 2017.

TAKEUTI, T. et al. Correlation between balance and incidence of falls in patients with Parkinson's disease. **Revista de Neurociências**, v. 274, n. 19, p. 237-243, 2011.

TERAMOTO, Hiroko et al. Relation between freezing of gait and frontal function in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 20, n. 10, p. 1046-1049, 2014.

THENGANATT, Mary Ann; JANKOVIC, Joseph. Parkinson disease subtypes. **JAMA Neurology**, v. 71, n. 4, p. 499-504, 2014.

THIGPEN, Mary T. et al. Turning difficulty characteristics of adults aged 65 years or older. **Physical Therapy**, v. 80, n. 12, p. 1174, 2000.

TUMAS, Vitor et al. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 66, n. 2A, p. 152-156, 2008.

UTIUMI, Marco AT et al. Dopamine transporter imaging in clinically unclear cases of parkinsonism and the importance of scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 9, p. 667-673, 2012.

UYAMA, Naoto et al. The utility of the combination of a SPECT study with [123I]-FP-CIT of dopamine transporters and [123I]-MIBG myocardial scintigraphy in differentiating Parkinson disease from other degenerative parkinsonian syndromes. **Nuclear Medicine Communications**, v. 38, n. 6, p. 487, 2017.

VAN DER HOORN, A.; BEUDEL, M.; DE JONG, B. M. Interruption of visually perceived forward motion in depth evokes a cortical activation shift from spatial to intentional motor regions. **Brain Research**, v. 1358, p. 160-171, 2010.

VAN DER HOORN, Anouk et al. Parkinson-related changes of activation in visuomotor brain regions during perceived forward self-motion. **PloS One**, v. 9, n. 4, p. e95861, 2014.

VERCRUYSSSE, Sarah et al. Abnormalities and cue dependence of rhythmical upper-limb movements in Parkinson patients with freezing of gait. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 26, n. 6, p. 636-645, 2012.

VERCRUYSSSE, Sarah et al. Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 4, p. 567-576, 2015.

VLAAR, Annemarie MM et al. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. **BMC Neurology**, v. 7, n. 1, p. 27, 2007.

WEISS, Aner et al. New evidence for gait abnormalities among Parkinson's disease patients who suffer from freezing of gait: insights using a body-fixed sensor worn for 3 days. **Journal of Neural Transmission**, v. 122, n. 3, p. 403-410, 2015.

WHITNEY, Susan L.; POOLE, Janet L.; CASS, Stephen P. A review of balance instruments for older adults. **American Journal of Occupational Therapy**, v. 52, n. 8, p. 666-671, 1998.

WU, Hao et al. SPECT imaging of dopamine transporters with 99mTc-TRODAT-1 in major depression and Parkinson's disease. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 23, n. 1, p. 63-67, 2011.

XIA, Ruiping; MAO, Zhi-Hong. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. **Neuroscience Bulletin**, v. 28, n. 1, p. 39-48, 2012.

YANG, Jaynie F.; LAMONT, Erin V.; PANG, Marco YC. Split-belt treadmill stepping in infants suggests autonomous pattern generators for the left and right leg in humans. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 29, p. 6869-6876, 2005.

YAVUZER, Gunes. Three-dimensional quantitative gait analysis. **Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica**, v. 43, n. 2, p. 94-101, 2008.

YEH, Nai-Cheng et al. Increased risk of Parkinson's disease in patients with obstructive sleep apnea: a population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. **Medicine**, v. 95, n. 2, p. e2293, 2016.

YOUN, Jinyoung et al. Alterations of mean diffusivity of pedunculo-pontine nucleus pathway in Parkinson's disease patients with freezing of gait. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 21, n. 1, p. 12-17, 2015.

**6 ARTIGO****Dopaminergic Loss in Parkinson's Disease: Gait and Postural Control  
Alterations at Different Motor Stages**

A ser submetido ao periódico *Journal of Physiotherapy*

(Fator de Impacto 4.083 e Qualis A1)

Philippe S. CORRÊA<sup>1</sup>, Aline S. PAGNUSSAT<sup>2</sup>, Maria Eduarda P. CABELEIRA<sup>1</sup>,  
Giulia P. SCHIFINO<sup>1</sup>, Carlos R. de M. RIEDER<sup>3</sup>, Fernanda CECHETTI<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Rehabilitation Sciences Graduate Program, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Brazil.

<sup>2</sup>Department of Physiotherapy, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Brazil.

<sup>3</sup>Clinical Medicine Department, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Brazil.

Correspondent Author:

Philippe Souza Corrêa, PT

Rehabilitation Sciences Graduate Program

Federal University of Health Sciences of Porto Alegre – UFCSPA

245 Sarmiento Leite Street - Porto Alegre, RS, Brazil - Zip code: 90050-170

Phone: +55-51-981502565

Email: philipesc@ufcspa.edu.br

## ABSTRACT

**Question:** As dopamine depletion occurs in the striatum region, how to gait changes and postural control in the progression of Parkinson's disease (PD) behave? **Design:** Observational study. **Participants:** 42 individuals PD recruited from the Neurologic Service at Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), PD diagnostic, average age 59 years. **Outcome measures:** PD individuals were evaluated through Hoehn & Yahr (HY) motor scale; motor subsection of the Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS-III) was used to evaluate the general motor aspects, New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q) for FOG identification, gait kinematics made from a three-dimensional motion capture system (BTS SMART DX 400) and evaluation of postural control by force platform stabilometry (BTSP-6000). Quantification of dopamine index was performed by computed tomography (CT) scan through the 99mTc-TRODAT-1 (SPECT-CT). All evaluations were done in the "off" state medication. **Results:** According to the HY evaluation, the subjects were divided into three groups: HY I = 12 individuals; HY II = 15 individuals; HY III = 15 individuals. According to advancement of motor staging (HY), there were worse values statistically significant between groups at dopamine transporter uptake ( $p < 0.033$ ), MDS-UPDRS-III ( $p < 0.001$ ), FOG ( $p < 0.001$ ), mean velocity ( $p < 0.005$ ), step length and stride length ( $p < 0.05$ ) and total displacement of sway ( $p < 0.035$ ). No significant between-group differences occurred for cadence and step width. **Conclusion:** It was verified that the less dopamine in the striatum, the greater the motor changes of gait and postural control presented by the subjects, when classified in a more advanced motor stage of PD. From this, it is suggested a unification between efficient drug strategies with an adequate approach in rehabilitation, as a stimulus of other motor pathways not affected by the dopamine depletion, aiming at better treatment for motor alterations in PD.

**KEYWORDS:** Parkinson's Disease; Dopamine; Gait; Postural Balance;

## INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by tremor, stiffness, bradykinesia, postural instability and gait changes associated with loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and its subsequent deficit in the striatum region, leading to impairment of balance and mobility<sup>1</sup>. Gait deficiencies and postural control are common in Parkinson's disease (PD) and involve primarily center of mass alteration, reduced stride length, increased gait variability with irregular and asymmetrical steps timing, upper limbs swing are diminished or even absent, slower gait velocity with high energy expenditure and freezing of gait (FOG)<sup>2</sup>. All these factors represent an important cause of disability in PD, especially at later stages of the disease<sup>3</sup>.

Progression is faster in patients in the early stages of PD (Hoehn and Yahr (HY) stages I-III) when compared to individuals in more advanced stages (HY stages III-V)<sup>4</sup>. This non-linear pattern can be explained first because clinical measures of deficiency reach a saturation point in the more severe stages, possibly because they have reached a peak of effect in the evaluation of motor symptoms of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale<sup>5</sup> (UPDRS-part III). Second, there is an exponential decline in nigra cell counts associated with PD progression<sup>6</sup>.

In addition to the kinematic gait disorders that affect patients with PD, FOG is defined as "brief and episodic absence or marked reduction of progression to front of the feet, despite the intention to walk" is one of the most disabling symptoms that severely affect the quality of life and increases the risk of falls. At the initial stage of the disease, about 20% of all patients report having FOG, and this percentage tends to rise to 80% in the later stages<sup>7</sup>. Freezing during walking involves one or both of the concomitant motor control processes: balance and locomotion. The balance controls the postural (axial) tone, giving stability to the upright posture and allowing the rhythmic movement of the legs to propel the individual through the medium. The two processes are not only part of the motor system, but also relate to the afferent system that provides feedback to the balance and to locomotive generators, crucial to normal gait function. Thus, disruption in some areas of the central nervous system (CNS) may be responsible for FOG episodes<sup>8</sup>.

Advances in molecular imaging techniques, such as single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET), allowed the functional evaluation of the nigrostriatal pathway using specific dopamine radiotracer<sup>9</sup>. The dopamine transporter (DAT) is a protein located at the dopamine terminal membrane in the striatum and the reduction correlates with the loss of dopaminergic neurons at this site. As a dopamine transporter image agent, striatal DAT image revealed by SPECT and PET is considered an *in vivo* biomarker of the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra and may help determine the diagnosis and progression of PD<sup>11</sup>.

Some imaging studies have investigated movement difficulties in PD and FOG<sup>12</sup>, however, there are no imaging studies relating specifically to dopaminergic loss in the basal ganglia with gait and postural control alterations of these individuals. A study<sup>13</sup> aimed at investigating the potential utility of 99mTc TRODAT-1 in the assessment of PD patients on early stages (HY1-3), found a continuous reduction in the specific uptake of DAT in the striatum, with increased disease severity. Nonetheless, possible deficits related to motor alterations such as gait and balance were not investigated. Another study<sup>14</sup> only evaluated the relationship between spatiotemporal gait parameters in PD in individuals with and without FOG, who presented similar correlations in the freezer and non-freezer subgroups. Freezers had worse performance only in postural response parameters.

Therefore, the aim of study was to identify and compare the main changes in gait kinematics and postural control of Parkinson's disease individuals with dopaminergic loss at different motor stages.

## **METHOD**

### **Participants**

This cross-sectional study comprised a total of 42 individuals recruited from the Neurologic Service at Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), diagnosed with PD<sup>15</sup>, classified in HY Scale stages 1-3. Exclusion criteria were: stroke and cranioencephalic trauma antecedents, deep brain stimulation, or presented any musculoskeletal/neurological pathology. All participants signed a consent form and the study was approved by the Ethics

Committee of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA - nº 1.894.952), according to the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

PD subjects were characterized according to the HY scale, motor subsection of Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale, (MDS-UPDRS-III) and the New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q). All subjects were evaluated for gait kinematics from a three - dimensional motion capture system and for postural control through stabilometry on a force platform. For this assessment, all participants were in the "off" medication state.

The Movement Disorders Society Unified Parkinson Disease Rating Scale, motor subsection (MDS-UPDRS-III) was used to assess the severity of the disease and the functional status of PD patients and motor symptoms were classified by the HY scale<sup>17</sup>. They reported the presence or absence of at least one episode of FOG in the month prior to the assessments using the New Freezing of Gait Questionnaire (NFOG-Q)<sup>18</sup>.

#### Kinematic Gait Analysis

The Davis protocol<sup>19</sup> was used to analyze kinematic gait parameters and was performed in the Physiotherapy and Rehabilitation Laboratory of the UFCSPA. Anthropometric measurements were performed and 22 reflexive markers were placed at specific anatomical points, according to protocol. The kinematic data were acquired by a synchronized system consisting of six infrared cameras (BTS SMART DX 400 System) with resolution of 1 Megapixel, accuracy <0.3 mm (calibration volume of 4x3x3m), acquisition rate of 100 Hz, synchronized with two digital video cameras (BTS and VIXTA) 1.9 Megapixel with acquisition rate up to 60 Hz.

Data acquired by BTS SMART-Clinic software (BTS Bioengineering) was automatically scanned by the system through the BTS SMART-Tracker software. After calibration of the system and placement of markers, in the acquisition phase each participant was guided and positioned on a force platform and instructed to maintain an orthostatic position with feet aligned for a period of five seconds for system calibration. Then, a gait assessment was performed, where the subjects walked independently, as usual, barefoot, on a walkway 8m long and 1.4m wide at a selected auto speed. An experienced

evaluator chose three of 10 trials, according to the consistency of protocol procedures.

### Postural Control Analysis

The evaluation was performed with subjects in orthostatic position, with both bare feet resting on the force platform, with ankles separated in a comfortable, but centralized position. The arms remained motionless along the body and eyes fixed at a point ahead. Individuals were instructed to keep their posture immobile in 3 acquisitions with open eyes, each test lasted 30 seconds, the first 5 seconds were discarded for proper fit and the last 5 seconds discarded to avoid interference from fatigue<sup>20</sup>.

Two three-dimensional force platforms (BTS P-6000) will acquire the following kinetic data: vertical ground reaction force (Fz), shear force (Fx and Fy in the anteroposterior directions) and mediolateral ML) and moments (Mx and My) in the AP and ML axes, as well as the center of pressure in the AP axis (COPx) and ML axis (COPy). The force platform signals were sampled at 100 Hz and a low-pass cut-off frequency filter was chosen after a residual analysis. A fourth order Butterworth digital filter of low-pass was applied at 10 Hz and the variables were normalized to the height of each individual in meters. For the analysis of stabilometric data, an algorithm was developed in the Matlab Software (Mathworks Inc., Natick, USA) to filter the original data and calculate the descriptive center of pressure (COP) in time and frequency domain. The COP expresses the location of vector resulting from the ground reaction force plate and its variations were computed through the total displacement of sway (DOT): length of COP trajectory in the support base [mm]<sup>21</sup>.

### SPECT-CT with 99mTc-TRODAT-1

The Dopamine Transporter Imaging was assessed through 99mTc-TRODAT-1 (SPECT-CT), performed at the Nuclear Medicine Service of the ISCMPA. TRODAT was labeled with 99mTc (technetium) and the vial containing saline solution ("Cold" Kit) was signaled with 50 mCi pertechnetate. The dose administered was 20mCi of 99mTc-TRODAT per peripheral vein and the time required between dose administration and onset of imaging was approximately four hours.

Images were acquired in Siemens SPECT-CT equipment (Symbia T2) with collimators of high resolution and low energy; the matrix used was 128x128, circular orbit, 120 stops, 20 seconds per image. A low-dose tomography was performed for correction of co-recording and attenuation.

Areas of interest in the transaxial, caudate and anterior and posterior putamen were generated from the anatomical image of the patients, using a structural limit as reference. Uptake values  $> 1.19$  were assumed as normal<sup>22</sup>.

## **Procedures**

All participants had previously undergone the SPECT-CT examination. For the other evaluations, the patients were evaluated in the morning in the "off" state of anti-Parkinson medication, after withdrawal for at least 12 hours. The order of the tests was the same for each participant and occurred as follows: (I) HY; (II) MDS-UPDRS III; (III) NFOG-Q; (IV) Kinematic Gait Analysis and Postural Control Analysis. The SPECT-CT evaluations were performed by a responsible technician and the rest were all done by the same researchers.

## **Statistical Analysis**

Data were presented as frequency and percentage or mean  $\pm$  SD. We performed associations between variables with the Chi-square tests. The one-way analysis of variance (ANOVA) was used for comparing continuous variables. For comparing PD stages II and III with a stage I the Dunnett's test was used. Statistical significance was accepted at  $P < 0.05$ . All statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc).

## **RESULTS**

A total of 42 subjects were evaluated and classified into motor staging groups, from the HY stages: I (n = 12), II (n = 15) and III (n = 15) (Table 1). On SPECT images, a reduction of radioactivity contrast between the striatum and adjacent brain tissue was observed as the patients' HY increased.

---- **Insert Table 1** ----

According to DP motor stages (table 1), the groups were homogenous regarding gender ( $p = 0.152$ ), age ( $p = 0.325$ ), height ( $p = 0.380$ ) and body mass index ( $p = 0.269$ ). The same table presents a comparative analysis of the clinical and imaging findings of individuals regarding motor staging. The results show that patients with larger HY and worst regarding total values of 99mTc-TRODAT-1 uptake (significantly between stage I vs.III), exhibit decrease in MDS-UPDRS-III (significantly between stages I vs. II and I vs. III) (figure 1A), total displacement of sway (significantly between stage I vs. III) (DOT) (figure 1B), mean velocity (significantly between stage I vs. III) (figure 1C) stride length (left, significantly between stage I vs.III; right, significantly between stage I vs.II and I vs. III), step length (left, significantly between stage I vs. III; right, significantly between stage I vs. III). There was no significant difference between the groups regarding cadence and step width.

---- Insert Figure 1 (A, B, C) ----

According to figure 2, onset of FOG increases with PD severity and the number of patients presenting these phenomena according to motor staging is shown in table 1 and figure 2A. The 99mTc-TRODAT-1 uptake values and mean gait values show a reduction, however, individuals with FOG in stage II present better mean values when compared to subjects with and without FOG in stage III (Figures 2B and 2C).

---- Insert Figure 2 (A, B, C) ----

## DISCUSSION

The objective of this study was to identify and compare the main kinematics changes of gait and postural control in DP individuals, with the dopaminergic loss in the region of the striatum at different disease stages. According to our results, the comparison between the variables showed that the more dopamine depletion in the striatum region, the greater the motor changes of gait and postural control presented by the subjects, as the PD progressed.

A recent study<sup>23</sup> showed that, regardless of the motor staging of DP individuals, the relationships between items of postural response, gait speed

and step length were statistically significant. According to our results, these changes appeared in a linearly increasing from the motor point of view. The gait velocity, COP displacement, and stride and step length were diminished, worsening according to higher staging of the disease. In addition, the greater dopaminergic loss, the greater the motor alterations presented. As already shown in previous studies<sup>24,25</sup>, dopamine levels in specific regions of the striatum assume lower values from the increased motor staging of PD. From the graphs depicted in figure 1, it was shown that the deficit in the dopamine transporter uptake has direct consequences in specific motor aspects, having a drastic consequence in the worsening of the quality of life of the subjects.

Dopaminergic reduction when compared to increasing motor scale values of MDS-UPDRS (figure 1A) indicates that other motor aspects assessed by it as rigidity, upper limb movements, gait agility, global spontaneity of movement, presence and amplitude of resting tremor may also be altered. As a consequence, these alterations may have a direct effect on gait and postural control mechanisms of PD individuals<sup>24</sup>. Results for mean velocity analyzes (figure 1C) indicated a reduction according to the progression of PD and dopamine depletion. Walking speed decreased of these patients over time can have important energy and functional consequences. As described by *de Carvalho et al.*<sup>26</sup>, curves of the cost of transport as a function of velocity takes on a U-shape, because the more distant the velocity performed is of the self-selected velocity, the greater transport cost becomes. Therefore, walking at lower speeds becomes mechanically less efficient, due to a greater need for stabilization, using less elastic energy from muscle and tendinous units.

Studies have reported that around 24% of older adults had self-selected gait velocity below 0.8 m / s, indicating a limitation in population mobility<sup>27,28</sup>. While in this population gait velocity decreases about 0.02-0.03 m / s per year and 12-16% per decade<sup>29,30</sup>, in DP this value decreases more rapidly, around 0.02 m / s every 6 months<sup>31</sup>. The slow gait velocity is significantly related to clinical assessments of disease severity, impaired performance of daily activities, as well as increased general disability and reduced community walking<sup>32</sup>. More recently, a marked decline in gait velocity has been observed in a large cohort of people with PD over a two-year period compared to other activities. These findings support the importance of walking speed as an

important marker of disability<sup>31</sup>. Another study<sup>33</sup> investigated gait characteristics (not visually apparent) through the analysis of the spatio-temporal parameters between patients in early PD and healthy subjects. The results showed that DP subjects walked more slowly, with short strides, increase in the time of double support, with reduced swing time and asymmetries of waist dissociations, even at an earlier stage of the disease. These velocity changes are in agreement with the reduction in step length shown by us, also with the loss of dopamine over time. We consider these motor factors as a cause-and-effect set, in which both reduced velocity or step length interfere in the overall gait performance.

There is a large deficit in the literature of studies that relate dopaminergic loss to specific gait changes and postural control. A study<sup>34</sup> investigating the role of dopaminergic medication in motor automaticity has shown that dopamine improves gait automaticity in PD by altering processing between the striatal, limbic and cerebellar regions assessed in the *on* and *off* states of the medication. Some of the major findings were that dopamine had a demonstrable influence on intra-atrial functional connectivity during lower limb movements; in *off* state, functional connectivity between orbitofrontal-striatal-limbic circuits was correlated with step time variability; in *on* state the limbic-striated circuits were coupled to cognitive cortico-striatal pathways that are supposedly used to integrate limbic information in order to maintain a more effective motor performance<sup>34</sup>. Our findings showed changes from the kinematic point of view of gait and postural control, thus confirming that dopaminergic depletion brings above-mentioned damage to the striatum level and, consequently, deficits in the motor circuit of the basal ganglia. PD patients seem to lose automatic skills previously stored due to impairment of the sensorimotor striatum and simultaneously have difficulty acquiring new automatic abilities or restoring lost motor skills. As a consequence, they cannot perform some daily motor skills automatically, thus, performing the motor skills as in the initial learning stage<sup>35</sup>.

Recent studies have shown that PD patients with and without FOG exhibited greater asymmetry during tasks that required postural control when compared to neurologically healthy individuals<sup>36,37</sup>, although not all patients presented asymmetries in balance control<sup>38,39</sup>. Our findings corroborate these previous studies since the subjects presented a higher COP displacement on

the basis of static stature, as the PD progressed. Although these patients have difficulties in maintaining balance during static situations, they are extremely impaired when they need to modulate their behavior<sup>40</sup>, which is necessary in challenging standing tasks. The asymmetry in postural control observed in patients with PD can be interpreted as reflecting the asymmetric degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra<sup>41</sup>. Its causes impairment in postural responses and difficulty of adjustment to the task context<sup>42</sup>. Patients with FOG not only suffer from this phenomenon, but also present deficits in postural control when compared to individuals without FOG<sup>37</sup>. Both symptoms are described as two independent risk factors for falls<sup>43</sup> and may explain the high index of these in FOG patients.

Recently a study<sup>44</sup> has found that FOG is the most frequent cause of recurrent falls, particularly in the *off* state of anti-parkinsonian medication. It was shown the great contribution of FOG to falls, being considered the most frequent reason, representing 91% of falls during the *off* state, 80% of falls during the transition state and 52% of falls during the *on* state. A review study<sup>45</sup> has shown that the dysfunctional striatal and downstream cortico-pontine pathways play a critical role in the pathophysiology of FOG. Since motor blocks can also occur in other movements than gait, FOG may have generic features that are not specific to the lower limbs. From a slightly different point of view, more than one gait control mechanism, for example, deteriorations in rhythm control, gait symmetry, bilateral coordination, dynamic postural control and step scaling, may be impaired in FOG, suggesting that these mechanisms may interact with each other.

A retrospective longitudinal study<sup>46</sup> showed that the low DAT binding in the putamen observed at the time of PD diagnosis was associated with the onset of FOG, but no association of DAT binding was found in the initial phase of idiopathic PD with the rate progression of the disease to stage III of HY or with the development of motor fluctuations, dyskinesias or falls. Differently from this study, we have shown that more individuals report episodes of FOG as the disease progresses and dopaminergic loss. Our results also show that FOG individuals tend to exhibit this dopamine depletion as well as reduction in gait velocity when compared to non-FOG individuals at same motor stages, as observed in figures 2B and 2C. This could suppose that the depletion of

dopamine specifically in the striatum region would not be solely responsible for FOG onset, since even in HY III, individuals without FOG have lower rates of dopamine than FOG subjects in HY II. More recent studies have shown the role of cause and effect of the prefrontal cortex in FOG<sup>12</sup> or even of lesions related to the cholinergic system of the patients for the onset of the episodes<sup>47</sup>. More research is needed to ascertain the real influence of dopaminergic deficit in the specific regions of the striatum on the onset of FOG and gait changes and postural control of these patients.

In Parkinson's disease, the pathological degeneration of the nigrostriatal dopaminergic neurons impacts communication through the striatum and corticostriatal circuits, which probably compromises motor learning and automaticity. In fact, dopaminergic insult is more severe in the posterior striatum (e.g., sensorimotor of the putamen) which is mainly involved with motor learning and automaticity<sup>48</sup>. The dopaminergic neurons of the striatum play an important role in the execution of the automatic movement in the human gait long duration. In the striatum, it is specifically believed that the putamen receive information about cortical motor activity in progress from the motor cortex and pre-motor and, thus, putative lesions cause the development of hypokinesias<sup>49</sup>.

Regarding spatial orientation skills, asymmetries in striatal dopamine availability are associated with preferential turns / shifts toward the side with less dopamine, or in other words, with preferential spatial orientation on the side of the cerebral hemisphere with more dopamine. As a result, the impaired capacity of the base ganglia to integrate sensorimotor information has been suggested as the source of parkinsonian deficits related to spatial orientation<sup>50</sup>. This explains the great importance of dopamine for the proper functioning of motor circuits in the basal ganglia and how much the deficiency of this neurotransmitter impacts the motor performance of individuals with PD. In a rehabilitation process, the understanding of progressive dopaminergic depletion that causes all these motor alterations is important, in order to adapt both drug strategies<sup>48</sup> and to stimulate other motor routes instead of those damaged by PD<sup>51</sup>.

Unfortunately, it was not possible to verify the relationships between the dopamine deficiency and the other variables, as well as to analyze FOG severity and its consequences on walking parameters and postural control, due

to the sample size. Studies with larger samples are needed to evaluate these parameters. Thus, we conclude that increased dopamine depletion in the striatal region plays an important role in gait changes and postural control as the disease progresses. Adequate understanding of these changes may have a direct impact on the functionality and quality of life of PD patients.

## REFERENCES

1. Shinto AS, Antony J, Kamaleshwaran K, Vijayan K, Selvan A, Korde A, et al. Correlative (99m)tc-labeled tropane derivative single photon emission computer tomography and clinical assessment in the staging of Parkinson disease. *World J Nucl Med.* 2014;13(3):178–83. <https://doi.org/10.4103/1450-1147.144818>.
2. Geroin C, Nonnekes J, Vries NM, Strouwen C, Smania N, Tinazzi M, et al. Does dual-task training improve spatiotemporal gait parameters in Parkinson's disease? *Park Relat Disord.* 2018;xxx-xxx. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.05.018>.
3. Kataoka H, Tanaka N, Kiriya T, Eura N, Ikeda M, Izumi T, et al. Step Numbers and Hoehn-Yahr Stage after Six Years. *European Neurology.* 2018;118–24. <https://doi.org/10.1159/000487331>.
4. Xia R, Mao Z-H. Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neurosci Bull [Internet].* 2012;28(1):39–48. <https://doi.org/10.1007/s12264-012-1050-z>.
5. Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Recent Dev Park Dis.* 1987;2:153–63. <https://doi.org/10.2490/jjrmc.47.791>.
6. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Beinis JY, Gallinari C, Meaume S, et al. Motor score of the unified Parkinson disease rating scale as a good predictor of lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol.* 2006;63(4):584–8. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.4.584>
7. Lagravinese G, Pelosin E, Bonassi G, Carbone F, Abbruzzese G, Avanzino L. Gait initiation is influenced by emotion processing in Parkinson's disease patients with freezing. *Mov Disord.* 2018;33(4):609–17. <https://doi.org/10.1002/mds.27312>.
8. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: Moving forward on a mysterious clinical phenomenon. Vol. 10, *The Lancet Neurology.* 2011. p. 734–44. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70143-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70143-0).
10. Ferraz HB. Dopamine Transporter Imaging Using 99mTc-TRODAT-1 SPECT in Parkinson's Disease. *Med Sci Monit [Internet].* 2014;20:1413–8. <https://doi.org/10.12659/MSM.890522>.
11. Bao SY, Wu JC, Luo WF, Fang P, Liu ZL, Tang J. Imaging of dopamine transporters with technetium-99m TRODAT-1 and single photon emission computed tomography. *J neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging.* 2000;10(4):200–3. <https://doi.org/10.1111/jon2000104200>.
12. Dagan M, Herman T, Mirelman A, Giladi N, Hausdorff JM. The role of the prefrontal cortex in freezing of gait in Parkinson's disease: insights from a deep repetitive transcranial magnetic stimulation exploratory study. *Exp Brain Res.* 2017;235(8):2463–72. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-4981-9>.

13. Huang WS, Lin SZ, Lin JC, Wey SP, Ting G, Liu RS. Evaluation of early-stage Parkinson's disease with 99mTc-TRODAT-1 imaging. *J Nucl Med.* 2001;42(9):1303–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535717>.
14. Sutter EN, Seidler KJ, Duncan RP, Earhart GM, McNeely ME. Low to moderate relationships between gait and postural responses in Parkinson's disease. *J Rehabil Med.* 2017;49(6):505–11. <https://doi.org/10.2340/16501977-2238>.
15. Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1992;32(1 S):S125–7. <https://doi.org/10.1002/ana.410320721>.
16. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129–70. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>.
17. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427–42. <https://doi.org/10.1212/WNL.17.5.427>.
18. Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, Thomaes T, et al. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: Agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture.* 2009;30(4):459–63. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.07.108>.
19. Davis Iii RB, Öunpuu S, Tyburski D, Gage JR. A gait analysis data collection and reduction technique. Vol. 10, *Human Movement Science.* 1991. p. 575–87. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0167-9457\(91\)90046-Z](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0167-9457(91)90046-Z).
20. D'Andrea Greve JM, Luna NMS, De Siqueira JP, Prota C, Alonso AC. Assessment of postural balance among individuals with parkinson disease with and without effects from dopaminergic medications. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93(5):365–71. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182a92aa9>.
21. Duarte M, Freitas SMSF. Revisão sobre posturografia baseada em plataforma de força para avaliação do equilíbrio. Vol. 14, *Brazilian Journal of Physical Therapy.* 2010. p. 183–92. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552010000300003>.
22. Silva N, Szobot CM, Shih MC, Hoexter MQ, Anselmi CE, Pechansky F, et al. Searching for a neurobiological basis for self-medication theory in ADHD comorbid with substance use disorders: an in vivo study of dopamine transporters using (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT. *Clin Nucl Med.* 2014;39(2):e129–34. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31829f9119>.
23. Sutter EN, Seidler KJ, Duncan RP, Earhart GM, McNeely ME. Low to moderate relationships between gait and postural responses in Parkinson's disease. *J Rehabil Med.* 2017;49(6):505–11. <https://doi.org/10.2340/16501977-2238>.

24. Huang WS, Lin SZ, Lin JC, Wey SP, Ting G, Liu RS. Evaluation of early-stage Parkinson's disease with 99mTc-TRODAT-1 imaging. *J Nucl Med.* 2001;42(9):1303–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11535717>.
25. Bao SY, Wu JC, Luo WF, Fang P, Liu ZL, Tang J. Imaging of dopamine transporters with technetium-99m TRODAT-1 and single photon emission computed tomography. *J neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging.* 2000;10(4):200–3. <https://doi.org/10.1111/jon2000104200>.
26. de Carvalho AR, Andrade A, Peyré-Tartaruga LA. Possíveis alterações no mecanismo minimizador de energia da caminhada em decorrência da dor lombar crônica - Revisão de literatura. Vol. 55, *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2015. p. 55–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.01.013>.
27. Hass CJ, Malczak P, Nocera J, Stegemöller EL, Shukala A, Malaty I, et al. Quantitative normative Gait data in a large cohort of ambulatory persons with parkinson's disease. *PLoS One.* 2012;7(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042337>.
28. Hollman JH, McDade EM, Petersen RC. Normative spatiotemporal gait parameters in older adults. *Gait Posture.* 2011;34(1):111–8. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.03.024>.
29. Himann JE, Cunningham DA, Rechnitzer PA, Paterson DH. Age-related changes in speed of walking. *Med Sci Sports Exerc.* 1988;20(2):161–6. <https://doi.org/10.1249/00005768-198820020-00010>.
30. White DK, Neogi T, Nevitt MC, Peloquin CE, Zhu Y, Boudreau RM, et al. Trajectories of Gait Speed Predict Mortality in Well-Functioning Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(4):456–64. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls197>.
31. Ellis TD, Cavanaugh JT, Earhart GM, Ford MP, Foreman KB, Thackeray A, et al. Identifying clinical measures that most accurately reflect the progression of disability in Parkinson disease. *Park Relat Disord.* 2016;25:65–71. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.006>.
32. Tan D, Danoudis M, McGinley J, Morris ME. Relationships between motor aspects of gait impairments and activity limitations in people with Parkinson's disease: A systematic review. Vol. 18, *Parkinsonism and Related Disorders.* 2012. p. 117–24. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.07.014>.
33. 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):1815–20. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05033.x>.
34. Gilat M, Bell PT, Ehgoetz Martens KA, Georgiades MJ, Hall JM, Walton CC, et al. Dopamine depletion impairs gait automaticity by altering cortico-striatal and cerebellar processing in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2017;152:207–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.073>.

35. Wu T, Hallett M, Chan P. Motor automaticity in Parkinson's disease. Vol. 82, *Neurobiology of Disease*. 2015. p. 226–34. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.06.014>.
36. Beretta VS, Gobbi LTB, Lirani-Silva E, Simieli L, Orcioli-Silva D, Barbieri FA. Challenging postural tasks increase asymmetry in patients with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2015;10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137722>.
37. Schlenstedt C, Muthuraman M, Witt K, Weisser B, Fasano A, Deuschl G. Postural control and freezing of gait in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2016;24:107–12. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.12.011>.
38. Geurts ACH, Boonstra TA, Voermans NC, Diender MG, Weerdesteyn V, Bloem BR. Assessment of postural asymmetry in mild to moderate Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2011;33(1):143–5. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2010.09.018>.
39. Boonstra TA, Van Vugt JPP, Van Der Kooij H, Bloem BR. Balance asymmetry in Parkinson's disease and its contribution to freezing of gait. *PLoS One*. 2014;9(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102493>
40. Visser JE, Bloem BR. Role of the basal ganglia in balance control. Vol. 12, *Neural Plasticity*. 2005. p. 161–74. <https://doi.org/10.1155/NP.2005.161>.
41. Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):796–802. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70549-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70549-X).
42. Horak FB, Dimitrova D, Nutt JG. Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2005;193(2):504–21. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.12.008>.
43. Schenkman M, Wei Zhu C, Cutson TM, Whetten-Goldstein K. Longitudinal evaluation of economic and physical impact of Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2001;8(1):41–50. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(00\)00079-1](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(00)00079-1).
44. Okuma Y, Silva de Lima AL, Fukae J, Bloem BR, Snijders AH. A prospective study of falls in relation to freezing of gait and response fluctuations in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2018;46:30–5. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.10.013>.
45. Herman T, Giladi N, Hausdorff JM. Neuroimaging as a window into gait disturbances and freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(12). <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0411-y>.
46. Djaldetti R, Rigbi A, Greenbaum L, Reiner J, Lorberboym M. Can early dopamine transporter imaging serve as a predictor of Parkinson's disease progression and late motor complications? *J Neurol Sci*. 2018;390:255–60. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.05.006>.

**TABLE:**

Table 1. Comparisons between clinical, kinematic analysis and quantitative values of  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 uptake in basal ganglia in Parkinson's disease subjects.

Variables	Total (N=42)	Parkinson's disease			P
		Stage I (n=12)	Stage II (n=15)	Stage III (n=15)	
Male	24 (57.1)	9 (75.0)	8 (53.3)	7 (46.7)	0.152
Age, years	59±13	55±12	63±12	60±15	0.325
Height, meters	1.62±0.12	1.66±0.14	1.62±0.11	1.59±0.12	0.380
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.64±3.86	25.47±2.16	26.42±4.51	25.00±4.31	0.269
MDS-UPDRS-III	28.63±15.59	12.11±3.95	25.40±11.54 <sup>a</sup>	42.71±11.17 <sup>b</sup>	< 0.001
$^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 uptake					
Total	0.46±0.21	0.61±0.20	0.47±0.18	0.36±0.19 <sup>b</sup>	0.033
FOG	17 (40.5)	0 (0)	7 (46.7) <sup>a</sup>	10 (66.7) <sup>b</sup>	0.001
Kinematic analysis					
Mean velocity, m/s	0.92±0.25	1.09±0.15	0.90±0.26 <sup>a</sup>	0.79±0.23 <sup>b</sup>	0.005
Cadence, steps/min	105±11	108±6	102±13	106±12	0.399
Stride length (m), Left	1.03±0.25	1.20±0.11	1.03±0.26	0.89±0.23 <sup>b</sup>	0.003
Stride length (m), Right	1.01±0.26	1.21±0.12	0.99±0.24 <sup>a</sup>	0.86±0.27 <sup>b</sup>	0.001
Step length (m), Left	0.51±0.12	0.60±0.06	0.52±0.12	0.43±0.12 <sup>b</sup>	0.001
Step length (m), Right	0.50±0.13	0.59±0.09	0.50±0.13	0.44±0.13 <sup>b</sup>	0.013
Step width (m)	0.07±0.03	0.07±0.02	0.07±0.03	0.07±0.03	0.987
Total displacement of sway	52.90±21.21	42.76±17.41	49.72±19.21	63.31±22.06 <sup>b</sup>	0.035

Note: Data were presented as No(%) or mean±SD. Stage, Hoehn & Yahr stages; p, p-value; BMI, body mass index; MDS-UPDRS-III, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Scale motor exam; FOG, freezing of gait.

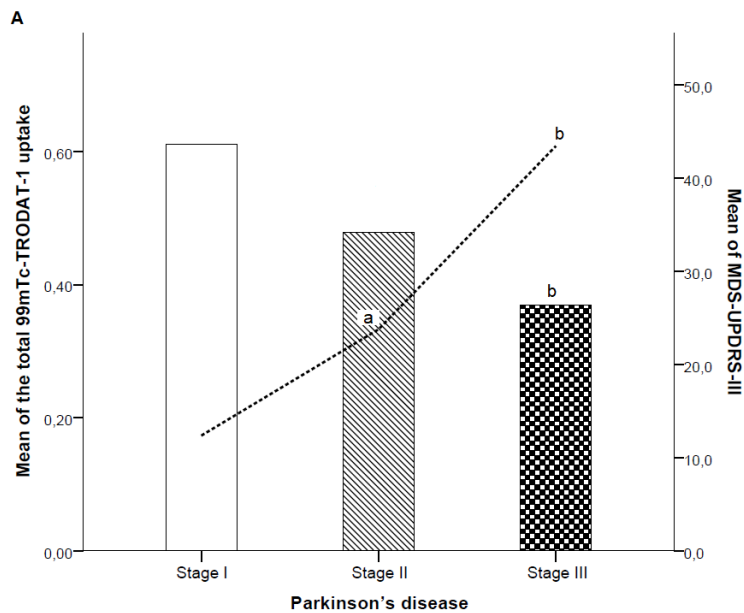
<sup>a</sup>Stage I vs. Stage II, Dunnett's test ( $p < 0.05$ );

<sup>b</sup>Stage I vs. Stage III, Dunnett's test ( $p < 0.05$ ).

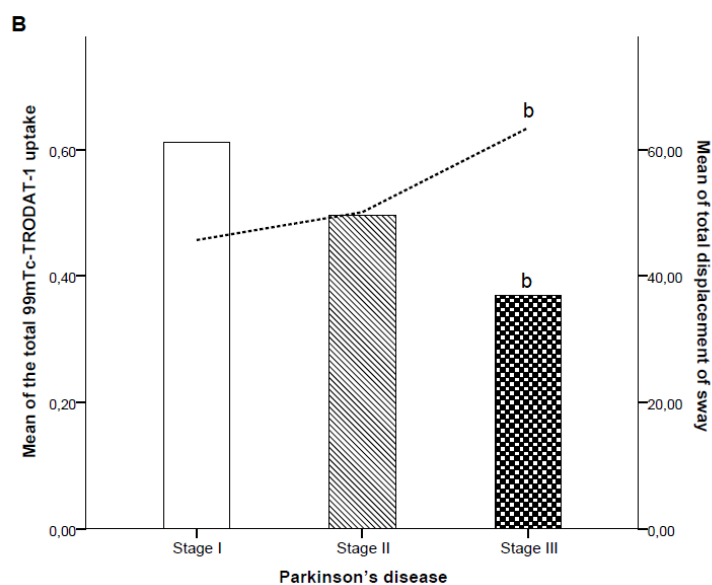
## FIGURES:

### Figure 1.

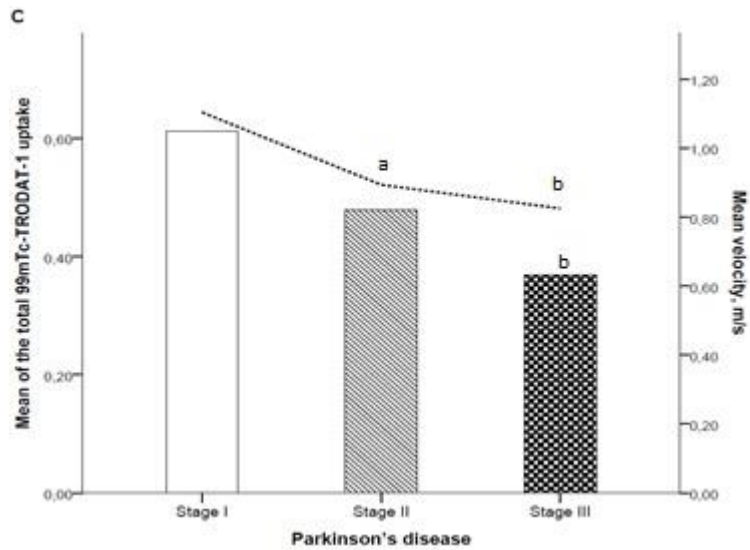
**Figure 1A** – Comparison at each motor stage of the mean of Total values of  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 uptake (bars) (Stages: I =  $0.61 \pm 0.20$ , II =  $0.47 \pm 0.18$ , III =  $0.36 \pm 0.19$ ) with the mean of MDS-UPDRS-III (dotted line) (Stages: I =  $12.11 \pm 3.95$ , II =  $25.40 \pm 11.54$ , III =  $42.71 \pm 11.17$ ). <sup>a</sup>Stage I vs. Stage II, Dunnett's test ( $P < 0.05$ ); <sup>b</sup>Stage I vs. Stage III, Dunnett's test ( $P < 0.05$ ).



**Figure 1B** – Comparison at each motor stage of the mean of Total values of  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 uptake (bars) (Stages: I =  $0.61 \pm 0.20$ , II =  $0.47 \pm 0.18$ , III =  $0.36 \pm 0.19$ ) with the mean of total displacement of sway [mm] (dotted line) (Stages: I =  $42.76 \pm 17.41$ , II =  $49.72 \pm 19.21$ , III =  $63.31 \pm 22.06$ ). <sup>b</sup>Stage I vs. Stage III, Dunnett's test ( $P < 0.05$ ).

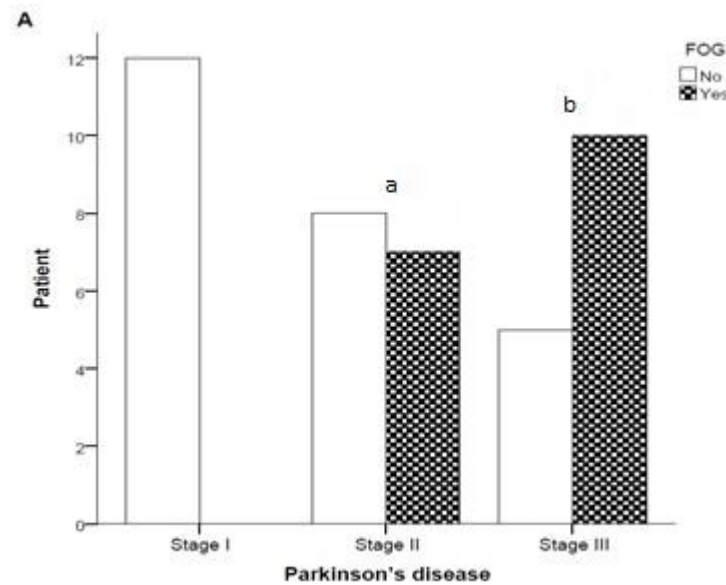


**Figure 1C** – Comparison at each motor stage of the mean of Total values of  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 uptake (bars) (Stages: I =  $0.61 \pm 0.20$ , II =  $0.47 \pm 0.18$ , III =  $0.36 \pm 0.19$ ) with the mean velocity, m/s (dotted line) (Stages: I =  $42.76 \pm 17.41$ , II =  $49.72 \pm 19.21$ , III =  $63.31 \pm 22.06$ ). <sup>a</sup>Stage I vs. Stage II, Dunnett's test ( $P < 0.05$ ); <sup>b</sup>Stage I vs. Stage III, Dunnett's test ( $P < 0.05$ ).

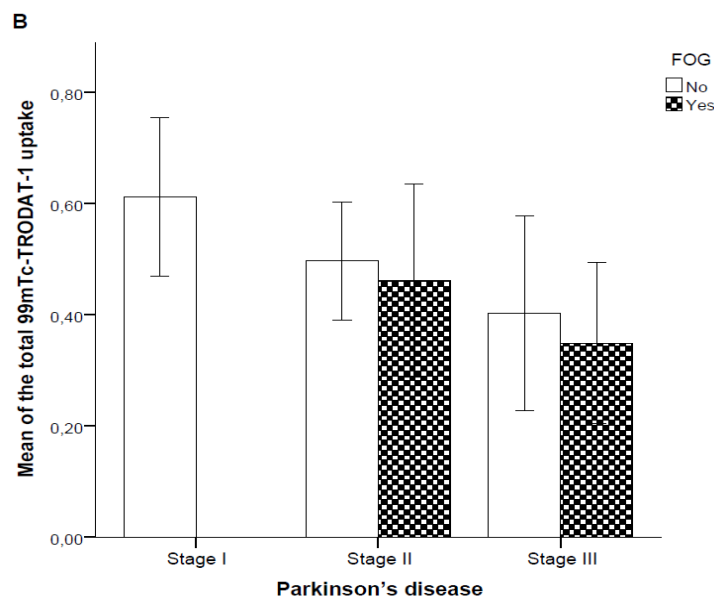


**Figure 2.**

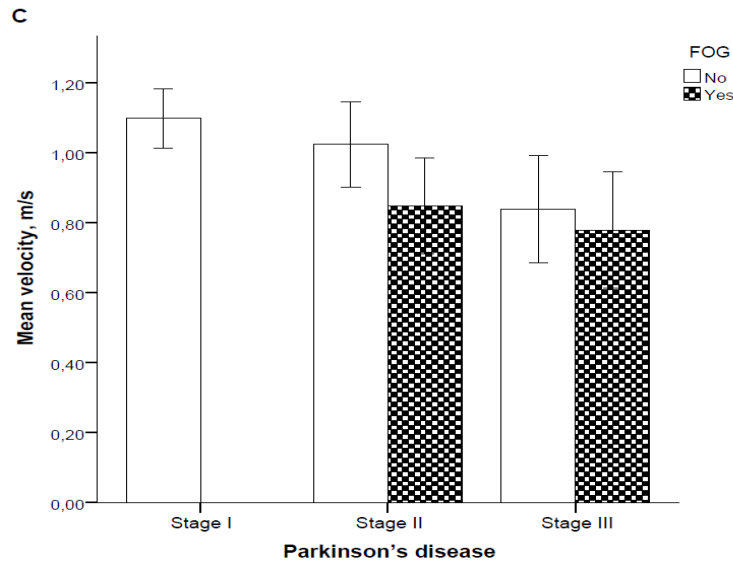
**Figure 2A** – Comparison at each motor stage of Patients (bars) with and without FOG (Stage I: Yes/No = 0/12; Stage II: Yes/No = 7/8; Stage III: Yes/No = 10/5). <sup>a</sup>Stage I vs. Stage II, Dunnett's test ( $P<0.05$ ); <sup>b</sup>Stage I vs. Stage III, Dunnett's test ( $P<0.05$ ).



**Figure 2B** – Comparison at each motor stage of the mean $\pm$ SD of the Total values of  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 uptake (bars) in Patients with and without FOG (Stage I: FOG No/TRODAT = 12/0.61 $\pm$ 0.20, FOG Yes/TRODAT =  $\emptyset$ ; Stage II: FOG No/TRODAT = 8/0.49 $\pm$ 0.14, FOG Yes/TRODAT = 7/0.34 $\pm$ 0.23; Stage III: FOG No/TRODAT = 5/0.40 $\pm$ 0.19, FOG Yes/TRODAT = 10/0.34 $\pm$ 0.20).



**Figure 2C** – Comparison at each motor stage of the mean±SD of the velocity, m/s (bars) in Patients with and without FOG (Stage I: FOG No/ mean velocity = 12/1.09±0.15, FOG Yes/mean velocity = 0; Stage II: FOG No/mean velocity = 8/1.02±0.17, FOG Yes/mean velocity = 7/0.84±0.15; Stage III: FOG No/mean velocity = 5/0.83±0.17, FOG Yes/mean velocity = 10/0.77±0.26).



## 7 CONCLUSÃO GERAL

O presente trabalho identificou que o aumento da depleção da dopamina na região do corpo estriado tem um papel importante nas alterações da marcha e do controle postural de indivíduos com Doença de Parkinson. De acordo com o avanço da doença (Hoehn & Yahr - estágios I, II e III), as variáveis motoras da MDS-UPDRS, velocidade da marcha, comprimento do passo e da passada, e do deslocamento da base de suporte estática apresentaram valores que foram piorando linearmente. Além disso, quanto mais grave o estadiamento motor, maior foi a proporção de pacientes que relataram episódios de *Freezing* da marcha em cada estágio.

Como limitações do estudo, devido ao tamanho amostral não foi possível verificar as relações entre o déficit de dopamina e as demais variáveis, bem como fazer uma análise da severidade do *Freezing* da marcha e suas consequências nos parâmetros de marcha e controle postural. Entretanto, a estratificação dos sujeitos por gravidade dos sintomas motores possibilitou comparar e verificar que os déficits específicos existentes, como redução da velocidade, diminuição do comprimento do passo e da passada, assim como o aumento do deslocamento da base de suporte na postura estática assumiram um padrão linear quanto aos valores. Através disso, vimos que a piora dos aspectos motores pode ser interpretada como uma consequência direta do déficit dopaminérgico.

Dessa forma, esperamos contribuir para o entendimento dos sintomas motores da Doença de Parkinson, através da compreensão das consequências da disfunção dos gânglios da base pela degeneração das células dopaminérgicas na substância negra. Um grande desafio é unificar estratégias medicamentosas eficientes com uma abordagem adequada na reabilitação. O estímulo de outras vias motoras em substituição às vias dopaminérgicas lesadas pode reduzir os déficits motores apresentados. Assim, como já descrito em técnicas que utilizam, por exemplo, estímulos externos (visuais, auditivos e cognitivos), essas terapias podem proporcionar uma melhora na funcionalidade e na qualidade de vida destes indivíduos.

## ANEXOS

### ANEXO A

#### Parecer Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** RELAÇÃO ENTRE A PERDA DE NEURÔNIOS DOPAMINÉRGICOS E ALTERAÇÕES NA MARCHA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON

**Pesquisador:** Fernanda Cechetti

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 51522915.0.0000.5345

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.376.220

##### Apresentação do Projeto:

A Doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa resultante da perda de neurônios do gânglio basal, que produzem dopamina, um neurotransmissor importante envolvido na regulação do movimento. Seus principais sintomas são bradicinesia, tremor, rigidez, e instabilidade postural. Dentre as tarefas mais afetadas pela DP, a marcha tem lugar de destaque. Diante disso, objetiva-se com esse estudo analisar a cinemática da marcha de pacientes com DP e investigar a relação que existe entre as alterações presentes na marcha dessa população com a perda de neurônios dopaminérgicos. Esta é uma pesquisa descritiva, observacional com delineamento transversal. Os pacientes serão avaliados através de um Questionário de identificação e anamnese, Escala de Hoehn e Yahr Modificada, Teste Timed up and Go, e o Questionário PDQ-39. Posteriormente serão submetidos a avaliação cinemática da marcha, onde serão quantificadas as alterações cinemáticas da marcha em relação às angulações das principais articulações dos membros inferiores durante as fases de apoio e balanço e as alterações cinemáticas da marcha em relação às variáveis espaço - temporais (comprimento do passo, largura do passo, passada, velocidade, ângulo do pé, cadência, tempo da passada e tempo do passo). Após essa análise será feita comparação com os achados de neuroimagem obtidos através de 99mTc-TRODAT-1 (SPECT-

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.376.220

CT) para detectar a relação dessas alterações com as perdas dopaminérgicas.

**Objetivo da Pesquisa:**

Correlacionar os achados de neuroimagem obtidos através de 99mTc-TRODAT-1 (SPECT-CT) com as possíveis alterações na marcha de pacientes com diagnóstico de doença de Parkinson provável.

**Objetivo Secundário:**

-Quantificar as alterações cinemáticas da marcha em relação às angulações das principais articulações dos membros inferiores durante as fases de apoio e balanço.-Quantificar as alterações cinemáticas da marcha em relação às variáveis espaços- temporais (comprimento do passo, largura do passo, passada, velocidade, ângulo do pé, cadência, tempo da passada e tempo do passo-Correlacionar as possíveis alterações da marcha com os achados de neuroimagem obtidos através de 99mTc-TRODAT-1 (SPECT-CT), Teste Time up and go (TUG) (Anexo 2) e o questionário de qualidade de vida para Doença de Parkinson PDQ-39 (Anexo 3), além do estadiamento da patologia.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

É de conhecimento das pesquisadoras que todos os tipos de estudos com humanos exibem algum risco. Este estudo apresenta uma metodologia muito simples, a qual os indivíduos serão analisados em relação a sua marcha, tendo que percorrer somente alguns metros caminhando, enquanto o sistema captura as imagens, não apresentando riscos aparentes. mas, é importante salientar que as pesquisadoras estão cientes de que a responsabilidade sobre qualquer problema que possa vir a ocorrer neste momento é das mesmas.

**Benefícios:**

Este estudo pode beneficiar a população acometida pela Doença de Parkinson como um todo. Um diagnóstico precoce da perda dopaminérgica e das alterações da marcha desta população pode favorecer os profissionais da saúde que trabalham nesta área, a fim de elaborar tratamentos mais rápidos e eficazes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto bem escrito e adequado aos objetivos propostos

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

todos os termos obrigatórios foram apresentados

**Recomendações:**

aprovar

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcsa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.376.220

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

não há pendências ou inadequações

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_635050.pdf	30/11/2015 14:39:15		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoFinal.pdf	30/11/2015 14:38:43	Fernanda Cechetti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	28/11/2015 18:02:46	Fernanda Cechetti	Aceito
Outros	CurriculoLattesMariaEduardaParcianelloCabeleira.pdf	28/11/2015 18:02:05	Fernanda Cechetti	Aceito
Outros	CurriculoLattesFernandaCechetti.pdf	28/11/2015 18:01:17	Fernanda Cechetti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinal.docx	28/11/2015 17:55:50	Fernanda Cechetti	Aceito
Outros	ANEXO1final.doc	28/11/2015 17:47:40	Fernanda Cechetti	Aceito
Outros	AnuenciaLaboratorio.pdf	28/11/2015 17:46:27	Fernanda Cechetti	Aceito
Outros	AnuenciaSantaCasa.pdf	28/11/2015 17:45:53	Fernanda Cechetti	Aceito
Outros	Anexo5.doc	28/11/2015 17:43:48	Fernanda Cechetti	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.376.220

PORTO ALEGRE, 18 de Dezembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Sarmiento Leite ,245

**Bairro:** Sarmiento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

## ANEXO B

### *New Freezing of Gait Questionnaire* (NFOG-Q) [Novo Questionário de Congelamento da Marcha]

#### **Instruções gerais**

As perguntas 2 a 9 deverão ser abordadas somente quando “sim” for respondido na primeira pergunta do NFOG-Q.

#### **Parte I – Distinção entre indivíduos com congelamento da marcha e sem congelamento da marcha, no último mês:**

1. Você apresentou episódios de congelamento no último mês?

#### **Sem o vídeo**

Congelamento da marcha é a sensação de seus pés estarem colados ao chão de forma transitória enquanto você tenta começar a andar, virar ou quando está andando em espaços estreitos ou em lugares cheios de gente. Às vezes é acompanhado de hesitação (como se as pernas estivessem tremendo) e passos pequenos e arrastados.

#### **Instruções adicionais com o vídeo**

Nós vamos assistir juntos a um pequeno vídeo para ver as várias formas em que o congelamento da marcha pode ocorrer. Ainda, preste atenção para quanto tempo esses episódios duram, já que algumas perguntas sobre isso poderão ser feitas posteriormente (uma contagem de segundos aparece no vídeo).

**O vídeo de *freezing of gait*/congelamento da marcha pode ser visto em [www.parkinsonnet.info/euguideline](http://www.parkinsonnet.info/euguideline).**

[0] Eu não apresentei tal sensação ou episódio no último mês.

[1] Eu apresentei tal sensação ou episódio no último mês.

Se a resposta for 1 (é um indivíduo com congelamento da marcha) complete as partes II e III. A soma das partes II e III é o escore final do NFOG-Q.

#### **Parte II – Gravidade do congelamento da marcha:**

2. Com que frequência você apresenta episódios de congelamento?

[0] Menos de uma vez por semana.

[1] Nem sempre, cerca de uma vez por semana.

[2] Sempre, cerca de uma vez por dia.

[3] Quase sempre, mais de uma vez por dia.

3. Com que frequência você apresenta episódios de congelamento enquanto vira?

[0] Nunca.

[1] Raramente, cerca de uma vez por mês.

[2] Nem sempre, cerca de uma vez por semana.

[3] Sempre, cerca de uma vez por dia.

[4] Quase sempre, mais de uma vez por dia.

Se a resposta for 1 ou mais, ir para a pergunta 4. Se a resposta for 0, ir para a pergunta 5.

4. Quanto tempo dura seu maior episódio de congelamento enquanto vira?

[1] Muito curto, 1 segundo.

[2] Curto, 2-5 segundos.

[3] Longo, entre 5 e 30 segundos.

[4] Muito longo, incapaz de andar por mais de 30 segundos.

5. Com que frequência você apresenta episódios de congelamento para dar o primeiro passo?

[0] Nunca.

[1] Raramente, cerca de uma vez por mês.

[2] Nem sempre, cerca de uma vez por semana.

[3] Sempre, cerca de uma vez por dia.

[4] Quase sempre, mais de uma vez por dia.

Se a resposta for 1 ou mais, ir para a pergunta 6. Se a resposta for 0, ir para a pergunta 7.

6. Quanto tempo dura seu maior episódio de congelamento para dar o primeiro passo?

[1] Muito curto, 1 segundo.

[2] Curto, 2-5 segundos.

[3] Longo, entre 5 e 30 segundos.

[4] Muito longo, incapaz de andar por mais de 30 segundos.

### **Parte III – Impacto do congelamento da marcha na vida diária:**

7. O quão perturbador/incapacitante são os episódios de congelamento para a sua marcha no dia-a-dia?

[0] Nem um pouco.

[1] Um pouco.

[2] Moderadamente.

[3] Gravemente.

8. Os episódios de congelamento causam sensação de insegurança e medo de cair?

[0] Nem um pouco.

[1] Um pouco.

[2] Moderadamente.

[3] Gravemente.

9. Os episódios de congelamento afetam suas atividades de vida diária?

(Avalie apenas o impacto do congelamento nas atividades de vida diária. Não o impacto da doença em geral).

[0] Nem um pouco, eu continuo fazendo as atividades normalmente.

[1] Um pouco, eu evito fazer algumas atividades de vida diária.

[2] Moderadamente, eu evito fazer uma quantidade significativa (cerca de metade) das atividades de vida diária.

[3] Gravemente, eu estou muito restrito para realizar a maioria das atividades de vida diária.

Fonte: Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, Thomaes T, et al. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture* 2009;30(4):459-463.

Traduzido e adaptado por Capato TTC, Domingos JMM, Almeida LRS para a Versão em Português da Diretriz Europeia de Fisioterapia para a Doença de Parkinson, 2015.

## ANEXO C

### *Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

#### Parte III (Avaliação Motora)

#### MDS-UPDRS

A nova versão da UPDRS patrocinada pela Sociedade de Distúrbios do Movimento (Movement Disorders Society - MDS) baseia-se na crítica anteriormente formulada pelo Grupo de Trabalho para Escalas de Avaliação em Doença de Parkinson (*Mov Disord* 2003;18:738-750). Consequentemente, a MDS selecionou um coordenador principal para organizar um programa visando criar uma nova versão da UPDRS para a comunidade dos Distúrbios do Movimento a qual manteria o formato geral da versão original da UPDRS, mas que abordasse as fraquezas e ambiguidades identificadas na análise crítica. O coordenador principal nomeou subcomitês com coordenadores e membros. Cada parte foi redigida pelos membros do respetivo subcomitê e posteriormente revista e retificada por todo o grupo. Estes membros estão listados abaixo.

A MDS UPDRS tem quatro partes: Parte I (aspectos não motores da vida diária), Parte II (aspectos motores da vida diária), Parte III (avaliação motora) e Parte IV (complicações motoras). A Parte I tem dois componentes: IA refere-se a um determinado número de comportamentos avaliados pelo investigador através de toda a informação pertinente obtida a partir dos pacientes e cuidadores e IB, que é preenchida pelo paciente, com ou sem a ajuda do cuidador, mas de forma independente do investigador. Este componente pode, no entanto, ser revisto pelo avaliador, para garantir que todas as perguntas são respondidas de modo claro, podendo o avaliador ajudar a explicar qualquer ambiguidade encontrada. A Parte II é desenhada para ser um questionário de autopreenchimento, como a parte IB, porém pode ser revista pelo investigador para garantir o seu claro e completo preenchimento. Deve ser salientado que as versões oficiais das Partes 1A, 1B e 2 da MDS-UPDRS não têm avaliações *on* e *off* separadas. Contudo, para programas ou protocolos específicos, pode-se utilizar as mesmas questões para os estados *on* e *off* separadamente. A Parte III tem instruções para o avaliador fornecer ou demonstrar ao paciente e é preenchida pelo avaliador. A Parte IV tem instruções para o avaliador e também instruções para serem lidas ao paciente. Esta parte integra a informação obtida do paciente com as observações e julgamentos clínicos do avaliador, sendo preenchida pelo avaliador.

Os autores desta nova versão são:

Coordenador principal: Christopher G. Goetz

Part I: Werner Poewe (coordenador), Bruno Dubois, Anette Schrag

Part II: Matthew B. Stern (coordenador), Anthony E. Lang, Peter A. LeWitt

Part III: Stanley Fahn (coordenador), Joseph Jankovic, C. Warren Olanow

Part IV: Pablo Martinez-Martin (coordenador), Andrew Lees, Olivier Rascol, Bob van Hilten

Normas de Desenvolvimento: Glenn T. Stebbins (coordenador), Robert Holloway, David Nyenhuis

Apêndices: Cristina Sampalo (coordenador), Richard Dodel, Jaime Kullsevsky

Teste Estatístico: Barbara Tilley (coordenador), Sue Leurgans, Jean Teresi,

Consultores: Stephanie Shaftman, Nancy LaPelle

Pessoa de contato:

Christopher G. Goetz, MD Rush

University Medical Center

1725 W. Harrison Street, Suite

755 Chicago, IL USA 60612

Telefone: 312-942-8016

Email: cgoetz@rush.edu

1 de Julho de 2008

### Parte III: Avaliação Motora

Visão Geral: Esta parte da escala avalia os sinais motores da DP. Ao administrar a Parte III da MDS-UPDRS o avaliador deve cumprir as seguintes diretrizes:

Na parte superior do formulário, marque se o paciente está utilizando medicação para o tratamento de sintomas da doença de Parkinson e, se estiver sob o uso de levodopa, o tempo desde a última dose.

Se o paciente recebe tratamento para os sintomas da doença de Parkinson, marque também o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:

**ON** é estado funcional típico de quando os pacientes recebem medicação e têm uma boa resposta.

**OFF** é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma má resposta apesar de tomarem medicação.

O avaliador deve "pontuar o que vê". É evidente que outros problemas médicos concomitantes, tais como um acidente vascular cerebral, paralisia, artrite, contratura, e problemas ortopédicos, tais como prótese da coxo-femoral ou joelho e escoliose, podem interferir com itens individuais da avaliação motora. Em situações em que é absolutamente impossível testar (ex., amputações, plegia, membro engessado), utilize a anotação "NA" para Não Aplicável. Nas demais circunstâncias, avalie cada tarefa que o paciente desempenha no contexto das suas comorbidades.

Todos os itens devem ser pontuados com um valor inteiro (sem meios pontos, sem dados em falta).

Instruções específicas são fornecidas para testar cada item. Estas devem ser seguidas em todas as circunstâncias. O avaliador demonstra enquanto descreve a tarefa que o paciente deve realizar e pontua a função imediatamente depois. Para os itens Espontaneidade Global de Movimento e Tremor de Repouso (3.14 e 3.17), estes itens foram colocados deliberadamente no final da escala porque a informação clínica pertinente para a pontuação será obtida durante toda a avaliação.

No final da pontuação, indicar se discinesia (coreia ou distonia) esteve presente no momento da avaliação, e se assim for, se estes movimentos interferiram com a avaliação motora.

**3a** O paciente usa medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson? Não Sim

**3b** Se o paciente recebe medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, marque o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:

**ON:** On é o estado funcional típico de quando os pacientes estão a tomar medicação e têm uma boa resposta.

**OFF:** Off é o estado funcional típico de quando os pacientes têm uma resposta fraca apesar de tomarem medicação.

**3c** O paciente usa Levodopa ? Não Sim

**3.C1** Se sim, minutos desde a última dose de levodopa: \_\_\_\_\_



<p><b>3.3 RIGIDEZ</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço. Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente. Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez.</p> <p>0: Normal: Sem rigidez.</p> <p>1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação.</p> <p>2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada.</p> <p>3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço.</p> <p>4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>Pescoço</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>MSD</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>MSE</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>MID</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>MIE</b></p>
<p><b>3.4 BATER DOS DEDOS DA MÃO (PINÇA)</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições</p> <p>3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><b>D</b></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><b>E</b></p>

	Pontuação
<p><b>3.5 MOVIMENTOS DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de abrir e fechar.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1286 539 1358 607" type="checkbox"/>  <b>D</b> </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1286 763 1358 831" type="checkbox"/>  <b>E</b> </div>
<p><b>3.6 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1281 1245 1353 1312" type="checkbox"/>  <b>D</b> </div> <div style="text-align: center;"> <input data-bbox="1286 1480 1358 1547" type="checkbox"/>  <b>E</b> </div>

3.7 BATER DOS DEDOS DOS PÉS	Pontuação
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o calcanhar no chão numa posição confortável e depois tocar com os dedos dos pés 10 vezes no chão, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui a meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira repetição.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;"><b>D</b></p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;"><b>E</b></p>
<p><b>3.8 AGILIDADE DAS PERNAS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés confortavelmente no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o pé no chão numa posição confortável e depois a levantá-lo e batê-lo no chão 10 vezes, o mais rápido e alto possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão discreta; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (<i>bloqueio</i>); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;"><b>D</b></p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;"><b>E</b></p>

<p><b>3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia. Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações.</p> <p>1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira.</p> <p>2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade.</p> <p>3: Moderado: Precisa de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda.</p> <p>4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.</p>	<p>Pontuação</p> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>
<p><b>3.10 MARCHA</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade dos passos, altura da elevação do pé, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanceio dos braços, mas não o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (<i>freezing</i>) (próximo item 3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração.</p> <p>2: Ligeiro: Marcha independente mas com alteração substancial.</p> <p>3: Moderado: Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa.</p>	<div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 40px; margin: 0 auto;"></div>



	Pontuação
<p><b>3.13 POSTURA</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> A postura é avaliada com o paciente em posição ereta após se ter levantado da cadeira, durante a marcha, e enquanto são testados os reflexos posturais. Se notar uma postura incorreta, diga ao paciente para se posicionar direito e observe se a postura melhora (ver a opção 2 abaixo). Pontue a pior postura observada nestes três momentos de observação. Esteja atento à flexão e inclinação lateral.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: O paciente não está completamente ereto, mas a postura pode ser normal para uma pessoa mais idosa.</p> <p>2: Ligeiro: Evidente flexão, escoliose ou inclinação lateral, mas o paciente consegue corrigir e adotar uma postura normal quando solicitado.</p> <p>3: Moderado: Postura encurvada, escoliose ou inclinação lateral, que não pode ser voluntariamente corrigida pelo paciente até uma postura normal.</p> <p>4: Grave: Flexão, escoliose ou inclinação com postura extremamente anormal.</p>	<input data-bbox="1270 696 1342 770" type="text"/>
<p><b>3.14: ESPONTANEIDADE GLOBAL DE MOVIMENTO (BRADICINESIA CORPORAL)</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Esta pontuação global combina todas as observações de lentidão, hesitação e pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral, incluindo a redução da gesticulação e do cruzamento de pernas. Esta avaliação é baseada na impressão global do avaliador após observar os gestos espontâneos enquanto sentado, e a forma do levantar e andar.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos discreta.</p> <p>2: Ligeiro: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos ligeira.</p> <p>3: Moderado: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos moderada.</p> <p>4: Grave: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos grave.</p>	<input data-bbox="1270 1525 1342 1599" type="text"/>

<p><b>3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Todo o tremor, incluindo o tremor de repouso reemergente, que está presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm, mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<p>Pontuação</p> <p><input type="text"/></p> <p>D</p> <p><input type="text"/></p> <p>E</p>
<p><b>3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS</b></p> <p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja ocultado, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente. O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<p><input type="text"/></p> <p>D</p> <p><input type="text"/></p> <p>E</p>

	Pontuação
<b>3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO</b>	
<p><u>Instruções para o avaliador:</u> Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor.</p>	<input data-bbox="1265 506 1335 577" type="checkbox"/>
<p>Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.</p>	<p><b>MSD</b></p>
<p><b>Extremidades</b></p>	<input data-bbox="1265 725 1335 797" type="checkbox"/>
<p>0: Normal: Sem tremor.</p>	<p><b>MSE</b></p>
<p>1: Discreto.: <math>\leq 1</math> cm de amplitude máxima.</p>	
<p>2: Ligeiro: <math>&gt; 1</math> cm mas <math>&lt; 3</math> cm de amplitude máxima.</p>	
<p>3: Moderado: 3 - 10 cm de amplitude máxima.</p>	<input data-bbox="1265 927 1335 999" type="checkbox"/>
<p>4: Grave: <math>&gt; 10</math> cm de amplitude máxima.</p>	<p><b>MID</b></p>
<p><b>Lábio/ Mandíbula</b></p>	<input data-bbox="1265 1151 1335 1223" type="checkbox"/>
<p>0: Normal: Sem tremor.</p>	<p><b>MIE</b></p>
<p>1: Discreto: <math>\leq 1</math> cm de amplitude máxima.</p>	
<p>2: Ligeiro: <math>&gt; 1</math> cm mas <math>\leq 2</math> cm de amplitude máxima.</p>	
<p>3: Moderado: <math>&gt; 2</math> cm mas <math>\leq 3</math> cm de amplitude máxima.</p>	<input data-bbox="1265 1375 1335 1447" type="checkbox"/>
<p>4: Grave: <math>&gt; 3</math> cm de amplitude máxima.</p>	<p><b>Lábio/ Mandíbula</b></p>



## ANEXO D

### Normas de submissão do periódico *Journal of Physiotherapy*

#### INTRODUCTION

Journal of Physiotherapy (JoP) is the first Open Access core physiotherapy journal; it welcomes contributions that are relevant to the science or practice of physiotherapy.

#### Types of article

The Editorial Board is committed to publishing excellent research and will consider these types of papers which can be accessed via the link provided.

#### BEFORE YOU BEGIN

##### Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

##### Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. However, animal studies are rarely published in JoP because, while they may help to understand mechanisms of disease and treatment, they do not generate immediate and robust implications for clinical physiotherapy.

##### Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. More information.

##### Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

If additional papers have or will be published with any overlap of the current dataset, it is the authors' responsibility to notify the editor at the time of submission.

##### Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any

addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

### **Clinical trial results**

The policy of JoP regarding clinical trial registration is consistent with the position of the International Committee of Medical Journal Editors. Results may be posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides. This will not be considered to be prior publication if the results are posted in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g., investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

### **Reporting clinical trials**

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The CONSORT checklist and template flow diagram are available online.

### **Registration of clinical trials**

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with International Committee of Medical Journal Editors recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

### **Copyright**

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see more information on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

### **Author rights**

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. More information.

### **Role of the funding source**

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

### **Open access**

This is an open access journal: all articles will be immediately and permanently free for everyone to read and download. Open Access of articles is sponsored by the Australian Physiotherapy Association. Permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses: Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (CC BYNC-ND): for non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article. Open Access of articles is sponsored by the Australian Physiotherapy Association.

### **Language (usage and editing services)**

Please write your text in good Australian/British English. Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop.

### **Informed consent and patient details**

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

### **Submission**

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

## **PREPARATION**

### **Article length**

Manuscript length (not including title page, abstract, references, tables or figure legends) depends on the type of study:

- Systematic reviews: up to 5000 words.
- Clinical trials, experimental and qualitative studies: up to 3500 words
- Observational studies: up to 2500 words.

Authors may be invited, or in some cases required, to place important supplementary material as electronic addenda (eAddenda) on the JoP website.

Manuscript length (not including title page, abstract, references, tables or figure legends) depends on the type of study:

- Systematic reviews: up to 5000 words.
- Clinical trials, experimental and qualitative studies: up to 3500 words
- Observational studies: up to 2500 words.

Authors may be invited, or in some cases required, to place important supplementary material as electronic addenda (eAddenda) on the JoP website.

Manuscript length (not including title page, abstract, references, tables or figure legends) depends on the type of study:

- Systematic reviews: up to 5000 words.
- Clinical trials, experimental and qualitative studies: up to 3500 words
- Observational studies: up to 2500 words.

Authors may be invited, or in some cases required, to place important supplementary material as electronic addenda (eAddenda) on the JoP website.

### **Peer review**

This journal operates a double blind review process. All contributions will be initially assessed by the editor for suitability for the journal. Papers deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. More information on types of peer review.

### **Peer review information**

Please see further information on our peer review in this document.

### **Double-blind review**

This journal uses double-blind review, which means the identities of the authors are concealed from the reviewers, and vice versa. More information is available on our website. To facilitate this, please include the following separately:

*Title page (with author details):* This should include the title, authors' names, affiliations, acknowledgements and any Declaration of Interest statement, and a complete address for the corresponding author including an e-mail address.

*Blinded manuscript (no author details):* The main body of the paper (including the references, figures, tables and any acknowledgements) should not include any identifying information, such as the authors' names or affiliations.

### **Word processing software**

Please save the manuscript file as a Word document before submission. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Please replace all formatting codes (such as those used by reference management software) with plain text before submission of the article. Do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, use a table grid with a separate row in the table for each line of text. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork. To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

### **Article structure**

#### **Manuscript preparation**

Please also refer to our more detailed Guide to Manuscript Preparation:

#### ***Subdivision - unnumbered sections***

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

#### ***Introduction***

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

#### ***Material and methods***

Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

#### ***Results***

Results should be clear and concise.

### **Discussion**

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

### **Conclusions**

The main conclusions of the study should be presented in a short concluding paragraph at the end of the Discussion section. Do not include a Conclusion heading or subheading.

### **Appendices**

If there is more than one appendix, they should be identified as 1, 2, etc. When numbering any supplementary tables and figures, please continue the numbering used in the main text and note that the supplementary table or figure is available on the eAddenda. For example: *The summary results are presented in Table 2. Individual participant data are presented in Table 3. (See eAddenda for Table 3).*

### **TRIAL PROTOCOLS**

Journal of Physiotherapy no longer publishes research protocols.

### **EDITORIALS**

Journal of Physiotherapy publishes one or two editorials on scientific or professional issues of physiotherapy practice in each issue. Editorials are usually commissioned; however, anyone wishing to write an editorial should contact the Journal Editor at ScientificEditorJoP@physiotherapy.asn.au for discussion about the topic. Editorials should be no more than 2000 words with a maximum of three authors (unless agreed with the Journal Editor before the work begins) and 20 references. Commissioned editorials are not formally peer reviewed, but may be subject to informal review. Non-commissioned editorials will be formally peer reviewed.

### **CORRESPONDENCE**

Correspondence to Journal of Physiotherapy should be uploaded via the Elsevier Editorial System. Correspondence is reviewed by the Journal Editor and may be edited. Generally, correspondence falls into two categories: letters challenging physiotherapy assumptions about practice, and letters commenting on papers published in the journal (particularly welcome). In general, such letters should be submitted soon after publication of the paper they refer to. Authors of the papers will usually be invited to reply. All letters should be no more than 500 words and should contain no more than five references.

### **OTHER APPRAISAL ITEMS**

Items in the other appraisal sections of the journal (eg, clinical practice guidelines, clinimetrics, media reviews, research notes, etc) are generally commissioned so unsolicited submissions are not encouraged.

### **Essential title page information**

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials.

### **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the

work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

### **Abstract**

A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

### **Keywords**

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using Australian/British spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

### **Units and Abbreviations**

This journal does not favour abbreviations in the text. However, 95% CI, SD, OR, RR, MD and such commonly used terms do not require spelling out in full at first mention (they would usually appear within parentheses), but even when presented outside of parentheses these do not require defining. The journal uses an approved list of units and abbreviations.

### **Acknowledgements**

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

### **Formatting of funding sources**

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

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

### **Artwork**

#### **Electronic artwork**

##### *General points*

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available.

**You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.**

##### *Formats*

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below): EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts. TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi. TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

**Please do not:**

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

**Color artwork**

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. Further information on the preparation of electronic artwork.

**Illustration services**

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

**Figure captions**

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

**Tables**

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

**References**

**Citation in text**

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

**Reference links**

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination

may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

A DOI can be used to cite and link to electronic articles where an article is in-press and full citation details are not yet known, but the article is available online. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

#### **Web references**

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

#### **References in a special issue**

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

#### **Reference management software**

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley and Zotero, as well as EndNote. Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes.

If you manage your research with Mendeley Desktop, you can easily install the reference style for this journal by clicking the link below:

Mendeley

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice. For more information about the Citation Style Language, visit <http://citationstyles.org>.

#### **Reference style**

*Text:* Indicate references by (consecutive) superscript arabic numerals in the order in which they appear in the text. The numerals are to be used *outside* periods and commas, *inside* colons and semicolons.

The referencing style used by the journal is the JAMA style, which can be found as a standard referencing style in EndNote, RefWorks, Mendeley, and Zotero. If you use reference management software such as these, please convert your paper to the JAMA style before submission. Journal titles should be abbreviated according to the journals list in PubMed Please ensure that all references are complete and presented using numbered style. For further detail and examples you are referred to the AMA Manual of Style, A Guide for Authors and Editors, Tenth Edition, ISBN 0-978-0-19-517633-9.

*List:* Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

*Examples:*

Reference to a journal publication:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun*. 2010;163:51–59.

Reference to a book:

2. Strunk W Jr, White EB. *The Elements of Style*. 4th ed. New York, NY: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, eds. *Introduction to the Electronic Age*. New York, NY: E-Publishing Inc; 2009:281–304.

Reference to a website:

4. Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK. <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>;

2003 Accessed 13.03.03.

### **Journal abbreviations source**

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

### **Video**

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

### **Supplementary material**

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

### **Submission checklist**

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

#### **Ensure that the following items are present:**

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords
- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet).

Printed version of figures (if applicable) in color or black-and-white

- Indicate clearly whether or not color or black-and-white in print is required. For any further information please visit our Support Center.

### **AFTER ACCEPTANCE**

#### **Proofs**

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors

with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download the free Adobe Reader, version 9 (or higher). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and scan the pages and return via e-mail. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

#### **AUTHOR INQUIRES**

Visit the Elsevier Support Center to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch. You can also check the status of your submitted article or find out when your accepted article will be published.