

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS LETRAS E ARTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS
COGNITIVA E COMPORTAMENTO

MAÍRA LOPES DA COSTA

**ANÁLISE DO EFEITO DA TERAPIA COMBINADA COM ESTIMULAÇÃO
MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA (EMTr) E GAMETERAPIA SOBRE A
CAPACIDADE FUNCIONAL MOTORA E COGNITIVA DE
INDIVÍDUOS PORTADORES DE DP**

João Pessoa-PB
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS LETRAS E ARTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS
COGNITIVA E COMPORTAMENTO

MAÍRA LOPES DA COSTA

**ANÁLISE DO EFEITO DA TERAPIA COMBINADA COM ESTIMULAÇÃO
MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA (EMTr) E GAMETERAPIA SOBRE A
CAPACIDADE FUNCIONAL MOTORA E COGNITIVA DE
INDIVÍDUOS PORTADORES DE DP**

João Pessoa-PB
2019

**Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação**

C838a Costa, Maira Lopes da.

ANÁLISE DO EFEITO DA TERAPIA COMBINADA COM ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA (EMTR) E GAMETERAPIA SOBRE A CAPACIDADE FUNCIONAL MOTORA E COGNITIVA DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE DP / Maira Lopes da Costa. -

João Pessoa, 2019.

112 f. : il.

Orientação: LIANA CLÉBIA DE MORAIS PORDEUS.

Coorientação: CARLÚCIA ITHAMAR FERNANDES FRANCO.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCHLA.

1. Doença de Parkinson. 2. Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva. 3. Atividade Motora. 4. Cognição. 5. Gameterapia. I. PORDEUS, LIANA CLÉBIA DE MORAIS. II. Título.

UFPB/BC

MAÍRA LOPES DA COSTA

**ANÁLISE DO EFEITO DA TERAPIA COMBINADA COM ESTIMULAÇÃO
MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA (EMTr) E GAMETERAPIA
SOBRE A CAPACIDADE FUNCIONAL MOTORA E COGNITIVA DE
INDIVÍDUOS ORTADORES DE DP**

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Neurociência Cognitiva e Comportamento
no Centro de Ciências Humanas e Letras
da Universidade Federal da Paraíba,
para obtenção do título de MESTRE EM
NEUROCIÊNCIA COGNITIVA E
COMPORTAMENTO.*

Aprovado em: 26 de Março de 2019

BANCA EXAMINADORA

Liana Clébia de Moraes Pordeus
Prof.ª Dr.ª Liana Clébia de Moraes Pordeus (Orientadora)

Carlúcia Ithamar Fernandes Franco
Prof.ª Dr.ª Carlúcia Ithamar Fernandes Franco (Coorientadora)

Maria do Socorro Trindade Moraes
Prof.ª Dr.ª Maria do Socorro Trindade Moraes (Membro Externo)

Cicero Francisco Bezerra Felipe
Prof. Dr. Cicero Francisco Bezerra Felipe (Membro Interno)

Dedicatória

A minha família, meus pais Damião Soares e Teresinha Lopes, as minhas irmãs, Mayara Lopes e Mayrana Lopes e ao meu esposo, Yuri Nogueira, por sempre permanecerem ao meu lado, confiaram e me apoiaram em todas as decisões.

“Deem graças em todas as circunstâncias, pois esta é a vontade de Deus para vocês em Cristo Jesus”.

1 Tessalonicenses 5:18

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por permitir a conclusão dessa etapa e me dá forças para lutar todos os dias.

A Prof^a. Dr^a **Liana Clébia de Moraes Pordeus**, minha orientadora, que desde o primeiro momento me acolheu de braços abertos, aceitou minhas propostas, confiou e me aconselhou da melhor forma nos momentos mais difíceis. Obrigada por todo o ensinamento.

A Prof^a. Dr^a. **Carlúcia Ithamar Fernandes Franco**, minha co-orientadora, por todo o aprendizado transmitido, a paciência, dedicação a minha pesquisa, por incentivar e sempre está disposta para me ajudar e ensinar.

A Coordenação do Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento, Prof. Dr. **Nelson Torro Alves** (coordenador) e Prof^a. Dr^a. **Mirian Graciela da Silva Stiebbe Salvadori** (vice-coordenadora) pela excelência no trabalho que realizam a frente do PPGNeC.

A todos os professores do Curso de Pós-graduação, por toda a paciência no processo de aprendizagem e dedicação aos alunos.

A todos os amigos que contribuíram para o desenvolvimento da pesquisa: **Thaís Andrade, Filipe Emanuel, Marcela Pimentel, Mayara Ferreira, João Paulo, Renally Chagas, Bárbara Santos** que demonstraram sua responsabilidade e compromisso a frente da pesquisa.

Em especial aos amigos, **Filipe, Marcela e Mayara** que sempre estiveram dispostos a me ajudarem em qualquer momento.

Ao Prof. Dr **Danilo Vasconcelos** por ter me concedido o aparelho EMG para ser utilizado na pesquisa.

Em especial, a **Laysa Soares, Poliana Rafaela e Humberto Hugo**, que me acompanharam dia-a-dia durante toda essa jornada de 2 anos, compartilhando aflições, inseguranças, como também de momentos de muito ensinamento e apoio.

A todos os meus amigos que me acompanham na vida e sempre me incentivaram nessa caminhada: **Carol Daher, Rafaela Fernandes, Sheila Costa, Maryssa Lima, Yasmin Fernandes, Nara Gomes, Mahayanna Carvalho, Vanessa Diniz, Tamires Brito, Maria Izabel, Salete Freire, Taynar Lima, Jaíza Marques, Hanna Arcanjo, Adryanne Dannyele, Márcia Dantas**.

Ao Laboratório de Neurociência e Comportamento Aplicadas (LaNeC) da UEPB por ter concedido o espaço para a realização da pesquisa.

Ao Laboratório de Pesquisa e Extensão Saúde Mental e Neurociência (LAPESN) e o Laboratório de Psicofarmacologia da UFPB

A Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

A Universidade Federal da Paraíba.

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a execução deste trabalho.

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP), é a segunda doença degenerativa mais prevalente no mundo. Há um evidente declínio da capacidade funcional devido ao comprometimento motor e cognitivo típicos da DP, desencadeando prejuízos na realização de atividades básicas e instrumentais da vida diária (ABVDs), e consequente comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos acometidos, sendo necessárias terapias alternativas que atuem concomitantemente à terapia medicamentosa. Assim, este estudo objetivou analisar o efeito da terapia combinada com a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) e Gameterapia sobre a capacidade funcional motora e cognitiva de indivíduos portadores de DP da cidade de Campina Grande - PB. O estudo foi do tipo longitudinal, experimental, duplo-cego, randomizado, descritivo e analítico, com abordagem quantitativa. A amostra foi composta por 20 indivíduos portadores de DP assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os procedimentos da pesquisa foram: Etapa I – Recrutamento da amostra e avaliação inicial dos indivíduos, foram aplicados os seguintes instrumentos de avaliação: Ficha de avaliação sociodemográfica/clínica; Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr – EIHY; Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson – UPDRS; e o Scales for Outcomes in Parkinson’s Disease-Cognition (SCOPA-COG); Parkinson Disease Questionnaire-39 (PDQ-39); Baropodômetro e Estabilometria. Etapa II - Alocação dos indivíduos nos grupos da pesquisa: Grupo EMTr ativo; Grupo EMTr ativo e Gameterapia; Grupo EMTr placebo e Gameterapia; Grupo EMTr placebo. As sessões foram realizadas no período de 2 semanas, 3 vezes por semana, totalizando o número de 6 sessões por grupo; Etapa III - após o término do período de intervenção, foi realizada a reavaliação dos grupos experimentais. Foram aplicados os mesmos instrumentos aplicados no período pré-intervenção, os quais também foram aplicados aos indivíduos do grupo controle. Os resultados foram analisados através do Programa Estatístico *GraphPad PrismStatistics* versão 6.0. Os dados obtidos foram expressos em média, desvio padrão da média, mediana, percentil 25% e 75% ou porcentagem. Foi considerado o nível de significância correspondente a $p < 0,05$. Quanto aos aspectos éticos, este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Um total de 20 indivíduos com idade média de $62,4 \pm 10,18$ anos participaram do estudo, os quais não apresentaram mudança no estadiamento da doença durante a pesquisa. Houve melhora significante para os itens motivação/iniciativa ($p=0.04$), linguagem ($p=0.008$), quedas ($p=0.04$), marcha ($p=0.006$), sintomas

motores ($p=0.009$) da UPDRS na comparação pré e pós intervenção, e entre o grupo que foi submetido à terapia combinada com EMTr ativa e o grupo submetido à EMTr placebo. Observou-se melhorias significantes na função executiva ($p=0.01$), função visuoespacial (0.02), aspecto emocional ($p=0.01$) entre os grupos EMTr ativo e gameterapia e EMTr placebo. É possível concluir que a terapia combinada da EMTr e gameterapia não alterou o estadiamento da DP, para o instrumento UPDRS apresentou melhorias para a motivação, ABVDS (especificamente linguagem, quedas e marcha), para as alterações motoras: articulação da fala, movimentos rápidos e alternados das mãos e agilidade das pernas, a cognição nos domínios atenção, funções executivas e funções visuoespaciais, a qualidade de vida dos indivíduos foi melhorada nos aspectos emocional, mobilidade e desconforto corporal, o equilíbrio através do aumento da velocidade do passo para o pé esquerdo.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Estimulação magnética transcraniana repetitiva, Atividade Motora, Cognição, Gameterapia.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a progressive disease that affects more than 1% of the world's population over 60 years old, making it the second most prevalent degenerative disease in the world. There is an evident decline in functional capacity due to the motor and cognitive impairment typical of PD, triggering impairments in the basic and instrumental activities of daily living (ADLs) and consequently compromising the affected individuals' quality of life, requiring alternative therapies that act concomitantly with the drug therapy. Thus, this study aimed to analyze the effect of combined therapy with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and Exergaming on the motor and cognitive functional capacity of individuals with PD in the city of Campina Grande - PB. The study was longitudinal, experimental, double-blind, randomized, descriptive and analytical, with quantitative approach. The sample consisted of 20 individuals with PD, assisted by the Unified Health System (SUS). The research procedures were: Stage I - Recruitment of the sample and initial evaluation of the individuals, the following evaluation instruments were applied: Sociodemographic / clinical evaluation form; Scale of Disability Stages of Hoehn and Yahr - EHY; Unified Parkinson's Disease Assessment Scale - UPDRS; and Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG); Parkinson Disease Questionnaire-39 (PDQ-39); Baropodometer and Stabilometry. Step II - Allocation of individuals in the research groups: group active rTMS; group active rTMS and Exergaming; Group placebo rTMS and Exergaming; group placebo rTMS. The sessions were performed in the period of 2 weeks, 3 times a week, totaling the number of 6 sessions per group; Stage III - after the end of the intervention period, the re-evaluation of the experimental groups was performed. The same instruments from the pre-intervention period were applied, which were also applied to the individuals in the control group. The results were analyzed using the *GraphPad Prism Statistics* statistical software version 6.0. Data were expressed as mean, standard deviation of the mean, median, 25% and 75% percentile or percentage. The level of significance was set at $p < 0.05$. Regarding the ethical aspects, this work was submitted to the Research Ethics Committee of the Federal University of Paraíba. A total of 20 individuals with a mean age of 62.4 ± 10.18 years participated in the study, which did not present a change in disease staging during the study. There was significant improvement for the motivational / initiative items ($p = 0.04$), language ($p = 0.008$), falls ($p = 0.04$), gait ($p = 0.006$), motor symptoms ($p = 0.009$) intervention group, and between the

group that underwent combination therapy with active rTMS and the placebo group. Significant improvements were observed in the executive function ($p = 0.01$), visuospatial function (0.02), and emotional aspect ($p = 0.01$) between active and placebo groups. It is possible to conclude that the combination therapy of rTMS and exergaming did not alter the staging of PD, the instrument UPDRS presented improvements for motivation, ADLs (specifically language, falls and gait), for motor alterations: speech articulation, fast movements and alternating hands and agility of the legs, cognition improved in attention domains, executive functions and visuospatial functions, the individuals' quality of life was improved in the emotional aspects, mobility and body discomfort, balance by increasing the pace of the step of the left foot

Key words: Parkinson's disease, Repetitive transcranial magnetic stimulation, Motor Activity, Cognition, Exergaming.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: (Superior) Núcleos da base normal. (Inferior) Núcleos da base na doença de Parkinson.....	23
Figura 2: (A) Corpos de Lewy intracelulares. (B) Fibrilas de α-sinucleína.	23
Figura 3: Esquema básico da disfunção dopaminérgica na doença de Parkinson.....	24
Figura 4: (A) Campo magnético induzindo contracorrente elétrica (corrente deEddy). A corrente elétrica induzida provocará efeitos micro (B) e macroscópicos (C), que podem ser comprovados por diferentes exames neurofisiológicos e funcionais.	320
Figura 5: Desenho do Estudo.....	40
Figura 6: Plataforma modular da Footwork Pro da marca Arkipelago®	43
Figura 7: Intervenção com a realização da Gameterapia	45
Figura 8:(A) Representa a bobina que não emite a corrente elétrica, conectada ao aparelho desligado. (B) Representa a bobina que não emite a corrente elétrica, conectada ao aparelho desligado.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros utilizados no protocolo da EMTr	47
Tabela 2. Características sociodemográficas de cada grupo	39
Tabela 3: Estadiamento da DP através da escala de <i>Hoehn e Yard</i> por grupo.....	53
Tabela 4: Avaliação dos sintomas motores através da UPDRS III por grupo.....	60
Tabela 5: Avaliação da qualidade de vida através da PDQ-39 por grupo.....	71
Tabela 6: Dados da duração do passo para o pé esquerdo e direito.....	75
Tabela 7: Dados da descarga de peso para o antepé e retropé direito e esquerdo.....	76

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Dados do efeito da EMTr ativa e simulada associada a Gameterapia sobre o item linguagem através da UPDRS	56
Gráfico 2A: Dados do Efeito da EMTr ativa e simulada associada a Gameterapia para o item quedas através da UPDRSIII.....	56
Gráfico 2B: Dados do Efeito da EMTr ativa e Gameterapia sobre o item MARCHA através da UPDRS III.....	56
Gráfico 3 Dados do Efeito da EMTr ativa e Gameterapia sobre a UPDRS III	60
Gráfico 4: Dados do Efeito da EMTr e Gameterapia para o domínio ATENÇÃO através da SCOPA	64
Gráfico 5: Dados da EMTr ativa e Gameterapia para o domínio ATENÇÃO através da SCOPA	65

Gráfico 6: Dados do Efeito da EMTr ativa e Gameterapia sobre o item movimento rápido e alternado das nãoes através da UPDRS III.....	67
Gráfico 7: Dados do Efeito da EMTr ativa e Gameterapia para o item articulação da fala através da UPDRS III.....	67
Gráfico 8: Dados do Efeito da EMTr e Gameterapia para o item MOBILIDADE para a escala PDQ39.....	68
Gráfico 9: Dados do Efeito da EMTr e Gameterapia para o domínio FUNÇÃO VISUOESPACIAL através da SCOPA	69
Gráfico 10: Dados do Efeito da EMTr ativa e Gameterapia para o domínio FUNÇÕES EXECUTIVAS através da SCOPA	71
Gráfico 11: Dados do Efeito do domínio EMOCIONAL para a escala PDQ39.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Cm	Centímetro
%	Por cento
±	Mais ou menos
Ms	Milesegundos
AP	Ântero-posterior
AD	Antepé Direito
AE	Antepé Esquerdo
ABVDS	Atividades Básicas e Instrumentais de Vida Diária
ATP	Trifosfato de Adenosina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
COP	Centro de Pressão
COMT	Catecol O Metiltransferase
DP	Doença de Parkinson
DLPFC	CôrTEX Frontal Dorsolateral
DLP	Depressão de Longo Prazo
DNs	Doenças Neurodegenerativas
EAP	Estimulação Associativa Pareada
ECNI	Estimulação Cerebral Não Invasiva
EMG	Eletromiografo
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
ETCA	Estimulação Elétrica Transcraniana de Corrente Alternada
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
ETB	Estimulação Theta Burst
EGG	Eletroencefalografia
IBGE	Instituto Brasileiro Geografia Estatística

ICM	Interface Cérebro Máquina
1 β (IL-1 β)	Interleucina
(IFN- γ)	Interferon-gama
(TNF- α)	Necrose tumoral
GABA	Ácido gama-aminobutírico
LL	Látero- Lateral
LM	Limiar Motor
M1	Côrte Motor Primário
MMSS	Membros Superiores
NO	Óxido Nítrico
PDQ 39	Parkinson's Disease Questionare 39
PS	Período Saliente
PEM	Potencial Motor Evocado
PLP	Potenciação de Longo Prazo
RD	Retropé Direito
RE	Retropé Esquerdo
RV	Realidade Virtual
SCOPA	Scales for Outcomes of Parkinson's Disease Cognition
SMA	Área Motora Suplementar
SM1	Área Sensório Motora Orofacial
SNC	Sistema Nervoso Central
SNM	Sintomas Não Motores
UPDRS	Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson
OA	Olhos Abertos
OF	Olhos Fechados

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
2.1 Doença de Parkinson	22
2.1.1 Histórico, Conceito e Epidemiologia	22
2.2 Fatores de Risco.....	22
2.3 Fisiopatologia	23
2.4 Quadro Clínico.....	24
2.5 Diagnóstico.....	25
2.6 Tratamento.....	26
2.6.1 Terapias Farmacológicas.....	26
2.6.2 Terapias Não- Farmacológicas.....	26
2.7 Estimulação Cerebral Não Invasiva.....	27
2.7.1 Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva.....	28
2.7.2 Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva e Area Motora Suplementar.....	31
2.7.3 Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva na Doença de Parkinson.....	32
2.8 Gameterapia	33
2.9 Terapia Combinada	34
3. OBJETIVOS.....	37
3.1 Geral.....	37
3.1.2Específicos.....	37
4. MATERIAL e MÉTODOS.....	38
4.1 Tipo de Pesquisa.....	38
4.2 Local de Realização da Pesquisa.....	38

4.3 Recrutamento.....	38
4.4 Desenho do Estudo.....	38
4.5 Amostra.....	41
4.6 Critérios de Inclusão.....	41
4.7 Critérios de Exclusão.....	41
4.8 Instrumentos para a Coleta de Dados.....	41
4.9 Materiais Utilizados durante a Intervenção.....	43
5 Procedimentos para a Realização da Pesquisa.....	44
5.1 Intervenções.....	46
5.1.1 Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva Ativa.....	46
5.1.2 Estimulação Magnética Transcraniana Simulada.....	46
5.2 Metodologia para Análise de Dados.....	48
5.3 Considerações Éticas.....	49
6. RESULTADOS e DISCUSSÃO.....	49
6.1 Características Sóciodemográficas.....	49
6.2 Hoehn e Yahr.....	51
6.3 UPDRS.....	52
6.4 SCOPA-Cog.....	67
6.5 PDQ-39.....	71
6.6 Baropodometria.....	76
7. CONCLUSÃO.....	77
LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	79
REFERÊNCIAS	80

1. INTRODUÇÃO

Doenças neurodegenerativas (DNs) são patologias multifatoriais, geralmente associadas a degradação de proteínas defeituosas, estresse oxidativo, disfunções mitocondriais e exposição à produtos tóxicos como metais e pesticidas. Estima-se que 30 milhões de pessoas no mundo possuam alguma DN, a qual afeta diretamente o sistema nervoso trazendo incapacidade e morte (Sheikh et al., 2013). Dentre as DNs, destaca-se a Doença de Parkinson (DP), doença progressiva que afeta mais de 1% da população mundial acima dos 60 anos, e cuja incidência aumenta para 5% na população acima de 85 anos, o que a coloca como a segunda DN mais prevalente no mundo (Reeve; Simcox; Turnbull, 2014).

O perfil demográfico do Brasil tem sofrido mudanças nas últimas décadas, assim como em todo o mundo. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2012), 23,5 milhões de brasileiros tinham idade acima de 60 anos. Desses, destaca-se a população acima de 80 anos, que representou 1,7% da população do país. Diante disso, há considerável aumento na prevalência de doenças crônicas neurodegenerativas, já que a idade é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento dessas doenças. Acredita-se que mecanismos moleculares do envelhecimento sejam responsáveis pela patogênese das doenças neurodegenerativas, além de afetar habilidades de auto-regeneração de células nervosas nesses indivíduos (Hung et al., 2010).

De causa desconhecida, a DP caracteriza-se pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra do mesencéfalo e que, mais tarde, estende-se para o corpo estriado, lobo frontal e sistema límbico. Verifica-se que uma interação entre fatores genéticos e ambientais aumenta consideravelmente o risco para desenvolvimento dessa patologia, que

apresenta como quadro clínico a bradicinesia, a rigidez, o tremor de repouso e a instabilidade postural. (Jankovic, 2008; Obeso et al., 2008; Crosiers et al., 2011).

Associado aos déficits motores, a literatura já estabeleceu a presença de declínio da função cognitiva em todos os estágios da DP, o que demonstra ser um sintoma comum e impactante, trazendo consequências sobre a qualidade de vida e mortalidade desses indivíduos. Alterações nas funções executivas, atenção, função visuoespacial, memória de trabalho e episódica são mais comumente observadas, e sugerem alterações no lobo frontal e circuitos frontoestriatais (Kandiah et al., 2014; Machado; Reppold, 2015).

A capacidade funcional atua de forma direta no bem-estar e grau de satisfação dos idosos, principalmente por sua relação direta com a mobilidade, frequência de atividades e envolvimento ativo do indivíduo na sociedade (Pinto; Neri, 2013). Segundo Souza et al. (2014), evidente declínio da capacidade funcional do indivíduo ocorre devido à DP, especialmente pelas afecções motoras presentes nesta patologia, o que leva à prejuízos para a realização de atividades básicas e instrumentais da vida diária, comprometendo a qualidade de vida.

Os déficits motor e cognitivo podem se sobrepor, promovendo agravo mútuo. Por exemplo, as deficiências nas funções executivas podem comprometer mais o controle motor voluntário do que se supunha, tendo em vista que esta deficiência pode vir a reduzir a ativação das áreas motoras cerebrais antes da iniciação da resposta motora, o que interferiria na sua resposta subsequente, podendo ser uma das razões das deficiências motoras voluntárias típicas da doença (Cameron et al., 2012).

O tratamento da doença se dá por meios farmacológicos (terapia com levodopa, principalmente) e cirúrgicos, através da Estimulação Cerebral Profunda. Há décadas o exercício e a Fisioterapia Neurofuncional vem sendo consideradas terapias complementares aos

medicamentos, com o objetivo de maximizar a capacidade funcional motora e melhorar a qualidade de vida de indivíduos portadores de DP. Apesar do vasto conteúdo produzido quanto à essas práticas na DP, ainda há necessidade de um consenso quanto ao tipo de atividade mais recomendada, sua intensidade e frequência, assim como é fundamental o desenvolvimento de terapias inovadoras, baseadas em Evidências (Deane et al., 2002; Abruzzese et al., 2016).

Métodos de estimulação cerebral não-invasivos também vem ganhando espaço no tratamento da DP, entre eles, à Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). A EMT proporciona neuromodulação através da formação de um campo elétrico no cérebro por meio de indução eletromagnética gerada em sua bobina, a qual é posicionada sobre a região a ser estimulada, sendo a área motora suplementar o alvo a região a ser estimulada na DP. Quando a EMT é administrada através de repetições regulares de pulsos únicos, a mesma denomina-se Estimulação Transcraniana Magnética Repetitiva (EMTr), podendo proporcionar efeitos neuronais facilitatórios através de estímulos de alta frequência ($>1\text{Hz}$) ou efeitos inibitórios : partir de estímulos de baixa frequência ($\leq 1\text{Hz}$) (Rossi Et Al, 2009). A EMT é um recurso que vem sendo utilizado desde o início da década de 90 e tem destacando-se como um método seguro e com potencial terapêutico em diversas patologias como: Acidente Vascular Cerebral, Dor, Doença de Parkinson e Depressão (Araújo et al., 2011).

A gameterapia através do *Xbox 360 Kinect* apresenta-se como um método de reabilitação, o qual permite ao indivíduo controlar e interagir com a plataforma de *games* sem a utilização de controles, mas usando apenas movimentos corporais e comandos verbais (Boulos et al., 2011). De acordo com Zhang e Kaulfman (2015), o treino com jogos digitais tem impacto benéfico no equilíbrio, mobilidade, função executiva e velocidade de processamento de idosos.

Com base no exposto, verifica-se à importância da realização deste estudo, uma vez que há grande necessidade de buscar novas estratégias de tratamento para a reabilitação motora e cognitiva de indivíduos portadores de DP. Outro fator que torna fundamental a realização desta pesquisa compreende o número reduzido de material científico sobre os temas, que atualmente constituem- se duas das mais inovadoras e promissoras tecnologias aplicadas à Fisioterapia Neurofuncional. Dessa forma, é notório que um estudo desta dimensão tem grande importância, pois além de contribuir para o melhor entendimento da Doença de Parkinson, também nos mostra novas propostas acerca do tratamento desta patologia

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA DE PARKINSON

2.1.1 Histórico, Conceito e Epidemiologia

A doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa, inicialmente apresentada em 1817 por James Parkinson, o qual de antemão a descreveu como uma doença progressiva, incapacitante e de início insidioso (Obeso et al. 2018). Apesar dos vastos avanços nas pesquisas em DP, a descrição dos fundamentos clínicos da patologia feita há 200 anos atrás ainda permanece acurada. Caracteristicamente heterogênea, a DP atinge a população de adultos a partir de 30 anos até os de idade muito avançada e hoje representa a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, vencida apenas pela Doença de Alzheimer (Kalia; Lang, 2015).

Sabe-se que a incidência da Doença de Parkinson é de 14:100 000 na população em geral em países desenvolvidos, aumentando exponencialmente para 160:100 000 a população acima dos 65 anos de idade. A incidência entre o sexo masculino e feminino (M:F) varia de 1:3 à 2:0 (Ascherio, Schwarzchild, 2016). Quanto à sua prevalência, estima-se que a DP está presente em 1 a 2 por 1000 indivíduos na população mundial, e afeta 1% daqueles acima de 60 anos em todo o mundo (Tysnes; Storstein, 2017).

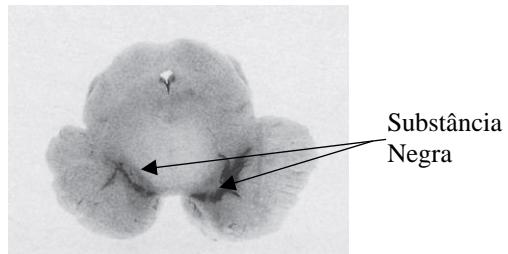
2.2 FATORES DE RISCO

Apesar de ser majoritariamente idiopática, uma série de fatores de risco podem influenciar no desenvolvimento da DP. A idade é considerada o maior fator de risco, já que a prevalência e incidência alcançam um pico máximo na população acima de 80 anos, além disso, etnia (maior incidência em pessoas de origem hispânica) e sexo (homens são mais afetados) são também considerados fatores de risco importantes. Fatores ambientais também podem ser considerados como de alto risco para a DP, como a exposição à pesticidas, traumas na cabeça, vida rural,

ocupação na agricultura e uso de água de poço para beber (Noyce et al. 2012). Evidências de história familiar com doença de Parkinson ou tremor reforçam o risco genético para o desenvolvimento da patologia, ainda mais após descobertas de que mutações nos genes *LRRK2* e *parkin* estão diretamente relacionadas à herança dominante e recessiva para a DP, respectivamente (Corti; Lesage; Brice, 2011).

2.3 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da doença de Parkinson é majoritariamente caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo, redução de dopamina no corpo estriado, bem como pela formação e acúmulo de agregados proteicos de α -sinucleína na forma de corpos de Lewy (Calabrese et al. 2018). Assim como em outras doenças neurodegenerativas, a DP também apresenta disfunção mitocondrial, o que implica na perturbação da homeostase mitocondrial pela inativação do complexo I da mitocôndria com consequente redução na produção de ATP, essencial para o metabolismo neuronal. Havendo déficit na respiração celular, as células produzem espécies reativas à oxigênio, componentes do estresse oxidativo que em conjunto com proteínas pró-apoptóticas liberadas da intermembrana mitocondrial ativam diferentes mecanismos de morte celular (Goswami; Joshi, Singh, 2017).



Substância Negra

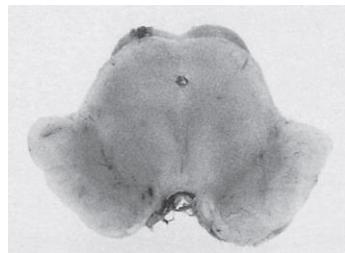


Fig. 1: Núcleos da base normais (superior);
Doença de Parkinson (inferior).
Fonte: Bear et al. (2017)

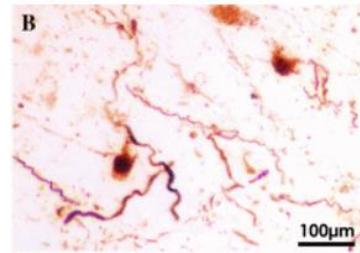
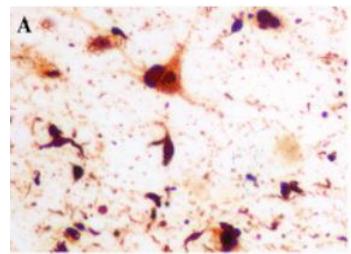


Fig. 2: Corpos de Lewy intracelulares (A);
Fibrilas de α -sinucleína (B)
Fonte: Halliday & McCann (2010)

Mecanismos de neuroinflamação também estão envolvidos na patogênese da DP, com ativação profunda da micróglia na região da substância negra e estriado, com elevação dos níveis de mediadores da inflamação no mesencéfalo, principalmente fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 1 β (IL-1 β) e interferon-gama (IFN- γ). Evidências apontam para dois mecanismos microgliais de ativação fenotípica na neuroinflamação: M1, o qual ativa citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e outras moléculas citotóxicas como superóxido e óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (ROS, sigla em inglês); já a micróglia M2 produz uma série de citocinas antiinflamatórias como IL-4, IL-13, IL-10, promovendo reparo tecidual. Além disso, um achado morfológico do cérebro DP em com modelos experimentais é o rompimento da barreira hematoencefálica, causando infiltração de células imunes periféricas como linfócitos-T e B, exacerbando respostas neuroinflamatórias e a degeneração de neurônios dopaminérgicos. Os mecanismos de interrelação entre a resposta inflamatória microglial e periférica ainda não estão bem esclarecidos (Wang; Liu, Zhou, 2015).

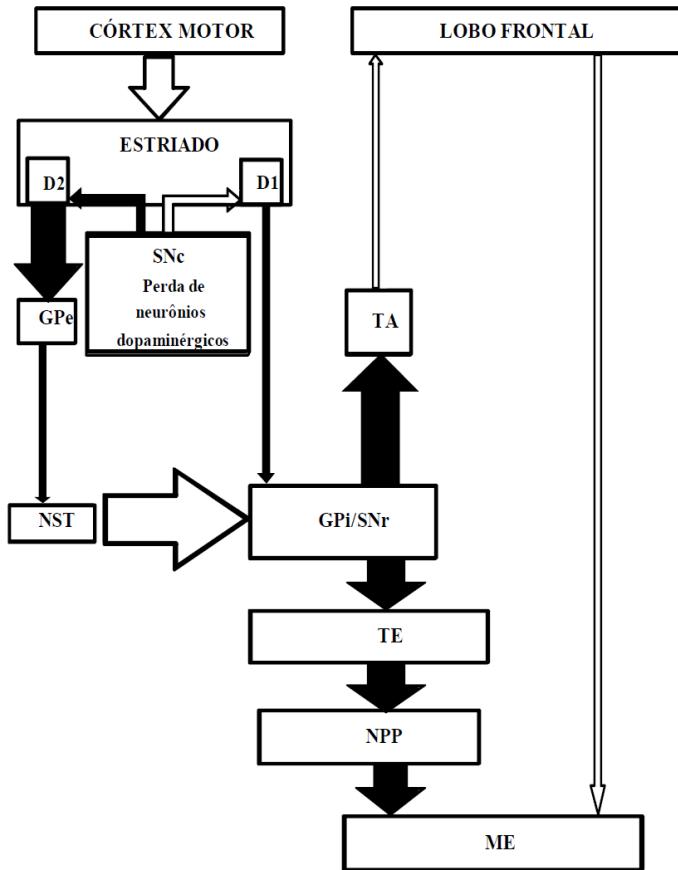


Fig. 3: Esquema básico da disfunção dopaminérgica na doença de Parkinson. A perda de 60-80% de neurônios dopamínergicos localizados na substância *nigra pars compacta* (SNc) não fornece aferências excitatórias suficientes para os neurônios espinhosos médios do estriado (mediadas por receptores D1) e aferências inibitórias suficientes para os neurônios espinhosos médios do estriado (mediadas pelos receptores D2), os resultados são uma fraca facilitação e uma forte inibição do movimento, respectivamente. Setas pretas finas = inibição fraca, setas pretas grossas = inibição forte, setas brancas finas: excitação fraca, setas brancas grossas = excitação forte; GPe = globo pálido externo, NST = núcleo subtalâmico, GPi = globo pálido interno, SNr = substância *nigra* reticulada, TA = tálamo, TE = tronco encefálico, NPP = Núcleo pedunculopontino, ME = medula espinhal. Fonte: Silva-Batista (2016).

2.4 QUADRO CLÍNICO

Na sua “*Essay on the Shaking Palsy*”, James Parkinson descreveu o que hoje são considerados os sintomas que marcam o quadro clínico da doença: tremor de repouso, bradicinesia e rigidez. Além desses, a instabilidade postural, postura fletida e o *freezing* nos movimentos também foram incluídos como manifestações clássicas de parkinsonismo (Goetz, 2011). O tremor

de repouso é o sintoma mais comum e de fácil reconhecimento na DP, caracterizado como unilateral, ocorrendo em uma frequência de 4 a 6 Hz e majoritariamente na região distal de uma extremidade corporal. Já a bradicinesia refere-se à lentidão nos movimentos e está diretamente relacionada às dificuldades em planejar e executar movimentos bem como em executar tarefas simultaneamente, o que explica o déficit para dupla-tarefa bastante presente em indivíduos com essa patologia (Shahed; Jankovic, 2007).

A rigidez parkinsoniana é caracterizada por um aumento na resistência ao movimento tanto proximal quanto distal, e geralmente é acompanhada pelo fenômeno da “roda denteadas”, evento espástico que ocorre principalmente por associar-se ao tremor na realização de um movimento passivo. A rigidez proximal pode levar, por sua vez, à deformidades posturais e à instabilidade postural por perda de reflexos posturais, geralmente ocorrendo em estágios mais avançados da doença. O *freezing* caracteriza-se por bloqueios motores que são considerados uma forma de acinesia, a qual subitamente e de forma momentânea (geralmente < 10s) deixa o indivíduo incapaz de mover-se, afetando principalmente os membros inferiores durante a marcha (Jankovic, 2008).

Embora definida marcadamente por sintomas motores, a doença de Parkinson também caracteriza-se por sintomas não motores (SNM), os quais podem surgir bem antes do diagnóstico definitivo da doença. Dentre os SNM da DP estão incluídos: disfunção autonômica e cognitiva, desordens do humor e do sono, déficits sensoriais, entre outros (Barone et al. 2009). Depressão, ansiedade, apatia e falta de motivação são os SNM mais encontrados, os quais geralmente são exacerbados pelo declínio cognitivo que, por sua vez, apresenta-se com perda de memória, confusão e alucinações. A dor no parkinson também é comum e cerca de 40% de indivíduos com DP relatam alguma forma de dor, seja antes ou após o diagnóstico. Além disso, distúrbios olfatórios podem estar presentes, com incapacidade de diferenciar diferentes odores e de identificá-

los. Outro grupo de sintomas importantes são as disfunções gastrointestinais, que incluem a constipação, disfagia, nutrição deficiente, náusea e dor gástrica, os quais são atribuídos à hipomobilidade gástrica e tem levantado hipóteses sobre sinais e sintomas prodromais da DP, os quais afetam o indivíduo antes que a doença atinja o SNC. (Hemmerle; Herman; Seroogy, 2011; Rana et al. 2015).

2.5 DIAGNÓSTICO

De grande relevância para o prognóstico, tratamento e pesquisas na área, o diagnóstico diferencial da DP ainda é um desafio nos dias de hoje, sendo amplamente pautado na observação dos sintomas clínicos. A Sociedade Internacional de DP e Desordens do Movimento publicou em 2015 novos critérios clínicos para o diagnóstico da doença que não incluem mais a demência como um critério de exclusão (Postuma et al. 2015). Imageamento por Ressonância Magnética ou Tomografia por Emissão de Positrons pode auxiliar na diferenciação, mas a acurácia desses exames não superam a experiência clínica. Ainda assim, quadros clínicos de tremor essencial, paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal ainda podem dificultar o diagnóstico da DP, especialmente na sua fase inicial. Apesar dos avanços nas pesquisas relativas à biomarcadores para a DP, a variabilidade fenotípica da doença ainda é um desafio na confiabilidade destes para um diagnóstico correto (Rizzo et al. 2016).

2.6 TRATAMENTO

2.6.1 Terapias Farmacológicas

Quanto ao tratamento farmacológico inicial da doença, há duas opções que geralmente são consideradas: a primeira visando a conservação de células saudáveis e a segunda visando o aumento da função neuronal por aumento de dopamina circulante. Algumas estratégias incluem o uso de glutationa e emplastros de nicotina, pois têm demonstrado um efeito neuroprotetor para a

DP. Já no tratamento de sintomas adota-se o uso da levodopa, carbidopa, entre outros agonistas da dopamina, drogas anticolinérgicas, inibidores da MAO-B, além de amantadina. O tratamento com levodopa pode ser associado à fármacos que potencializam seus efeitos, a exemplo dos inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT). Todas essas estão em constante estudo para aprimoramento das dosagens, vias de administração, visando o aumento da tolerância e diminuição de efeitos adversos (Goetz; Pal, 2014).

2.6.2 Terapias Não-Farmacológicas

Opções não-farmacológicas já estão bem consolidadas na literatura, a exemplo da reabilitação fisioterapêutica, que tem demonstrado a eficácia de intervenções como o treino de marcha, exercício aeróbico, treino de equilíbrio, utilizando tecnologias como a realidade virtual e jogos de computador guiados que além de desenvolver habilidades motoras, tem demonstrado resultado promissor na fala e cognição dos indivíduos com DP. Outras terapias como a Estimulação Cerebral Profunda e a terapia utilizando células-tronco estão sendo consideradas e mostrando eficácia na melhora de sintomas, especialmente dos grupos em estágio moderado ou grave da doença (Bloem; Vries; Ebersbach, 2015).

2.7 ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO-INVASIVA

Nas últimas décadas têm-se notado um crescimento e aprimoramento exponencial de técnicas de estimulação cerebral não-invasiva (ECNI), as quais objetivam modular a função cerebral, seja para inibição ou facilitação da sinalização neuronal por meio de energia elétrica ou magnética capaz de modificar o estado bioelétrico de neurônios (Schulz, Gerloff & Hummel, 2013). Essas técnicas têm sido amplamente utilizadas para o estudo da fisiologia do sistema nervoso central (SNC) e para a modificação da atividade cortical, contribuindo na compreensão aprofundada do SNC e na melhora da capacidade cognitiva e motora dos indivíduos (Cirillo et al., 2017).

Segundo Lewis et al. (2016) as principais técnicas de ECNI são: estimulação elétrica transcraniana de corrente contínua (ETCC), estimulação elétrica trancraniana de corrente alternada (ETCA), estimulação magnética transcraniana (EMT), estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr), estimulação associativa pareada (EAP) e estimulação theta-burst (ETB). O crescimento da popularidade dessas intervenções tem sido atribuído ao seu baixo custo, reprodutibilidade, natureza não-invasiva, efeitos adversos mínimos, além de apresentarem-se como terapias adjuntas seguras para doenças cognitivas e motoras, como o acidente vascular cerebral, a depressão, esquizofrenia, dor crônica e doença de Parkinson (Antal et al., 2010; Jaberzadeh & Zoghi, 2013; Uhm et al., 2015; Palm et al., 2016; Pellegrini, Zoghi & Jaberzadeh, 2017).

Ainda não há um consenso quanto ao mecanismo pelo qual a ECNI modifica a excitabilidade cortico-espinhal e estimula a plasticidade neuronal, no entanto a comunidade científica têm aceitado que, de forma genérica, que a ECNI provoca neuromodulação semelhantemente aos processos neuronais de potenciação de longo-prazo (PLP) e depressão de longo-prazo (DLP), e que seus efeitos são dependentes do tipo de estimulação e dos parâmetros utilizados (Pascual-Leone et al., 1994; Lewis et al., 2016).

Há atualmente diversas evidências que suportam os efeitos terapêuticos positivos das técnicas de ECNI na doença de Parkinson, no entanto muitas limitações têm sido apontadas, especialmente no que se refere às metodologias heterogêneas dos estudos (critérios de elegibilidade, parâmetros de intervenção, locais de aplicação, etc.) e ao baixo número de participantes nos experimentos. A pesquisa sobre EMT e EMTr na DP mostra-se significativamente mais avançada em termos de números de estudos e melhor nível de evidência (Biagioni, Sharma, Migdadi & Cucca, 2018).

2.7.1 Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr)

A ideia da relação recíproca entre energia elétrica e campo magnético foi inicialmente proposta por Faraday em 1831, o que foi confirmado em estudos posteriores que embasaram a lei de indução eletromagnética e culminaram na criação do primeiro estimulador magnético transcraniano por Anthony Barker e colaboradores em 1985 (Müller et al., 2013). Os criadores perceberam que ao posicionar a bobina de estimulação sobre o crânio humano, os estímulos causavam tontura e vertigem e perceberam que, com aprimoramento, a EMT seria uma ferramenta importante no tratamento de neuropatologias (Noohi & Amirsalari, 2016).

Essa estimulação é provida por um equipamento composto de um gerador de pulso de alta corrente, capaz de produzir uma descarga elétrica de milhares de ampéres em uma bobina gerando breves pulsos magnéticos que formarão um campo magnético. Quando a bobina é alocada na cabeça do indivíduo, há uma pequena atenuação do campo magnético causada pelos tecidos extracerebrais (escalpo, crânio, meninges, fluido cérebro-espinal). Ainda assim, o campo eletromagnético gerado revela ser suficiente para despolarizar axônios superficiais e ativar sinalizações corticais, efeitos que são dependentes de alguns parâmetros físicos e biológicos, a saber: tipo e orientação da bobina, distância da bobina e do cérebro, a forma de onda do pulso magnético, a intensidade, frequência e padrão da estimulação, a respectiva orientação da corrente no cérebro e os elementos excitáveis atingidos pela mesma (Lefaucheur et al., 2014).

Existe uma variedade de protocolos de EMTr utilizados para o diagnóstico e tratamento das mais variadas afecções neurológicas. Pascual-Leone et al. (1994) afirmaram que frequências de 1 Hz na EMTr induzem efeitos inibitórios na excitabilidade cortical, enquanto estímulos iguais ou acima de 5 Hz geram um aumento de curto-prazo na excitabilidade cortical. Entretanto, esta dicotomia não tem sido satisfatória, já que evidências apontam que tanto a baixa frequência como

a alta podem apresentar ambos os efeitos (Houdayer et al., 2008). As regiões corticais mais utilizadas são o córtex motor primário (M1) e a área motora suplementar (SMA), as quais baseiam-se no sistema 10-20, popularizado pelo uso na eletroencefalografia (EEG).

De acordo com Müller et al. (2013), para a utilização da EMTr, é essencial que se conheça alguns parâmetros essenciais, os quais são:

- I. Potencial evocado motor (PEM): representa a ativação contralateral de fibras musculares das unidades motoras coordenadas pelo hemisfério estimulado. O registro da contração das fibras musculares é realizado por meio de eletromiografia (EMG) com eletrodos superficiais (Chen et al., 2008);
- II. Período silente (PS): reproduzido na aplicação de estímulo transcraniano durante a contração voluntária de um músculo efetor, apresentando-se logo após o potencial evocado motor. Embora sua aplicação clínica ainda não seja bem definida, sugere-se que esse parâmetro se relacione a fenômenos de inibição cortical.
- III. Limiar Motor (LM): definido como a menor intensidade de estímulo capaz de gerar um potencial evocado motor com amplitude mínima de 50 μ V no músculo relaxado ou 200 μ V no músculo contraído, após no mínimo cinco dentre dez pulsos magnéticos administrados. Pode ocorrer aumento do limiar motor decorrente de danos do trato corticoespinhal decorrentes de lesão medular, doença do neurônio motor ou AVC; pode ocorrer diminuição do limiar motor relacionada a uma hiperexcitabilidade da via motora, comum em casos de esclerose lateral amiotrófica.

IV. Tempo de condução motora central: corresponde ao tempo que leva à condução do impulso nervoso do córtex ao músculo-alvo captado.

Quanto aos mecanismos de ação da EMTr, acredita-se que o aumento do PEM após uma aplicação “excitatória” de EMTr é o resultado da diminuição de ácido gama-aminobutírico (GABA), por inibição intracortical mediada, ao invés de um aumento direto da excitabilidade cortical (Ziemann, 2004). Já o EMTr inibitório aumenta a inibição corticoespinhal provavelmente via transmissão GABA-B, como foi observado em indivíduos saudáveis e com desordens do movimento (Eichhammer et al., 2007; Filipovic et al., 2010). No entanto, deve-se considerar que os efeitos corticoespinhais dos protocolos de EMT não são homogêneos e podem ser resultantes da modulação em vários circuitos corticais (Di Lazzaro et al, 2011).

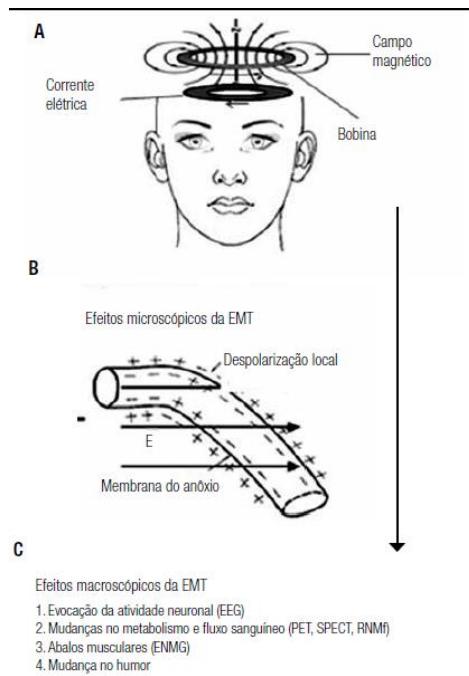


Fig. 4: (A) Campo magnético induzindo contracorrente elétrica (corrente deEddy). A corrente elétrica induzida provocará efeitos micro (B) e macroscópicos (C), que podem ser comprovados por diferentes exames neurofisiológicos e funcionais. Fonte: Muller et al. (2013)

2.7.2 EMTr e Área Motora Suplementar (SMA)

A área motora suplementar (SMA) é componente do córtex frontal mesial, o qual é uma região importante no circuito motor gânglios da base – tálamocortical, envolvida com o planejamento motor, processamento da informação e codificação de erros no comportamento (Watanabe et al., 2015; Tomassini et al., 2016). Há uma grande influência do sistema dopaminérgico na atividade cortical de SMA, o que implica essa estrutura na patogênese dos distúrbios motores encontrados na doença de Parkinson (Koshimori et al., 2016). Essa relação é reiterada por estudos eletrofisiológicos, os quais afirmam que na DP ocorre um aumento patológico na frequência de ondas beta, levando à déficits em funções executivas, bem como na iniciação do movimento e alterações cognitivas (Hendrix et al., 2018).

Embora M1 seja a área de estimulação mais utilizada nos estudos, alguns têm se preocupado em investigar SMA devido à sua inegável relação com a DP. Hamana, Ugawa e Tsuji (2008) identificaram que à aplicação de EMTr a 5Hz em SMA trouxe benefícios sobre os sintomas motores da DP, que se prolongaram por quatro semanas. Um outro estudo identificou que a EMTr na frequência de 1 Hz em SMA foi mais efetiva na melhora de sintomas motores da DP que na frequência de 10 Hz (Shirota et al., 2013). Estudos mais recentes identificaram que tanto a estimulação em M1 quanto em SMA trazem benefícios para os sintomas motores da DP quando comparado à intervenção com placebo, aponta-se ainda que SMA é a área de estimulação mais apropriada para indivíduos que apresentam *freezing* da marcha na DP, já que essa estimulação é capaz de diminuir os episódios de *freezing*, diminuir o tempo de caminhada e o número de passos dos indivíduos (Kim, Paeng & Kang, 2018; Yokoe et al., 2018).

2.7.3 Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva na Doença Parkinson

A literatura apresenta um considerável número de estudos que destacam os efeitos positivos da EMTr nos sintomas motores da DP (Vadalà et al., 2015). Há também diversas pesquisas que apontam efeitos de longo-prazo após aplicações subsequentes de EMTr em detrimento de uma única aplicação (Fregni et al. 2006; Fox & Pascual-Leone, 2013). A maioria dos estudos que reportam melhora nos sintomas motores, a exemplo da marcha e funções das mãos, utilizaram M1 como região de aplicação. No entanto, quando se trata de SMA, são relatados resultados tanto positivos quanto negativos, o que revela que ainda são inconclusivos os resultados do uso da técnica nessa região para indivíduos com DP (Yokoe et al., 2018).

A EMTr também vem sendo utilizada para tratar sintomas não-motores da DP, principalmente as desordens cognitivas e do humor. Alguns estudos que utilizaram M1 como região de aplicação revelaram melhora nos sintomas depressivos de indivíduos com DP (Makkos et al., 2016). Já outros não identificaram resultados significantes da aplicação nessa região para depressão na DP (Yokoe et al., 2018). Todavia a aplicação de EMTr sob a região do córtex dorsolateral pré frontal tem se mostrado promissora para a melhora de funções cognitivas e transtornos emocionais característicos da DP (Dinkelbach et al., 2017; Randver, 2018).

2.8 GAMETERAPIA

A gameterapia consiste na utilização de jogos de videogame que envolvem a transformação de movimentos corporais em comandos de jogo, incluindo jogos que requerem a realização de tarefas ativas como pular, correr, dançar, realização de ações esportivas (golfe, boxe, tênis, futebol, etc.), assim incorporando movimentos dos membros inferiores e superiores, e oferecendo *feedback* em tempo real aos praticantes (Peng, Lin & Crouse, 2011). Revisão sistemática a respeito da utilização da gameterapia na população adulta em geral indicou que além de engajar a população na prática de atividade física regular, a gameterapia contribui para melhora nas condições de saúde

dos praticantes, proporcionando condicionamento cardiovascular e resultados positivos relacionados a medidas antropométricas (Street, Lacey & Langdon, 2017).

No que concerne a aplicação dessa terapia nas populações acometidas por desordens neurológicas, é necessário considerar as limitações dos indivíduos e adaptações necessárias para sua prática. Ainda assim, considera-se que a gameterapia tem potencial para prover exercícios de intensidade moderada para indivíduos com déficits neurológicos, além de ser considerada uma estratégia inovadora para neurorreabilitação, facilmente comparável em termos de resultados às estratégias de intervenção fisioterapêuticas convencionais, com um diferencial motivacional que aumenta a aderência do indivíduo ao tratamento (Rosly et al., 2016).

Garcia-Agundez et al. (2019) apontou que houve um considerável crescimento de estudos utilizando a gameterapia para intervir na doença de Parkinson, os quais reforçam que a mesma traz efeitos positivos tanto na função motora como cognitiva de indivíduos com DP, e que esses efeitos são comparáveis e, por vezes, melhores que as estratégias de reabilitação convencionais e exercícios regulares. Dentre as plataformas utilizadas para gameterapia, destaca-se o *Kinect* e o *Nintendo Wii*, os quais, de acordo com a literatura, ainda são contraditórios quanto a seus resultados, necessitando de aprimoramento nos protocolos de intervenção (Stanmore et al., 2017). Apesar do impasse, de forma geral, a gameterapia tem demonstrado efeitos positivos no equilíbrio, marcha, coordenação, *freezing*, cognição e sintomas depressivos em indivíduos com DP, o que tem sido atribuído a características semelhantes dessa intervenção aos exercícios usuais praticados por indivíduos com DP (Barry, Galna & Rochester, 2014).

2.9 TERAPIA COMBINADA

A EMT_r e a gameterapia até alguns anos atrás eram vistas com terapias complementares, utilizadas separadamente e que demonstra, como discutido anteriormente, efeitos significativos em neurreabilitação. Com o advento da gameterapia e outras tecnologias de reabilitação utilizando equipamentos de interface cérebro-máquina (ICM), cientistas vem buscando formas de aumentar ainda mais as respostas corticais à intervenção com ICM. Tendo em vista os já conhecidos efeitos de excitabilidade cortical dessas terapias e seus efeitos positivos em reabilitar as funções motoras e cognitivas de indivíduos com déficits neurológicos, busca-se a sobreposição desses efeitos por meio da terapia combinada (Teo et al., 2016).

Foi identificada a aplicabilidade e eficácia da terapia combinada com EMT_r e treino com ICM em indivíduos com AVC mostrou melhora na coordenação motora dos membros superiores, maior ativação cortical do hemisfério lesionado (identificado por ressonância magnética funcional) e aumento significante na performance de treino de indivíduos submetidos à EMT_r ativa e treino com ICM (Johnson et al., 2018). Os mesmos autores lançam luz a futuros estudos que visem identificar melhorias funcionais decorrentes do uso da terapia combinada em neuropatologias.

3.OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar o efeito da terapia combinada com Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) e Gameterapia sobre a capacidade funcional motora e cognitiva em indivíduos portadores de DP.

3.2 Específicos

- Descrever as características sóciodemográficas e clínicas de portadores de DP através da Escala Sociodemográfica e Clínica.
- Verificar o estadiamento da DP através da escala de *Hohen e Yard*;
- Identificar a progressão da DP através da UPDRS;
- Avaliar a função motora e cognitiva na DP através da UPDRS e *SCOPA*;
- Investigar o efeito da EMTr e Gameterapia sobre o comportamento motor e cognitivo em portadores de DP

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de Pesquisa

Estudo do tipo longitudinal, experimental, duplo-cego, randomizado, descritivo e analítico, com abordagem qualitativa.

4.2 Local de Realização da Pesquisa

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Neurociência e Comportamento Aplicadas (LaNeC), situado no Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) – Campus I, Campina Grande.

4.3 Recrutamento

Os pacientes, portadores da Doença de Parkinson, foram selecionados a partir de 3 diferentes locais: a) do projeto de extensão Grupo de Assistência Neurofuncional ao Parkinsoniano (GANP) realizado no Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), b) que tiveram acesso a Clínica Escola de Fisioterapia da UEPB e buscavam algum tratamento para a patologia, c) os que acessaram a divulgação realizada através das redes sociais e procuraram atendimento com os pesquisadores envolvidos no estudo.

Em seguida, os pacientes submeteram-se ao processo de triagem realizada pela equipe de pesquisa, baseado nos critérios de inclusão e exclusão, posteriormente puderam ser encaminhados para o Laboratório de Neurociências e Comportamento Aplicadas (LaNeC), para os esclarecimentos sobre o funcionamento da pesquisa, bem como as avaliações iniciais.

Após o entendimento da pesquisa, os indivíduos que aceitaram participar de forma voluntária, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, elaborado de acordo com a Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde/MS que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

4.4 Desenho do Estudo

Os procedimentos relativos à alocação, aleatorização, avaliação e intervenção foram realizados por investigadores independentes que não tiveram acesso ao trabalho uns dos outros.

Inicialmente os participantes foram randomicamente alocados em 1 de 4 grupos, na proporção de 1:1, conforme demonstrado no desenho da Figura 1. Foi utilizado um gerador de números aleatórios através de um programa de randomização *online* (www.random.org). O cegamento também foi estendido aos participantes, que não tiveram ciência do grupo de alocação.

No período das intervenções cada grupo realizou um total de 6 sessões durante três dias seguidos em duas semanas, o grupo que realizou a neuroestimulação seguida da gameterapia a sessão teve uma duração de uma hora. Os grupos foram divididos da seguinte maneira: o grupo 1 recebeu a EMTr ativa em seguida realizou a Gameterapia, o grupo 2 recebeu a EMTr placebo seguida da Gameterapia, o grupo 3 recebeu a EMTr ativa e o grupo 4 recebeu apenas a EMTr placebo.

As avaliações para cada grupo foram realizadas antes das intervenções (dados de base) e foram repetidas com o término das 6 sessões. Todos os avaliadores e participantes da pesquisa foram cegos quanto ao tipo de tratamento que o paciente receberá (estimulação ativa ou simulada) e às outras avaliações que foram realizadas.

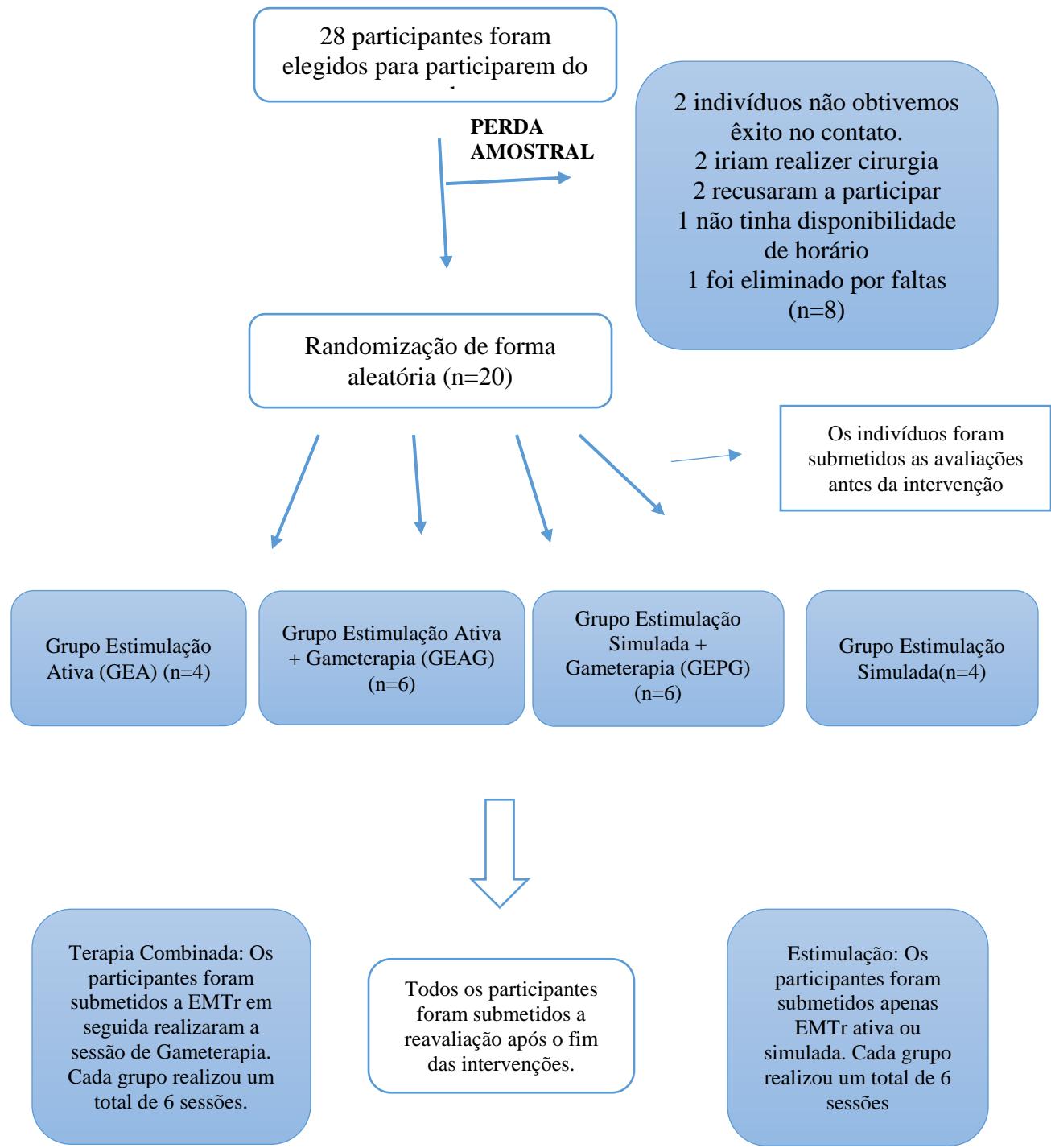


Figura 5: Desenho do Estudo.

4.5 Amostra

A amostra foi composta por 20 indivíduos portadores de DP. Este grupo foi constituído por indivíduos assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba – Campus I, na cidade de Campina Grande e por indivíduos que tiveram acesso a divulgação realizado pela equipe através das redes sociais. Os indivíduos foram divididos em 4 grupos: grupo EMTr *simulada* e Gameterapia (GESG); grupo EMTr ativo e Gameterapia (GEAG), grupo EMTr ativo (GEA) e grupo EMTr simulada (GES). Dois grupos foram compostos por 6 indivíduos e dois por 4 indivíduos, aleatoriamente selecionados. Toda à amostra presente não tinha passado por nenhum contato com a estimulação.

4.6 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos com diagnóstico clínico de DP, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico de DP, com estadiamento da DP entre 1 e 3 na escala de Hoehn e Yahr Modificada, que sejam assistidos pelo SUS, e que aceitarem participar do estudo.

4.7 Critérios de Exclusão

Foram excluídos desse estudo: Indivíduos portadores de DP associado a outra doença crônica neurodegenerativa; com diagnóstico de síndrome parkinsoniana; indivíduos com histórico de epilepsia; portadores de outra afecção incapacitante; e que participem de outras intervenções fisioterapêuticas; tiverem experiência prévia com o *Kinect*; indivíduos com déficit funcional que impossibilite o desempenho da prática proposta pelo *Kinect*.

4.8 Instrumentos para Coleta de Dados

A amostra foi submetida aos seguintes instrumentos de avaliação: **Ficha de Avaliação Sociodemográfica/Clínica** (APÊNDICE A) - sendo as variáveis utilizadas: sexo, idade, estado civil, nível de escolaridade, ocupação atual, hábitos de vida, referência de doenças crônicas,

número de doenças, número de medicamentos e frequência de uso, pressão arterial e frequência cardíaca; **Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yahr - EIHY** (Hoehn E Yahr, 1967) (ANEXO I) - utilizada para avaliar o estágio de incapacidade do portador de DP, a escala varia do Estágio 0, na qual indica que o indivíduo não tem nenhum sinal da doença, até o Estágio 5 indicando confinamento à cama ou cadeira de rodas, ou seja, quanto maior o valor da escala maior será o grau de incapacidade. (Goulart, 2004); **Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson - UPDRS** (Fahn et al., 1987) (ANEXO II) – objetiva identificar a progressão da doença através de sinais, sintomas e determinadas atividades dos pacientes por meio de auto-relato e da observação clínica, composta por quatro domínios que avaliam cognição, atividades da vida diária, avaliação motora e possíveis complicações da terapia, cada domínio possui perguntas que variam de 0 a 4 no escore, no somatório final quanto maior o valor apresentado pelo escore da escala maior o nível de progressão da patologia. (Goulart, 2005); *Scales for Outcomes of Parkinson's Disease - Cognition – SCOPA-Cog*(ANEXO III)- instrumento curto e confiável que avalia déficits cognitivos específicos oriundos do funcionamento anormal da região frontal sub-cortical, em especial a demência advinda da DP. Composta por 10 ítems que avaliam as funções: memória e linguagem, atenção, funções executivas e funções visuo-espaciais, pode perfazer uma pontuação máxima de 43 pontos. (Kulisevsky E Pagonabarraga, 2009; Melo, et al., 2007); **Parkinson Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)** (ANEXO IV) utilizada para avaliar a qualidade de vida através de em indivíduos portadores de DP.

Baropodometria e Estabilometria - O Baropodômetro Eletrônico Modular, composto por uma plataforma modular da *Footwork Pro* da marca Arkipelago® para avaliação estabilométrica e baropodométrica contendo oscilações do centro de pressão (COP) nas direções ântero-posterior (AP) e látero-lateral (LL), tanto corporais como para o pé direito e esquerdo,

separadamente; distância do baricentro corpóreo ao baricentro direito e ao baricentro esquerdo, pressão média no antepé e retropé de ambos os pés, superfície de contato, a fim de analisar o equilíbrio e a postura corporal nas condições de olhos abertos (OA) e olhos fechados (OF). (Fiusa et al., 2015; Lopes, 2015).



Figura 6: Plataforma modular da Footwork Pro da marca Arkipelago®

4.9 Materiais que foram utilizados durante a intervenção

- Aparelho *Neurosoft MS e MSD* (Russia)
- Eletromiógrafo (EMG) do modelo *MIOTool 400* da *Miotec* com software *MiotecSuite 1.0*
- Console *X-box 360*;
- Projetor multimídia;
- Três jogos: *Kinect Adventures*, *Kinect Sports Ultimate Collection*, *Kinect Sports Season Two*;
- Tapete Tatame EVA (4 peças);
- Duas cadeiras sem apoio para os braços;
- Mesa de suporte; Tensiômetro; Estetoscópio.

5. Procedimentos para realização da pesquisa

Para melhor operacionalização das atividades a serem desenvolvidas, esse estudo foi conduzido obedecendo as seguintes etapas:

Etapa I: Recrutamento e avaliação inicial dos indivíduos incluídos no estudo. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão (itens 4.6 e 4.7), os indivíduos recrutados foram aceitos para participarem da pesquisa. Logo após a inclusão, cada participante foi submetido à uma avaliação inicial que será desenvolvida pela aplicação dos instrumentos da pesquisa (item 4.8).

Etapa II: Alocação aleatória dos indivíduos participantes nos grupos da pesquisa, através de uma ferramenta *online* (researchrandomizer.org) e início das intervenções determinadas a cada grupo de pesquisa. Cada participante foi submetido à 6 intervenções, que ocorreram no período de 2 semanas, 3 vezes por semana. As avaliações e intervenções foram conduzidas por um aluno pesquisador devidamente capacitado e treinado.

• **Grupo EMTr ativo e Gameterapia (GEAG):** A EMTr foi realizada duas vezes por semana durante duas semanas para cada grupo, totalizando 6 sessões. Os indivíduos não detinham o conhecimento de que a estimulação realizada era a ativa ou simulada. Os participantes desse grupo foram inicialmente submetidos à intervenção com EMTr seguida da Gameterapia.

O protocolo de Gameterapia consistirá de 10 minutos de exercícios globais de mobilidade axial e alongamentos como aquecimento para os exercícios com a gameterapia. Foi realizada à orientação dos indivíduos sobre a técnica, bem como dos objetivos do jogo, com subsequente execução dos jogos em subgrupos (n=2) orientados por um discente. Foram utilizados os jogos do *Kinect Adventures*, *Kinect Sports Ultimate Collection* e *Kinect Sports Season Two*, que incluem partidas individuais ou em dupla. Cada jogo foi executado três vezes consecutivas. A primeira delas assistida pelo fisioterapeuta e as duas seguintes executadas apenas pelos participantes, com

comandos vocais do terapeuta. Um ambiente terapêutico foi validado para as condições de treinamento exigidas pelo *videogame*. A imagem foi projetada na parede, através de um projetor posicionado em uma mesa junto ao *X-box*, em uma distância de 1 m.

O Kinect esteve voltado para o paciente, numa distância de 2 m, como orientado pelo manual do equipamento. Cada sessão de Gameterapia foi realizada em 40 min, totalizando 1 h de intervenção.



Fig. 7: Intervenção com a realização da Gameterapia

- **Grupo EMTr simulada e Gameterapia (GESG):** para o grupo placebo foram seguidas as etapas supracitadas, entretanto, para garantir a ausência dos estímulos da EMTr (modo placebo),
- **Grupo EMTr ativo (GEA):** os indivíduos foram submetidos à mesma montagem e duração de intervenção com EMTr, porém os indivíduos não se submeteram à etapa da Gameterapia.

- **Grupo EMTr simulada (GES):** os indivíduos desse grupo foram submetidos à mesma montagem e duração de intervenção com EMTr, porém com à ausência de estímulos da EMTr para garantir o modo placebo da intervenção. Os indivíduos desse grupo não realizaram a intervenção com Gameterapia.

Etapa III: Após o término do período de intervenção (6 sessões), foi realizada a reavaliação dos grupos experimentais. Foram aplicados os mesmos instrumentos aplicados no período pré-intervenção, com exceção da ficha sóciodemográfica.

5.1 INTERVENÇÕES

5.1.1 Estimulação Magnética Transcranina Repetitiva Ativa (EMTr)

A EMTr foi realizada através do equipamento da marca *Neurosoft MS e MSD* (Russia) e o Eletromiógrafo (EMG) do modelo *MIOTOOL 400 da Miotec* com software MiotecSuite 1.0, versão para pesquisa. Os indivíduos foram submetidos à seguinte montagem: através do mapeamento cortical realizado pelo sistema internacional 10/20 (Jasper,1958) que possui como referência a circunferência da cabeça e os lóbulos das orelhas (biauricular) para identificação de M1 (C3) e SMA (F3), o SMA foi localizado a 15% sagital adiante do ponto Cz do mapeamento cortical. A bobina utilizada no equipamento foi a de formato em oito. Em seguida, ocorreu a identificação do limiar motor (LM), o qual corresponde à menor intensidade de estímulo capaz de gerar um Potencial Evocado Motor (PEM) com amplitude mínima de 50mV no músculo em repouso, após pelo menos 5 dentre 10 pulsos magnéticos. Seguindo o protocolo, 5Hz de

frequência, 600 pulsos, 12 trains, intensidade de 95% com duração de 6 minutos cada sessão. (Elahi, Chen 2009; Lefaucheur, et. al. 2014; Chou, et. al. 2015) (Tab. 1)

Tabela 1. Parâmetros utilizados no protocolo da EMTr

Parâmetros					
Frequência(Hz)	Pulsos	Trains	Intensidade(%)	Duração(min)	Área
5	600	12	95	6	SMA

5.1.2 Estimulação Magnética Transcranina Repetitiva Simulada (EMTr simulada)

Na EMTr no modo simulada utilizou-se de uma outra bobina em formato de oito conectada ao estimulador magnético desligado sobre o escalp e colocada sobre a região (SMA) a ser estimulada nos pacientes, a bobina conectada ao estimulador magnético ligado ficou posicionado próximo a cabeça do indivíduo, enquanto o aparelho permaneceu com os estímulos sonoros, assim o indivíduo não teve o conhecimento de que a estimulação realizada não emite nenhuma corrente elétrica. A figura 2 demonstra como foi realizada a estimulação placebo.

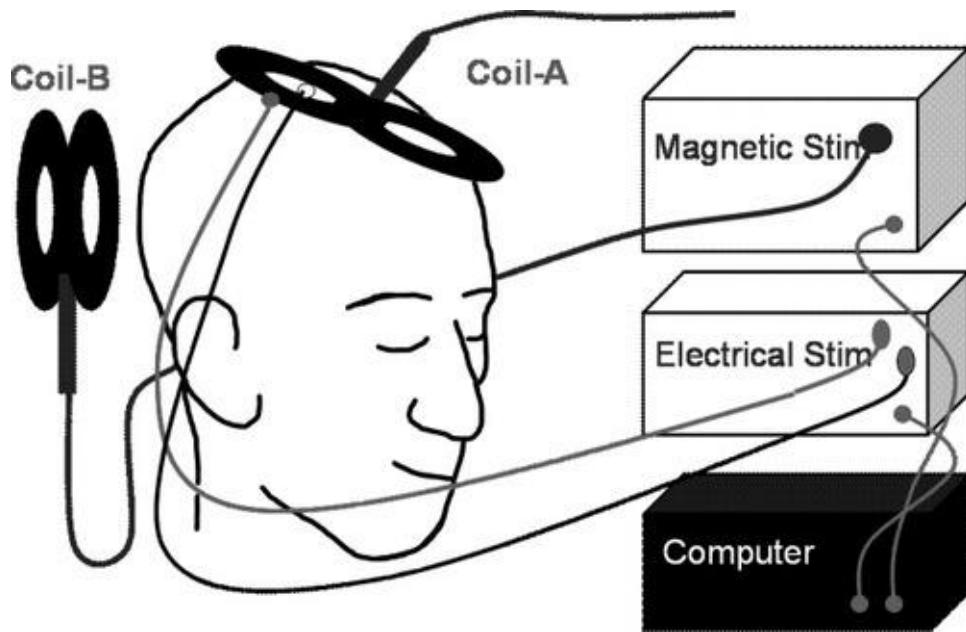


Figura 8: (A) Representa a bobina que não emite a corrente elétrica, conectada ao aparelho desligado. (B) Representa a bobina que não emite a corrente elétrica, conectada ao aparelho desligado. *Fonte: Hamada M., Ugawa Y. e Tsuji S. (2008).*

5.2 Metodologia de Análise de Dados

Os resultados foram analisados através do Programa Estatístico *GraphPad Prism Statistics* versão 6.0. Os dados obtidos através de métodos não-paramétricos foram: Teste de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e Wilcoxon para comparação entre grupos e entre os momentos, os dados foram apresentados em mediana (Percentis 25 - 75). Em todas as análises será considerado o nível de significância correspondente a $p < 0,05$. Foram realizados testes de normalidade, e testes de comparação intergrupos.

5.3 Considerações Éticas

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e aprovado com número de CAAE: 76725017.2.0000.5188. Os indivíduos que se enquadram na pesquisa e/ou seus cuidadores receberam explicações a respeito do estudo e,

ao concordarem com a participação, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme a Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde/MS que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos. Os pacientes que por algum motivo, encontraram-se impossibilitados de assinar o Termo de Consentimento, foi solicitado ao responsável e os que se recusarem, não participaram do estudo.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador. Foi assinado, ainda, o Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável onde o mesmo assume cumprir fielmente as diretrizes regulamentadoras emanadas da Resolução no 466/2012 do conselho Nacional de Saúde, visando assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, ao(s) sujeito(s) da pesquisa.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 28 indivíduos foram inicialmente incluídos nesse estudo, dos quais 2 declararam-se impossibilitados devido à eminência de procedimentos cirúrgicos, 2 foram excluídos por falta de contato, 2 recusaram-se a participar do estudo, 1 foi excluído por faltar às intervenções e 1 por indisponibilidade de horários para realização da pesquisa.

6.1 Características Sociodemográficas

A amostra do estudo foi, então, composta por 20 indivíduos portadores da Doença de Parkinson com idade média de $62,4 \pm 10,18$ anos, assim como no estudo de Rodrigues-de-Paula et.al (2011), em que os indivíduos portadores da DP estavam acima dos 60 anos e foram predominantemente do sexo masculino. A maior parte da amostra foi composta por indivíduos com ensino fundamental incompleto (30%), seguida do ensino primário completo (25%). Quanto ao estado civil, a maioria encontrava-se na condição de casado (60%), seguido do estado viúvo (20%). As características sociodemográficas da amostra por grupo estão expostas na tabela 2.

Tabela 2. Características sociodemográficas de cada grupo.

Dados Sociodemográficos	GEAG	GESG	GEA	GES
IDADE (MÉDIA)	61,33	61,5	68,25	59,5
GÊNERO (%)				
Masculino	66,3	(50)	(75)	(50)
Feminino	33,7	(50)	(25)	(50)
ESTADO CIVIL (%)				
Casado	(66.4)	(66.4)	(50)	
Solteiro	(16.6)	(16.6)	(25)	(25)
Viúvo	(16.6)			(25)

Divorciado	(16.6)	(25)
Nível de Escolaridade (%)		
Analfabeto	(33.3)	(25)
Primário	(50)	(25)
Fundamental		(25)
Incompleto		(25)
Fund. Completo	(16.6)	(25)
Médio Incompleto		
Médio Completo		

6.2 Hoehn e Yahr

Através da Escala de *Hoehn e Yahr* (tab. 3) foi avaliado o estágio de incapacidade dos indivíduos portadores da Doença de Parkinson. O instrumento foi aplicado no processo de triagem para identificar o grau da doença no qual o indivíduo encontrava-se, e em seguida os indivíduos que foram incluídos na pesquisa responderam a escala novamente no processo ao final da intervenção. Para o teste estatístico de Kruskal- Wallis foi possível realizar múltiplas comparações entre os quatro grupos do estudo, contudo os valores não apresentaram nenhum nível de significância ($p<0,05$), assim como o teste de Wilcoxon que comparou o pré e pós-intervenção de cada grupo e Mann –Whitney que comparou o pós-intervenção entre 2 grupos. Isso indica que os indivíduos não alteraram o estadiamento da patologia com a intervenção proposta para o tratamento. Ressalta-se que, por ser uma patologia neurodegenerativa crônica, os portadores

encontram-se com um tempo considerável de patologia instalada o que dificulta a mudança do estágio através da intervenção.

Tabela 3: Estadiamento da DP através da escala de Hoehn e Yard por grupo.

	GEAG	GESG	GEA	GES
Pré-intervenção				
(mediana percentis 25% e 75%))	5 (4-6)	3,5 (2-4)	3,5 (3-4,25)	4,5 (3,25-5,75)
Pós-intervenção				
(mediana percentis 25% e 75%)	5 (4-6)	3 (2-4)	3,5 (3-4,25)	4,5 (3,25-5,75)

*Teste de Kruskall- Wallis, Mann Whitney e Wilcoxon não apresentaram nível de significância (p<0,05)

Dentre os quatro grupos avaliados no estudo, destacou-se o grupo que realizou a terapia combinada com EMTsham seguida da Gameterapia (GEAG), o qual apresentou uma mediana de 3,5 para o estadiamento antes da intervenção e posteriormente apresentou uma mediana de 3, indicando que esses indivíduos possuem doença bilateral leve a moderada com alguma instabilidade postural e capazes de viver independentemente. Como evidenciado na tabela 3, não houve progressão do estadiamento da DP, o que explicita a estabilização do quadro clínico durante o estudo.

6.3 UPDRS

A progressão da DP foi avaliada através da Escala UPDRS, composta por quatro domínios que avaliam cognição, atividades da vida diária, função motora e possíveis complicações da terapia. Para o escore total do domínio cognição, o qual avaliou o estado mental, comportamento e a disposição dos participantes, não houve significância estatística ($p<0,05$) para os quatro grupos que comporaram esse estudo. Contudo, é possível destacar que o grupo submetido à EMTr ativa seguida da Gameterapia apresentou uma mediana de 1(0-2,25) na avaliação de base e uma mediana de 0(0-0,25) na reavaliação, com uma diminuição do escore total de 7 (valor de base) para 1(reavaliação), indicando uma possível melhora na cognição dos indivíduos através da redução dos valores que participaram da terapia combinada.

Em concordância com o presente estudo, Lee et. al. (2015) não apresentaram significância nos resultados entre o grupo da EMTr ativa e simulada associado a um treino cognitivo, contudo os indivíduos que receberam a estimulação ativa apresentaram uma melhora significante para subescala cognitiva da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-cog), seis semanas depois da intervenção. O mesmo estudo aponta um aumento no escore do Mini-Exame do Estado Mental imediatamente após e seis semanas após a intervenção, principalmente nos domínios memória e linguagem dos indivíduos submetidos à terapia combinada. Assim, efeitos benéficos tem sido demonstrados na cognição de indivíduos acometidos por doenças neurodegenerativas após a terapia combinada, entretanto esse tipo de intervenção utilizando a gameterapia ainda necessita de maior comprovação, tendo em vista que os *exergames* por si só já têm demonstrado efeitos benéficos sobre a cognição e dupla-tarefa de idosos (Ogawa, You & Leveille, 2016).

Ainda no que tange o domínio cognição, pode-se destacar o item motivação/iniciativa, o qual apresentou através da comparação entre os quatro grupos da pesquisa, um nível de significância com o $p= 0,0472$, indicando uma possível melhora nos indivíduos pós-intervenção,

mesmo não sendo possível identificar em qual grupo de fato isso ocorreu. Ellis T. et. al (2013), apontaram as possíveis barreiras de adesão ao exercício para os portadores de DP e demonstraram a baixa expectativa nos resultados do exercício como uma das barreiras enfrentadas. Dessa forma, a melhora na motivação encontrada nesse estudo reforça os resultados obtidos por Meekes e Stanmore (2017) que em sua pesquisa evidenciaram melhor aderência de indivíduos idosos ao exercício através da gameterapia, atribuindo isso à experiência prazerosa oferecida por essa intervenção.

No que diz respeito ao domínio atividades da vida diária (ABVDs), os seguintes itens foram avaliados através da UPDRS II: linguagem, salivação, deglutição, escrita, vestir-se, cortar da comida e manuseio de utensílios, higiene, quedas, *freezing*, marcha e tremor. A análise de dados para o domínio ABVDs na amostra não apresentou diferença significante após a intervenção, contudo o grupo GEAG apresentou uma mediana inicial de 8(2-13) e uma mediana de 5(1-10) para as ABVDs após a terapia. Por isso, é possível sugerir que a terapia combinada com EMTr ativa provocou melhora nesse domínio, embora sem poder estatístico. De forma semelhante, uma revisão desenvolvida por Zanjani A. et al. (2015) identificou que a EMTr aplicada sobre a área M1 não promove alterações significantes no escore da UPDRS II. Já o estudo de Benninger et. al. (2012) investigou a segurança e a eficácia da EMTr nos sintomas motores, e ressaltou que após a intervenção com a EMTr de alta frequência (50Hz) no córtex motor, houve redução do valor do escore total para a escala, ainda que esses efeitos não tenham sido mantidos no *follow-up*, indicando que esse tipo de intervenção não demonstrou efeitos cumulativos para as ABVDs. O insucesso da terapia com EMTr nas ABVDs em indivíduos com DP é preocupante, tendo em vista que a execução dessas atividades está diretamente relacionada à uma boa capacidade motora, a qual é comprovadamente estimulada pela aplicação da técnica, e a persistência desses sintomas

geram cada vez mais impacto na autonomia, funcionalidade e qualidade de vida do portador da doença (Thorp, Adamczyk, Ploeg & Pickett, 2018).

Ao analisar os itens isolados do domínio atividades da vida diária, obteu-se resultados positivos para alguns itens, como: linguagem, quedas, *freezing*, marcha e tremor. Para o item linguagem os indivíduos apresentaram melhora significante ($p= 0,0080$). Isso foi mais bem explicitado para a comparação entre os grupos, em que a reavaliação do grupo que realizou a terapia combinada através da estimulação simulada seguida da gameterapia (GESG) com o grupo estimulação simulada (GES) demonstrou diferença significante, com $p=0,047$ e mediana de 0(0-2,5) e 1(1-1) respectivamente. O teste também mostrou significância quando comparou o grupo de estimulação ativa seguida de gameterapia (GEAG) com o grupo estimulação simulada (GES), evidenciando um valor de $p = 0,004$ e mediana de 0 (0-0), o que indica um efeito maior do nível de significância que a primeira comparação. Assim, as terapias combinadas mostraram um efeito positivo para a linguagem quando comparadas ao grupo estimulação simulada (Gráfico 1). A linguagem é uma função que normalmente está preservada ou encontra-se raramente afetada em portadores de DP (Galhardo, Amaral, Vieira 2009; Werneck 2010), distúrbios da capacidade de nomear objetos ou pessoas e fluência verbal podem estar presentes e relacionam-se com a presença de outros sintomas como a disartria, bradicinesia e funções executivas (Galhardo, Amaral e Vieira, 2009).

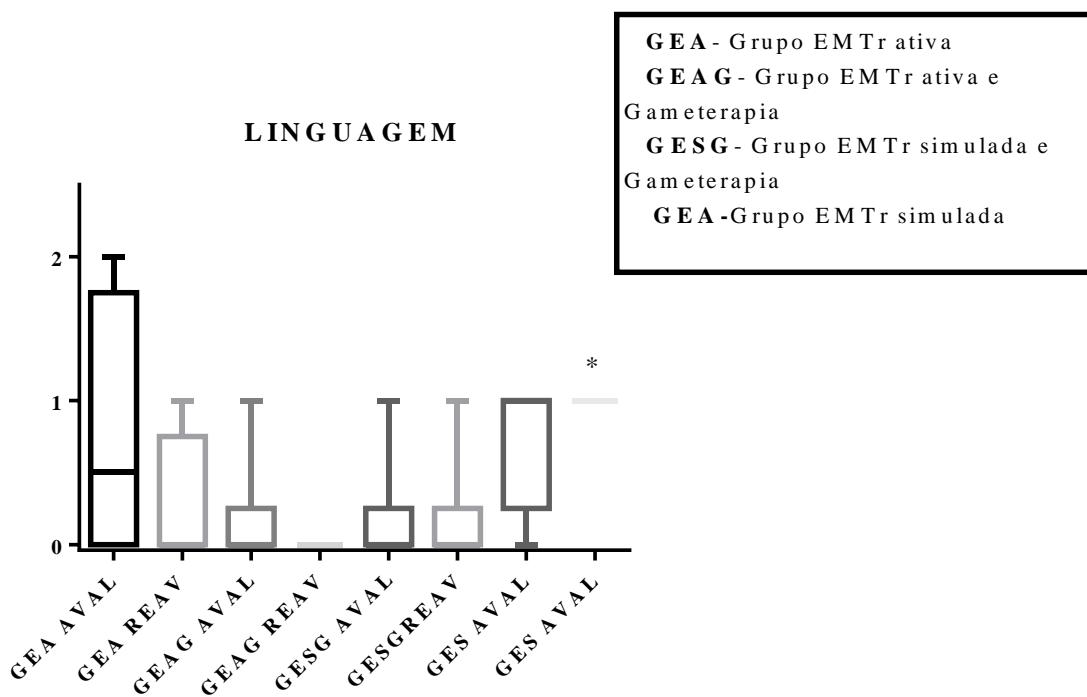


Gráfico 1: Dados do efeito da EM Trativa e simulada associada a Gameterapia sobre o item linguagem através da UPDRS II

*p=0,047 para o teste de Kruskall-Wallis *p=0,004 para o Mann-Whitney

Para o item quedas os resultados evidenciaram uma melhora significante, com um valor de $p=0,0038$ (Gráfico 2A). Uma análise intergrupos foi desenvolvida para identificar em quais grupos houve melhora e identificou-se que o GEA e o GEAG apresentaram diferença significante ($p=0,033$) e mediana de 1(0,25-1) e 0(0-0) na reavaliação, resultado semelhante ao encontrado na comparação entre GEA e GESG reiterando o efeito positivo da estimulação ativa e gameterapia para as quedas nos indivíduos portadores de DP.

Em relação as quedas, o estudo de Mirelman A. et. al. (2016) testou a hipótese que a terapia combinada de esteira com a realidade virtual (RV) reduziria a incidência de quedas em idosos, os participantes foram randomizados entre o grupo controle que realizou apenas a esteira e o grupo

experimental que realizou a esteira combinada com a realidade virtual, existiram também três subgrupos (idosos com quedas idiopáticas, prejuízo cognitivo leve e Doença de Parkinson), que realizaram as duas intervenções e mostraram uma melhora na incidência de quedas para o grupo com DP. Esses achados concordam com o presente estudo, em que foi observado uma melhora Em concordância com o presente estudo que para o item quedas demonstrou um resultado positivo após a intervenção com a terapia combinada, o resultado da redução de quedas em 60% para o grupo experimental, pode estar relacionado ao fato que a Doença de Parkinson afeta as funções motoras e cognitivas, assim o índice de quedas já seria um fator predisposto pela sua fisiopatologia, outro fator importante é o ambiente que a RV promoveu aos indivíduos, pistas visuais e auditivas com interação cognitivo-motora, recrutando a atenção e planejamento focado, estimulando as funções prejudicadas.

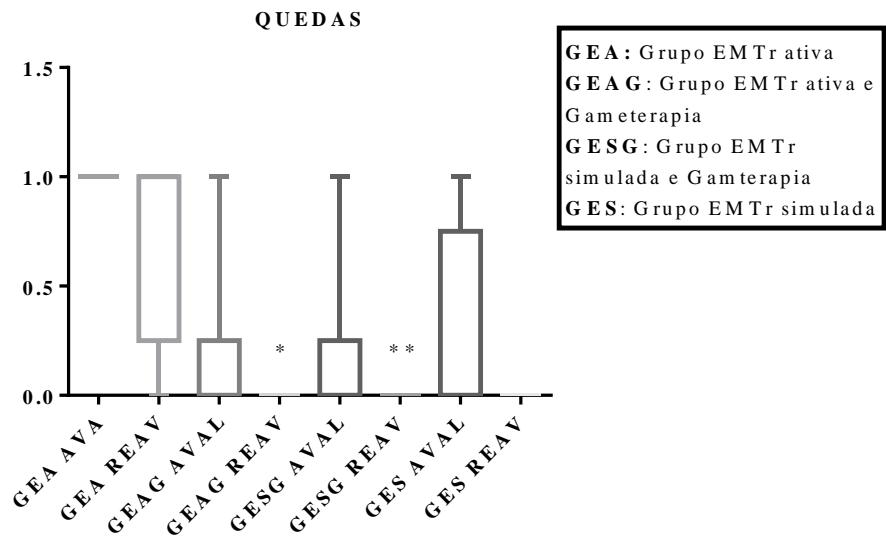


Gráfico 2A: Dados do Efeito da EMT ativa e simulada associada a Gameterapia para o item quedas através da UPDRSIII

*p=0,0033 para Mann- Whitney **p =0,0038 para Kruskall- Wallis

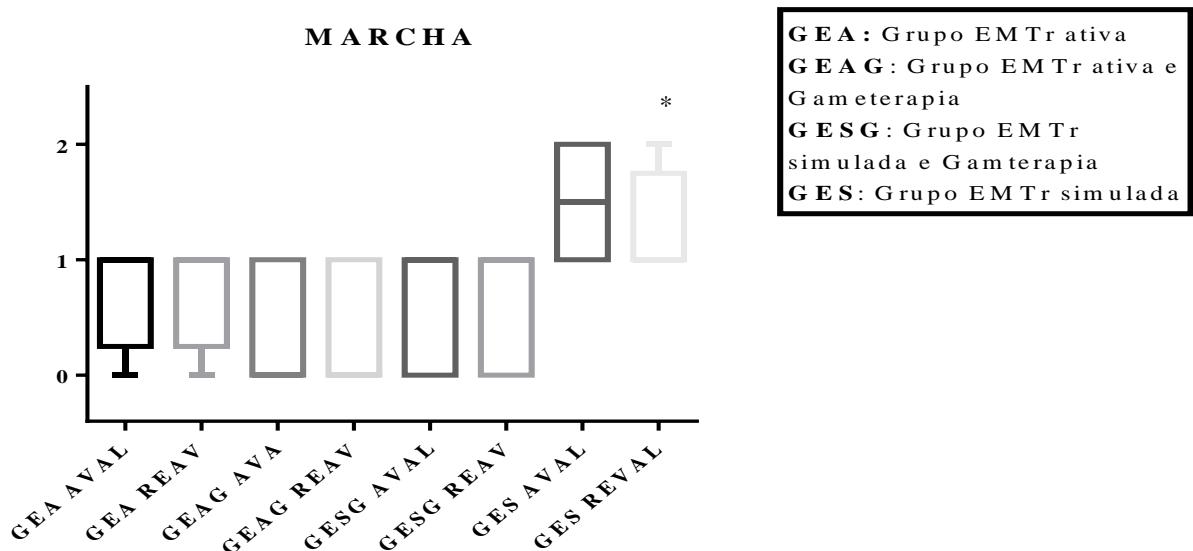


GRÁFICO 2B: Dados do Efeito da EMT ativa e Gameterapia sobre o item M A R C H A , através da UPDRS II

*p=0,0069 para o teste de Kruskall- Wallis e p=0,0023 para o Mann Whitney

No que se refere a marcha, os resultados apresentados foram assertivos para a terapia combinada com EMTr ativa quando comparada ao grupo placebo, conforme exibido no gráfico 2B acima. Observou-se um valor de $p=0,0069$ para a marcha, quando comparados o GEAG e GES, também foram observados os seguintes valores de $p=0,0023$, mediana de 0(0-1) para o GEAG e mediana 1(1-2) para o GES. Metodologicamente semelhante ao presente estudo, os autores Yang et. al (2013), utilizaram a EMTr ativa e simulada seguida do treinamento em esteira para avaliar a excitabilidade cortical e o efeito no desempenho da marcha. Os pesquisadores utilizaram uma frequência de 5HZ e realizaram a EMTr por 6 minutos seguida do treinamento na esteira durante aproximadamente 30 minutos. O referido estudo identificou que a terapia combinada com EMTr ativa elevou significativamente a inibição corticomotora, o que foi acompanhado pela melhora do desempenho da marcha (velocidade e distância), a qual os autores atribuem à facilitação de vias corticais inibitórias em indivíduos com DP após a neuromodulação. Essa afirmativa pode, assim, basear também os achados do presente estudo.

A realidade virtual demonstrou seus benefícios também no desenvolvimento da marcha. Assim como o presente estudo evidenciou bons resultados, Sousa & Bezerra (2016), apontaram os benefícios da realidade virtual através do tapete de vídeo dança na marcha de indivíduos com DP. Achado semelhante foi relatado por Yang et al. (2013) ao utilizar o treino de esteira com velocidade aumentada e obstáculos, com uma tarefa cognitiva associada, caracterizando uma atividade de dupla-tarefa, assim como acontece na gameterapia. Acredita-se que os déficits motores e cognitivos estejam correlacionados nos portadores de DP, visto que as dificuldades que existem no desenvolvimento da marcha em associação com outras atividades, esteja relacionada

aos prejuízos cognitivos característicos da patologia como alterações nas funções executivas, memória, atenção (Cândido D, et. al. 2012; Stegemöller E, et. al. 2014).

Em relação ao item *freezing* a análise não apresentou significância estatística, porém, por ser um sintoma bem característico da DP, entende-se a importância de ressaltá-lo. Dessa maneira o estudo de Lee et. al. (2014) investigou o efeito da EMTr nos locais de estimulação córtex motor primário da perna (M1-LL), área motora suplementar (SMA) e córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), o quais são pontos de estimulação já comprovadamente conhecidos por seus efeitos em sintomas motores de doenças neurológicas, dentre eles o congelamento da marcha (*freezing*). Foi identificado que, em uma sessão única de 10 Hz, houve melhora no tempo da marcha, no número de passos e escore da avaliação motora apenas para as regiões DLPFC e M1-LL, mas sem efeitos para SMA. Vários estudos apontam o envolvimento e a participação da área pré-frontal no congelamento da marcha (Giladi et al. 2007; Amboni et al. 2008, 2010; Vandenbossche et al. 2011, 2012^a, Dagan et al. 2017), e já é sabido que a diminuição da dopamina provoca alterações no controle motor, o que interfere diretamente no *freezing*. Em vista disso, supõe-se que os indivíduos apresentem uma compensação ao prejuízo motor, utilizando-se de estruturas cerebrais voltadas à atenção e à função executiva, as quais tem contribuição significativa do córtex pré-frontal. Entretanto, a compensação pode não ser suficiente e sobrecarregar as redes neurais, provocando o congelamento da marcha (Vandenbossche et al. 2012b; Kucinski et al. 2015; Dagan et al. 2017). Nesse estudo, acredita-se que o resultado não significativo para o *freezing*, esteja diretamente relacionado com o local da estimulação.

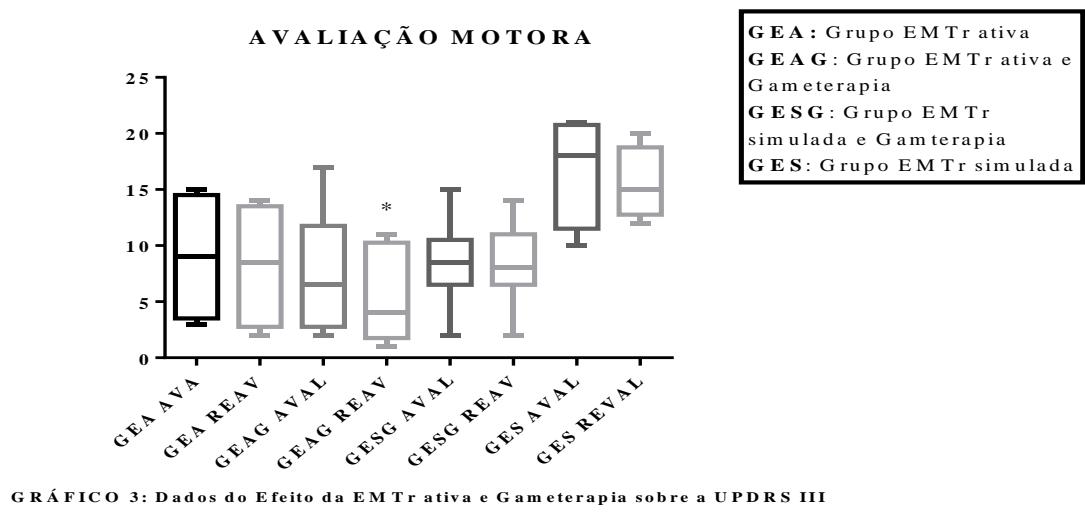
Tabela 4: Avaliação dos sintomas motores através da UPDRS III por grupo.

Itens da UPDRS III	GEAG Pré	GEAG Pós	GESG Pré	GESG Pós	GEA Pré	GEA Pós	GES Pré	GES Pós
Articulação da Fala	0 (0-0.25)	0 (0-0)	0 (0-0.25)	0 (0-0.25)	0.5 (0-1)	0.5 (0-1)	0.5 (0-1)	1 (0.25-1)*
Expressão Facial	0 (0-0.75)	0 (0-0.75)	0.5 (0-1.25)	0 (0-1)	0 (0-1.25)	0 (0-0.5)	2 (1.25-2.75)	1.5 (0.25-2.75)
Tremor de Repouso	1 (1-1.75)	0 (0-0.75)	0 (0-1.25)	1 (0-1.25)	0.5 (0-1.25)	2 (1-2)	1.5 (1-2)	2 (1.25-2)
Tremor de Ação	0 (0-0.75)	1 (0.25-1)	0 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0)	0.5 (0-1.75)	0 (0-1.5)
Rigidez	0.5 (0-1)	0.5 (0-1)	1 (0-1.25)	0 (0-1)	1 (0-1.25)	0 (0-1)	1 (1-1.75)	1 (0.25-1.75)
Teste Índex-Índex	0.5 (0-1)	1 (0.25-1)	0.5 (0-1)	0.5 (0-1)	1 (1-1)	1 (0-1)	1.5 (1-2)	1 (1-1.75)
Movimento das Mãos	1 (0.25-1)	0.5 (0-1)	0.5 (0-1.25)	0 (0-1)	1 (0.75-2)	1 (0.75-1)	1.5 (1-2)	1 (1-1.75)
Movimento rápido e alternado das mãos	0.5 (0-1)	0 (0-0.75)	0 (0-1.25)	0 (0-1)*	1 (0.75-1)	1 (0.75-1)	1.5 (1-2)	2 (1.25-2)*
Agilidade das pernas	1 (0.25-1)	0.5 (0-1.75)	0 (0-1)	0 (0-1)*	1 (0-1)	1 (0-1)	1.5 (0.25-2)	1.5 (1-2)*
Levantar da cadeira	0.5 (0-1)	0.5 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-0.25)	0 (0-0)	1 (0.25-1)	0 (0-0.75)
Postura	1 (0.25-1)	1 (0.25-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Bradicinesia	1 (0.25-1)	1 (0.25-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	1.5 (1-2)	1 (1-1.75)

* valor de p para articulação da fala p=0,033 * valor de p para os movimentos rápidos e alternados p=0,012

*valor de p para agilidade das pernas p=0,0011

Quando mencionamos o domínio sintomas motores (UPDRS III) a escala avalia itens como: articulação da fala, expressão facial, tremor de repouso, tremor de ação, rigidez, teste índice-índice, movimento das mãos, movimento rápido e alternado das mãos, agilidade das pernas, levantar da cadeira, postura, estabilidade postural, bradicinesia entre outros (tabela 4). O domínio sintomas motores demonstrou diferença significante estatisticamente na comparação antes e após intervenção, com o $p=0,029$ (Gráfico 3). Também foram comparados os grupos GEAG e GES, apresentando $p=0,0095$ e mediana de 4(1-10) para o GEAG e mediana de 15(12-18) para o GES. É possível apontar que os indivíduos que participaram da terapia combinada apresentaram melhora nos sintomas motores, com destaque para os itens: articulação da fala, movimentos rápidos e alternados das mãos (Gráfico 3).



* $p=0,029$ para o teste de Kruskall- Wallis e $p=0,0095$ para o Mann Whitney

Concomitantemente, os autores Hamada M., Ugawa Y. & Tsuji S (2008) apresentaram bons resultados para os sinais motores através da UPDRS na EMTr, em seu estudo com indivíduos portadores da DP compararam os efeitos motores entre os grupos que realizaram a EMTr de alta frequência, no qual um grupo realizou a EMTr ativa sobre a área motora suplementar (SMA) e o grupo que realizou a EMTr no modo simulada na mesma área, foi utilizada a UPDRS para avaliar os possíveis efeitos motores. Os autores encontraram uma melhora significativa na UPDRS no domínio III, ou seja, o domínio que abrange os aspectos motores para o grupo que recebeu a estimulação ativa com um valor de $p= 0,0015$, foi identificado também uma diminuição de oito pontos ou maior do escore UPDRS - III em 25% dos pacientes no grupo de estimulação ativa sobre SMA na décima segunda semana e 12% no grupo da estimulação falsa. Em relação ao escore total da escala UPDRS foi identificado melhora significativa no grupo estimulação ativa SMA com um valor de $p=0,007$, esses resultados foram encontrados também entre as semanas 4 a 12 da intervenção.

Em suma, os autores confirmam os resultados na melhoria dos sintomas motores dos indivíduos com DP através da estimulação aplicada na área SMA, como também idealizam o fato que o estudo apresentou resultados positivos semana 4 e 12^a da intervenção, justificando o efeito cumulativo promovido pela EMTr, que esteve presente a partir da 4^a semana. Acredita-se que a EMTr promova as alterações de excitabilidade no córtex neural, de forma que a EMTr de alta frequência estimule os neurônios subativados de SMA, resultado de um complemento da disfunção do circuito motor ganglio-tálamo-basal, que estará afetado nos indivíduos com DP (Hamada M., Ugawa Y. & Tsuji S, 2008).

Khedr, Farweez & Islam (2003) realizaram um estudo com um grupo de portadores de DP que não estavam fazendo uso de medicação, cujo principal objetivo foi avaliar o efeitos

cumulativos da EMTr sobre as funções motoras dos indivíduos. Um grupo realizou EMTr simulada e o outro grupo realizou EMTr ativa com uma frequência de 5hz, intensidade do estímulo foi de 120%, a intervenção foi realizada durante 10 dias consecutivos e os indivíduos foram avaliado após uma hora da primeira, quinta e décima sessão e em seguida foi realizado um follow-up de um mês. Na EMTr real foi encontrado valores significativos nos escores totais da UPDRS para a primeira, quinta, décima sessão e o follow-up, na qual a média do valor de base era de 29,5 \pm 9,3 para a progressão da patologia e em seguida, reduziu para 6,95 \pm 7,9; 19,95 \pm 7,2; 14,8 \pm 7,9, e 15,6 \pm 6,5 na primeira, quinta, décima sessão e o follow-up, respectivamente, ($p<0,05$, 0,001, 0,001 e 0,001). O estudo encontrou os resultados esperados, visto que o desempenho motor dos portadores apresentaram efeitos culmulativos da EMTr, acreditando ser justificado pela liberação de dopamina sobre o córtex motor.

No estudo de Shirota et. al (2013), utilizaram a EMTr sobre a SMA, a mesma área utilizada no presente estudo, para avaliar os efeitos da estimulação sobre os sintomas motores e não-motores dos indivíduos com DP. A intervenção foi realizada uma vez por semana durante 8 semanas, os participantes foram randomizados entre os grupos EMTr de baixa frequência (1Hz), EMTr de alta frequência (10hz) e o grupo que realizou a EMTr simulada. Foi possível encontrar melhora de 6,84 pontos no domínio III da UPDRS no grupo de 1 Hz, para o grupo da EMTr de alta frequência e o placebo houve melhoras nos sintomas motores de forma passageira/transitória e quanto aos sintomas não motores os resultados não foram satisfatórios.

Ao mencionar os benefícios na esfera motora apresentados pela realidade virtual, podemos citar aspectos do aprendizado motor como a repetição, motivação e retroalimentação. O estudo de Mendes et. al. (2015), demonstrou o bom desempenho desenvolvido por portadores de DP ao realizarem um treinamento com quatro jogos do *Xbox Kinect*, os bons resultados foram atribuídos

as demandas motoras e cognitivas presentes nos jogos que exigiram por parte dos indivíduos a recrutarem as funções prejudicadas pela patologia, os aspectos do aprendizado motor e outros aspectos estimuladores como pistas visuais e auditivas. Semelhante ao presente estudo, os jogos envolvidos no treinamento da amostra, compreendia aspectos motores e cognitivos, os indivíduos realizavam atividades de descarga de peso, agachar, saltar, chutar, levantar os braços e movimentá-los, ficar posicionado de forma unipodal, deslocar para os lados e ao mesmo tempo que os jogos requeriam atenção, foco, planejamento, tomadas de decisão com a utilização de pistas visuais e auditivas.

A disartria hipocinética ocorre em cerca de 60 a 90% dos pacientes com DP em qualquer estágio da doença, seus efeitos evoluem em conjunto com a progressão da patologia. (Ramig et al. 2008). A articulação da fala é apenas um dos aspectos que envolvem a disartria, na análise dos dados foi observado um nível de significância com o $p=0,033$ (Gráfico 4) para a articulação da fala, quando comparados os grupos GEAG e o GES. Assim, o estudo de Eliasova et. al.(2013) buscou analisar os possíveis efeitos da EMTr de alta frequência sobre os aspectos motores da fala, os indivíduos com DP foram randomizados entre um grupo que recebeu a estimulação na área sensório-motora orofacial primária (SM1) e a área do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC), após a intervenção foi identificado uma melhoria apenas para SM1 na velocidade da fala e qualidade da fala, a última com 21% de aumento, a intensidade da voz e os movimentos da língua apresentaram também efeitos positivos ao tratamento.

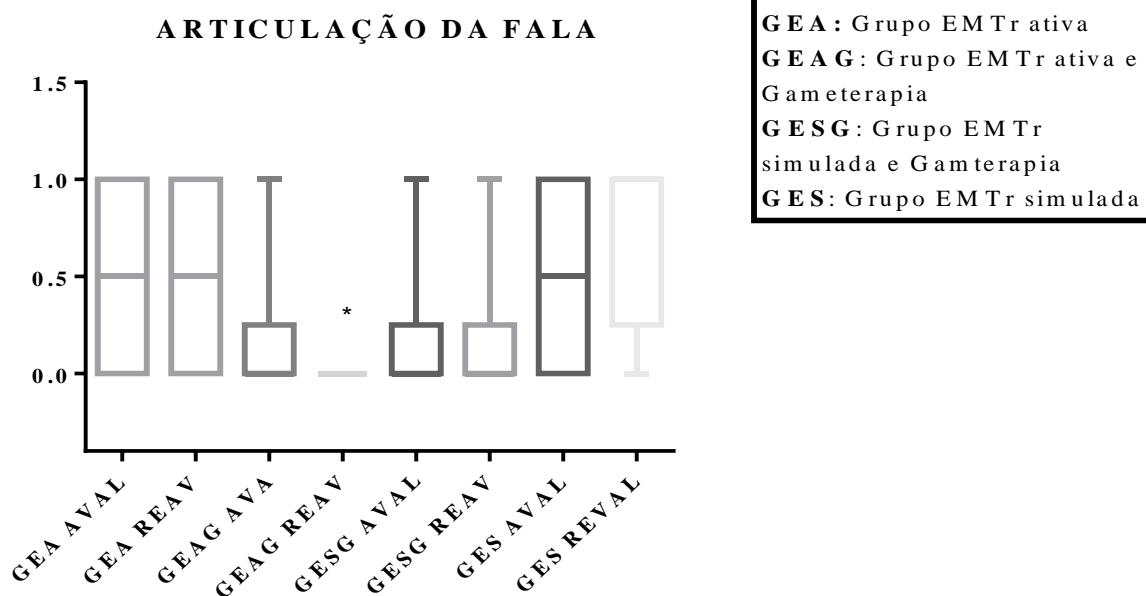


GRÁFICO 4: Dados do Efeito da EMTativa e Gameterapia para o item articulação da fala, através da UPDRS III

*p= 0,033 para o teste de Kruskal-Wallis

No movimento rápido e alternado das mãos, os indivíduos apresentaram diferença significante antes e após a intervenção com o valor de p=0,012 e para a comparação entre o grupo GEAG e GES apresentaram o valor de p=0,019 com uma mediana de 0(0-1) para o GEAG e mediana de 2(1-2) para o GES (Gráfico 5). O estudo Cikajlo et. al. (2018) hipotetizou que o jogo “Fruit Picking” causaria melhorias na função dos membros superiores (MMSS) de indivíduos com DP, no mundo virtual e 3D o objetivo do jogo concentrava-se em o portador de DP coletar as maçãs antes que viesssem a cair no chão e colocar as mesmas em uma cesta que ficava na parte inferior, ou seja, o jogo exigia do indivíduo a movimentação dos MMSS para completar seu objetivo, ao finalizar a intervenção os indivíduos obtiveram resultados significativos e demonstraram uma maior agilidade para escrever uma carta, escolha de pequenos objetos, movimentação de objetos leves. Considera-se o fato que no presente estudo, foram utilizados jogos

que exigiam movimentação dos MMSS, como o estudo supracitado, o boliche foi um dos jogos utilizados e requer que o indivíduo segure a bola na mão, a posicione e aplique uma força no MMSS para que solte e direcione a bola até os pinos (alvo) e possa derrubá-los.

MOVIMENTO RÁPIDO E ALTERNADO DAS MÃOS

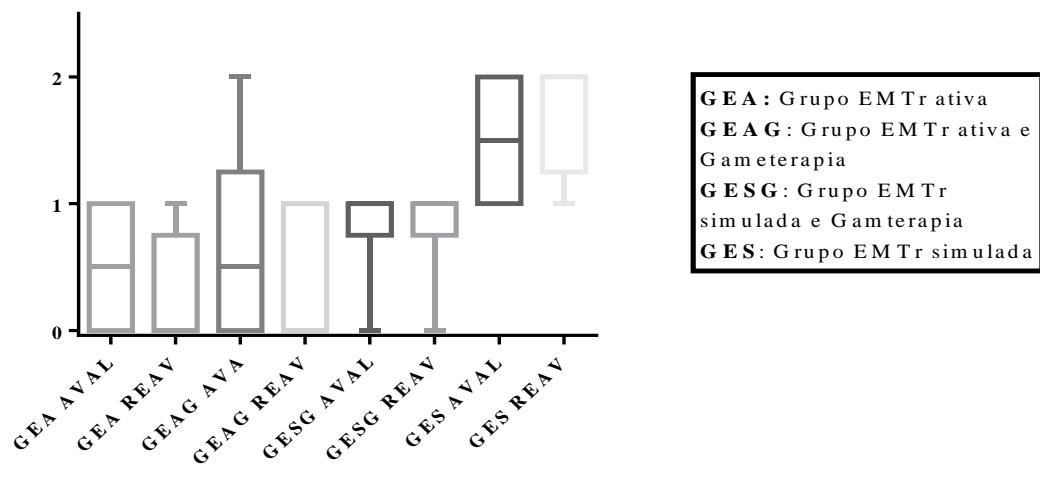


GRÁFICO 5: Dados do Efeito da EMTr ativa e Gameterapia sobre o item movimento rápido e alternado das mãos, através da UPDRS III

*p=0,012 para o teste de Kruskall-Wallis e *p=0,019 para o Mann-Whitney

É fato que a bradicinesia é um sintoma cardinal na Doença de Parkinson e, não obtivemos respostas significativas nesse estudo, mas dada a ^{*}importância do sintoma é significativo destacar que os indivíduos que participaram do GEAG obtiveram uma diminuição no valor da mediana 0(0-1) após a intervenção quando comparados aos valores de base 1(0-) para a bradicinesia. Em discordância com o estudo de Hamada et al. (2009) que utilizou da EMTr em SMA e apresentou significância para a bradicinesia com uma diminuição da media ($6,00 \pm 4,07$) ($p=0,043$) após a intervenção comparada ao valor de base ($7,82 \pm 3,68$). Em contrapartida ao presente estudo, as

melhorias aconteceram na décima segunda semana, acreditando os autores no possível efeito culmutivo proporcionado pela EMTr.

Em se tratando de semelhança com o presente estudo, González-García et. al.(2011) observaram os efeitos positivos na bradicinesia sobre o cortex Motor Primário (M1) com EMTr de alta frequência (25Hz) aplicada ao grupo experimental, enquanto o grupo controle a estimulação foi realizada sobre o lobo occipital de ambos os hemisférios com uma frequência de 10Hz. Ao término da intervenção com 15 sessões realizada sobre M1, os indivíduos obtiveram melhorias no comportamento motor, e consequente a bradicinesia, dessa maneira, considera-se que a EMTr tenha proporcionado uma maior ativação do núcleo caudado, através da atividade aumentada nessa região, uma maior eficiência em SMA ao realizarem uma atividade motora complexa, reduzindo a atividade de SMA para que ocorram conexões mais fortes com outras regiões, esses efeitos foram observados apenas no grupo controle e abrindo a EMTr.

6.4 SCOPA-Cog

O rastreio cognitivo dos indivíduos do estudo foi realizado através da Escala *SCOPA*, subdividida em 5 domínios que avaliaram memória e aprendizagem, atenção, funções executivas, função visuoespacial e memória, cada domínio é composto por alguns itens que na somatória final indicam o maior valor apresenta menos comprometimento cognitivo aos portadores de DP, como é possível observar no gráfico 7. Dessa forma, o domínio atenção apresentou um nível de significância com o valor de $p=0,014$ e na comparação entre grupos o valor de $p=0,095$ para o GEAG e GES com valores de mediana 4(3-4) e 1(2-3) respectivamente, demonstrando melhorias para a atenção. A realidade virtual exige do jogador a utilização da atenção para conseguir

completar as tarefas apontadas nos jogos, por isso acredita-se no efeito que a terapia combinada exerceu sobre a atenção dos indivíduos com DP.

O estudo de Zemmermann R. et. al. (2014), avaliou o desempenho cognitivo de indivíduos com DP que foram submetidos ou a um treino cognitivo através de um programa de computador ou ao *Nitendo Wii* com jogos de esporte. Foi medido o efeito do treinamento para os domínios cognitivos: funções executivas, atenção, memória episódica, memória de trabalho e visuoconstrução. Depois de realizarem 12 sessões de treinamento, os participantes demonstraram um resultado positivo para o domínio atenção nos indivíduos que participaram da intervenção com *Nitendo Wii* em semelhança ao resultado demonstrado no nosso estudo. Os autores apontam que os videogames são capazes de melhorar a cognição, aumentando a capacidade de aprender novas tarefas, os jogos podem melhorar a atenção, porque os indivíduos tornam-se capazes de adaptar-se a novas atividades.

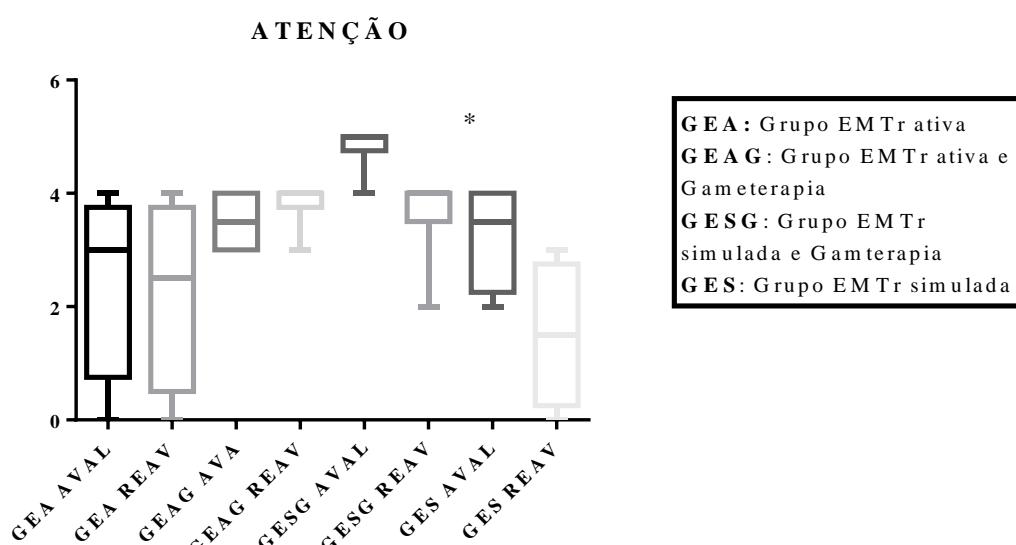


GRÁFICO 7: Dados do Efeito da EM Trativa e Gamterapia para o domínio ATENÇÃO através da SCOPA.

*p=0,014 para o teste de Kruskall-Wallis e *p=0,095 para o Mann- Whitney

Observou-se uma melhora significante nas funções executivas da amostra, com um valor de $p=0,018$ e na comparação entre os grupos GEAG e o GES os indivíduos apresentaram um valor de $p=0,023$ com mediana de 8(7-9) para o GEAG e 5(5-7) para o GES (Gráfico 8). Estudo realizado por Mály, Geisz & Dinya (2017) comparou os efeitos da EMTr de baixa (1Hz) e alta (5Hz) frequência na função executiva de pacientes com DP e relatou que a EMTr de baixa frequência provocou melhora temporária nesse aspecto, enquanto a alta frequência não causou mudanças, o que contraria os achados do presente estudo. O conceito das funções executivas envolve a capacidade dos indivíduos em executar atividades de alta demanda, como a resolução de problemas com planejamento e execução mais complexos e elaboração de estratégias para alcançar determinado objetivo. Essas funções encontram-se defeituosas em portadores da DP, devido à proximidade do núcleo de base e do córtex frontal (Galhardo, Amaral e Vieira 2009). Dessa forma, os jogos utilizados na intervenção com a Gameterapia envolvem e estimulam diretamente as funções executivas, assim, o indivíduo necessita buscar soluções para os problemas de forma rápida quando está dentro do jogo (ex: o indivíduo precisa decidir a direção da canoa para que não atinja um obstáculo), é necessário também alcançar determinado objetivo (ex: pegar a maior quantidade de moedas durante o percurso). Isso leva a crer que o treinamento com jogos é responsável pelas melhorias apresentadas nas funções executivas.

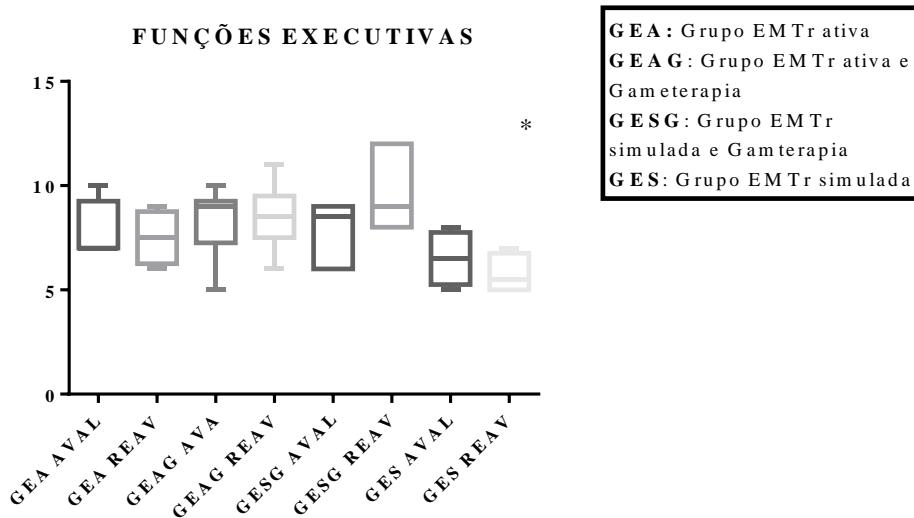


GRÁFICO 8: Dados do Efeito da EMT rativa e Gameterapia sobre o domínio FUNÇÕES EXECUTIVAS para a escala SCOPA.

*p=0,018 para o teste de Kruskall-Wallis e *p=0,023 para o Mann- Whitney

Já a função visuoespacial apresentou diferença significante na comparação entre o GEAG e o GES com um valor de p=0,023 e mediana de 4(4-5) para GEAG e GES de 2(1-4) (Gráfico 9). Dentre as alterações cognitivas, as funções visuo-espaciais surgem com a progressão da DP e podem aparecer de forma precoce, essas alterações podem ser explicadas através de projeções no qual o estriado recebe do córtex motor, assim como projeções de áreas corticais de associação, do córtex sensitivo. Os circuitos do cortex motor, oculomotor, dorsolateral, órbito-frontal lateral e do cíngulo anterior, possuem estruturas compartilhadas ao longo da alça neural, dessa forma alguns dos circuitos não tem contribuição na função motora, por isso, é possível encontrar a participação do núcleo de base em funções cognitivas (Rocha M, 2004 *apud* Galhardo, Amaral e Vieira 2009).

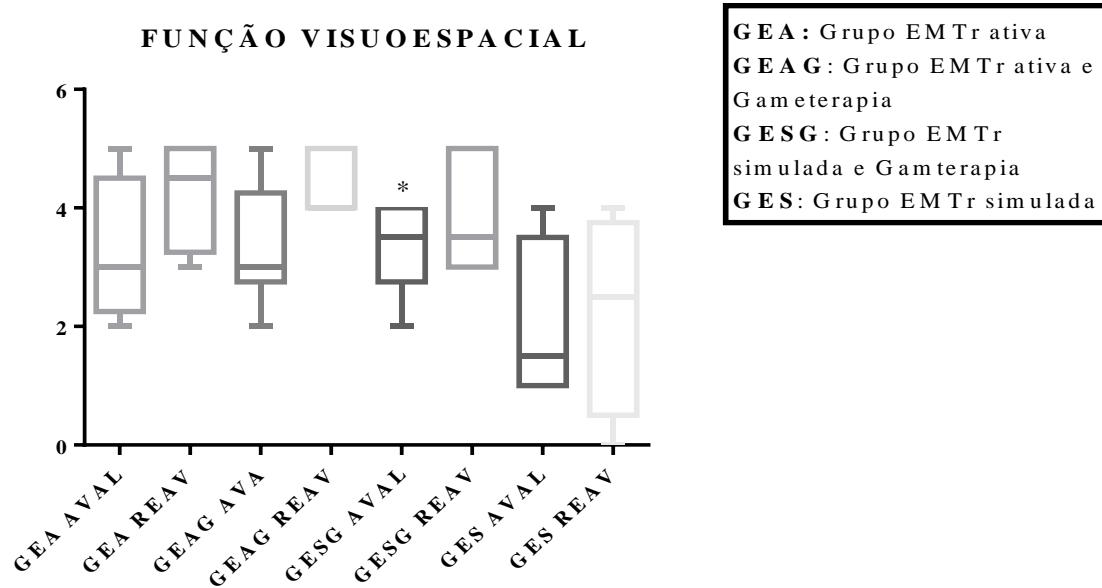


GRÁFICO 9: Dados do Efeito da EMT r ativa e Gameterapia para o domínio FUNÇÃO VISUOESPECIAL para a escala SCOPA.

*p=0,023 para o Mann- Whitney

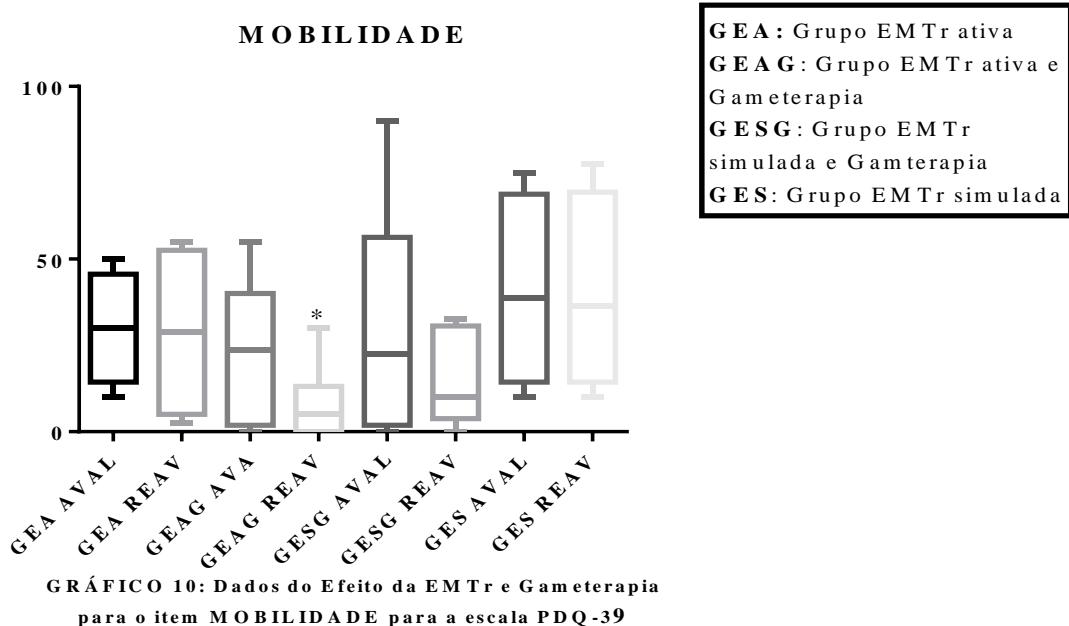
6.5 PDQ-39

Através da Escala *PDQ-39* foi possível avaliar a qualidade de vida dos indivíduos em alguns aspectos como: mobilidade, atividades da vida diária, bem-estar social, estigma, comunicação, cognição e desconforto corporal. Nesse sentido, os aspectos de mobilidade, emocional e desconforto corporal apresentaram resultados positivos com a intervenção proposta. A mobilidade (gráfico 10) na comparação entre os grupos GEAG e GES, apresentou o valor de $p=0,033$ e medianas de 23(2-40), antes da intervenção e 5(0-13) e 36(14-70) no pós-intervenção. Os resultados indicam que os indivíduos do estudo melhoraram a qualidade de vida no aspecto mobilidade com a terapia combinada da estimulação e gameterapia. Os resultados por domínio encontram-se na tabela 5.

Tabela 5: Avaliação da qualidade de vida através da PDQ-39 por grupo

Escala	PDQ-39	Baseline	GEA	Baseline	GEA	Baseline	GESG	Baseline	GES
G									
Mobilidade	30 (14.38 45.63)	28.75 – (5 52.5)	23.75 (1.87 - 40)	5* (0 13.13)	22.5 (1.87 56.25)	10 (3.75 30.63)	38.75 (14.38 68.75)	36.25 – – (14.38 69.38)	
Atividades Básicas da Vida Diária (ABVDs)	20.80 (5.2	6.24 – (1.04 –	12.5 (4.16 –	2.08 – (0 - 50)	25 (4.16	8.33 – (0 –	20.8 – (4.15 –	16.6 – (3.12 –	
Emocional	13 (3 – 17.75)	2.25 – (0 –	8.30 (0 – 16.6)	2.08* (0 12.5)	25 – (16.6	8.33 – (8.33 –	18.72 – (8.33 –	18.72 – (5.2 – 38.48)	
Estigma	12.48 (1.56 42.18)	9.35 – (0 –	0 (0 – 20.31)	0 – (0	6.25 – (4.68	3.12 – (0 –	25 – (3.12 –	31,25 – (3.12 – 59.38)	
Apoio Social	8.3 (0 – 16.6)	0 – (0 –	0 (0 – 0)	0 – (0 – 0)	0 – (0 – 0)	0 – (0 – 0)	0 – (0 – 49.95)	0,0 – 37.5)	
Cognição	12.5 (1.56 28.13)	9.37 – (6.25 –	9.37 (6.25 –	6.25 – (0 –	9.37 – (0 – 31.25)	6.25 – (0 –	9.37 – (0 – 32.81)	6.25 – 40.63)	
Comunicação	12.47 (2.08 54.10)	12.50 – (0 –	8.33 – (8.33 –	4.16 – (0 –	0 – (0 – 8.33)	0 – (0 –	8.3 – (0 – 16.6)	8,3 – 16.6)	
Desconforto Corporal	45.8 (18.7 66.6)	41.6 – (16.6 –	8.33 (0 – 16.6)	4.16* (0 14.57)	12.5 – (0 – 37.5)	16.6 – (0 –	37.5 – (6.25 –	37.5 – (6.25 – 50)	

*valores de p=0.0333 para a mobilidade, p=0.0177 para o aspecto emocional, p=0.0084 para desconforto corporal, p=0.0394



*p=0,033 para o Mann- Whitney

No aspecto emocional, apenas o grupo GEAG comparado ao GES apresentou significância, com o valor de $p=0,017$ e o valor da mediana de 2(0-12) e 18(5-38), respectivamente (Gráfico 11). É possível observar que o bom resultado apresentado no aspecto emocional deva-se a EMTr associada ao fato que a gameterapia é uma atividade dinâmica, na qual os jogos utilizados fazem com que os indivíduos sintam-se independentes e capacitados, os mesmos possuem a auto-estima elevada, com mais disposição e satisfeitos, no qual a intervenção torna-se uma atividade prazerosa e sem obrigação, o que estaria diretamente relacionado à emoção.

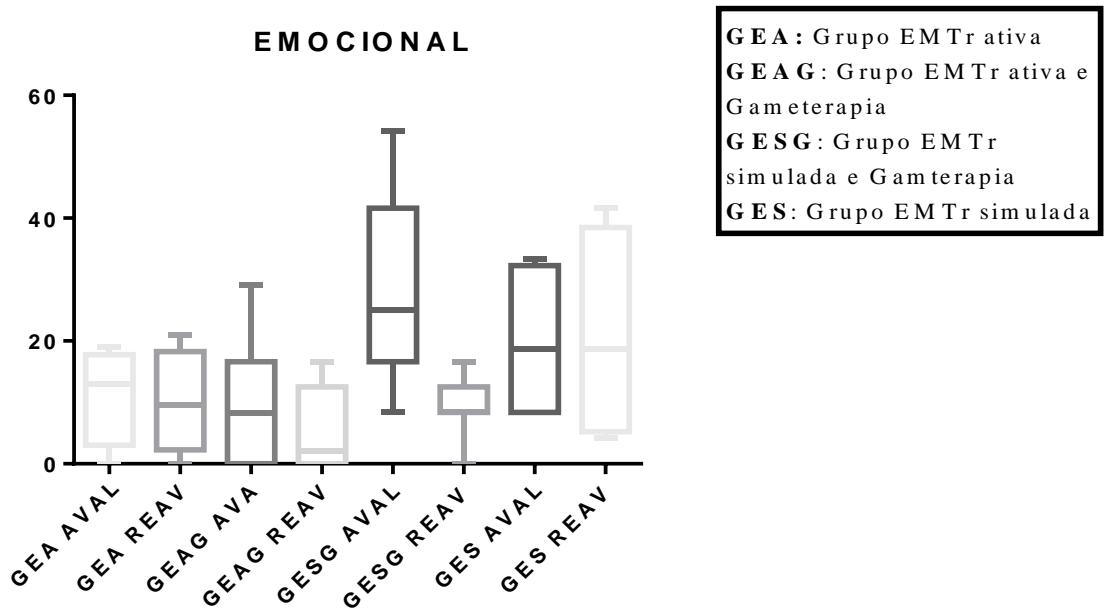


GRÁFICO 11: Dados do Efeito do domínio EMOCIONAL para a escala PDQ-39

*p=0,017 para o MannWhitney

Com uma prevalência média de cerca de 40%, variando de 27% a 76% (Slaughter et al., 2001; Reijnders et al., 2008; Kadastik-Eerme et al., 2016), a depressão é um dos sintomas não motores que pode ser encontrado na DP. O presente estudo não utilizou nenhuma escala específica para avaliar a depressão, contudo a melhoria no aspecto emocional pode estar relacionado a prevalência de depressão em seus portadores através da EMTr, igualmente a realidade virtual demonstrou melhorias em aspectos como a motivação que induzem a acreditar na diminuição do escore para a depressão e consequente aspecto emocional. O estudo de Makkos et. al. (2016) apresentou resultados satisfatórios para a EMTr aplicada sobre M1 bilateral para a depressão, destacando algumas limitações. Estudos de metanálise prévios destacaram que a EMTr ativa apresenta efeito positivo sobre a depressão em indivíduos com DP, e ainda afirma-se que a gameterapia tem efeitos na redução de sintomas depressivos, porém a literatura ainda é escassa no que diz respeito à terapia combinada (Xie et al., 2015; Li, Theng & Foo, 2016).

O estudo de Pompeu et al. (2014) avaliou a segurança e a viabilidade dos jogos *Kinect Adventures* utilizando o console Xbox 360 nos indivíduos portadores da Doença de Parkinson, e utilizou a PDQ-39 para avaliar a qualidade de vida dos participantes, identificando melhora no escore geral da escala após a intervenção, o que se assemelha ao presente estudo, que apresentou melhora significante na escala, especialmente nos grupos que realizaram a terapia combinada com EMT_r ativa. Hipotetiza-se que os ganhos funcionais motores e cognitivos obtidos após a terapia combinada tenha influência direta na qualidade de vida dos indivíduos.

6.6 Baropodometria

As variáveis de pressão média, pressão máxima, duração do passo e área de superfície plantar foram usadas na plataforma de baropodometria para avaliar o equilíbrio e postura dos indivíduos da pesquisa. As avaliações foram realizadas de forma dinâmica e estática, na postura unipodal e bipodal, ao comparar os valores da duração do passo (tabela 3) foi encontrado um resultado significante para o pé esquerdo entre as intervenções do pré e pós, a média apresentada pelo GESG foi de 2017 ± 1038 ms no valor de base e 1322 ± 460.5 ms e com o valor de $p=0,0313$, assim é possível sugerir que os indivíduos que participaram da terapia combinada desenvolveram um maior comprimento do passo durante a marcha, bem como desenvolveram o passo com maior velocidade e equilíbrio. Em contrapartida o estudo de Puzzi P. (2016), realizou uma comparação das variáveis baropodométricas entre idosos saudáveis e institucionalizados, dentre essas, para a duração do passo observaram valores altos em ambos os grupos, contudo para o grupo de idosos institucionalizados foram maiores (DPE $5202,75 \pm 6531,96$ ms e DPD= $4506,25 \pm 3724,48$ ms), justifica-se o fato que os idosos são sujeitos mais suscetíveis a distúrbios no desenvolvimento da marcha pelas dificuldades na assimetria dos passos, posição inclinada, passos mais lentos.

É sabido que a DP é uma patologia que apresenta uma sintomatologia bem característica, com alterações motoras e de equilíbrio, dentre as alterações a instabilidade postural surge como uma das principais. Com a progressão da patologia os indivíduos possuem uma tendência a adquirir uma postura estreita e inclinada com o arredondamento dos ombros e flexão do tronco, quadril e dos joelhos, essa postura característica encurvada é conhecida como “simiesca” (BERNADETE, et. al. 2012; SILVA, 2016). A postura mais inclinada desfavorece/prejudica o alinhamento postural, o qual não está na mesma linha da gravidade, assim, é possível que o centro de massa do corpo na base de apoio esteja alterada, o que torna o sujeito mais suscetível ao desequilíbrio e posteriormente a sofrer quedas (Vaugoyeau, et. al 2007; Carpenter, 2011).

Tabela 6: Dados da duração do passo para o pé esquerdo e direito

Duração do Passo	Baropodometria:	GEA		GEAG		GESG		GES	
		Pré (ms)	Pós(ms)	Pré(m)	Pós(ms)	Pré(ms)	Pós(ms)	Pré(ms)	Pós(ms)
Duração do Passo:		2053(122)	1622(695)	1823 (1729)	1583 (910)	2039 (776,3)	1521 (685)	1891 (770,4)	1965 (473,8)
Pé Direito		1811 (1070)	1452 (508,8)	1495 (1001)	1559 (976,4)	*2017 (1038)	*1322 (460)	1605 (619,4)	1910 (833,2)
Pé Esquerdo									

*p=0,0313 para a Duração do Pé Esquerdo

Para a avaliação da descarga de peso no antepé e retropé na posição estática antes e depois da intervenção não foi possível obter nível de significância ($p<0,05$) na comparação dos grupos. Entretanto, foi possível observar que o antepé direito (AD) obteve valores maiores que o retropé direito (RD) (Tab 6), resultado semelhante foi observado entre o antepé esquerdo (AE) e o retropé (RE), com a ressalva que os valores do pé direito foram maiores na comparação com o esquerdo. O estudo de Fontes et. al. (2018) que analisou os efeitos da atividade física através da gameterapia

e treino funcional no equilíbrio de indivíduos com DP, utilizou da baropodometria como instrumento de avaliação, e assim, para a descarga de peso foi encontrado significância para o grupo que realizou a gameterapia [(G): Pré $50,5 \pm 14,4$ e Pós $=42,9 \pm 10,6$; $p = 0,028$], e a carga no retropé direito aumentou após a intervenção G [Pré $= 49,4 \pm 14,4$ e Pós $= 57,0 \pm 10,6$; $p = 0,027$], possibilitando observar uma melhoria no equilíbrio, na contra mão do presente estudo que apresentou valores maiores para o antropé direito, assim, sugere-se a possibilidade que por serem indivíduos que possuam a postura anteriorizada o centro de força está deslocado para a frente, o que demonstra a maior força aplicada ao antepé, de forma que no presente estudo também não foi possível obter resultados positivos para a instabilidade postural.

Tabela 7: Dados da descarga de peso para o antepé e retropé direito e esquerdo.

Baropodometria	GEA		GEAG		GESG		GES	
	Pré (kgfcm2)	Pós (kgfcm2)	Pré (kgfcm2)	Pós (kgfcm2)	Pré (kgfcm2)	Pós (kgfcm2)	Pré (kgfcm2)	Pós (kgfcm2)
Antepé Direito	10.64 (7.75)	15.28 (5.28)	13.65 (6.16)	27.30 (33.6)	14.00 (5.07)	14.21 (5.38)	13.78 (4.79)	22.03 (11.6)
Retropé Direito	48.19 (42.18)	11.90 (0.8)	14.90 (4.7)	12.84 (2.32)	12.31 (4.33)	13.87 (3.29)	11.43 (4.6)	18.95 (7.0)
Antepé Esquerdo	10.93 (3.58)	11.63 (3.54)	26.17 (36.04)	22.57 (28.30)	12.44 (6.32)	9.52 (1.79)	15.53 (3.67)	8.17 (3.57)
Retropé Esquerdo	8.75 (6.35)	8.018 (4.97)	25.99 (28.45)	11.74 (3.44)	12.84 (5.53)	11.99 (4.33)	11.48 (5.22)	6.27 (5.02)

Os dados não foram significativos ($p<0,05$) Teste de Kruskall –Wallis e Mann Whitney

Para a avaliação da descarga de peso no antepé e retropé na posição estática antes e depois da intervenção não foi possível obter nível de significância ($p<0,05$) na comparação dos grupos. Entretanto, foi possível observar que o antepé direito (AD) obteve valores maiores que o retropé direito (RD) (Tabela 5), resultado semelhante foi observado entre o antepé esquerdo (AE) e o retropé

(RE), com a ressalva que os valores do pé direito foram maiores na comparação com o esquerdo. O estudo de Fontes et. al. (2018) que analisou os efeitos da atividade física através da gameterapia e treino funcional no equilíbrio de indivíduos com DP, utilizou da baropodometria como instrumento de avaliação, e assim, para a descarga de peso foi encontrado significância para o grupo que realizou a gameterapia [(G): Pré $50,5 \pm 14,4$ e Pós $=42,9 \pm 10,6$; $p = 0,028$], e a carga no retropé direito aumentou após a intervenção G [Pré $=49,4 \pm 14,4$ e Pós $= 57,0 \pm 10,6$; $p = 0,027$], possibilitando observar uma melhoria no equilíbrio, na contra mão do presente estudo que apresentou valores maiores para o antropé direito, assim, sugere-se a possibilidade por serem indivíduos que possuam a postura anteriorizada o centro de força está deslocado para a frente, o que demonstra a maior força aplicada ao antepé, de forma que no presente estudo também não foi possível obter resultados positivos para a instabilidade postural.

Os achados do atual estudo reverberam e enfatizam a importância de investigar novas terapias voltadas ao tratamento da doença de Parkinson, bem como expõe os benefícios de intervenções não-invasivas para a doença, indicando novos rumos para a terapêutica da mesma. Apesar dos resultados positivos, ainda há muito o que se investigar em relação às terapias combinadas na DP até que elas possam ser de fato implementadas na prática clínica. Sugere-se a realização de ensaios clínicos randomizados mais robustos, com maior número amostral e que investigue os efeitos desse tipo de terapia à longo prazo.

7. CONCLUSÃO

Este estudo baseou-se na hipótese que a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) associada a Gameterapia promoveria melhorias nas funções cognitiva e motora de

indivíduos portadores da Doença de Parkinson. O presente estudo incluiu duas condições a EMTr ativa ou simulada associada a realidade virtual. Assim, é possível afirmar que o presente estudo ampliou as descobertas sobre os efeitos positivos da EMTr, visto que a literatura é escassa nesse sentido, e lança luz sobre as novas possibilidades e os possíveis efeitos associados a terapia combinada, em especial a realidade virtual. Através da terapia combinada da Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva e Gameterapia, este estudo concluiu:

- Os indivíduos não alteraram o estadiamento da patologia;
- Na avaliação do item I (cognição) da UPDRS, a motivação beneficiou-se da terapia combinada.
- O escore geral do domínio Atividades Básicas e Instrumentais da Vida Diária (ABVDS) apresentou-se com uma redução e para os subitens do domínio ABVDS, as quedas e a marcha, foram beneficiadas com o tratamento.
- É possível que a terapia combinada seja indicada para os itens: articulação da fala, movimentos rápidos e alternados das mãos e agilidade das pernas para a UPDRS III, bem como o escore geral apresentou-se reduzido.
- A cognição no que concerne os domínios atenção, funções executivas e funções visuoespaciais apresentaram resultados positivos para os portadores de DP.
- A qualidade de vida dos indivíduos foi melhorada nos aspectos emocional, mobilidade e desconforto corporal.
- No equilíbrio, obteve-se um aumento da velocidade do passo para o pé esquerdo e uma carga de peso maior para o a região do antepé.

REFERÊNCIAS

- Abbruzzese, G.; Marchese, R.; Avanzino, L.; Pelosin, E. (2016). Rehabilitation for Parkinson's disease: current outlook and future challenges. **Parkinsonism Related Disorders**, v. 22, sup., p. S60-S64.
- Antal, A., Terney, D., Kühnl, S., & Paulus, W. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(5), 890–903.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsympman.2009.09.023>
- Amboni M, Cozzolino A, Longo K et al (2008) Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 23:395–400. doi:10.1002/mds.21850
- Amboni M, Barone P, Picillo M et al (2010) A two-year follow-up study of executive dysfunctions in Parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Mov Disord* 25:800–802
- Bernadette, S; Martina, M; Fay, H. (2013). Framework for Understanding Balance Dysfunction in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. v. 28, n.11, p. 1474–1482,
- Benninger, D. H, et al. (2012) Controlled Study of 50-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Parkinson Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 26(9) 1096–110,
- Barry, G., Galna, B., & Rochester, L. (2014). The role of exergaming in Parkinson's disease rehabilitation: a systematic review of the evidence. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 11(1), 33. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-33>
- Biagioni, M. C., Sharma, K., Migdadi, H. A., & Cucca, A. (2018). Non-Invasive Neuromodulation Therapies for Parkinson's Disease. In *Parkinson's Disease - Understanding Pathophysiology and Developing Therapeutic Strategies*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.75052>
- Brunoni, A.R., et al. (2011) A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 8, p. 1133-1145,
- Boulos, M. N., Blanchard, B. J., Walker, C., Montero, J., Tripathy, A.; Gutierrez- Osuna, R. Web GIS in practice X a Microsoft Kinect natural user interface for Google Earth navigation. *International Journal of Health Geographics*, v. 10, n. 1, p. 45. 2011.
- Cândido D, Cillo BAL, Fernandes AS, Nalesso R, Santos DG. (2012) Análise dos efeitos da dupla-tarefa na doença de Parkinson: relato de três casos. *Rev Neurocienc*.20(2):240-5.
- Cameron, C. E.; Brock, L.; Murrah, W. M.; Bell, L. H. Worzalla, S. L.; Grissmer, D.; Morrison, F. J. Fine. (2012). Motor Skills And Executive Function Both Contribute To Kindergarten Achievement. **Child Development**. V. 83, N. 4, P. 1229-1244. Jul.

Cameirão, M.S; Badia, S. B; Oller, E.D; Verschure, P.F. (2010). Neurorehabilitation Using The Virtual Reality Based Rehabilitation Gaming System: Methodology, Design, Psychometrics, Usability And Validation. *J Neuroeng Rehabil*, V. 7, N. 48.

Carneiro, L.A.F., Et Al. Envelhecimento Populacional E Os Desafios Para O Sistema De Saúde Brasileiro. (2013) São Paulo: Instituto De Estudos De Saúde Suplementar – Iess.

Carpenter Mg, Bloem Br. Postural Control In Parkinson Patients: A Proprioceptive Problem? *Exp Neurol*;(2011).227:26–30

Cavenaghi VB, Serafim V, Devido-Santos M, Simis M, Fregni F, Gagliardi RJ.(2013). Estimulação cerebral não-invasiva na prática clínica: atualização. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 58: 29-33

Clarke, E. D; C. E. (2002). Systematic Review Of Paramedical Therapies For Parkinson's Disease. *Movement Disorders*V. 17, P. 984-991.

Cikajlo I. et. al. (2018). Can telerehabilitation games lead to functional improvement of upper extremities in individuals with Parkinson's disease? *International Journal of Rehabilitation Research*, 41:230–23. DOI: 10.1097/MRR.0000000000000291

Cirillo, G., Di Pino, G., Capone, F., Ranieri, F., Florio, L., Todisco, V., ... Di Lazzaro, V. (2017). Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*, 10(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.009>

Chen, R., Cros, D., Curra, A., Di Lazzaro, V., Lefaucheur, J.-P., Magistris, M. R., ... Ziemann, U. (2008). The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 119(3), 504–532. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.10.014>

Cohen, Helen. Neurociências Para Fisioterapeutas. 2^a Edição. São Paulo: Manole. 2001.

Crosiers, D.; Theuns, J.; Cras, P.; Van, B. C. Parkinson's Disease: Insights In Clinical, Genetic And Pathologic Features Of Monogenic Disease Subtypes. *Journal Of Chemical Neuroanatomy*, V.42,N.2, P. 131-141, Out. 2011.

Dargan, M. 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. *Exp Brain Res* DOI 10.1007/s00221-017-4981-9, 2017.

Deane, K. S.; Ellis-Hill, C.; Jones, D.; Whurr, R.; Ben-Shlomo, Y.; Playford, Di Lazzaro, V., Dileone, M., Pilato, F., Capone, F., Musumeci, G., Ranieri, F., ... Profice, P. (2011). Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 105(5), 2150–2156. <https://doi.org/10.1152/jn.00781.2010>

Dinkelbach, L., Möller, B., Witt, K., Schnitzler, A., & Südmeyer, M. (2017). How to improve patient education on deep brain stimulation in Parkinson's disease: the CARE Monitor study. *BMC Neurology*, 17(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0820-7>

Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N., & Hajak, G. (2003). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(8), 951–953. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12927012>

Eliasova I. et, Al. (2013) .Acoustic Evaluation Of Short-Term Effects Of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation On Motor Aspects Of Speech In Parkinson's Disease. *J Neural Transm* 120:597–605 DOI 10.1007/S00702-012-0953-1

Ellis T, et al.(2013). Barriers To Exercise In People With Parkinson Disease. *Physther.* ;93:628–36.

Fox, M. D., Liu, H., & Pascual-Leone, A. (2013). Identification Of Reproducible Individualized Targets For Treatment Of Depression With TMS Based On Intrinsic Connectivity. *Neuroimage*, 66, 151–160. <Https://Doi.Org/10.1016/J.Neuroimage.2012.10.082>

Filipović, S. R., Rothwell, J. C., & Bhatia, K. (2010). Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation And Off-Phase Motor Symptoms In Parkinson's Disease. *Journal Of The Neurological Sciences*, 291(1–2), 1–4. <Https://Doi.Org/10.1016/J.JNS.2010.01.017>

Fregni, F., et. al. (2006). Noninvasive Cortical Stimulation With Transcranial Direct Current Stimulation In Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 21(10), 1693–1702. <Https://Doi.Org/10.1002/Mds.21012>

Fregni, F, et al. (2014) Regulatory Considerations For The Clinical And Research Use Of Transcranial Direct Current Stimulation (TdcS): Review And Recommendations From An Expert Panel. *Clinical Research And Regulatory Affairs*.

Fong, K. N, et al.(2010). Usability Of A Virtual Reality Environment Simulating An Automated Teller Machine For Assessing And Training Persons With Acquired Brain Injury. *J Neuroeng Rehabil.* 2010, V. 7, N. 19.

Garcia-Agundez, A., Folkerts, A.-K., Konrad, R., Caserman, P., Tregel, T., Goosses, M. Kalbe, E. (2019). Recent Advances In Rehabilitation For Parkinson's Disease With Exergames: A Systematic Review. *Journal Of Neuroengineering And Rehabilitation*, 16(1), 17. <Https://Doi.Org/10.1186/S12984-019-0492-1>

Galhardo M.M Amaral A.K. , Vieira AC. (2009). CARACTERIZAÇÃO DOS DISTÚRBIOS COGNITIVOS NA DOENÇA DE PARKINSON. *Rev CEFAC*, V.11, Supl2, 251-257.

Giladi N, Nieuwboer A (2008) Understanding And Treating Freezing Of Gait In Parkinsonism, Proposed Working Definition, And Setting The Stage. *Mov Disord* 23:S423–S425

González-García N. Et, Al. Effects Of Rmts On Parkinson's Disease: A Longitudinal Fmri Study. *J Neurol* (2011) 258:1268–1280. DOI 10.1007/S00415-011-5923-2

Goulart, F. Et Al. (2005). O Impacto De Um Programa De Atividade Física Na Qualidade De Vida De Pacientes Com Doença De Parkinson. *Revista Brasileira De Fisioterapia*, V. 9, N. 1, P. 49- 55, Out./Dez.

Halliday, G. M., & McCann, H. (2010). The progression of pathology in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184(1), 188–195.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05118.x>

Hamada M. Ugawa Y. e Tsuji S. (2008) Alta freqüência de EMTr sobre a área motora suplementar para o tratamento da doença de Parkinson . *Distúrbios do Movimento* , 23 (11), 1524-1531. 10.1002 / mds.22168

Hamada, M., Ugawa, Y., & Tsuji, S. (2009). High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: Subanalysis of double-blind sham-controlled study. *Journal of the Neurological Sciences*, 287(1-2), 143–146.
doi:10.1016/j.jns.2009.08.007

Hamilton, R.; Messing, S.; Chatterjee, A. Rethinking (2011). The Thinking Cap: Ethics Of Neural Enhancement Using Noninvasive Brain Stimulation. *Neurology*, V. 76, N. 2, P. 187-193.

Hendrix, C. M., Campbell, B. A., Tittle, B. J., Johnson, L. A., Baker, K. B., Johnson, M. D., ... Vitek, J. L. (2018). Predictive encoding of motor behavior in the supplementary motor area is disrupted in parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, 120(3), 1247–1255.
<https://doi.org/10.1152/jn.00306.2018>

Houdayer, E., Degardin, A., Cassim, F., Bocquillon, P., Derambure, P., & Devanne, H. (2008). The Effects Of Low- And High-Frequency Repetitive Tms On The Input/Output Properties Of The Human Corticospinal Pathway. *Experimental Brain Research*, 187(2), 207–217.
<Https://Doi.Org/10.1007/S00221-008-1294-Z>

Hung, C. W.; Chen, Y.; Hsieh, W.; Chiou, S.; Kao, C. (2010).Ageing And Neurodegenerative Diseases. *Ageing Research Reviews*, V. 9, Sup., P. S36-S46.

IBGE. **Síntese de Indicadores Sociais.** Rio de Janeiro: IBGE, 2012.

Jankovic, J.(2008) Parkinson's Disease: Clinical Features And Diagnosis. *Journal Of Neurology, Neurosurgery And Psychiatry*, V. 79, N. 4, P. 368-376.

Jahanshahi M, et. al. (2010) Dopaminergic Modulation Of Striato-Frontal Connectivity During Motor Timing In Parkinson's Disease. *Brain* 133:727–745

Jenkins Ih, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham Re, Brooks Dj (2000) Self-Initiated Versus Externally Triggered Movements. II. The Effect Of Movement Predictability On Regional Cerebral Blood Flow. *Brain* 123(Pt 6):1216–1228

Johnson, N. N., Carey, J., Edelman, B. J., Doud, A., Grande, A., Lakshminarayan, K., & He, B. (2018). Combined Rms And Virtual Reality Brain-Computer Interface Training For Motor Recovery After Stroke. *Journal Of Neural Engineering*, 15(1), 016009. <Https://Doi.Org/10.1088/1741-2552/Aa8ce3>

Kandiah, N.; Zhang, A.; Cenina, A. R.; Au, W. L.; Nadkarni, N.; Tan, L. C. (2014). Montreal Cognitive Assessment For The Screening And Prediction Of Cognitive Decline In Early Parkinson's Disease. *Parkinsonism Related Disorders*, V. 20, N. 11, P. 1145-8.

Kadastik-Eerme, L., Rosenthal, M., Paju, T., Muldmaa, M., & Taba, P. (2015). Health-Related Quality Of Life In Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study Focusing On Non-Motor Symptoms. *Health And Quality Of Life Outcomes*, 13, 83

Khedr E. M, H. M. Farweez , H. Islam. (2003). Therapeutic Effect Of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation On Motor Function In Parkinson's Disease Patients . *European Journal Of Neurology* 10.

Kim, S. J., Paeng, S. H., & Kang, S. Y. (2018). Stimulation in Supplementary Motor Area Versus Motor Cortex for Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Neurology*, 14(3), 320. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.3.320>

Koshimori, Y., Cho, S.-S., Criaud, M., Christopher, L., Jacobs, M., Ghadery, C., ... Strafella, A. P. (2016). Disrupted Nodal and Hub Organization Account for Brain Network Abnormalities in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 259. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00259>

Kucinski A, Albin RL, Lustig C, Sarter M (2015) Modeling Falls In Parkinson's Disease: Slow Gait, Freezing Episodes And Falls In Rats With Extensive Striatal Dopamine Loss. *Behav Brain Res* 282:155– 164. Doi:10.1016/J.Bbr.2015.01.012

Kudlicka, A; Clare, L; Hindle, J.V. Executive Functions (2011). In Parkinson's Disease: Systematic Review And Meta-Analysis. *Mov Disord*. V. 26, N.13.

Kulisevsky, J.; Pagonabarra, J. (2009) Cognitive Impairment In Parkinson's Disease: Tools For Diagnosis And Assessment. *Movement Disorders*, V. 24, N. 8, P. 1103-10.

Leandro, L. A. (2011). Fatores Associados Ao Desempenho Funcional De Idosos Portadores De Doença De Parkinson (Dissertação De Mestrado).

Lee Sy, Kim M-S, Chang Wh Et Al (2014) Effects Of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation On Freezing Of Gait In Patients With Parkinsonism. *Restor Neurol Neurosci* 32:743–753. Doi:10.3233/Rnn-140397

Lee J et al. (2016). Treatment Of Alzheimer's Disease With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined With Cognitive Training: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Neurol*;12(1):57-64

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-Based Guidelines On The Therapeutic Use Of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (Rtms). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206. <Https://Doi.Org/10.1016/J.Clinph.2014.05.021>

Levin, M. F. (2011). Can Virtual Reality Offer Enriched Environments For Rehabilitation? *Expert. Ver. Neurother*, V. 11, N. 1.

Lewis, P. M., Thomson, R. H., Rosenfeld, J. V., & Fitzgerald, P. B. (2016). Brain Neuromodulation Techniques. *The Neuroscientist*, 22(4), 406–421. <Https://Doi.Org/10.1177/1073858416646707>

Li, J., Theng, Y.-L., & Foo, S. (2016). Effect of Exergames on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 19(1), 34–42. <Https://doi.org/10.1089/cyber.2015.0366>

Lopes Mlv. Análise Da Distribuição Da Pressão Plantar E Amplitude De Movimento De Membros Inferiores Em Idosas E A Relação Com O Risco De Quedas. 2015. 68f. Tese (Mestrado Em Ciências Da Reabilitação). Universidade Norte Do Paraná, Londrina.

Machado, F.A.; Reppold, C. T.(2015). The Effect Of Deep Brai&N Stimulation On Motor And Cognitive Symptoms Of Parkinson's Disease: A Literature Review. *Dementia & Neuropsychology*, São Paulo, V. 9, N. 1, P. 24-31.

Makkos, A., Pál, E., Aschermann, Z., Janszky, J., Balázs, É., Takács, K., ... Kovács, N. (2016). High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Improve Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Neuropsychobiology*, 73(3), 169–177. <Https://doi.org/10.1159/000445296>

Mályi, J., Geisz, N., & Dinya, E. (2017). Follow up study: The influence of rTMS with high and low frequency stimulation on motor and executive function in Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin*, 135, 98–104. <Https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.10.002>

Mat Rosly, M., Mat Rosly, H., Davis Oam, G. M., Husain, R., & Hasnan, N. (2017). Exergaming For Individuals With Neurological Disability: A Systematic Review. *Disability And Rehabilitation*, 39(8), 727–735. <Https://Doi.Org/10.3109/09638288.2016.1161086>

Meekes, W., & Stanmore, E. K. (2017). Motivational Determinants of Exergame Participation for Older People in Assisted Living Facilities: Mixed-Methods Study. *Journal of Medical Internet Research*, 19(7), e238. <Https://doi.org/10.2196/jmir.6841>

Melo, L.M.; Barbosa, E.R.; Caramelli, P.; (2007). Declínio Cognitivo E Demência Associados À Doença De Parkinson: Características Clínicas E Tratamento. *Revista De Psiquiatria Clínica*, V. 34, N. 4, P.176-183.

Mirelman A. et. al (2016). Addition Of A Non-Immersive Virtual Reality Component To Treadmill Training To Reduce Fall Risk In Older Adults (V-Time): A Randomised Controlled Trial. [Http://Dx.Doi.Org/10.1016/S0140-6736\(16\)31325-3](http://Dx.Doi.Org/10.1016/S0140-6736(16)31325-3)

Noohi, S., & Amirsalari, S. (2016). History, Studies And Specific Uses Of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (Rtms) In Treating Epilepsy. *Iranian Journal Of Child Neurology*, 10(1), 1–8. Retrieved From <Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/27057180>

Obeso, J. A.; et. al. (2008). Functional Organization Of The Basal Ganglia: Therapeutic Implication For Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, V. 23. Sup. 3, P. S548-S559.

Ogawa, E. F., You, T., & Leveille, S. G. (2016). Potential Benefits of Exergaming for Cognition and Dual-Task Function in Older Adults: A Systematic Review. *Journal of Aging and Physical Activity*, 24(2), 332–336. <https://doi.org/10.1123/japa.2014-0267>

Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses To Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation Of The Human Motor Cortex. *Brain : A Journal Of Neurology*, 117 (Pt 4), 847–858. Retrieved From <Http://Www.Ncbi.Nlm.Nih.Gov/Pubmed/7922470>

Palm, U., Keeser, D., Hasan, A., Kupka, M. J., Blautzik, J., Sarubin, N., ... Padberg, F. (2016). Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation For Treatment Of Schizophrenia With Predominant Negative Symptoms: A Double-Blind, Sham-Controlled Proof-Of-Concept Study. *Schizophrenia Bulletin*, 42(5), 1253–1261. <Https://Doi.Org/10.1093/Schbul/Sbw041>

Pellegrini, M., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2018). Biological And Anatomical Factors Influencing Interindividual Variability To Noninvasive Brain Stimulation Of The Primary Motor Cortex: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Reviews In The Neurosciences*, 29(2), 199–222. <Https://Doi.Org/10.1515/Revneuro-2017-0048>

Peng, W., Lin, J.-H., & Crouse, J. (2011). Is Playing Exergames Really Exercising? A Meta-Analysis Of Energy Expenditure In Active Video Games. *Cyberpsychology, Behavior, And Social Networking*, 14(11), 681–688. <Https://Doi.Org/10.1089/Cyber.2010.0578>

Pinto, J. M.; Neri, A. L. (2013). Doenças Crônicas, Capacidade Funcional, Envolvimento Social E Satisfação Em Idosos Comunitários: Estudo Fibra. *Ciência & Saúde Coletiva*, São Paulo, V. 18, N.12, P. 3449-34460.

Pompeu J. E. et al. (2014). Feasibility, Safety And Outcomes Of Playing Kinect Adventures!TM For People With Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Physiotherapy* 100 162–168

Puzzi, P.C.M. (2016). Análise Baropodométrica Do Apoio Plantar Em Idosos E Sua Relação Com As Quedas: Estudo Comparativo Entre Idosos Institucionalizados E Não Institucionalizados. Dissertação De Mestrado. Porto.

Ramig Lo, Fox C, Sapir S (2008) Speech Treatment For Parkinson's Disease. Expert Rev Neurother 8(2):297–309

Randver, R. (2018). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Of The Dorsolateral Prefrontal Cortex To Alleviate Depression And Cognitive Impairment Associated With Parkinson's Disease: A Review And Clinical Implications. Journal Of The Neurological Sciences, 393, 88–99. [Https://Doi.Org/10.1016/J.Jns.2018.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.08.014)

Reeve, A.; Simcox, E.; Turnbull, D. (2014) Ageing And Parkinson's Disease: Why Is Advancing Age The Biggest Risk Factor? Ageing Research Reviews, V. 14, P. 19-30, Mar.

Reijnders, J. S. A. M., Ehrt, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D., & Leentjens, A. F.G. (2008). A Systematic Review Of Prevalence Studies Of Depression In Parkinson's Disease. Movement Disorders, 23(2), 183–189

Rodrigues-De-Paula F, Lima L, Teixeira-Salmela L., Cardoso F. (2011). Fisioter. Mov., Curitiba, V. 24, N. 3, P. 379-388, Jul./Set.

Saposnik, G. (2010). Effectiveness Of Virtual Reality Using Wii Gaming Technology In Stroke Rehabilitation: A Pilot Randomized Clinical Trial And Proof Of Principle. Stroke, V. 41, N.7.

Slaughter, J. R., Slaughter, K. A., Nichols, D., Holmes, S. E., & Martens, M. P. (2001). Prevalence, Clinical Manifestations, Etiology, And Treatment Of Depression In Parkinson's Disease. The Journal Of Neuropsychiatry And Clinical Neurosciences, 13(2), 187–196

Schulz, R., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2013). Non-Invasive Brain Stimulation In Neurological Diseases. Neuropharmacology, 64, 579–587.
[Https://Doi.Org/10.1016/J.Neuropharm.2012.05.016](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.016)

Sheikh, S.; Safia; Haque, E.; Mir, S. S. (2013). Neurodegenerative Diseases: Multifatorial Conformational Diseases And Their Therapeutic Interventions. Journal Of Neurodegenerative Diseases, India, V. 2013, 8 P.

Shirota Y., Ohtsu H., Hamada M., Enomoto H. E Ugawa Y. (2013). Estimulação Da Área Motora Suplementar Para Doença De Parkinson: Um Estudo Controlado Randomizado . Neurology , 80 (15), 1400-1405. 10.1212

Shumway-Cook, A. Woollacott, M. H. (2000). Motor Control: Theory And Applications. Baltimore: Williams E Wilkins, P. 65.

Sousa A.S.K. & Bezerra P.P. A. (2016) Realidade Virtual Por Meio Do Tapete De Videodança Melhora A Marcha De Pacientes Com Doença De Parkinson:Virtual Reality For Video Dance Pad Means Better Patient Running With Parkinson Disease. Revista Brasileira De Neurologia » Volume 52 » Nº 1 » Jan - Fev – Mar.

Souza, C. F. M., et al. (2011). A Doença De Parkinson E O Processo De Envelhecimento Motor: Uma Revisão De Literatura. Rev. Neurocienc. V. 19, N. 4, P. 718-723.

Souza, I. P., Santos, L. M., Santana, V. S., & Feitosa, A. G. (2014).Capacidade Fncional De Idosos Com Doença De Alzheimer E Parkinson: Revisão Bibliográfica. Revista Pesquisa Em Fisioterapia. V. 4, N.1, P. 78-84.

Stanmore, E., Stubbs, B., Vancampfort, D., De Bruin, E. D., & Firth, J. (2017). The Effect Of Active Video Games On Cognitive Functioning In Clinical And Non-Clinical Populations: A Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 78, 34–43. [Https://Doi.Org/10.1016/J.Neubiorev.2017.04.011](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.011)

Stegemöller E, Wilson J, Hazamy A, et al.(2014). Associations Between Cognitive And Gait Performance During Single- And Dualtask Walking In People With Parkinson Disease. Phys Ther.94(6):757-66.

Street, T. D., Lacey, S. J., & Langdon, R. R. (2017). Gaming Your Way To Health: A Systematic Review Of Exergaming Programs To Increase Health And Exercise Behaviors In Adults. Games For Health Journal, 6(3), 136–146. [Https://Doi.Org/10.1089/G4h.2016.0102](https://doi.org/10.1089/G4h.2016.0102)

Stokes, M. (2000). Neurologia Para Fisioterapeutas. São Paulo: Premier.

Taylor, J. M., Main, B. S., & Crack, P. J. (2013). Neuroinflammation And Oxidative Stress: Co-Conspirators In The Pathology Of Parkinson's Disease. Neurochemistry International, 62(5), 803–819. [Https://Doi.Org/10.1016/J.Neuint.2012.12.016](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.12.016)

Teo, W.-P., Muthalib, M., Yamin, S., Hendy, A. M., Bramstedt, K., Kotsopoulos, E., ... Ayaz, H. (2016). Does A Combination Of Virtual Reality, Neuromodulation And Neuroimaging Provide A Comprehensive Platform For Neurorehabilitation? - A Narrative Review Of The Literature. Frontiers In Human Neuroscience, 10, 284. [Https://Doi.Org/10.3389/Fnhum.2016.00284](https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00284)

Thorp, J. E., Adamczyk, P. G., Ploeg, H.-L., & Pickett, K. A. (2018). Monitoring Motor Symptoms During Activities of Daily Living in Individuals With Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 9, 1036. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01036>

Tomassini, A., Ruge, D., Galea, J. M., Penny, W., & Bestmann, S. (2016). The Role of Dopamine in Temporal Uncertainty. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(1), 96–110. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00880

Uhm, K. E., Kim, Y.-H., Yoon, K. J., Hwang, J. M., & Chang, W. H. (2015). Bdnf Genotype Influence The Efficacy Of Rtms In Stroke Patients. *Neuroscience Letters*, 594, 117–121. [Https://Doi.Org/10.1016/J.Neulet.2015.03.053](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.053)

Vadalà, M., Valletlunga, A., Palmieri, L., Palmieri, B., Morales-Medina, J. C., & Iannitti, T. (2015). Mechanisms And Therapeutic Applications Of Electromagnetic Therapy In Parkinson's Disease. *Behavioral And Brain Functions*, 11(1), 26. [Https://Doi.Org/10.1186/S12993-015-0070-Z](https://doi.org/10.1186/s12993-015-0070-z)

Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E Et Al (2012) Freezing Of Gait In Parkinson's Disease: Disturbances In Automaticity And Control. *Front Hum Neurosci* 6:356. Doi:10.3389/fnhum.2012.00356

Vaugoyeau M, Viel S, Assaiante C. (2007). Impaired Vertical Postural Control And Proprioceptive Integration Deficits In Parkinson's Disease. *Neuroscience*. 2007;146:852–863.

Vieira, G. P. V., et al(2014) Realidade Virtual Na Reabilitação Física De Pacientes Com Doença De Parkinson. *Journal Of Human Growth And Development*. V. 24, N. 1, P. 31-41.

Watanabe, T., Hanajima, R., Shirota, Y., Tsutsumi, R., Shimizu, T., Hayashi, T., ... Konishi, S. (2015). Effects of rTMS of pre-supplementary motor area on fronto basal ganglia network activity during stop-signal task. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(12), 4813–4823. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3761-14.2015>

Werneck, A. L. S. (2010). Doença De Parkinson: Etiopatogenia, Clínica E Terapêutica. *Revista Hupe*. V. 9, N. 1, P. 10-19. Jan/Jun. .

Yang, C., Guo, Z., Peng, H., Xing, G., Chen, H., McClure, M. A., ... Mu, Q. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A Meta-analysis. *Brain and Behavior*, 8(11), e01132. <https://doi.org/10.1002/brb3.1132>

Yokoe, M., Mano, T., Maruo, T., Hosomi, K., Shimokawa, T., Kishima, H., ... Saitoh, Y. (2018). The Optimal Stimulation Site For High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation In Parkinson's Disease: A Double-Blind Crossover Pilot Study. *Journal Of Clinical Neuroscience*, 47, 72–78. [Https://Doi.Org/10.1016/J.Jocn.2017.09.023](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.09.023)

Zanjani, A., Zakzanis, K. K., Daskalakis, Z. J., & Chen, R. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature. *Movement Disorders*, 30(6), 750–758. <https://doi.org/10.1002/mds.26206>

Ziemann, U., Paulus, W., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Byblow, W. D., Berardelli, A., ... Rothwell, J. C. (2008). Consensus: Motor Cortex Plasticity Protocols. *Brain Stimulation*, 1(3), 164–182. [Https://Doi.Org/10.1016/J.Brs.2008.06.006](https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.006)

Zimmermann R, et. al.(2014). Cognitive Training In Parkinson Disease Cognition-Specific Vs Nonspecific Computer Training. American Academy Of Neurology.

ANEXO

ANEXO I - Escala de Estágios de Incapacidade de Hoehn e Yard

Nome: Idade:

ESTÁGIO 0	Nenhum sinal da doença.
ESTÁGIO 1	Doença unilateral.
ESTÁGIO 1,5	Envolvimento unilateral e axial.
ESTÁGIO 2	Doença bilateral sem déficit de equilíbrio.
ESTÁGIO 2,5	Doença bilateral leve, com recuperação no “teste do empurrão”.
ESTÁGIO 3	Doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural; capacidade para viver independente.
ESTÁGIO 4	Incapacidade grave, ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem ajuda.
ESTÁGIO 5	Confinado à cama ou cadeira de rodas a não ser que receba ajuda.

ANEXO II - Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson- UPDRS

I. Estado mental, comportamento e disposição.

1. Prejuízo intelectual

0 = Ausente

1 = Leve. Esquecimento significativo com parcial lembrança dos acontecimentos e sem outras dificuldades.

2 = Perda moderada de memória, com desorientação e dificuldade moderada no manuseio de problemas complexos. Leve mas com dependência funcional em casa com a necessidade ocasional de ajuda.

3 = Perda severa da memória com desorientação de tempo e, frequentemente, de espaço. Incapacidade severa de manusear problemas.

4 = Perda severa da memória com orientação preservada apenas no reconhecimento de pessoas. Incapaz de realizar julgamentos ou resolver problemas. Necessita de muita ajuda com os cuidados pessoais. Não pode ser deixado sozinho em momento algum.

2. Desordens cognitivas (devido à demência ou medicamentos)

0 = Ausente 1 = Sonha intensamente. 2 = Alucinações benignas com visão preservada.

3 = Ocasionalmente possui alucinações ou desilusões, sem visão, podendo interferir nas AVD's.

4 = Alucinações persistentes, desilusões ou psicoses. Incapaz de cuidar de si.

3. Depressão

0 = Ausente

1 = Períodos de tristeza ou sentimento de culpa maior que o normal. Nunca se sustenta por dias ou semanas.

2 = Depressão continuada (uma semana ou mais)

3 = Depressão continuada com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, perda de interesse).

4 = Depressão continuada com sintomas vegetativos e pensamento ou intenção de cometer suicídio.

4. Motivação / Iniciativa

0 = Normal 1 = Menos assertivo que o normal; mais passivo.

2 = Perda da iniciativa e desinteresse pelas atividades não-relacionadas com a rotina.

3 = Perda da iniciativa e desinteresse pelas atividades rotineiras.

4 = Arredio, completa perda de motivação.

II. Atividades da vida diária

5. Linguagem

0 = Normal 1 = Levemente afetada. Sem dificuldades de ser entendido.

2 = Moderadamente afetado. Às vezes é solicitado que repita seu discurso.

3 = Severamente afetada. Frequentemente é solicitado que repita seu discurso.

4 = Incompreendido a maior parte do tempo.

6. Salivação

0 = Normal 1 = Leve, mas com excesso de saliva na boca, podendo babar durante a noite.

2 = Moderado excesso de saliva, podendo babar levemente.

3 = Evidente excesso de saliva com babando um pouco.

4 = Babam evidentemente, exige uso constante de lenços.

7. Deglutição

0 = Normal 1 = Rara asfixia 2 = Asfixia ocasional

3 = Necessitam de comidas macias 4 = Necessitam de sonda nasogástrica.

8. Escrita

0 = Normal 1 = Levemente lenta ou pequena

2 = Moderadamente lenta ou pequena, todas as palavras são legíveis.

3 = Severamente afetada, nem todas as palavras são legíveis.

4 = A maioria das palavras não são legíveis.

9. Cortando comida e manuseando utensílios

0 = Normal 1 = Um pouco lento e desajeitado, mas não necessita de ajuda.

2 = Podem cortar a maioria das comidas, embora lento e desajeitado, necessita de alguma ajuda.

3 = A comida é cortada por alguém, mas pode se alimentar lentamente.

4 = Necessitam de completa ajuda para alimentar-se

10. Vestir-se

0 = Normal 1 = Um pouco lento, mas não necessita de ajuda

2 = Ocasionalmente necessita de ajuda para abotoar a camisa e para colocar os braços nas mangas

3 = Necessita consideravelmente de ajuda, mas pode fazer algumas coisas sozinho; 4 = Dependente

11. Higiene

0 = Normal 1 = Um pouco lento, mas não necessita de ajuda

2 = Necessita de ajuda para tomar banho; ou é muito lento nos cuidados pessoais;

3 = Necessita de ajuda para tomar banho, escovar os dentes, pentear os cabelos e ir ao banheiro.

4 = Utiliza sondas ou outros utensílios.

12. Virando-se na cama e ajeitando as roupas de cama

0 = Normal 1 = Um pouco lento e desajeitado, mas não necessita de ajuda;

2 = Pode virar-se sozinho ou ajeitar os lençóis, mas com grande dificuldade;

3 = Pode começar, mas não consegue virar-se ou ajustar os lençóis da cama sozinho; 4 = Dependente

13. Quedas (sem correlações com o “freezing”)

0 = Nunca 1 = Raramente sofre quedas

2 = Ocasionalmente cai, menos que uma vez por dia. 3 = Sofre quedas uma vez por dia.

4 = Sofre quedas mais que uma vez por dia.

14. “Freezing” quando caminha

0 = Nunca 1 = Raramente tem “freezing” quando caminha.

2 = Ocasionalmente tem “freezing” quando caminha.

3 = Frequentemente tem “freezing”. Ocasionalmente sofre quedas devido ao “freezing”.

4 = Frequentemente sofre quedas devido ao “freezing”.

15. Marcha

0 = Normal 1 = Leve dificuldade. Pode não oscilar os braços ou pode tender a arrastar as pernas.

2 = Dificuldade moderada, pode necessitar de um pouco ou nenhuma assistência.

3 = Distúrbio de marcha severo, necessita de assistência.

4 = Não consegue caminhar absolutamente, sempre com assistência

16. Tremor (queixa sintomática de tremor em qualquer parte do corpo)

0 = Ausente 1 = Fraco e infrequente

2 = Moderado, incômodo para o paciente 3 = Severo, interfere em muitas atividades.

4 = Acentuado, interfere na maioria das atividades.

17. Queixas sensoriais relacionadas ao parkinsonismo

0 = Nenhuma 1 = Ocasionalmente possui torpor, sensação de formigamento, ou dor leve.

2 = Frequentemente possui torpor, sensação de formigamento, ou dor; não-angustiante;

3 = Frequentemente possui sensações dolorosas; 4 = Dor excruciante.

III. Avaliação motora

18. Articulação da fala

0 = Normal 1 = Leve perda da expressão, dicção e ou volume.

2 = Monótona, pronúncia indistinta mas entendível, moderadamente debilitada.

3 = Severamente debilitada, dificuldade para entender. 4 = Incompreensível

19. Expressão Facial

0 = Normal 1 = Diminuição mínima da mímica facial

2 = Leve, mas definitivamente apresenta uma diminuição anormal da expressão facial.

3 = Diminuição moderada da mímica facial; lábios repartidos a maior parte do tempo.

4 = Mascaramento ou fixação da face com severa ou completa perda da expressão facial.

20. Tremor de repouso

0 = Ausente 1 = Leve e infrequentemente presente

2 = Moderado em amplitude e persistência. Ou moderada em amplitude, mas presente intermitentemente.

3 = Moderada em amplitude e presente a maior parte do tempo.

4 = Severa em amplitude e presente a maior parte do tempo

ANEXO III

ESCALA COGNITIVA (SCOPA – Cog)

Marque uma cruz indicando o estado do paciente no momento da avaliação.

ON OFF

Memória e Aprendizagem

1. Recordação verbal:

Nota: Coloque o caderno adequadamente orientado para o paciente. Esta orientação do caderno se manterá para toda a escala. Mostram-se 10 palavras sucessivamente por pelo menos quatro segundos cada uma. O paciente deve lê-las em voz alta. O tempo para recordar é ilimitado.

Instrução ao paciente: *“Leia em voz alta as 10 seguintes palavras que vou lhe mostrar. Tente memorizar todas que puder. Quando acabar de lê-las, eu pedirei que me diga todas as palavras que você lembrar. A ordem das palavras não é importante”.*

Manteiga	<input type="checkbox"/>
Braco	<input type="checkbox"/>
Praia	<input type="checkbox"/>
Carta	<input type="checkbox"/>
Rainha	<input type="checkbox"/>
Cabine	<input type="checkbox"/>
Pau	<input type="checkbox"/>
Bilhete	<input type="checkbox"/>
Grama	<input type="checkbox"/>
Motor	<input type="checkbox"/>
SOMA	<input type="checkbox"/>

Nº de respostas corretas	PONTUAÇÃO (marcar com círculo)
10	5
8 - 9	4
6 - 7	3
5	2
4	1
≤ 3	0

Pontuação...../ 5

2. *Dígitos inversos*

Nota: Série de números em sentido inverso. Os números são lidos em voz alta, um número por segundo, uma vez somente. Assegure-se de que o intervalo de tempo entre os números é o mesmo. Apenas se a tentativa 1 for repetida incorretamente se apresenta a tentativa 2. O teste tem fim quando as duas tentativas de uma linha tenham sido repetidas erroneamente. Pontua-se a série mais longa de números em que uma tentativa tenha sido repetida corretamente. Não se permite que o paciente escreva os números.

Instrução ao paciente: "Vou ler uma série de números. Quando terminar gostaria que você os repetisse em ordem inversa. Por exemplo, se digo 2-7-3, você deve dizer... (pausa) 3-7-2. Entendeu?".

Em ordem inversa:

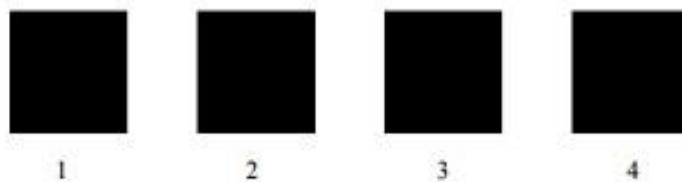
Tentativa 1	Resposta correta	Tentativa 2	Resposta correta	Pontuação
2-4	(4-2)	5-8	(8-5)	= 1
6-2-9	(9-2-6)	4-1-5	(5-1-4)	= 2
3-2-7-9	(9-7-2-3)	4-9-6-8	(8-6-9-4)	= 3
1-5-2-8-6	(6-8-2-5-1)	6-1-8-4-3	(3-4-8-1-6)	= 4
5-3-9-4-1-8	(8-1-4-9-3-5)	7-2-4-8-5-6	(6-5-8-4-2-7)	= 5
8-1-2-9-3-6-5	(5-6-3-9-2-1-8)	4-7-3-9-1-2-8	(8-2-1-9-3-7-4)	= 6
9-4-3-7-6-2-5-8	(8-5-2-6-7-3-4-9)	7-2-8-1-9-6-5-3	(3-5-6-9-1-8-2-7)	= 7

Pontuação...../ 7

3. Indicar os quadrados

Nota: Sinalize lentamente com o dedo os quadrados na ordem em que se mostra abaixo. O paciente deve imitar cada série. Deixe o paciente realizar a tarefa com qualquer mão que queira. O quadrado 1 é aquele da extrema esquerda do examinador e o 4 é o da extrema direita.

Instrução ao paciente: “Gostaria que você fizesse exatamente o que faço. Você deve tocar os quadrados, na mesma ordem, quando eu terminar”.



- a. 1-2-4-2
 - b. 1-2-3-4-3
 - c. 3-4-2-1-4
 - d. 1-4-2-3-4-1
 - e. 1-4-2-3
- 

Pontuação...../ 5

Atenção

4. Contar de 30 até 0, de 3 em 3.

Nota: Os erros podem ser:

- 1) de ordem
- 2) errar um número ou não dizer-lo
- 3) não completar a série

Instrução ao paciente: “Você deve diminuir de 3 em 3, começando por 30 e terminando em 0”.

30 – 27 – 24 – 21 – 18 – 15 – 12 – 9 – 6 – 3 – 0

Pontuação: 0 erros = 2
 1 erro = 1
 ≥ 2 erros = 0

Pontuação/ 2

5. Dizer os meses do ano em ordem inversa

Nota: os erros podem ser: 1) de ordem

2) errar um mês ou não dizer-lo

3) não completar a serie

Instrução ao paciente: “Gostaria que você dissesse os meses do ano de trás para frente, começando pelo último mês. Tente não se esquecer de nenhum”.

Dezembro – Novembro – Outubro – Setembro – Agosto – Julho – Junho – Maio
– Abril – Março – Fevereiro – Janeiro

Pontuação:
0 erros = 2
1 erro = 1
≥ 2 erros = 0

Pontuação...../ 2

Funções executivas

6. Punho-lado-palma

Nota: 1. O PUNHO com o dedo polegar para baixo

2. O LADO com os dedos estendidos e o polegar para baixo

3. A PALMA com os dedos estendidos

Pratique lentamente 5 vezes, com ajuda verbal: PUNHO-LADO-PALMA. Anote o número de vezes que o paciente tenha feito corretamente a seqüência de um total de 10. O paciente escolhe qual mão usar.

Pontuação: 10 corretas = 3
9 corretas = 2
8 corretas = 1
< 7 corretas = 0

Pontuação...../3

7. Fluência semântica

Nota: Instrua o paciente que diga animais durante um minuto. Não são permitidas repetições ou variações de palavras, por exemplo, leão – leões, leão – leoa, etc. Categorias são permitidas: pássaro e pombo são ambos corretos. Anote os animais nomeados.

Animais

Pontuação (Animais):	≥ 25 corretas = 6
	20-24 corretas = 5
	15-19 corretas = 4
	10-14 corretas = 3
	5-9 corretas = 2
	1-4 corretas = 1
	0 corretas = 0

Pontuação...../ 6

8. Dados

Nota: Use as 2 páginas do caderno, uma com SIM = PAR; NÃO = IMPAR; a outra com SIM = MAIOR, NÃO = MENOR. Ponha as páginas correspondentes de forma que possam ser vistas pelo paciente durante a explicação de cada uma das 2 provas, assegure-se de que ele não veja a página não correspondente.

Coloque, como sempre, o caderno orientado para o paciente.

Situação 1: SIM \equiv PAR; NÃO \equiv IMPAR

Nota: Na situação 1, corrigir o paciente quando seja necessário. Na situação 1 NÃO se aplicam pontos.

Instrução “Diga SIM quando você veja um dado com um número par, e diga NÃO quando seja ímpar.”

7. Fluência semântica

Nota: Instrua o paciente que diga animais durante um minuto. Não são permitidas repetições ou variações de palavras, por exemplo, leão – leões, leão – leoa, etc. Categorias são permitidas: pássaro e pombo são ambos corretos. Anote os animais nomeados.

Animais.....

Pontuação (Animais):	≥ 25 corretas	- 6
	20-24 corretas	- 5
	15-19 corretas	- 4
	10-14 corretas	- 3
	5-9 corretas	- 2
	1-4 corretas	- 1
	0 corretas	- 0

Pontuação...../ 6

8. Dados

Nota: Use as 2 páginas do caderno, uma com SIM = PAR; NÃO = ÍMPAR; a outra com SIM = MAIOR, NÃO = MENOR. Ponha as páginas correspondentes de forma que possam ser vistas pelo paciente durante a explicação de cada uma das 2 provas, assegure-se de que ele não veja a página não correspondente. Coloque, como sempre, o caderno orientado para o paciente.

Situação 1: SIM = PAR; NÃO = IMPAR

Nota: Na situação 1, corrigir o paciente quando seja necessário. **Na situação 1 NÃO se aplicam pontos.**

Instrução “Diga SIM quando você veja um dado com um número par, e diga NÃO quando seja ÍMPAR”

Situação 2: SIM = MAIOR, NÃO = MENOR

Nota: Pergunte depois o paciente de acordo com este outro critério: SIM = MAIOR, NÃO = MENOR. Pontua-se a primeira resposta. Não são permitidas correções.

Instruções: “Preste atenção neste dado (passe a página). Diga SIM quando o número do dado apresentado for maior que o anterior e diga NÃO quando o número do dado for menor que o anterior”.

Nº do dado	Resposta correta	Pontos (0/1)
4	-	-
2	Não	
1	Não	
5	Sim	
3	Não	
2	Não	
5	Sim	
4	Não	
5	Sim	
6	Sim	
5	Não	
SOMA:		

<u>Pontuação:</u>	10 corretas	= 3
	9 corretas	= 2
	8 corretas	= 1
	≤ 7 corretas	= 0

Pontuação...../ 3

Função visuoespacial

9. Composição de figuras

Nota: São apresentados ao paciente cinco padrões incompletos. Com dois ou três dos padrões mostrados, deve-se compor uma figura igual ao modelo que é apresentado no lado esquerdo da página. Os primeiros dois padrões (A e B) são para treinamento. A pontuação obtida será o número de figuras corretas obtidas.

Instruções: “Abaixo, vou lhe mostrar uma série de padrões e uma figura completa à esquerda da página. Unindo-se dois ou três consegue-se uma figura idêntica à mostrada. Você deve decidir quais padrões unir para conseguir a figura. Faremos primeiro uns exemplos”.

1. (1,4)
 2. (2,3)
 3. (2,5)
 4. (1,3,5)
 5. (2,3)

Pontuação...../ 5

Nº de figuras corretas	PONTUAÇÃO (marcar com círculo)
5	5
4	4
3	3
2	2
1	1
0	0

Memória

10. Recordação tardia

Instrução: "Me diga todas as palavras que se recorde dentre as 10 que você aprendeu no princípio do teste".

- Manteiga
 Braço
 Praia
 Carta
 Rainha
 Cabine
 Pau
 Bilhete
 Grama
 Motor
 SOMA

Nº de respostas corretas	PONTUAÇÃO (marcar com círculo)
10	5
8 – 9	4
6 – 7	3
5	2
4	1
≤ 3	0

Por favor, verifique se respondeu TODOS os dados solicitados.

Pontuação total SCOPA-COG/43

ANEXO IV

111

QUESTIONÁRIO PDQ-39

Devido a você ter doença de Parkinson, durante o último mês você.....	Nunca	Occasionalmente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
1- Tem dificuldade em ter atividade de lazer que gostaria de fazer?					
2- Tem dificuldade em tomar conta de casa, tarefas domésticas, cozinhar?					
3- Tem dificuldade em carregar sacolas de compras?					
4- Tem problemas para andar cerca de um quilômetro e meio?					
5- Tem dificuldade em andar 100 metros?					
6- Tem problemas em dar a volta pela casa como desejaría?					
7- Tem dificuldade em circular em público?					
8- Tem necessidade de acompanhante para sair de casa?					
9- Tem medo ou se preocupa se cair em público?					
10- Fica dentro de casa mais do que desejaría?					
11- Tem dificuldade em se lavar?					
12- Tem dificuldade em se vestir?					
13- Tem dificuldade em amarrar os laços do sapato?					
14- Tem problemas de a escrita ser inteligível?					
15- Tem dificuldade em picar a comida?					
16- Tem dificuldade em segurar um copo de água sem derramar?					
17- Sente-se deprimido?					
18- Sente-se isolado e solitário?					
19- Sente-se triste e choroso?					

21- Sente-se ansioso?				x	
22- Sente-se preocupado com seu futuro?				x	
23- Deseja ocultar sua doença de Parkinson das pessoas?		x			
24- Evita situações de comer ou beber em público?					
25- Sente-se embaraçado em público de ter doença de Parkinson?		x			
26- Sente-se preocupado com a reação das pessoas frente à sua doença?		x			
27- Tem problemas de relacionamento com as pessoas próximas?					
28- Falta apoio que você necessita de seu cônjuge ou parceiro/a					
29- Falta apoio que você necessita de sua família e amigos próximos?					
30 - Tem muita sonolência diurna?					
31- Tem problemas de concentração lendo ou vendo televisão?					
32- Sua memória anda mal?					
33 - Tem sonos apavorantes ou alucinações?					
34- Tem dificuldade na palavra?					
35- Sente-se incapaz de comunicar-se bem com as pessoas?					
36- Sente-se isolado pelas pessoas?					
37- Sente contrações musculares dolorosas ou cãibras?					
38- Tem dores nas articulações ou					

APÊNDICES

APÊNDICE A

FICHA DE AVALIAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA

Dados Pessoais

Nome: _____

Sexo: () Feminino () Masculino

Idade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Estado civil: () Solteiro () Casado () Viúvo () Divorciado () Outros

Naturalidade: _____ Escolaridade: _____

Endereço: _____

Comp.: _____ Bairro: _____

Cidade: _____ Estado: _____

Quantas pessoas moram em sua casa: _____

Ocupação atual:

() Aposentado

() Pensionista

() Autônomo

() Voluntário

() Empregado

() Desempregado

Outros: _____

O paciente está afastado do trabalho ou recebe algum tipo de compensação financeira em virtude de sequelas da Doença de Parkinson?

Sim () Não ()

Hábitos de vida

Pratica exercício físico: () Sim () Não

Se sim, qual exercício? _____

Fumante: () Sim () Não

Já fumou: () Sim () Não Por quanto tempo: _____

Faz uso de bebida alcóolica: () Sim () Não () Já fez uso

Por quanto tempo: _____

Dados Clínicos

Diagnóstico Clínico: _____

Data do diagnóstico: ___/___/___

Número de medicamentos utilizados:

() Não faz uso

() 1 ou 2

() 3 ou 4

() 5 ou mais

Quais medicamentos? _____

Frequência de uso: _____

Portador de alguma outra doença crônica: () Sim () Não

Qual(is) doença(s)? _____

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Orientação para Alunos)

Prezado (a) Senhor (a)

Esta pesquisa é sobre “**ANÁLISE DO EFEITO DA TERAPIA COMBINADA COM ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA (EMTr) E GAMETERAPIA SOBRE A CAPACIDADE FUNCIONAL MOTORA E COGNITIVA DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE DP**” e está sendo desenvolvida pelo(s) pesquisador(es) Maíra Lopes Da Costa aluno(s) do Curso de Pós Graduação em Neurociências Cognitiva e Comportamento da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e Thais de Sousa Andrade, acadêmica em Fisioterapia pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), sob a orientação do(a) Prof(a) Dr^a Liana Clébia de Moraes Pordeus e co-orientação da Prof(a) Dr^a Carlúcia Ithamar Fernandes Franco.

O objetivo do estudo é investigar **o efeito da terapia combinada com Estimulação Magnética Transcranina Repetitiva e Gameterapia sobre a capacidade funcional motora e cognitiva em indivíduos portadores de DP da cidade de Campina Grande - PB.**

A finalidade deste trabalho é contribuir para o ganho motor e/ou cognitivo de indivíduos portadores de Doença de Parkinson, através de uma nova alternativa de tratamento, de modo a favorecer a melhoria da qualidade de vida dos mesmos, potencializando o quadro funcional e a execução de Atividades de Vida Diária (AVD's) e Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD's). Ao voluntário só caberá à autorização para responder aos questionários e realizar os testes descritos.

A comunidade será beneficiada com uma nova proposta terapêutica para os portadores da doença de Parkinson, em uma perspectiva de proporcionar aos mesmos uma melhor qualidade de vida, visto que é uma patologia que compromete de forma agressiva a cognição e a motricidade de seus portadores.

Ao pesquisador caberá o desenvolvimento da pesquisa de forma confidencial, revelando os resultados ao médico, indivíduo e/ou familiares, se assim o desejarem.

O voluntário ou seu cuidador poderão se recusar a participar, ou retirar seu consentimento a qualquer momento da realização do trabalho ora proposto, não havendo qualquer penalização ou prejuízo para o mesmo. Será garantido o sigilo dos resultados obtidos neste trabalho, assegurando assim a privacidade dos participantes em manter tais resultados em caráter confidencial. Não haverá qualquer despesa ou ônus financeiro aos participantes voluntários deste projeto científico e não haverá qualquer procedimento que possa incorrer em danos físicos ou financeiros ao voluntário e, portanto, não haveria necessidade de indenização por parte da equipe científica e/ou da Instituição responsável.

Solicitamos a sua colaboração para o estudo que será composto por 3 grupos: **GRUPO GEA**: os indivíduos receberão estimulação ativa, **GRUPO GEAG**: os indivíduos receberão estimulação ativa seguido da Gameterapia, **GRUPO GESG**: os indivíduos receberão estimulação placebo segui da Gameterapia e o **GRUPO GS**: na qual os indivíduos realizarão apenas a estimulação placebo.

Todos os grupos serão submetidos aos seguintes instrumentos: Ficha de Avaliação Sóciodemográfica e Clínica, Escala de Estágios de Incapacidade de *Hoehn e Yahr* – EIHY, Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson – UPDRS, Scales for Outcomes of Parkinson's Disease - Cognition – SCOPA-Cog, Baropodometria e Estabilometria.

O protocolo de intervenção com a ETCC será realizada através do equipamento da marca TransCranial Technologies, versão para pesquisa, com eletrodos 5x5 cm e esponjas embebidas em solução salina à 0,9%. Os indivíduos serão submetidos à seguinte montagem: eletrodo ânodo posicionado na área motora suplementar – SMA (2 cm anterior ao vértece); eletrodo cátodo posicionado em Fp1 ou Fp2, contralateral ao lado mais afetado e à 6 cm de distância do eletrodo anódico, para evitar desvio da corrente elétrica. A intensidade utilizada será equivalente à 2 mA, a densidade de corrente aproximada será 0,8A/m², e o tempo de aplicação será de 20 minutos em 12 intervenções, que ocorrerão no período de 4 semanas, 3 vezes por semana, com exceção dos indivíduos alocados no grupo gameterapia que serão submetidos à 6 sessões, durante 2 semanas.

O protocolo de Gameterapia consistirá de 10 minutos de exercícios globais de mobilidade axial e alongamentos como aquecimento para os exercícios com a gameterapia. Será realizada a orientação dos indivíduos sobre a técnica, bem como dos objetivos do jogo, com subsequente execução dos jogos em subgrupos (n=2) orientados por um discente.

Também solicitamos sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica (*se for o caso*). Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo. Informamos que a aplicação dos instrumentos oferece riscos de fadiga ou desconforto ao responder às escalas, entretanto os pesquisadores serão capacitados para a aplicabilidade dos instrumentos de forma objetiva e em atendimento ao tempo mínimo exigido para a aplicação dos mesmos

Informamos ainda, que existem alguns efeitos adversos locais, transitórios e de rara ocorrência, como prurido, parestesia (formigamento), cefaleia, queimadura superficial e desconforto (BRUNONI et al., 2011). Caso os indivíduos sintam qualquer incômodo durante a sessão, a mesma será cancelada, tomando-se as medidas cabíveis para o melhor atendimento ao usuário.

A probabilidade de intercorrências com a Gameterapia, que de alguma forma, venham a prejudicar os portadores de DP, aproxima-se do valor zero. O idoso será submetido à intervenção motora e estimulação cognitiva, executados em dupla assistidos por um terapeuta.

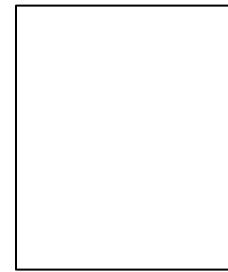
Os pesquisadores estarão à sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, o participante poderá contatar a equipe científica nos números (083) 9 8762-1343 / 9 8111-3137 falar com Maíra Lopes, Thaís Sousa respectivamente. Ao final da pesquisa, se for do meu interesse, terei livre acesso ao conteúdo da mesma, podendo discutir os dados, com o pesquisador, vale salientar que este documento será impresso em duas vias e uma delas ficará em minha posse

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido(a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento. _____

Assinatura do Participante da Pesquisa
ou Responsável Legal

OBERVAÇÃO: (em caso de analfabeto - acrescentar)



Espaço para impressão dactiloscópica

Assinatura da Testemunha

Contato do Pesquisador (a) Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para o (a) pesquisador (a) Mestranda Maíra Lopes da Costa.

Endereço (Setor de Trabalho) Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, Av. das Baraúnas, 351, Campus Universitário, Bodocongo.

Telefone: 3315 3337 / 9 8762-1343

E-mail: mairalopesc@gmail.com

Ou

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba Campus

I - Cidade Universitária - 1º Andar – CEP 58051-900 – João Pessoa/PB

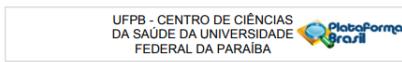
(83) 3216-7791 – E-mail: eticaccsufpb@hotmail.com

Atenciosamente,

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Participante

Obs.: O sujeito da pesquisa ou seu representante e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do TCLE apondo suas assinaturas na última página do referido Termo



Continuação do Parecer: 2.414.339

de DP da cidade de Campina Grande - PB.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características sóciodemográficas e clínicas de portadores de DP;
- Verificar o estadiamento da DP;
- Identificar a progressão da DP;
- Avaliar a função motora e cognitiva na DP;
- Investigar o efeito da ETCC e Gameterapia sobre o comportamento motor e cognitivo em portadores de DP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Aponta no a relação dos riscos e benefícios, resguardando os direitos éticos dos participantes da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente projeto de pesquisa apresenta grande relevância social, acadêmica e científica. Também atende aos requisitos éticos de pesquisa com seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sanou as pendências elencadas no parecer anterior.

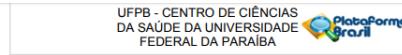
Assim, o presente protocolo de pesquisa integra todos os termos de apresentação obrigatória, satisfazendo a legislação vigente (Resolução CNS 510/2016, Resolução CNS 466/2012 e a Norma Operacional CNS 01/2013).

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 510/2016, Resolução CNS 466/2012 e a Norma Operacional CNS 01/2013) orientamos atentar para as seguintes recomendações:

1º RECOMENDAÇÃO Sugermos que seja inserido na versão final de seu Termo de Consentimento Livre e Estendido (TCLÉ), a ser entregue para os participantes da pesquisa, o número do CAAE da certidão de aprovação desse CEP.

2º RECOMENDAÇÃO Após a aprovação deste protocolo de pesquisa e durante o desenvolvimento desta pesquisa, caso haja qualquer alteração/mudança no projeto (a exemplo do título, objetivo, participantes, local, instrumento, prorrogação, dentre outros) deve ser imediatamente comunicada através de uma EMENDA na Plataforma Brasil para que este CEP faça sua análise e emita parecer à



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DO EFEITO DA TERAPIA COMBINADA COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) E GAMETERAPIA SOBRE A CAPACIDADE FUNCIONAL MOTORA E COGNITIVA DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE DP

Pesquisador: Maira Lopes da Costa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 76725017.2.0000.5188

Instituição Proponente: Programa de Pós Graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento

Patrocinador Principal: Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.414.339

Apresentação do Projeto:

2a versão do protocolo "ANÁLISE DO EFEITO DA TERAPIA COMBINADA COM ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) E GAMETERAPIA SOBRE A CAPACIDADE FUNCIONAL MOTORA E COGNITIVA DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE DP" da pesquisadora Maira LOPES DA COSTA sob orientação da Profa. Dra. Lilia Célia de Moraes Pordeus e co-orientação da Profa. Dra. Carliça Ithamar Fernandes Franco.

Consta também na equipe da pesquisa: Thais de Souza Andrade

Participantes: 18

cronograma de coleta de dados:

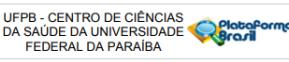
outubro/2017 a fevereiro/2018

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar o efeito da terapia combinada com Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) e Gameterapia sobre a capacidade funcional motora e cognitiva em indivíduos portadores

Endereço: UNIVERSITÁRIO SIN
Estado: CASTELO BRANCO **CEP:** 58.051-900
UF: PB **Município:** JOÃO PESSOA



Continuação do Parecer: 2.414.339

mutação

3º RECOMENDAÇÃO Resaltamos que para a emissão da Certidão Definitiva deste CEP, o(s) pesquisador(a)s responsável deve anexar na Plataforma Brasil: (1) o relatório final, e (2) DOCUMENTO COMPROBATORIO de devolução/retorno dos resultados da pesquisa para o(s) participante(s) do estudo ou para a população estudada.

Assim, recomendamos que seja inserido em seu cronograma esta etapa final após o encerramento da pesquisa.

Conclusões e Pendências e Lista de Inadequações:

Não tem pendências.

Considerações Finais e critério do CEP:

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba - CEP/CCS aprovou a execução do referido projeto de pesquisa.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à submissão do Relatório Final na Plataforma Brasil, via Notificação, para fins de apreciação e aprovação por este egrégio Comitê.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P PROJETO_994789.pdf	28/10/2017 11:42:35	Maira LOPES DA COSTA	ACEITO
Outros	Justificativa_Aneurisma_Lab.pdf	28/10/2017 11:42:02	Maira LOPES DA COSTA	ACEITO
Projeto Detalhado / Básico	Projeto_Completo_UFPB.docx	28/10/2017 11:34:40	Maira LOPES DA COSTA	ACEITO
TCLÉ / Termos de Ajustamento / Justificativa de Ausência	Novo_TCLÉ.docx	28/10/2017 11:33:58	Maira LOPES DA COSTA	ACEITO
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	28/10/2017 11:28:40	Maira LOPES DA COSTA	ACEITO
Declaração de Instituição e	Declaração_UFPB.jpg	16/09/2017 14:08:53	Maira LOPES DA COSTA	ACEITO



Continuação do Parecer: 2.414.339

Infraestrutura	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Infraestrutura	Parecer_UFPB.jpg	16/09/2017 14:08:53	Maira LOPES DA COSTA	ACEITO
Declaração de Responsável	Declaração_pesquisador_responsável.p 16/09/2017 14:05:44	16/09/2017 14:05:44	Maira LOPES DA COSTA	ACEITO
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizaçãoLaboratório.jpg	16/09/2017 14:02:55	Maira LOPES DA COSTA	ACEITO
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizaçaoInstitucional.jpg	16/09/2017 14:02:36	Maira LOPES DA COSTA	ACEITO

Situação do Parecer:

Approved

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 04 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Eliane Marques Duarte de Sousa
(Coordenador)