

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

MARIA LUÍSA ANDRADE GOMES

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSESPINAL THETA-BURST ASSOCIADA AO
TREINAMENTO EM ESTEIRA NA MOBILIDADE FUNCIONAL DE PESSOAS
COM DOENÇA DE PARKINSON: estudo piloto randomizado cruzado**

João Pessoa/PB
2024

MARIA LUÍSA ANDRADE GOMES

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSESPINAL THETA-BURST ASSOCIADA AO
TREINAMENTO EM ESTEIRA NA MOBILIDADE FUNCIONAL DE PESSOAS
COM DOENÇA DE PARKINSON: estudo piloto randomizado cruzado**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Fisioterapia, Área de concentração Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientadora: Adriana Carla Costa-Ribeiro
Clementino

João Pessoa/PB
2024

MARIA LUÍSA ANDRADE GOMES

**ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSESPINAL THETA-BURST ASSOCIADA AO
TREINAMENTO EM ESTEIRA NA MOBILIDADE FUNCIONAL DE PESSOAS COM
DOENÇA DE PARKINSON: estudo piloto randomizado cruzado**

Banca Examinadora

Profa. Dra. Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino

Orientador – PPGFis/UFPB

Profa. Dra. Valéria Mayaly Alves de Oliveira

Examinadora – PPGFis/UFPB

Dra. Livia Shirahige Gomes do Nascimento

Examinadora



RELATÓRIO FINAL DO ORIENTADOR

Eu, Prof^a Dr^a Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino, orientadora do trabalho final da estudante **MARIA LUÍSA ANDRADE GOMES**, do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia na Linha de Pesquisa "AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO EM FISIOTERAPIA NA FUNCIONALIDADE HUMANA", da Universidade Federal da Paraíba, após exame da vida acadêmica da mencionada aluna, tenho a relatar: a integralização do Curso foi feita dentro do prazo estabelecido pela Legislação vigente na UFPB.

Quanto ao desempenho acadêmico, constata-se que a mestranda cursou todos os créditos exigidos da Estrutura Curricular a que está submetido e foi aprovado no Exame de verificação da capacidade de leitura em língua inglesa.

Na apresentação da dissertação, intitulada "**Estimulação Magnética Transespinal Theta Burst associada ao treinamento em esteira na mobilidade funcional de pessoas com doença de Parkinson: Estudo piloto randomizado cruzado**", realizada no dia 23/09/2024, às 12:30 horas, no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, a mestranda **MARIA LUÍSA ANDRADE GOMES**, obteve conceito de APROVADO, tendo a Banca Examinadora sido formada pelos especialistas:

MEMBROS – BANCA EXAMINADORA	INSTITUIÇÃO
Prof ^a Dr ^a Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino	PPGFis/UFPB
Prof ^a Dr ^a Valéria Mayaly Alves de Oliveira	PPGFis/UFPB
Prof ^a Dr ^a Livia Shirahige Gomes do Nascimento	Instituto de Neurociências Aplicada - INA/PE

Diante do exposto, considerando que a mestranda, dentro do prazo regimental, cumpriu todas as exigências do Regimento Geral da UFPB, do Regulamento Geral dos Cursos de Pós-Graduação "Stricto Sensu" da UFPB e do Regulamento do Programa PPGFis/UFPB, está apta a obter o **grau de Mestre em Fisioterapia**, a ser conferido pela Universidade Federal da Paraíba.

Prof^a Dr^a Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino (orientadora)

DATA: 23/09/2024.

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

G633e Gomes, Maria Luisa Andrade.

Estimulação magnética transespinal theta-burst associada ao treinamento em esteira na mobilidade funcional de pessoas com Doença de Parkinson : estudo piloto randomizado cruzado / Maria Luisa Andrade Gomes. - João Pessoa, 2024.

114 f. : il.

Orientação: Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino. Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Fisioterapia. 2. Transtornos neurológicos da marcha. 3. Estimulação da medula espinhal. 4. Pesquisa translacional biomédica. 5. Doença de Parkinson. I. Clementino, Adriana Carla Costa Ribeiro. II. Título.

UFPB/BC

CDU 615.8(043)

“Àquele que é capaz de fazer infinitamente mais do que tudo o que pedimos ou pensamos, de acordo com o seu poder que atua em nós, a Ele seja a glória na igreja e em Cristo Jesus, por todas as gerações, para todo o sempre! Amém!”

Efésios 3.20,21.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, à Deus, que com seu amor e graça me sustentou até aqui, e me permitiu viver o mestrado que tanto sonhei. Ele é a minha força, o meu fôlego e o motivo do meu viver.

Aos meus pais, Valdir e Edna, sou eternamente grata por todo amor, apoio e esforço que dedicaram a mim. Suas orações foram meu refúgio e fonte de ânimo nos momentos mais difíceis. Amo vocês do coração e do pé. Aos meus irmãos, Davi e Levi, por tornarem meus dias mais alegres. Essa conquista também é por vocês.

Ao meu noivo, Italo, meu melhor amigo e parceiro. Obrigada por sempre estar ao meu lado, por me motivar e acreditar em mim quando nem eu mesma acreditava. Seu apoio e amor foram essenciais. Obrigada por me ouvir todos os dias e ser meu porto seguro. Te amo demais!

Aos meus amigos, que são como família! Obrigada pelo apoio diário, por serem meu escape, meu riso frouxo, e por compartilharem comigo as alegrias e tristezas. Eu amo vocês, e louvo a Deus pela vida de cada um.

Ao professor doutor João Agnaldo do Nascimento, cuja expertise em estatística foi essencial para o sucesso deste trabalho. Sua orientação e disposição em ajudar foram fundamentais. Sou grata por sua acessibilidade, paciência e dedicação em esclarecer dúvidas e garantir a precisão dos resultados!

À minha querida orientadora, Professora Dra. Adriana Costa Ribeiro, cuja inspiração e exemplo me guiaram ao longo desta jornada. Sou imensamente grata por todo o aprendizado compartilhado ao longo desses anos, por sua dedicação, paciência e carinho durante nossos projetos. Ser orientada por alguém com seu renome e expertise foi uma honra e um privilégio. Além disso, poder estender esses laços para além da academia tornou essa experiência ainda mais enriquecedora e especial. Muito obrigada por tudo.

À Mayane Férrer, meu mais profundo agradecimento por ser uma inspiração constante como pesquisadora, fisioterapeuta, amiga e agora mãe. Sua paciência, generosidade e vasto conhecimento têm sido inestimáveis ao longo dessa jornada. Sou imensamente grata pelas experiências profissionais, científicas e pessoais que tivemos a oportunidade de compartilhar. Você e sua família estão em meu coração.

Às minhas companheiras de laboratório, IC's e mestrandas, que compartilharam dos inúmeros desafios que enfrentamos nessa caminhada científica, pelas trocas de ideias e ajuda mútua. Vocês foram fundamentais.

À minha amiga, parceira e dupla de mestrado, Maria Clara Silva de Melo, que se tornou uma irmã durante a pós-graduação. Obrigada por ser meu suporte, meu hemisfério esquerdo e

backup, por topar todas as experiências que fizemos nesse período. Sua presença foi crucial para que eu chegasse até aqui. Que sigamos ainda mais fortes, temos muito pela frente! Não poderia deixar de agradecer também à Lucas, seu noivo, que nos acompanhou de perto, com seu apoio e torcida incondicional, presenciando de perto nossas lutas e conquistas.

Aos queridos pacientes com Doença de Parkinson e seus familiares, meu agradecimento sincero. Obrigada por confiarem em mim e me permitirem contribuir para o alívio de suas queixas. Vocês são muito especiais, e espero poder continuar contribuindo para o bem-estar de todos.

Por fim, agradeço à CAPES: o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Agradecer é pouco para expressar tudo o que sinto. Este é o encerramento de um ciclo, mas muitos outros ainda me esperam. Conseguimos! Essa vitória é nossa! Gratidão.

RESUMO

Introdução: A estimulação magnética transespinal Theta-Burst intermitente é uma intervenção inovadora e promissora, com potencial de aumentar a plasticidade neuronal e melhorar a marcha de pessoas com Doença de Parkinson. **Objetivo:** comparar a efetividade de dois protocolos de estimulação transespinal Theta-Burst intermitente — um com 3.600 pulsos e outro com 1.200 pulsos — ambos seguidos de treinamento em esteira, na mobilidade funcional de pessoas com Doença de Parkinson. **Método:** Trata-se de um estudo piloto simples-cego, controlado, cruzado de dois períodos. Dez participantes (5 para receber o tratamento A primeiro, e 5 para receber o tratamento B primeiro) com Doença de Parkinson idiopática entre os estádios 1,5 a 3 de Hoehn & Yahr modificada e média de idade $61,4 \pm 9,71$ completaram o estudo. Todos os participantes receberam dois tratamentos com cinco sessões cada: A (60 trens de estimulação, 3.600 pulsos) e B (20 trens de estimulação, 1.200 pulsos), ambos seguidos de treinamento em esteira por 15 minutos, separados por um período de 4 semanas. O desfecho primário foi a mobilidade funcional, e os secundários foram: mobilidade funcional com dupla tarefa, velocidade da marcha, função motora, qualidade de vida, sintomas não motores, e percepção de mudança global. **Resultados:** Para a mobilidade funcional, os tratamentos apresentaram desempenhos semelhantes ($F=0,773$; $p=0,404$). Para velocidade da marcha, não foram observadas diferenças significativas ($F=0,37$; $p=0,373$). Na qualidade de vida ($F=1,88$; $p=0,208$) e nos sintomas não motores ($F=0,03$; $p=0,859$), os resultados entre os grupos foram semelhantes. No entanto, houve uma diferença significativa na função motora ($F=8,261$; $p=0,020$) favorável ao Tratamento A. O tratamento A teve um impacto positivo na percepção do desempenho da marcha (90% dos participantes) em relação ao B (50%), e na segurança ao caminhar (50% para A e 30% para B). Não foram relatados eventos adversos graves. **Conclusões:** Este estudo piloto sugere que ambos os protocolos de estimulação combinados com treinamento em esteira podem modificar a mobilidade funcional de pessoas com Doença de Parkinson. Porém, o protocolo mais intensivo parece oferecer maiores benefícios para a função motora. É necessária uma maior investigação para fundamentar estes resultados. Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-5r6pm9x).

Palavras-chave: Transtornos Neurológicos da Marcha. Estimulação da Medula Espinal. Pesquisa Translacional Biomédica.

ABSTRACT

Introduction: Intermittent Theta-Burst Trans-spinal Stimulation is an innovative and promising intervention with the potential to enhance neuronal plasticity and improve gait in individuals with Parkinson's Disease. **Objective:** To compare the effectiveness of two protocols of intermittent Theta-Burst Trans-spinal Stimulation—one with 3,600 pulses and another with 1,200 pulses—both followed by treadmill training, on functional mobility in individuals with Parkinson's Disease. **Method:** This is a single-blind, controlled, two-period crossover pilot study. Ten participants (5 to receive treatment A first, and 5 to receive treatment B first) with idiopathic Parkinson's disease between modified Hoehn & Yahr stages 1.5 to 3 and mean age 61.4 ± 9.71 completed the study. All participants received two treatments with five sessions each: A (60 trains of stimulation, 3,600 pulses) and B (20 trains of stimulation, 1,200 pulses), both followed by treadmill training for 15 minutes, separated by a period of 4 weeks. The primary outcome was functional mobility, and the secondary outcomes were dual-task functional mobility, gait speed, motor function, quality of life, non-motor symptoms and perceived global change. **Results:** For functional mobility, the treatments showed similar performances ($p=0.404$; $F=0.773$). No significant differences were observed in gait speed ($p=0.373$; $F=0.37$). Quality of life ($p=0.208$; $F=1.88$) and non-motor symptoms ($p=0.859$; $F=0.03$) were also similar. However, there was a significant difference in motor function ($p=0.020$; $F=8.261$) favoring Treatment A. Treatment A had a greater positive impact on gait performance perception (90% of participants) compared to Treatment B (50%), and on walking safety (50% for A and 30% for B). No serious adverse events were reported. **Conclusions:** This pilot study suggests that both stimulation protocols combined with treadmill training can modify the functional mobility of people with Parkinson's disease. However, the more intensive protocol seems to offer greater benefits for motor function. Further research is needed to substantiate these results. Brazilian Registry of Clinical Trials (RBR-5r6pm9x).

Keywords: Gait Disorders, Neurologic. Spinal cord stimulation. Translational Research, Biomedical.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Delineamento do percurso metodológico do estudo	33
Figura 2 - Estimulador MagVenture R20 e Bobina MagVenture MCF-B70	34
Figura 3 - Estrutura conceitual do estudo com base no modelo da Classificação Internacional de Funcionalidade Incapacidade e Saúde	36
Figura 4 – Fluxograma de amostra	43
Figura 5 – Comparação da mobilidade funcional e da função motora	46
Figura 6 – Gráfico com valores da Mudança mínima clinicamente importante (MMCI) do teste Timed up and go (TUG)	48
Figura 7 – Gráfico com valores da Mudança mínima clinicamente importante (MMCI) do teste <i>Timed up and go</i> Dupla Tarefa (TUGDT)	48
Figura 8 – Gráfico com valores da Mudança mínima clinicamente importante (MMCI) da escala unificada de avaliação da Doença de Parkinson parte III (UPDRS III)	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas basais dos participantes com Doença de Parkinson (n=10)	44
Tabela 2 - Resultados do teste ANOVA 2x2x2 para estudo Crossover	46
Tabela 3 - Diferença clínica dos tratamentos A (60 trens) e B (20 trens)	47
Tabela 4 - Percepção de melhora dos participantes em cada um dos tratamentos por meio da Escala de Percepção Global de Mudança (PGIS)	48
Tabela 5 - Porcentagem dos eventos adversos relatados pelos participantes no Tratamento A e no Tratamento B	49

LISTA DE SIGLAS

10MWT	Teste de caminhada de 10 metros
AV0	Avaliação inicial
AV1	Reavaliação após fase 1
AV2	Reavaliação após fase 2
AVD	Atividade de Vida Diária
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
DP	Doença de Parkinson
GPCs	Geradores de Padrão Central
FOG	<i>Freezing of Gait</i>
HY	Escala de Hoehn e Yahr
HZ	Hertz
IC	Intervalo de confiança
īTBS	Estimulação Theta-Burst intermitente
īTBSS	Estimulação Transespinal Theta-Burst intermitente
ITT	Intenção de tratar
LTP	Potenciação de longa duração
MDS – UPDRS	Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MLR	Região Locomotora Mesencefálica
NMSS	<i>Non-Motor Symptoms Scale</i>
PDQ-39	<i>Parkinson's Disease Questionnaire -39</i>
PGCI	Escala de Percepção Global de Mudança
QV	Qualidade de Vida
Rtms	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva
rTSMS	Estimulação Magnética Transespinal repetitiva
SCS	Estimulação da Medula Espinhal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TE	Treinamento de marcha em Esteira
TUG	<i>Timed up and Go</i>
TUGDT	<i>Timed up and Go Dual Task</i>

UFPB

Universidade Federal da Paraíba

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	JUSTIFICATIVA	18
1.2	HIPÓTESE	20
2	OBJETIVOS	20
2.1	OBJETIVO GERAL	20
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3	REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1	A DOENÇA DE PARKINSON	21
3.2	O MANEJO DA DOENÇA DE PARKINSON	22
3.3	NEUROMODULAÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON	23
3.3.1	Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva	25
3.3.2	Estimulação Magnética Transespinal repetitiva – rTSMS	25
3.4	TREINAMENTO EM ESTEIRA (TE)	28
4	METODOLOGIA	30
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	30
4.2	AMOSTRA	30
4.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	31
4.4	ATRITO E ADERÊNCIA	31
4.5	ASPECTOS ÉTICOS	31
4.6	LOCAL DO ESTUDO	31
4.7	RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO	32
4.8	DESENHO DO ESTUDO	32
4.9	PROCEDIMENTOS	33
4.9.1	Protocolo de estimulação	33
4.9.2	Protocolo de Treinamento na Esteira	35
4.9.3	Procedimentos de avaliação	35

4.10	DESFECHOS	37
4.10.1	Timed up and Go (TUG) e Timed up and go Dupla Tarefa (TUG-DT)	37
4.10.2	Teste de caminhada de 10 metros (10MWT)	38
4.10.3	<i>Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)</i>	39
4.10.4	Parkinson's Disease Questionnaire -39 (PDQ-39)	39
4.10.5	Non-Motor Symptoms Scale (NMSS)	40
4.10.6	Escala de Percepção Global de Mudança (PGIC versão portuguesa)	40
4.10.7	Eventos adversos	40
4.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
5	RESULTADOS	43
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	43
5.2	DESFECHOS	46
5.3	SEGURANÇA E EVENTOS ADVERSOS	49
6	DISCUSSÃO	50
6.1	DESFECHOS.....	52
6.2	EVENTOS ADVERSOS	56
6.3	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	57
6.4	PERSPECTIVAS FUTURAS	57
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
8	PRODUTOS E ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O PERÍODO DO MESTRADO E IMPACTO SOCIAL E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA.....	60
8.1	Apresentação de trabalho em forma de e-poster eletrônico e publicação de resumo expandido: Anais do I Fórum Discente da ABRAPG-Ft - <i>Brazilian Journal of Physical Therapy</i>	62
8.2	Apresentação de trabalho em forma de poster e publicação de resumo em Anais do VII Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional.....	63
8.3	Apresentação de trabalho em forma de poster e publicação de resumo em Anais do X congresso Internacional de Envelhecimento Humano.....	64

8.4 Participação da comissão organizadora do XVIII Fórum Nacional de Pesquisa e Pós-graduação em fisioterapia, e apresentação de trabalho em forma de poster e publicação de resumo em Anais do evento.....	65
9 ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA JOURNAL OF CLINICAL NEUROSCIENCE	66
REFERÊNCIAS	81
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO...	90
APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO	93
APÊNDICE C – FICHA DE ACOMPANHAMENTO	94
ANEXO A – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)	95
ANEXO B – TIMED UP AND GO TEST (TUG) E TUG DUAL TASK (TUGDT)	96
ANEXO C – TESTE DE CAMINHADA DE 10 METROS (10MWT)	97
ANEXO D – MDS – UPDRS III	98
ANEXO E – PARKINSON’S DISEASE QUESTIONNAIRE-39 (PDQ-39)	103
ANEXO F – NON-MOTOR SYMPTOMS SCALE (NMSS)	107
ANEXO G – ESCALA DE PERCEPÇÃO DE MUDANÇA GLOBAL (PGIC)	110

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurológica progressiva caracterizada pela depleção dos neurônios dopaminérgicos da substância negra. Essa degeneração resulta em uma variedade de sintomas motores, como tremores, rigidez plástica, bradicinesia, e disfunções motoras axiais que surgem com a progressão da doença, incluindo problemas de marcha e instabilidade postural (CABREIRA; MASSANO, 2019).

Tais alterações motoras aumentam significativamente o risco de quedas e lesões associadas (DEL DIN *et al.*, 2019; MIRELMAN, *et al.*, 2019), que contribuem para uma redução da mobilidade e independência funcional, impactando negativamente o bem-estar social e psicológico dos pacientes e da família (DE ANDRADE, 2017). Devido ao aumento contínuo da carga social e o impacto econômico da DP (DA SILVA, *et al.*, 2021), é necessário desenvolver soluções eficazes, seguras e idealmente viáveis para o manejo da doença.

Entre as opções terapêuticas, a estimulação da medula espinhal emerge como uma intervenção promissora para melhorar a locomoção e os sintomas axiais em pacientes com DP (DE ANDRADE, *et al.*, 2016; SARICA, *et al.*, 2023). A estimulação magnética transespinal repetitiva (rTSMs) em destaque, é uma técnica não invasiva que tem sido explorada em diversas patologias neurológicas em modelos clínicos e experimentais, como: lesão medular, DP e acidente vascular encefálico (CHALFOUH, *et al.*, 2020; CHAN, *et al.*, 2018; VELDEMA; GHARABAGHI, 2022), capaz de modular a atividade neuronal da medula espinhal por meio de pulsos magnéticos, influenciando assim os circuitos motores e sensoriais (CHALFOUH, *et al.*, 2020). Sua ação ocorre por meio da potenciação de longa duração (LTP), que melhora a transmissão sináptica e possibilita mudanças duradouras nos sintomas (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014). Além disso, evidências recentes sugerem que essas abordagens apresentam eventos adversos mínimos e, por sua vez, são encorajadas na reabilitação de pessoas com DP (MADRID; BENNINGER, 2021).

Em um estudo com roedores, Chalfouh e colaboradores (2020) observaram que a rTSMs induz efeitos terapêuticos em modelos com lesão medular, sugerindo seu potencial como uma terapia promissora. Os resultados indicaram que houve uma modulação da formação de cicatriz, bem como um aumento da proliferação e diferenciação de células-tronco da medula espinhal em células da glia e ainda a promoção da remielinização, regeneração axonal, sobrevivência neuronal e recuperação locomotora. Esses resultados destacam a capacidade da

rTSMS em promover a neuroplasticidade e a recuperação funcional em lesões medulares (CHALFOUH *et al.*, 2020). Em outros estudos com roedores, a rTSMS também foi capaz de promover o crescimento axonal e a reparação tecidual, fundamentais para melhora da função motora (ROBAC *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2020).

Uma das modalidades da rTSMS é a theta-burst intermitente (iTBS). A iTBS é um protocolo que tem por objetivo estimular a plasticidade neuronal por meio de mudanças na excitabilidade corticoespinal em um tempo mais curto, uma vez que sua aplicação gera três pulsos a 50 Hz repetidos a cada 5Hz, de acordo com parâmetros específicos de estimulação (RAKESH *et al.*, 2020; BOUCHER *et al.*, 2021).

Um estudo piloto (REIS MENEZES *et al.*, 2020) investigou a eficácia e segurança da estimulação transespinal theta-burst intermitente (iTBS) em pessoas com DP que apresentavam problemas na marcha. Cada sessão consistiu em 20 trens theta-burst a 5 Hz, com 20 pulsos cada a 50 Hz, seguido de treinamento em esteira. Cinco participantes receberam três sessões com intervalos de 60 minutos, na quinta vértebra torácica (T5), e demonstraram resultados promissores. A aplicação da estimulação magnética melhorou a pontuação Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (MDS-UPDRS) uma semana após a estimulação, embora não houvesse melhora imediatamente após.

Um estudo ainda mais recente (MENEZES *et al.*, 2024) buscou investigar os efeitos da iTBS nos distúrbios de marcha e equilíbrio. Cinco sessões em dias consecutivos foram realizadas em 33 participantes com DP. Os pesquisadores aplicaram a estimulação na terceira vértebra torácica (T3), seguindo os parâmetros de 20 trens theta-burst a 5 Hz, com 20 pulsos cada a 50 Hz, associado ao treinamento em esteira. Ao final do estudo, observou-se que a intervenção não teve efeitos significativos entre os grupos ativo e *sham* nas medidas avaliadas, portanto, não melhorou significativamente a análise da marcha ou do equilíbrio postural (MENEZES *et al.*, 2024).

Os resultados encontrados na literatura apresentam limitações, sendo inconclusivos para o desempenho da marcha e mobilidade funcional na DP (MENEZES *et al.*, 2024; MITSUI *et al.*, 2022). A heterogeneidade metodológica dos protocolos de estimulação, incluindo orientação da bobina, número de pulsos, duração e frequência da estimulação, localização e número de sessões, além de diferentes medidas de resultados, estado funcional e gravidade da

doença, pode ter contribuído para uma variabilidade nos resultados (LEFAUCHEUR *et al.*, 2020).

Diante do cenário atual e dos efeitos promissores da iTBSS obtidos em modelos animais, mas ainda inconclusivos em observações clínicas, este estudo piloto se dispõe a contribuir com tal lacuna na pesquisa translacional, transferindo o conhecimento a nível molecular para a prática em humanos. A proposta do estudo é comparar os efeitos da estimulação magnética transespinal theta-burst intermitente na mobilidade funcional de pessoas com Doença de Parkinson em um modelo de estudo cruzado, no qual os mesmos participantes recebem os dois tratamentos: tratamento A: aplicação mais intensiva, com 60 trens theta-burst a 5 Hz, com 20 pulsos cada a 50 Hz; tratamento B: 20 trens theta-burst a 5 Hz, com 20 pulsos cada a 50 Hz, seguindo os parâmetros de estudos prévios (REIS MENEZES, *et al.* 2020), ambos combinados com o treinamento em esteira como abordagem terapêutica (LEFAUCHEUR *et al.*, 2020; MENEZES *et al.*, 2024).

Este estudo tem um caráter inovador, pois propõe investigar um novo modelo de tratamento para melhorar a marcha de pessoas com DP, e trata-se de uma proposta de baixo custo e risco, principalmente quando comparada a métodos invasivos, o que facilita sua implementação em larga escala. Acredita-se que os achados desse estudo possam contribuir significativamente para o avanço científico no campo da reabilitação física e da neuromodulação no Brasil e no mundo.

1.1 JUSTIFICATIVA

Os distúrbios da marcha na DP representam um grande desafio terapêutico e merecem destacada atenção. Nos últimos anos, estudos foram desenvolvidos de modo a explorar estratégias alternativas. A iTBSS é uma técnica emergente que pode afetar os circuitos espinhais de forma não invasiva, que tem mostrado efeitos promissores no alívio dos sintomas motores neurológicos com vantagens de segurança (YADAV, NICOLELIS, 2017; ROSSI *et al.*, 2021; REIS MENEZES *et al.*, 2024; MITSUI *et al.*, 2022). No entanto, permanecem lacunas na literatura quanto aos parâmetros de estimulação para um protocolo mais assertivo e eficaz na DP.

A observação de que pessoas com DP podem se beneficiar da iTBSS mais intensiva nos distúrbios da marcha associada ao treinamento em esteira conduziu a pergunta problema deste

estudo. Portanto, propõe-se comparar os efeitos de um protocolo intensivo de estimulação medular (60 trens de iTBSS) e um protocolo com parâmetros já utilizados de 20 trens de iTBSS (REIS MENEZES *et al.*, 2020) aplicado à décima vertebra torácica, de forma cruzada, com a integração do TE como uma abordagem promissora e complementar, na mobilidade funcional de pessoas com DP.

A justificativa para esse aumento no número de pulsos (total de 3.600 pulsos por sessão, quando aplicados 60 trens) baseia-se em estudos anteriores que sugerem que doses maiores de estimulação podem estar associadas a melhores resultados clínicos. Cole e colaboradores (2020) aplicaram 18.000 pulsos/dia por 5 dias consecutivos (totalizando 90.000 pulsos), que é cinco vezes a dose geral do protocolo iTBS transcraniana aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para depressão profunda. O protocolo foi considerado seguro e bem tolerado. Essa abordagem foi motivada pela observação de que a estimulação cerebral profunda em outros transtornos neuropsiquiátricos pode administrar cerca de 500.000 pulsos por dia (WILLIAMS; OKUN, 2013; COLE, *et al.*, 2020). Com base nesse raciocínio, a necessidade de uma dose de pulso mais alta é consistente com a estimulação invasiva da medula espinhal theta-burst na DP, na qual aproximadamente 200 pulsos de estimulação são administrados por segundo (com burst de 40 Hz e 5 picos a 500 Hz por burst), resultando em 1.200 pulsos por minutos (FURUSAWA, *et al.*, 2020). Embora ainda não haja um limite de segurança definido pela literatura para a aplicação da iTBS na medula espinhal, a proposta de 3.600 do presente estudo está dentro dos parâmetros seguros em relação à estimulação invasiva.

Para reduzir a variabilidade interindividual nos resultados e fornecer uma análise mais robusta dos efeitos do tratamento, este estudo adota um desenho cruzado. Este formato permite que cada participante atue como seu próprio controle, possibilitando uma avaliação mais detalhada dos efeitos do tratamento, proporcionando uma visão mais abrangente da eficácia e segurança da intervenção (DEL FELICE, *et al.*, 2019; SPARROW, 2023).

Assim, este estudo propõe a realização do primeiro ensaio clínico randomizado, simples-cego, controlado e cruzado para comparar dois protocolos de estimulação theta-burst intermitente associada ao treinamento em esteira em pessoas com Doença de Parkinson. Essa proposta oferece uma solução inovadora, acessível e segura, principalmente quando comparada a técnicas invasivas. Ao explorar um novo modelo de tratamento para melhorar os distúrbios

da marcha, o estudo visa contribuir de forma significativa para o avanço da ciência e da inovação no país.

1.2 HIPÓTESE

Este estudo se destaca como pioneiro ao investigar os efeitos de um número maior de pulsos de theta-burst na medula espinhal no contexto da reabilitação motora em pacientes com Parkinson. Os achados aqui apresentados podem trazer contribuições relevantes para a literatura existente ao explorar parâmetros de estimulação de maneira mais intensiva. A partir disso, duas hipóteses foram formuladas:

Hipótese alternativa (H1): o protocolo de 60 trens de iTBSS associado ao TE é superior ao protocolo de 20 trens de iTBSS associado ao TE na mobilidade funcional em pessoas com DP.

A hipótese nula (H0): o protocolo de 60 trens de iTBSS associado ao TE promove efeitos semelhantes aos obtidos no protocolo de 20 trens de iTBSS associado ao TE na mobilidade funcional em pessoas com DP.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar se a estimulação transespinal theta-burst intermitente de 3.600 pulsos associada ao treinamento em esteira é mais efetiva em promover aumento da mobilidade funcional comparando-a com o protocolo de 1.200 pulsos utilizado em pessoas com doença de parkinson.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar os efeitos de dos protocolos de iTBSS 60 TRENS e outro de 20 trens associado a TE na mobilidade funcional, velocidade da marcha e função motora;
2. Discutir as mudanças mínimas clinicamente importantes obtidas a partir dos protocolos utilizados sobre os sintomas motores da DP, da mobilidade funcional, dos sintomas não motores e qualidade de vida na amostra estudada;
3. Avaliar o impacto desses protocolos na percepção da qualidade de vida e nos sintomas não-motores;

4. Registrar possíveis eventos adversos da neuromodulação transespinal em pessoas com DP.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A DOENÇA DE PARKINSON

O aumento da longevidade está associado a um crescimento significativo na incidência de doenças neurodegenerativas. De acordo com as taxas de prevalência, incapacidades e taxas de mortalidade associadas à idade, a doença de Parkinson é atualmente considerada a doença neurodegenerativa que sofreu o crescimento mais significativo nos últimos anos (OU *et al.*, 2019; BHIDAYASIRI *et al.*, 2024). Esse crescimento foi descrito por alguns como “pandemia de Parkinson”, e estima-se que até o ano 2040, a prevalência global da doença de Parkinson ultrapasse 17 milhões de casos (DORSEY *et al.*, 2018; ALBIN, GROTEWOLD, 2023).

A DP é uma condição caracterizada pela presença de corpos de Lewy, responsáveis pela degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo. Essa degeneração leva a uma deficiência na produção da dopamina, um neurotransmissor essencial para a regulação dos movimentos (BINICÁ, ALMANÇA, DE OLIVEIRA, 2023).

Os fatores de risco para a DP são multifatoriais, envolvendo uma combinação de influências genéticas e ambientais. Embora a maioria dos casos de DP seja idiopática (ABBAS, XU e TAN, 2017), cerca de 10-15% são atribuídos a mutações genéticas específicas, como as encontradas nos genes SNCA, LRRK2 e PARK2 (ROCHA, *et al.*, 2022). Fatores ambientais, como a exposição a pesticidas, herbicidas e metais pesados, têm sido associados a um maior risco de desenvolver a doença. Outras condições médicas e estilo de vida, como histórico de trauma craniano e tabagismo, também podem influenciar o risco de DP (SIMON, TANNER, BRUNDIN, 2020; KOULI, TORSNEY, KUAN, 2018).

A redução dos níveis de dopamina resulta na incapacidade de controlar movimentos, manifestando-se em sintomas motores típicos da DP, como tremores em repouso, rigidez muscular, bradicinesia e alterações posturais (CHEN, *et al.*, 2023; MOUSTAFA, *et al.*, 2016). No surgimento dos sintomas motores, cerca de 50% a 80% dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais já estão degenerados (KIP, PARR-BROWNLIE, 2022; BARBER *et al.*, 2017).

Uma das limitações mais comuns encontradas em pessoas com doenças neurológicas são os distúrbios de marcha. Conforme a DP progride, os indivíduos podem apresentar dificuldades de locomoção, com a redução da velocidade da marcha, cadência mais baixa e passadas mais curtas (CREABY, COLE, 2018; MIRELMAN, *et al.*, 2019). Esses sintomas,

combinados com a instabilidade postural inerente à DP, aumentam significativamente o risco de quedas, que se tornam um dos principais determinantes para redução da autonomia, da qualidade e expectativa de vida das pessoas com DP (CABREIRA, MASSANO, 2019).

O medo de cair pode limitar a independência dos pacientes, levando à redução das atividades diárias e, conseqüentemente, à piora da saúde geral e do bem-estar (PONTES, *et al.*, 2023). Já as quedas, não apenas exacerbam a perda de mobilidade funcional, mas também iniciam um ciclo que leva a uma maior dependência de cuidados. O impacto socioeconômico é significativo, tanto para os indivíduos e suas famílias, quanto para o sistema de saúde, uma vez que o custo da administração da doença inclui medicação, fisioterapia, cuidados a longo prazo, e em alguns casos, hospitalizações (DE ANDRADE, 2017; DA SILVA, *et al.*, 2021). Em muitos casos, as famílias precisam adequar suas vidas e rotinas às necessidades para fornecer apoio constante, o que pode afetar a renda familiar e aumentar o estresse emocional (BATISTA; PERES; TRABAQUINI, 2020).

Além dos sintomas motores, a doença é frequentemente acompanhada por uma ampla gama de sintomas não motores que podem preceder os sintomas motores por muitos anos, considerados como sintomas prodrômicos, que descrevem o período de início da neurodegeneração. Estes incluem distúrbios do sono, disfunções autonômicas e problemas neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade e comprometimento cognitivo. A presença desses sintomas não motores contribui significativamente para a redução da qualidade de vida das pessoas com DP (SAEED, LANG, MASELLIS, 2020; GOMES, GALVÃO, SANTOS, 2023; ZESIEWICZ, 2019). O diagnóstico da doença de Parkinson é essencialmente clínico, e pode incluir tais sintomas prodrômicos descritos acima, dificuldades no movimento e problemas cognitivos (ARMSTRONG, MICHAEL, 2020).

3.2 O MANEJO DA DOENÇA DE PARKINSON

O tratamento da DP representa um desafio clínico complexo, personalizado de acordo com as necessidades individuais, visando não apenas aliviar os sintomas motores e não motores, mas também retardar a progressão da doença e minimizar o impacto negativo na funcionalidade desses indivíduos.

O tratamento farmacológico considerado padrão-ouro é a reposição da dopamina. Medicamentos como a levodopa, precursor da dopamina, e agonistas dopaminérgicos são

amplamente utilizados para aliviar os sintomas motores da DP. A levodopa é altamente eficaz na melhoria da bradicinesia, rigidez e tremor, mas seu uso prolongado está associado a complicações motoras (RAY CHAUDHURI, POEWE, BROOKS, 2018).

Apesar dos avanços no tratamento farmacológico, os medicamentos dopaminérgicos apresentam respostas variadas. Na progressão da doença, algumas características como a variabilidade da marcha e o congelamento da marcha continuam a piorar, apesar do tratamento dopaminérgico ideal (GALNA *et al.*, 2015; OKUMA, *et al.*, 2018). Assim, surge uma necessidade de aumento na frequência de doses, fato que acarreta distúrbios de absorção da droga (LEWITT; GILADI; NAVON, 2019; OKUMA, *et al.*, 2018), além de flutuações na resposta motora e discinesias (GALNA, *et al.*, 2015; HE, *et al.*, 2024).

Ademais, a neurodegeneração afeta principalmente o sistema dopaminérgico nigroestriatal, mas outros circuitos neurais não dopaminérgicos também degeneram progressivamente (BRAAK *et al.*, 2003; SURMEIER; OBESO; HALLIDAY, 2017), o que explica o porquê de os sintomas axiais não responderem de forma adequada e sustentada à terapia dopaminérgica. Sendo assim, a busca por tratamentos não-farmacológicos é de extrema importância para melhorar a autonomia e a qualidade de vida dessas pessoas.

3.3 NEUROMODULAÇÃO NA DOENÇA DE PARKINSON

Com o avanço da compreensão da fisiopatologia da DP e o desenvolvimento de terapias inovadoras, novas estratégias de manejo da doença têm surgido.

Alternativas neuromodulatórias não invasivas têm emergido como uma estratégia terapêutica promissora para modular circuitos neurais e promover a neuroplasticidade em uma variedade de condições neurológicas, incluindo a doença de Parkinson. Estudos anteriores mostraram que o uso da neuromodulação em pessoas com DP promove mudanças sinápticas que acompanham os efeitos facilitadores na excitabilidade, neuroplasticidade e aprendizagem (NITSCHKE, *et al.*, 2008), e se baseiam no uso de correntes e pulsos elétricos ou magnéticos para induzir tais efeitos (BRUNONI; VANDERHASSELT, 2014; FLOEL, 2014).

A neuroanatomia da marcha envolve substratos neurais em todos os níveis do sistema nervoso (TAKAKUSAKI, 2013). O padrão de movimento dos passos é gerado através da atividade das redes interneurais da medula, que são influenciados por informações das fibras

sensoriais ascendentes que transportam informações proprioceptivas e táteis e dos tratos descendentes do córtex e do tronco cerebral.

O mecanismo descendente, ou *top down*, possui como principal referência a estimulação em níveis superiores do sistema nervoso central. Por exemplo, na estimulação cerebral não invasiva, como a estimulação magnética transcraniana (rTMS), os impulsos magnéticos são aplicados para modular a atividade neuronal em áreas corticais do cérebro, que por sua vez influenciam áreas subcorticais e periféricas, ativando os neurônios motores na medula espinhal. Já mecanismo ascendente, ou *bottom up*, envolve a ativação de vias do sistema nervoso central, incluindo a via corticoespinal, que transmite sinais motores para a medula espinhal. Nesta abordagem, a estimulação começa em níveis mais baixos do sistema nervoso central e progride para níveis mais altos (DERRYBERRY, 2002). Por exemplo, na estimulação medular, os impulsos são aplicados diretamente na medula espinhal, resultando na facilitação da atividade motora e no aumento da excitabilidade dos neurônios motores, o que pode melhorar a execução dos movimentos da marcha.

A coordenação entre os sistemas sensoriais e motores no tronco cerebral é essencial para ativar as redes neurais responsáveis pela locomoção, tanto em resposta a estímulos voluntários quanto automáticos. Dentro desse contexto, a região conhecida como região locomotora mesencefálica (MLR) tem um papel crucial na modulação do tônus muscular e nos ajustes necessários para a marcha. Estudos recentes indicam que o núcleo tegmental pedunculopontino no mesencéfalo é um componente central da MLR, juntamente com outras áreas como a região locomotora subtalâmica no hipotálamo lateral e uma região locomotora no cerebelo (SANTENS, 2018). Essa região mesencefálica envia sinais para as redes neurais da medula espinhal através dos tratos reticulospinais descendentes. Além disso, as vias vestibulo-espinais e as vias monoaminérgicas descendentes também desempenham papéis importantes na modulação do tônus muscular. Considerando a complexidade da fisiologia da marcha e do controle postural, a estimulação da medula espinhal surge como uma abordagem neuromodulatória promissora para a marcha e distúrbios posturais (SANTENS, 2018).

A estimulação da medula espinhal (SCS) é uma estratégia de neuromodulação minimamente invasiva, usada há várias décadas como terapia bem estabelecida para dor crônica (VERRILLS, SINCLAIR, BARNARD, 2016). Ao longo dos anos foi demonstrado que o SCS poderia melhorar os sintomas locomotores tanto em modelos animais quanto em pessoas com

DP, de acordo com revisão sistemática recente (OPOVA; LIMOUSIN; AKRAM, 2023). Contudo, o risco inerente às técnicas invasivas, juntamente com seu alto custo e os critérios rigorosos de aplicação que excluem muitos pacientes, além da persistência dos sintomas axiais que permanecem refratários a essas intervenções, evidenciam a necessidade de possibilidades terapêuticas. Dentre estas, destaca-se a técnica não-invasiva de estimulação magnética.

A estimulação magnética é uma técnica de neuromodulação que utiliza campos magnéticos para induzir alterações na atividade neuronal. O protocolo de aplicação é realizado por meio de uma sequência de pulsos em uma frequência específica (MATSUDA *et al.*, 2019). Nessa técnica, destacam-se a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) e a estimulação magnética transespinal repetitiva (rTSMS), ambas utilizadas para tratar condições neurológicas.

3.3.1 Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva

A rTMS é um método utilizado para modular a excitabilidade cortical, alterando a atividade cortical a partir de um campo elétrico induzido por um campo magnético, gerado por uma bobina colocada próxima ao couro cabeludo (EDWARDS; TALELLI; ROTHWELL, 2008). A rTMS tende a ativar preferencialmente os axônios dos corpos celulares dos neurônios corticais. A rTMS de alta frequência ($\geq 5\text{Hz}$) tem um efeito facilitador, enquanto a de baixa frequência ($\leq 1\text{Hz}$) possui um efeito inibitório (WASSERMANN; LISANBY, 2001). Além disso, outros parâmetros, como a orientação da bobina, a corrente elétrica induzida e a direção da corrente no cérebro, também modulam os efeitos da rTMS, e tem sido amplamente estudada para o tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão e ansiedade, e se mostra promissora no tratamento de doenças neurodegenerativas.

3.3.2 Estimulação Magnética Transespinal repetitiva - rTSMS

A rTSMS é uma técnica emergente que visa modular os circuitos espinais de maneira não invasiva e, que tem demonstrado resultados promissores tanto em manifestações primárias relacionadas à medula espinhal (espasticidade, bexiga neurogênica e distúrbios intestinais) como no alívio de sintomas motores da DP, disfunções da marcha e na instabilidade postural (CARRA, *et al.*, 2022).

A rTSMS tem o potencial de induzir neuroplasticidade, por promover a reorganização neural essencial para a recuperação funcional. Acredita-se que a rTSMS ative diretamente as

vias ascendentes dorsais que se projetam para os núcleos talâmicos, o córtex cerebral e os núcleos do tronco cerebral. A ativação desses sistemas pode, por sua vez, estimular os tratos motores descendentes e interromper a atividade oscilatória anormal nos circuitos dos núcleos corticobasais. Estudos com seres humanos são necessários para explicar como esses mecanismos neurofisiológicos funcionam em sua totalidade (VIUDES-SARRION *et al.*, 2021).

Estudos recentes em modelos de roedores com lesão medular demonstram efeitos terapêuticos significativos da rTMS, e evidenciam o potencial dessa poderosa intervenção em promover a neuroplasticidade e a recuperação funcional. Chalfouh *et al.* (2020) observaram que a rTMS não apenas modula a formação de cicatrizes, mas também aumenta a proliferação de células-tronco da medula espinhal. Além disso, a técnica favorece a remielinização, a regeneração axonal e a sobrevivência neuronal.

Liu e *cols* (2020) também destacaram o efeito protetor da rTMS sobre a bainha de mielina, bem como na inibição de proteínas associadas à apoptose celular, o que favorece a regeneração axonal e, conseqüentemente, a função motora. Adicionalmente, Robac e *cols* (2021) demonstraram que a rTMS é eficaz em promover o crescimento axonal e a reparação tecidual em roedores com lesão medular contusiva de grau moderado a grave, resultando em aumentos na recuperação funcional da marcha. Esses achados fortalecem a premissa acerca do uso da rTMS como intervenção terapêutica de elevado potencial para aplicação em humanos

Arii e colaboradores (2014) realizaram um ensaio cruzado simples-cego, controlado por placebo, com 37 pessoas com DP que apresentavam um quadro de camptocormia, um diagnóstico secundário postural grave. O grupo de intervenção recebeu uma única sessão de rTMS (5 Hz, 8 trens de 1 segundo de duração com intervalos entre trens de 10s). O resultado foi uma diminuição imediata no ângulo de flexão da coluna vertebral na posição em pé e na posição sentada, com duração de três dias após a intervenção. O grupo controle não apresentou nenhum efeito significativo.

Na rTMS, a modalidade theta-burst apresenta-se como inovação tecnológica promissora. A estimulação Theta-Burst pode ser contínua ou intermitente. A contínua (cTBS) tem um efeito inibitório, onde ao se empregar padrões rápidos de pulsos de 50 Hz repetidos a cada 200 ms, a cTBS promove a redução da excitabilidade sináptica e modula-se a plasticidade de longo prazo (HUANG *et al.*, 2005; DI LAZZARO *et al.*, 2008). Já estimulação Theta-Burst intermitente (iTBS) é uma forma específica de rTMS que se utiliza de pulsos rápidos e de alta

frequência (50 Hz), repetidos em uma frequência mais baixa de 5 Hz, com o objetivo de modular a plasticidade sináptica e promover mudanças na conectividade neural (MISHRA, 2011; OBERMAN, 2011). Ao aumentar a excitabilidade das vias, a iTBS ajuda a restaurar o equilíbrio funcional entre os circuitos motores e não motores. Esse protocolo inovador é capaz de fornecer mais pulsos por sessão, aumentando a consistência dos efeitos terapêuticos na funcionalidade de pessoas com doença de Parkinson (MENEZES, *et al.*, 2024) e com outras afecções neurológicas (RASHID-LÓPEZ, 2023).

No contexto da DP, estudos recentes têm investigado a segurança e eficácia da aplicação de diferentes dosagens de pulsos de iTBS. Os resultados são inconclusivos em relação ao desempenho da marcha, mobilidade funcional e equilíbrio postural, no entanto, a segurança do procedimento com a iTBS está confirmada (REIS-MENEZES *et al.*, 2020, MENEZES *et al.*, 2024; MITSUI *et al.*, 2022).

Um estudo piloto (REIS-MENEZES *et al.*, 2020) investigou a eficácia e segurança da iTBS transespinal (iTBS) em pessoas com DP que apresentavam disfunção da marcha. Cada sessão consistiu em 20 trens theta-burst a 5 Hz, com 20 pulsos, cada pulso modulado a 50 Hz. Cinco participantes receberam três sessões com intervalos de 60 minutos, por meio de uma bobina em oito (Magventure MagPro R20) na quinta vértebra torácica (T5). A aplicação da estimulação magnética melhorou as pontuações do questionário de congelamento da marcha e a pontuação da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (MDS-UPDRS) uma semana após a estimulação, mas não houve mudança permanente em longo prazo e após quatro semanas a função motora e o congelamento da marcha voltaram aos valores de antes da intervenção (REIS-MENEZES *et al.*, 2020).

Posteriormente, um outro estudo investigou os efeitos da iTBS em distúrbios de marcha e equilíbrio em pessoas com DP (MENEZES, *et al.*, 2024). Os pesquisadores aplicaram a estimulação na terceira vértebra torácica, utilizando uma intensidade de 100% do limiar motor transespinal em 17 pacientes durante cinco dias consecutivos, comparando com 18 pessoas recebendo a estimulação *sham*. O desfecho primário foi a mobilidade funcional, medida pelo teste *Timed up and go* (TUG), enquanto as medidas secundárias incluíram escalas motoras de marcha, equilíbrio, qualidade de vida e cognição. Os resultados finais mostraram que não houve diferenças significativas entre os grupos que receberam a estimulação ativa e aqueles submetidos ao placebo nas medidas avaliadas.

Apesar da limitação de estudos relacionados à marcha de pessoas com DP, muitas vezes com poucas sessões e um número reduzido de participantes, os achados são promissores, e sugerem que a iTBSS pode oferecer benefícios adicionais em termos de segurança e custo em comparação com intervenções invasivas (COLE, *et al.*, 2020; FURUSAWA, *et al.*, 2020).

A combinação de técnicas neuromodulatórias, como a iTBSS, com exercícios direcionados, como o treinamento em esteira ergométrica, tem se mostrado uma abordagem promissora no manejo da DP. Estudos sugerem que a integração dessas estratégias não apenas potencializa os efeitos individuais de cada intervenção, como também maximiza os ganhos funcionais. A marcha, por exemplo, é uma habilidade motora que pode ser significativamente aprimorada quando o treinamento na esteira é incorporado, com melhorias na mobilidade funcional e na prevenção de quedas (PETZINGER *et al.*, 2010; MEHRHOLZ *et al.*, 2015).

3.4 TREINAMENTO EM ESTEIRA (TE)

Estudos anteriores comprovam a eficácia do treinamento em esteira em promover aumento na velocidade da marcha e comprimento do passo na DP (MEHRHOLZ *et al.*, 2015; LUNA *et al.*, 2020). Melo e colaboradores (2018) em ensaio clínico conduzido com DP concluíram que o grupo alocado para TE mostrou melhor resultado no teste *Timed up and go* (TUG) e teste sentado para de pé, e foi capaz de incitar aprendizado motor, maior mobilidade funcional e autonomia no desempenho motor. Em uma revisão sistemática com meta-análise, foi observado que a esteira potencializou os efeitos do treinamento de marcha e equilíbrio em comparação com o treinamento *overground* (ROBINSON, DENNETT e SNOWDON, 2018).

Em uma metanálise conduzida por Bishnoi e colaboradores (2022), foi observado que o maior efeito do TE foi no aumento do comprimento do passo e no comprimento da passada. Em consonância, Yang e cols (2022) destacaram que o treinamento em esteira proporcionou aumento substancial no equilíbrio, na velocidade de marcha e na distância percorrida. Esses resultados reforçam a eficácia do TE em promover melhorias significativas nos parâmetros de marcha e no equilíbrio de pessoas com DP.

A intervenção abordada também promove mudanças na plasticidade neural e deflagra potenciais de ação provenientes de geradores de padrão central (CPGs), redes neuronais responsáveis por gerar e coordenar movimentos rítmicos automáticos, como a marcha. Essas redes são capazes de produzir padrões de atividade motora rítmica sem a necessidade de

comandos contínuos do cérebro (DELIAGINA; GRILLNER; ORLOVSKI, 1999; MARTINEZ; DELIVET-MONGRAIN; ROSSIGNOL, 2013). O movimento repetitivo e controlado da esteira ajuda a reestabelecer um padrão de marcha mais rítmico e regular, que potencializa a reorganização neural e promove marcha mais estável com redução da variabilidade do comprimento dos passos nesse público (DUTTA *et al.*, 2019).

No que concerne ao grupo de pessoas com DP que apresentam quadro de festinação e congelamento na marcha, o TE mostra-se igualmente eficaz e promove mudanças nos episódios de congelamento da pessoa com DP. Os episódios de congelamento durante a marcha na esteira são menos frequentes e de curta duração em comparação com a caminhada no solo (SNIJDERS *et al.*, 2010), sendo possível destacar que o TE é uma intervenção segura e uma opção econômica para melhorar o desempenho da marcha, minimizando os impactos das desordens motoras características da DP (CAKIT *et al.*, 2007).

4 MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo piloto randomizado, simples-cego, controlado e cruzado, voltado a investigar a efetividade de dois protocolos distintos de iTBSS associados ao TE em pessoas com DP.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (CEP/CCS-UFPB), sob o número de CAAE 64863422.0.1001.5188, e registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC) com o número RBR-5r6pm9x. A pesquisa foi realizada com base nas diretrizes estabelecidas pelo CONSORT 2010 *statement: extension to randomised crossover trials* (DWAN; ALTMAN; ELBOURNE, 2019).

O estudo foi conduzido envolvendo dois protocolos de tratamento (A e B), organizados em duas sequências (AB e BA) e dois períodos (Fase 1 e Fase 2). Após a primeira fase, realizou-se um intervalo de 28 dias (*washout*) antes da segunda intervenção, a fim de eliminar possíveis efeitos residuais da fase anterior (FAWAZ *et al.*, 2022). Os participantes atuaram como seus próprios controles, aumentando a precisão das comparações entre os tratamentos e minimizando a variabilidade interindividual.

4.2 AMOSTRA

O estudo foi delineado para pessoas com diagnóstico clínico de Doença de Parkinson idiopática (DPi) realizado por um neurologista com base em evidência definitiva de responsividade à levodopa no início da doença e no histórico de progressiva hipocinesia de início assimétrico (critérios de diagnóstico da DP do Banco de Cérebro de Londres – PDSBB - Parkinson's Disease Society Brain Bank) (HUGHES, *et al.*, 1992).

A amostra foi recrutada por meio de busca ativa, demanda espontânea, anúncios em meios de comunicação populares e encaminhamento de hospitais, clínicas-escola, centros de referência em desordens do movimento, ambulatórios de neurologia e de fisioterapia.

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídas pessoas com diagnóstico clínico de DPi realizado por um neurologista especialista, em estágios de Hoehn & Yahr modificada entre 1,5 e 3 (doença leve a moderada), cujo sintoma primário incluía alteração da marcha; com idade entre 45 e 75 anos, sem distinção de sexo; que não apresentassem outras doenças neurológicas associadas, alterações musculoesqueléticas e/ou cardiorrespiratórias que impossibilitassem de caminhar na esteira; que não apresentassem comorbidades neuropsiquiátricas, convulsões, clipes metálicos e/ou marca-passo cardíaco, implante para estimulação cerebral profunda, histórico de neurocirurgia e/ou presença de discinesia importante que impedisse o participante de se manter sentado na cadeira; pontuassem no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) no mínimo 24 pontos aqueles com mais de oito anos de estudo, e acima de 20 pontos para analfabetos (FOLSTEIN *et al.*, 1975).

4.4 ATRITO E ADERÊNCIA

Foram considerados atritos as seguintes situações: a) faltas durante os períodos de intervenção; b) surgimento de condições de saúde que impeçam a continuidade no estudo; c) modificações significativas no esquema de tratamento medicamentoso que possam vir a interferir nos resultados.

Para aumentar a adesão dos participantes ao estudo, foram adotadas estratégias específicas de contato telefônico regular para confirmação dos dias e horários das sessões e avaliações marcadas. Houve um esforço coordenado para oferecer horários flexíveis, atendendo às necessidades individuais dos participantes voluntários. Para tal, contou-se com a colaboração de uma equipe composta por estudantes de graduação, pesquisadores da Iniciação Científica e fisioterapeutas graduadas, que participaram ativamente das coletas de dados em todos os turnos ao longo da semana.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Aqueles que contemplaram os critérios de elegibilidade foram convidados a participar de forma voluntária e a assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), contendo as informações detalhadas da pesquisa, escrito em linguagem simples para o fácil entendimento do participante, respeitando os aspectos éticos da pesquisa

envolvendo seres humanos, de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

4.6 LOCAL DO ESTUDO

As avaliações foram realizadas no laboratório NeuroMove localizado no prédio da pós-graduação em Fisioterapia e Educação Física da Universidade Federal da Paraíba. Os protocolos de tratamento das duas fases do estudo foram realizados no consultório IN Brain Neuromodulação e Fisioterapia, no município de João Pessoa, Paraíba.

4.7 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

A sequência aleatória foi gerada por um programa de computador (*randomization.com*) usando blocos permutados aleatoriamente na proporção Sequência AB/Sequência BA 1:1. A sequência gerada foi mantida sob a responsabilidade de um terceiro pesquisador não envolvido diretamente no estudo, assegurando que a ocultação fosse preservada. O pesquisador foi especificamente instruído a não quebrar o cronograma de randomização de maneira alguma. Diferentes pesquisadores realizaram a avaliação clínica e a aplicação do protocolo de estimulação. Os avaliadores do estudo permaneceram cegos quanto à randomização.

4.8 DESENHO DO ESTUDO

AV0 (*baseline*): no primeiro dia do estudo, os participantes incluídos foram submetidos à avaliação das escalas clínicas após a assinatura do TCLE.

FASE 1: para o grupo alocado na Sequência AB, o Tratamento A (60 trens + TE) foi iniciado entre um e três dias após a AV0. Para o grupo alocado na Sequência BA, o Tratamento B (20 trens + TE) foi iniciado entre um e três dias após a AV0.

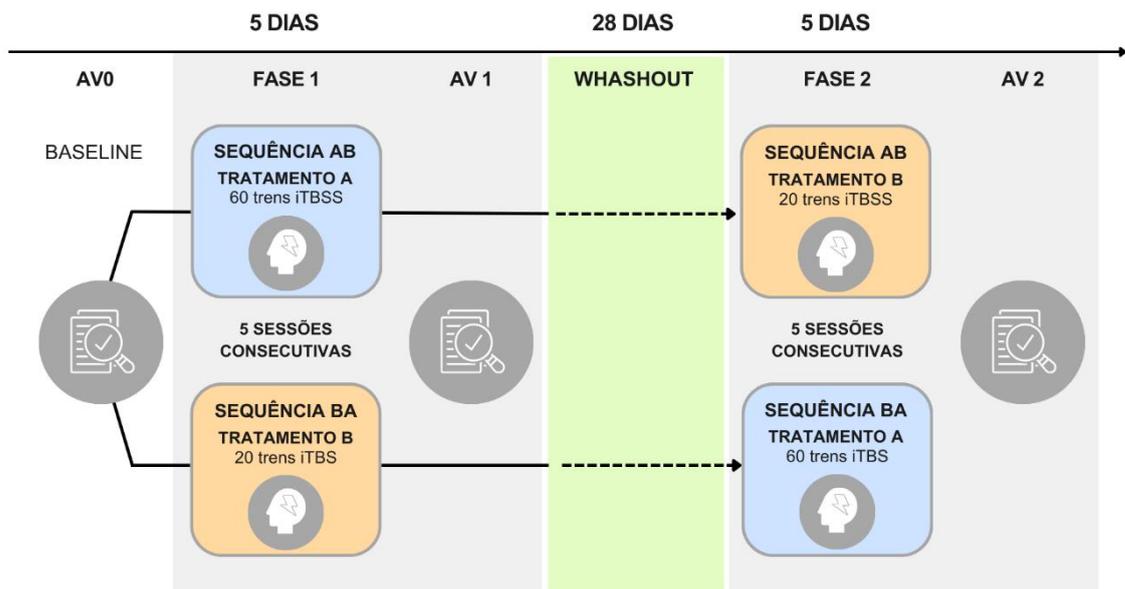
AV1: todos os participantes foram reavaliados por meio das escalas clínicas entre um e três dias após o final da fase 1.

Washout: respeitou-se um período de *washout* sem intervenção por quatro semanas (28 dias) (FAWAZ, *et al.*, 2022).

FASE 2: para o grupo alocado na Sequência AB, o Tratamento B (20 trens + TE) foi iniciado após o período de *washout*. Para o grupo alocado na Sequência BA, o Tratamento A (60 trens + TE) foi iniciado após o período de *washout*.

AV2: todos os participantes foram reavaliados por meio das escalas clínicas, entre um e três dias após o final da fase 2.

Figura 1 – Delineamento do percurso metodológico do estudo



Fonte: da própria autora.

4.9 PROCEDIMENTOS

O Tratamento A consistiu em 5 sessões consecutivas de estimulação transespinal, com um total de 3.600 pulsos por sessão, seguidas de 15 minutos de treinamento em esteira.

No Tratamento B, os participantes também realizaram 5 sessões consecutivas de estimulação transespinal, mas com um total de 1.200 pulsos por sessão. Após a estimulação, realizaram igualmente 15 minutos de treinamento em esteira.

4.9.1 Protocolo de estimulação transespinal

A iTBSS foi aplicada utilizando o dispositivo MagVenture® MagPro® R20 (MagVenture® Brasil, Dinamarca), com a bobina eletromagnética figura de 8 (MCF-B70, MagVenture® Brasil, Dinamarca). A bobina foi posicionada sobre a pele, à 90° e com o cabo

da bobina voltado para a direita, na região torácica (décima vértebra torácica T10), com o participante sentado.

Figura 2 – Estimulador MagVenture R20 e Bobina MagVenture MCF-B70



Fonte: Magventure. Disponível em: <https://vilmed.ru/product/magnitnyy-stimulyator-magpro-r20/>; https://magventure.com/en_eur/products/mcf-b70/

A intensidade da estimulação representou 100% do limiar motor, esse determinado por contrações musculares abdominais visíveis a olho nu e obtidas a partir de estimulação de pulsos únicos, aplicados gradualmente a cada 10 segundos até o surgimento das contrações (REIS MENEZES, *et al.*, 2020).

O protocolo de tratamento A de estimulação iTBSS consistiu em 60 trens de estimulação, com intervalo de 8 segundos entre os trens, cada trem composto por 20 bursts, onde cada burst inclui 3 pulsos a 50 Hz modulados a 5Hz. No total, foram administrados 3.600 pulsos por dia durante o protocolo.

O protocolo de tratamento B de estimulação iTBSS foi composto por 20 trens de estimulação, com intervalo de 8 segundos entre os trens, cada trem composto por 20 bursts, e cada burst composto por 3 pulsos a 50 Hz modulados a 5Hz. No total, foram administrados 1.200 pulsos durante este protocolo.

Os participantes foram aconselhados a não alterar nenhuma terapia de reabilitação ou medicação durante o estudo, garantindo a consistência dos resultados. Para evitar qualquer interferência no desfecho primário do estudo, um controle rigoroso foi estabelecido para monitorar a participação dos sujeitos em outras terapias. Caso os participantes frequentassem outras formas de reabilitação, foram instruídos a não realizarem atividades que pudessem impactar diretamente os parâmetros avaliados no estudo. Além disso, os pesquisadores mantiveram contato regular com os participantes para verificar e garantir o cumprimento dessas recomendações, com a finalidade de minimizar possíveis variações nos resultados devido a intervenções externas.

4.9.2 Protocolo de treinamento em Esteira

Ambos os grupos realizaram o TE imediatamente após a estimulação. Os participantes foram instruídos a caminhar sobre uma esteira ergométrica usando roupas confortáveis e calçados adequados. Para adaptação na esteira, inicialmente a velocidade foi estabelecida em 80% da velocidade confortável obtida a partir do teste de caminhada de 10 metros (m/s) (10MWT), com ajustes progressivos de acordo com a evolução do participante (GANESAN, *et al.* 2015; AHMADI, SIRAGY e NANTEL, 2021). O objetivo era atingir e manter 100% da velocidade obtida no teste até o final da sessão, por todas as sessões.

Durante as sessões de treinamento, foi fornecido feedback verbal para incentivar os participantes a manterem uma postura ereta e adotarem passos largos. Cada sessão teve duração de 15 minutos. Quando necessário, o participante poderia se apoiar nas barras laterais ou frontais da esteira.

O nível de esforço físico foi monitorado no minuto cinco, dez e ao término do tempo programado. A escala de Percepção do Esforço de Borg foi aplicada, e os participantes foram convidados a indicar entre seis (sem esforço) e 20 (esforço extremo) o esforço percebido para se manter caminhando sobre a esteira. Nos casos de relato de percepção de esforço intenso na escala de BORG (15-20), os participantes foram orientados a sentar em cadeira posicionada sobre a esteira (BORG, 1982) e a sessão foi interrompida. Os sinais vitais de cada indivíduo foram registrados diariamente antes e após a sessão.

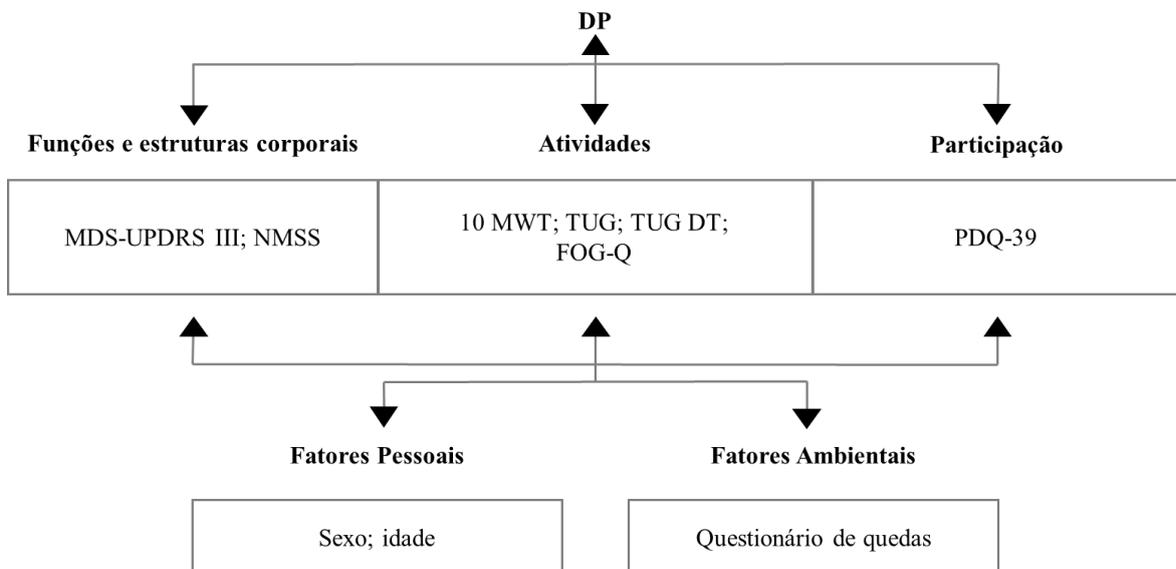
Considerando a possibilidade de ocorrência de episódios de *freezing* durante o TE, foi adotado o uso de um cinto de segurança com ganchos que permitissem a sustentação parcial ao participante quando necessário. Além disso, um pesquisador foi posicionado atrás do participante, sobre a esteira, com a responsabilidade de oferecer suporte imediato em casos de incapacidade temporária de movimento.

4.9.3 Procedimentos de avaliação

Todo os participantes foram submetidos a uma avaliação inicial para coleta de dados demográficos, antropométricos e clínicos para fins de identificação e caracterização (APÊNDICE B). Em seguida, foram avaliados por examinadores devidamente treinados. Durante todos os períodos de avaliação (AV0 - baseline, AV1 - após a fase 1, e AV2 - após a fase 2), foi assegurado que o participante mantivesse o status medicamentoso (on-medicação:

momento em que sua medicação dopaminérgica de uso habitual esteja fazendo efeito). Foram utilizados protocolos agrupados conforme estrutura conceitual da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) nas dimensões de estrutura e função corporal, atividade e participação, conforme demonstrado na **Figura 3**.

Figura 3 – Estrutura conceitual do estudo com base no modelo da Classificação Internacional de Funcionalidade Incapacidade e Saúde



Fonte: da própria autora.

Legenda: UPDRS: escala unificada da doença de Parkinson; MNSS: escala de sintomas não motores; 10MWT: teste de caminhada de 10 metros; TUG: teste *timed up and go*; DT: dupla tarefa; PDQ39: questionário sobre a Doença de Parkinson.

O estadiamento da DP foi definido pela escala de Hoehn e Yahr modificada, com cinco estágios de classificação (RABEY; KORCZYN *et al.*, 1995). Esta escala permite graduar a gravidade da doença e acompanhar sua progressão com cinco estágios, sendo o quinto classificado como o de maior incapacidade. Pacientes classificados no estágio zero não apresentam sinais da doença. Os classificados nos estágios 1,5 a 3 apresentam incapacidade leve a moderada, enquanto os que estão nos estágios 4 e 5 apresentam incapacidade mais grave. Foram incluídos neste estudo participantes com DP em estágios HY entre 1,5 e 3.

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (ANEXO A) foi utilizado como uma ferramenta de rastreio cognitivo amplamente utilizada para investigar o declínio nas funções cognitivas. Este instrumento é composto por questões agrupadas em cinco categorias (orientação temporal e espacial, memória imediata, atenção e cálculo, evocação e linguagem),

com o objetivo de avaliar funções cognitivas específicas (ALMEIDA, 1998; FOLSTEIN, 1975).

A pontuação do MEEM pode variar de 0 a um total máximo de 30 pontos. Pontuações entre 21 e 24 pontos foram interpretadas como sugestivas de declínio cognitivo leve, entre 10 a 20 pontos como moderado, e uma pontuação igual ou inferior a 9 foi considerada grave (FOLSTEIN, 1975). O MEEM nesse estudo será utilizado para fins de critério de elegibilidade. Para fins de critério de elegibilidade no estudo, foram incluídos participantes com mais de 8 anos de estudos que obtivessem uma pontuação igual ou superior a 24 pontos, ou aqueles analfabetos que pontuassem acima de 20 pontos (FOLSTEIN *et al.*, 1975).

4.10 DESFECHOS

4.10.1 *Timed up and go* (TUG) e *Timed up and go* Dupla Tarefa (TUGDT)

O desfecho primário é a mobilidade funcional, cuja medida de mensuração foi o teste *Timed up and Go* (TUG) (ANEXO B). Foram avaliados os efeitos da iTBSS associada ao TE na mobilidade funcional de pessoas com DP no *baseline*, após a fase 1 e após a fase 2.

O TUG é uma medida válida e confiável em identificar mobilidade funcional em pessoas com DP (MORRIS; MORRIS; IANSEK, 2001) e consiste em uma sequência de tarefas que incluem o sentado para de pé, caminhar três metros, girar 180 graus, caminhar de volta para a cadeira e sentar-se. O TUG demonstra excelente confiabilidade inter e intra-examinadores, com coeficientes de correlação intraclassa (ICC) variando de 0,92 a 0,99 em diferentes populações (PODSIADLO; RICHARDSON, 1991).

Como desfecho secundário, o TUG dupla tarefa (TUGDT) também avaliou os efeitos da iTBSS associada ao TE na mobilidade funcional de pessoas com DP no *baseline*, após a fase 1 e após a fase 2. O TUGDT (ANEXO B) adiciona uma tarefa cognitiva ou motora simultânea ao teste. Neste estudo, foi solicitado ao participante que contasse regressivamente de três em três ainda sentado, a partir de um número entre 90 e 100, e ao levantar que continue contando e realize a mesma tarefa do TUG, parando de contar somente após sentar-se novamente na cadeira. O teste também apresenta boa confiabilidade, embora um pouco inferior ao TUG padrão devido à maior complexidade, (ICCs = 0,74 e 0,98) (HOFHEINZ; MIBS, 2016).

Os resultados foram obtidos a partir da média de três execuções do teste, e foi considerado como mudança mínima clinicamente importante (MMCI) para a mobilidade funcional o ponto de corte de 3,5 segundos (HUANG, *et al.*, 2011), discutidos previamente na literatura.

4.10.2 Teste de caminhada de 10 metros (10MWT)

Como desfecho secundário, foram avaliados os efeitos da iTBSS associada ao TE na mudança da velocidade da marcha no *baseline*, após a fase 1 e após a fase 2, por meio do teste de caminhada de 10 metros (ANEXO C). Trata-se de uma ferramenta amplamente usada para avaliar a velocidade da marcha em pessoas com limitação na marcha. A confiabilidade teste-reteste do 10MWT para velocidade de marcha confortável e rápida de pessoas com DP é forte, ICCs de 0,92 e 0,96, respectivamente) (LANG *et al.*, 2016). Este instrumento tem como objetivo avaliar atributos temporais e espaciais da marcha. Para eliminar o componente de aceleração e desaceleração, foi solicitado aos voluntários que caminhassem 14 metros, sendo desconsiderados os 2 metros iniciais e finais (LANG *et al.*, 2016; PETERS *et al.*, 2013). O teste de caminhada de 10 metros é amplamente utilizado para avaliar a velocidade de marcha em pessoas com doença de Parkinson e outras condições neurológicas (MARCELINO, 2018).

Os participantes receberam instruções para velocidade de marcha confortável: “ande conforme sua caminhada confortável e pare quando chegar à marca mais distante”, e para a velocidade de marcha rápida: “ande o mais rápido que puder caminhar com segurança e pare quando chegar à marca distante”. Os resultados foram obtidos a partir da média de três execuções do teste. Os dados foram cronometrados em segundos e registrados para garantir a precisão e a consistência dos resultados.

4.10.3 *Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)*

Para medir os sintomas motores, utilizou-se a seção III da MDS-UPDRS (ANEXO D) no *baseline*, na avaliação após a fase 1 e na avaliação após a fase 2. A escala UPDRS é o instrumento de avaliação clínica mais indicado para caracterizar mais detalhadamente os sintomas motores da doença de Parkinson e para monitorar a progressão desses sintomas e da incapacidade física causada pela doença (GOETZ, *et al.*, 2007). A escala totaliza 50 itens divididos em quatro seções: I. sintomas não motores; II. Influência dos sintomas motores nas

atividades de vida diária (AVD); III. Avaliação motora, e IV. Complicações motoras. Apenas a parte III foi aplicada. Quanto à interpretação da escala, pontuações mais altas na MDS-UPDRS indicaram pior desempenho funcional, refletindo maior gravidade dos sintomas motores e maior impacto nas atividades de vida diária.

A presença de mudança clínica é um indicativo de melhora com o tratamento implementado para pessoas com disfunções neurológicas. No presente estudo, para estimar essa melhora, considerou-se como mudança mínima clinicamente importante (MMCI) para a UPDRS III um ponto de corte de -3,25 pontos conforme descrito previamente na literatura (HORVÁTH, *et al.*, 2015).

4.10.4 *Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)*

A percepção de qualidade de vida em pessoas com DP foi avaliada no baseline, após a fase 1 e após a fase 2, por meio do *Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)* (ANEXO E). O PDQ-39 é um instrumento que avalia a frequência com que os indivíduos com DP enfrentam dificuldades em 8 dimensões distintas: mobilidade funcional (10 itens), atividades da vida diária (6 itens), bem-estar emocional (6 itens), estigma (4 itens), apoio social (3 itens), cognição (4 itens), comunicação (3 itens) e desconforto corporal (3 itens). A pontuação de cada seção varia de 0 (nunca) a 4 (sempre). A pontuação para cada domínio foi obtida somando-se os escores de cada questão, dividida pelo resultado da multiplicação por 4 (que é o escore máximo para cada questão) pelo número total de questões em cada domínio. Este resultado, por sua vez, é multiplicado por 100. O valor para cada domínio varia então em uma escala linear que vai de 0 a 100, em que 0 indica melhor Qualidade de Vida (QV) e 100 uma pior QV (HAGELL; NYGREN, 2007).

4.10.5 Escala de Sintomas Não Motores (NMSS)

Os efeitos do protocolo nos sintomas não motores da DP foram avaliados a partir da Escala de Sintomas Não Motores (NMSS) (ANEXO F), no baseline, na reavaliação após a fase 1 e na reavaliação após a fase 2. A NMSS é composta por 30 itens agrupados em nove domínios: Cardiovascular (2 itens); Sono/fadiga (4 itens); Humor/apatia (6 itens); Problemas de percepção/alucinações (3 itens); Atenção/memória (3 itens); Trato gastrointestinal (3 itens); Função urinária (3 itens); Função sexual (2 Itens); e diversos (4 itens). A pontuação de cada item foi baseada na gravidade (de 0 a 3) e escores de frequência (de 1 a 4). A escala permite

capturar sintomas que são graves, mas relativamente infrequentes (por exemplo, alucinações) e aqueles que podem ser menos graves, mas persistentes (por exemplo, prisão de ventre, fadiga) no último mês. A versão brasileira do NMSS é um instrumento confiável e válido para avaliar os sintomas não motores de pessoas com DP (CAROD-ARTAL; MARTINEZ-MARTIN, 2013).

4.10.6 Escala de Percepção Global de Mudança (PGIC versão portuguesa)

A Escala de Percepção Global de Mudança (PGIC) foi aplicada para avaliar a percepção subjetiva dos participantes sobre as mudanças ocorridas ao longo do tempo. Os participantes foram questionados quanto a percepção de mudança ao término da fase 1 e da fase 2.

A PGIC (ANEXO H) geralmente consiste em uma pergunta em que o participante avalia, em uma escala de pontos, o grau de mudança percebido desde o início do tratamento. As respostas variam de 1 (sem alteração) a 7 (melhora significativa). A escala captura a percepção geral do participante em relação a diferentes aspectos de sua vida, como sintomas, limitações nas atividades diárias, estado emocional e qualidade de vida (DOMINGUES; CRUZ, 2011).

4.10.7 Eventos Adversos

Um questionário adaptado para avaliar os eventos adversos após a neuromodulação foi aplicado com os participantes imediatamente após a aplicação da iTBSS. Esse questionário abordou a percepção de sintomas como incontinência urinária, dor, alteração na força dos membros inferiores, sonolência, tontura, fadiga, ou qualquer outro possível evento adverso. Caso algum evento adverso fosse relatado, o participante era questionado sobre a intensidade do sintoma, utilizando uma escala de 1 a 4 (1- nenhum, 2- leve, 3- moderada, 4- forte). Além do evento adverso, o questionário visou avaliar se o participante acreditava que o efeito estava relacionado à estimulação recebida, utilizando uma escala Likert de 1 (nenhuma relação) a 5 (fortemente relacionado) (BRUNONI, 2012).

Este questionário (APÊNDICE C) foi aplicado de forma sistemática ao final de cada sessão de estimulação, com perguntas realizadas diretamente pelo examinador, garantindo uma avaliação contínua e precisa dos eventos adversos (BRUNONI *et al.*, 2012).

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise de dados desse estudo foi realizada por meio de estatística descritiva e estatística inferencial, e os dados foram processados utilizando os softwares Excel, R e SPSS, conforme descrito a seguir. Inicialmente, os dados foram tabulados e organizados no software Excel, onde foram calculadas as medidas de tendência central, incluindo a média e a mediana, além do desvio padrão para descrever a dispersão dos dados. Essas medidas foram apresentadas para cada tratamento (A e B) e para cada período do estudo (Fase 1 e 2). Os dados relativos aos efeitos adversos foram analisados utilizando estatística descritiva, para avaliar a frequência e a natureza desses efeitos observados durante cada fase do tratamento.

Para a estimativa do efeito, a partir da análise da Mudança Mínima Clinicamente importante (MMCI), a média dos valores da amostra foi calculada a partir da diferença entre o valor obtido após o tratamento e o valor do *baseline* de cada período, calculada para teste mobilidade funcional (TUG e TUGDT) e para as medidas de função motora (UPDRS III), conforme descrito em estudos anteriores (PODSIADLO e RICHARDSON, 1991; HORVÁTH, *et al.*, 2015; HUANG, *et al.*, 2011; FEENEY, *et al.*, 2016).

Para a análise inferencial, foi realizada a ANOVA 2x2x2, adequada para o desenho de estudo crossover, por meio do pacote `be 2x2` da biblioteca `rtf` no software R. A ANOVA foi aplicada para comparar os efeitos do desfecho primário e desfechos secundários de acordo com três fatores: a) Sequência (comparação entre as diferentes ordens em que os tratamentos foram administrados aos participantes, AB e BA); b) Período (comparação entre os diferentes momentos de avaliação, Fase 1 e Fase 2); c) Tratamento (comparação entre os tratamentos A e B). Além disso, verificou-se a presença ou não de efeitos *carryover*, ou seja, se o efeito de um tratamento influenciou o resultado subsequente no período seguinte. A análise dos efeitos *carryover* foi realizada com base nos dados de acordo com a sequência em que os tratamentos foram administrados. Adicionalmente, foi verificada a homogeneidade dos períodos (fases) para garantir que não houvesse variações significativas entre os períodos de avaliação.

Para análise dos dados da escala de percepção global de mudança (PGIC) entre os tratamentos A e B, foi utilizado o teste de Wilcoxon, pelo software Statistical Package for Social Sciences - SPSS Inc, Chicago IL, EUA), versão 21.0. Este teste não paramétrico foi escolhido devido à natureza ordinal dos dados.

A análise dos dados foi conduzida seguindo o princípio de intenção de tratar (ITT), incluindo todos os participantes randomizados.

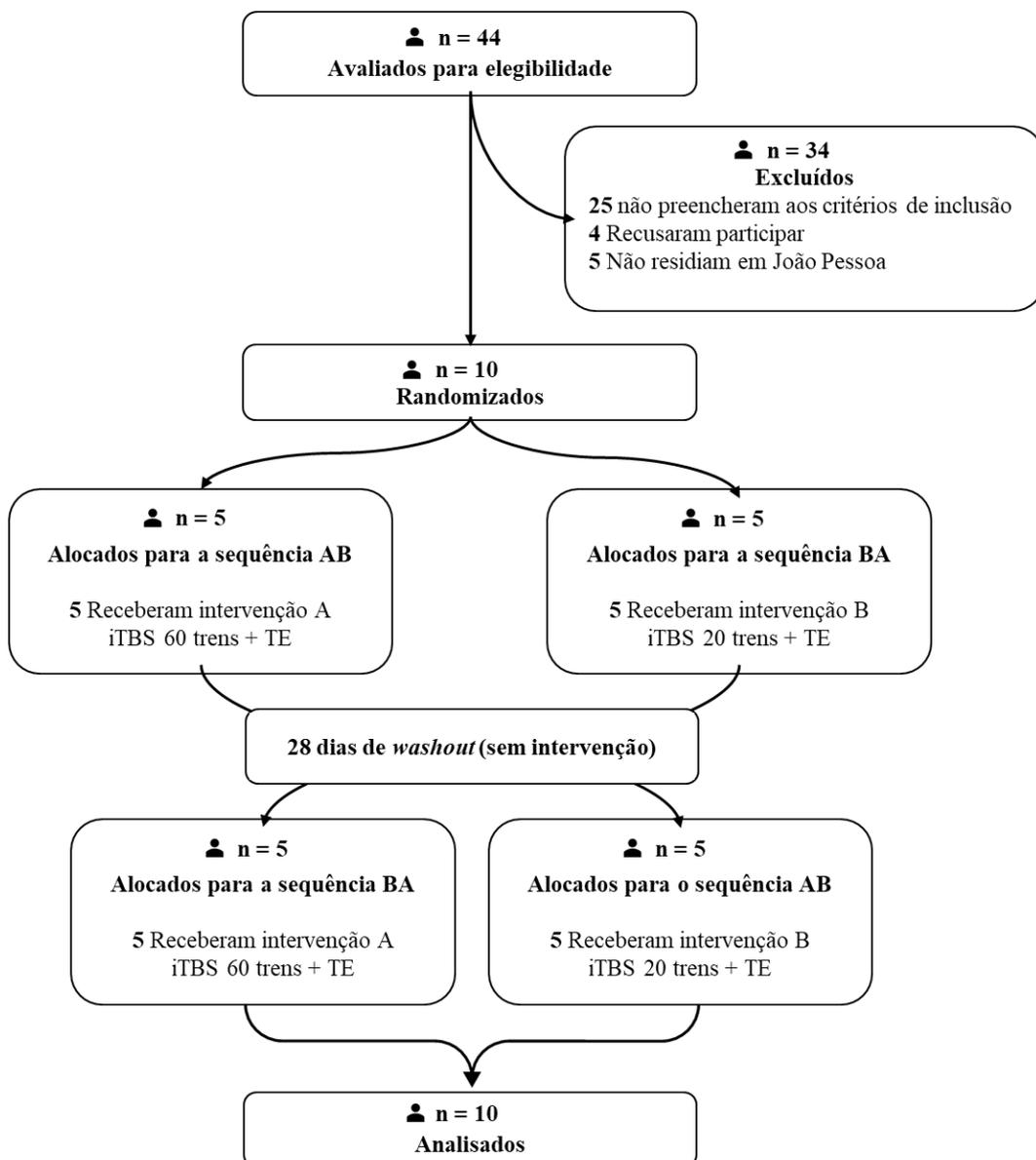
Para cada análise inferencial, o tamanho do efeito foi calculado para medir a magnitude da diferença observada entre os grupos. Ademais, considerou-se um valor de $p \leq 0,05$ como critério de significância estatística para todas as análises.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi inicialmente composta por 44 pessoas, das quais 25 não atenderam aos critérios de inclusão, 5 residiam em cidades próximas e não puderam comparecer, 4 recusaram participar, e 10 foram incluídas e aleatorizadas (**Figura 4**). Neste estudo crossover com 10 participantes, 5 foram alocados para a sequência AB e 5 para a sequência BA.

Figura 4 - Fluxograma de amostra



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Legenda: n: número; iTBSS: estimulação transespinal theta-burst intermitente; TE: treinamento em esteira.

A **Tabela 1** apresenta os dados demográficos e clínicos basais dos participantes incluídos no estudo. A idade variou entre 51 e 73 anos, com média de $64,2 \pm 7,46$ anos, com distribuição equitativa entre os sexos, predominantemente casados (70%), em sua maioria com ensino médico completo (50%).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas basais dos participantes com Doença de Parkinson (n=10)

Variáveis	Média ± dp (%)
Idade (anos)	64,2 ± 7,46
Sexo	
Feminino	5 (50%)
Masculino	5 (50%)
Escolaridade	
EM incompleto	1 (10%)
EM completo	5 (50%)
ES completo	2 (20%)
Pós-graduação	2 (20%)
Estado civil	
Solteiro(a)	2 (20%)
Casado(a)	7 (70%)
Viúvo(a)	1 (10%)
Tempo de diagnóstico (meses)	129,4 ± 110,24
Tipo clínico	
Tremulante	2 (20%)
Acinético-rígido	5 (50%)
Misto	3 (30%)
H&Ymod	2,55 ± 0,6
MEEM	28 ± 2
UDPRS III	24,3 ± 14,55
TUG (s)	11,4 ± 2,47
TUG DT (s)	13,1 ± 2,69
10MWT velocidade confortável (m/s)	1,10 ± 0,14
10MWT velocidade rápida (m/s)	1,41 ± 0,24
PDQ 39	36,3 ± 20,20

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: dp: desvio padrão; EM: ensino médio; ES: ensino superior; H&Y: escala de *Hoehn and Yahr*; MEEM: miniexame do estado mental; UPDRS: escala unificada da doença de Parkinson;

TUG: teste *timed up and go*; DT: dupla tarefa; s: segundos; MINIBEST: miniteste de sistemas de avaliação de equilíbrio; 10MWT: teste de caminhada de 10 metros; m/s: metros por segundo; PDQ 39: questionários sobre a Doença de Parkinson.

Uma análise detalhada das interações entre as intervenções e as fases de tratamento foi conduzida para verificar a presença de qualquer efeito *carryover*. Os resultados do teste ANOVA apontam que não houve diferença significativa entre as sequências de tratamento (valor $p > 0,05$).

5.2 DESFECHOS

Entre grupos, os resultados indicaram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento A e o tratamento B para a maioria dos desfechos analisados. Para o desfecho primário, no TUG, os protocolos apresentaram desempenhos semelhantes ($p = 0,404$; $F = 0,773$).

Nos desfechos secundários, para o TUG DT, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,103$; $F=3,393$). O 10MWT apresentou uma diferença média de $-0,03$ m/s entre os grupos ($p=0,373$; $F=0,37$), sem significância estatística, assim como o escore do PDQ-39 ($p = 0,208$; $F=1,88$) e da escala NMSS ($p = 0,859$; $F=0,03$). A UPDRS III, apresentou uma diferença significativa entre os grupos, com um resultado favorável apenas quando o tratamento A foi aplicado, com uma média inferior a 5,4 pontos ($F=8,261$; $p=0,020$).

A adesão dos participantes ao protocolo foi excelente, com uma taxa de 100% de conclusão e seguimento. Todos os participantes completaram o protocolo conforme estabelecido, o que permitiu a coleta integral dos dados necessários para a análise da resposta às intervenções propostas.

Tabela 2 – Resultados do teste ANOVA 2x2x2 para estudo Crossover

Desfechos	Diferença Média (A-B)	Sequência (AB e BA)			Período (Fases 1 e 2)			Tratamento (A e B)		
		Média	F	P Value	Média	F	P Value	Média	F	P Value
Desfecho Primário										
TUG (s)	-0,306	0,065	0,93	0,36	0,02	4,43	0,07	0,00	0,77	0,40
Desfechos Secundários										
TUG DT (s)	-0,943	0,051	0,44	0,53	<0,001	0,08	0,78	0,02	3,39	0,10
10MWT (m/s)	0,031	0,171	8,31	0,020*	<0,001	0,07	0,81	<0,001	0,37	0,56
UPDRS III	-5,400	0,113	0,08	0,79	0,14	1,70	0,23	0,68	8,26	0,020*
PDQ 39	2,300	0,483	0,50	0,50	0,02	0,25	0,63	0,11	1,88	0,21
NMSS	3,500	1,430	2,13	0,18	0,00	0,02	0,89	0,00	0,03	0,86

Fonte: elaborado pela autora.

Legenda: Tratamento A: 60 trens de iTBSS + TE; Tratamento B: 20 trens de iTBSS + TE; TUG: teste *timed up and go*; DT: dupla tarefa; 10MWT: teste de caminhada de 10 metros; UPDRS: escala unificada da doença de Parkinson; PDQ39: questionários sobre a Doença de Parkinson; MNSS: escala de sintomas não motores.

Tabela 3 – Diferença clínica dos tratamentos A (60 trens) e B (20 trens)

Desfechos	Baseline	Tratamento A (60 trens)		Tratamento B (20 trens)	
	Média ± dp	Média ± dp	Diferença (A-AV0)	Média ± dp	Diferença (B-AV0)
Desfecho Primário					
TUG (s)	11,40 ± 2,47	8,38 ± 1,96	-3,02	8,68 ± 1,65	-2,72
Desfechos Secundários					
TUG DT (s)	13,10 ± 2,69	9,32 ± 2,48	-3,78	10,26 ± 2,96	-2,84
10MWT (m/s)	1,41 ± 0,24	1,53 ± 0,18	0,12	1,50 ± 0,22	0,09
UPDRS III	24,30 ± 14,55	16,60 ± 11,35	-7,7	22,00 ± 15,59	-2,3
PDQ 39	36,30 ± 20,20	25,60 ± 18,81	-10,7	23,30 ± 14,80	-13
NMSS	46,40 ± 27,67	34,00 ± 28,88	-12,4	30,50 ± 21,20	-15,9

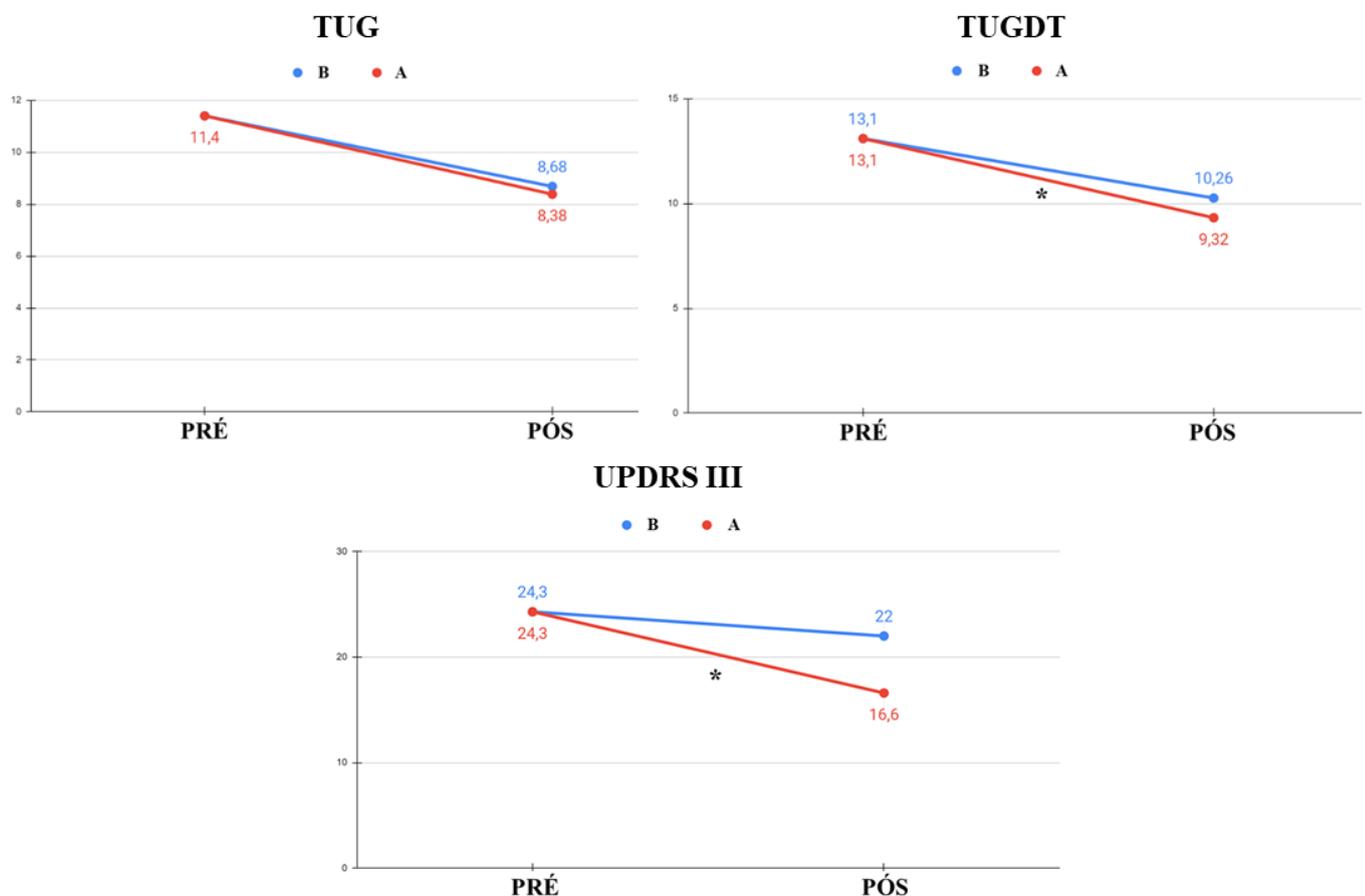
Fonte: elaborado pela autora.

Legenda: Tratamento A: 60 trens de iTBSS; Tratamento B: 20 trens de iTBSS; TUG: teste *timed up and go*; DT: dupla tarefa; 10MWT: teste de caminhada de 10 metros; UPDRS: escala unificada da doença de Parkinson; PDQ39: questionários sobre a Doença de Parkinson; MNSS: escala de sintomas não motores.

Quanto à análise dos resultados clínicos entre os tratamentos, no desfecho primário, a diferença do tempo médio no TUG foi de -3,02 segundos no Tratamento A, e -2,72 segundos no Tratamento B. No teste TUGDT, o tempo no Tratamento A reduziu 3,78 segundos, e no B reduziu -2,84 segundos (tabela 3).

O cálculo da mudança mínima clinicamente importante (MMCI) foram analisados e estão descritas por meio de valores brutos entre antes e depois nos gráficos presentes nas figuras 6 a 8. *

Figura 6 a 8– Gráfico com valores da mudança mínima clinicamente importante (MMCI) do teste *Timed up and go* (TUG), teste *Timed up and go* Dupla Tarefa (TUGDT) e da escala unificada de avaliação da Doença de Parkinson parte III (UPDRS III)



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Tabela 4 – Percepção de melhora dos participantes em cada um dos tratamentos por meio da Escala de Percepção Global de Mudança (PGIS)

Estatística Descritiva	PGIS Tratamento A	PGIS Tratamento B	P Value*
Média ± dp	5,80 ± 1,23	5,30 ± 1,34	0,059
Mediana	6	5,5	

Fonte: elaborado pela autora

Legenda: *Teste de Wilcoxon

Na percepção dos participantes de acordo com a Escala de Percepção Global de Mudança, a análise intergrupo apresentou um valor estatisticamente conhecido como *borderline* ($p = 0,059$), na tabela 4.

Quanto à PGIS, durante o tratamento A, 90% dos participantes relataram um melhor desempenho na marcha. Além disso, 50% dos participantes reportaram a partir da escala “sentir mais segurança ou confiança ao caminhar”. Melhorias em sintomas específicos, como rigidez, redução de saliva, melhora no sono foram relatadas por 1 participante.

No tratamento B, 50% dos participantes relataram melhor desempenho na marcha, e 30% sentiram maior segurança ou confiança ao caminhar. Além disso, 10% dos participantes relataram aumento do apetite e da qualidade de vida.

5.3 SEGURANÇA E EVENTOS ADVERSOS

Durante as sessões, não houve intercorrências ou alterações importantes dos sinais vitais dos participantes. O escore médio da escala BORG foi leve, sendo relatado um esforço severo por apenas um participante. Também não foram relatados ou observados eventos adversos graves.

Tabela 5: Porcentagem dos eventos adversos relatados pelos participantes na Tratamento A e no Tratamento B

Eventos Adversos	Tratamento A (60 trens de iTBSS + TE)	Tratamento B (20 trens de iTBSS + TE)
Incontinência urinária	0%	4%
Dor em MMII	0%	0%
Fraqueza em MMII	0%	2%
Calor em MMII	0%	4%

Dor de cabeça	0%	0%
Sonolência	0%	2%
Fadiga	6%	12%
Tontura	10%	12%
Outros	0%	0%

Fonte: da própria autora.

Legenda: iTBSS: estimulação transespinal theta-burst intermitente; TE: treinamento em esteira

Os dados da Tabela 5 mostram que o Tratamento B apresentou uma maior incidência de eventos adversos, em comparação com o Tratamento A. Em ambas as intervenções, não foram relatados eventos adversos como dor de cabeça e dor em membros inferiores.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo piloto, randomizado, simples-cego, controlado e cruzado, dez pessoas com Doença de Parkinson foram submetidas a dois protocolos de tratamento distintos, utilizando a rTSMS na modalidade iTBS seguida de treinamento em esteira. O tratamento A incluiu a aplicação de 60 trens de estimulação seguidos de TE, e o tratamento B, 20 trens seguidos de TE. Não houve diferença entre os grupos de tratamento para o desfecho primário; e os resultados mostram que tanto a estimulação iTBS de 20 quanto a de 60 trens promovem aumento da mobilidade funcional ao longo das sessões de intervenção. Observou-se que a função motora (desfecho secundário) mostrou diferença entre os grupos de tratamento. A iTBS de 60 trens foi capaz de diminuir os sintomas motores de pessoas com DP, diferentemente da iTBS de 20 trens. No tocante à velocidade de marcha, qualidade de vida e gravidade de sintomas não motores não houve diferença entre os grupos.

Enquanto outros protocolos utilizaram uma quantidade menor de trens de pulsos (REIS-MENEZES, *et al.*, 2020; MENEZES, *et al.*, 2024, nossa abordagem propõe que a intensificação da estimulação pode resultar em benefícios terapêuticos. A tese de que 3.600 pulsos pode ter um maior impacto é sustentada por estudos emergentes que sugerem uma relação dose-resposta na iTBSS, na qual quantidades maiores de pulsos resultam em efeitos mais pronunciados, desde que sejam mantidos dentro de limites seguros e bem tolerados pelos pacientes (WILLIAMS; OKUN, 2013; COLE, *et al.*, 2020).

No contexto da estimulação da medula espinhal (SCS) com theta-burst, Furusawa e *cols* (2020) apontam que aproximadamente 200 pulsos são administrados por segundo, o que resulta em 1.200 pulsos por minuto, por um eletrodo único inserido em nível torácico (T8–9). Nessa série de casos de pessoas com DP, houve diminuição da dor em quase todos os participantes; bem como houve ganhos motores evidentes tanto na UPDRS quanto no TUG, com relato de persistência dos efeitos até 24 semanas. Esse estudo também reporta a ausência de eventos adversos.

Dada a ausência de um limite de segurança claramente estabelecido na literatura para a iTBS na medula espinhal, o uso de 3.600 pulsos proposto neste estudo está alinhado com práticas seguras observadas em estimulações invasivas, visando explorar um maior potencial terapêutico.

A escolha da décima vértebra torácica (T10) como alvo para a estimulação é particularmente relevante. A região T10 é importante para o controle motor dos músculos abdominais e paravertebrais, fundamentais na estabilização do tronco e na coordenação dos movimentos durante a marcha. Esta escolha é respaldada por estudos anteriores sobre a rTSMS na DP e em revisão sistemática sobre estimulação da medula espinhal, que indicaram uma prevalência da região toracolombar como alvo (MITSUI *et al.*, 2022; CHALIF *et al.*, 2024). A abordagem sobre a décima vértebra tem o potencial de oferecer novas perspectivas sobre a reabilitação da marcha a partir de técnicas não invasivas.

O uso do modelo de estudo crossover apresenta a capacidade de controlar variáveis ou possíveis fatores de confusão, uma vez que cada unidade amostral serve como seu próprio controle. Isso reduz a influência de variáveis externas sobre os resultados, proporcionando uma análise mais precisa e robusta dos dados (SPARROW, 2023). Além disso, a estrutura crossover permite uma comparação confiável entre dois tratamentos, uma vez que as comparações são realizadas dentro do mesmo grupo de participantes, eliminando variações interindividuais que poderiam afetar os resultados. O delineamento metodológico do estudo foi rigorosamente conduzido e a análise estatística, incluindo a ANOVA 2x2x2, confirmou que as avaliações e os períodos foram realizados de forma uniforme, com $p > 0,05$, indicando que não houve mudança entre os períodos. Isso reforça a confiabilidade dos dados e a eficácia do modelo crossover na comparação dos efeitos das intervenções propostas.

Optou-se por recrutar pessoas com estadiamento leve a moderado da escala de Hoehn e Yahr modificada ($2,55 \pm 0,6$). Ainda não existem dados na literatura apontando para uma tendência de resposta mais modesta da iTBSS em pessoas com estadiamento moderado, contudo, estudos prévios sugerem que intervenções em estágios iniciais a moderados da doença tendem a ser mais eficazes, uma vez que o declínio motor e cognitivo ainda não compromete completamente a capacidade de adaptação e reabilitação (ZHAO *et al.*, 2010; DORSEY *et al.*, 2018). Portanto, a inclusão de pessoas com esse perfil garante tanto a viabilidade do protocolo experimental quanto a relevância clínica dos achados, permitindo uma melhor avaliação do impacto da intervenção na funcionalidade dos participantes.

A pontuação média na UPDRS III de $24,30 \pm 14,55$ reflete um nível moderado de comprometimento motor, compatível com os achados da escala H&Y mod. A UPDRS III é amplamente utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas motores, e os resultados observados

são consistentes com a literatura, que sugere que pessoas em estágios iniciais a moderados da DP ainda apresentam uma reserva motora significativa que pode ser explorada para otimizar a reabilitação (GOETZ *et al.*, 2008).

A predominância do fenótipo acinético rígido na metade (50%) dos participantes também é uma observação relevante. Estudos indicam que essa forma da DP está associada a uma progressão mais rápida da doença e a maiores dificuldades motoras em comparação ao subtipo tremor-dominante (JANKOVIC *et al.*, 1990), bem como à um maior risco de quedas (FASANO *et al.* 2017).

A análise das interações entre as intervenções e os períodos mostrou que não houve efeito *carryover*, indicando que o primeiro tratamento não influenciou os efeitos do tratamento subsequente, validando a eficácia do período de *washout* de 28 dias para dirimir os efeitos residuais das 5 sessões para essa amostra. A adequação desse período para eliminar efeitos residuais é essencial para garantir a validade interna do estudo cruzado, especialmente em um contexto de intervenções repetidas, como no caso da iTBSS e do treinamento em esteira. Esses achados são consistentes com a literatura, que enfatiza a importância de um *washout* adequado para prevenir a contaminação entre as fases de tratamento (DWAN, *et al* 2019).

6.1 DESFECHOS

No que diz respeito à mobilidade funcional, avaliada pelos testes *Timed up and go* (TUG), não foram observadas diferenças entre os grupos de tratamento. Contudo, é possível notar uma diferença discreta no tempo do TUG do tratamento A, que apresentou uma redução de -3,02 segundos, comparado a uma diminuição de -2,72 segundos no tratamento B.

Corroborando com esses achados, o estudo de Menezes e *cols* (2024), um ensaio clínico paralelo duplo-cego, aplicou a iTBSS na terceira vértebra torácica com o mesmo protocolo utilizado no Tratamento B deste estudo, administrado durante cinco dias consecutivos. Os resultados não mostraram uma mudança no TUG entre os grupos. Contudo, uma diferença notável entre os estudos é a faixa etária dos participantes, que variou de 21 a 80 anos, e todos apresentavam o sintoma de congelamento da marcha (FOG).

Embora a literatura seja ainda emergente, o estudo de Mitsui e colaboradores (2022) oferece uma perspectiva valiosa ao aplicar rTSMS associada à reabilitação em pessoas hospitalizadas com DP. O estudo de Mitsui e *cols* (2022) investigou os efeitos da iTBSS nos

sintomas motores da DP moderada em 100 participantes divididos em dois grupos: um grupo recebeu oito sessões de estimulação, a nível toracolombar (T12/L1) (n=50), enquanto o outro grupo recebeu estimulação sham (n=50), ambos combinados com reabilitação multidisciplinar, durante internação hospitalar de 4 semanas. Os resultados mostraram que a abordagem com iTBSS foi superior à reabilitação isolada no tempo do teste TUG.

As diferenças metodológicas entre os estudos podem explicar essa discrepância na resposta, a exemplo do ambiente de aplicação, terapia adjuvante, frequência e duração de tratamento. Essas diferenças contextuais ressaltam a necessidade de mais estudos para compreender melhor os fatores que influenciam a eficácia da iTBSS e a reabilitação na mobilidade funcional de pessoas com DP.

Em sua variante com dupla tarefa como desfecho secundário, o Tratamento A também apresentou uma redução notável na mobilidade funcional (-3,78 segundos) em relação ao Tratamento B (-2,84 segundos), sugerindo que o primeiro pode ter um impacto ligeiramente superior na capacidade dos participantes de realizar tarefas simultâneas enquanto caminham. Esses resultados podem ser clinicamente relevantes, pois uma diminuição no tempo dos testes de mobilidade funcional em condições de dupla tarefa está frequentemente associada ao aumento da funcionalidade e da capacidade de realizar atividades do dia a dia (CÂNDIDO *et al.*, 2012).

Considerando que uma redução de -3,5 segundos é o mínimo necessário para detectar uma mudança na mobilidade funcional (HUANG, *et al.*, 2011), uma mudança mínima clinicamente importante (MMCI) foi atingida no teste TUGDT, com diferença de -3,78 segundos, apenas quando 3.600 pulsos foram entregues. Quando 1.200 pulsos foram entregues essa diferença foi de -2,84 segundos. Esses achados são consistentes com a literatura, que destaca o TUGDT, na versão cognitiva, como uma ferramenta mais sensível que o TUG simples para identificar o risco de quedas em indivíduos com DP (VANCE, *et al.*, 2015).

Além disso, é válido destacar que, apesar da ausência de mudança entre os tratamentos, a percepção dos participantes parece ser mais favorável ao tratamento A. Esses achados clínicos, ainda que sutis, podem ter implicações práticas no manejo da Doença de Parkinson, especialmente em relação à escolha de estratégias de reabilitação para a marcha e a estabilidade postural.

Diante desse cenário, dois fatores podem ter contribuído para a ausência de uma mudança entre os grupos. Primeiramente, por se tratar de um estudo piloto, o tamanho da amostra pode ter limitado o poder estatístico do estudo, dificultando a detecção de diferenças. Em segundo lugar, os participantes estavam próximos ao limite inferior da pontuação de corte para não caidores no baseline (11,4 segundos no TUG), o que sugere um possível efeito teto. Esse efeito ocorre quando os participantes já estão em um nível moderado de funcionalidade, tornando mais difícil observar uma mudança após a intervenção. Como 11 segundos é um ponto de corte para discriminar entre aqueles com maior risco de quedas (NOCERA *et al.*, 2013), pequenas reduções de tempo após a intervenção podem não ter sido suficientes para demonstrar uma mudança substancial. Portanto, a ausência de significância estatística não necessariamente refuta a eficácia do protocolo, mas sim aponta para as limitações metodológicas que podem ter influenciado os resultados.

Além da mobilidade funcional, foi investigado o impacto dos protocolos sobre a velocidade da marcha, a gravidade dos sintomas motores, a percepção da qualidade de vida e os efeitos nos sintomas não motores.

O teste de caminhada de 10 metros é amplamente utilizado para avaliar a velocidade de marcha em pessoas com DP e outras condições neurológicas. Estudos mostram que a velocidade de marcha é um indicador chave da funcionalidade motora e está frequentemente associada à capacidade de realizar atividades diárias de forma independente (HOLLMAN *et al.*, 2011). No entanto, a falta de diferenças entre os grupos, apesar de uma evolução na velocidade de marcha ao longo do tempo, pode sugerir que ambos os tratamentos possuem efeitos similares nessa variável, são igualmente eficazes no aumento da velocidade de marcha, como evidenciado em outros estudos que também não encontraram diferenças entre as intervenções em pessoas com DP (MULLER *et al.* 2019).

A escala UPDRS III, amplamente utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas motores da DP, foi o único desfecho que mostrou uma mudança entre os tratamentos. O Tratamento A resultou em uma redução média maior que o Tratamento B na pontuação total. Este resultado indica um aumento nas funções motoras com o protocolo mais intensivo, associada a mudanças perceptíveis na qualidade de vida e funcionalidade diária dos pacientes (RODRIGUES *et al.*, 2020).

Esses achados corroboram com o estudo de Mitsui *et al.* (2022), que também

observaram mudanças nos sintomas motores pela UPDRS III com um protocolo de estimulação repetitiva associada à reabilitação. No entanto, diferem de estudos como o de Menezes *et al.* (2024), na qual a estimulação de 1200 pulsos não apresentou impacto nos sintomas motores, sugerindo que a intensidade e a frequência do tratamento podem determinar a eficácia do protocolo.

Em relação à qualidade de vida e aos sintomas não motores, não foram encontradas diferenças entre os tratamentos ($p = 0,603$ e $p = 0,772$, respectivamente). Embora ambos os tratamentos tenham proporcionado mudanças nesses aspectos, a ausência de significância estatística sugere que os efeitos observados foram semelhantes. Os resultados clínicos indicam que o Tratamento B proporcionou uma redução mais acentuada nos escores do PDQ-39 e NMSS (-13 pontos e -15,9 pontos) em comparação ao Tratamento A (-10,7 pontos e -12,4 pontos, respectivamente). Essa tendência pode sugerir que o Tratamento B tem um impacto ligeiramente maior nesses domínios, apesar de a diferença não alcançar significância estatística.

Na literatura, é comum observar que intervenções que não apresentam significância estatística podem, ainda assim, oferecer benefícios clínicos importantes para os pacientes. Estudos demonstram que reduções de 4,72 pontos na PDQ-39 são clinicamente relevantes, pois refletem uma percepção de mudança na qualidade de vida (HORVÁTH *et al.*, 2017). Além disso, os sintomas não motores, medidos pelo NMSS, são altamente variáveis e podem ser influenciados por fatores individuais e pela progressão da DP, tornando a detecção de diferenças estatísticas mais desafiadora (CHAUDHURI *et al.*, 2007).

A percepção dos participantes sobre as mudanças observadas ao longo dos tratamentos A e B, conforme medido pela Escala de Percepção Global de Mudança (PGIS), indicou algumas diferenças notáveis. Embora a mudança seja considerada como *borderline* (GREENLAND *et al.*, 2016), é importante destacar que essa diferença é relevante ao considerar a experiência subjetiva dos participantes em relação aos tratamentos. Além disso, a percepção dos pacientes é um dado crucial para interpretar os resultados, conforme reforçado por estudos de revisão (GUYATT; FEENY; PATRICK, 1993), que discutem a importância da experiência subjetiva na avaliação dos desfechos clínicos.

Após o tratamento A, 90% dos participantes relataram “caminhar melhor”. Isso sugere que o tratamento teve um impacto positivo em aspectos funcionais críticos da mobilidade, que são fundamentais para a qualidade de vida de pessoas com DP. Além disso, 50% dos

participantes mencionaram um aumento na confiança ao caminhar, o que pode refletir um ganho na segurança durante atividades diárias. Sintomas específicos como rigidez e redução de saliva também foram relatados por 1 participante, respectivamente, mostrando que o tratamento A pode ter efeitos positivos em sintomas motores e não motores da DP.

Por outro lado, após o tratamento B, apenas 50% da amostra relatou “caminhar melhor” e 30% relataram maior segurança ao caminhar. Ganhos em outros aspectos, como apetite e qualidade de vida, foram relatadas por 10% dos participantes, indicando que, apesar de ser menos eficaz em alguns aspectos em comparação ao tratamento A, o tratamento B ainda proporcionou ganhos perceptíveis na saúde e bem-estar geral dos participantes.

Esses resultados sublinham a importância de considerar a percepção dos próprios participantes ao avaliar a eficácia dos tratamentos, especialmente em condições complexas como a DP, onde os sintomas variam amplamente em função do tempo de doença, subtipo clínico e severidade.

6.2 EVENTOS ADVERSOS

Durante a aplicação das intervenções, não foram observados eventos adversos graves, o que é um aspecto importante a ser considerado, especialmente ao avaliar a segurança de protocolos de estimulação como a iTBSS. Estudos anteriores também destacam a segurança dessas técnicas, mostrando que eventos adversos graves são raros (ROSSI *et al.*, 2021; LAPA, 2023).

Os eventos adversos mais frequentes incluíram tontura e fadiga, com prevalência maior no tratamento B. A tontura, relatada por 10% e 12% vezes nos tratamentos A e B, respectivamente, foi um sintoma presente antes da estimulação, e persistente após a esteira, o que indica que não está diretamente relacionado à iTBSS, e se categorizou como autolimitada. Esse dado é relevante, pois ajuda a diferenciar entre sintomas pré-existentes e possíveis eventos adversos induzidos pelo tratamento. A fadiga, outro sintoma relatado com maior frequência no Tratamento B (12%), também foi descrita como leve e não comprometeu a continuidade do estudo.

A ausência de eventos adversos como dor de cabeça, dor em membros inferiores e incontinência urinária em ambos os grupos reforça a segurança do protocolo. Portanto, o perfil de segurança observado neste estudo sugere que a iTBSS, mesmo quando aplicada de forma

intensiva (3600 pulsos) pode ser uma técnica segura para pessoas com Doença de Parkinson, com eventos adversos predominantemente leves e transitórios.

6.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas ao interpretar os resultados. Como é característico de estudos piloto, o objetivo principal não é fornecer dados definitivos sobre a segurança e eficácia da intervenção, mas sim explorar metodologias. Portanto, os resultados obtidos são preliminares e devem ser interpretados com cautela, pois requerem validação em estudos maiores e mais abrangentes.

A dificuldade em controlar todas as variáveis externas é uma limitação inerente a este tipo de estudo, o que pode introduzir vieses e afetar a confiabilidade dos resultados. Fatores como a motivação dos participantes ou o apoio da família não foram monitorados o que pode ter influenciado os resultados sem serem adequadamente contabilizados.

Adicionalmente, não foram avaliadas as possíveis diferenças entre os estágios da Doença de Parkinson devido ao tamanho reduzido da amostra. A falta de estratificação entre os diferentes estágios da doença pode limitar a generalização dos resultados, já que os efeitos da intervenção podem variar de acordo com a progressão da condição.

Mesmo com essas limitações, os resultados obtidos têm valor significativo na exploração de novas metodologias e na introdução de procedimentos que podem ser refinados e avaliados em estudos futuros de maior escala.

6.4 PERSPECTIVAS FUTURAS

Como planos futuros para o desenvolvimento deste estudo piloto, propõe-se a ampliação da amostra para permitir uma maior representatividade dos resultados, aumentando a capacidade de generalização para pessoas com Doença de Parkinson. Pretende-se também incluir grupos homogêneos, organizados por estágios da doença, com o intuito de investigar potenciais diferenças na resposta ao tratamento entre os diferentes subgrupos. Além disso, planeja-se a implementação de um acompanhamento de longo prazo para avaliar a durabilidade dos efeitos das intervenções, proporcionando uma visão mais abrangente sobre a sustentabilidade dos benefícios clínicos observados.

Por fim, explorar variações no protocolo de estimulação theta-burst intermitente,

incluindo ajustes na frequência e intensidade das sessões, poderá contribuir para identificar abordagens mais eficazes e personalizadas, adequadas a diferentes perfis de pessoas com Doença de Parkinson.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que ambos os protocolos de iTBSS, com 60 trens e 20 trens, associados ao treinamento em esteira, são benéficos para aumento da mobilidade funcional na DP. Observou-se um benefício superior no protocolo que utilizou 60 trens, com uma diminuição da gravidade dos sintomas motores da DP, sugerindo que um protocolo de estimulação de 3600 pulsos distribuídos em 60 trens pode ampliar os efeitos terapêuticos.

Os participantes relataram uma melhora significativa na percepção de sua saúde, indicando um impacto positivo na qualidade de vida. Esses achados reforçam a importância de explorar intervenções mais intensivas no tratamento da doença. Novos estudos são necessários para validar esses resultados e aprofundar a compreensão dos efeitos da estimulação theta-burst intermitente na mobilidade funcional, visando avanços na reabilitação neurológica e na qualidade de vida dessa população.

8 PRODUTOS E ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO PERÍODO

Durante o período do mestrado, foram desenvolvidas diversas atividades e produtos acadêmicos que refletem a relevância social e a inovação tecnológica das pesquisas conduzidas. O conhecimento sobre neuromodulação, neuroplasticidade e metodologias de ensino aplicadas à docência em saúde foram alcançados com êxito. A presença constante nas reuniões científicas do laboratório possibilitou o desenvolvimento de discussões e novos trabalhos.

Foi realizado estágio de docência na disciplina de Fisioterapia nas Disfunções do Sistema Nervoso, o que ampliou significativamente as experiências práticas e didáticas da mestranda. Esse estágio envolveu não apenas a preparação e condução de aulas práticas, mas também a supervisão de estudantes e a aplicação de metodologias de ensino, contribuindo para a formação integral de futuros fisioterapeutas.

Concomitantemente, a mestranda realizou treinamentos no laboratório para uniformizar a aplicação de testes e protocolos em andamento com as discentes voluntárias, alinhando-as às mais recentes evidências científicas disponíveis na literatura.

A participação em eventos e congressos científicos é incentivada durante o mestrado acadêmico, proporcionando oportunidades para apresentação de trabalhos, discussões científicas e desenvolvimento de novas colaborações. Desse modo, foi possível participar de eventos relevantes: Fórum de discentes da Associação Brasileira de Pós-graduação em Fisioterapia (ABRAPG-Ft), Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional (COBRAFIN), Congresso Internacional de Envelhecimento Humano (CIEH), Fórum Nacional da ABRAPG-Ft. Esses eventos científicos contaram com apresentações de banner, apresentação oral e presença como ouvinte. Além disso, como a UFPB foi a sede do Fórum Nacional da ABRAPG-Ft, atividades na Comissão Organizadora e na Comissão de Divulgação do fórum foram desenvolvidas, destacando o envolvimento ativo da mestranda. A partir desses eventos, foram publicados 12 trabalhos nos Anais dos congressos, sendo 10 resumos e 2 resumos expandidos. Vale ressaltar a publicação do resumo "Treinamento de marcha e neuromodulação na função executiva e motora na Doença de Parkinson: um estudo piloto controlado randomizado" no periódico *Brazilian Journal of Physical Therapy*.

A participação em coletas de projetos de pesquisa vinculados ao laboratório teve ênfase na neuromodulação, com quatro coletas realizadas ao longo do mestrado. É válido destacar a

participação no estudo sobre a “Eficácia do *priming* com Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva no tratamento adjuvante do Transtorno Obsessivo Compulsivo”, desenvolvido por mestranda do Programa de Pós-graduação em Neurociência Cognitiva e Comportamento. O envolvimento nessa pesquisa não só aprimorou a prática da estimulação magnética, como também contribuiu de maneira substancial para o desenvolvimento profissional e pessoal.

É necessário destacar também o estudo multicêntrico em colaboração com a Universidade de São Paulo sob a coordenação central do Dr. Rubens Cury, o qual possibilitou novas oportunidades à mestranda. Por meio desse estudo, foi realizada uma visita de caráter técnico científico e social à Universidade de São Paulo (USP) para alinhamento de parâmetros de avaliação e intervenção com neuromodulação transespinal; visita técnica à Clínica Reabilitar, referência internacional na neuroreabilitação e neuromodulação, coordenada pela professora doutora Carolina Souza; além de visitas técnicas a centros de referência, como a Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD) e ao Hospital das clínicas Rede de Reabilitação Lucy Montoro Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IMREA HC FMUSP), todas na cidade de São Paulo.

8.1 Apresentação de trabalho em forma de e-poster eletrônico e publicação de resumo expandido: Anais do I Fórum Discente da ABRAPG-Ft - *Brazilian Journal of Physical Therapy*



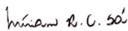
8.2 Apresentação de trabalho em forma de poster e publicação de resumo em Anais do VII Congresso Brasileiro de Fisioterapia Neurofuncional

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho **RELAÇÃO ENTRE FUNÇÃO EXECUTIVA E MOBILIDADE FUNCIONAL EM PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON** foi apresentado por **MARIA LUÍSA ANDRADE GOMES** na forma de **Apresentação Poster**, de autoria de **MARIA LUÍSA ANDRADE GOMES, MARIA CLARA SILVA DE MELO; BÁRBARAH CAROLYNE MOREIRA RODRIGUES ANTAS; AMANDA DO NASCIMENTO OLIVEIRA CARNEIRO; VITÓRIA FERREIRA CALADO; ROGÉRIO JOSÉ DE SOUZA; ALESSANDRA CATTANEO ESTRADA MELANDA; SUHAILA MAHMOUD SMAIL; ADRIANA CARLA COSTA RIBEIRO CLEMENTI** no **VII CONGRESSO BRASILEIRO DE FISIOTERAPIA NEUROFUNCIONAL**, realizado no período de 06 a 09 de setembro de 2023, no Centro de Eventos, em Fortaleza - CE.

Fortaleza, 09 de setembro de 2023.


Renata Jucá
 Presidente do VII COBRAFIN


Mirian Calheiros
 Diretora Presidente ABRAFIN


Cibelle Formiga
 Presidente Comissão Científica
 VII COBRAFIN


Luanda Collange Grecco
 Diretora Científica ABRAFIN



8.3 Apresentação de trabalho em forma de poster e publicação de resumo em Anais do X congresso Internacional de Envelhecimento Humano



CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho intitulado: RASTREAMENTO DE PROBLEMAS COM DUPLA TAREFA EM IDOSOS COM DOENÇA DE PARKINSON do(s) autor(es): MARIA LUÍSA ANDRADE GOMES, MARIA CLARA SILVA DE MELO, AMANDA DO NASCIMENTO OLIVEIRA CARNEIRO, LETÍCIA LORENA MELO DE BRITO FREIRE, ADRIANA COSTA RIBEIRO CLEMENTINO, foi apresentado na modalidade Comunicação Oral (CO) no X CONGRESSO INTERNACIONAL DE ENVELHECIMENTO HUMANO, evento realizado presencialmente com transmissão online no Centro de Convenções de João Pessoa - João Pessoa - PB, no período de 08 a 10 de outubro de 2023.

Autenticar Certificado
Identificador: [3697bb20ae5fce99c36cdb6641234adf](https://doi.org/10.3697bb20ae5fce99c36cdb6641234adf)



Aponte a câmera do celular para visualizar o link de autenticação.

8.4 Participação da comissão organizadora do XVIII Fórum Nacional de Pesquisa e Pós-graduação em fisioterapia, e apresentação de trabalho em forma de poster e publicação de resumo em Anais do evento



9 ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA JOURNAL OF CLINICAL NEUROSCIENCE

Trans-Spinal Theta-Burst Magnetic stimulation combined with treadmill training for people with Parkinson's Disease: an innovative protocol for a clinical trial

Maria Luísa Andrade Gomes^{a*}, Maria Clara Silva de Melo^a (claramelo.maria@gmail.com), Mayane Laís Veloso Férrer^a (mayane_ferrer@hotmail.com), Adriana Costa-Ribeiro^a (aribeiro2406@gmail.com)

^aNeuroMove Laboratory, Department of Physiotherapy, Federal University of Paraíba, Campus I Cidade Universitária, João Pessoa, Brazil

*Correspondence: Maria Luisa Andrade Gomes mlag@academico.ufpb.br

ABSTRACT

People with Parkinson's Disease face significant challenges in gait and balance, which negatively impact their quality of life. Strategies such as repetitive trans-spinal magnetic stimulation combined with treadmill training may enhance motor performance in these individuals. However, it remains unclear whether the parameters of this approach provide superior benefits compared to motor training alone, or how individual variables influence the therapeutic response. Therefore, the proposed randomized clinical trial will investigate the influence of repetitive trans-spinal magnetic stimulation on the effects of treadmill training, analyzing individual differences in response. Individuals with PD at stages 1.5 to 3 on the modified Hoehn & Yahr scale, aged between 45 and 75 years, will be included. Participants will be randomly assigned to an experimental group, which will receive 3,600 pulses of rTSMS followed by treadmill training, or a control group, which will receive sham stimulation followed by treadmill training. Blinded examiners will assess the patients before and after five intervention sessions, with a follow-up after 30 days. All participants will be screened before being evaluated for primary and secondary outcomes. The primary outcome will be functional mobility, measured by the Timed Up and Go test. Secondary outcomes include gait speed, motor function, activities of daily living, balance, and postural stability. This study will assess the effectiveness of a combined rTSMS and treadmill training intervention protocol in individuals with PD, highlighting clinical factors and individual variability.

Clinical trial registration: www.ensaiosclinicos.gov.br, RBR-5r6pm9x.

Keywords: Parkinson's Disease, Neurological Rehabilitation, Spinal Cord Stimulation, gait, study protocol

1. INTRODUCTION

Repetitive trans-spinal magnetic stimulation (rTSMS) is an innovative, non-invasive technique with significant therapeutic potential, particularly in neurological conditions [1-3]. rTSMS modulates spinal cord neuronal activity through magnetic pulses, directly influencing the motor and sensory circuits involved in gait and postural stability [1]. This mechanism is based on long-term potentiation (LTP), which enhances synaptic transmission and promotes lasting neuroplastic changes [4]. These changes are crucial in the context of Parkinson's Disease (PD), where gait disturbances combined with postural instability significantly contribute to an increased risk of falls. Falls, in turn, are a key factor in the loss of autonomy and reduction in quality of life for people with PD [5].

The progressive nature of PD leads to the degeneration not only of the nigrostriatal dopaminergic system but also of other non-dopaminergic neural circuits [6]. This multifactorial neurodegeneration explains the limited response of axial symptoms to dopaminergic therapies, which, while the gold standard for managing motor symptoms is less effective in addressing gait and postural disturbances. Therefore, there is a pressing need to explore therapeutic interventions beyond dopaminergic treatments, offering alternative and complementary approaches.

Preclinical studies in animal models support the use of rTSMS as a promising tool for improving motor function [1,7]. However, clinical trials in humans have thus far shown inconclusive results [8,9]. Variability in stimulation protocols—including coil orientation, number of pulses, stimulation frequency, site of application, and number of sessions—along with differences in outcome measures, patient functional status, and disease severity, are factors contributing to these inconsistent findings [4].

This clinical trial aims to advance the field of translational research, bringing molecular-level knowledge into practice. While previous studies have employed protocols using a total of 1,200 pulses per session [8,9], we hypothesize that increasing the stimulation intensity may yield greater therapeutic benefits. The hypothesis that 3,600 pulses per session could have a significant impact is supported by studies suggesting a dose-response relationship in rTSMS, where larger pulse quantities are associated with more pronounced effects, provided they are applied safely and well-tolerated by patients [10,11].

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Study Design

This is a randomized, double-blind, controlled clinical trial, developed in accordance with the Standard Protocol Items Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) guidelines [12], as illustrated in Figure 1. The local Research Ethics Committee (64863422.0.1001.5188) approved the project. The trial was registered on the Brazilian Clinical Trials Registry platform (REBEC) (RBR-5r6pm9x).

TIMEPOINT	STUDY PERIOD				
	Enrolment	Allocation	Post-allocation		
	0	0	Baseline (T0)	5 days (T2)	4 week-follow-up (T3)
ENROLMENT:					
Eligibility screen	X				
Informed consent	X				
Allocation		X			
INTERVENTIONS:					
<i>rTSMS + TE</i>			←————→		
<i>rTSMS sham + TE</i>			←————→		
ASSESSMENTS:					
<i>Primary outcome</i> Functional Mobility			X	X	X
<i>Secondary outcome</i> Functional Mobility					
Postural Balance			X	X	X
Gait speed			X	X	X

Fig 1. Design of the study. Legends: PD, Parkinson's disease, CG, Control Group, EG, Experimental Group rTSMS, trans-spinal magnetic stimulation; TE, treadmill training.

The treatment program for individuals with PD will involve five consecutive sessions of either real or sham intervention. Study participants will undergo assessments

at three different time points: 1-3 days before the first intervention session, considered the baseline measurement (T0); 1-3 days after the last session, representing the immediate post-intervention measurement (T1); and 30 days after the final intervention session, considered a follow-up measurement (T2). Figure 2 illustrates the study design.

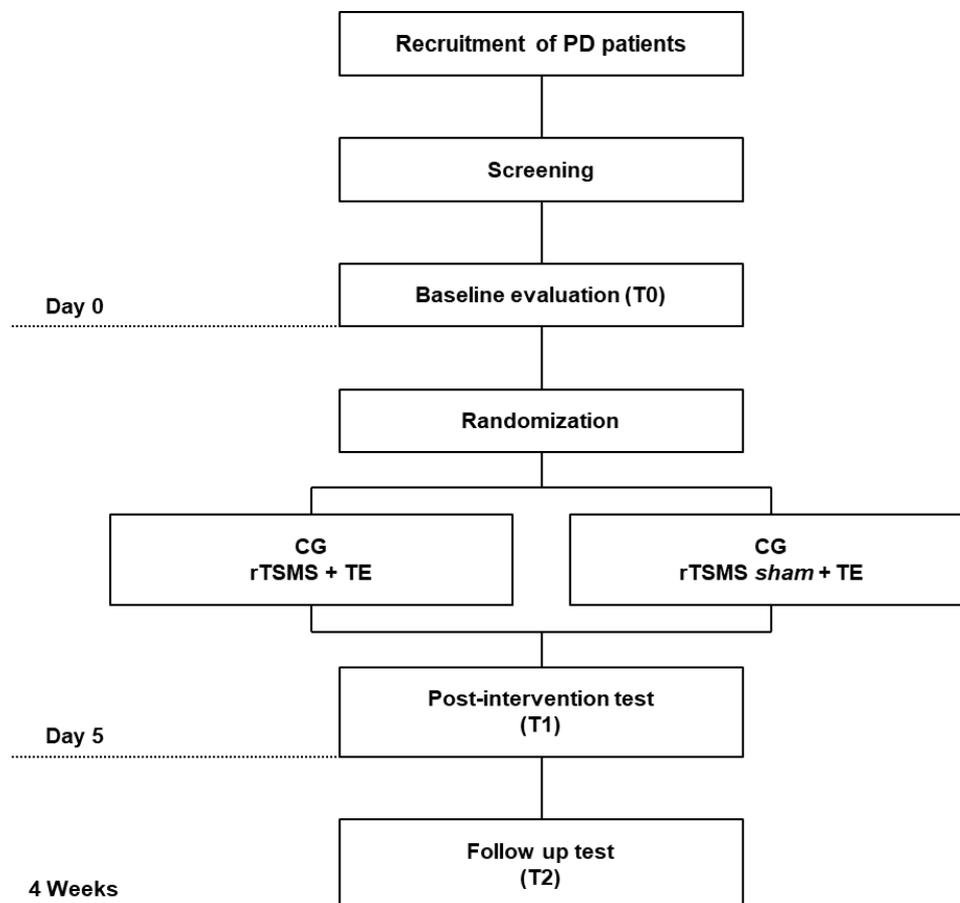


Fig 2. Study design. Legends: PD, Parkinson's disease, CG, Control Group, EG, Experimental Group, rTSMS, repetitive trans-spinal magnetic stimulation, TE, treadmill training.

2.2 Participants

Individuals with a clinical diagnosis of idiopathic PD made by a specialist neurologist, according to the Parkinson's Disease Society Brain Bank (PDSBB) criteria, will be included. The diagnosis will be confirmed by evidence of levodopa responsiveness at disease onset, as well as a history of progressive hypokinesia and asymmetric symptom onset. Participants will be in stages 1.5 to 3 (mild to moderate disease) of the modified Hoehn & Yahr scale, with gait impairment as the primary symptom (score of 1 or higher on subitem 2.12 of the MSD-UPDRS scale). Eligible participants will be between 45 and 75 years old, of any sex, and must not have other

associated neurological conditions, or musculoskeletal and/or cardiorespiratory disorders that would prevent walking on a treadmill. They must also be free from neuropsychiatric comorbidities, seizures, metallic clips, and/or cardiac pacemakers, deep brain stimulation implants, a history of neurosurgery, and/or significant dyskinesia that prevents sitting in a chair. A Mini-Mental State Examination (MMSE) score of at least twenty-four points for those with more than eight years of education, and above 20 points for illiterate participants, will be required [13].

2.3 Recruitment

Participants will be recruited through active searches, spontaneous demand, advertisements in popular media, and referrals from hospitals, teaching clinics, movement disorder reference centers, neurology, and physiotherapy outpatient clinics. Only those who fully meet the inclusion criteria will be contacted to join the study sample. All participants will be thoroughly informed about the study's objectives, risks, and benefits. Those who agree to participate will be required to sign the informed consent form (ICF).

2.4 Randomization and Allocation Concealment

Participants will be randomly assigned to two intervention groups using an online generator (www.randomization.com). Randomization will be conducted in a 1:1 ratio, allocating individuals to the following groups: control group (CG), receiving 3,600 pulses of rTSMS combined with treadmill training, and the experimental group (EG), receiving sham rTSMS stimulation with the same complementary training.

The randomization sequence will be generated independently and remotely by a blinded investigator who will not be involved in other aspects of the study. Allocation concealment will be maintained until group assignment, with randomization stratified based on a key variable: the presence or absence of freezing of gait (FOG). The concealed allocation process will be implemented using opaque, sealed, and sequentially numbered envelopes. Outcome assessors, investigators, and participants will remain blinded to the procedures.

2.5 Attrition and Adherence

Attrition will be defined as any occurrence that prevents full completion of the study,

including missing one or more intervention sessions, the emergence of health conditions that make study continuation impossible, significant changes in medication regimen that could interfere with results or absence from post-intervention and follow-up assessments.

To maximize adherence to the protocol, specific strategies will be implemented, such as regular phone contact to confirm the dates and times of intervention sessions and assessments. This ongoing follow-up aims to anticipate and address potential barriers to participation, offering scheduling flexibility to accommodate individual participant needs. The research team will be committed to promptly preventing and resolving any issues that could compromise the continuity of interventions.

2.6 Screening

Before any primary and secondary outcome assessments, all participants will undergo a structured questionnaire, which will include demographic data collection, disease duration, and disease staging according to the modified Hoehn and Yahr Scale [14]. Additionally, medication dosages in use and the levodopa equivalent daily dose (LEDD) will be recorded, essential for understanding the participants' medication status. Emotional symptoms such as depression and anxiety will be measured using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). To characterize the sample, the Mini-Mental State Examination (MMSE) will be applied [15].

Quality of life aspects will be assessed using the PDQ-39, and the non-motor symptoms of Parkinson's disease (NMSS) will be evaluated. Freezing of gait will be assessed using the Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q) [16]. The classification of disease type - akinetetic-rigid, tremor-dominant, or mixed—will also be defined, providing a detailed view of the motor profile of each participant. To characterize gait and postural stability, the study will utilize the gait, freezing, and postural stability items from Part III of the Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) [17]. These assessments will be repeated after five sessions and during the 30-day follow-up.

The safety of rTSMS application will be systematically evaluated at the end of each session, using an adapted questionnaire on perceived sensations, potential discomfort, or adverse events [18]. All assessments will be conducted by physicians and

physiotherapists experienced in managing PD and applying specific scales for cognitive and motor evaluation in people with PD.

2.7 Outcomes

The primary outcome will be functional mobility, measured using the Timed Up and Go test [19], a widely validated and reliable tool for identifying mobility in individuals with Parkinson's disease [20]. This test involves a sequence of simple motor tasks: standing up from a chair, walking three meters, turning 180 degrees, returning to the starting point, and sitting down.

For secondary outcomes, the following instruments will be used: (1) 10-Meter Walk Test (10MWT) to assess gait speed, calculating the average time it takes the patient to walk 10 meters over three trials [21]; (2) Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Parts II and III, the gold standard for evaluating motor function and activities of daily living in individuals with Parkinson's [17]; (3) MiniBESTest, to assess the participants' postural stability by measuring aspects of both static and dynamic balance [22]; (4) Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q), to capture the subjective perception of the severity and impact of freezing on gait performance [16]; (5) Falls Efficacy Scale - International (FES-I), to assess the impact of fear of falling on daily life [24]; (6) Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) to assess the perception of quality of life across eight dimensions [25]. All the instruments used to evaluate the primary and secondary outcomes are detailed in Table 1.

Table 1
Primary and secondary outcome measures.

Outcome measures		T0	T1	T2
Primary outcome measure				
Functional mobility	Timed Up and Go Test (TUG)	X	X	X
Secondary outcome measure				
Gait speed	Ten Meter Walk test (10MWT)	X	X	X
Motor function	MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale(MDS-UPDRS III	X	X	X
Daily activity	MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale(MDS-UPDRS II	X	X	X
Postural Balance	MiniBESTest	X	X	X
Perception of freezing	Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q)	X	X	X

Fear of falls	Falls Efficacy Scale - International (FES-I)	X	X	X
Life quality	Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)	X	X	X

2.8 Safety and Adverse Events

The safety of participants will be rigorously monitored throughout the clinical trial. To track adverse events, an adapted questionnaire will be administered to investigate sensations experienced during the stimulation sessions, such as urinary incontinence, pain, changes in lower limb strength, drowsiness, dizziness, fatigue, or any other potential events. If an adverse event is reported, the participant will be asked to rate the symptom intensity using a scale from 1 to 4 (1 - none, 2 - mild, 3 - moderate, 4 - severe), and to evaluate the relationship between the symptom and the stimulation received using a Likert scale from 1 (no relationship) to 5 (strongly related) [18]. In the event of a significant adverse event, such as injury or severe discomfort, therapy will be immediately discontinued, and specialized medical assistance will be provided at no cost to the participant. All adverse events will be documented in detail, including severity, symptom duration, and the potential associated cause.

2.9 Intervention

2.9.1 rTSMS

Participants will undergo five consecutive days of intervention sessions. Each session will include sixty trains of theta-burst stimulation, totaling 3,600 pulses per day. The trans-spinal stimulation will be delivered using a MagVenture® MagPro® R20 device (MagVenture® Brazil, Denmark), with a figure-8 electromagnetic coil (MCF-B70, MagVenture® Brazil, Denmark). The coil will be positioned on the skin at 90° with the coil cable pointing to the right, targeting the thoracic region (tenth thoracic vertebra, T10), with the participant seated. Stimulation intensity will represent 100% of the motor threshold, determined by visible abdominal muscle contractions observed with single-pulse stimulation, applied gradually every 10 seconds until contractions occur [8].

The selection of the thoracic T10 region for rTSMS application is based on previous scientific evidence highlighting the efficacy of this area in modulating spinal motor circuits in patients with Parkinson's disease [26,27]. This approach targeting the tenth

vertebra has the potential to offer new perspectives on gait rehabilitation using non-invasive techniques.

In the sham group, the coil will be positioned identically over the thoracic T10 region. However, the coil will not be connected to the stimulation device. To simulate the characteristic sound of stimulation, a second active coil will be placed behind the participant, outside their field of vision, inducing the perception that stimulation is being delivered.

Participants will be advised not to alter any rehabilitation therapy or medication during the study.

2.9.2 Rehabilitation Program

After the application of either real or sham trans-spinal stimulation, participants will undergo a rehabilitation program consisting of 15 minutes of treadmill training. The training intensity will initially be set to 80% of the comfortable walking speed determined by the 10-Meter Walk Test (10MWT). This value will be progressively adjusted based on the participant's individual progress, aiming to reach and maintain 100% of the speed achieved in the test by the end of the session [28,29].

The physical effort level will be monitored using the Borg Rating of Perceived Exertion scale [30]. In the event of reports of intense effort, participants will be instructed to sit on a chair positioned on the treadmill, and the session will be paused. Vital signs of each individual will be recorded daily.

Considering the potential for freezing episodes, a safety belt with hooks will be used to provide partial support to participants when necessary.

2.10 Sample Size Calculation

The sample size will be estimated based on the results obtained from the first five participants collected in the study. The primary outcome of the study, the clinical change in the mean Timed Up and Go test (TUG) score, will be used as the basis for the calculation. The calculation will be performed with a statistical power of 90% and a significance level of 0.05. Based on the initial data, the sample size estimate will include

a 20% dropout rate.

2.11 Statistical Analysis

The groups will be compared using Student's t-test or the Mann-Whitney test for continuous variables, depending on the normality distribution, which will be assessed by the Shapiro-Wilk test. For categorical variables, the chi-square test will be employed. The primary outcome will be examined using repeated measures ANOVA with one dependent variable and two independent variables: one within-group factor (time, with 3 levels: T0, T1, and T2) and one between-group factor (group with two levels: control group (CG) and experimental group (EG)) using Sidak post hoc tests. Analysis of covariance (ANCOVA) will be applied to identify significant differences between groups, using T0 scores as covariates. Linear regression will be used to identify predictors of response, examining the minimal clinically important difference (MCID) as the dependent variable. Data will be analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, version 27.0. The level of significance will be set at 5% ($P < 0.05$), and data analysis will follow the intention-to-treat (ITT) principle.

3. DISCUSSION

Gait disturbances and postural instability in Parkinson's Disease (PD) present significant therapeutic challenges, as they substantially contribute to an increased risk of falls and associated injuries [32]. These complications negatively affect the patients' functional mobility and their quality of life [5].

This study aims to evaluate the effectiveness of intermittent theta-burst trans-spinal stimulation combined with treadmill training on functional mobility and postural stability in persons with PD. Additionally, we aim to analyze the influence of clinical factors and inter-individual variability on therapeutic effects. Response predictors can help identify personalized treatment strategies and optimize clinical outcomes, offering a more targeted and effective approach to managing gait disturbances and postural instability in PD.

3.1 Treadmill Training in Parkinson's Disease

Treadmill training (TT) is widely recognized for enhancing the effects of gait and balance training compared to overground training [32]. Moreover, TT promotes neural plasticity

changes and activates central pattern generators (CPGs), neural networks responsible for generating and coordinating rhythmic automatic movements, such as walking. The repetitive and controlled movement of the treadmill helps to reestablish a more rhythmic and regular gait pattern, promoting greater stability and reducing step length variability [33].

3.2 Trans-spinal Neuromodulation in Parkinson's Disease

The neuroanatomy of gait involves neural substrates at all levels of the nervous system [34]. The movement pattern of the step is generated through the activity of interneural networks in the spine, which are influenced by inputs from ascending sensory fibers carrying proprioceptive and tactile information and from descending pathways in the cortex and brainstem.

Trans-spinal neuromodulation, namely intermittent theta-stimulation (iTBS), has emerged as an innovative intervention with the potential to promote the neuroplasticity essential for functional recovery. This approach uses rapid, high-frequency pulses (50 Hz) repeated at a lower frequency of 5 Hz [35,36]. It is considered that rTMS directly activates the dorsal ascending pathways that project to the thalamic nuclei, cerebral cortex, and brainstem nuclei. This activation can, in turn, stimulate the descending motor pathways and interrupt the abnormal oscillatory activity in the cortical-basal ganglia circuits in PD. Although the safety of rTMS has been confirmed [8,9,26], and studies show promising results, the literature has not yet fully established the neurophysiological mechanisms or safety limits for its application in the spinal cord [37].

The axial motor dysfunctions that arise with the progression of PD pose significant challenges to patients' mobility and postural stability. These disorders often lead to a substantial increase in the risk of falls, which reduces mobility and functional independence. This, in turn, has a negative impact on the social and psychological well-being of patients and their families [38]. The socio-economic impact is also significant, affecting not only individuals and families, but also healthcare systems, given the costs of treating PD, including medication, physiotherapy, long-term care and, in some cases, hospitalizations [38,39].

Despite the limited number of rTMS studies focusing on functional mobility and postural

stability in PD, with only a few sessions and a small number of participants, the results are promising. They suggest that trans-spinal stimulation may offer additional benefits in terms of safety and cost compared to invasive interventions [11,40].

Previous studies suggest that higher doses of stimulation may be associated with better clinical results, as described in the proposed protocol. The need for a higher dose of pulses is consistent with invasive theta-burst spinal cord stimulation in PD, where approximately two hundred pulses of stimulation are administered per second (with bursts of 40 Hz and five peaks at 500 Hz per burst), resulting in 1200 pulses per minute [40]. Although no safety limit has been established in the literature for the application of rTMS, the 3,600 pulses proposed in this study are within the safety parameters compared to invasive stimulation.

A series of tests will be used to assess the effects of rTMS on mobility and postural stability. Functional mobility, measured using the Timed Up and Go (TUG) test, requires performing basic motor tasks such as getting up from a chair, walking a short distance, turning around, and sitting down again. This test has proven to be a sensitive marker of functional capacity and the risk of falling in PD patients [19]. Gait speed, which is related to walking ability and gait efficiency, will be assessed using the 10-metre walk test (10MWT), which calculates the time taken to cover ten meters. Balance, which is crucial for postural stability and preventing falls, will be assessed using the MiniBESTest, which measures static and dynamic balance. Each of these tests provides valuable information on different dimensions of motor and postural function, helping to characterize and monitor the motor alterations associated with PD.

Thus, the TUG test is essential for measuring functional mobility and establishing the motor profile of the study participants. Other tests, such as the 10MWT and the MiniBESTest, will allow for a more comprehensive understanding of gait speed and postural stability, helping to discuss the effects of the intervention protocol on locomotion and the patients' quality of life. The combination of these tests will allow a detailed assessment of the motor and functional changes resulting from the intervention, offering a complete view of its therapeutic impact.

Previous studies have investigated the effectiveness of stimulation at different spinal cord levels, such as T3 and T5, but the application at the T10 level is an innovation proposed

in this study to optimize therapeutic effects. Although the effects of rTMS are promising, it remains unclear which individuals respond best to this form of non-invasive neuromodulation. Moreover, the interaction between rTMS and other therapeutic modalities is still under investigation. The combination of these approaches may enhance rehabilitation outcomes, but a detailed understanding of how these interventions complement each other and which patients benefit the most remains a crucial objective for future research.

This study stands out as pioneering by investigating the impact of a higher number of theta-burst pulses on the spinal cord in the context of motor rehabilitation in individuals with Parkinson's Disease. Our hypothesis is that the group undergoing the intensive protocol of 3,600 pulses will show significant improvements in functional mobility and postural stability. Additionally, the research will contribute to a better understanding of the underlying neural mechanisms and help identify predictors of response to the intervention, promoting advancements in rehabilitation and clinical practice for Parkinson's Disease.

Data Availability

The authors have no personal or institutional interest about the authorship and/or publication of this manuscript.

Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no known competing commercial interests or personal relationships that could appear to influence the work reported in this article.

[1] Chalfouh, C *et al.* The regenerative effect of trans-spinal magnetic stimulation after spinal cord injury: Mechanisms and pathways underlying the effect. **Neurotherapeutics**, v. 17, n. 4, p. 2069-2088, 2020.

[2] Chan, A *et al.* Surgical management of camptocormia in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. **Journal of neurosurgery** vol. 131,2 368-375. 14 Sep. 2018, doi:10.3171/2018.4.JNS173032

[3] Veldema, J; Gharabaghi, A. Non-invasive brain stimulation for improving gait, balance, and lower limbs motor function in stroke. **Journal of neuroengineering and rehabilitation** vol. 19,1 84. 3 Aug. 2022, doi:10.1186/s12984-022-01062-y

[4] Lefaucheur, J *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). **Clinical neurophysiology**, v. 131, n. 2, p. 474-528, 2020.

- [5] Cabreira, V; Massano, J. Doença de Parkinson: Revisão clínica e atualização. **Acta Med Porto**, v. 10, pág. 661-670, 2019.
- [6] Surmeier, DJ; Obeso, JA; Halliday, GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 2, p. 101–113, 20 fev. 2017.
- [7] Robac, A *et al.* Repetitive trans spinal magnetic stimulation improves functional recovery and tissue repair in contusive and penetrating spinal cord injury models in rats. **Biomedicines**, v. 9, n. 12, p. 1827, 2021.
- [8] Reis Menezes, J *et al.* Transcutaneous magnetic spinal cord stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 81, p. 306–309, 1 nov. 2020.
- [9] Menezes, JR. *et al.* Trans-Spinal Theta Burst Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease and Gait Disorders. **Mov Disord**, Epub ahead of print, 13 Mar. 2024. doi: 10.1002/mds.29776. PMID: 38477413.
- [10] Williams, NR; Okun, MS. Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. **The Journal of clinical investigation**, v. 123, n. 11, p. 4546-4556, 2013.
- [11] Cole, E *et al.* Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. **The American Journal of Psychiatry** vol. 177,8 (2020): 716-726.
doi:10.1176/appi.ajp.2019.19070720
- [12] Moher, D; Chan, AW. SPIRIT (standard protocol items: recommendations for interventional trials). Guidelines for Reporting Health Research: a user's manual, p. 56-67, 2014.
- [13] Folstein, M *et al.* "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.
- [14] Rabey, JM; Korczyn, AD. The Hoehn and Yahr rating scale for Parkinson's disease. In: **Instrumental methods and scoring in extrapyramidal disorders**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p. 7-17, 1995
- [15] Folstein, M. *et al.* "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.
- [16] Baggio, JAO. *et al.* Validity of the Brazilian version of the freezing of gait questionnaire. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 8, p. 599–603, 2012.
- [17] Goetz, C. *et al.* Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan. **Movement disorders**, v. 22, n. 1, p. 41-47, 2007.
- [18] Brunoni, A. *et al.* Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain Stimul.**, v. 5(3), p. 175-195, Julho 2012.
- [19] Podsiadlo, D; Richardson, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **Journal of the American geriatrics Society**, v. 39, n. 2, p. 142-148, 1991.
- [20] Morris, S; Morris, ME.; Ianssek, R. Reliability of measurements obtained with the Timed "Up & Go" test in people with Parkinson disease. **Physical therapy**, v. 81, n. 2, p. 810–8, 1 fev. 2001.
- [21] Lang, J. *et al.* Test-retest reliability and minimal detectable change for the 10-meter walk test in older adults with Parkinson's disease. **Journal of Geriatric Physical Therapy**, v. 39, n. 4, p. 165–170, 2016.
- [22] Franchignoni, F, *et al.* Using psychometric techniques to improve the balance evaluation systems test: the mini-bestest. **J. Rehabil. Med.** 42, 323–331. 2010. doi: 10.2340/16501977-0537
- [23] Soke, F. *et al.* Reliability and validity of the timed 360° turn test in people with Parkinson's disease.

European Geriatric Medicine, v. 11, n. 3, p. 417–426, 1 jun. 2020.

[24] Yardley, L. et al. Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). *Age and Ageing*, v. 34, n. 6, p. 614–619, 2005.

[25] Hagell, P; Nygren, C. The 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: implications for evidence-based medicine. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 78, n. 11, p. 1191-1198, 2007.

[26] Mitsui, T. *et al.* Efficacy of Repetitive Trans-spinal Magnetic Stimulation for Patients with Parkinson's Disease: A Randomised Controlled Trial. **Neurotherapeutics**, v. 19, n. 4, p. 1273-1282, jul. 2022.

[27] Chalif, JI *et al.* Epidural Spinal Cord Stimulation for Spinal Cord Injury in Humans: A Systematic Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 4, p. 1090, 2024.

[28] Ganesan, M. *et al.* Partial body weight-supported treadmill training in patients with Parkinson disease: impact on gait and clinical manifestation. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 96, n. 9, p. 1557-1565, 2015.

[29] Ahmadi, S; Siragy, T; Nantel, J. Regularity of kinematic data between single and dual-task treadmill walking in people with Parkinson's disease. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, v. 18, p. 1-14, 2021.

[30] Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc.** 14(5):377-81, 1982.

[31] Mirelman, A. *et al.* Gait impairments in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 7, p. 697-708, 2019.

[32] Robinson, AG; Dennett, AM; Snowden, DA. Treadmill training may be an effective form of task-specific training for improving mobility in people with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **Physiotherapy**, v. 105, n. 2, p. 174-186, 2019.

[33] Dutta, S. *et al.* Programmable coupled oscillators for synchronized locomotion. **Nature communications**, v. 10, n. 1, p. 3299, 2019.

[34] Takakusaki, K. Neurophysiology of gait: From the spinal cord to the frontal lobe. **Movement Disorders**, v. 28, n. 11, p. 1483–1491, 15 set. 2013.

[35] Mishra, B. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in psychiatry. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 14, n. 4, p. 245-251, 2011.

[36] Oberman, L. *et al.* Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 28, n. 1, p. 67-74, 2011.

[37] Viudes-Sarrion, N. *et al.* Static magnetic stimulation in the central nervous system: a systematic review. **Neurological Sciences**, v. 42, p. 1733-1749, 2021.

[38] De Andrade, A.V. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com doença de Parkinson em Bragança Paulista. **Ensaio USF**, v. 1, n. 1, p. 34-45, 2017.

[39] Da Silva, S. *et al.* Estudos de custo da Doença de Parkinson no Brasil: uma lacuna científica evidente. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e214101522457-e214101522457, 2021.

[40] Furusawa, Y. *et al.* Burst spinal cord stimulation for pain and motor function in Parkinson's disease: a case series. **Clinical Parkinsonism & Related Disorders**, v. 3, p. 100043, 2020.

REFERÊNCIAS

ABBAS, M.; XU, Z.; TAN, L. Epidemiology of Parkinson's disease—East versus West. **Movement disorders clinical practice**, v. 5, n. 1, p. 14-28, 2018.

AHMADI, S.; SIRAGY, T.; NANTEL, J. Regularity of kinematic data between single and dual-task treadmill walking in people with Parkinson's disease. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, v. 18, p. 1-14, 2021.

ALBIN, R.; GROTEWOLD, N. What is the Parkinson Pandemic? **Movement Disorders**, v. 38, n. 12, p. 2141-2144, 2023.

ALMEIDA, O. Mini exame dos estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 56, p. 605-612, 1998.

ARII, Y., *et al.* Immediate effect of spinal magnetic stimulation on camptocormia in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 85, n. 11, p. 1221-1226, 2014.

ARMSTRONG, M. OKUN, S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. **Jama**, v. 323, n. 6, p. 548-560, 2020.

BAGGIO, J. *et al.* Validity of the Brazilian version of the freezing of gait questionnaire. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 70, n. 8, p. 599–603, 2012.

BARBER, T. *et al.* Neuroimaging in pre-motor Parkinson's disease. **NeuroImage: Clinical**, v. 15, p. 215-227, 2017.

BATISTA, I. S.; PERES, R. S.; TRABAQUINI, P. S. Qualidade de vida dos familiares e dos indivíduos com Doença de Parkinson: uma revisão de literatura. **Revista da Saúde da AJES**, v. 6, n. 12, 2020.

BINICÁ, K.; ALMANÇA, R.; DE OLIVEIRA, A. Fisiopatologia da Doença de Parkinson. **Revista Esfera**. Itaperuna, RJ. Volume 01, p. 1-13, 2023.

BISHNOI, A. *et al.* Effect of treadmill training interventions on spatiotemporal gait parameters in older adults with neurological disorders: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 5, p. 2824, 2022.

BHIDAYASIRI, R. *et al.* The rise of Parkinson's disease is a global challenge, but efforts to tackle this must begin at a national level: a protocol for national digital screening and “eat, move, sleep” lifestyle interventions to prevent or slow the rise of non-communicable diseases in Thailand. **Frontiers in Neurology**, v. 15, p. 1386608, 2024.

BORG, G. Psychophysical bases of perceived exertion. **Med Sci Sports Exerc**.14(5):377-81, 1982.

BOUCHER, P. O. *et al.* Sham-derived effects and the minimal reliability of theta burst stimulation. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 21170, 2021.

- BRAAK, H. *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 24, n. 2, p. 197–211, mar. 2003.
- BRUNONI, A. *et al.* Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. **Brain Stimul.**, v. 5(3), p. 175-195, Julho 2012.
- BRUNONI, A.; VANDERHASSELT, M. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. **Brain and cognition**, v. 86, p. 1-9, 2014.
- CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson: Revisão clínica e atualização. **Acta Med Porto**, v. 10, pág. 661-670, 2019.
- CÂNDIDO, D. P. *et al.* Análise dos Efeitos da Dupla Tarefa na Marcha de Pacientes com Doença de Parkinson:: Relato de Três Casos. **Revista Neurociências**, v. 20, n. 2, p. 240-245, 2012.
- CAROD-ARTAL, F.; MARTINEZ-MARTIN, P. Independent validation of the Non motor Symptoms Scale for Parkinson's disease in Brazilian patients. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 19, n. 1, p. 115– 119, jan. 2013.
- CARRA, R. *et al.* Controversies and clinical applications of non-invasive transspinal magnetic stimulation: a critical review and exploratory trial in hereditary spastic paraplegia. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 16, p. 4748, 2022.
- CHALFOUH, C. *et al.* The regenerative effect of trans-spinal magnetic stimulation after spinal cord injury: Mechanisms and pathways underlying the effect. **Neurotherapeutics**, v. 17, n. 4, p. 2069-2088, 2020.
- CHALIF, J. I. *et al.* Epidural Spinal Cord Stimulation for Spinal Cord Injury in Humans: A Systematic Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 4, p. 1090, 2024.
- CHAN, A. *et al.* Surgical management of camptocormia in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. **Journal of neurosurgery** vol. 131,2 368-375. 14 Sep. 2018, doi:10.3171/2018.4.JNS173032
- CHEN, Y. *et al.* Predictive models for the incidence of Parkinson's disease: Systematic review and critical appraisal. **Reviews in the Neurosciences**, v. 34, n. 1, p. 63-74, 2023.
- CREABY, M.; COLE, M. Gait characteristics and falls in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Parkinsonism & related disorders**, v. 57, p. 1-8, 2018.
- COLE, E. *et al.* Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. **The American Journal of Psychiatry** vol. 177,8 (2020): 716-726. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19070720
- DA SILVA, S. *et al.* Estudos de custo da Doença de Parkinson no Brasil: uma lacuna científica evidente. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e214101522457-e214101522457, 2021.
- DE ANDRADE, E. *et al.* Spinal cord stimulation for Parkinson's disease: a systematic review.

Neurosurgical review, v. 39, p. 27-35, 2016.

DE ANDRADE, A.V. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com doença de Parkinson em Bragança Paulista. **Ensaio USF**, v. 1, n. 1, p. 34-45, 2017.

DE FREITAS, T. B.; LEITE, P. H. W.; DONÁ, F. The effects of dual task gait and balance training in Parkinson's disease: A systematic review. **Physiotherapy theory and practice**, 2018.

DEL DIN, S. *et al.* Analysis of Free-Living Gait in Older Adults with and Without Parkinson's Disease and with and Without a History of Falls: Identifying Generic and Disease-Specific Characteristics. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 74, n. 4, p. 500–506, 14 mar. 2019.

DEL FELICE, A. *et al.* Personalized transcranial alternating current stimulation (tACS) and physical therapy to treat motor and cognitive symptoms in Parkinson's disease: a randomized cross-over trial. **NeuroImage: Clinical**, v. 22, p. 101768, 2019.

DELIAGINA, T. G.; GRILLNER, S.; ORLOVSKI, G. N. Neuronal Control of Locomotion: From Molluscs to Man. 1999.

DERRYBERRY, D. Attention and voluntary self-control. **Self and identity**, v. 1, n. 2, p. 105-111, 2002.

DI LAZZARO, V. *et al.* The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. **The Journal of physiology**, v. 586, n. 16, p. 3871-3879, 2008.

DOMINGUES, L.; CRUZ, E. B. Adaptação cultural e contributo para a validação da escala patient global impression of change. **Ifisionline**, 2011.

DORSEY, E.; BLOEM, Bastiaan R. Parkinson's Disease Is Predominantly an Environmental Disease. **Journal of Parkinson's Disease**, n. Preprint, p. 1-15, 2024.

DUTTA, S. *et al.* Programmable coupled oscillators for synchronized locomotion. **Nature communications**, v. 10, n. 1, p. 3299, 2019.

DWAN K, L. T; ALTMAN D. G.; ELBOURNE D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials *BMJ* 2019; 366 :l4378 doi:10.1136/bmj.l4378

EDWARDS, M. J.; TALELLI, P.; ROTHWELL, J. C. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 9, p. 827–840, set. 2008.

ERNST, M. *et al.* Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2024.

FASANO, Alfonso et al. Falls in Parkinson's disease: a complex and evolving picture. **Movement disorders**, v. 32, n. 11, p. 1524-1536, 2017.

FAWAZ, S. I. *et al.* Role of Cervical Spinal Magnetic Stimulation in Improving Posture and

Functional Ambulation of Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. **Rehabilitation Research and Practice**, v. 2022, n. 1, p. 6009104, 2022.

FLOEL, A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. **Neuroimage**, v. 85, p. 934-947, 2014.

FOLSTEIN, M. *et al.* "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.

FURUSAWA, Y. *et al.* Burst spinal cord stimulation for pain and motor function in Parkinson's disease: a case series. **Clinical Parkinsonism & Related Disorders**, v. 3, p. 100043, 2020.

GALNA, B. *et al.* Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: impact of medication and phenotype. **Movement Disorders**, v. 30, n. 3, p. 359-367, 2015.

GANESAN, M. *et al.* Partial body weight-supported treadmill training in patients with Parkinson disease: impact on gait and clinical manifestation. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 96, n. 9, p. 1557-1565, 2015.

GASPAR, R. **Respostas motoras durante a marcha com suspensão parcial de peso na esteira em indivíduos com lesão medular completa e incompleta.** 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

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

GOETZ, C. *et al.* Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan. **Movement disorders**, v. 22, n. 1, p. 41-47, 2007.

GOMES, G.; GALVÃO, S.; DOS SANTOS, J. Sintomas pré-motores, não motores e motores da doença de Parkinson: um novo estado da arte clínica. **Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação**, v. 4, n. 3, p. 22-26, 2023.

GOMES NETO, M. *et al.* Effects of water-based exercise on functioning and quality of life in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Clinical rehabilitation**, v. 34, n. 12, p. 1425-1435, 2020.

GREENLAND, S. *et al.* Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. **European journal of epidemiology**, v. 31, n. 4, p. 337-350, 2016.

GUYATT, G. H.; FEENY, D. H.; PATRICK, D. L. Measuring health-related quality of life. **Annals of internal medicine**, v. 118, n. 8, p. 622-629, 1993.

HAGELL, P; NYGREN, C. The 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: implications for evidence based medicine. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 78, n. 11, p. 1191-1198, 2007.

HE, T. *et al.* Dose–response relationship of levodopa with dyskinesia in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Heliyon**, 2024.

HOFHEINZ, M.; MIBS M. The Prognostic Validity of the Timed Up and Go Test With a Dual Task for Predicting the Risk of Falls in the Elderly. **Gerontology & geriatric medicine** vol. 2 2333721416637798. 16 Mar. 2016, doi:10.1177/2333721416637798

HOLLMAN, John H.; MCDADE, Eric M.; PETERSEN, Ronald C. Normative spatiotemporal gait parameters in older adults. **Gait & posture**, v. 34, n. 1, p. 111-118, 2011.

HORVÁTH, K. *et al.* Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. **Parkinsonism & related disorders**, v. 21, n. 12, p. 1421-1426, 2015.

HORVÁTH, K. *et al.* Changes in quality of life in Parkinson's disease: how large must they be to be relevant?. **Neuroepidemiology**, v. 48, n. 1-2, p. 1-8, 2017.

HUANG, Y. *et al.* Theta burst stimulation of the human motor cortex. **Neuron**, v. 45, n. 2, p. 201-206, 2005.

HUANG, S. L., *et al.* Minimal detectable change of the timed “up & go” test and the dynamic gait index in people with Parkinson disease. **Physical Therapy**. 1;91(1):114-21. Jan, 2011.

HUGHES, A. J. *et al.* Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, v. 55, n. 3, p. 181-184, 1992.

JANKOVIC, J. *et al.* Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. **Neurology** vol. 40,10. 1529-34, 1990. doi:10.1212/wnl.40.10.1529

KIP, E.; PARR-BROWNLIE, L. Reducing neuroinflammation via therapeutic compounds and lifestyle to prevent or delay progression of Parkinson's disease. **Ageing Research Reviews**, v. 78, p. 101618, 2022.

KOULI, A.; TORSNEY, K. M.; KUAN, W. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. **Exon Publications**, p. 3-26, 2018.

LANG, J. *et al.* Test-retest reliability and minimal detectable change for the 10-meter walk test in older adults with Parkinson's disease. **Journal of Geriatric Physical Therapy**, v. 39, n. 4, p. 165–170, 2016.

LAPA, J. D. S. **Estudo prospectivo aleatorizado para avaliar a eficácia e a segurança da estimulação magnética da medula espinal na dor nociceptiva em pacientes com doença de Parkinson**. 2023. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

LEFAUCHEUR, J. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). **Clinical neurophysiology**, v. 131, n. 2, p. 474-528, 2020.

LEWITT, P.; GILADI, N.; NAVON, N. Pharmacokinetics and efficacy of a novel formulation of carbidopa-levodopa (Accordion Pill®) in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 65, p. 131–138, 1 ago. 2019.

LIU, H. *et al.* Effects of repetitive magnetic stimulation on motor function and GAP43 and 5-HT expression in rats with spinal cord injury. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 12, p. 0300060520970765, 2020.

LUNA, N. *et al.* Effects of treadmill training on gait of elders with Parkinson's disease: a literature review. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, p. eRW5233, 2020.

MADRID, J.; BENNINGER, D. H. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Clinical evidence, latest concepts and future goals: A systematic review. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 347, p. 108957, 2021.

MALACHIAS, M. *et al.* Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. In: MALACHIAS, M. **Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária**. 7. ed. São Paulo: Arq. Bras. Cardiol., v. 107, n. 3, supl. 3., Cap. 1, p. 1-6. 2016.

MARCELINO, I. R. Teste de marcha funcional virtual: verificação da sensibilidade e usabilidade em indivíduos com a doença de Parkinson. 2018.

MARTINEZ, M.; DELIVET-MONGRAIN, H.; ROSSIGNOL, S. Treadmill training promotes spinal changes leading to locomotor recovery after partial spinal cord injury in cats. **Journal of neurophysiology**, v. 109, n. 12, p. 2909-2922, 2013.

MATSUDA, R. *et al.* Estimulação magnética transcraniana: uma breve revisão dos princípios e aplicações. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 13, n. 1, p. 49-56, 2019.

MEHRHOLZ, J. *et al.* Treadmill training for patients with Parkinson's disease. In: MEHRHOLZ, J. (Ed.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2015. v. 2015.

MELO, G. *et al.* Effects of virtual reality training on mobility in individuals with Parkinson's disease. **Gait & Posture**. 65 Suppl 1. 10.1016. 2018.

MENEZES J. R. *et al.* Trans-Spinal Theta Burst Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease and Gait Disorders. **Mov Disord**, Epub ahead of print, 13 Mar. 2024. doi: 10.1002/mds.29776. PMID: 38477413.

MIRELMAN, A. *et al.* Gait impairments in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 7, p. 697-708, 2019.

MISHRA, B. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in psychiatry. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 14, n. 4, p. 245-251, 2011.

MITSUI, T. *et al.* Efficacy of Repetitive Trans-spinal Magnetic Stimulation for Patients with Parkinson's Disease: a Randomised Controlled Trial. **Neurotherapeutics**, v. 19, n. 4, p. 1273-1282, jul. 2022.

MORRIS, S.; MORRIS, M. E.; IANSEK, R. Reliability of measurements obtained with the Timed "Up & Go" test in people with Parkinson disease. **Physical therapy**, v. 81, n. 2, p. 810-8, 1 fev. 2001.

- MOUSTAFA, A. *et al.* Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 68, p. 727-740, 2016.
- MÜLLER, M. L. T. M. *et al.* Treatment options for postural instability and gait difficulties in Parkinson's disease. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 19, n. 12, p. 1229-1251, 2019.
- NAVAS-OTERO, A. *et al.* Effects of Tai-Chi on Quality of Life in People With Neurodegenerative Diseases. A systematic Review of Randomised Clinical Trials. **American Journal of Health Promotion**, p. 08901171241233095, 2024.
- NITSCHKE, M. *et al.* Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. **Brain stimulation**, v. 1, n. 3, p. 206-223, 2008.
- NOCERA, J. R. *et al.* Using the Timed Up & Go test in a clinical setting to predict falling in Parkinson's disease. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 94, n. 7, p. 1300-1305, 2013.
- OBERMAN, L. *et al.* Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 28, n. 1, p. 67-74, 2011.
- OKUMA, Y. *et al.* A prospective study of falls in relation to freezing of gait and response fluctuations in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 46, p. 30-35, 2018.
- OPOVA, K.; LIMOUSIN, P.; AKRAM, H. Spinal cord stimulation for gait disorders in Parkinson's disease. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 13, n. 1, p. 57-70, 2023.
- PETZINGER, G. M. *et al.* Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: the role of exercise in Parkinson's disease. **Movement disorders**, v. 25, n. S1, p. S141-S145, 2010.
- PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **Journal of the American geriatrics Society**, v. 39, n. 2, p. 142-148, 1991.
- PETERS, D., *et al.* Assessing the reliability and validity of a shorter walk test compared with the 10-Meter Walk Test for measurements of gait speed in healthy, older adults. **Journal of geriatric physical therapy** (2001) vol. 36,1 (2013): 24-30. doi:10.1519/JPT.0b013e318248e20d
- PONTES, S. S., *et al.* Associação entre sintomas não motores e quedas em indivíduos com Doença de Parkinson: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Saúde Funcional**, v. 11, n. 1, p. 112-112, 2023.
- RABEY, J. M.; KORCZYN, A. D. The Hoehn and Yahr rating scale for Parkinson's disease. In: **Instrumental methods and scoring in extrapyramidal disorders**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p. 7-17, 1995
- RAKESH, G. *et al.* Theta Burst for Cognitive Remediation in Schizophrenia: A Case Series and Feasibility Study. **The Journal of ECT**, v. 36, n. 1, p. 72-74, 2020.
- RASHID-LÓPEZ, R. *et al.* Neuroimaging and serum biomarkers of neurodegeneration and neuroplasticity in Parkinson's disease patients treated by intermittent theta-burst stimulation over

the bilateral primary motor area: a randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial study. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 15, 2023.

RAY CHAUDHURI, K.; POEWE, W.; BROOKS, D. Motor and Nonmotor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. **Movement Disorders**, v. 33, n. 6, p. 909-919, 2018.

REIS MENEZES, J. *et al.* Transcutaneous magnetic spinal cord stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 81, p. 306–309, 1 nov. 2020.

ROBAC, A. *et al.* Repetitive trans spinal magnetic stimulation improves functional recovery and tissue repair in contusive and penetrating spinal cord injury models in rats. **Biomedicines**, v. 9, n. 12, p. 1827, 2021.

ROBINSON, A. G.; DENNETT, A. M.; SNOWDON, D. A. Treadmill training may be an effective form of task-specific training for improving mobility in people with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. **Physiotherapy**, v. 105, n. 2, p. 174-186, 2019.

ROCHA, E.s M. *et al.* LRRK2 and idiopathic Parkinson's disease. **Trends in neurosciences**, v. 45, n. 3, p. 224-236, 2022.

RODRIGUES, Nathalia Oliveira *et al.* Análise de qualidade de vida associada a aplicação de protocolo de marcha e equilíbrio em pacientes com Parkinson. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 52882-52890, 2020.

ROSSI, S. *et al.* Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. **Clin Neurophysiol**, v. 132, n. 1, p. 269-306, 2021.

RUTZ, D.; BENNINGER, D. Physical therapy for freezing of gait and gait impairments in Parkinson disease: a systematic review. **PM&R**, v. 12, n. 11, p. 1140-1156, 2020.

SAEED, U.; LANG, A.; MASELLIS, M. Neuroimaging advances in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian syndromes. **Frontiers in neurology**, v. 11, p. 572976, 2020.

SANTENS, P. Neuromodulatory procedures for gait disorders in Parkinson's disease. **Acta Neurologica Belgica**, v. 118, n. 1, p. 13–19, 14 mar. 2018.

SARICA, C. *et al.* Spinal Cord Stimulation for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pain and Motor Outcomes. **Stereotactic and Functional Neurosurgery**, v. 101, n. 4, p. 244-253, 2023.

SAWADA, Y. *et al.* Effect of trans-spinal repetitive magnetic stimulation on posture and motor function in Parkinson's disease. **Revista de Neurologia**, v. 28, p. 937-939, 1914.

SCHENKMAN, M. L. *et al.* Spinal movement and performance of a standing reach task in participants with and without Parkinson disease. **Physical therapy**, v. 81, n. 8, p. 1400-1411, 2001.

SIMON, D.; TANNER, C.; BRUNDIN, P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. **Clinics in geriatric medicine**, v. 36, n. 1, p. 1-12, 2020.

SURMEIER, D. J.; OBESO, J. A.; HALLIDAY, G. M. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 2, p. 101–113, 20 fev. 2017.

SPARROW, D. *et al.* Design issues in crossover trials involving patients with Parkinson's disease. **Frontiers in Neurology**, v. 14, p. 1197281, 2023.

TAKAKUSAKI, K. Neurophysiology of gait: From the spinal cord to the frontal lobe. **Movement Disorders**, v. 28, n. 11, p. 1483–1491, 15 set. 2013.

VANCE, R. C. *et al.* Dual tasking with the timed “up & go” test improves detection of risk of falls in people with Parkinson disease. **Physical therapy**, v. 95, n. 1, p. 95-102, 2015.

VELDEMA, J.; GHARABAGHI, A. Non-invasive brain stimulation for improving gait, balance, and lower limbs motor function in stroke. **Journal of neuroengineering and rehabilitation** vol. 19,1 84. 3 Aug. 2022, doi:10.1186/s12984-022-01062-y

VERRILLS, P.; SINCLAIR, C.; BARNARD, A. A review of spinal cord stimulation systems for chronic pain. **Journal of pain research**, p. 481-492, 2016.

VIUDES-SARRION, N. *et al.* Static magnetic stimulation in the central nervous system: a systematic review. **Neurological Sciences**, v. 42, p. 1733-1749, 2021.

WASSERMANN, E. M.; LISANBY, S. H. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. **Clin Neurophysiol**, 112 (8), 1367–1377. 2001.

WILLIAMS, N. R.; OKUN, M. S. Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. **The Journal of clinical investigation**, v. 123, n. 11, p. 4546-4556, 2013.

YADAV, A. P.; NICOLELIS, M. A. L. Electrical stimulation of the dorsal columns of the spinal cord for Parkinson's disease. **Movement Disorders**. John Wiley and Sons Inc., 1 jun. 2017.

YANG, Y. *et al.* Efficacy and evaluation of therapeutic exercises on adults with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. **BMC geriatrics**, v. 22, n. 1, p. 813, 2022.

ZHAO, Ying Jiao *et al.* Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. **Movement Disorders**, v. 25, n. 6, p. 710-716, 2010.

ZESIEWICZ, T. Parkinson disease. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 25, n. 4, p. 896-918, 2019.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

DADOS SOBRE A PESQUISA

Esta pesquisa é sobre “**Efeitos Da Estimulação Magnética Transespinal Repetitiva Associada Ao Treinamento De Marcha Em Esteira Na Mobilidade Funcional De Pessoas Com Doença De Parkinson**”, e está sendo desenvolvida pela pesquisadora Maria Clara Silva de Melo – Fisioterapeuta e mestranda do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba. Inscrição CREFITO-1/361333-F e a pesquisadora Maria Luísa Andrade Gomes - Fisioterapeuta e mestranda do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba. Inscrição CREFITO-1/344642-F, sob orientação da docente Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino – Fisioterapeuta doutora em Neurociências e professora do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba. Inscrição conselho regional N° 16848-F.

Benefícios a sua pessoa: Você provavelmente terá maior benefício de melhora dos sintomas da marcha (instabilidade postural, festinação, quedas, congelamento) após a estimulação medular e treinamento de marcha em esteira. Além do benefício pessoal, as informações obtidas neste estudo poderão beneficiar, no futuro, outros pacientes com doença semelhante à sua e com dificuldade de marcha e de instabilidade postural, pois poderemos compreender melhor os mecanismos presentes nesta doença, e aperfeiçoar as técnicas de estimulação. Vale lembrar, que como é um estudo inicial, não há garantia de que haverá melhora dos sintomas.

Riscos a sua pessoa: O procedimento não envolve qualquer corte (incisão) ou coleta de exames de sangue. A estimulação em si pode causar formigamento nas pernas e nas costas, de forma transitória. Esse formigamento é relacionado a estimulação das raízes que estão saindo da medula espinhal. Todos os cuidados serão tomados para evitar qualquer efeito indesejado durante sua participação no estudo. O terapeuta poderá estar ao seu lado durante toda a sessão que poderá ser interrompida a qualquer momento, que você desejar. Sugerimos também que durante a aplicação sejam retirados relógios, óculos, anéis, jóias ou quaisquer outros metais que possam ser magnetizados. Você não deve usar o seu telefone celular ou portar cartões de crédito no momento da avaliação, pois eles podem se desmagnetizar.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o (a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer informações e/ou colaborar com atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do

mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo da Instituição.

Os pesquisadores estarão a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa. A pesquisadora Maria Luisa Andrade Gomes pode ser encontrada no prédio da Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal da Paraíba, sala 8, Laboratório NeuroMove, Telefone: (83) 99882-3651. E-mail: mlag@academico.ufpb.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Prédio da Reitoria da UFPB, 1º Andar, Cidade Universitária, – tel: (83)3216-7791, (83)3216-7791, das 7h às 12h e 13h às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

DECLARAÇÃO E ASSINATURA

Eu, _____ li e entendi toda a informação repassada sobre o estudo “Efeitos da Estimulação Magnética Transespinal Repetitiva Associada ao Treinamento de Marcha em Esteira na Mobilidade Funcional de Pessoas com Doença de Parkinson”. Tive tempo, suficiente, para considerar a informação acima e, tive a oportunidade de tirar todas as minhas dúvidas. Estou assinando este termo voluntariamente e, tenho direito, de agora ou mais tarde, discutir qualquer dúvida que venha a ter com relação à pesquisa com a Pesquisadora Responsável Maria Clara Silva de Melo ou pessoa (s) por ela delegada (s) (.....) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Assinatura Datiloscópica

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____



APÊNDICE B – Ficha de Avaliação

FICHA DE AVALIAÇÃO

Data ___/___/___ Horário ___:___

Código do Paciente _____

Avaliador: _____

1. DADOS PESSOAIS

Nome: _____

___ Data de Nascimento: _____ Sexo: () M () F Idade (anos):

___ Estado civil: () Solteiro, () Casado, () Separado, () Divorciado, ()

Viúvo.

Endereço: _____

Telefone: _____

Mora com: () Cônjuge () Filhos () Sozinho () outros: _____

Escolaridade: Anos de estudo: _____ () Nunca estudou, () Ensino fundamental incompleto/1º grau, () Ensino fundamental completo/1º grau, () Ensino médio incompleto/2º grau, () Ensino médio completo/2º grau (), Ensino superior incompleto, () Ensino superior completo, () Pós-graduação.

Ocupação profissional (atividade exercida atualmente): _____

Tempo de diagnóstico: _____ (meses)

Membro superior dominante: () D () E Membro inferior dominante: () D () E

Horário da última dose: _____

Número de doenças associadas: _____

Descrição: _____

Cirurgias _____ relevantes:

Atividade física: Sim () Não (). Se sim, descreva a atividade:

___ Fisioterapia: Sim () Não ()

T.O., Fono, Psicologia, etc: Sim () Não (). Se sim, quais?

Órteses/auxílio _____ à _____ marcha:

TRATAMENTO ATUAL PARA A DP (medicação)	Dose diária

2. ESCALA DE ESTADIAMENTO DE HOEHN E YAHR (HY) MODIFICADA

Estágio 0: nenhum sinal da doença;

Estágio 1: doença unilateral;

Estágio 1,5: envolvimento unilateral e axial;

Estágio 2: doença bilateral, sem comprometer o equilíbrio;

Estágio 2,5: doença bilateral, recuperando-se no teste de puxar o paciente pelas costas;

Estágio 3: doença bilateral de leve a moderada, alguma instabilidade postural, fisicamente independente;

Estágio 4: incapacidade grave, ainda capaz de andar e ficar ereto sem ajuda;

Estágio 5: preso a cadeira de rodas ou ao leito, necessita de ajuda.

Estadiamento: _____

Tipo clínico () Acinético-rígido, () Tremulante, () Misto

3. QUESTIONÁRIO DE QUEDAS

3a. *Quantas vezes você caiu nos últimos 12 meses?*

Peça para esclarecer, para as 3 últimas quedas, ou em caso de uma frequência alta de quedas, em geral:
Onde você estava quando caiu?
O que você estava fazendo ou tentando fazer naquele momento?
O que você acha que causou sua queda?
Você se lembra como caiu?

3b. *Com que frequência você tem quase quedas?* _____

Peça para esclarecer, para as 3 últimas quedas, ou em caso de uma frequência alta de quase quedas, em geral:
Que tipo de coisas você estava fazendo quando quase caiu?
Por que você acha que quase caiu?
Como você evitou a queda?

APÊNDICE C – FICHA DE ACOMPANHAMENTO

Nome: _____

Limiar Inicial: _____

Código: _____ Velocidade média confortável: _____

FCmáx: _____

Limiar Final: _____

GRUPO:	Sessão 1	Sessão 2	Sessão 3	Sessão 4	Sessão 5
Sono da última noite	___/___/___ ___h	___/___/___ ___h	___/___/___ ___h	___/___/___ ___h	___/___/___ ___h
Última medicação					
PAi	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg
FCi	___bpm	___bpm	___bpm	___bpm	___bpm
Borg 5'					
Borg 10'					
Borg 15'					
Distância Total					
Velocidade Máxima					
PAf (mmHg)	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg
FCf (bpm)	___bpm	___bpm	___bpm	___bpm	___bpm
Efeitos Adversos					
• Incontinência urinária					
• Dor					
• Fraqueza em MMII					
• Dor de cabeça					
• Sonolência					
• Fadiga					
• Outros					

Pontuação: 1 – ausente, 2 – leve, 3 – moderado, 4 – severo.

Se presente, está relacionado à estimulação? 1 – nenhum, 2 – remoto, 3 – possível, 4 – provável, 5 – definitivo.

Observações: _____

Nome: _____

Limiar Inicial: _____

Código: _____ Velocidade média confortável: _____

FCmáx: _____

Limiar Final: _____

GRUPO:	Sessão 1	Sessão 2	Sessão 3	Sessão 4	Sessão 5
Sono da última noite	___/___/___ ___h	___/___/___ ___h	___/___/___ ___h	___/___/___ ___h	___/___/___ ___h
Última medicação					
PAi	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg
FCi	___bpm	___bpm	___bpm	___bpm	___bpm
Borg 5'					
Borg 10'					
Borg 15'					
Distância Total					
Velocidade Máxima					
PAf (mmHg)	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg	___x___mmHg
FCf (bpm)	___bpm	___bpm	___bpm	___bpm	___bpm
Efeitos Adversos					
• Incontinência urinária					
• Dor					
• Fraqueza em MMII					
• Dor de cabeça					
• Sonolência					
• Fadiga					
• Outros					

Pontuação: 1 – ausente, 2 – leve, 3 – moderado, 4 – severo.

Se presente, está relacionado à estimulação? 1 – nenhum, 2 – remoto, 3 – possível, 4 – provável, 5 – definitivo.

Observações: _____

ANEXO A – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Data da avaliação: ___/___/___

Escolaridade (nº de anos completos de estudo): _____

Ex: levou 10 anos para concluir a 4ª série, considera-se escolaridade de 4 anos.

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)		
ORIENTAÇÃO		
* Qual é o (ano) (estação) (dia/semana) (dia/mês) e (mês).	5	
* Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua ou local ¹) (nº ou andar ²).	5	
REGISTRO		
* Dizer três palavras: PENTE RUA AZUL . (Pedir para prestar atenção, pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até 5 vezes, para que evoque corretamente e anotar número de vezes: _____)	3	
ATENÇÃO E CÁLCULO		
* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65) Alternativo ³ : série de 7 dígitos (5 8 2 6 9 4 1)	5	
EVOCAÇÃO		
* Perguntar pelas 3 palavras anteriores (pente-rua-azul)	3	
LINGUAGEM		
* Identificar lápis e relógio de pulso (sem estar no pulso).	2	
* Repetir: “Nem aqui, nem ali, nem lá”.	1	
* Seguir o comando de três estágios: “Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e ponha no chão”. (Falar essa frase de forma inteira e apenas uma vez).	3	
* Ler (“só com os olhos”) e executar: FECHE OS OLHOS	1	
* Escrever uma frase (um pensamento, ideia completa)	1	
* Copiar o desenho: <div style="text-align: center;"></div>	1	
TOTAL:	30	
<p>¹ Rua é usado para visitas domiciliares. Local para consultas no hospital ou outra instituição.</p> <p>² Nº é usado para visitas domiciliares. Andar para consultas no hospital ou outra instituição.</p> <p>³ Alternativo é usado quando o entrevistado erra JÁ na primeira tentativa, OU acerta na primeira e erra na segunda. SEMPRE que o alternativo for utilizado, o escore do item será aquele obtido com ele. Não importa se a pessoa refere ou não saber fazer cálculos – de qualquer forma se inicia o teste pedindo que faça a subtração inicial. A ordem de evocação tem que ser exatamente a da apresentação!</p> <p>Obs.: na forma alternativa a pontuação máxima também é de 5 pontos.</p> <p>A ordem de evocação tem que ser exatamente a da apresentação.</p>		

ANEXO B - TIMED UP AND GO TEST (TUG) E TUG DUAL TASK (TUGDT)

Instrução: Quando eu disser já, levante da cadeira, ande até o cone, vire e volte para sentar na cadeira.

No TUG-DT será realizada a mesma atividade, porém será solicitado ao paciente que conte regressivamente de 3 em 3 ainda sentado, a partir de um número entre 90 e 100, e ao levantar que continue contando e realize a mesma tarefa do TUG, parando de contar somente após sentar-se novamente na cadeira.

TUG	TUG-DT
Medida 1: _____ s	Medida 1: _____ s
Medida 2: _____ s	Medida 2: _____ s
Medida 3: _____ s	Medida 3: _____ s
Tempo Médio: _____ s	Tempo Médio: _____ s

ANEXO C – TESTE DE CAMINHADA DE 10 METROS (10MWT)

Instruções: O indivíduo caminha sem assistência durante 10 metros e o tempo é cronometrado para os 6 metros intermediários. O indivíduo realizará o teste em velocidade confortável e velocidade máxima. Repetir a medição 3 vezes para cada velocidade (confortável + máxima) e calcular o valor médio das três avaliações. Deve ser realizada uma demonstração do teste antes de iniciar. Os indivíduos não devem falar durante o teste, com exceção naturalmente se o indivíduo precisar de interromper o teste (por exemplo, dor, tontura).

Velocidade Confortável de Marcha - “Quando eu disser vá, caminhe na velocidade que considere mais confortável e em segurança até eu dizer pare.”

Velocidade Máxima de Marcha - “Quando eu disser vá, caminhe o mais rápido possível em segurança até eu dizer pare.”

Velocidade	Tempo da tentativa 1 (s)	Tempo da tentativa 2 (s)	Tempo da tentativa 3 (s)	Tempo médio do 10MW (s)	Velocidade (m/s)
Velocidade Confortável					
Velocidade Rápida					

ANEXO D – MDS - UPDRS

Parte III: ASPECTOS MOTORES

O paciente usa medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson? () Não () Sim Se o paciente recebe medicação para o tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, marque o estado clínico do paciente usando as seguintes definições:

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

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

O paciente usa Levodopa ? () Não () Sim. Se sim, minutos desde a última dose de levodopa:

<p>3.1 FALA Instruções para o avaliador: Escute a fala espontânea do paciente e participe da conversa se necessário. Tópicos sugeridos: pergunte sobre o trabalho do paciente, passatempos, exercício, ou como ele chegou ao consultório. Avalie o volume, modulação (prosódia) e a clareza, incluindo fala arrastada, palilalia (repetição de sílabas) e taquifemia (discurso rápido, juntando as sílabas). 0: Normal: Sem problemas de fala. 1: Discreto: Perda de modulação, dicção ou volume, mas todas as palavras são facilmente compreensíveis. 2: Ligeiro: Perda de modulação, dicção ou volume, com algumas palavras não claras, mas a frase como um todo é fácil de compreender. 3: Moderado: A fala é difícil de compreender ao ponto de algumas, mas não a maioria das frases, serem difíceis de compreender. 4: Grave: A maioria da fala é difícil de compreender ou ininteligível.</p>	Pontuação
<p>3.2 EXPRESSÃO FACIAL Instruções para o avaliador: Observe o paciente sentado em repouso durante 10 segundos, sem falar e também enquanto fala. Observe a frequência do piscar de olhos, face tipo máscara ou perda de expressão facial, sorriso espontâneo ou afastamento dos lábios. 0: Normal: Expressão facial normal. 1: Discreto: Mínima fâcies inexpressiva manifestada apenas pela diminuição na frequência do piscar de olhos. 2: Ligeiro: Além da diminuição da frequência do piscar de olhos, presença de fâcies inexpressiva na parte inferior da face, particularmente nos movimentos da boca, tal como menos sorriso espontâneo, mas sem afastamento dos lábios. 3: Moderado: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios por algum tempo quando a boca está em repouso. 4: Grave: Fâcies inexpressiva com afastamento dos lábios na maior parte do tempo quando a boca está em repouso.</p>	
<p>3.3 RIGIDEZ Instruções para o avaliador: A rigidez é avaliada usando movimentos passivos lentos das grandes articulações com o paciente numa posição relaxada e o avaliador manipulando os membros e pescoço. Primeiro teste sem a manobra de ativação. Teste e pontue o pescoço e cada membro separadamente. Para os braços, teste as articulações do punho e cotovelos simultaneamente. Para as pernas teste as articulações coxo-femural e do joelho simultaneamente. Se não for detectada rigidez, use uma manobra de ativação tais como bater o primeiro e o segundo dedo, abrir/fechar a mão, ou toque do calcanhar, no membro que não está sendo testado. Explique ao paciente que deve tentar relaxar o máximo possível enquanto é testada a rigidez. 0: Normal: Sem rigidez. 1: Discreto: Rigidez apenas detectada com uma manobra de ativação. 2: Ligeiro: Rigidez detectada sem a manobra de ativação, mas a amplitude total de movimento é facilmente alcançada. 3: Moderado: Rigidez detectada sem a manobra de ativação; amplitude total alcançada com esforço. 4: Grave: Rigidez detectada sem a manobra de ativação e amplitude total de movimento não alcançada.</p>	Pescoço MSD MSE MID MIE

<p>3.4 BATER DOS DEDOS DA MÃO (PINÇA) Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente para que toque com o indicador no polegar 10 vezes, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuição da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações nos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer um dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência das 10 repetições</p> <p>3: Moderado: Qualquer um dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante os movimentos ou pelo menos uma pausa mais longa (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p>D</p> <p>E</p>
<p>3.5 MOVIMENTOS DAS MÃOS Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a fechar a mão com força com o braço fletido ao nível do cotovelo de forma que a palma da mão esteja virada para o avaliador. Peça ao paciente para abrir a mão 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Se o paciente não fechar a mão firmemente ou não abrir a mão por completo, lembre-o de o fazer. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de abrir e fechar.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p>D</p> <p>E</p>
<p>3.6 MOVIMENTOS DE PRONAÇÃO-SUPINAÇÃO DAS MÃOS Instruções para o avaliador: Cada mão é testada separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a estender o braço em frente ao seu corpo com a palma da mão virada para baixo; depois a virar a palma da mão para cima e para baixo alternadamente 10 vezes o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim da sequência.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da sequência.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante o movimento ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira sequência de pronação-supinação.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p>D</p> <p>E</p>
<p>3.7 BATER DOS DEDOS DOS PÉS Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o calcanhar no chão numa posição confortável e depois tocar com os dedos dos pés 10 vezes no chão, o mais rápido e amplo possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão mínima; c) a amplitude diminui perto do fim das 10 repetições.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante o movimento; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui a meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após a primeira repetição.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p>D</p> <p>E</p>

<p>3.8 AGILIDADE DAS PERNAS Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés confortavelmente no chão. Teste cada pé separadamente. Faça a demonstração da tarefa, mas não realize a tarefa enquanto o paciente é testado. Instrua o paciente a colocar o pé no chão numa posição confortável e depois a levantá-lo e batê-lo no chão 10 vezes, o mais rápido e alto possível. Pontue cada lado separadamente, avaliando velocidade, amplitude, hesitações, interrupções e diminuições da amplitude.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Qualquer dos seguintes: a) o ritmo regular é interrompido com uma ou duas interrupções ou hesitações dos movimentos; b) lentidão discreta; c) a amplitude diminui perto do fim da tarefa.</p> <p>2: Ligeiro: Qualquer dos seguintes: a) 3 a 5 interrupções durante os movimentos; b) lentidão ligeira; c) a amplitude diminui no meio da tarefa.</p> <p>3: Moderado: Qualquer dos seguintes: a) mais de 5 interrupções durante a sequência ou pelo menos uma pausa mais prolongada (bloqueio); b) lentidão moderada; c) a amplitude diminui após o primeiro movimento.</p> <p>4: Grave: Não consegue ou quase não consegue executar a tarefa devido à lentidão, interrupções ou decrementos.</p>	<p>D</p> <p>E</p>
<p>3.9 LEVANTAR-SE DA CADEIRA Instruções para o avaliador: Coloque o paciente sentado numa cadeira de encosto reto e com braços, com ambos os pés no chão e costas no fundo da cadeira (se o paciente não for muito baixo). Peça ao paciente para cruzar os seus braços sobre o peito e depois levantar-se. Se o paciente não conseguir, tentar novamente até um máximo de duas vezes. Se ainda assim não conseguir, permitir ao paciente que se chegue à frente na cadeira para se levantar com os braços cruzados ao nível do peito. Permitir apenas uma tentativa nesta situação. Se sem sucesso, permitir que o paciente se empurre usando as mãos nos braços da cadeira. Permitir um máximo de três tentativas usando esta estratégia. Se ainda assim não conseguir, ajude o paciente a levantar-se. Após o paciente estar de pé, observe a postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas. Capaz de se levantar rapidamente sem hesitações.</p> <p>1: Discreto: O levantar é mais lento que o normal; ou pode ser necessária mais que uma tentativa; ou pode ser necessário mover-se à frente na cadeira para se levantar. Sem necessidade de usar os braços da cadeira.</p> <p>2: Ligeiro: Empurra-se para cima usando os braços da cadeira sem dificuldade.</p> <p>3: Moderado: Necessita de se empurrar, mas tende a cair para trás; ou pode ter de tentar mais do que uma vez utilizando os braços da cadeira, mas consegue levantar-se sem ajuda.</p> <p>4: Grave: Incapaz de se levantar sem ajuda.</p>	
<p>3.10 MARCHA Instruções para o avaliador: A avaliação da marcha é melhor realizada solicitando que o paciente caminhe para longe e depois em direção ao avaliador para que quer o lado direito, quer o lado esquerdo do corpo possam ser facilmente observados simultaneamente. O paciente deve andar pelo menos 10 metros (30 pés), depois dar a volta e regressar para junto do avaliador. Este item mede vários comportamentos: amplitude dos passos, velocidade dos passos, altura da elevação dos pés, contato do calcanhar durante a marcha, dar a volta, e o balanceio dos braços, mas não o bloqueio da marcha (freezing). Aproveite para avaliar o bloqueio da marcha (freezing) (próximo item 3.11) enquanto o paciente caminha. Observe postura para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Marcha independente com mínima alteração.</p> <p>2: Ligeiro: Marcha independente, mas com alteração substancial.</p> <p>3: Moderado Precisa de um auxílio de marcha (bengala, muleta, andador) para andar em segurança, mas não de outra pessoa.</p> <p>4: Grave: Incapaz de caminhar ou consegue apenas com ajuda de outra pessoa</p>	
<p>3.11 BLOQUEIO NA MARCHA (FREEZING) Instruções para o avaliador: Enquanto avalia a marcha, avalie também a presença de qualquer episódio de bloqueio na marcha (freezing). Procure hesitações no início e titubeação nos movimentos especialmente quando se vira e atinge o final da tarefa. Na medida em que a segurança permitir, os pacientes NÃO podem usar truques sensoriais durante a avaliação.</p> <p>0: Normal: Sem bloqueio na marcha (freezing).</p> <p>1: Discreto: Bloqueio ao iniciar a marcha, ao se virar ou ao atravessar portas com apenas uma interrupção durante qualquer um destes eventos, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.</p> <p>2: Ligeiro: Bloqueio no início, nas voltas ou ao atravessar portas com mais de uma interrupção durante qualquer uma destas atividades, mas depois continua sem bloqueios durante a marcha em linha reta.</p> <p>3: Moderado: Bloqueia uma vez durante a marcha em linha reta.</p> <p>4: Grave: Bloqueia várias vezes durante a marcha em linha reta.</p>	

<p>3.12 ESTABILIDADE POSTURAL Instruções para o avaliador: Este teste avalia a resposta ao movimento súbito do corpo produzido por um puxão rápido e forte sobre os ombros, enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés confortavelmente afastados e paralelos um ao outro. Teste a retropulsão. Posicione-se atrás do paciente e instrua-o sobre o que ocorrerá. Explique ao paciente que pode dar um passo atrás para evitar a queda. Deve haver uma parede sólida atrás do avaliador a, pelo menos, 1-2 metros de distância para permitir a observação do número de passos atrás. O primeiro puxão é uma demonstração instrutiva e é deliberadamente mais suave e não pontuado. Na segunda vez os ombros devem ser puxados rápida e bruscamente em direção ao avaliador com força suficiente para deslocar o centro de gravidade de modo a que o paciente tenha de dar um passo para trás. O avaliador deve estar preparado para amparar o paciente, mas deve estar suficientemente afastado para permitir espaço suficiente para o paciente dar vários passos e recuperar de forma independente. Não permita que o paciente flexione o corpo anormalmente em antecipação ao puxão. Observe o número de passos para trás ou a queda. Até inclusive dois passos para a recuperação é considerado normal, por isso uma pontuação anormal começa aos três passos. Se o paciente não compreender o teste, o avaliador pode repeti-lo para que a pontuação seja baseada numa avaliação que o avaliador sinta que reflete as limitações do paciente e não a falta de compreensão ou preparação. Observe a postura em pé para o item 3.13.</p> <p>0: Normal: Sem problemas. Recupera com um ou dois passos.</p> <p>1: Discreto: 3 a 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.</p> <p>2: Ligeiro: Mais de 5 passos, mas o paciente recupera sem ajuda.</p> <p>3: Moderado: Mantém-se de pé em segurança, mas com ausência de resposta postural; cai se não for aparado pelo avaliador.</p> <p>4: Grave: Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente ou com um ligeiro puxão nos ombros.</p>	
<p>3.13 POSTURA Instruções para o avaliador: A postura é avaliada com o paciente em posição ereta após se ter levantado da cadeira, durante a marcha, e enquanto são testados os reflexos posturais. Se notar uma postura incorreta, diga ao paciente para se posicionar direito e observe se a postura melhora (ver a opção 2 abaixo). Pontue a pior postura observada nestes três momentos de observação. Esteja atento à flexão e inclinação lateral.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: O paciente não está completamente ereto, mas a postura pode ser normal para uma pessoa mais idosa.</p> <p>2: Ligeiro: Evidente flexão, escoliose ou inclinação lateral, mas o paciente consegue corrigir e adotar uma postura normal quando solicitado.</p> <p>3: Moderado: Postura encurvada, escoliose ou inclinação lateral, que não pode ser voluntariamente corrigida pelo paciente até uma postura normal.</p> <p>4: Grave: Flexão, escoliose ou inclinação com postura extremamente anormal.</p>	
<p>3.14 ESPONTANEIDADE GLOBAL DE MOVIMENTO (BRADICINESIA CORPORAL)</p> <p>Instruções para o avaliador: Esta pontuação global combina todas as observações de lentidão, hesitação e pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral, incluindo a redução da gesticulação e do cruzamento de pernas. Esta avaliação é baseada na impressão global do avaliador após observar os gestos espontâneos enquanto sentado, e a forma do levantar e andar.</p> <p>0: Normal: Sem problemas.</p> <p>1: Discreto: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos discreta.</p> <p>2: Ligeiro: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos ligeira.</p> <p>3: Moderado: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos moderada.</p> <p>4: Grave: Lentidão global e pobreza de movimentos espontâneos grave.</p>	
<p>3.15 TREMOR POSTURAL DAS MÃOS Instruções para o avaliador: Todo o tremor, incluindo o tremor de repouso reemergente, que está presente na postura é incluído nesta pontuação. Pontue cada mão separadamente. Pontue a maior amplitude observada. Instrua o paciente a estender os braços em frente do corpo com as palmas das mãos viradas para baixo. O punho deve estar reto e os dedos confortavelmente separados para que não se toquem. Observe esta postura durante 10 segundos.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente, mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm, mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm, mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<p>D</p> <p>E</p>

<p>3.16 TREMOR CINÉTICO DAS MÃOS Instruções para o avaliador: Este tremor é testado através da manobra de dedo-nariz. Iniciando com o braço estendido, peça ao paciente que execute pelo menos três manobras dedo-nariz com cada mão, chegando o mais longe possível para tocar o dedo do avaliador. A manobra dedo-ao-nariz deve ser executada com lentidão suficiente para que o tremor não seja ocultado, o que pode acontecer com movimentos muito rápidos do braço. Repetir com a outra mão, pontuando cada mão separadamente. O tremor pode estar presente durante o movimento ou quando se alcança qualquer um dos alvos (nariz ou dedo). Pontue a maior amplitude observada.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: O tremor está presente mas tem menos de 1 cm de amplitude.</p> <p>2: Ligeiro: O tremor tem pelo menos 1 cm mas menos de 3 cm de amplitude.</p> <p>3: Moderado: O tremor tem pelo menos 3 cm mas menos de 10 cm de amplitude.</p> <p>4: Grave: O tremor tem pelo menos 10 cm de amplitude.</p>	<p>D</p> <p>E</p>
<p>3.17 AMPLITUDE DO TREMOR DE REPOUSO Instruções para o avaliador: Este e o próximo item foram colocados deliberadamente no final da avaliação para permitir ao avaliador reunir observações sobre o tremor de repouso que podem ter surgido a qualquer momento da avaliação, incluindo quando o paciente está calmamente sentado, durante a marcha e durante as atividades em que algumas partes do corpo estão em movimento, mas outras estão em repouso. Pontue a amplitude máxima observada em qualquer momento, como a pontuação final. Pontue apenas a amplitude e não a persistência ou a intermitência do tremor. Como parte desta pontuação, o paciente deve sentar-se calmamente numa cadeira, com as mãos colocadas nos braços da cadeira (e não no colo) e os pés confortavelmente apoiados no chão durante 10 segundos sem nenhuma outra instrução. O tremor de repouso é avaliado separadamente para os quatro membros e também para o lábio/mandíbula. Pontue apenas a amplitude máxima observada a qualquer momento, sendo essa a pontuação final.</p> <p>Extremidades</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto.: ≤ 1 cm de amplitude máxima.</p> <p>2: Ligeiro: > 1 cm mas < 3 cm de amplitude máxima.</p> <p>3: Moderado: 3 - 10 cm de amplitude máxima.</p> <p>4: Grave: > 10 cm de amplitude máxima.</p> <p>Lábio/Mandíbula</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: ≤ 1 cm de amplitude máxima.</p> <p>2: Ligeiro: > 1 cm mas ≤ 2 cm de amplitude máxima.</p> <p>3: Moderado: > 2 cm mas ≤ 3 cm de amplitude máxima.</p> <p>4: Grave: > 3 cm de amplitude máxima.</p>	<p>MSD</p> <p>MSE</p> <p>MID</p> <p>MIE</p> <p>Lábio/</p> <p>Mand.</p>
<p>3.18 PERSISTÊNCIA DO TREMOR DE REPOUSO Instruções para o avaliador: Este item recebe uma pontuação única para todo o tremor de repouso e foca-se na persistência do tremor de repouso durante o período de avaliação quando diferentes partes do corpo estão em repouso. Este item é pontuado deliberadamente no final da avaliação para que vários minutos de informação possam ser reunidos em uma única pontuação.</p> <p>0: Normal: Sem tremor.</p> <p>1: Discreto: Tremor de repouso presente durante $\leq 25\%$ do tempo de avaliação.</p> <p>2: Ligeiro: Tremor de repouso presente durante 26-50% do tempo de avaliação.</p> <p>3: Moderado: Tremor de repouso presente durante 51-75% do tempo de avaliação.</p> <p>4: Grave: Tremor de repouso presente durante $> 75\%$ do tempo de avaliação.</p>	
<p>PONTUAÇÃO TOTAL</p>	

ANEXO E – PARKINSON'S DISEASE QUESTIONNAIRE-39 (PDQ-39)

DEVIDO A TER A DOENÇA DE PARKINSON, com que frequência, durante o último mês,

Devido a ter a doença de Parkinson, durante o último mês com que frequência...

Por favor assinale uma caixa para cada questão

	Nunca	Ocasionalmente	Às Vezes	Frequentemente	Sempre ou não posso de todo fazer
1. teve dificuldades em participar em actividades recreativas que gostaria de fazer?	<input type="checkbox"/>				
2. teve dificuldades ao cuidar da sua casa, p. ex., Faça Você Mesmo, lida da casa, cozinhar?	<input type="checkbox"/>				
3. teve dificuldade em carregar sacos de compras?	<input type="checkbox"/>				
4. teve problemas ao andar um quilómetro?	<input type="checkbox"/>				
5. teve problemas ao andar 100 metros?	<input type="checkbox"/>				
6. teve problemas ao movimentar-se em casa tão facilmente como gostaria?	<input type="checkbox"/>				
7. teve dificuldades em movimentar-se em locais públicos?	<input type="checkbox"/>				
8. necessitou de alguém para o acompanhar quando saiu?	<input type="checkbox"/>				
9. se sentiu assustado ou preocupado acerca de cair em público?	<input type="checkbox"/>				

Por favor verifique se assinalou uma caixa por cada questão antes de passar à página seguinte.

***Devido a ter a doença de Parkinson,
durante o último mês com que
frequência...***

Por favor assinale uma caixa para cada questão

	Nunca	Ocasionalmente	Às Vezes	Frequentemente	Sempre
10. esteve confinado a casa mais do que gostaria?	<input type="checkbox"/>				
11. teve dificuldades em lavar-se?	<input type="checkbox"/>				
12. teve dificuldades em vestir-se?	<input type="checkbox"/>				
13. teve dificuldade em apertar botões ou atacam sapatos?	<input type="checkbox"/>				
14. teve problemas em escrever legivelmente?	<input type="checkbox"/>				
15. teve dificuldade em cortar a comida?	<input type="checkbox"/>				
16. teve dificuldade em pegar numa bebida sem a entornar?	<input type="checkbox"/>				
17. se sentiu deprimido?	<input type="checkbox"/>				
18. se sentiu isolado e só?	<input type="checkbox"/>				
19. se sentiu lacrimoso ou choroso?	<input type="checkbox"/>				

Por favor verifique se assinalou uma caixa por cada questão antes de passar à página seguinte.

***Devido a ter a doença de Parkinson,
durante o último mês com que
frequência...***

Por favor assinale uma caixa para cada questão

	Nunca	Ocasionalmente	Às Vezes	Frequentemente	Sempre
20. se sentiu zangado ou amargurado?	<input type="checkbox"/>				
21. se sentiu ansioso?	<input type="checkbox"/>				
22. se sentiu preocupado acerca do seu futuro?	<input type="checkbox"/>				
23. sentiu que teve de ocultar a sua doença a outras pessoas?	<input type="checkbox"/>				
24. evitou situações que envolvam comer ou beber em público?	<input type="checkbox"/>				
25. se sentiu embaraçado em público devido a ter a doença de Parkinson?	<input type="checkbox"/>				
26. se sentiu preocupado com as reacções de outras pessoas?	<input type="checkbox"/>				
27. teve problemas de relacionamento com as pessoas mais chegadas?	<input type="checkbox"/>				
28. lhe faltou o apoio da maneira que precisava da parte do seu esposo ou companheiro/a? <i>Se não tem esposo ou companheiro/a por favor assinale nesta caixa</i>	<input type="checkbox"/>				
29. lhe faltou o apoio da maneira que precisava da parte da sua família ou amigos?	<input type="checkbox"/>				

Por favor verifique se assinalou uma caixa por cada questão antes de passar à página seguinte.

***Devido a ter a doença de Parkinson,
durante o último mês com que
frequência...***

*Por favor assinale **uma caixa** para cada questão*

	Nunca	Ocasionalmente	Às Vezes	Frequentemente	Sempre
30. adormeceu inesperadamente durante o dia?	<input type="checkbox"/>				
31. teve problemas de concentração, p. ex. ao ler ou ao ver televisão?	<input type="checkbox"/>				
32. sentiu que a sua memória era má?	<input type="checkbox"/>				
33. teve sonhos perturbadores ou alucinações?	<input type="checkbox"/>				
34. teve dificuldades com a sua fala?	<input type="checkbox"/>				
35. se sentiu incapaz de comunicar devidamente com pessoas?	<input type="checkbox"/>				
36. se sentiu ignorado pelas outras pessoas?	<input type="checkbox"/>				
37. teve câibras ou espasmos musculares dolorosos?	<input type="checkbox"/>				
38. teve dores nas articulações ou noutras partes do corpo?	<input type="checkbox"/>				
39. se sentiu desconfortavelmente quente ou frio?	<input type="checkbox"/>				

Por favor verifique se assinalou uma caixa por cada questão.

ANEXO F – NON-MOTOR SYMPTOMS SCALE (NMSS)

ESCALA DE SINTOMAS NÃO-MOTORES NA DOENÇA DE PARKINSON

Gravidade (no último mês) (0) nenhuma (1) leve -sintomas presentes, mas causam pouco sofrimento ou perturbação ao paciente. (2) moderado- algum sofrimento ou perturbação (3) grave- principal fonte de angústia ou perturbação ao paciente	Frequentemente (na última semana) (1) raramente (< 1x por semana) (2) de vez em quando (1x por semana) (3) frequentemente (várias vezes por semana) (4) muito freqüentemente (diária ou a todo tempo)
--	--

	SEVERIDADE	FREQUÊNCIA	FREQUÊNCIA X SEVERIDADE
1. dor de cabeça leve, tontura, fraqueza levantando ou sentando	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. caiu por fraqueza ou desequilíbrio	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Total	<input type="text"/>
<hr/>			
3. adormeceu durante atividade (piscadelas/ cochilos)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4. cansaço ou falta de energia	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5. dificuldades de se manter acordado/ adormecer	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6. dificuldades para se movimentar (membros) e p/ iniciativa sentar, levantar, agachar (tem que se "forçar" fisicamente para controlar os membros)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Total	<input type="text"/>
<hr/>			
7. perda de interesse nas atividades corriqueiras	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8. perda de interesse pelas coisas e por novas atividades	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9. nervoso, preocupado, irritado sem motivo	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10. sente tristeza ou depressão e demonstra sentimentos	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
11. alterações de humor / instabilidade	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
12. dificuldades de manter prazer nas atividades ou teve perda total de prazer em alguma atividade que gostava	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Total	<input type="text"/>
<hr/>			
13. alucinações visuais (ver coisas inexistentes)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
14. delírios (acredita ou diz algo irreal)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
15. dupla visão, distorção do ambiente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Total	<input type="text"/>
<hr/>			
16. dificuldade em manter a atenção/concentração durante atividades	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
17. esquece coisas que fez a pouco tempo atrás ou eventos importantes que ocorreram a poucos dias	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
18. esquece de fazer coisas inclusive de rotina	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Total	<input type="text"/>

19. boca seca	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
20. dificuldade para mastigar, deglutir, engolir	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
21. constipação, intestino preso (3x / semana)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Total	<input type="text"/>
<hr/>			
22. dificuldade para segurar a urina (urgência urinária)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
23. não consegue manter intervalo de 2 horas para urinar	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
24. levanta regularmente a noite para urinar	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Total	<input type="text"/>
<hr/>			
25. falta de interesse sexual	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
26. alguma disfunção sexual ou desconforto ou problemas no ato sexual	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Total	<input type="text"/>
<hr/>			
27. sofre de angustia, desespero, pânico sem causa específica	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
28. mudança no paladar ou olfato	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
29. perda de peso sem dieta	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
30. transpiração excessiva não relativa ao clima (calor)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Total	<input type="text"/>

PONTUAÇÃO TOTAL

ANEXO G – ESCALA DE PERCEPÇÃO DE MUDANÇA GLOBAL
PGIC versão portuguesa

Escala de Percepção Global de Mudança (PGIC versão Portuguesa)

Nome: _____ Data: _____

Queixa principal: _____

Desde o início do tratamento nesta instituição, como é que descreve a mudança (se houve) nas LIMITAÇÕES DE ACTIVIDADES, SINTOMAS, EMOÇÕES E QUALIDADE DE VIDA no seu global, em relação à sua dor (selecione UMA opção):

- | | | |
|--|--------------------------|---|
| Sem alterações (ou a condição piorou) | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Quase na mesma, sem qualquer alteração visível | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Ligeiramente melhor, mas, sem mudanças consideráveis | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Com algumas melhorias, mas a mudança não representou qualquer diferença real | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Moderadamente melhor, com mudança ligeira mas significativa | <input type="checkbox"/> | 5 |
| Melhor, e com melhorias que fizeram uma diferença real e útil | <input type="checkbox"/> | 6 |
| Muito melhor, e com uma melhoria considerável que fez toda a diferença | <input type="checkbox"/> | 7 |