

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

---

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE

---

FABIANA ARAÚJO SILVA

**DINÂMICA TEMPORAL DA AÇÃO DA MEDICAÇÃO  
DOPAMINÉRGICA NA LOCOMOÇÃO E NO CONTROLE  
POSTURAL EM PESSOAS COM DOENÇA DE  
PARKINSON**

**Bauru – 2019**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS - CAMPUS DE BAURU**  
**DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA**  
**LABORATÓRIO DE PESQUISA EM MOVIMENTO HUMANO (MOVI-LAB)**

**DINÂMICA TEMPORAL DA AÇÃO DA MEDICAÇÃO  
DOPAMINÉRGICA NA LOCOMOÇÃO E NO CONTROLE  
POSTURAL EM PESSOAS COM DOENÇA DE  
PARKINSON**

**Fabiana Araújo Silva**

**Orientador: Prof. Dr. Fabio Augusto Barbieri**

**Bauru - 2019**

Silva, Fabiana Araújo.

Dinâmica temporal da ação da medicação  
dopaminérgica na locomoção e no controle postural em  
pessoas com doença de Parkinson / Fabiana Araújo  
Silva, 2019  
95 f.

Orientador: Fabio Augusto Barbieri

Dissertação (Mestrado)- Universidade Estadual  
Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2019

1. Doença de Parkinson. 2. Locomoção. 3. Controle  
Postural. 4. Levodopa. I. Universidade Estadual  
Paulista. Faculdade de Ciências. II. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Bauru



**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE FABIANA ARAUJO SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS.**

Aos 25 dias do mês de novembro do ano de 2019, às 14:00 horas, no(a) Anfiteatro do Departamento de Educação Física - DEF/FC, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. FABIO AUGUSTO BARBIERI - Orientador(a) do(a) Departamento de Educação Física / UNESP - Faculdade de Ciências de Bauru - SP, Prof. Dr. VITOR TUMAS do(a) Universidade de São Paulo / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - SP, Prof. Dr. RODRIGO VITORIO do(a) Docente credenciado no Programa de Ciências da Motricidade / UNESP - Instituto de Biociências de Rio Claro - SP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de FABIANA ARAUJO SILVA, intitulada **COMPORTAMENTO DA AÇÃO DA IEVODOPA NA LOCOMOÇÃO E NO CONTROLE POSTURAL EM IDOSOS COM DOENÇA DE PARKINSON..** Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. FABIO AUGUSTO BARBIERI

Prof. Dr. VITOR TUMAS

Prof. Dr. RODRIGO VITORIO

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais Ilza e Francisco, pela dedicação, afeto, incentivo e por contribuírem para a minha formação pessoal e acadêmica.

Ao meu irmão, minha avó materna e demais familiares, que sempre me incentivaram, mesmo com a distância e aos meus ancestrais, por prepararem o caminho para a minha existência.

Ao Felipe, pelo companheirismo, cumplicidade e admiração. Por me incentivar, escutar e, principalmente, por ser compreensivo e afetuoso.

Aos meus amigos, por todos os momentos partilhados, pelo carinho, admiração, conselhos e por me apoiarem e amarem, mesmo de longe.

À minha terapeuta, por me apoiar e orientar durante os momentos desafiadores que vivenciei.

Aos meus educadores, pelos saberes partilhados, especialmente aos meus professores de graduação, por me ensinarem a exercer minha profissão de forma humana, ética e socialmente responsável.

Aos participantes do Projeto Ativa Parkinson, pelo carinho e pela participação e colaboração no estudo e aos demais pacientes que contribuíram de alguma forma para a minha formação.

Aos meus colegas de laboratório, pelo companheirismo, colaboração, aprendizado, e pela acolhida no MOVI-LAB.

Principalmente ao meu orientador Prof. Dr. Fabio Augusto Barbieri, por me incentivar nessa jornada, pela paciência, dedicação, orientação, carinho e amizade.



**ativa**  
PARKINSON  
DEF - UNESP

## **DINÂMICA TEMPORAL DA AÇÃO DA LEVODOPA NA LOCOMOÇÃO E NO CONTROLE POSTURAL EM PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON**

### **Resumo**

A locomoção e o controle postural são duas tarefas muito presentes no cotidiano e que impactam diretamente no nível de funcionalidade e na qualidade de vida. Sabemos que em pessoas com DP apresentam desordens nessas tarefas e que a medicação dopaminérgica melhora os parâmetros motores na locomoção e no controle postural em pessoas com DP. Entretanto, o tempo para o início da eficácia da medicação após sua ingestão na locomoção e no controle postural em pessoas com DP, especialmente em tarefas desafiadoras, ainda é controverso, assim como a duração desta eficácia. Assim, o objetivo geral desta dissertação é analisar o comportamento da ação da medicação dopaminérgica na locomoção e no controle postural em pessoas com DP. Para isso foram desenvolvidos dois estudos, no primeiro estudo, foi avaliado o comportamento temporal da medicação dopaminérgica no andar e no segundo estudo, no controle postural. Participaram dos estudos 15 pessoas com DP (sendo 6 do gênero feminino;  $69 \pm 7$  anos; H&Y 1 - 3; UPDRS-III  $27,1 \pm 12$ ), avaliadas em dois dias distintos. No primeiro dia foram realizadas avaliações clínicas dos sintomas motores e do equilíbrio estático e dinâmico. No segundo dia foi avaliado o andar e o controle postural. Os participantes foram avaliados no estado “OFF” da medicação, logo após a ingestão da medicação e a cada 30 minutos, até o período de três horas após a ingestão da medicação. Para responder aos objetivos dos estudos, os dados referentes a locomoção e ao controle postural serão comparados através de ANOVAs com fatores de acordo com as variáveis independente de cada estudo. Nossos resultados apontam que o efeito da ação na primeira dose matinal da medicação dopaminérgica no andar em pessoas com DP se inicia após 60 min da sua ingestão e tem duração de 120 minutos, cessando após 180 minutos. Para o controle postural, nossos resultados apontam que o efeito da ação na primeira dose matinal da medicação dopaminérgica se inicia após 60 min da sua ingestão e tem duração de 60 minutos, cessando após 150 minutos da ingestão da medicação. Ainda, o efeito da medicação dopaminérgica foi diferente entre as condições do andar e semelhante entre as condições do controle postural.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Locomoção. Controle Postural. Levodopa.

## TEMPORAL DYNAMICS ACTION ON GAIT AND POSTURAL CONTROL IN PEOPLE WITH PARKINSON'S DISEASE

### Abstract

Gait and postural control are two tasks that are present in daily life and that directly affects the level of functionality and quality of life. We know that in people with PD have disorders in these tasks and that dopaminergic medication improves motor parameters in gait and postural control. However, the time to onset of medication efficacy after ingestion in gait and postural control in people with PD, especially in challenging tasks, is still controversial, as is the duration of this efficacy. Therefore, the general objective of this dissertation is to analyze the behavior of the action of dopaminergic medication on gait and postural control in people with PD. For this, two studies were developed, in the first study, we evaluated the temporal behavior of dopaminergic medication in gait and in the second study, in postural control. Participated in the study 15 people with PD (6 females;  $69 \pm 7$  years; H&Y 1 - 3; UPDRS-III  $27.1 \pm 12$ ), evaluated on two different days. In the first, he performed clinical evaluations of motor symptoms and static and dynamic balance. On the second day, we evaluated walking and postural control. Participants have evaluated the "OFF" state of medication, immediately after the ingestion of medication and every 30 minutes, up to three hours after the ingestion of medication. In order to meet the objectives of the studies, the data related to gait and postural control will be compared by ANOVAs with factors according to the independent variables of each study. Our results indicate that the effect of the action on the first-morning dose of dopaminergic medication on gait in people with PD begins 60 minutes after ingestion and ends after 180 minutes, has a duration of 120 minutes. For postural control, our results indicate that the effect of the action on the first-morning dose of dopaminergic medication begins 60 min after ingestion and ends after 150 minutes, has a duration of 60 minutes. Still, the effect of dopaminergic medication was different between conditions. gait and similar between the conditions of postural control.

**Keywords:** Parkinson's Disease. Gait. Postural Control. Levodopa.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Desenho experimental das avaliações clínicas do Estudo 1.....	<b>32</b>
<b>Figura 2.</b> Desenho experimental da avaliação do andar.....	<b>33</b>
<b>Figura 3.</b> Vista superior representando os passos de aproximação e de ultrapassagem do obstáculo.....	<b>34</b>
<b>Figura 4.</b> Representação das variáveis dependentes relacionado com a ultrapassagem do obstáculo: a) distância horizontal do pé para o obstáculo antes da ultrapassagem; b) distância horizontal do obstáculo para o pé após a ultrapassagem; c) distância vertical dos pés para o obstáculo.....	<b>35</b>
<b>Figura 5.</b> Porcentagem do feedback do estado da medicação nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.....	<b>39</b>
<b>Figura 6.</b> A) Médias, desvios padrão e amplitudes da avaliação tremor de repouso, a rigidez e a agilidade, dos membros inferiores (média, desvio padrão e amplitude) nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação. B) Médias e erros padrão do delta da avaliação do tremor de repouso, a rigidez e a agilidade, dos membros inferiores nos períodos ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.....	<b>40</b>
<b>Figura 7.</b> A) Médias e erros padrão do comprimento, largura, duração, velocidade e duplo suporte do andar sem ultrapassagem de obstáculo (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação e B) Médias e erros padrão do comprimento, largura, duração, velocidade e duplo suporte do andar com ultrapassagem de obstáculo durante a fase de aproximação (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação. ....	<b>42</b>
<b>Figura 8.</b> Médias e erros padrão do comprimento, largura, duração, velocidade e duplo suporte do andar com ultrapassagem de obstáculo, durante a fase de ultrapassagem, do membro de suporte e do membro de ultrapassagem (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.....	<b>43</b>
<b>Figura 9.</b> A) Médias e erros padrão da distância horizontal obstáculo-pé e pé-obstáculo e distância vertical do membro de suporte (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação e B) Médias e erros padrão da distância horizontal obstáculo-pé e pé-obstáculo e distância vertical do membro de ultrapassagem (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.....	<b>44</b>
<b>Figura 10.</b> Desenho experimental das avaliações clínicas do estudo 2.....	<b>55</b>
<b>Figura 11.</b> Vista superior representando a posição dos pés sobre a plataforma de força, nas condições de base de suporte: a) apoio bipodal com os pés paralelos; b) apoio bipodal em posição semi-tandem.....	<b>56</b>
<b>Figura 12.</b> Desenho experimental das avaliações do controle postural.....	<b>57</b>

**Figura 13.** Médias e erros padrão do delta da avaliação do equilíbrio estático e dinâmico (média e erro padrão), no períodos OFF e ON 60 de avaliação.....**62**

**Figura 14.** A) Médias, desvios padrão e amplitudes da avaliação da capacidade de permanecer em pé sem apoio com os pés juntos e a capacidade de permanecer em pé sem apoio com um pé à frente o equilíbrio estático (média, desvio padrão e amplitude), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação. B) Médias e erros padrão do delta da avaliação da capacidade de permanecer em pé sem apoio com os pés juntos e a capacidade de permanecer em pé sem apoio com um pé à frente o equilíbrio estático nos períodos ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação. ....**63**

**Figura 15.** A) Médias e erros padrão da amplitude do CoP (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação, B) Médias e erros padrão da velocidade média do CoP (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação e C) Médias e erros padrão da área total do CoP (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação. ....**65**

**Figura 16** A) Médias e erros padrão do RMS do CoP (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação; B) Médias e erros padrão do alpha do DFA (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação, C) Médias e erros padrão da frequência mediana do CoP (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação. ....**66**

**Figura 17.** A) Médias e erros padrão do RMS da EMG (médias e erro padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação B) Médias e erros padrão do índice de Cocontração entre os músculos tibial anterior e gastrocnêmio medial (médias e erro padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.....**69**

**LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1.** Dados antropométricos e clínicos (médias, desvios padrão e amplitude).....**37**

**Tabela 2.** Medicação utilizada pelos participantes no tratamento da DP (quantidade e porcentagem) e dose equivalente de levodopa (média, desvio padrão e amplitude).....**38**

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>13</b>
<b>1. Introdução geral</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1. Doença de Parkinson, sinais e sintomas motores e déficits na locomoção e controle postural</b> .....	<b>15</b>
<b>1.2. Tratamento medicamentoso com levodopa</b> .....	<b>17</b>
<b>1.3. Ação da levodopa na locomoção</b> .....	<b>20</b>
<b>1.4. Ação da levodopa no controle postural</b> .....	<b>21</b>
<b>1.5. Dinâmica temporal do efeito da medicação dopaminérgica na locomoção e controle postural</b> .....	<b>22</b>
<b>1.6. Objetivos, justificativa e delineamento da dissertação</b> .....	<b>23</b>
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>26</b>
<b>2. Estudo 1 – Dinâmica temporal da ação da medicação dopaminérgica no andar sem e com ultrapassagem de obstáculo em pessoas com doença de Parkinson</b> . 27	
<b>2.1. Introdução</b> .....	<b>27</b>
<b>2.2. Materiais e método</b> .....	<b>29</b>
2.2.1. Participantes.....	29
2.2.2. Delineamento Experimental.....	30
2.2.3. Avaliação clínica.....	31
2.2.4. Avaliação do andar.....	32
2.2.5. Coleta e análise dos dados.....	33
2.2.6. Análise estatística.....	35
<b>2.3 Resultados</b> .....	<b>36</b>
2.3.1 Características antropométricas e clínicas dos participantes.....	36
2.3.2 Características do tratamento farmacológico com medicação dopaminérgica e feedback do estado da medicação.....	38
2.3.3 Avaliação clínica dos sinais e sintomas motores.....	39
2.3.4 Parâmetros do andar .....	40
<b>2.4 Discussão</b> .....	<b>44</b>

<b>2.5 Conclusão.....</b>	<b>49</b>
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>50</b>
<b>3. Estudo 2 – Medicação dopaminérgica e controle postural em pessoas com doença de Parkinson: Em que momento e por quanto tempo a medicação influencia o controle postural de tarefas simples e desafiadoras?.....</b>	<b>51</b>
<b>3.1. Introdução .....</b>	<b>51</b>
<b>3.2. Materiais e método .....</b>	<b>53</b>
3.2.1. Participantes.....	53
3.2.2. Delineamento Experimental.....	54
3.2.3. Avaliação clínica.....	54
3.2.4. Avaliação postural.....	55
3.2.5. Coleta e análise dos dados.....	57
3.2.6. Análise estatística.....	59
<b>3.3 Resultados.....</b>	<b>60</b>
3.3.1 Características antropométricas e clínicas dos participantes.....	60
3.3.2 Características do tratamento farmacológico com medicação dopaminérgica e feedback do estado da medicação.....	60
3.3.3 Avaliação clínica dos sinais e sintomas motores.....	61
3.3.4 Avaliação clínica do equilíbrio estático o dinâmico.....	61
3.3.5 Parâmetros do controle postural.....	63
<b>3.4 Discussão.....</b>	<b>69</b>
<b>3.5 Conclusão.....</b>	<b>76</b>
<b>CAPÍTULO 4.....</b>	<b>77</b>
<b>4. Considerações finais.....</b>	<b>78</b>
<b>4.1 Limitações.....</b>	<b>80</b>
<b>5. Referências.....</b>	<b>82</b>
<b>6. Atividades desenvolvidas durante o período do mestrado.....</b>	<b>93</b>

## **CAPÍTULO 1**

### **INTRODUÇÃO GERAL**

## 1. Introdução geral

A DP é uma doença neurodegenerativa que resulta em diversos sinais e sintomas motores e não motores (BRAAK *et al.*, 2004), sendo as desordens na locomoção e no controle postural as mais limitantes (HERMAN; GILADI; HAUSDORFF, 2013). O tratamento farmacológico com percussores de dopamina tem como objetivo normalizar os níveis dopaminérgicos no estriado e atenuar os sintomas motores. A levodopa é considerada a medicação dopaminérgica mais eficaz no tratamento de pessoas com DP, proporcionando benefícios clínicos superiores aos alcançados com outras intervenções medicamentosas (CLARKE; GUTTMAN, 2002; GONÇALVES *et al.*, 2012), capaz de melhorar os parâmetros motores na locomoção (CIONI *et al.*, 1997; MOORE *et al.*, 2008; CALIANDRO *et al.*, 2011; PIERUCCINI-FARIA *et al.*, 2013) e no controle postural (ROCCHI; CHIARI; HORAK, 2002; CARPENTER *et al.*, 2004). Entretanto, pouco se sabe sobre a dinâmica temporal da resposta motora à medicação dopaminérgica no andar e no controle postural em pessoas com DP, que é a transição do efeito da terapia de reposição dopaminérgica entre estado “OFF” da medicação para o estado “ON” e vice versa. Não há clareza sobre o tempo para o início da eficácia da medicação após sua ingestão e a duração desta eficácia nos parâmetros motores do andar, especialmente em tarefas desafiadoras, e do controle postural em pessoas com DP. Desta forma, o objetivo principal desta dissertação é analisar a dinâmica temporal da ação da medicação dopaminérgica nos parâmetros motores do andar sem e com ultrapassagem de obstáculo e no controle postural com os pés paralelos e em posição semi-tandem em pessoas com DP. Com isso, pretende-se contribuir com uma melhor compreensão do período de início do efeito agudo da medicação dopaminérgica e sua duração, otimizando o uso da terapia

medicamentosa para beneficiar a locomoção, o controle postural e o tratamento de pessoas com DP.

Nesta introdução geral, são apresentados os principais sinais e sintomas que acometem as pessoas com DP e os déficits na locomoção e no controle postural. Posteriormente, são apresentados o tratamento farmacológico com a medicação dopaminérgica e seu efeito em tarefas de locomoção e controle postural simples e desafiadoras em pessoas com DP. Ainda, como a resposta terapêutica da medicação dopaminérgica pode ser alterado pela biodisponibilidade da medicação dopaminérgica. Por fim, são apresentados os objetivos e hipóteses gerais da dissertação.

### **1.1. Doença de Parkinson, sinais e sintomas motores e déficits na locomoção e controle postural**

A DP é uma doença crônica, neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela disfunção ou morte dos neurônios produtores da dopamina, principalmente na zona compacta da substância negra, localizada nos núcleos da base (TAKAKUSAKI *et al.*, 2004). A diminuição dos níveis dopaminérgicos inibe os sistemas motores tálamo-cortical e no tronco cerebral, comprometendo outras estruturas cerebrais. Este quadro prejudica o planejamento e a execução das ações motoras de pessoas com DP, principalmente a realização de movimentos repetitivos, simultâneos e sequenciais (OBESO *et al.*, 2000). A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente na população idosa, afetando de 0,5 a 1% da população com idade entre 65 e 69 anos de idade e de 1 a 3% da população com mais de 80 anos de idade (de LAU & BRETELER, 2006) e acomete 3,3% da população brasileira acima dos 64 anos (BARBOSA *et al.*, 2006). Desse modo, o aprofundamento nos estudos sobre a DP são de grande valia para a sociedade, para os profissionais da saúde e para o estado, visando a melhoria das intervenções, orientações, políticas públicas e a diminuição dos custos relacionados à doença.

Como resultado dessa condição patológica, as pessoas com DP apresentam alguns sinais e sintomas característicos, como tremor de repouso, instabilidade postural, rigidez muscular, acinesia (dificuldade de iniciar movimentos), bradicinesia (lentidão dos movimentos) e hipometria (diminuição da amplitude dos movimentos) (HUGHES *et al.*, 1992). Entre estes sinais e sintomas, as desordens na locomoção e no controle postural são as maiores limitações para esta população (HERMAN; GILADI; HAUSDORFF, 2013), o que é um grave problema uma vez que a locomoção é essencial para a sobrevivência (VELU e DE SA, 2013) e os déficits no controle postural elevam o número de quedas nesta população (CARPENTER *et al.*, 2004). Nas fases iniciais da doença as desordens na locomoção e controle postural são pouco incapacitantes (HERMAN; GILADI; HAUSDORFF, 2013), agravando-se com a progressão da mesma (GRABLI *et al.*, 2012). As alterações na locomoção e no controle postural apresentam-se como os principais objetivos terapêuticos e as principais queixas das pessoas com DP. Essas limitações causam impacto negativo na funcionalidade desta população, interferindo na realização de tarefas simples, como andar no mercado, desempenhar atividades laborais, de autocuidado e de lazer (VELU e DE AS, 2013).

Quando a pessoa com DP está sem efeito da medicação dopaminérgica (estado “OFF” da medicação), são observadas alterações na locomoção, como menor velocidade e menor comprimento do passo, maior duração do passo, aumento compensatório na cadência, maior tempo da fase de duplo suporte e alta variabilidade na passada, sugerindo um déficit de ritimicidade e inconsciência do padrão locomotor (KWON *et al.*, 2017; HAUSDORFF *et al.*, 2009). Esses déficits ainda podem ser associados com episódios de freezing (congelamento), que aumentam o risco de quedas e influenciam negativamente na capacidade de locomoção (GILADI *et al.*, 2001).

Quanto ao comprometimento no controle postural, idosos com DP adotam um padrão postural em flexão, apresentam diminuição da rotação do tronco e maior oscilação do centro de pressão (CoP). Demonstram menor limite de estabilidade, inabilidade de modular respostas posturais e atraso ou redução nas respostas corretivas e antecipatórias (CARPENTER *et al.*, 2004).

## **1.2. Tratamento medicamentoso com levodopa**

Na busca por amenizar os efeitos dos sinais e sintomas nas tarefas motoras das pessoas com DP e assim melhorar a qualidade de vida e diminuir o impacto financeiro na sociedade, algumas intervenções são utilizadas. A mais utilizada, o tratamento farmacológico, tem objetivo de atenuar os sintomas motores com a reposição de dopamina no estriado. O precursor de dopamina considerado padrão-ouro no tratamento sintomático em pessoas com DP é a levodopa (3,4-dihidroxi-l-fenilalanina, L-DOPA) (CLARKE; GUTTMAN, 2002; GONÇALVES *et al.*, 2012).

A levodopa sintética administrada por via oral é absorvida pela corrente sanguínea no duodeno e na região proximal do jejuno. A meia-vida plasmática do fármaco varia entre 50 a 120 minutos, podendo ser influenciada por fatores como a velocidade do esvaziamento gástrico e da absorção nos sítios intestinais (NYHOLM *et al.*, 2002). A levodopa sofre ação das enzimas dopa-descarboxilase (L-AAD) e catecol-O-metiltransferase (COMT), sendo convertida em dopamina e 3-O-metildopa, respectivamente. A 3-O-metildopa é um produto que não pode ser utilizado na síntese de dopamina, e para evitar que grande parte da levodopa ingesta seja perdida ao ser convertida em 3-O-metildopa, é comum o uso conjunto de inibidores de COMT, que estendem a duração e aumentam a biodisponibilidade da levodopa (TARAKAD e

JANKOVIC, 2017). A dopamina resultante, presente na circulação, atravessa a barreira hematoencefálica através de sistemas de transporte ativo realizado por um carreador específico, que também é responsável pelo transporte de outros aminoácidos de cadeia leve (KOLLER e RUEDA, 1998). A presença de aminoácidos de cadeia leve pode afetar a absorção e transporte da levodopa, pois competem com a levodopa pelo transportador (nível intestinal) e pela passagem pela barreira hematoencefálica. Ainda, esses aminoácidos podem contribuir com a absorção intestinal errática da levodopa, resultando em uma diminuição da quantidade de levodopa absorvida. Dessa forma, a alimentação pode ser uma das numerosas variáveis que influenciam a absorção e transporte desse fármaco, em especial refeições ricas em proteínas (KOLLER, 2000).

O mecanismo de ação central da dopamina exógena ainda é controverso. Existem três teorias que tentam explicar a ação da levodopa (NUTT e WOODWARD, 1986; POEWE e WENNING, 2000). A primeira teoria indica que os terminais sinápticos dos neurônios nigroestriatais preservados captam a levodopa e que a conversão em dopamina é realizada por enzimas do próprio neurônio. Finalmente a dopamina exógena é estocada em vesículas que são posteriormente liberadas na fenda sináptica. Ao contrário, uma segunda teoria acredita que a dopamina gerada a partir da levodopa não fica estocada em vesículas e sim livre no citoplasma neuronal. A terceira teoria aponta que a levodopa é captada por neurônios não-dopaminérgicos e convertida em dopamina por células da glia adjacentes a receptores estriatais dopaminérgicos. Independentemente de qual teoria é a correta para explicar a ação da levodopa, é consistente na literatura que durante as atividades diárias do idoso com DP, a ação da levodopa é oscilatória, havendo momentos do dia que a medicação não é eficiente (NUTT e WOODWARD, 1986; MOORE *et al.*, 2008; OLANOW e STOCCHI, 2017), prejudicando os movimentos automatizados, como a locomoção e o controle postural.

Mesmo o tratamento com levodopa já ocorrendo por mais de 50 anos e apesar da literatura apresentar achados importantes sobre o efeito da levodopa nos déficits motores das pessoas com DP é importante apontar que o fármaco pode levar a algumas complicações. A curto prazo o uso da levodopa pode causar efeitos colaterais como sonolência, hipotensão ortostática, náuseas e vômitos. No tratamento de médio ou longo prazo, o uso crônico da levodopa pode levar a perda de eficácia do medicamento, aparecimento de flutuações motoras, deterioração do final da dose e discinesias (RASCOL *et al.*, 2002). As flutuações motoras são caracterizadas pela alternância brusca do estado de mobilidade, passando por períodos de estado “ON” da medicação (quando a pessoa com DP está sob uma resposta positiva à medicação) e períodos de estado “OFF” da medicação (quando a pessoa com DP experimenta um ressurgimento dos sintomas motores suprimidos durante o estado "ON"), porém sem que haja uma relação direta com o horário de ingestão das doses da medicação (HINSON *et al.*, 2010). A deterioração do final da dose ou “desgaste OFF” é caracterizada pelo encurtamento da duração de efeito motor da medicação dopaminérgica. Essa abrevia o tempo de ação da medicação para 2 ou 3 horas, podendo se agravar com o avanço da patologia. Na deterioração do final da dose, as pessoas com DP podem apresentar declínio na realização das tarefas ou grande imobilidade, muito antes do horário da próxima dose da medicação. Entretanto, efeitos breves ou o “desgaste OFF” podem ser observados em indivíduos que não apresentam momentos de total perda da mobilidade (CHOU *et al.*, 2018). Uma das explicações mais bem aceitas para o surgimento das complicações é que, a progressão da doença compromete a capacidade dos neurônios dopaminérgicos nigrostriatais de sintetizar, armazenar e liberar tonicamente a dopamina na fenda sináptica (NUTT, 2001; JANKOVIC, 2005). Alterações bruscas da concentração plasmática de levodopa após a ingestão de cada dose resultaria, ao longo do tempo, em oscilações nos níveis cerebrais

de dopamina, resultando em uma estimulação não fisiológica dos receptores pós-sinápticos, levando a alterações funcionais (WIDNELL, 2005). Essas mudanças na disposição de levodopa podem afetar a resposta terapêutica do fármaco, retardando o início do efeito, gerando efeitos breves, respostas erráticas ou mesmo nenhuma resposta (NUTT, 2001; JANKOVIC, 2005).

### **1.3. Ação da levodopa na locomoção**

O tratamento farmacológico com uso de levodopa tem revelado melhoras no padrão motor do andar (MOORE *et al.*, 2008; PIERUCCINI-FARIA *et al.*, 2013). Pessoas com DP apresentam alterações no andar em ambientes regulares (como o andar sem a presença de obstáculo ou obstrução), como diminuição da velocidade e aumento da variabilidade (HAUSDORFF; RIOS; EDELBERG, 2001; ALMEIDA *et al.*, 2007), e em ambientes irregulares (com a presença de obstáculo), como maior dependência da informação visual e ajustes motores mais arriscados (MOHAGHEGHI; MORAES; PATLA, 2004; VITORIO *et al.*, 2016; SIMIELI *et al.*, 2017), prejudicando tanto a execução como a regulação do andar.

A levodopa é eficaz em aumentar o comprimento do passo, a velocidade e a cadência do andar, e diminuir a duração da fase de duplo suporte e a variabilidade do andar (MORRIS, 2000; MOORE *et al.*, 2008). Os déficits apresentados por pessoas com DP nos circuitos do sistema locomotor (TAKAKUSAKI; TOMITA; YANO, 2008), aumentam as alterações no andar dessa população, como a bradicinesia e a hipometria, resultando na diminuição da velocidade e do comprimento do passo, principalmente em tarefas mais desafiadoras (PIERUCCINI-FARIA *et al.*, 2013, VITORIO *et al.*, 2010). Durante o andar com ultrapassagem de obstáculo sob efeito da medicação dopaminérgica, pessoas com DP aumentam a distância vertical do pé para com o obstáculo, quando

comparados ao estado “OFF” da medicação (sem efeito da levodopa), indicando a adoção de uma estratégia que diminui a chance de contato com o obstáculo (PIERUCCINI-FARIA *et al.*, 2013). Além disso, a levodopa parece amenizar a assimetria entre os lados durante a locomoção (PLOTNIK *et al.*, 2005; BARBIERI *et al.*, 2017a), principalmente em tarefas do andar que exigem mais do sistema motor desta população, como desviar de um obstáculo durante a andar (BARBIERI. *et al.*, 2017b).

#### **1.4. Ação da levodopa no controle postural**

Para o controle postural o tratamento farmacológico com uso da medicação dopaminérgica é controverso (CURTZE *et al.* 2015), alguns estudos apontam que a medicação dopaminérgica parece não ser efetiva para o controle postural (BLOEM *et al.*, 1996; BLOEM *et al.*, 2001; ROCCHI, L.; CHIARI, L.; HORAK, F. B., 2002). Outros estudos apontam que a medicação dopaminérgica aumenta a oscilação postural (BRONTE-STEWART *et al.*, 2002; WORKMAN e THRASHER, 2019). Ainda, alguns apontam que a medicação dopaminérgica parece exercer resultados positivos significativos apenas em tarefas desafiadoras (CARPENTER *et al.*, 2004; BARELA e DUARTE, 2008; BOONSTRA, SCHOUTEN, *et al.*, 2014; BARBIERI *et al.*, 2016). Em tarefas posturais simples, como apoio bipodal com os pés paralelos, o efeito positivo da levodopa parece ser sutil (ROCCHI; CHIARI; HORAK, 2002; CARPENTER *et al.*, 2004; BEUTER *et al.*, 2008), melhorando muito pouco os déficits no controle postural apresentados por pessoas com DP como a maior oscilação do CoP, menor limite de estabilidade e menor ou maior velocidade do deslocamento do CoP (ROCCHI; CHIARI; HORAK, 2002; CARPENTER *et al.*, 2004). Uma possível explicação para isso é que provavelmente a levodopa diminui a rigidez muscular, mas sem eficácia para o controle postural (BLOEM *et al.*, 1996; ROCCHI; CHIARI; HORAK, 2002). Entretanto, em

tarefas posturais mais desafiadoras, a levodopa é capaz de reduzir a assimetria postural em pessoas com DP (BOONSTRA, SCHOUTEN, *et al.*, 2014; BARBIERI *et al.*, 2016), assim como é capaz de reduzir a oscilação do CoP em tarefas com mudança de base, como posição tandem e apoio em apenas uma perna (BARBIERI *et al.*, 2016). Ainda, é sugerido que o efeito do medicamento no controle postural está relacionado com o estágio da doença (CARPENTER *et al.*, 2004; BARBIERI *et al.*, 2016).

### **1.5. Dinâmica temporal do efeito da medicação dopaminérgica na locomoção e controle postural**

Apesar de serem bem conhecidos os efeitos da medicação dopaminérgica nos parâmetros locomotores e de controle postural, os processos pelos quais a terapia de reposição dopaminérgica melhora, de forma aguda, as habilidades locomotoras e de controle postural e por quanto tempo esta ação positiva permanece, ainda estão em estudo. Estudos anteriores têm considerado como o momento ideal de ação da medicação dopaminérgica no sistema nervoso central é entre 40 minutos à 1 hora após a ingestão do medicamento (DE LA FUENTE-FERNANDEZ *et al.*, 2001; SOSSI *et al.*, 2004). Entretanto, as informações relacionadas ao efeito da medicação dopaminérgica na locomoção e controle postural são inconclusivos apenas um estudo observou o início do efeito agudo da medicação dopaminérgica na locomoção (MOORE *et al.*, 2008), apenas para andar em ambiente regular. Alguns pontos colaboram com esta lacuna na literatura. O primeiro deles é que a locomoção e o controle postural, algumas vezes, são considerados como funções motoras muito semelhantes, mas sabemos que são múltiplos os circuitos neurais que controlam essas tarefas e a medicação dopaminérgica pode atuar de forma distinta nesses circuitos, por isso para entender os efeitos da medicação dopaminérgica de forma ampla, é importante estudar a dinâmica temporal da atuação da

medicação dopaminérgica nas duas tarefas (CURTZE *et al.*, 2015). A característica progressiva da doença é um outro fator que pode explicar essa lacuna na literatura, pois os efeitos da medicação dopaminérgica mudam com a progressão da doença e com a presença de complicações, como freezing e discinesias. Ainda, a ingestão por via oral pode causar um atraso no efeito ou ação do medicamento devido às oscilações da sua concentração no plasma e estriado, interferindo na biodisponibilidade da medicação dopaminérgica. (KURLAN *et al.*, 1988; THOMAS MULLER, 2006; OLANOW e STOCCHI, 2017). Essas oscilações agudas e inconsistência estão relacionadas com a meia-vida plasmática da levodopa, absorção gastrointestinal errática, transporte competitivo na barreira hematoencefálica e uso crônico da medicação (LEWITT e FAHN, 2016). Quando ingerida por via oral, a levodopa é rapidamente descarboxilada nos tecidos extracerebrais, conseqüentemente, apenas uma pequena proporção atinge o sistema nervoso central (LEWITT e FAHN, 2016). Ainda, a latência do fármaco está relacionada com a taxa de trânsito gastrointestinal e ao esvaziamento gástrico, que é dependente das características físico químicas dos alimentos ingeridos e com a idade de início de uso da droga (THOMAS MULLER, 2006; LEWITT e FAHN, 2016). No início do tratamento os problemas com o manejo do fármaco são mínimos, mas as mudanças progressivas na fisiopatologia da própria doença e a ingestão crônica da terapia medicamentosa leva ao aparecimento de flutuações motoras (WIDNELL, 2005).

## **1.6. Objetivos, justificativa e delineamento da dissertação**

Não é claro na literatura a dinâmica temporal da ação da medicação dopaminérgica, há uma grande variação no período de início da ação da medicação dopaminérgica no andar em pessoas com DP (MOORE *et al.*, 2008). Além disso, nenhum estudo anterior verificou a dinâmica temporal da ação da primeira dose matinal de

medicação dopaminérgica no andar com ultrapassagem de obstáculo e no controle postural em pessoas com DP e sabemos quando a primeira dose matinal de medicação dopaminérgica começa a perder a eficácia, nos parâmetros motores durante a realização de tarefas de locomoção e de controle postural. Dessa forma, o objetivo geral deste estudo é analisar a dinâmica temporal da ação da medicação dopaminérgica nos parâmetros motores do andar sem e com ultrapassagem de obstáculo e no controle postural com os pés paralelos e em posição semi-tandem em pessoas com DP. Especificamente, o estudo pretende responder o período de início do efeito da primeira dose matinal de medicação dopaminérgica nos parâmetros motores da locomoção e no controle postural e qual a duração deste efeito.

Para responder estes questionamentos, dois estudos foram desenvolvidos. Nestes estudos, de forma geral, a locomoção e o controle postural de pessoas com DP foram avaliados no estado “OFF” da medicação e a cada 30 minutos após a ingestão da primeira dose matinal de levodopa até completar 3 horas da ingestão. O estudo sobre a influência da medicação dopaminérgica na locomoção e no controle postural pode auxiliar na compreensão do efeito da medicação nestas habilidades essenciais e rotineiras que se encontram comprometidas em pessoas com DP. Além disso, compreender a dinâmica temporal do efeito da medicação dopaminérgica na locomoção e no controle postural poderá proporcionar uma maior eficiência no tratamento medicamentoso, na prescrição de atividade física desta população e no delineamento de estudos que queiram analisar a eficiência da levodopa em aspectos motores e não-motores da DP. Com isso, o estudo tem a possibilidade de otimizar o uso da medicação dopaminérgica para beneficiar a locomoção, o controle postural e o tratamento em pessoas com DP. Nossa hipótese geral é que a dinâmica temporal do efeito da primeira dose matinal da medicação

dopaminérgica seja semelhante na locomoção e no controle postural, iniciando até 1 hora após a ingestão da medicação dopaminérgica e se estendendo por mais 1 hora.

## **CAPÍTULO 2**

### **DINÂMICA TEMPORAL DA AÇÃO DA MEDICAÇÃO DOPAMINÉRGICA NO ANDAR SEM E COM ULTRAPASSAGEM DE OBSTÁCULO EM PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON**

## **2. Estudo 1 –Dinâmica temporal da ação da medicação dopaminérgica no andar sem e com ultrapassagem de obstáculo em pessoas com doença de Parkinson**

### **2.1. Introdução**

O tratamento farmacológico com a levodopa é a intervenção mais utilizada no tratamento da DP (KATZENSCHLAGER; LEES, 2009). É conhecido que sobre efeito do medicamento dopaminérgico, os pessoas com DP aumentam o comprimento, a velocidade e a cadência, e diminuem a duração da fase de duplo suporte do andar (MORRIS, 2000; ALMEIDA *et al.*, 2007; BRYANT *et al.*, 2011; SIMIELI *et al.*, 2017). Ainda, o medicamento dopaminérgico parece amenizar a assimetria entre os lados (BOONSTRA, VAN VUGT, *et al.*, 2014; BARBIERI *et al.*, 2017b) e a variabilidade do andar (HAUSDORFF *et al.*, 2003; BRYANT *et al.*, 2011; BRYANT *et al.*, 2016). Ultrapassar obstáculos é uma tarefa mais desafiadora e complexa, que envolve diversos circuitos cerebrais (SNIJDERS; WEERDESTEYN; HAGEN, 2010). Pessoas com DP apresentam alterações na circuitaria do sistema locomotor (TAKAKUSAKI; TOMITA; YANO, 2018) gerando alterações no andar dessa população, como a bradicinesia e a hipometria (VITORIO *et al.*, 2010; PIERUCCINI-FARIA *et al.*, 2013). Durante o andar com ultrapassagem de obstáculo, as pessoas com DP apresentam diminuição da velocidade e do comprimento do passo e aumento da largura do passo (VITORIO *et al.*, 2010; GALNA *et al.*, 2013). Ainda, pessoas com DP adotam uma estratégia mais conservadora ao ultrapassar o obstáculo, posicionando os membros mais próximos do obstáculo, tanto antes quanto depois a ultrapassagem (VITORIO *et al.*, 2010). A medicação dopaminérgica exerce efeito nos sintomas de bradicinesia e hipometria, gerando aumento da velocidade do membro de ultrapassagem e aumento da margem de

segura em relação ao obstáculo (PIERUCCINI-FARIA *et al.*, 2013,) ao aumentando a distância vertical do pé para com o obstáculo durante a ultrapassagem, entretanto não há aumento do comprimento do passo ou da distância horizontal entre os pés e o obstáculo (antes ou após a ultrapassagem) (PIERUCCINI-FARIA *et al.*, 2013).

O conhecimento da dinâmica temporal da ação da medicação dopaminérgica na locomoção é incerto. Apenas Moore e colaboradores (2008) analisaram o efeito da levodopa na resposta motora em pessoas com DP. Os autores mostraram que o tempo para o aumento do comprimento do passo após a ingestão da levodopa foi em média de 23 minutos (de 5 até 53 minutos) e relacionam esse comportamento variável com o tempo de acometimento e o estágio da doença. Apesar de apresentarem resultados importantes sobre a dinâmica temporal da ação da medicação dopaminérgica na locomoção em pessoas com DP, os autores não analisaram o efeito da medicação dopaminérgica em tarefas mais exigentes, como o andar com ultrapassagem de obstáculo, e por quanto tempo o efeito se mantém. Desta forma, o objetivo deste estudo é investigar a dinâmica temporal da ação da medicação dopaminérgica após a ingestão da primeira dose matinal nos parâmetros espaço-temporais do andar sem e com ultrapassagem de obstáculo e a duração deste efeito nos parâmetros de interesse em pessoas com DP. Espera-se que o efeito da medicação dopaminérgica no andar se inicie após o tempo médio de início da ação da levodopa no sistema nervoso central, aproximadamente 60 minutos após a ingestão da medicação, resultando no aumento do comprimento e velocidade do passo (MORRIS, 2000; MOORE *et al.*, 2008). Ainda, esperamos que o efeito da ação da medicação dopaminérgica se mantenha por até 1 hora após a melhora dos parâmetros analisados, devido à meia vida do fármaco. Para a tarefa com ultrapassagem de obstáculo esperamos que a medicação dopaminérgica seja mais efetiva, devido à maior complexidade da tarefa (BARBIERI *et al.*, 2017b).

## 2.2. Materiais e Método

### 2.2.1. Participantes

A seleção dos participantes foi realizada junto a centros especializados da região de Bauru, especialmente no projeto de extensão ATIVA PARKINSON - Atividade Física para Pessoas com Doença de Parkinson da UNESP- Bauru. O número de participantes do presente estudo foi determinado através do software “G power” com base no parâmetro de velocidade do passo do artigo de Bryant e colaboradores (2016). O resultado do cálculo amostral indicou que o número de 15 participantes é um índice de probabilidade de encontrar diferença significativa em 0,95 e valor de  $\alpha$ : 0,05.

Foi adotado como critério de inclusão diagnóstico de DP de característica idiopática, realizado por um neurologista, segundo os critérios determinados pelo Banco de Cérebro de Londres (HUGHES *et al.*, 1992), idade mínima de 55 anos e estar sob tratamento com medicação dopaminérgica a mais de 6 meses, com dose equivalente de levodopa matinal de, no máximo, 450 mg e dose equivalente de levodopa diária de, no máximo, 2350 mg (MOORE *et al.*, 2008). Não foram incluídos no do estudo, indivíduos que apresentaram doença em estágio superior a 3 na escala de Hoehn & Yahr - H&Y (HOEHN e YAHR, 2001; SCHENKMAN *et al.*, 2001), congelamento durante o andar, declínio cognitivo e histórico de problemas ortopédicos e/ou de visão que impossibilitassem o cumprimento do protocolo experimental. Foram selecionados para o estudo, 15 indivíduos (sendo 6 do gênero feminino) que atenderam aos critérios de inclusão. Os participantes foram informados sobre os procedimentos do estudo e o objetivo do mesmo, e permitiram sua participação através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido,

aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, Campus de Bauru (CAAE 78660517.2.0000.5398).

### 2.2.2. *Delineamento Experimental*

Todos os procedimentos experimentais foram realizados nas dependências do Laboratório de Pesquisa em Movimento Humano (MOVI-LAB) do Departamento de Educação Física da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Campus Bauru. Os participantes foram convidados a comparecer ao MOVI-LAB em dois dias, para participar das avaliações descritas abaixo.

Os participantes foram avaliados no estado “OFF” da medicação (considerado como sendo o período após, no mínimo, 12 horas da última ingestão do medicamento) e no estado “ON” da medicação (considerado com todo período após a ingestão da medicação). No primeiro dia foram realizadas avaliações clínicas, primeiramente, no período OFF (em estado “OFF” da medicação). Foi solicitado que o participante ingerisse a dose matinal da medicação dopaminérgica (primeira dose do dia - segundo prescrição médica) e, então, foram realizadas as avaliações clínicas (período ON 0’), que foram periodicamente repetidas a cada 30 minutos (ON 30’, ON 60’, ON 90’, ON 120’ e ON 150’), até três horas (ON 180’) após a ingestão da medicação, como demonstrado na Figura 1. No segundo dia, foi avaliado o andar dos participantes no mesmos períodos de avaliação. Em ambos os dias, foi solicitado que o participante, na noite anterior a avaliação e na manhã da avaliação, não consumisse alimentos ricos em proteína (e.g. leite e carne vermelha - WANG *et al.*, 2017).

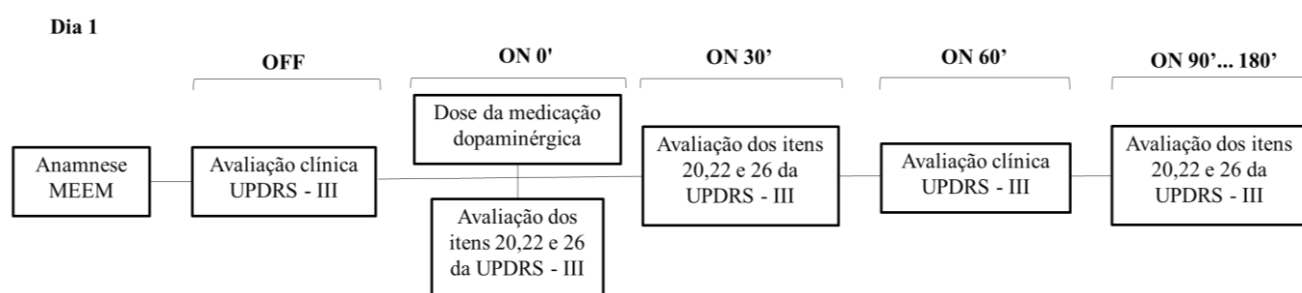
### 2.2.3. Avaliação clínica

Primeiramente, cada participante foi entrevistado por um avaliador experiente em doenças neurodegenerativas, por meio de uma anamnese, com o intuito de coletar dados de caracterização da DP (histórico clínico, cognitivo e medicamentoso) e realizar o estudo dos sinais e sintomas. Ambos foram realizados de forma detalhada para determinar a origem da DP e eliminar a influência de outras doenças que poderiam confundir o diagnóstico da DP, por exemplo, acidente vascular encefálico. O mesmo avaliador aplicou escalas consideradas padrão ouro para avaliação clínica da DP.

A escala de H&Y foi utilizada para identificar o estágio evolutivo da doença, a existência da unilateralidade/bilateralidade da doença e o nível de resposta dos reflexos posturais. Para avaliar condições cognitivas, foi aplicado o Mini Exame do Estado Mental – MEEM (ALMEIDA, 1998). Os escores obtidos no MEEM foram ajustados de acordo com a escolaridade de cada participante (BRUCKI et al., 2003). O grau de acometimento motor da DP foi avaliado através da sub-escala III – Exame motor – da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* -UPDRS (Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson). A Sub-escala III é composta por 14 itens. A pontuação em cada item varia de 0 a 4, sendo que o valor máximo (108 pontos) indica maior comprometimento pela doença e o mínimo, normalidade. (FAHN e ELTON, 1987; MARTINEZ-MARTIN *et al.*, 1994). Os participantes foram avaliados em estado “OFF” da medicação e uma hora após a ingestão do medicamento (ON 60’). Ainda, foi avaliado o tremor de repouso, a rigidez e a agilidade, somente nos membros inferiores, utilizando os itens 20, 22 e 26 da UPDRS, respectivamente. Esses itens foram aplicados repetidamente a cada 30 minutos após a ingestão da medicação dopaminérgica (ON 30’, ON 90’, ON 120’ e ON 150’), até três horas (ON 180’) após a ingestão da medicação dopaminérgica. Foi calculado o delta entre

a soma da pontuação total no período OFF (itens 20, 22 e 26 da UPDRS) e as pontuações totais (itens 20, 22 e 26 da UPDRS) dos demais períodos (de ON 0' a ON 180').

**Figura 1.** Desenho experimental das avaliações clínicas do Estudo 1.



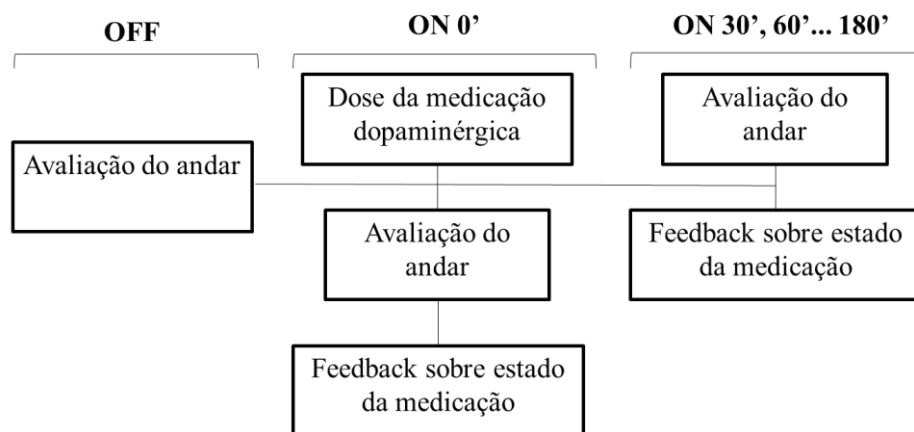
#### 2.2.4. Avaliação do andar

No segundo dia, o andar foi avaliado em duas condições: andar sem e com ultrapassagem de obstáculo. Para a avaliação do andar sem ultrapassagem de obstáculo, cada participante foi instruído a percorrer, em sua velocidade preferida, uma passarela de superfície retilínea, com dimensões de 8,5 m de comprimento e 1,5 m de largura. Nas tentativas com ultrapassagem de obstáculo, foi posicionado transversalmente a 4,25 m do local de início do andar, um obstáculo de espuma com dimensões de 3 cm de comprimento, 60 cm de largura e altura de 15 cm (corresponde à altura do meio-fio - ABNT - NBRISO16039). Nas tentativas com ultrapassagem de obstáculo o participante foi instruído a percorrer, em sua velocidade preferida, pela passarela até se aproximar do obstáculo, ultrapassá-lo, evitando o contato com o mesmo, e continuar andando até o final da distância indicada. O participante não foi instruído com qual membro inferior deveria realizar a ultrapassagem do obstáculo. Para efeito de segurança, um avaliador acompanhou o participante durante a execução da tarefa em todas as tentativas.

As avaliações do andar foram realizadas nos mesmos períodos de avaliação estabelecidos para as avaliações clínicas (Figura 2). Em cada período de avaliação do andar, o participante realizou 10 tentativas, sendo 5 tentativas de cada tipo de andar: andar sem e com ultrapassagem do obstáculo. As tentativas foram realizadas em bloco de condição e a ordem dos blocos foi randomizada. O participante foi instruído a realizar o andar de forma contínua, sendo auxiliado na realização do giro no final da passarela em cada tentativa, quando necessário. Após cada avaliação do andar, o participante forneceu um feedback sobre o estado da medicação (“OFF” ou “ON”).

**Figura 2.** Desenho experimental da avaliação do andar.

**Dia 2**

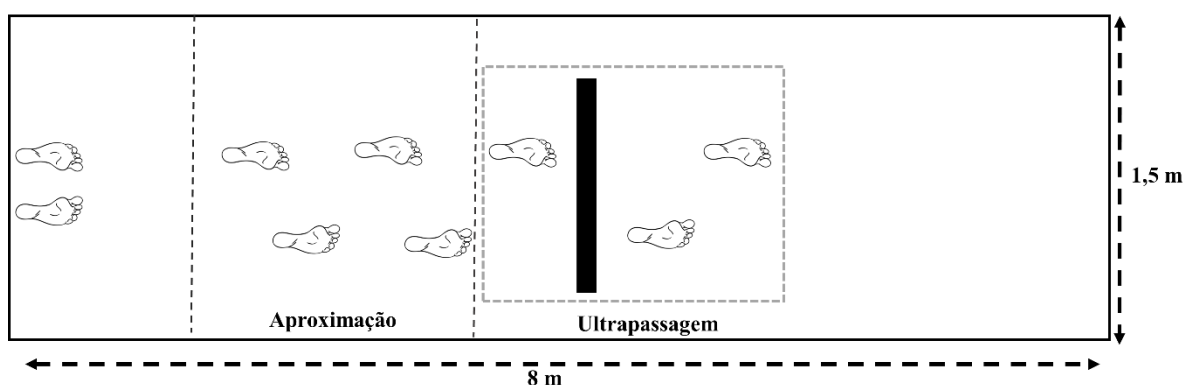


#### 2.2.5. Coleta e análise dos dados

Para coleta de dados espaço-temporais da avaliação do andar, foi utilizado um sistema de aquisição de dados da Vicon Motion System® com 10 câmeras (Bonita e Vero System Cameras), com frequência de coleta de 200 Hz. Para o andar sem ultrapassagem de obstáculo foram analisados pelo menos 15 passos realizados na parte central da passarela (3 a 4 passos em cada tentativa) em cada período de análise. Para a tarefa de

ultrapassagem do obstáculo durante o andar a análise ocorreu em dois momentos de cada tentativa: fase de aproximação (três passos antes da ultrapassagem do obstáculo); e fase de ultrapassagem (passo de ultrapassagem do membro de suporte e passo do membro de ultrapassagem), como representado na Figura 3.

**Figura 3.** Vista superior representando os passos de aproximação e de ultrapassagem do obstáculo.

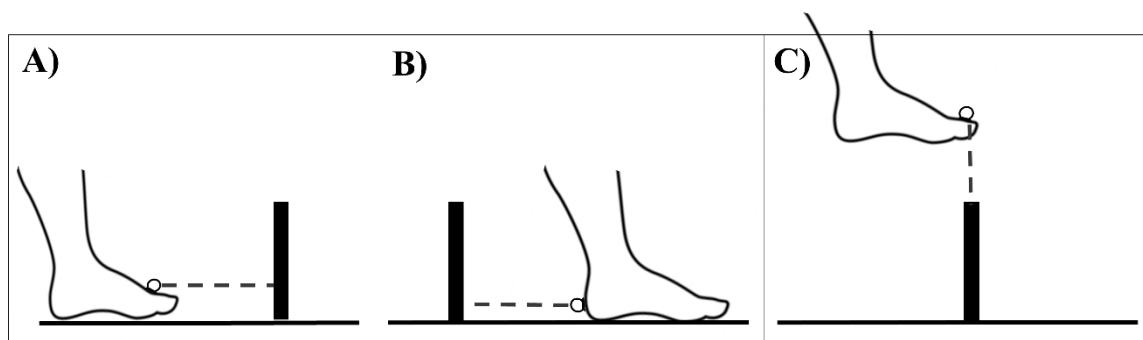


Marcadores passivos (39) foram posicionados de acordo com o Plug-in-Gait Full Body model (Vicon<sup>®</sup>) e dois marcadores foram posicionados no limite superior das laterais do obstáculo. Para calcular os parâmetros espaço-temporais do andar foram utilizados dois marcadores posicionados em ambos os pés dos participantes (na cabeça do segundo metatarso e na região posterior do calcâneo). Os cálculos foram realizados utilizando o Software MATLAB R2018a. Os dados foram filtrados através de um filtro Butterworth passa baixa de 5ª ordem (zero-lag) e frequência de corte de 6 Hz.

As variáveis espaço-temporais foram calculadas para cada passo (definido como o contato do calcanhar de um membro inferior com o solo até o contato do calcanhar do membro inferior contralateral com o solo), em ambas as condições. Foi realizado o cálculo das seguintes variáveis: comprimento (distância anteroposterior entre os marcadores no calcâneo do membro inferior e do membro inferior contralateral), largura

(distância médio-lateral entre os marcadores na cabeça do 2º metatarso do membro inferior e do membro inferior contralateral), duração (tempo entre o contato do calcanhar de um membro com o solo até o contato do calcanhar do membro contralateral com o solo), velocidade (comprimento do passo dividido pela duração do passo) e porcentagem em duplo suporte (tempo em duplo suporte durante o passo normalizado pela duração do passo). Ainda, para o andar com ultrapassagem de obstáculo foram analisadas a distância horizontal do pé para o obstáculo antes da ultrapassagem (distância anteroposterior entre o marcador da cabeça do 2º metatarso e o obstáculo); a distância horizontal do obstáculo para o pé após a ultrapassagem (distância anteroposterior entre o obstáculo e o marcador do calcâneo); e a distância vertical dos pés para o obstáculo (distância vertical entre o marcador da cabeça do 2º metatarso e o obstáculo) no momento da ultrapassagem do obstáculo. Essas variáveis foram calculadas tanto para o membro de ultrapassagem quanto para o membro de suporte (Figura 4).

**Figura 4.** Representação das variáveis dependentes relacionado com a ultrapassagem do obstáculo: a) distância horizontal do pé para o obstáculo antes da ultrapassagem; b) distância horizontal do obstáculo para o pé após a ultrapassagem; c) distância vertical dos pés para o obstáculo



#### 2.2.6. Análise estatística

O nível de significância ( $\alpha$ ) foi mantido em 0,05 para todas as análises e o programa SPSS 21.0 (SPSS, Inc.) foi utilizado para o tratamento estatístico. Os dados das escalas UPDRS, H&Y e MEEM foram comparados entre o estado da medicação (“OFF”

e “ON”) através do teste não paramétrico de Wilcoxon. Para os valores de delta dos itens da UPDRS (20, 22 e 26) foram analisados a cada 30 minutos, foram comparados através de teste não paramétrico de Mann-Whitney, realizando os testes de Wilcoxon para determinar em que momentos ocorreram as diferenças, quando foi apontado efeito significativo na primeira análise. Os dados referentes aos parâmetros espaço-temporais das tarefas de andar foram analisados através de ANOVAs com fator estado da medicação (avaliação em estado “OFF” da medicação, ON 0’ e a cada 30 minutos após a ingestão da medicação), com medidas repetidas. Os pressupostos da ANOVA foram testados através do teste de esfericidade (Mauchly) e do teste de igualdade das variâncias (Levene). Assim, para as variáveis que violaram os pressupostos, foram utilizados os valores referentes ao teste de Greenhouse-Geisser disponíveis na ANOVA e indicados como correções para tais casos. Além disso, testes Post hoc de Tukey foram utilizados quando interação significativa.

## **2.3 Resultados**

### *2.3.1 Características antropométricas e clínicas dos participantes*

Os participantes apresentaram estágio moderado da DP com aproximadamente 27 pontos na sub-escala III da UPDRS e estágio 2 na H&Y, o que significa ausência de comprometimento no equilíbrio (Tabela 1).

**Tabela 1.** Dados antropométricos e clínicos (médias, desvios padrão e amplitude).

	<b>Idade</b> (anos)	<b>Massa corporal</b> (kg)	<b>Estatura</b> (m)	<b>MEEM</b> (pts)	<b>Tempo de diagnóstico</b> (anos)	<b>H&amp;Y OFF</b> (pts)	<b>H&amp;Y ON</b> (pts)	<b>UPDRS-III OFF</b> (pts)	<b>UPDRS-III ON</b> (pts)
<b>Média</b>	69	75,7	1,64	27	6	2,0	1,9	30,7	27,1
<b>Desvio Padrão</b>	7	11,6	0,07	1	4	0,5	0,4	12,2	12,0
<b>Amplitude</b>	55 - 83	49,1 - 95,4	1,52 - 1,76	24 - 30	1 - 15	1 - 3	1 - 3	17 - 55	13 - 54

**MEEM:** Mini Exame do Estado Mental; **H&Y:** Escala de Hoehn e Yahr Modificada; **UPDRS:** Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson.

### 2.3.2 Características do tratamento farmacológico com medicação dopaminérgica e feedback do estado da medicação

Todos os participantes do estudo estavam realizando tratamento farmacológico com medicação dopaminérgica, conforme prescrição médica, por pelo menos 6 meses. Alguns participantes utilizavam outros medicamentos para o tratamento da DP, além dos medicamentos dopaminérgicos, que estão apresentados na Tabela 2, assim como os valores da dose equivalente de levodopa.

**Tabela 2.** Medicação utilizada pelos participantes no tratamento da DP (quantidade e porcentagem) e dose equivalente de levodopa (média, desvio padrão e amplitude).

Classe de medicamentos	Uso da medicação entre os participantes	
	(qnt)	(%)
Dopaminérgicos	15	100
Agonistas dopaminérgicos	5	33
Amantadina	6	40
Inibidores de MAO-B	1	6,6
Inibidores de COMT	1	6,6

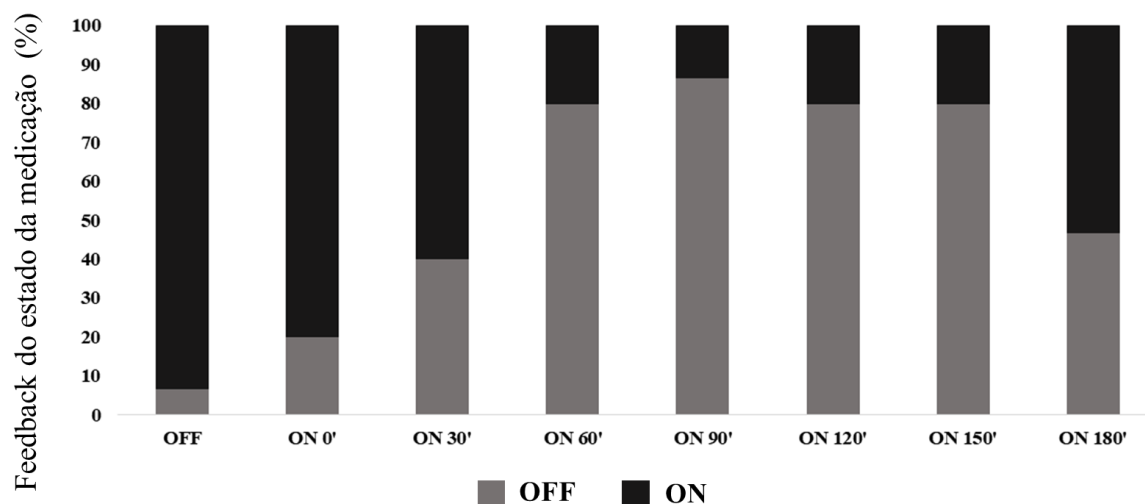
Dose equivalente de Levodopa	Média e Desvio padrão	Amplitude
	(mg)	(mg)
Total diário	670,9 ± 446,6	150,0 – 1650,0
Primeira dose do dia	167,7 ± 118,0	50,0 – 391,0

**MAO-B:** Monoamina oxidase B; **COMT:** Catecol O-Metiltransferase.

Os resultados do feedback verbal do estado da medicação durante cada período de avaliação, está exposto na Figura 5. Entre os períodos ON 60' e ON 150', a maior parte (80% ou mais) dos participantes relataram estar no estado ON da medicação. No período ON 180' a porcentagem de participantes que relataram estar no estado ON da medicação ainda é superior ao período do momento da ingestão do medicamento (ON 0'). Ainda, um dos participantes relatou estar no estado ON da medicação durante todos os períodos

da avaliação e um participante relatou estar no estado OFF da medicação durante todos períodos de avaliação.

**Figura 5.** Porcentagem do feedback do estado da medicação nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.



### 2.3.3 Avaliação clínica dos sinais e sintomas motores

O estagiamento da doença (escala H&Y) e os sinais e sintomas motores (sub-escala III da UPDRS) dos participantes foram testados no período OFF e após 60 minutos de ingestão do medicamento (período ON 60'). O teste não paramétrico de Wilcoxon não indicou diferença entre os dois períodos ( $p < 0,785$ ) para o estagiamento da doença, mas houve diminuição da pontuação do UPDRS (parte motora) após 60 minutos de ingestão do medicamento ( $p < 0,014$ ).

O tremor de repouso, a rigidez e a agilidade, nos membros inferiores, foram avaliados utilizando os itens 20, 22 e 26 da UPDRS a cada 30 minutos após a ingestão da medicação. Os valores médios e desvio padrão estão demonstrados na Figura 6A para cada período de avaliação. O teste não paramétrico de Wilcoxon não indicou diferença entre o período de avaliação OFF e os outros períodos ( $p < 0,134$ ), demonstrando que não

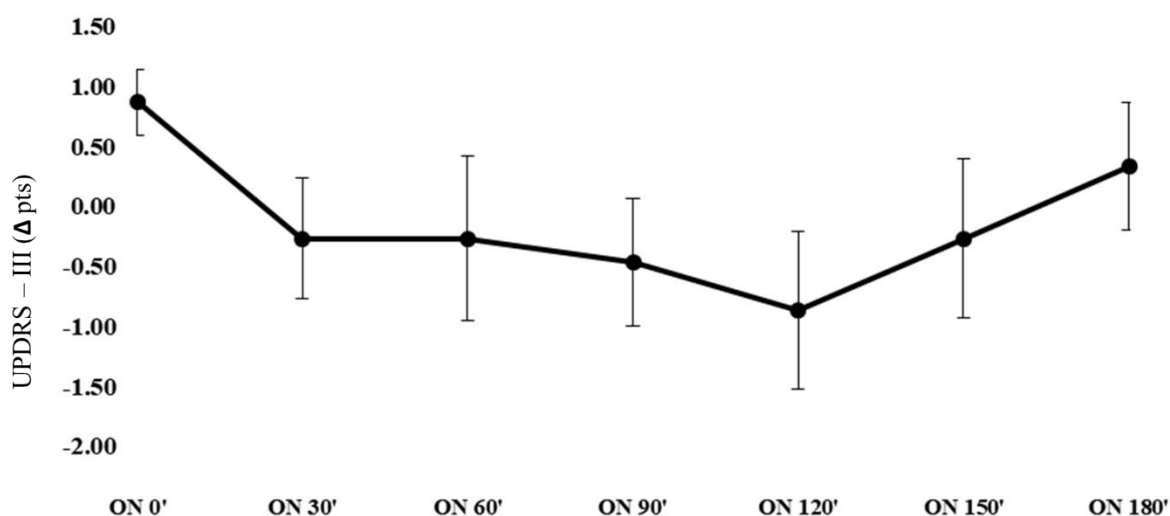
houve mudanças no tremor de repouso, na rigidez e na agilidade dos membros inferiores durante os períodos de avaliação (Figura 6B).

**Figura 6.** A) Médias, desvios padrão e amplitudes da avaliação tremor de repouso, a rigidez e a agilidade, dos membros inferiores (média, desvio padrão e amplitude) nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação. B) Médias e erros padrão do delta da avaliação do tremor de repouso, a rigidez e a agilidade, dos membros inferiores nos períodos ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.

A)

	OFF	ON 0'	ON 30'	ON 60'	ON 90'	ON 120'	ON 150'	ON 180'
<b>Média</b>	6,0	6,9	5,8	5,8	5,6	5,2	5,8	6,4
<b>Desvio Padrão</b>	3,1	3,0	2,6	2,9	2,7	2,2	2,8	3,1
<b>Amplitude</b>	3 - 12	2 - 12	2 - 11	2 - 13	2 - 12	2 - 10	2 - 12	3 - 13

B)



**UPDRS:** Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson; **Δ:** Delta.

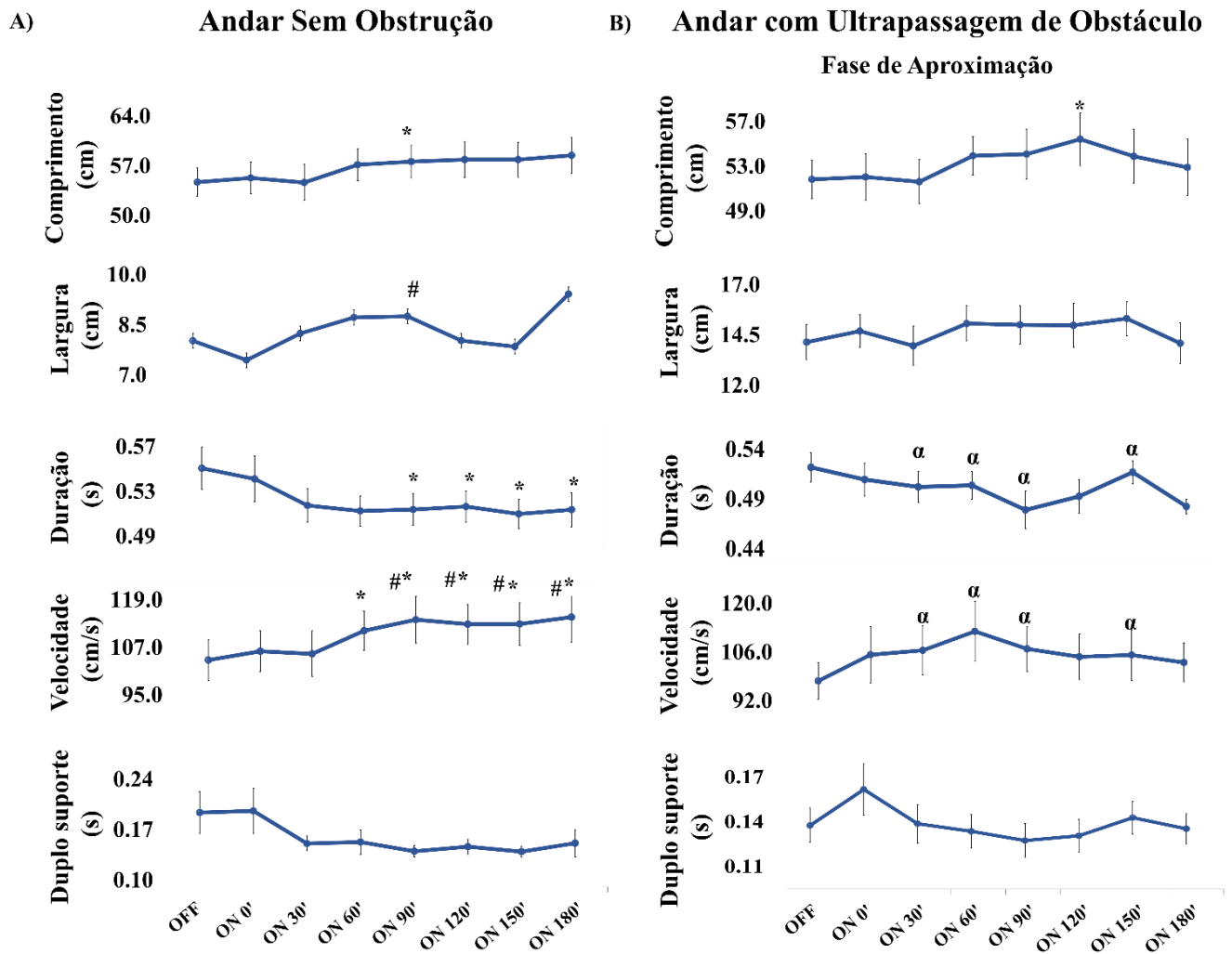
#### 2.3.4 Parâmetros do andar

Para a condição de andar sem ultrapassagem de obstáculo houve efeito principal de medicação. As análises univariadas indicaram aumento do comprimento do passo (Figura 7A) ( $F_{(7,98)} = 8,785$ ,  $p < 0,001$ ) no período ON 90' ( $p < 0,048$ ), diminuição da

duração do passo ( $F_{(7,98)}=8,703$ ,  $p<0,001$ ) nos períodos ON 90' ( $p<0,039$ ), ON 120' ( $p<0,045$ ), ON 150' ( $p<0,049$ ) e ON 180' ( $p<0,025$ ), e aumento da velocidade do passo ( $F_{(7,98)}=13,918$ ,  $p<0,001$ ) nos períodos ON60' ( $p<0,001$ ) ON 90' ( $p<0,001$ ), ON 120' ( $p<0,001$ ), ON 150' ( $p<0,003$ ) e ON 180' ( $p<0,004$ ), em comparação ao período OFF. Ainda, indicou aumento da largura do passo ( $F_{(7,98)}=1,471$ ,  $p<0,001$ ) no período ON 90' ( $p<0,022$ ) e aumento da velocidade do passo ( $F_{(7,98)}=13,918$ ,  $p<0,001$ ) nos períodos ON 90' ( $p<0,026$ ), ON 120' ( $p<0,029$ ), ON 150' ( $p<0,023$ ) e ON 180' ( $p<0,031$ ) em comparação ao período ON 0. Não houve efeito de momento da medicação para duplo suporte.

Houve efeito principal de medicação para a condição de andar com ultrapassagem de obstáculo, durante a fase de aproximação. As análises univariadas indicaram aumento do comprimento do passo (Figura 7B) ( $F_{(7,98)}=4,372$ ,  $p<0,001$ ) no período ON 120' ( $p<0,030$ ) comparados ao período OFF. Ainda, a duração do passo foi menor ( $F_{(7,98)}=4,991$ ,  $p<0,001$ ) e a velocidade do passo foi maior ( $F_{(7,98)}=7,839$ ,  $p<0,001$ ) nos períodos ON 30' ( $p<0,043$  e  $p<0,004$ , respectivamente), ON 60' ( $p<0,007$  e  $p<0,001$ , respectivamente), ON 90' ( $p<0,033$  e  $p<0,002$ , respectivamente) e ON 150' ( $p<0,003$  e  $p<0,025$ , respectivamente) em comparação ao período ON 180. Não houve efeito de momento da medicação para largura do passo e duplo suporte.

**Figura 7. A)** Médias e erros padrão do comprimento, largura, duração, velocidade e duplo suporte do andar sem ultrapassagem de obstáculo (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação e B) Médias e erros padrão do comprimento, largura, duração, velocidade e duplo suporte do andar com ultrapassagem de obstáculo durante a fase de aproximação (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.

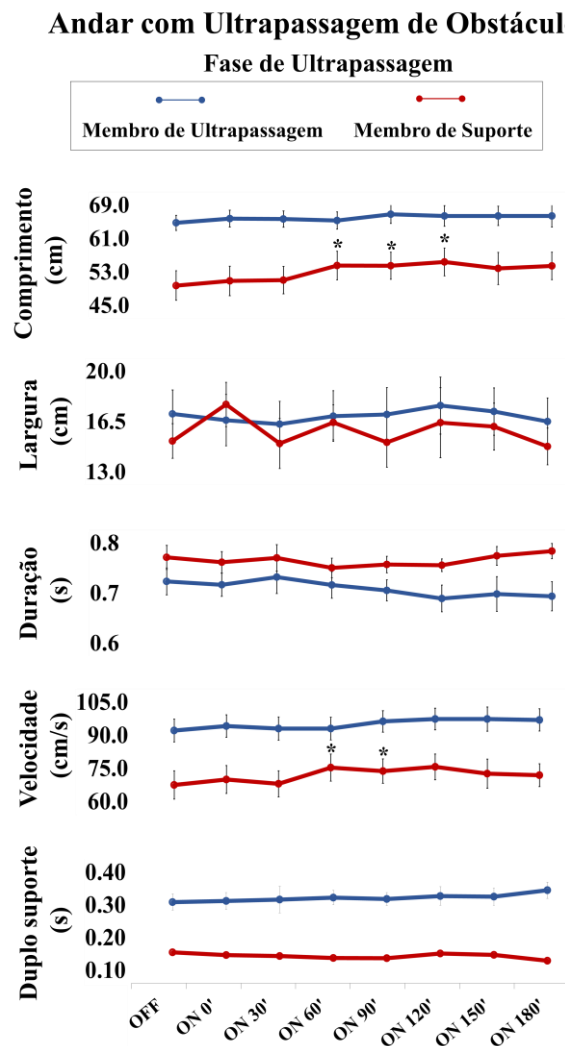


\* - efeito principal de estado da medicação em relação ao período OFF ( $p < 0,05$ ); # - efeito principal de estado da medicação em relação ao período ON 0' ( $p < 0,05$ );  $\alpha$  - efeito principal de estado da medicação em relação ao período ON 180' ( $p < 0,05$ )

Durante a fase de ultrapassagem houve efeito principal de medicação. As análises univariadas indicaram aumento do comprimento e velocidade do membro de suporte (Figura 8) ( $F_{(7,98)} = 7,085$ ,  $p < 0,001$ ) nos períodos ON 60' ( $p < 0,043$  e  $p < 0,025$ , respectivamente), ON 90' ( $p < 0,018$  e  $p < 0,037$ , respectivamente) e 120' ( $p < 0,031$ ), apenas para o comprimento, comparados ao período OFF. Não houve efeito de momento

da medicação para largura do passo e duplo suporte do membro de suporte e para nenhum dos parâmetros no membro de ultrapassagem.

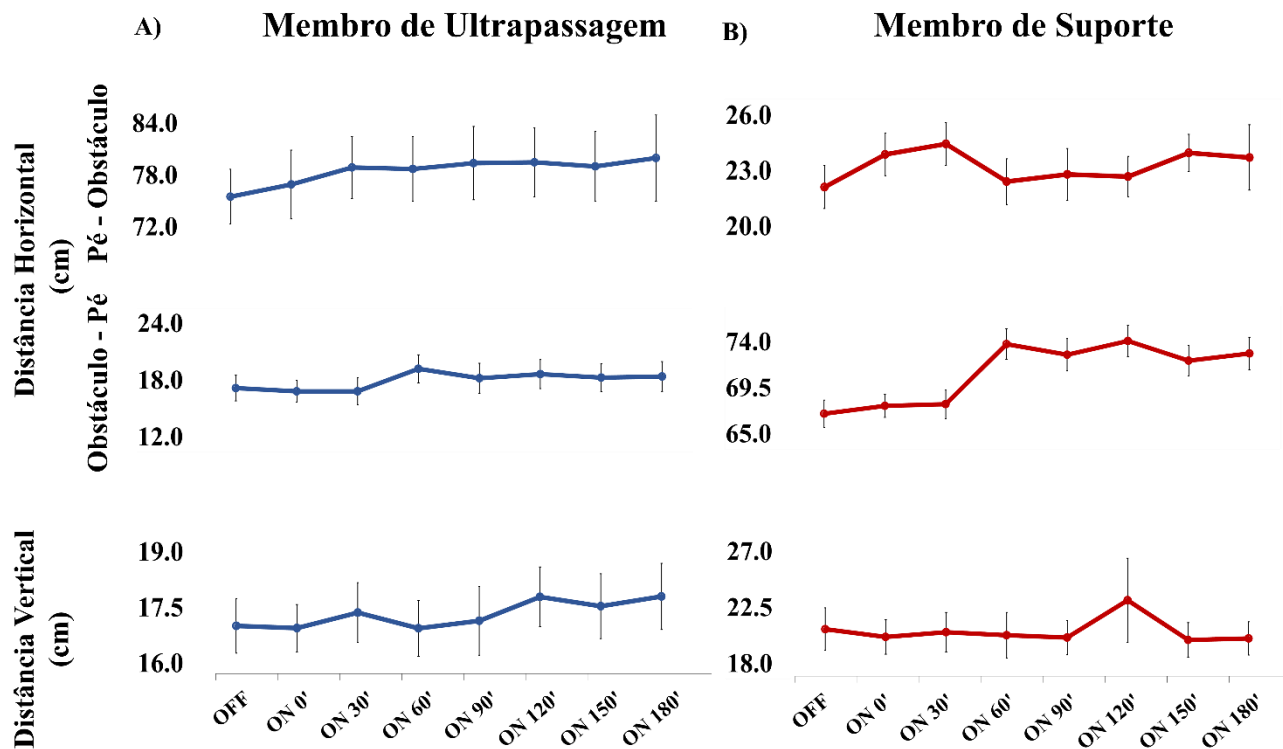
**Figura 8.** Médias e erros padrão do comprimento, largura, duração, velocidade e duplo suporte do membro de suporte e do membro de ultrapassagem no andar com ultrapassagem de obstáculo, durante a fase de ultrapassagem (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.



\* - efeito principal de estado da medicação em relação ao período OFF ( $p < 0,05$ ); # - efeito principal de estado da medicação em relação ao período ON 0' ( $p < 0,05$ ).

ANOVA não indicou mudanças nas distâncias relacionadas ao obstáculo (Figura 9), nem para o membro de suporte e nem para o membro de ultrapassagem.

**Figura 9.** A) Médias e erros padrão da distância horizontal obstáculo-pé e pé-obstáculo e distância vertical do membro de suporte (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação e B) Médias e erros padrão da distância horizontal obstáculo-pé e pé-obstáculo e distância vertical do membro de ultrapassagem (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.



## 2.4 Discussão

O objetivo deste estudo foi investigar a dinâmica temporal da ação da primeira dose matinal da medicação dopaminérgica no andar sem e com ultrapassagem de obstáculo em pessoas com DP. Os principais achados do estudo são: i) a medicação dopaminérgica começou a ter efeito no andar 60 min após a ingestão, havendo aumento da velocidade do passo e diminuição da duração do passo na condição do andar sem ultrapassagem de obstáculo, e aumento do comprimento e da velocidade do passo no andar com ultrapassagem de obstáculo; ii) o efeito da medicação dopaminérgica foi observado até o último período de avaliação, após 180 min da sua ingestão, tendo uma duração de 120 min; iii) a dinâmica temporal da medicação parece ser diferente entre as

condições de andar (sem e com ultrapassagem de obstáculo). A seguir serão apresentadas interpretações e explicações para o aumento da velocidade e da diminuição da duração do passo após 60 min da ingestão da medicação dopaminérgica, bem como, da duração do efeito até 180 min após a ingestão da medicação e para a diferença da dinâmica temporal entre as condições.

Após 60 minutos (ON 60') da ingestão da medicação podemos observar alterações significativas nos parâmetros do andar, sugerindo que o efeito da medicação dopaminérgica no andar teve início. Houve efeito na velocidade, comprimento e duração do passo (Figura 7 e 8). Ainda, a medicação dopaminérgica resultou em efeitos pontuais na largura do passo. Esses achados confirmam a nossa hipótese, na qual sugerimos que a ação da medicação dopaminérgica teria início antes de 1 hora da ingestão da medicação, corroborando os achados que indicam que o tempo médio para ação da levodopa no sistema nervoso central é de 40 minutos à 1 hora (DE LA FUENTE-FERNANDEZ *et al.*, 2001; SOSSI *et al.*, 2004) e com o tempo adotado (60 minutos após a ingestão) em estudos que avaliam o andar no estado ON da medicação (HAUSDORFF *et al.*, 2001; ALMEIDA *et al.*, 2007; PELRUCCINI-FARIA *et al.*, 2013 ;VITORIO *et al.*, 2016; SIMIELI *et al.*, 2017). No estudo de Moore e colaboradores (2008) os participantes apresentaram alta variação na dinâmica temporal da resposta da medicação dopaminérgica, para a variável comprimento do passo. Em média, a resposta motora foi observada em 23 minutos, variando de 5 até 53 minutos. No presente estudo, a dinâmica temporal da medicação dopaminérgica foi variável entre os parâmetros espaço-temporais do andar, para os parâmetros de duração, largura e comprimento do passo na condição do andar sem ultrapassagem de obstáculo o efeito da medicação teve início no período ON 90' e foi breve (Figura 7). Isso pode estar relacionado com oscilações na concentração de levodopa no plasma e no sistema nervoso central, pois essas mudanças na concentração de levodopa

podem afetar a resposta terapêutica do fármaco, gerando efeitos breves (MELAMED, *et al.*,1986; NUTT, 2001; JANKOVIC, 2005). Mesmo não gerando efeito duradouro na maioria dos parâmetros do andar, a medicação dopaminérgica parece ser capaz de modificar a percepção subjetiva dos participantes (Figura 5), no período ON 60', 80% dos participantes relataram sentir estarem sob o efeito da medicação dopaminérgica (estado ON).

Alterações significativas nos parâmetros do andar foram observadas até o último período de avaliação (ON 180'), sugerindo que o efeito da medicação dopaminérgica tem duração de, no mínimo, 2 horas para a velocidade do passo no andar sem ultrapassagem de obstáculo. Esses resultados negam a nossa hipótese de que o efeito da medicação dopaminérgica no andar teria duração de aproximadamente 1 hora, corroborando os achados no estudo de De la Fuente-Fernandez e colaboradores (2001) que a duração da ação da levodopa no sistema nervoso central é de aproximadamente 2 horas. Por outro lado, acreditamos que a duração do efeito da medicação dopaminérgica não se estenderia por muito mais tempo além do período que foi proposto na avaliação, pois o estudo de De la Fuente-Fernandez e colaboradores (2001) mostrou que, após 4 horas da ingestão, o efeito da medicação dopaminérgica no sistema nervoso central cessou. Ainda, nossos resultados mostram que a duração do efeito da medicação foi variável entre os parâmetros espaço-temporais avaliados e que alguns parâmetros já começam a sofrer desgaste após 3 horas da ingestão da medicação, ou mesmo antes, como a largura e comprimento do passo. Podemos observar que o andar se tornou mais lento ao final da avaliação (período ON 180'), quando comparado com períodos iniciais (ON 30', ON 60', ON 90' e ON 150'), semelhante ao comportamento observado no período OFF. A variação na duração e efeitos breves podem estar relacionados com a biodisponibilidade da medicação, que é influenciada por diversos fatores, como o esvaziamento gástrico, o tempo de

acometimento da doença e o estágio da doença. Para diminuir ao máximo a interferência de alguns fatores que poderiam influenciar na concentração da levodopa no plasma ou no sistema nervoso central, tivemos certo rigor metodológico ao quantificar a dose equivalente de levodopa ingerida por cada participante e ao orientar os participantes sobre a ingestão de alimentos que poderiam prejudicar a absorção do fármaco. Mesmo que a dose equivalente de levodopa seja variável entre os participantes, não acreditamos que esse possa ter sido um fator que influenciou a variação da dinâmica temporal do efeito da medicação, pois há evidências de que não existe correlação entre a resposta motora com a dose matinal ou dose total de medicação dopaminérgica (MOORE *et al*, 2008; NUTT; WOODWARD, 1986). Ainda, sabemos que o esvaziamento gástrico e o consumo de alimentos ricos em proteína podem contribuir para absorção errática de levodopa, aumentando a oscilação da concentração estriatal e interferindo no efeito do medicamento (WANG *et al.*, 2017). Entretanto, os participantes do estudo foram instruídos a não ingerirem alimentos ricos em proteína na noite anterior à avaliação e na manhã da avaliação. Todos os participantes afirmaram que seguiram as instruções, desta forma acreditamos que a dinâmica temporal da resposta locomotora à medicação dopaminérgica não foi influenciada pela alimentação.

As flutuações devem ocorrer devido ao tempo de diagnóstico da doença e tempo de tratamento medicamentoso. O estudo de Contin e colaboradores (2001), demonstrou que há uma correlação positiva entre o tempo de diagnóstico e a dinâmica temporal da resposta locomotora à medicação dopaminérgica. McColl e colaboradores (2002) apontam que quase 60% dos indivíduos com DP desenvolveram flutuações motoras após 3 anos de tratamento. Da mesma forma, o estudo de Contin e colaboradores (2001) apontou que a duração do efeito motor da medicação, para a tarefa do toque dos dedos, tende a diminuir conforme o grau de acometimento da doença aumenta. Ainda, algumas

peessoas com DP apresentam deterioração do final da dose, que resulta no encurtamento da duração de efeito motor da medicação dopaminérgica e pode ser observado declínio na realização das tarefas ou grande imobilidade, muito antes do horário da próxima dose da medicação (CHOU K.L. *et al.*, 2018). Os participantes do nosso estudo estão classificados em estágio moderado de comprometimento motor, a maioria (66%) foi diagnosticado há mais de 5 anos e apenas 3 receberam o diagnóstico há menos de três anos. Dessa forma, é esperado observar efeito breve e dinâmica temporal variável da medicação dopaminérgica, em alguns parâmetros espaço-temporais do andar. A duração do efeito da medicação, segundo a percepção subjetiva dos participantes (Figura 5), foi semelhante à duração do efeito da medicação no andar, no período de avaliação ON 180', 46 % (porcentagem superior ao dos períodos de avaliação ON 0' e ON 30') dos participantes relataram estar no estado ON da medicação, e no período de avaliação anterior (ON 150' - 1 hora e meia da após o início do efeito da medicação), a maioria dos participantes (80%) relatam estarem sob efeito da medicação. Esses resultados parecem demonstrar que os participantes percebem alterações motoras que a medicação dopaminérgica proporciona, sejam elas relacionadas com o andar ou não.

A dinâmica temporal da ação da medicação dopaminérgica parece ter sido diferente entre as condições. O início do efeito da ação foi semelhante (ON 60'), mas a duração do efeito foi inferior na condição de andar com ultrapassagem de obstáculo. Dessa forma a medicação parece ter sido mais efetiva para a condição do andar sem ultrapassagem de obstáculo, negando a nossa hipótese de que o efeito da medicação dopaminérgica seria mais efetivo com maior complexidade. A medicação dopaminérgica proporcionou efeito breve na velocidade e no comprimento membro de suporte durante a fase de ultrapassagem (Figura 8), porém não foi capaz de gerar efeito para o membro de suporte ou de aumentar a distância dos membros em relação ao obstáculo (Figura 9),

durante a ultrapassagem do mesmo. Indicando, que mesmo após serem medicados, os participantes adotaram uma estratégia mais conservadora durante a ultrapassagem do obstáculo. Sabemos que idosos com DP posicionam os membros mais próximos do obstáculo, tanto antes quanto depois da ultrapassagem, quando comparados com idosos saudáveis (VITORIO *et al.*, 2010). Esperávamos que a medicação dopaminérgica exercesse efeito nos sintomas de bradicinesia e hipometria, gerando aumento da velocidade do membro de ultrapassagem e no aumento da margem de segura em relação ao obstáculo (PIERUCCINI-FARIA *et al.* 2013). Acreditamos que a medicação dopaminérgica possa ter atuado nos sintomas de bradicinesia e hipometria, mas não tenha muito eficaz na automatização do movimento. Dessa forma, tarefas mais simples, como a condição do andar sem ultrapassagem de obstáculo, se beneficiam mais dos efeitos da medicação, o mesmo não aconteceu na condição do andar com ultrapassagem do obstáculo, por se tratar de uma tarefa robusta, exigindo que o participante adote uma estratégia mais conservadora.

## **2.5 Conclusão**

Segundo os resultados desse estudo podemos concluir que o efeito da ação na primeira dose matinal da medicação dopaminérgica no andar em pessoas com DP se inicia após 60 min da sua ingestão e foi observado até o último período de avaliação, após 180 minutos da ingestão da medicação, resultando em um efeito de, pelo menos, 120 minutos. O efeito da medicação dopaminérgica foi diferente entre as condições do andar. Com resultado do efeito da medicação dopaminérgica, houve aumento da velocidade do passo e diminuição da duração do passo, na condição do andar sem ultrapassagem de obstáculo e aumentado o comprimento e a velocidade do passo, no andar com ultrapassagem de obstáculo.

## **CAPÍTULO 3**

**MEDICAÇÃO DOPAMINÉRGICA E CONTROLE  
POSTURAL EM PESSOAS COM DOENÇA DE  
PARKINSON: EM QUE MOMENTO E POR QUANTO  
TEMPO A MEDICAÇÃO INFLUÊNCIA O CONTROLE  
POSTURAL DE TAREFAS SIMPLES E DESAFIADORAS?**

### **3. Estudo 2 – Medicação dopaminérgica e controle postural em pessoas com doença de Parkinson: Em que momento e por quanto tempo a medicação influencia o controle postural de tarefas simples e desafiadoras?**

#### **3.1. Introdução**

A instabilidade postural é uma das principais limitações na DP e se agrava com o aumento da severidade da doença (ROCCHI; CHIARI; HORAK, 2002; BARBIERI *et al.*, 2016). Pessoas com DP apresentam inabilidade de modular respostas posturais, atraso ou redução nas respostas corretivas e antecipatórias, adoção da postura em flexão, diminuição da rotação do tronco, menor limite de estabilidade, e maior oscilação do CoP tanto da direção anteroposterior como médio-lateral (CARPENTER *et al.*, 2004). Esses déficits comprometem a mobilidade e aumentam a morbidade das pessoas com DP, podendo resultar em um aumento do número de óbitos e internações devido a quedas causadas por desequilíbrio (BLOEM *et al.*, 2001). No entanto, o tratamento farmacológico com a medicação dopaminérgica não ser eficiente em reduzir o número de quedas nesta população, possivelmente porque o idoso com DP se sente mais seguro para se expor a situações de risco (MAK e PANG, 2010; GAZIBARA *et al.*, 2016). Ainda, quedas recorrentes na DP pode estar relacionada à hipotensão ortostática decorrente de alta dosagem de levodopa (MATINOLLI *et al.*, 2009; MAK e PANG, 2010). Contudo, apesar do efeito da medicação dopaminérgica no controle postural ser controverso (CURTZE *et al.*, 2015; BLOEM *et al.*, 1996; BLOEM *et al.*, 2001; ROCCHI; CHIARI; HORAK, 2002; WORKMAN; THRASHER, 2019), a literatura aponta que a medicação dopaminérgica é capaz de melhorar alguns aspectos do controle postural, mas outros aspectos não são alterados sob efeito da medicação. Esta contradição do efeito da medicação no controle postural pode ser explicada por alguns fatores. Primeiro, o efeito da medicação dopaminérgica no controle postural parece ser dependente do estagiamento

da doença e do desafio da tarefa postural. A medicação dopaminérgica é mais efetiva no controle postural em pessoas com comprometimento unilateral (BOONSTRA, SCHOUTEN, *et al.*, 2014; BARBIERI *et al.*, 2016). Isso pode ser explicado pelas mudanças na resposta à terapia dopaminérgica durante o curso do tratamento. Nos estágios iniciais a resposta é leve e duradoura, seguida de uma resposta maior com menor duração e eventualmente, mudanças abruptas (DUVOISIN, 1989; KUMAR *et al.*, 2003). Segundo, estudos longitudinais demonstraram que uma maior duração do tratamento farmacológico causa efeitos colaterais, o que pode prejudicar outros aspectos relacionados ao controle postural, como propriocepção, rigidez e equilíbrio (BURLEIGH *et al.*, 1995; JOBST *et al.*, 1997). Terceiro, em tarefas posturais simples, como apoio bipodal com os pés em paralelo, a medicação dopaminérgica parece não ser efetiva para o controle postural (ROCCHI; CHIARI; HORAK, 2002). Entretanto, a medicação dopaminérgica reduz a oscilação postural em situações mais exigentes e desafiadoras, como em tarefas com base tandem (BARBIERI *et al.*, 2016). Para os parâmetros de atividade muscular durante tarefas de controle postural que exigiam ajustes posturais, pessoas com DP, em estado “OFF” da medicação, apresentam maior cocontração de músculos de articulações distais e proximais, decorrente do aumento da ativação de músculos antagonistas, que são recrutados na tentativa de manter a estabilidade e vencer a inclinação anterior do tronco, decorrente do padrão flexor. Ainda, apresentam maior ativação muscular do tibial anterior, dos eretores da espinha e do tensor da fáscia lata quando comparados a idosos saudáveis (DIMITROVA; HORAK; NUTT, 2004). O efeito da medicação dopaminérgica no controle postural ainda não foi muito explorado, entretanto, durante o andar, a medicação dopaminérgica parece aumentar a atividade muscular do tríceps sural e tibial anterior no final da fase de balanço e no começo da fase de apoio (CIONI *et al.*, 1997; CALIANDRO *et al.*, 2011).

Apesar de informações relevantes sobre o efeito da medicação dopaminérgica no controle postural, ainda é controverso a efetividade da medicação dopaminérgica neste aspecto, especialmente em posturas desafiadoras. Além disso, como é o comportamento da ação da medicação dopaminérgica (quando seu efeito tem início e por quanto tempo dura) no controle postural de tarefas em apoio bipodal simples e desafiadoras é pouco conhecido. Desta forma, o objetivo deste estudo é investigar a dinâmica temporal da ação da medicação dopaminérgica após a primeira dose matinal de ingestão nos parâmetros de CoP e na atividade muscular durante tarefas posturais em apoio bipodal simples (pés paralelos) e desafiador (posição semi-tandem). Espera-se que o efeito da medicação dopaminérgica no controle postural se inicie após o tempo médio de início da ação da levodopa no sistema nervoso central, aproximadamente 60 minutos após a ingestão da medicação dopaminérgica. Esperamos que a medicação dopaminérgica promova diminuição da oscilação postural e aumento da ativação elétrica do tibial anterior e do tríceps sural, durante a tarefa em posição semi-tandem, mas sem efeito para a tarefa em apoio bipodal com os pés paralelos devido à pouca efetividade da medicação em condições de pouco desafio (BARBIERI *et al.*, 2016) Ainda, espera-se que a duração deste efeito seja de 1 hora (1 hora e 60 minutos após a ingestão da medicação dopaminérgica), devido à meia vida do fármaco.

## **3.2. Materiais e método**

### *3.2.1. Participantes*

O número de participantes no presente estudo foi determinado através do software “G power” com base no parâmetro de velocidade de deslocamento do CoP do artigo de Beuter e colaboradores (2008). O cálculo amostral indicou que o número de 8 participantes representa um índice de probabilidade de encontrar diferença significativa

em 0,95 e valor de  $\alpha$ : 0,05. A seleção da amostra foi realizada como no Estudo 1. Foram selecionados para o estudo, 15 indivíduos (sendo 6 do gênero feminino).

### 3.2.2. *Delineamento Experimental*

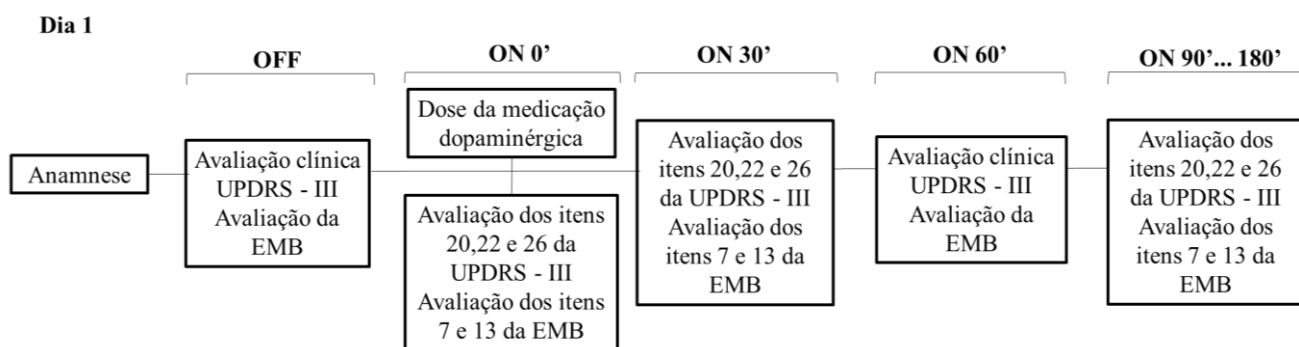
Como no Estudo 1, os participantes foram convidados a comparecer ao MOVI-LAB em dois dias para participar das avaliações descritas abaixo. No primeiro dia, foram realizadas avaliações clínicas como apresentado no Estudo 1. No segundo dia, foi avaliado o controle postural, nos mesmos momentos avaliados no Estudo 1. Os participantes receberam orientações sobre a medicação e sobre o consumo de alimentos ricos em proteínas, conforme ao Estudo 1.

### 3.2.3. *Avaliação clínica*

Os procedimentos seguidos e os instrumentos de avaliação clínica aplicados, foram os mesmos do Estudo 1. Ainda, foi aplicada a Escala Modificada de Berg (EMB) (BERG *et al.*, 1995), que consiste em tarefas de equilíbrio sobre um dos hemicorpos, tarefas de transferências e tarefas em posturas dinâmicas e estáticas. Os itens avaliados recebem uma pontuação de 0 a 4 baseada na habilidade para atingir o tempo específico e a distância requeridos no teste. Uma pontuação '0' representa inabilidade para completar um item e uma pontuação '4' representa a habilidade de completar a tarefa independentemente. O teste totaliza 56 pontos e abaixo de 36 pontos o risco de quedas é de 10. Os participantes foram avaliados no período OFF e no período ON 60'. Os itens 7 e 13 da EMB foram aplicados para avaliar a capacidade de permanecer em pé sem apoio com os pés juntos e a capacidade de permanecer em pé sem apoio com um pé à frente,

respectivamente. Esses itens foram aplicados repetidamente a cada 15 minutos após a ingestão da medicação dopaminérgica (ON 30', ON 60', ON 90', ON 120' e ON 150'), até três horas (ON 180') após a ingestão da medicação dopaminérgica. Foi calculado o delta entre a pontuação total no período OFF (itens 20, 22 e 26 da UPDRS e itens 7 e 13 da EMB, respectivamente) e as pontuações totais dos períodos ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180', para a UPDRS e para a BEM (Figura 10).

**Figura 10.** Desenho experimental das avaliações clínicas do estudo 2.

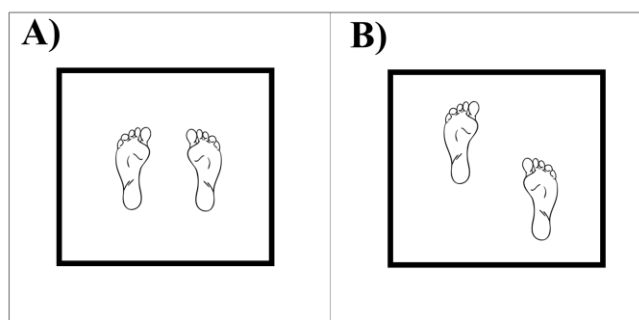


#### 3.2.4. Avaliação do controle postural

No segundo dia, o controle postural foi avaliado em duas condições de base de suporte, sendo elas: apoio bipodal com os pés paralelos e apoio bipodal em posição semi-tandem. Para a avaliação do controle postural em apoio bipodal com os pés paralelos, o participante foi instruído a permanecer parado em posição ereta, posicionando os pés paralelos, mantendo distância entre os pés similar à largura pélvica (Figura 11). Para a avaliação do controle postural em posição semi-tandem, o participante foi instruído a permanecer parado em posição ereta, posicionando o membro menos afetado pela DP a frente e lateralmente ao outro membro, da forma mais alinhada possível (BARBIERI *et*

*al.*, 2016). Para garantir o posicionamento dos pés no mesmo local em todas as tentativas foi desenhando o contorno dos pés de cada participante em uma folha de papel. Em ambas as condições os participantes foram instruídos a manter-se parados com o olhar fixado em um alvo posicionado 1 m à frente e ao nível dos olhos. Para efeito de segurança, um avaliador permaneceu atrás e próximo ao participante durante a execução da tarefa em todas as tentativas.

**Figura 11.** Vista superior representando a posição dos pés sobre a plataforma de força, nas condições de base de suporte: a) apoio bipodal com os pés paralelos; b) apoio bipodal em posição semi-tandem.

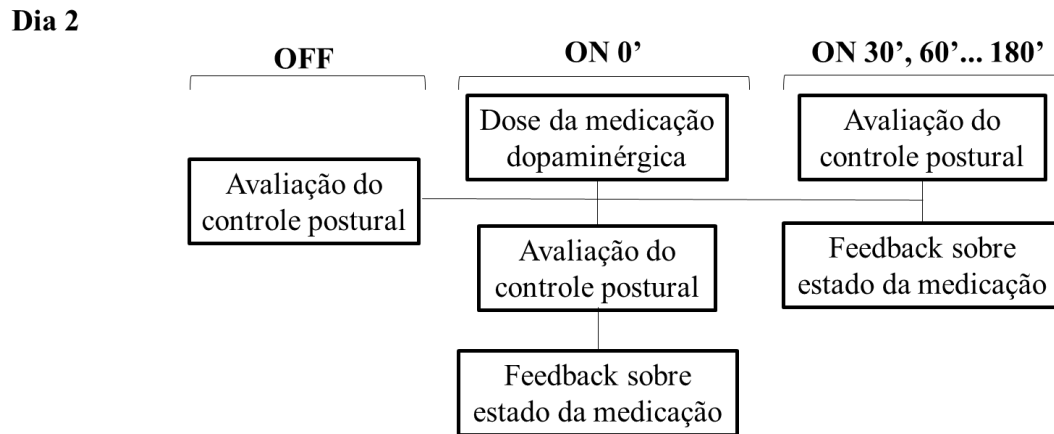


Para determinar o membro menos afetado pela DP, foi utilizada a pontuação dos itens 20-23 e 25-26 da UPDRS (sub-escala III – Exame motor). Para isso, foi subtraído o valor do membro direito pelo valor do membro esquerdo. Se o valor da subtração for positivo o membro mais afetado é o direito e se for negativo é o membro esquerdo (BOONSTRA, SCHOUTEN, *et al.*, 2014; BARBIERI *et al.*, 2017b).

As avaliações do controle postural foram realizadas nos mesmos períodos estabelecidos no Estudo 1 (Figura 12). Em cada período de avaliação do controle postural, o participante realizou 4 tentativas, sendo 2 tentativas de cada tipo de base de suporte (apoio bipodal com os pés paralelos e apoio bipodal em posição semi-tandem). As tentativas foram realizadas em bloco de condição e a ordem dos blocos foi randomizada.

Após cada avaliação do controle postural, o participante forneceu um feedback sobre o estado da medicação (“OFF” ou “ON”).

**Figura 12.** Desenho experimental das avaliações do controle postural.



### 3.2.5. Coleta e análise dos dados

Para aquisição dos dados de CoP, foi utilizada uma plataforma de força (AccuGait, Advanced Mechanical Technologies, Boston, MA) de 50 cm x 50 cm, com frequência de coleta de 1000 Hz. Os três componentes da força e dos momentos de força nas direções vertical, anteroposterior (AP) e médio-lateral (ML) foram coletados. O Softwar Nexus 2.8.0. foi utilizado para realizar a coleta de dados e para calcular o deslocamento do CoP nas direções AP e ML. Os dados foram filtrados por meio de um filtro digital Butterworth passa-baixa, de 4<sup>a</sup> ordem e com frequência de corte de 5Hz.

Os parâmetros do CoP foram analisados nas direções AP e ML para cada uma das tarefas, utilizando o Software MATLAB R2018a. Para cada tentativa foi calculando o deslocamento do CoP (distância total percorrida pelo centro de pressão), a amplitude do deslocamento do CoP (distância entre o deslocamento mínimo e máximo para cada

direção), a velocidade média do CoP (deslocamento do centro de pressão dividido pelo tempo) e o root mean square do deslocamento do CoP (variabilidade do CoP em torno da trajetória média do CoP), nas direções AP e ML. Ainda, as frequências do sinal do CoP foram estimadas calculando a densidade espectral de potência pelo periodograma de Welch separadamente para cada direção (AP e ML). Foi calculada a frequência mediana que corresponde a amplitude da frequência que divide o espectro em duas partes (Duarte e Freitas, 2010). Foi calculado o *Detrended Fluctuations analysis* (DFA) e a principal medida do DFA, o expoente de escala alfa ( $\alpha$ ).

A atividade eletromiográfica (EMG) dos músculos de interesse foi analisada por meio de um eletromiógrafo de oito canais (Mini Wave Waterproof - Cometa System, Milão, Itália), com frequência de coleta de 2000 Hz. Foram utilizados eletrodos de superfície de Ag/AgCl, circulares passivos, com 2 cm de centro-centro com 1 cm de área de captação efetiva, colocados nos músculos tibial anterior (TA) e gastrocnêmio medial (GM) de ambos os membros inferiores, de acordo com as recomendações da Surface ElectroMyoGraphy for the Non-Invasive Assessment of Muscles – SENIAM (MERLETTI e HERMENS, 2000). Para diminuir possíveis interferências na aquisição do sinal EMG foram realizadas tricotomia e limpeza da pele com lixa fina e álcool etílico hidratado. Os sinais foram enviados para um amplificador analógico de sinais (ganho de 1000 vezes), com filtro de passa alta Butterworth de 4ª ordem e com filtro passa-banda 20-500 Hz (BARELA e DUARTE, 2008). Os dados foram retificados, filtrados por um filtro passa baixa de 15 Hz e normalizados temporalmente de 0% a 100% do ciclo do andar com intervalos de 5%. As seguintes variáveis EMG foram mensuradas em ambos os membros inferiores para cada passo: RMS dos músculos avaliados, magnitude da atividade EMG destes músculos (valor máximo de ativação muscular de cada músculo normalizado pelo valor máximo encontrado durante as tentativas analisadas) e o índice

de contração entre os músculos vasto lateral e bíceps femoral, e entre o tibial anterior e gastrocnêmio medial (WINTER, 2005).

Os equipamentos de aquisição do CoP e da atividade muscular foram sincronizados eletronicamente.

### *3.2.6. Análise estatística*

O nível de significância ( $\alpha$ ) foi mantido em 0,05 para todas as análises e o programa SPSS 15.0 (SPSS, Inc.) foi utilizado para o tratamento estatístico. Os dados das escalas UPDRS e H&Y foram comparados entre o estado da medicação (“OFF” e “ON”) através do teste não paramétrico de Wilcoxon. Ainda, os valores de delta dos itens da UPDRS (20, 22 e 26) e os itens do EMB (7 e 13), analisados a cada 30 minutos, foram comparados através de teste não paramétrico de Mann-Whitney, realizando os testes de Wilcoxon para determinar em que momentos ocorreram as diferenças, quando foi apontado efeito significativo na primeira análise.

Os dados referentes aos parâmetros do CoP e da EMG das tarefas de controle postural, assim como, foram analisados através de ANOVAs com fator para estado da medicação (período OFF, período ON 0’ e a cada 30 minutos após a ingestão da medicação dopaminérgica) e condição (apoio bipodal com os pés paralelos e apoio semi-tandem), com medidas repetidas para ambos os fatores. Os pressupostos da ANOVA foram testados através do teste de esfericidade (Mauchly) e do teste de igualdade das variâncias (Levene). Assim, para as variáveis que violaram os pressupostos, foram utilizados os valores referentes ao teste de Greenhouse-Geisser disponíveis na ANOVA e indicados como correções para tais casos. Além disso, testes Post hoc de Tukey, com níveis de significância ajustados, foram utilizados quando interação significativa entre os

fatores foi indicada. Ainda, os dados dos itens da EMB foram comparados através de teste não paramétrico de Mann-Whitney, sendo realizado testes de Wilcoxon para determinar em que momentos ocorrerão as diferenças, quando foi apontado efeito significativo na primeira análise.

### **3.3 Resultados**

#### *3.3.1 Características antropométricas e clínicas dos participantes*

Os participantes apresentaram estágio moderado da DP com aproximadamente 27 pontos na sub-escala III da UPDRS e estágio 2 na H&Y, o que significa ausência de comprometimento no equilíbrio (Tabela 1).

#### *3.3.2 Características do tratamento farmacológico com medicação dopaminérgica e feedback do estado da medicação*

Todas os participantes do estudo estavam realizando tratamento farmacológico com medicação dopaminérgica, conforme prescrição médica, por pelo menos 6 meses. Alguns participantes utilizavam outros medicamentos para o tratamento da DP, além dos medicamentos dopaminérgicos, que estão apresentados na Tabela 2, assim como os valores da dose equivalente de levodopa.

Os resultados do feedback verbal do estado da medicação durante cada período de avaliação, está exposto na Figura 5. Entre os períodos ON 60' e ON 150', a maior parte (80% ou mais) dos participantes relataram estar no estado ON da medicação. No período ON 180' a porcentagem de participantes que relataram estar no estado ON da medicação ainda é superior ao período do momento da ingestão do medicamento (ON 0). Ainda, um dos participantes relatou estar no estado ON da medicação durante todos os períodos da

avaliação e um participante relatou estar no estado OFF da medicação durante todos períodos de avaliação.

### *3.3.3 Avaliação clínica dos sinais e sintomas motores*

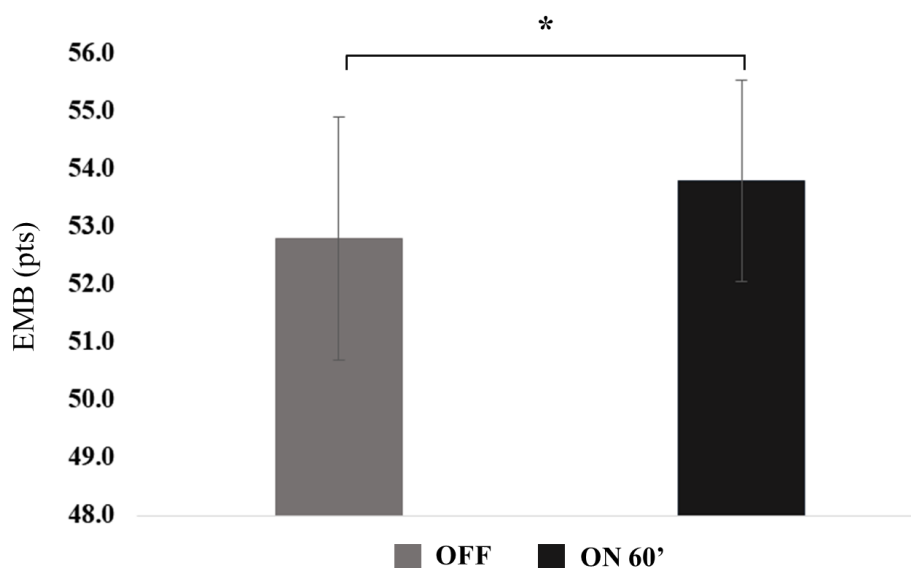
O estagiamento da doença (escala H&Y) e os sinais e sintomas motores (sub-escala III da UPDRS) dos participantes foram testados no período OFF e após 60 minutos de ingestão do medicamento (período ON 60'). O teste não paramétrico de Wilcoxon não indicou diferença entre os dois períodos ( $p < 0,785$ ) para o estagiamento da doença, mas houve diminuição dos sinais e sintomas após 60 minutos de ingestão do medicamento ( $p < 0,014$ ).

O tremor de repouso, a rigidez e a agilidade, somente nos membros inferiores, foram avaliados utilizando os itens 20, 22 e 26 da UPDRS. Os valores médios e desvio padrão estão demonstrados na Figura 6A para cada período de avaliação. O teste não paramétrico de Wilcoxon não indicou diferença dos valores entre os períodos de avaliação OFF dos outros períodos ( $p < 0,134$ ), demonstrando que não houve mudanças no tremor de repouso, na rigidez e na agilidade dos membros inferiores durante os períodos de avaliação (Figura 6B).

### *3.3.4 Avaliação clínica do equilíbrio estático e dinâmico*

O equilíbrio estático e dinâmico dos participantes foi avaliado pela EMB, no período OFF e no período ON 60' (Figura 13). O teste não paramétrico de Wilcoxon indicou diferença entre os dois períodos ( $p < 0,030$ ), demonstrando melhora no equilíbrio no período ON 60'.

**Figura 13.** Médias e erros padrão do delta da avaliação do equilíbrio estático e dinâmico (média e erro padrão), no períodos OFF e ON 60 de avaliação.



**EMB:** Escala Modificada de Berg.

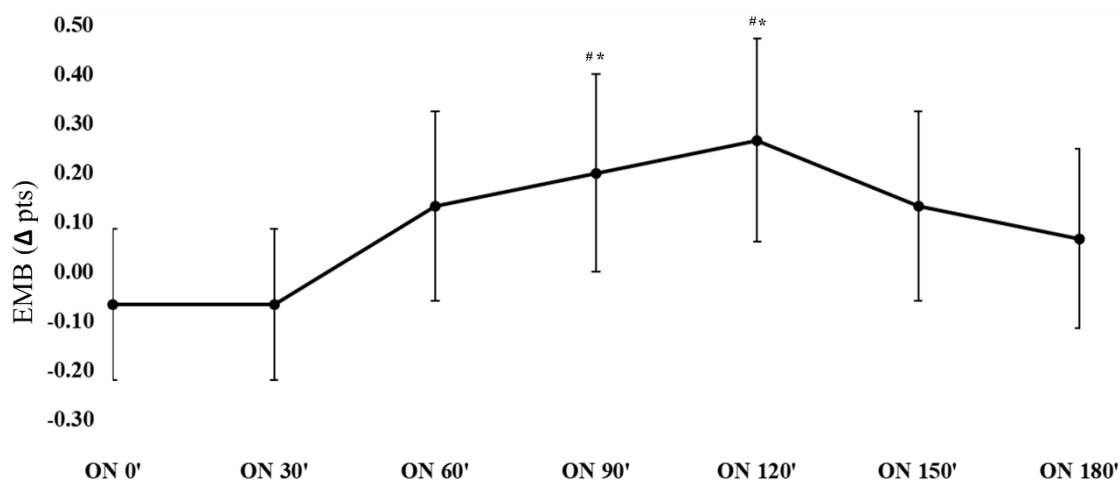
A capacidade de permanecer em pé sem apoio com os pés juntos e a capacidade de permanecer em pé sem apoio com um pé à frente foram avaliadas utilizando os itens 7 e 13 da EMB, respectivamente, os valores médios e desvio padrão estão demonstrados na Figura 14A para cada período de avaliação. O teste não paramétrico de Wilcoxon indicou diferença dos valores entre o período de avaliação ON 0' e os períodos ON 90' ( $p < 0,046$ ) e ON 120' ( $p < 0,025$ ) e diferenças entre o período de avaliação ON 30' e os períodos ON 90' ( $p < 0,046$ ) e ON 120' ( $p < 0,025$ ), como demonstrado na Figura 14B.

**Figura 14.** A) Médias, desvios padrão e amplitudes da avaliação da capacidade de permanecer em pé sem apoio com os pés juntos e a capacidade de permanecer em pé sem apoio com um pé à frente o equilíbrio estático (média, desvio padrão e amplitude), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação. B) Médias e erros padrão do delta da avaliação da capacidade de permanecer em pé sem apoio com os pés juntos e a capacidade de permanecer em pé sem apoio com um pé à frente o equilíbrio estático nos períodos ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.

A)

	OFF	ON 0'	ON 30'	ON 60'	ON 90'	ON 120'	ON 150'	ON 180'
<b>Média</b>	7,40	7,33	7,33	7,53	7,6	7,67	7,53	7,47
<b>Desvio Padrão</b>	0,51	0,62	0,62	0,64	0,63	0,62	0,64	0,64
<b>Amplitude</b>	7 - 8	6 - 8	6 - 8	6 - 8	6 - 8	6 - 8	6 - 8	6 - 8

B)



**EMB:** Escala Modificada de Berg,  $\Delta$ : Delta, \* - diferença em relação ao período OFF ( $p < 0,025$ ), # - diferença em relação ao período ON 30' ( $p < 0,025$ ).

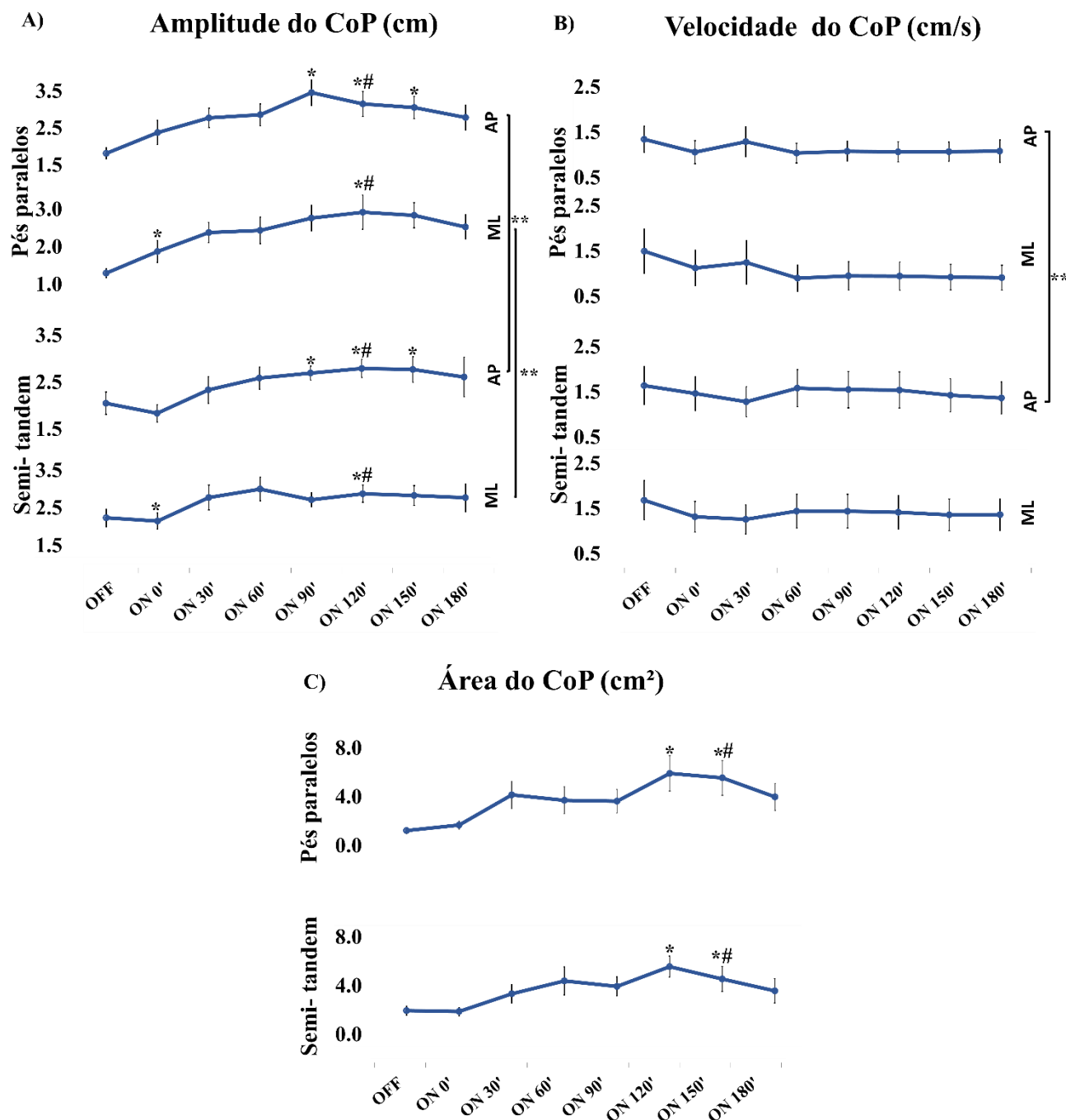
### 3.3.5 Parâmetros do controle postural

Para efeito principal de medicação, as análises univariadas indicaram aumento da amplitude AP (Figura 15A) ( $F_{(7,98)} = 6,267$ ,  $p < 0,001$ ) e RMS AP (Figura 16A) ( $F_{(7,98)} = 5,719$ ,  $p < 0,001$ ) nos períodos ON 90' ( $p < 0,044$  e  $p < 0,042$ , respectivamente), ON 120' ( $p < 0,041$  e  $p < 0,05$ , respectivamente) e ON 150' ( $p < 0,05$  e  $p < 0,010$ , respectivamente) comparados ao período OFF. Ainda, houve aumento da amplitude AP no período ON 120' ( $p < 0,039$ ) em comparação ao período ON 0', e aumento da amplitude ML ( $F_{(3,995)} = 5,206$ ,  $p < 0,001$ ) nos períodos ON 30' ( $p < 0,043$ ) e ON 150' ( $p < 0,013$ ) comparados ao período OFF e no período ON 150' ( $p < 0,046$ ) em relação ao período ON 0'. Ainda, houve

aumento da área total do CoP (Figura 14C) ( $F_{(7,98)} = 6,604$   $p < 0,001$ ) nos períodos, ON 120' ( $p < 0,040$ ) e ON 150' ( $p < 0,015$ ) em comparação ao período OFF, e para o período ON 150' ( $p < 0,033$ ) em relação ao período ON 0'. Não houve efeito de momento da medicação para RMS ML (Figura 15A), velocidade do CoP (Figura 15B), na frequência mediana do CoP (Figura 16C) e no  $\alpha$ -DFA (Figura 16B).

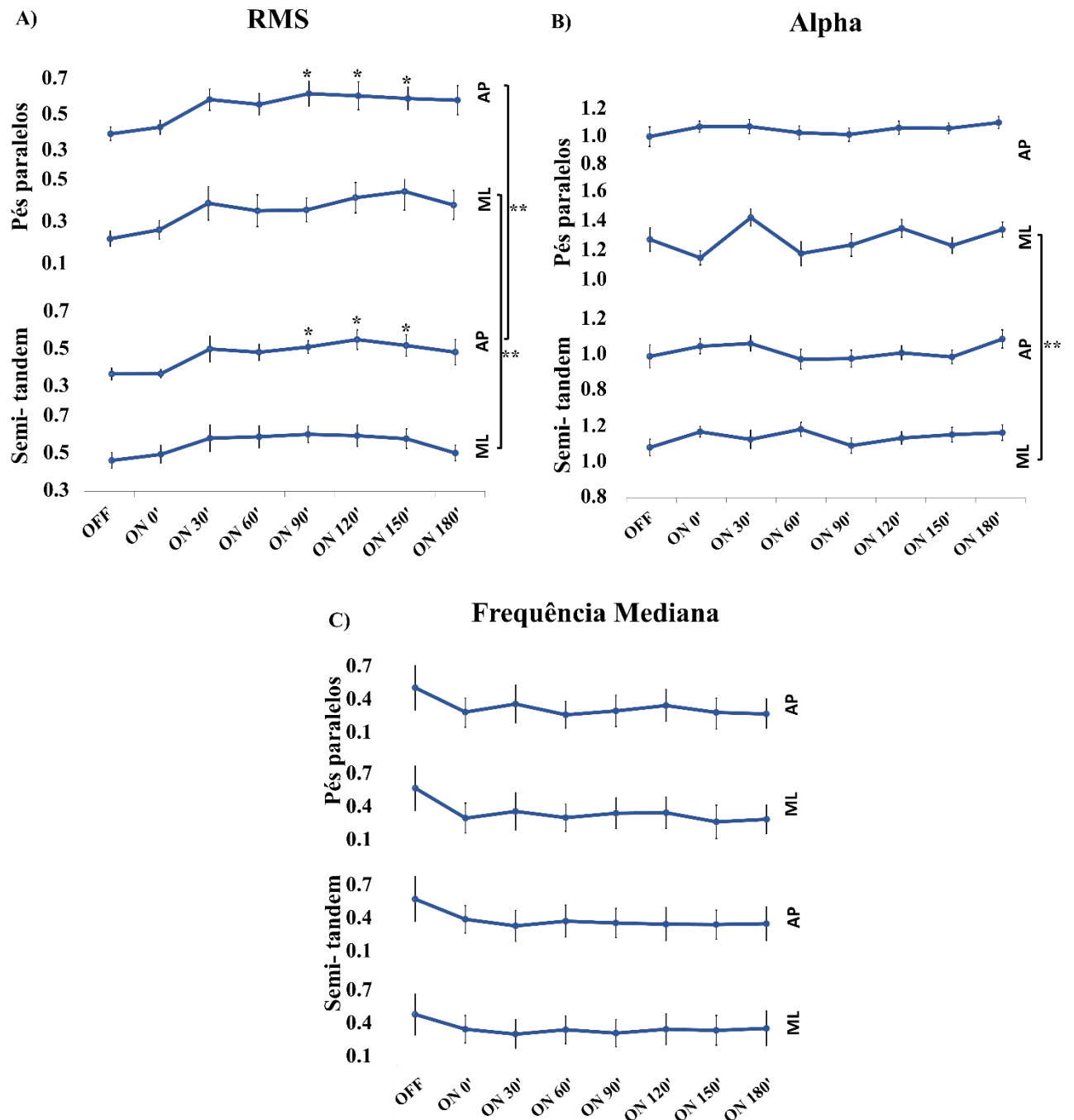
Para efeito principal de condição as análises univariadas indicaram aumento da amplitude ML (Figura 14A) ( $p < 0,05$ ) do RMS ML ( $p < 0,05$ ), da velocidade AP (Figura 15B) ( $p < 0,005$ ), do  $\alpha$ -ML ( $p < 0,001$ ) (Figura 16B), e diminuição da amplitude AP (Figura 15A) ( $p < 0,030$ ) e do RMS AP (Figura 16A) ( $p < 0,05$ ) na condição semi-tandem em comparação a condição pés paralelos. Não houve efeito de condição para as seguintes variáveis: RMS ML, velocidade ML, área total do CoP, frequência mediana do CoP (Figura 16C) e  $\alpha$ -AP.

**Figura 15.** A) Médias e erros padrão da amplitude do CoP (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação, B) Médias e erros padrão da velocidade média do CoP (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação e C) Médias e erros padrão da área total do CoP (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.



**CoP** – centro de pressão; **AP** – anteroposterior; **ML** – médio-lateral; \* - efeito principal de estado da medicação em relação ao período OFF ( $p < 0,05$ ); # - efeito principal de estado da medicação em relação ao período ON 0' ( $p < 0,05$ ); \*\* efeito principal de condição ( $p < 0,05$ ).

**Figura 16** A) Médias e erros padrão do RMS do CoP (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação; B) Médias e erros padrão do alpha do DFA (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação, C) Médias e erros padrão da frequência mediana do CoP (médias e erros padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação.



**AP** – anteroposterior; **ML** – médio-lateral; **RMS** - *root mean square*; **CoP** – centro de pressão, \* - efeito principal de estado da medicação em relação ao período OFF ( $p < 0,05$ ); # - efeito principal de estado da medicação em relação ao período ON 0' ( $p < 0,05$ ); \*\* efeito principal de condição ( $p < 0,05$ ).

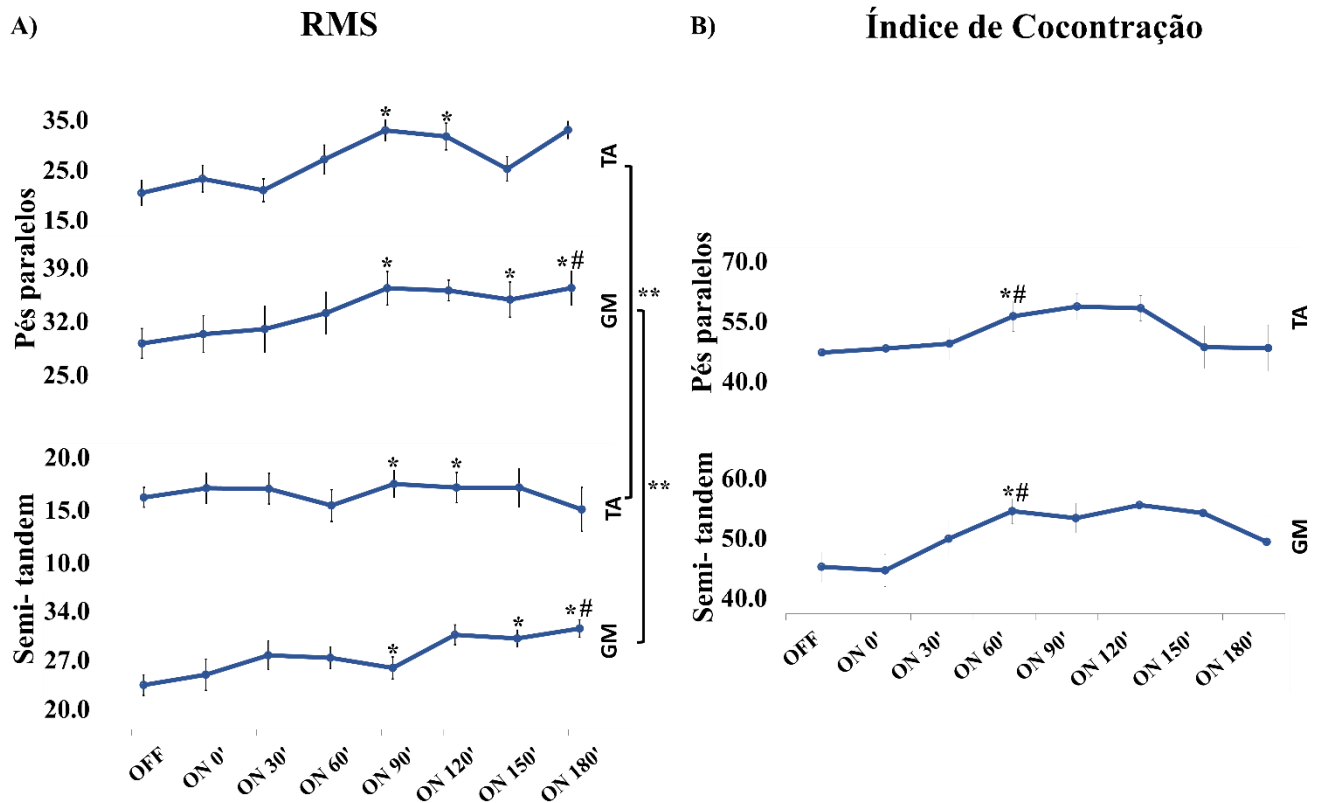
As análises univariadas revelaram interação entre medicação e condição para a amplitude AP ( $F_{(7,98)}=1,355$ ,  $p=0,02$ ) e ML ( $F_{(7,98)}=1,907$ ,  $p=0,02$ ). Os testes post hoc para a condição semi-tandem indicaram que os períodos de ON 30' até ON 180' - ON 30' ( $p<0,001$ ), ON 60' ( $p<0,004$ ), ON 90' ( $p<0,001$ ), ON 120' ( $p<0,003$ ), ON 150' ( $p<0,002$ ) e ON 180' ( $p<0,012$ ) - apresentaram maior amplitude AP quando comparados ao período OFF. Além disso, os períodos ON 120' ( $p<0,014$ ), ON 150' ( $p<0,017$ ) e ON 180' ( $p<0,05$ ) apresentaram maior amplitude AP quando comparados ao ON 0'. Ainda, a amplitude ML foi maior dos períodos de ON 0' até ON 180' -ON 0' ( $p<0,045$ ), ON 30' ( $p<0,001$ ), ON 60' ( $p<0,005$ ), ON 90' ( $p<0,002$ ), ON 120' ( $p<0,004$ ), ON 150' ( $p<0,001$ ) e ON 180' ( $p<0,002$ ) - em relação ao período OFF, e os períodos ON 90' ( $p<0,014$ ), ON 120' ( $p<0,007$ ) e ON 150' ( $p<0,011$ ) e ON 180' ( $p<0,009$ ) em relação ao período ON 0'. Para a condição de pés paralelos, os testes post hoc indicaram aumento da amplitude AP nos períodos de ON 60' ( $p<0,042$ ), ON 90' ( $p<0,045$ ), ON 120' ( $p<0,015$ ) e ON 150' ( $p<0,036$ ) em comparação ao período OFF e entre os períodos ON 30' ( $p<0,038$ ), ON 60' ( $p<0,008$ ), ON 90' ( $p<0,002$ ), ON 120' ( $p<0,001$ ), ON 150' ( $p<0,003$ ) e ON 180' ( $p<0,026$ ) em relação ao período ON 0'.

Para efeito principal de medicação, a ANOVA indicou aumento do RMS dos músculo TA ( $F_{(7,84)}=5,641$ ,  $p<0,001$ ) nos períodos ON 90' ( $p<0,035$ ) e ON 120' ( $p<0,013$ ) em comparação ao período OFF. Ainda, houve aumento do RMS dos músculos GM ( $F_{(7,84)}= 4,748$ ,  $p<0,001$ ) nos períodos ON 90' ( $p<0,037$ ), ON 150' ( $p<0,004$ ) e ON 180' ( $p<0,002$ ) em relação ao período OFF e no período ON 180' ( $p<0,042$ ) em relação ao período ON 0' (Figura 16A). Além disso, houve aumento do índice de cocontração entre os músculo TM e GM ( $F_{(7,84)}=6,327$ ,  $p<0,002$ ) no período ON 60' ( $p<0,044$ ) em relação aos períodos OFF e ON 0' ( $p<0,043$ ) (Figura 17B).

Para efeito principal de condição, a ANOVA indicou aumento do RMS dos músculo TA ( $F_{(1,12)}=88,714$ ,  $p<0,001$ ) e dos músculos GM ( $F_{(1,12)}=20,479$ ,  $p<0,00$ ). Houve aumento do RMS dos músculo TA ( $p<0,001$ ) e dos músculos GM ( $p<0,001$ ) para a condição com os pés paralelos em comparação a condição semi-tandem. Não houve efeito de condição para o índice de cocontração entre os músculos TA e GM.

A ANOVA revelou interação entre medicação e condição para o RMS do músculo TA ( $F_{(7,84)}=6,824$ ,  $p=0,00$ ) e GM ( $F_{(7,84)}=1,625$ ,  $p<0,00$ ). Os testes post hoc indicaram aumento do RMS dos músculos TA nos períodos ON 90' ( $p<0,002$ ), ON 120' ( $p<0,000$ ) e ON 180' ( $p<0,002$ ), em comparação ao período OFF, e nos períodos ON 90' ( $p<0,012$ ), ON 120' ( $p<0,015$ ) e ON 180' ( $p<0,015$ ) em comparação ao período ON 0', na condição com os pés paralelos. Para o RMS dos músculos GM, os testes de post hoc indicaram aumento nos períodos ON 30' ( $p<0,058$ ), ON 60' ( $p<0,023$ ), ON 120' ( $p<0,001$ ), ON 150' ( $p<0,001$ ) e ON 180' ( $p<0,000$ ) em comparação ao período OFF, e entre os períodos ON 120' ( $p<0,037$ ), ON 150' ( $p<0,044$ ) e ON 180' ( $p<0,005$ ) em comparação ao período ON 0', na condição semi-tandem. Ainda, houve aumento do RMS dos músculos GM nos períodos ON 90' ( $p<0,003$ ), ON 150' ( $p<0,019$ ) e ON 180' ( $p<0,008$ ), em comparação ao período OFF e ON 90' ( $p<0,002$ ) e ON 180' ( $p<0,028$ ) em comparação ao período ON 0', na condição pés paralelos.

**Figura 17.** A) Médias e erros padrão do RMS da EMG (médias e erro padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação B) Médias e erros padrão do índice de Cocontração entre os músculos tibial anterior e gastrocnêmio medial (médias e erro padrão), nos períodos OFF, ON 0', ON 30', ON 60', ON 90', ON 120', ON 150' e ON 180' de avaliação



**RMS** - *root mean square*; **TA** – tibial anterior; **GM** – gastrocnêmio medial, \* - efeito principal de estado da medicação em relação ao período OFF ( $p < 0,05$ ), # - efeito principal de estado da medicação em relação ao período ON 0' ( $p < 0,05$ ), \*\* - efeito principal de condição ( $p < 0,05$ ).

### 3.4 Discussão

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito temporal da ação primeira dose matinal da medicação dopaminérgica no controle postural durante tarefas posturais em apoio bipodal simples (pés paralelos) e desafiador (posição semi-tandem) em pessoas com DP. Os principais achados do estudo são: i) a medicação dopaminérgica começou a ter efeito no controle postural após 90 min da sua ingestão, havendo aumento da oscilação postural (amplitude do CoP) e da variabilidade (RMS do CoP), especialmente no sentido

AP, e aumento da atividade muscular da região do tornozelo; ii) o efeito da medicação dopaminérgica cessou após 150 min da sua ingestão, tendo uma duração de 60 min; iii) não houve diferença no efeito da medicação dopaminérgica entre as tarefas posturais. A seguir serão apresentadas interpretações e explicações para o aumento da oscilação postural e da atividade muscular após 90 min da ingestão da medicação dopaminérgica, bem como, da perda de efeito após 150 min de ingestão da medicação e para a semelhança de efeito entre as tarefas posturais.

Após 90 minutos (ON 90') da ingestão da medicação podemos observar alterações significativas nos parâmetros do controle postural, sugerindo que o efeito da medicação dopaminérgica no andar teve início. Houve efeito na amplitude (Figura 15A), na variabilidade do deslocamento do CoP na direção anteroposterior (Figura 16<sup>a</sup>A) (RMS AP) e na avaliação clínica do equilíbrio estático (Figura 14B). Para a área total do deslocamento do CoP (Figura 15C), o efeito da medicação dopaminérgica teve início 2 horas (ON 120') após a ingestão da medicação. Esses resultados negam a nossa hipótese, na qual sugerimos que a ação da medicação dopaminérgica teria início 60 minutos após a ingestão da medicação. Contudo, desde a ingestão da medicação há mudanças não significantes no comportamento dos parâmetros do CoP. Essa tendência é observada, principalmente após o período ON 30' de avaliação. Ainda, para a amplitude médio-lateral do CoP, houve mudanças significantes, porém pontuais, da medicação dopaminérgica (períodos de avaliação ON 30' e ON 120'). Acreditamos que a tendência de mudanças nos parâmetros do CoP pode estar relacionadas com a biodisponibilidade da medicação dopaminérgica. Após a ingestão da medicação dopaminérgica, é provável que houve mudanças na concentração de levodopa estriatal, mas em quantidades insuficientes para gerar e sustentar mudanças nos parâmetros do CoP. As flutuações motoras são causadas devido as oscilações na concentração de levodopa no plasma e no

estriado. Acredita-se que isto ocorra porque a ingestão por via oral pode causar um atraso no efeito ou ação do medicamento (KURLAN *et al.*, 1988; THOMAS MULLER, 2006; OLANOW e STOCCHI, 2017). Acreditamos que, no presente estudo, o aumento ideal na concentração de levodopa estriatal aconteceu aproximadamente após 90 minutos da ingestão da medicação, refletindo nas mudanças da amplitude, variabilidade do deslocamento do CoP e equilíbrio clínico. As mudanças na disposição de levodopa podem afetar a resposta terapêutica do fármaco, retardando o início do efeito e gerando efeitos breves (MELAMED *et al.*, 1986; NUTT, 2001; JANKOVIC, 2005), o que pode explicar o porquê o momento ideal (capaz de gerar mudanças significantes no controle postural) de ação da medicação dopaminérgica no controle postural, ocorreu 30 min após o período sugerido em nossa hipótese. Ainda, mesmo que a concentração de medicação dopaminérgica disponível não tenha sido capazes de gerar efeito significativo nos parâmetros do CoP antes do período ON 90', a medicação dopaminérgica parece ter sido suficiente para gerar mudanças na percepção subjetiva dos participantes em relação ao estado da medicação. Entre os períodos ON 60' e ON 150', a maior parte dos participantes relataram estar no estado ON da medicação. Esses participantes podem ter percebido alterações mínimas em outros sinais e sintomas motores, e consideraram tais mudanças suficientes para relatarem estar no estado ON da medicação dopaminérgica.

Os efeitos da medicação dopaminérgica na amplitude e na variabilidade do deslocamento do CoP na direção anteroposterior (Figura 16A) (RMS AP), se mantiveram por 1 hora (até o período ON 150'), assim como na área total do deslocamento do CoP (Figura 15C) (mantendo-se até o último período de avaliação - ON 180'). Esses resultados confirmam uma das nossas hipóteses iniciais, de que o efeito da medicação dopaminérgica duraria 1 hora. Para a avaliação clínica do equilíbrio estático, o efeito da medicação dopaminérgica foi breve, finalizando em 30 minutos (ON 120'), porém a

oscilação da concentração de levodopa pode resultar em efeitos breves (NUTT, 2001). Nossos resultados demonstram que o comportamento temporal da medicação dopaminérgica na atividade elétrica muscular (Figura 17) é semelhante ao observado nos parâmetros do CoP. Esses resultados corroboram as mudanças observadas nos parâmetros do CoP. O efeito da medicação dopaminérgica no RMS dos músculos tibiais anteriores teve início 90 minutos (ON 90') após a ingestão da primeira dose matinal da medicação dopaminérgica e se manteve por 30 minutos (ON 120'). De forma semelhante, houve efeito da medicação dopaminérgica no RMS dos músculos gastrocnêmios, iniciando 90 minutos (ON 90') após a ingestão da medicação. Não foi observado efeito da medicação dopaminérgica no período ON 120' para o RMS dos músculos gastrocnêmios, porém a medicação voltou a exercer efeito no período ON 150', que se manteve até o final da avaliação (ON 180'). Acreditamos que o aumento da oscilação postural e, conseqüentemente influenciou no aumento do RMS da atividade elétrica da musculatura da articulação do tornozelo. Para o índice de cocontração muscular entre os músculos tibial anterior e gastrocnêmio, foi observado efeito pontual da medicação dopaminérgica, 1 hora após a ingestão da medicação (ON 60').

Em nosso estudo, a medicação dopaminérgica exerceu efeito similar em ambas as condições de tarefa postural. Durante a realização do nosso protocolo, nas situações de tarefa postural desafiadora (posição semi-tandem), os participantes apresentaram dificuldade em permanecer na posição durante o tempo solicitado (um minuto). Para garantir a realização da tarefa, os participantes foram instruídos a aumentar a distância entre os pés, posicionando o membro mais afetado (que estava à frente) mais para a lateral, até serem capazes de permanecerem na posição, sem auxílio do avaliador. Contudo, esses ajustes não igualaram a dificuldade da tarefa postural, nossos resultados apontam maior amplitude e variabilidade do deslocamento do CoP na direção

anteroposterior, para a condição menos desafiadora e maior amplitude e variabilidade do deslocamento do CoP, principalmente na direção médio-lateral, para a condição mais desafiadora. A adaptabilidade é diferente entre as tarefas, segundo os valores de  $\alpha$  DFA (Figura 16B), na direção médio-lateral, a tarefa simples aponta baixa complexidade do sistema (ruído browniano), enquanto que na tarefa mais desafiadora, aponta níveis mais altos de complexidade (ruído rosa) (DUCHARME; VAN EMMERIK, 2018; LIPSITZ, 2004; PENG, 1995). Esse comportamento é coerente com a característica das tarefas, como a tarefa mais desafiadora proporciona maior instabilidade, principalmente na direção médio-lateral (BERETTA *et al.*, 2015), é necessário realizar mais ajustes e ser mais adaptável para manter a estabilidade. Assim como para os parâmetros do CoP, a medicação dopaminérgica exerceu efeito na atividade muscular em ambas as tarefas. Porém, na condição simples houve aumento do RMS das musculaturas avaliadas. A musculatura que realiza os ajustes posturais nessa direção são, principalmente, os (DIMITROVA; HORAK; NUTT, 2004). Nossos resultados apontam aumento da oscilação postural na direção anteroposterior, com aumento da amplitude e variabilidade do deslocamento do CoP. Com o objetivo de manter a estabilidade, os participantes podem ter utilizado a estratégia de tornozelo para realizar os ajustes posturais, aumentando o recrutamento da musculatura do tornozelo e, conseqüentemente, aumentando o RMS dos tibiais anteriores e dos gastrocnêmios.

Os resultados obtidos no presente estudo, sugerem que a primeira dose matinal da medicação dopaminérgica exerce efeitos no controle postural, aumentando a variabilidade da oscilação postural e a área total do deslocamento do CoP, independente da base de apoio adotada. Esses resultados não confirmam a nossa hipótese, de que a primeira dose matinal da medicação dopaminérgica afetaria apenas o controle postural na tarefa desafiadora (semi-tandem), pois a medicação dopaminérgica exerce um efeito

positivo, mesmo que sutil, em situações mais exigentes e desafiadoras, (BARBIERI *et al.*, 2016) e parece não ser efetiva para o controle postural em tarefas posturais simples (ROCCHI; CHIARI; HORAK, 2002). A maioria dos estudos apontam que a medicação dopaminérgica parece não exercer efeito em tarefas posturais simples, ou exerce um efeito sutil (ROCCHI; CHIARI; HORAK, 2002; CARPENTER *et al.*, 2004; BEUTER *et al.*, 2008). Porém esses estudos tem adotado como momento da avaliação em estado ON da medicação o período de 60 minutos após da ingestão da medicação e, segundo nossos resultados, nesse momento a concentração da medicação dopaminérgica parece não ser capaz de resultar em mudanças significantes no controle postural. Ainda, a medicação dopaminérgica promoveu aumento da oscilação corporal, o que vai de encontro com os achados da literatura (BOONSTRA, SCHOUTEN, *et al.*, 2014; BARBIERI *et al.*, 2016) e nega uma de nossas hipóteses. Esse comportamento é tradicionalmente interpretado como aumento da instabilidade (DUARTE e FREITAS, 2010) Contudo, a medicação dopaminérgica exerceu efeito positivo na avaliação clínica do equilíbrio estático, a partir de 90 minutos após a ingestão da medicação. Nossos achados corroboram os estudos anteriores que demonstraram que a medicação dopaminérgica aumenta a oscilação postural (BRONTE-STEWART *et al.*, 2002), mas não necessariamente compromete o equilíbrio clínico (AULT; YARDLEY; FRANK, 2003; WORKMAN e THRASHER, 2019). Essas manifestações divergentes podem ser conciliadas quando interpretamos a estabilidade como uma diminuição da mobilidade e aumento da rigidez. Nesse caso, sinais e sintomas como rigidez e bradicinesia, podem simular a estabilidade postural.

O aumento da oscilação postural apresentado pelos participantes do nosso estudo pode estar relacionado com a diminuição da rigidez, como resultado da ação da medicação dopaminérgica. O controle postural é afetado por diversos sinais e sintomas como a bradicinesia, rigidez, falta de automação, cinestesia prejudicada, déficits executivos e

alterações posturais, como o padrão flexor. Esses sinais e sintomas se apresentam de formas diferentes de acordo com a gravidade da doença e podem ou não ser responsivos à medicação dopaminérgica. Alguns desses déficits, como a bradicinesia e a rigidez, são observados nos primeiros estágios da doença e são dopa-sensíveis. Dessa forma, seria esperado que o efeito da medicação dopaminérgica sobre esses sinais e sintomas, iriam colaborar com a melhora do controle postural. Alguns desses sinais e sintomas, como o padrão flexor, déficits no controle do movimento e déficits executivos, estão presentes em estágios mais avançados da doença e não respondem bem ao tratamento dopaminérgico. Esse cenário resulta em maior oscilação postural, pois há diminuição rigidez mas não há melhora no planejamento e na execução do controle postural (PARK; KANG; HORAK, 2015).

Outro aspecto que pode ter contribuído para o aumento da oscilação postural é a percepção subjetiva de cada participante sobre o estado da medicação (Figura 5). Entre os períodos ON 60' e ON 150', a maior parte dos participantes relataram estar no estado ON da medicação. Essa percepção pode ter encorajado os participantes a adotarem uma estratégia menos conservadora, aumentando a mobilidade e, conseqüentemente a oscilação. Contudo, adotar uma estratégia menos conservadora, pode contribuir para o aumento do risco de quedas. Ao se perceber sobre efeito da medicação, as pessoas com DP podem se sentir mais seguras e encorajadas a realizarem atividades mais desafiadoras, se expondo mais à situações de risco, resultando num aumento do número de quedas no estágio ON da medicação (MAK e PANG, 2010; GAZIBARA *et al.*, 2016). Ainda, essas quedas podem estar relacionadas aos efeitos colaterais da medicação dopaminérgica, como a hipotensão ortostática, que pode ocorrer em decorrência de altas dosagens de levodopa (MATINOLLI *et al.*, 2009; MAK e PANG, 2010).

### 3.5 Conclusão

Segundo os resultados desse estudo podemos concluir que o efeito da ação primeira dose matinal da medicação dopaminérgica no controle postural em pessoas com DP se inicia após 90 min da sua ingestão e tem duração de 60 minutos, cessando após 150 minutos da ingestão da medicação. Com resultado do efeito da medicação dopaminérgica, houve aumentando a oscilação postural, a variabilidade e a atividade muscular da região do tornozelo. O efeito da medicação dopaminérgica foi semelhante entre a tarefa de apoio bipodal simples (pés paralelos) e desafiador (posição semi-tandem). Ainda, a medicação dopaminérgica exerceu efeito nos aspectos clínicos do equilíbrio estático, agindo 90 minutos após a ingestão da medicação, com duração de 30 minutos.

## **CAPÍTULO 4**

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

#### **4. Considerações finais**

Os achados da presente dissertação aprofundam e avançam em contribuições científicas na compreensão sobre o efeito da medicação dopaminérgica em duas tarefas muito presentes no cotidiano das pessoas e que impactam diretamente no nível de funcionalidade e na qualidade de vida dos mesmos. As desordens na locomoção e no controle postural são as mais limitantes em pessoas com DP. Estas atividades prejudicam a realização de atividade laborais, de autocuidado e atividades domésticas, comprometem a participação social (dificultando o acesso à locais como mercados, parques, residências de terceiros e centros religiosos), e comprometem até mesmo a saúde dessa população (dificultando o acesso à unidades de saúde, centros de reabilitação e a prática de atividade física). O conhecimento da dinâmica do efeito da medicação dopaminérgica nessas tarefas pode auxiliar no direcionamento metodológico para pesquisas científicas que envolvam essas atividades, auxiliar na atuação clínica da profissionais da área da saúde e na elaboração das orientações que são passadas pelos profissionais aos seus pacientes com diagnosticados com DP.

Nossos resultados demonstram o momento de início e termino do efeito da medicação dopaminérgica na locomoção e no controle postural, indicando uma janela de tempo em que as pessoas com DP encontram-se no estado ON da medicação para esses aspectos. A janela de duração do efeito da medicação para a locomoção foi entre 60 à 180 minutos após a ingestão da medicação e para o controle postural foi entre 90 à 150 minutos após a ingestão da medicação. Sugerimos que os procedimentos experimentais dos estudos futuros, que tenham como objetivo avaliar os aspectos da locomoção ou do controle postural em pessoas com DP sob efeito da medicação dopaminérgica, sejam realizados dentro dessa janela de tempo.

Em relação à atuação clínica de profissionais da área da saúde, nossos resultados podem auxiliar na identificação do momento ideal para a realização de intervenções terapêuticas e exercício físico ou do momento ideal para desenvolver atividades específicas e mais arriscadas. Sabe-se que as pessoas com DP têm maior aproveitamento da terapia quando essa é realizada no estado ON da medicação, pois o medicamento facilita os movimentos, o aprendizado e a retenção (BEIGI, M. *et al.*, 2016; CURTZE *et al.* 2015). Dessa forma, acreditamos que a janela de efeito da medicação dopaminérgica na locomoção parece ser o momento ideal para a realização de atividades como treino de marcha, exercícios de coordenação, caminhar ou para realizar atividades laborais e de vida diária que exijam deslocamento em ambientes internos e externos. Da mesma forma, sugerimos que a janela do efeito da medicação para o controle postural seja, preferencialmente, utilizada para a realização de atividades terapêuticas ou treinos físicos que exijam o controle postural ou que tenham como objetivo, melhorar o mesmo. Mesmo apresentando uma melhora clínica do equilíbrio estático, as pessoas com DP parecem adotar estratégias menos conservadoras durante a janela de efeito da medicação no controle postural, e sabemos que a terapia medicamentosa parece aumentar o risco de quedas dessa população. Ainda, nossos resultados contribuem para a identificação de momentos em que as pessoas com DP possam estar mais expostas a riscos, aspectos que devem ser considerados tanto para a prática de atividade sob supervisão, como para orientações domiciliares. Nesses casos, é importante oferecer estratégias para promover segurança durante a realização dessas atividades, com o objetivo de evitar queda.

A DP compromete diversos aspectos motores e não motores, e apenas a intervenção farmacológica não é suficiente para atuar em todos esses aspectos. Para intervir nos aspectos motores, essa população necessita da atuação de diversos profissionais da área da saúde, como Fisioterapeutas e profissionais de Educação Física,

principalmente para atuar nos sintomas dopa-resistentes, visando melhorar a automação, a cinestesia, o padrão postural e os aspectos de planejamento e executivos. Priorizando atividades funcionais, que irão melhorar a participação desses indivíduos em atividades de vida diárias, atividades laborais, na interação sócia contribuindo com a qualidade de vida.

#### **4.1 Limitações**

Nosso estudo possui algumas limitações. Os objetivos do estudo exigiram que o protocolo de avaliação fosse extenso, mesmo havendo períodos de descanso durante os intervalos entre os períodos de avaliação, a realização do protocolo pode ter causado algum tipo de sensação de desconforto, cansaço, tédio, motivação ou irritabilidade nos participantes. Contudo, o tempo de cada período de avaliação eram breves (o protocolo de avaliação do Dia 1 – Avaliação clínica, tinha duração de aproximadamente 1 minuto por período e do Dia 2 – Avaliação do andar/controlado postural, tinha duração de aproximadamente 6 minutos). Ainda, os participantes ficavam sentados durante os períodos de espera para os períodos de avaliação, o que pode ter amenizado esta sensação. Entretanto não foi mensurado qualquer tipo de medida sobre percepção de fadiga, estresse ou motivação. Os participantes e os avaliadores não foram cegados e os participantes sabiam que estavam sendo medicados, o que pode ter resultado no encorajamento dos mesmos. Porém os participantes não tinham conhecimento sobre as hipóteses do estudo ou sobre os resultados esperados, apenas do objetivo geral da dissertação. Não foi realizado controle da intervenção nos estudos, uma vez que não seria possível existir um grupo controle para avaliar o efeito da ação da medicação e que acrescentar mais dois dias de avaliação ao protocolo (sem o uso da medicação) poderia desmotivar os participantes à realizarem a tarefa, aumentando o estresse, fadiga, tédio e os expor ao um

risco maior, ao realizar as atividades sem a ingestão da medicação. Ainda, sabemos que a medicação dopaminérgica é influenciada pelo uso de outros medicamentos, como ansiolíticos e antidepressivos, dessa forma a dinâmica temporal do efeito da medicação pode ser alterada em indivíduos que utilizam desses fármacos. Nós controlamos os participantes que tomam esta medicação, mas não excluimos da amostra. Da mesma forma, acreditamos que a dinâmica temporal da medicação na locomoção e no controle postural pode ser diferente em pessoas com DP que apresentem complicações clínicas como episódios de freezing ou discinesias, que apresentam déficits, comprometimento e patologias cognitivas, ou outros comprometimentos não motores como distúrbios do sono, ansiedade ou depressão.

## 5. Referências

ALMEIDA, Q. J. et al. Dopaminergic modulation of timing control and variability in the gait of Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 22, n. 12, p. 1735-42, Sep 15 2007. ISSN 0885-3185 (Print)

0885-3185 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557356> >.

BALASH, Y. et al. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. **J Neurol**, v. 252, n. 11, p. 1310-5, Nov 2005. ISSN 0340-5354 (Print)

0340-5354 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15895303> >.

BARBIERI, F. A. et al. Effects of disease severity and medication state on postural control asymmetry during challenging postural tasks in individuals with Parkinson's disease. **Hum Mov Sci**, v. 46, p. 96-103, Apr 2016. ISSN 1872-7646 (Electronic)

0167-9457 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26741255> >.

BARBIERI, F. A. et al. Obstacle circumvention and eye coordination during walking to least and most affected side in people with Parkinson's disease. **Behav Brain Res**, Nov 24 2017a. ISSN 1872-7549 (Electronic)

0166-4328 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29180136> >.

BARBIERI, F. A. et al. Obstacle Avoidance Increases Asymmetry of Crossing Step in Individuals With Parkinson's Disease and Neurologically Healthy Individuals. **J Mot Behav**, p. 1-9, Mar 2 2017b. ISSN 1940-1027 (Electronic)

0022-2895 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632105> >.

BARBOSA, M. T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). **Mov Disord**, v. 21, n. 6, p. 800-8, Jun 2006. ISSN 0885-3185 (Print)

0885-3185 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482566> >.

BARELA, A. M.; DUARTE, M. Biomechanical characteristics of elderly individuals walking on land and in water. **J Electromyogr Kinesiol**, v. 18, n. 3, p. 446-54, Jun 2008. ISSN 1050-6411 (Print)

1050-6411 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196825> >.

BEIGI, M. et al. Levodopa medication improves incidental sequence learning in Parkinson's Disease. **Neuropsychologia**, v. 93, p. 53-60. Disponível em: <  
[10.1016/j.neuropsychologia.2016.09.019](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.09.019)>.

BERETTA, V. S. et al. Challenging Postural Tasks Increase Asymmetry in Patients with Parkinson's Disease. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0137722, 2015. ISSN 1932-6203 (Electronic)  
1932-6203 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26367032> >.

BERG, K.; WOOD-DAUPHINEE, S.; WILLIAMS, J. I. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. **Scand J Rehabil Med**, v. 27, n. 1, p. 27-36, Mar 1995. ISSN 0036-5505 (Print)  
0036-5505 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7792547> >.

BEUTER, A. et al. Postural sway and effect of levodopa in early Parkinson's disease. **Can J Neurol Sci**, v. 35, n. 1, p. 65-8, Mar 2008. ISSN 0317-1671 (Print)  
0317-1671 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18380279> >.

BLOEM, B. R. et al. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 11, n. 5, p. 509-21, Sep 1996. ISSN 0885-3185 (Print)  
0885-3185 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8866492> >.

BLOEM, B. R. et al. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. **J Neurol**, v. 248, n. 11, p. 950-8, Nov 2001. ISSN 0340-5354 (Print)  
0340-5354 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11757958> >.

BOONSTRA, T. A. et al. Parkinson's disease patients compensate for balance control asymmetry. **J Neurophysiol**, v. 112, n. 12, p. 3227-39, Dec 15 2014. ISSN 1522-1598 (Electronic)  
0022-3077 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25253475> >.

BOONSTRA, T. A. et al. Balance asymmetry in Parkinson's disease and its contribution to freezing of gait. **PLoS One**, v. 9, n. 7, p. e102493, 2014. ISSN 1932-6203 (Electronic)  
1932-6203 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032994> >.

BRONTE-STEWART, H.M., et al. Postural Instability in Idiopathic Parkinson's Disease: The Role of Medication and Unilateral Pallidotomy. **Brain: a journal of neurology**, v. 125, p. 2100-2114, 2002.

BRUCKI, S. M. D. et al. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777-781, 2003.

BRYANT, M. S. et al. Gait variability in Parkinson's disease: levodopa and walking direction. **Acta Neurol Scand**, v. 134, n. 1, p. 83-6, Jul 2016. ISSN 1600-0404 (Electronic)

0001-6314 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26399376> >.

BRYANT, M. S. et al. Effects of levodopa on forward and backward gait patterns in persons with Parkinson's disease. **NeuroRehabilitation**, v. 29, n. 3, p. 247-52, 2011. ISSN 1878-6448 (Electronic)

1053-8135 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142758> >.

BURLEIGH, A. et al. Levodopa reduces muscle tone and lower extremity tremor in Parkinson's disease. **Can J Neurol Sci**, v. 22, n. 4, p. 280-5, Nov 1995. ISSN 0317-1671 (Print)

0317-1671 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8599770> >.

CALIANDRO, P. et al. Levodopa effect on electromyographic activation patterns of tibialis anterior muscle during walking in Parkinson's disease. **Gait Posture**, v. 33, n. 3, p. 436-41, Mar 2011. ISSN 1879-2219 (Electronic)

0966-6362 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256751> >.

CARPENTER, M. G. et al. Postural abnormalities to multidirectional stance perturbations in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 75, n. 9, p. 1245-54, Sep 2004. ISSN 0022-3050 (Print)

0022-3050 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15314109> >.

CIONI, M. et al. Characteristics of the electromyographic patterns of lower limb muscles during gait in patients with Parkinson's disease when OFF and ON L-Dopa treatment. **Ital J Neurol Sci**, v. 18, n. 4, p. 195-208, Aug 1997. ISSN 0392-0461 (Print)

0392-0461 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9323513> >.

CHOU K.L. et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? **Parkinsonism Relat Disord**, v. 51, p. 9-16, Jun 2018.

CLARK, D. J. Automaticity of walking: functional significance, mechanisms, measurement and rehabilitation strategies. **Front Hum Neurosci**, v. 9, p. 246, 2015. ISSN 1662-5161 (Print)

1662-5161 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25999838> >.

CLARKE, C. E.; GUTTMAN, M. Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 360, n. 9347, p.1767-1769, 2002.

CONTIN, M. et al. Levodopa therapy monitoring in patients with Parkinson disease: a kinetic-dynamic approach. **Ther Drug Monit**, v. 23, p. 621-629, 2001.

CURTZE et. al. Levodopa is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People with Parkinson's Disease. **Mov Disord**, v. 30, n. 10, p. 1361-1370, Sep 2015.

DAULT, M.C.; YARDLEY, L.; FRANK, J.S. Does Articulation Contribute to modifications of Postural Control During Dual-Task Paradigms? **Cognitive Brain Research**, v. 16, p. 434-440, 2003.

de LAU, L.M.; BRETELER, M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* v. 5(6), p.525-535, 2006.

DE LA FUENTE-FERNANDEZ, R. et al. Nigrostriatal dopamine system and motor lateralization. **Behav Brain Res**, v. 112, n. 1-2, p. 63-8, Jul 2000. ISSN 0166-4328 (Print) 0166-4328 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10862936> >.

DIMITROVA, D.; HORAK, F. B.; NUTT, J. G. Postural muscle responses to multidirectional translations in patients with Parkinson's disease. **J Neurophysiol**, v. 91, n. 1, p. 489-501, Jan 2004. ISSN 0022-3077 (Print) 0022-3077 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944541> >.

DUARTE, M.; FREITAS, S. M. Revision of posturography based on force plate for balance evaluation. **Rev Bras Fisioter**, v. 14, n. 3, p. 183-92, May-Jun 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20730361> >.

DUCHARME, S.W.; VAN EMMERIK, R.E. Fractal Dynamics, Variability, and Coordination in Human Locomotion. **Kinesiol. Rev**, v. 7, p. 26–35, 2018.

DUVOISIN, R. C. New strategies in dopaminergic therapy of Parkinson's disease: the use of a controlled-release formulation. **Neurology**, v. 39, n. 11 Suppl 2, p. 4-6, Nov 1989. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2573862> >.

FAHN, S.; ELTON, R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: **Recent developments in Parkinson's disease**. [s.l.: s.n.]. p. 153–63.

GAZIBARA, T. et al. Indoor and outdoor falls in persons with Parkinson's disease after 1 year follow-up study: differences and consequences. **Neurol Sci**, v. 37, n. 4, p. 597-602, Apr 2016. ISSN 1590-3478 (Electronic) 1590-1874 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26879312> >.

GILAT, M. et al. Dopamine depletion impairs gait automaticity by altering cortico-striatal and cerebellar processing in Parkinson's disease. **Neuroimage**, v. 152, p. 207-220, May 15 2017. ISSN 1095-9572 (Electronic) 1053-8119 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28263926> >.

GILADI, N. et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease, **J. Neural.** v. 108, p. 53–61, 2001.

GONÇALVES, D. et al. Bioanalytical chromatographic methods for the determination of catechol-O-methyltransferase inhibitors in rodents and human samples: A review *Analytica Chimica Acta*, v. 710, n. 0, p.17-32, 2012.

GRABLI, D. et al. Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 83, p.979- 985, 2012. doi:10.1136/jnnp-2012-302263

HAMACHER, D. et al. Brain activity during walking: A systematic review. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 57, p. 310-27, Oct 2015. ISSN 1873-7528 (Electronic) 0149-7634 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26306029> >.

HARTIKAINEN, K. M.; OGAWA, K. H.; KNIGHT, R. T. Orbitofrontal cortex biases attention to emotional events. **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 34, n. 6, p. 588-97, 2012. ISSN 1744-411X (Electronic) 1380-3395 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22413757> >.

HAUSDORFF, J. M.; RIOS, D. A.; EDELBERG, H. K. Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 82, n. 8, p. 1050-6, Aug 2001. ISSN 0003-9993 (Print) 0003-9993 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494184> >.

HAUSDORFF, J. M. et al. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. **Exp Brain Res**, v. 149, n. 2, p. 187-94, Mar 2003. ISSN 0014-4819 (Print) 0014-4819 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610686> >.

HAUSDORFF, J.M. Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling, **Chaos**, v. 19, 2009.

HAUSER, R. A. et al. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 24, n. 4, p. 541-50, Mar 15 2009. ISSN 1531-8257 (Electronic) 0885-3185 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058133> >.

HERMAN, T.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J. M. Neuroimaging as a window into gait disturbances and freezing of gait in patients with Parkinson's disease. **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 13, n. 12, p. 411, Dec 2013. ISSN 1534-6293 (Electronic) 1528-4042 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136458> >.

HINSON, V. K. Parkinson's Disease and Motor Fluctuations. Current Treatment Options in Neurology, v. 12, p. 186–199, 2010.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. **Neurology**, v. 57, n. 10 Suppl 3, p. S11-26, Nov 2001. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11775596> >.

HUGHES, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181-4, Mar 1992. ISSN 0022-3050 (Print) 0022-3050 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1564476> >.

JOBST, E. E. et al. Sensory perception in Parkinson disease. **Arch Neurol**, v. 54, n. 4, p. 450-4, Apr 1997. ISSN 0003-9942 (Print) 0003-9942 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9109747> >.

JANKOVIC, J. Motor Fluctuations and Dyskinesias in Parkinson's Disease: Clinical Manifestations. **Movement Disorders**, v. 20, p. S11-S16, 2005.

KATZENSCHLAGER, R.; LEES, A. J. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. **J Neurol**, v. 249 Suppl 2, p. II19-24, Sep 2002. ISSN 0340-5354 (Print) 0340-5354 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12375059> >.

KOLLER, W. C.; RUEDA, M.G. Mechanism of action of dopaminergic agents in parkinson's disease. **Neurology**, v.50, suppl 6, p.S11- S14, 1998.

KOLLER, W.C. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. **Neurology**, v.55, suppl 4, p. S2- S7, 2000.

KWON, KY. et al. Recuperation of slow walking in de novo Parkinson's disease is more closely associated with increased cadence, rather than with expanded stride length. **Gait & Posture**. 58: 1-6. PMID 28692855 DOI: 10.1016/j.gaitpost.2017.06.266

KUMAR, A. et al. [11C]DTBZ-PET correlates of levodopa responses in asymmetric Parkinson's disease. **Brain**, v. 126, n. Pt 12, p. 2648-55, Dec 2003. ISSN 0006-8950 (Print) 0006-8950 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12937076> >.

KURLAN, R. et al. Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of parkinsonian mobility. **Neurology**, v. 38, n. 3, p. 419-21, Mar 1988. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3126408> >.

LEWITT, P. A.; FAHN, S. Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. **Neurology**, v. 86, n. 14 Suppl 1, p. S3-12, Apr 05 2016. ISSN 1526-632X (Electronic)

0028-3878 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044648> >.

LIPSITZ, L.A. Physiological Complexity, Aging, and the Path to Frailty. **Sci. Aging Knowl. Environ**, 2004. Disponível em: < <https://doi.org/10.1126/sageke.2004.16.pe16> >.

MAIDAN, I. et al. The role of the frontal lobe in complex walking among patients with parkinson's disease and healthy older adults: An fNIRS Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. p. 1–9, 2016.

MAK, M. K.; PANG, M. Y. Parkinsonian single fallers versus recurrent fallers: different fall characteristics and clinical features. **J Neurol**, v. 257, n. 9, p. 1543-51, Sep 2010. ISSN 1432-1459 (Electronic)  
0340-5354 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20449601> >.

MARTINEZ-MARTIN, P. et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. **Mov Disord**, v. 9, n. 1, p. 76-83, Jan 1994. ISSN 0885-3185 (Print)  
0885-3185 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8139608> >.

MATINOLLI, M. et al. Orthostatic hypotension, balance and falls in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 24, n. 5, p. 745-51, Apr 15 2009. ISSN 1531-8257 (Electronic)  
0885-3185 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19133666> >.

MCANDREW YOUNG, P. M.; WILKEN, J. M.; DINGWELL, J. B. Dynamic margins of stability during human walking in destabilizing environments. **J Biomech**, v. 45, n. 6, p. 1053-9, Apr 05 2012. ISSN 1873-2380 (Electronic)  
0021-9290 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22326059> >.

MCCOLL, C.D.; REARDON, K.A.; SHI, V.M.; KEMPSTER, P.A. Motor response to levodopa and the evolution of motor fluctuations in the first decade of treatment of Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 17, p. 1227–1234, 2002.

MELLONE, S. et al. The quality of turning in Parkinson's disease: a compensatory strategy to prevent postural instability? **J Neuroeng Rehabil**, v. 13, p. 39, Apr 19 2016. ISSN 1743-0003 (Electronic)  
1743-0003 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27094039> >.

MERLETTI, R.; HERMENS, H. Introduction to the special issue on the SENIAM European Concerted Action. **J Electromyogr Kinesiol**, v. 10, n. 5, p. 283-6, Oct 2000. ISSN 1050-6411 (Print)  
1050-6411 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018437> >.

MOHAGHEGHI, A. A.; MORAES, R.; PATLA, A. E. The effects of distant and on-line visual information on the control of approach phase and step over an obstacle during locomotion. **Exp Brain Res**, v. 155, n. 4, p. 459-68, Apr 2004. ISSN 0014-4819 (Print) 0014-4819 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770275> >.

MOORE, S. T. et al. Locomotor response to levodopa in fluctuating Parkinson's disease. **Exp Brain Res**, v. 184, n. 4, p. 469-78, Feb 2008. ISSN 1432-1106 (Electronic) 0014-4819 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828529> >.

MORRIS, M. E. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. **Phys Ther**, v. 80, n. 6, p. 578-97, Jun 2000. ISSN 0031-9023 (Print) 0031-9023 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10842411> >.

NYHOLM, D. et al. Levodopa pharmacokinetics and motor performance during activities of daily living in patients with parkinson's disease on individual drug combinations. **Clin Neuropharmacol**, v. 25, n. 2, p. 89-96 Mar-Apr, 2002.

NUTT, J. G.; WOODWARD, W. R. Levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in fluctuating parkinsonian patients. **Neurology**, v. 36, n. 6, p. 739-44, Jun 1986. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3703280> >.

NUTT, J.G. Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 8, p. 101-108, 2001.

OBESO, J. A. et al. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. **Ann Neurol**, v. 47, n. 4 Suppl 1, p. S22-32; discussion S32-4, Apr 2000. ISSN 0364-5134 (Print) 0364-5134 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10762129> >.

OLANOW, C. W.; STOCCHI, F. Levodopa: A new look at an old friend. **Mov Disord**, Nov 27 2017. ISSN 1531-8257 (Electronic) 0885-3185 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29178365> >.

OUCHI, Y. et al. Changes in dopamine availability in the nigrostriatal and mesocortical dopaminergic systems by gait in Parkinson's disease. **Brain**, v. 124, n. Pt 4, p. 784-92, Apr 2001. ISSN 0006-8950 (Print) 0006-8950 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11287377> >.

PALMER, S. J. et al. theta, beta But not alpha-band EEG connectivity has implications for dual task performance in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 16, n. 6, p. 393-7, Jul 2010. ISSN 1873-5126 (Electronic)

1353-8020 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20435504> >.

PARK, J.; KANG, Y.; HORAK, F.B. What Is Wrong with Balance in Parkinson's Disease? **J Mov Disord**, v. 8, n. 3, p. 109–114, Sep 2015.

PENG, C.K. et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. **Chaos**, v. 5, p. 82–87, 1995.

PIERUCCINI-FARIA, F. et al. Evaluating the acute contributions of dopaminergic replacement to gait with obstacles in Parkinson's disease. **J Mot Behav**, v. 45, n. 5, p. 369-80, 2013. ISSN 1940-1027 (Electronic)

0022-2895 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834709> >.

PLOTNIK, M. et al. Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function? **Ann Neurol**, v. 57, n. 5, p. 656-63, May 2005. ISSN 0364-5134 (Print)

0364-5134 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15852404> >.

POEWE, W.; WENNING, G. K. Apomorphine: an underutilized therapy for Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 15, n. 5, p. 789-94, Sep 2000. ISSN 0885-3185 (Print)

0885-3185 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009181> >.

RASCOL, O. et al. Treatment Interventions for Parkinson Disease: an evidence based assessment. **The Lancet**, v.359, p.1589-1598, 2002.

ROCCHI, L.; CHIARI, L.; HORAK, F. B. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 73, n. 3, p. 267-74, Sep 2002. ISSN 0022-3050 (Print)

0022-3050 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12185157> >.

SADEGHI, H. Local or global asymmetry in gait of people without impairments. **Gait Posture**, v. 17, n. 3, p. 197-204, Jun 2003. ISSN 0966-6362 (Print)

0966-6362 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12770633> >.

SCHENKMAN, M. et al. Longitudinal evaluation of economic and physical impact of Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 8, n. 1, p. 41-50, Sep 2001. ISSN 1353-8020 (Print)

1353-8020 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11472879> >.

SCHNEIDER, W. C., J. M. **Controlled & automatic processing: Behavior, theory, and biological mechanisms.** Cognitive Science, 2003. 3.

SIMIEMI, L. et al. Gaze and motor behavior of people with PD during obstacle circumvention. **Gait Posture**, v. 58, p. 504-509, Oct 2017. ISSN 1879-2219 (Electronic)

0966-6362 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28950250> >.

SMITH, B. A.; JACOBS, J. V.; HORAK, F. B. Effects of amplitude cueing on postural responses and preparatory cortical activity of people with Parkinson disease. **J Neurol Phys Ther**, v. 38, n. 4, p. 207-15, Oct 2014. ISSN 1557-0584 (Electronic) 1557-0576 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198870> >.

SNIJDERS, A. H.; WEERDESTEYN, V.; HAGEN, Y. J., Duysens, J., Giladi, N., & Bloem, B. R. Obstacle avoidance to elicit freezing of gait during treadmill walking. **Movement Disorders**, v. 25, p. 57-63, 2010. Disponível em: <  
<https://doi.org/10.1002/mds.22894> >

SOSSI, V. et al. Changes of dopamine turnover in the progression of Parkinson's disease as measured by positron emission tomography: their relation to disease-compensatory mechanisms. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 24, n. 8, p. 869-76, Aug 2004. ISSN 0271-678X (Print) 0271-678X (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362717> >.

TAKAKUSAKI, K. et al. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. **Neurosci Res**, v. 50, n. 2, p. 137-51, Oct 2004. ISSN 0168-0102 (Print) 0168-0102 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380321> >.

TAKAKUSAKI, K.; TOMITA, N.; YANO, M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. **J Neurol**, v. 255 Suppl 4, p. 19-29, Aug 2008. ISSN 0340-5354 (Print) 0340-5354 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18821082> >.

TARAKAD, A.; JANKOVIC, J. Diagnosis and management of Parkinson's disease. **Seminars in Neurology**, v. 37(2), p.118-126, 2017.

TERMOZ, N. et al. The control of upright stance in young, elderly and persons with Parkinson's disease. **Gait Posture**, v. 27, n. 3, p. 463-70, Apr 2008. ISSN 0966-6362 (Print) 0966-6362 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644337> >.

THOMAS MULLER, C. E. et al. Impact of Gastric Emptying on Levodopa Pharmacokinetics in Parkinson Disease Patients. **Clin Neuropharmacol**, v. 29, 2006.

VELU, P. D.; DE SA, V. R. Single-trial classification of gait and point movement preparation from human EEG. **Front Neurosci**, v. 7, p. 84, 2013. ISSN 1662-4548 (Print) 1662-453X (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781166> >.

VITORIO, R. et al. Effects of obstacle height on obstacle crossing in mild Parkinson's disease. **Gait Posture**, v. 31, n. 1, p. 143-6, Jan 2010. ISSN 1879-2219 (Electronic) 0966-6362 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854057> >.

VITORIO, R. et al. Synchrony of gaze and stepping patterns in people with Parkinson's disease. **Behav Brain Res**, v. 307, p. 159-64, Jul 01 2016. ISSN 1872-7549 (Electronic) 0166-4328 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27060721> >.

WANG, L. et al. Protein-Restricted Diets for Ameliorating Motor Fluctuations in Parkinson's Disease. **Front Aging Neurosci**, v. 9, p. 206, 2017. ISSN 1663-4365 (Print) 1663-4365 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28701947> >.

WIDNELL, K. Pathophysiology of Motor Fluctuations in Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 20, p. S17–S22, 2005

WINTER, D. A. **Biomechanics and motor control of human movement**. 3rd. Wiley, Canada: 2005.

WORKMAN, C. D.; THRASHER, T. A. The Influence of Dopaminergic Medication on Balance Automaticity in Parkinson's Disease. **Gait Posture**, v. 70, p.98-103, may 2019.

## 6. Atividades desenvolvidas durante o período do mestrado

A seguir apresento as atividades de pesquisa, ensino e extensão que tive a oportunidade de participar durante o período de mestrado.

### 6.1 Pesquisa

Durante o andamento do meu projeto de mestrado, participei de outros projetos de pesquisa realizados no Laboratório de pesquisa em Movimento Humano (MOVI-Lab), que proporcionaram que eu fosse co-autora dos seguintes artigos: *“Saccadic eye movements are able to reduce body sway in mildly-affected people with Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders.”* (SANTINELLI, F. B.; EMMERIK, R. E. V.; ARAUJO-SILVA, F.; IMAIZUMI, L. F. I.; PENEDO, T.; CANZONIERI, A. M.; RODRIGUES, S. T.; POLASTRI, P. F.; BARBIERI, F. A.) e *“Differential Acute Effect of High-Intensity Interval or Continuous Moderate Exercise on Cognition in Individuals With Parkinson?”* (FIORELLI, C. M.; CIOLAC, E. G.; SIMIELI, L.; ARAUJO-SILVA, F.; FERNANDES, B.; CHRISTOFOLETTI, G.; BARBIERI, F. A.).

#### 6.1.1 Participação em eventos

Em participei do “5º Encontro Paulista de Comportamento Motor” apresentando o trabalho intitulado “Comportamento da medicação dopaminérgica no controle postural em indivíduos com Doença de Parkinson” (ARAÚJO-SILVA, F.; IMAIZUMI, L.F.I.; SANTINELLI, F.B.; SILVEIRA, A. P. B.; BARBIERI, F.A)

Em agosto de 2018, participei do “IX Congresso Brasileiro de Comportamento Motor”, apresentando o trabalho intitulado “O efeito placebo é capaz de geral melhora na

marcha de idosos neurologicamente saudáveis?” (ARAUJO-SILVA, F.; PAULA, P. H. A.; IMAIZUMI, L. F. I.; SILVEIRA, A. P. B.; BARBIERI, F. A.)

Em abril de 2018, participei do “VI Jornada de Estudos da Doença de Parkinson - Neurociência e Exercício”, apresentando o trabalho intitulado “Efeito agudo do exercício aeróbio contínuo e intervalado na cognição na doença de Parkinson.” (ARAÚJO-SILVA, F.; CIOLAC, E. G.; FIORELLI, C. M.; SIMIELI, L.; CHRISTOFOLETTI, G.; SILVEIRA, A. P. B.; BARBIERI, F. A.)

Em julho de 2017, participei do “5º Encontro Paulista de Comportamento Motor” apresentando o trabalho intitulado “Comportamento do olhar no controle da postura de indivíduos com Doença de Parkinson”. (ARAÚJO-SILVA, F.; BAPTISTA, A. M.; SIMIELI, L.; HABECHAN, F. A. P.; BARBIERI, F. A.)

No mesmo mês, participei do “X Congresso Internacional De Educação Física E Motricidade Humana”, apresentando trabalho intitulado “Correlação dos parâmetros da marcha com quantidade de massa corporal magra de indivíduos com doença de Parkinson”. (ARAÚJO-SILVA, F.; MORETTO, G. F.; PEREIRA, V. A. I.; COSTA, E. C.; PENEDO, T.; BARBIERI, F. A.)

## **6.2 Ensino**

Durante o meu mestrado, realizei estágio em docência superior na Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus Bauru, na disciplina de “Processos de Produção do Conhecimento Científico em Educação Física I” sob supervisão do Prof. Dr. Fabio Augusto Barbieri.

### 6.3 Extensão

No período do mestrado, participei do “Programa de atividade física sistematizada para pacientes com a doença de Parkinson - ATIVA PARKINSON” vinculado ao Laboratório de Pesquisa em Movimento Humano (MOVI-LAB) da UNESP, Campus Bauru, tendo atuado no ano de 2018 como coordenadora dos alunos.

Em 2017, fui membro da comissão organizadora e palestrante do “2º Curso de Inverno em Motricidade, Envelhecimento e doença de Parkinson, realizado pelo MOVI-LAB, ministrando as palestras *“Principais achados sobre a avaliação clínica, motora e não motora na Doença de Parkinson”*.

Em 2018, fui membro da comissão organizadora do “IX Congresso Brasileiro de Comportamento Motor” e integrante da comissão de Secretaria e da comissão de Divulgação do mesmo evento.