



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE -
INTERUNIDADES**

**ATIVIDADE CORTICAL DURANTE O ANDAR USUAL E COM OBSTÁCULOS
EM IDOSOS COM DOENÇA DE PARKINSON: EFEITO DO SUBTIPO DA
DOENÇA, DA TERAPIA MEDICAMENTOSA E DO EXERCÍCIO FÍSICO AGUDO**

DIEGO ORCIOLI DA SILVA

Tese apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista do Campus de Rio Claro, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Motricidade.

Diego Orcioli da Silva

Atividade cortical durante o andar usual e com obstáculos em idosos com doença de Parkinson: efeito do subtipo da doença, da terapia medicamentosa e do exercício físico agudo

Tese apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista Campus de Rio Claro, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Motricidade.

Orientadora: Profa. Dra. Lilian Teresa Bucken Gobbi

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Vítório

Rio Claro – SP

2020

O64a

Orcioli-Silva, Diego

Atividade cortical durante o andar usual e com obstáculos em idosos com doença de Parkinson: efeito do subtipo da doença, da terapia medicamentosa e do exercício físico agudo / Diego Orcioli-Silva. -- Rio Claro, 2020

102 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Rio Claro

Orientadora: Lilian Teresa Bucken Gobbi

Coorientador: Rodrigo Vítório

1. Desordens do movimento. 2. Locomoção. 3. EEG. 4. fNIRS. 5. Intervenção. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Rio Claro. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Atividade cortical durante o andar usual e com obstáculos em idosos com doença de Parkinson: efeito do subtipo da doença, da terapia medicamentosa e do exercício físico agudo

AUTOR: DIEGO ORCIOLI DA SILVA

ORIENTADORA: LILIAN TERESA BUCKEN GOBBI

COORDINADOR: RODRIGO VITORIO

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE, área: Biodinâmica da Motricidade Humana pela Comissão Examinadora:



Prof. Dra. LILIAN TERESA BUCKEN GOBBI

Departamento de Educação Física / UNESP - Instituto de Biociências de Rio Claro - SP

Prof. Dr. ANDERSON DE SOUZA CASTELO OLIVEIRA

Center for Sensory-Motor Interaction / Aalborg University - Denmark

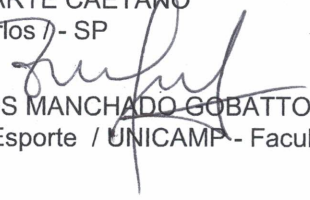
Prof. Dr. EDUARDO BODNARIUC FONTES

Departamento de Educação Física - Centro de Ciências da Saúde / Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Natal / RN



Prof. Dra. MARIA JOANA DUARTE CAETANO

Prefeitura Municipal de São Carlos - SP



Prof. Dra. FÚLVIA DE BARROS MANCHADO GOBATTO

Lab. de Fisiologia Aplicada ao Esporte / UNICAMP - Faculdade de Ciências Aplicadas de Limeira - SP

Rio Claro, 10 de fevereiro de 2020

*Dedico este trabalho a minha esposa Miriã,
aos meus pais Milton e Célia e ao meu irmão
Danilo.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por mais uma etapa concluída em minha vida e por me dar forças durante todo o meu percurso acadêmico.

À minha esposa Miriã, por todo apoio, incentivo, conversas e conselhos, principalmente durante os momentos e escolhas mais difíceis. Seus incentivos e, algumas vezes, puxões de orelha me ajudaram muito durante esses 4 anos de doutorado. Você sempre foi meu ponto de apoio e uma grande amiga. Muito obrigado por sempre estar ao meu lado, pela companhia, carinho, amor e paciência nesses anos. Te amo muito!!!

Aos meus pais Milton e Célia, por todo apoio, carinho e amor durante a minha vida. Vocês são exemplos para mim, me orgulho muito de tê-los como pais. Agradeço pelos ensinamentos e conselhos. Ao meu irmão Danilo e minha cunhada Silvia, pelo carinho e amizade. Amo muito vocês!!!!

À toda minha família, em especial aos meus avós Zélia, Pedro (*in memorian*), Nair e Milton (*in memorian*).

Aos meus sogros, Miquéias e Raquel, por todo apoio, carinho, pelos almoços (é claro, rs!) e por me acolherem como parte da família. Também agradeço aos meus cunhados Vasti e Juninho, pelo carinho, amizade e, principalmente, por ter dado à família o Joaquim, figurinha que eu amo demais. Brincar com o Joca sempre foi muito agradável e divertido e me ajudou muitas vezes a me distrair quando estava nervoso ou ansioso. Suas risadas e caretas animam qualquer pessoa.

À minha orientadora Lilian Gobbi, pelos valiosos ensinamentos durante esses 11 anos de convivência. Sua orientação nestes anos contribuiu significativamente com minha formação pessoal e profissional. Tenho muito orgulho de ter feito parte da equipe do Laboratório de Estudos da Postura e Locomoção (LEPLO), o qual foi construído com muita dedicação, trabalho e profissionalismo. Obrigado por tudo!

Ao meu coorientador, amigo e padrinho Rodrigo Vitória, pelos ensinamentos e conselhos, pelos momentos de descontração (futebol, churrascos, sinuca, passeios, e tudo mais) e por toda ajuda no meu processo de formação. Você é um exemplo de pessoa competente e dedicada.

Aos meus companheiros de LEPLO. Obrigado pela companhia nesses 11 anos. Foram muitas pessoas que passaram pelo LEPLO, mas todos contribuíram de maneira direta ou indireta na minha formação. Em especial, agradeço aos meus grandes amigos e irmãos de

coração PC e Pexe pela enorme amizade, pelas inúmeras brincadeiras, risadas e pela disposição em me ajudar a qualquer hora sem titubear, seja com coisas profissionais ou pessoais. Vocês são um grande exemplo para mim dentro e fora do laboratório e tornaram meus dias mais fáceis e agradáveis no laboratório. Vocês são feras! Agradeço a Ellen, Pri, Núbia e a Aninha (esposa do PC e membro “postiça” do LEPLO, rs!), por toda força, ajuda, companheirismo e pelos momentos de descontrações, pelas conversas e risadas que muitas vezes ajudavam a amenizar o cansaço do dia-a-dia. Também agradeço à Pri e Núbia por sempre estarem dispostas a me ajudar, principalmente nas coletas e análises de dados deste projeto. Ao B1, Belli, Moraca, João, Marcelo, Diego (Colômbia), Lucas, obrigado pela amizade e ajuda durante estes anos.

Ao PROPARKI e seus pacientes, por oferecer a oportunidade da realização deste estudo com a participação dos idosos do programa, foi um lugar de muito crescimento profissional e pessoal. Atender os pacientes, aprender a lidar com as dificuldades de cada um, foi, sem dúvida, o maior aprendizado que eu poderia ter tido.

Ao Prof. Dr. Anderson Oliveira, pela ajuda nas análises do EEG. Sua ajuda foi fundamental para conclusão deste estudo.

À Profa. Dra. Lynn Rochester, por me receber em seu laboratório, o Brain and Movement Research Group, onde tive grandes experiências. À Profa. Dra. Annette Pantall, pela supervisão e ensinamentos durante meu período em Newcastle. À Aisha Islam e Veerle de Rond, por terem me acolhido em seus projetos, além da companhia, conversas e por me apresentarem uma cultura diferente da minha. Foi um período muito agradável, de muito crescimento acadêmico e pessoal.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) por conceder uma bolsa de estudo para realização do Doutorado Sanduíche no Exterior, na Universidade de Newcastle, Reino Unido (processo: #88881.189725/2018-01).

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

RESUMO

Estudos sugerem que o córtex cerebral é ativo durante o andar, principalmente em idosos com doença de Parkinson (DP). Embora os recentes avanços científicos mostrem alterações na atividade cortical durante o andar de idosos com DP, algumas lacunas ainda permanecem, como quais são os efeitos de diferentes terapias (medicamentosa e exercício físico) na atividade cortical e no andar de idosos com DP e se há diferença entre os subtipos da DP. Para investigar estas lacunas, três estudos foram desenvolvidos. O Estudo #1 teve como objetivo investigar o efeito da terapia medicamentosa na atividade cortical durante o andar usual e adaptativo em idosos com DP. Vinte e três idosos com DP foram avaliados no estado “OFF” (no mínimo 12 horas após a última ingestão do medicamento) e “ON” (aproximadamente 1h após a última dose do medicamento) da medicação específica da DP. O Estudo #2 comparou a atividade cortical durante o andar de acordo com os subtipos da DP (Tremor Dominante - TD, n=19; Instabilidade Postural/Dificuldades no Andar - IPDA, n=17). O Estudo #3 teve como objetivo analisar o efeito de uma sessão de exercício aeróbico na atividade cortical durante o andar de idosos com DP. Trinta e quatro idosos com DP foram distribuídos em dois grupos: grupo experimental e grupo controle. A mesma avaliação do andar foi aplicada nos três estudos. Os participantes andaram em um circuito de 26,8 m de comprimento, em duas condições: (i) andar usual e (ii) andar adaptativo – com ultrapassagem de obstáculos. Cinco tentativas para cada condição experimental foram realizadas. Cada tentativa teve duração de 60 segundos. Um tapete com sensores de pressão foi utilizado para o registro dos parâmetros do andar. Os sistemas portáteis de eletroencefalografia e espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho foram posicionados na cabeça do participante para registro da atividade cortical. No Estudo #3, o grupo experimental realizou uma sessão aguda de exercício físico aeróbico, em bicicleta ergométrica, com duração de 40 min e intensidade entre 65 e 70% da frequência cardíaca (FC) máxima. O grupo controle também realizou o exercício em bicicleta, porém, a FC durante os 40 min foi mantida dentro de 5% da FC de repouso. A análise do andar e da atividade cortical dos idosos foram realizadas nos momentos Pré e Pós-exercício. O Estudo #1 demonstrou que o medicamento dopaminérgico facilitou o recrutamento de áreas cognitivas adicionais durante tarefas mais desafiadoras, como ultrapassar obstáculos. Ainda, além de melhorar o andar, a ingestão de medicamento também melhorou a integração sensório-motora durante o andar. O Estudo #2 indicou que os idosos do subtipo IPDA necessitaram de maior recrutamento do córtex pré-frontal para andar e que os idosos do subtipo TD apresentaram mudanças na atividade dos córtices motor e sensório-motor durante a ultrapassagem de obstáculos. O Estudo #3 demonstrou que o exercício aeróbico não alterou a atividade do córtex pré-frontal e o desempenho do andar. Contudo, os parâmetros eletrocorticais foram alterados pelo exercício, aumentando a banda alfa nos canais FCz, Cz e CPz, o que pode indicar estado de fadiga e menor atividade cortical durante o andar. Sendo assim, a conclusão desta tese é que fatores como medicamento, subtipo da DP e exercício aeróbico influenciam a atividade cortical durante o andar de idosos com DP. Portanto, Futuros estudos devem considerar estes fatores para ter um melhor entendimento dos comprometimentos da DP.

Palavras-chaves: Desordens do movimento. Locomoção. EEG. fNIRS. Intervenção.

ABSTRACT

Studies have suggested that the cerebral cortex is active during walking, mainly in people with Parkinson's disease (PD). Although recent scientific advances have shown changes in cortical activity during walking in people with PD, some gaps remain open, such as what are the effects of different kinds of intervention (medication and exercise) on the cortical activity and on the gait in people with PD and whether there are differences between PD subtypes. To investigate these gaps, three studies were developed. Study #1 aimed to investigate the effects of dopaminergic medication on brain activity during unobstructed walking and obstacle avoidance in people with PD. Twenty-three people with PD were evaluated in the “OFF” (at least 12 hours after their last intake of dopaminergic medications) and “ON” (approximately 1 hour after taking medications) state of PD medication. Study # 2 aimed to compare cortical activity during walking according to PD subtypes (Tremor dominant - TD, n = 19; Postural instability gait difficulty - PIGD, n = 17). Study # 3 aimed to analyze the effects of an aerobic exercise session on cortical activity during walking in people with PD. Thirty-four people with PD were split into two groups: the experimental group and the control group. The same gait assessment was applied in the three studies. Participants walked in a 26.8 m long circuit under two conditions: (i) unobstructed walking and (ii) obstacle avoidance. Five trials for each experimental condition were performed. Each trial lasted 60 seconds. A carpet using pressure sensors was used to record the gait parameters. Portable electroencephalography and functional near-infrared spectroscopy systems were positioned on the participant's head to record cortical activity. In Study # 3, the experimental group performed an acute aerobic exercise session on a cycle ergometer for 40 min and at 65-70% of maximum heart rate (HR). The control group also performed a cycle ergometer, but the HR for 40 min was maintained within 5% of the resting HR. The gait and cortical activity analyses were performed in the pre- and post-exercise moments. Study # 1 demonstrated that dopaminergic medication facilitated the recruitment of additional cognitive areas during more challenging tasks, such as obstacle avoidance. In addition, after medication intake, people with PD improved both gait parameters and sensorimotor integration during walking. Study # 2 indicated that PIGD patients needed to recruit additional PFC resources for walking and that TD patients changed the activation of motor/sensorimotor areas during obstacle avoidance. Study # 3 demonstrated that aerobic exercise did not alter prefrontal cortex activity and gait performance. However, the electrocortical parameters were altered by exercise, increasing the alpha band in the FCz, Cz and CPz channels, which may indicate a fatigued state and lower cortical activity during walking. Thus, this thesis concludes that factors such as medication, PD subtype, and aerobic exercise influence cortical activity during walking in people with PD. Therefore, future studies should consider these factors to have a better understanding of PD impairments.

Keywords: Movement disorders. Locomotion. EEG. fNIRS. Intervention.

SUMÁRIO

1 CAPÍTULO 1. Introdução Geral	9
2 CAPÍTULO 2. Artigo #1 - Effect of dopaminergic medication on brain activity during obstacle avoidance in Parkinson's disease	14
2.1 Introduction.....	17
2.2 Methods	18
2.2.1 Participants	18
2.2.2 Experimental Setup	18
2.2.3 fNIRS recordings and processing.....	20
2.2.4 EEG recordings and processing	20
2.2.5 Gait assessment	21
2.2.6 Statistical analysis	22
2.3 Results.....	22
2.3.1 Changes in PFC activation – fNIRS data	23
2.3.2 EEG absolute power during unobstructed walking and obstacle avoidance.....	24
2.3.3 Gait behavioral performance	27
2.4 Discussion.....	29
2.4.1 Effect of PD medication on PFC HbO ₂	29
2.4.2 Electrocortical activity during obstacle avoidance.....	30
2.5 Acknowledgements.....	31
2.6 Funding	31
2.7 References.....	31
3 CAPÍTULO 3. Artigo #2 - Is cortical activation during walking different of Parkinson's disease subtype?	36
3.1 Introduction.....	39
3.2 Methods	40
3.2.1 Participants	40
3.2.2 Clinical and cognitive evaluation	41
3.2.3 Protocol	41
3.2.4 Data analysis	41
3.2.5 Statistical analysis	43
3.3 Results.....	44
3.3.1 Prefrontal activity during walking.....	44

3.3.2 EEG absolute power during walking	45
3.3.3 Gait behavioral performance	48
3.4 Discussion	49
3.5 Acknowledgements	51
3.6 Funding	51
3.7 References	52
4 CAPÍTULO 4. Artigo #3 - Efeito de uma sessão de exercício aeróbio na atividade cortical durante o andar de idosos com doença de Parkinson	57
4.1 Introdução	60
4.2 Materiais e Método	62
4.2.1 Participantes	62
4.2.2 Dados de caracterização da amostra.....	63
4.2.3 Avaliação do andar.....	64
4.2.4 Sessão de exercício aeróbio.....	64
4.2.5 Aquisição e análise dos dados.....	66
4.2.5.1 Variáveis espaço-temporais do andar.....	66
4.2.5.2 Eletroencefalografia (EEG).....	66
4.2.5.3 Espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho (fNIRS).....	67
4.2.6 Análise estatística.....	68
4.3 Resultados	69
4.3.1 Caracterização da amostra e variáveis de controle do exercício	69
4.3.2 Atividade hemodinâmica do cérebro – fNIRS	70
4.3.3 Atividade elétrica cerebral – EEG.....	70
4.3.4 Desempenho do andar	74
4.4 Discussão	74
4.5 Agradecimentos	78
4.6 Referências.....	78
5 CAPÍTULO 5. Considerações Finais	85
Referências Gerais.....	87
APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	92
ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	98

1 CAPÍTULO 1

Introdução Geral

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurológico comum e complexo. A primeira descrição detalhada da DP foi em 1817, pelo Dr. James Parkinson. Atualmente, a DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo. Nos países industrializados, a prevalência da DP é estimada em ~0-3% da população total, 1% dos indivíduos acima dos 65 anos de idade e 3-5% dos indivíduos acima dos 85 anos (DE LAU, BRETELER, 2006; ALVES, PEDERSEN, PEDERSEN, 2008). Especificamente no Brasil, a prevalência da DP é de 3,3% dos idosos acima de 64 anos de idade (BARBOSA et al., 2006). O resultado da alta prevalência e incidência (taxa de 160/100.000 indivíduos acima dos 65 anos de idade, em países desenvolvidos (DE LAU, BRETELER, 2006; HIRTZ et al., 2007) é o alto custo anual para o tratamento da DP. Um estudo recente desenvolvido por Bovolenta e colaboradores (2017), na cidade de São Paulo, reportou um gasto anual de R\$18.141,64 por paciente.

A DP é uma enfermidade crônica, neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela morte dos neurônios dopaminérgicos da substância negra parte compacta, responsáveis pela produção de dopamina (WICHMANN, DELONG, 2007; GALVAN, WICHMANN, 2008). Os neurônios dopaminérgicos fornecem aferências excitatórias (via direta - facilitadora do movimento) ao globo pálido interno e à substância negra parte reticulada e aferências inibitórias (via indireta - inibidora do movimento) ao globo pálido externo. Estas projeções dopaminérgicas são responsáveis por aumentar a atividade da via direta e diminuir a atividade da via indireta e, conseqüentemente, diminuir o efeito da eferência inibitória dos núcleos da base, aumentando a atividade do globo pálido interno (DELONG & WICHMANN, 2007). Na DP, o efeito inibitório da saída dos núcleos da base fica anormalmente alto, acarretando inibição excessiva da via tálamo-cortical (TAKAKUSAKI, TOMITA, YANO, 2008; PETERSON, HORAK, 2016) e a ativação dos neurônios motores superiores no córtex, assim como a ativação do córtex pré-frontal fica reduzida (ALEXANDER, DELONG, STRICK, 1986; MIDDLETON, STRICK, 2000, 2002). Como consequência deste desequilíbrio, sinais/sintomas da DP podem ser evidenciados, como a rigidez muscular, o tremor de repouso, a dificuldade para iniciar um movimento (acinesia), a diminuição da velocidade (bradicinesia) e da amplitude dos movimentos (hipometria), e comprometimentos na postura e locomoção (GALVAN, WICHMANN, 2008).

Introduzido na década de 60, o tratamento com levodopa, precursor da dopamina, é até hoje o mais utilizado mundialmente (NONNEKES et al., 2016). Destaca-se a importância da levodopa também para fins diagnósticos, sendo que a ausência de resposta à levodopa é utilizada como critério de exclusão para a DP de característica idiopática (HUGHES et al., 1992). Como a DP é caracterizada pela deficiência de dopamina na via nigroestriatal, é esperado que a administração de levodopa reverta as alterações funcionais e neuroquímicas observadas nos cérebros de pacientes com DP, resultando em benefícios nos sintomas motores da DP (KO, LERNER, EIDELBERG, 2015). Embora alguns sintomas sejam responsivos à levodopa, como tremor, rigidez e bradicinesia (NONNEKES et al., 2016), outros são pouco responsivos ou resistentes à levodopa, por exemplo a instabilidade postural (CARPENTER et al., 2004; FOREMAN et al., 2012). Em relação ao andar, a literatura é consistente ao apresentar os efeitos da terapia dopaminérgica. As variáveis comprimento da passada, velocidade do andar e o balanço dos braços são responsivas à levodopa, enquanto que a cadência é menos responsiva e as variáveis temporais (fase de balanço e duplo suporte) não são responsivas (ROCHESTER et al., 2011; CURTZE et al., 2015; EHGOETZ MARTENS, ELLARD, ALMEIDA, 2015; SMULDERS et al., 2016). Em situações mais complexas do andar, como em ambientes com obstáculos (andar adaptativo), o efeito da terapia medicamentosa ainda é pouco compreendido. Apenas dois estudos investigaram este contexto e demonstraram que o desempenho para ultrapassar o obstáculo é melhor sob o efeito do medicamento (DOAN et al., 2013; PIERUCCINI-FARIA et al., 2013). Os idosos com DP, no estado OFF da medicação, apresentaram movimento mais lento (maior duração do passo e menor velocidade para ultrapassar o obstáculo) em relação ao estado ON da medicação (DOAN et al., 2013; PIERUCCINI-FARIA et al., 2013). Porém, mais estudos são necessários para compreender o efeito do medicamento no andar em ambientes com obstáculos.

Estudos anteriores sobre locomoção eram focados no registro e na descrição de medidas comportamentais (cinemática, cinética e eletromiografia). Entretanto, estudos recentes têm investigado o papel do córtex cerebral durante andar (HAMACHER et al., 2015; HEROLD et al., 2017; STUART et al., 2018). Os recentes avanços tecnológicos têm oportunizado o registro combinado de medidas comportamentais com medidas da atividade do córtex cerebral. A utilização de equipamentos portáteis e sem fio de Eletroencefalografia (EEG) e de Espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho (fNIRS) oferecem a possibilidade de analisar a atividade do córtex cerebral durante a locomoção em situação real. A EEG mensura a atividade elétrica do cérebro, por meio de eletrodos posicionados no escalpo do

indivíduo. A fNIRS avalia a resposta hemodinâmica do cérebro, por meio de optodos também posicionado no escalpo. A fNIRS e a EEG têm sido validadas com sucesso contra a ressonância magnética funcional (fMRI), padrão ouro para análise da atividade cortical (CUI et al., 2011). Ainda, alguns métodos de análise têm sido desenvolvidos para identificar e rejeitar ruídos, sem perder a qualidade dos dados (BRIGADOI et al., 2014; SNYDER et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2016a, 2016b, 2017). Estas ferramentas têm se mostrado sensíveis em verificar diferenças entre tarefas (andar usual x andar adaptativo) e indivíduos (idosos saudáveis x idosos com DP) (VITORIO et al., 2017; STUART et al., 2018), representando, assim, a possibilidade de avaliação da demanda cortical da tarefa e de alterações relacionadas às patologias específicas. Portanto, a combinação de medidas de EEG e fNIRS reduz as inferências que as medidas comportamentais oferecem, é aplicável em populações que apresentam comprometimentos da locomoção e permite a melhor compreensão dos substratos neurais do controle do andar, tanto durante o andar usual, quanto durante o andar adaptativo.

Estudos usando a fNIRS têm demonstrado que idosos com DP apresentam aumento da atividade cortical durante o andar usual e adaptativo, especificamente, no córtex pré-frontal (MAIDAN et al., 2016a, 2016b), sendo que durante o andar adaptativo, os idosos com DP apresentam maior atividade do córtex pré-frontal em relação ao andar usual (MAIDAN et al., 2016b). Entretanto, os estudos prévios investigaram a atividade cortical dos idosos com DP apenas no estágio ON da medicação e, como a terapia dopaminérgica melhora a conectividade das circuitarias neurais comprometidas (BELL et al., 2015), espera-se que a atividade cortical durante o andar nos estado OFF e ON da medicação sejam diferentes. Ainda, outras áreas corticais (como área motora suplementar, córtex pré-motor, parietal e occipital) estão envolvidas durante o andar usual e adaptativo (DREW et al., 2008; DREW, MARIGOLD, 2015; BRADFORD, LUKOS, FERRIS, 2016; MARIGOLD, DREW, 2017; OLIVEIRA, ARGUISSAIN, ANDERSEN, 2018; NORDIN, HAIRSTON, FERRIS, 2019), contudo, a atividade cortical nestas áreas durante o andar ainda é pouco investigada na DP (STUART et al., 2018).

Outro aspecto que merece atenção especial é a heterogeneidade da DP. A manifestação clínica da DP difere entre os idosos e, diante disto, para melhorar o entendimento do comportamento dos idosos com DP, estudos prévios têm distribuído os idosos em dois subtipos, Tremor Dominante (TD) e Instabilidade Postural/Dificuldades no Andar (IPDA) (JANKOVIC et al., 1990; ROSENBERG-KATZ et al., 2013; STEBBINS et al., 2013; HERMAN et al., 2014; THENGANATT, JANKOVIC, 2014; VERVOORT et al., 2015, 2016a, 2016b;

FERESHTEHNEJAD, POSTUMA, 2017; ORCIOLI-SILVA et al., 2018). De fato, estes estudos têm demonstrado diferenças entre os subtipos TD e IPDA em níveis comportamentais, cognitivos, neuropsiquiátricos e subcorticais/corticais. Destacam-se diferenças no padrão locomotor, sendo que idosos IPDA apresentam pior desempenho no andar usual e adaptativo (menor comprimento e velocidade do passo) (HERMAN et al., 2014; VERVOORT et al., 2015; ORCIOLI-SILVA et al., 2018), e na atividade cortical que, de maneira geral, mostram que os idosos IPDA apresentam hipoatividade e os idosos TD hiperatividade de áreas corticais (PRODOEHL et al., 2013; ROSENBERG-KATZ et al., 2013; CHEN et al., 2015; VERVOORT et al., 2016a, 2016b). Embora os recentes avanços científicos permitam identificar diferenças entre os subtipos no andar e na atividade cortical, estudos que analisaram a atividade cortical durante o andar “real” ainda são escassos. Compreender os correlatos neurais durante o andar e as diferenças entre os subtipos pode permitir desenvolver estratégias individualizadas para o tratamento dos idosos com DP.

Uma forma de tratamento não-farmacológico que tem sido amplamente estudada em idosos com DP é o exercício físico, sendo este um fator de estilo de vida que pode alterar o início, a severidade e a progressão da DP (AHLISKOG, 2011). Os principais benefícios relatados incluem redução da ocorrência de quedas, melhora na locomoção, no controle postural, nas capacidades funcionais, nas funções cognitivas e na qualidade de vida destes idosos. Nos últimos anos, diversas evidências têm demonstrado que o exercício físico crônico apresenta um fator neuroprotetor (AHLISKOG, 2011; ASCHERIO, SCHWARZSCHILD, 2016; HOU et al., 2017). Dentre as modalidades de exercício físico, o exercício aeróbico tem se mostrado um método eficaz para promover melhoras comportamentais, induzir mudanças cerebrais e é comumente usado como forma de reabilitação para idosos com DP (EL-SAYES et al., 2019). Estudos mostram que uma única sessão de exercício aeróbico realizado em bicicleta ergométrica promove melhoras dos sinais motores da DP (por exemplo, tremor e bradicinesia) (ALBERTS et al., 2011, 2016; RIDGEL et al., 2011, 2012, 2015) e do padrão de ativação de áreas motoras corticais e subcorticais em idosos com DP (ALBERTS et al., 2011, 2016). Contudo, o efeito do exercício aeróbico agudo no andar, assim como na atividade cortical durante o andar, é pouco explorado.

Diante dos pontos levantados acima, a presente tese de doutorado pretende responder três perguntas principais em relação ao andar usual e adaptativo de idosos com DP: (i) a terapia medicamentosa influencia a atividade cortical durante o andar? (ii) a atividade cortical durante

o andar é diferente entre os subtipos da DP? (iii) o exercício aeróbio agudo influencia a atividade do córtex cerebral? Para responder estas perguntas, três estudos foram desenvolvidos:

- Estudo #1: Effect of dopaminergic medication on brain activity during obstacle avoidance in Parkinson's disease.
- Estudo #2: Is cortical activation during walking different of Parkinson's disease subtype?
- Estudo #3: Efeito de uma sessão de exercício aeróbio na atividade cortical durante o andar de idosos com doença de Parkinson.

2 CAPÍTULO 2

Artigo #1 - Effect of dopaminergic medication on brain activity during obstacle avoidance in Parkinson's disease

Submetido na revista: Neurorehabilitation & Neural Repair

Effect of dopaminergic medication on brain activity during obstacle avoidance in Parkinson's disease

Diego Orcioli-Silva, MSc^{1,2}, Rodrigo Vitório, PhD^{1,2,3}, Priscila Nóbrega-Sousa, MSc^{1,2}, Victor Spiandor Beretta, MSc^{1,2}, Núbia Ribeiro da Conceição, MSc^{1,2}, Anderson de Souza Castelo Oliveira, PhD⁴, Marcelo Pinto Pereira, PhD^{1,2}, Lilian Teresa Bucken Gobbi, PhD^{1,2*}

¹ São Paulo State University (UNESP), Institute of Biosciences, Posture and Gait Studies Laboratory (LEPLO), Rio Claro, Brazil.

² Graduate Program in Movement Sciences, São Paulo State University (UNESP).

³ Department of Neurology, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, EUA.

⁴ Aalborg University, Department of Materials and Production, Denmark.

***Corresponding author:** Lilian Teresa Bucken Gobbi, Prof., São Paulo State University (UNESP), Institute of Biosciences, Rio Claro, Posture and Gait Studies Laboratory (LEPLO), Avenida 24-A, 1515, Bela Vista, 13506-900 – Rio Claro/SP, Brazil. Tel: +55 19 3526-4365; Fax: +55 19 3526-9656; E-mail: lilian.gobbi@unesp.br

Word count:

Abstract: 250 words

Body of the manuscript: 3948 words

Tables: 2

Figures:3

Running title: PD medication on brain activity in walking

ABSTRACT

Background: Dopaminergic medication improves gait parameters in people with Parkinson's disease (PD). However, the neural mechanism of dopamine during walking remains poorly understood. **Objective:** To investigate the effects of dopaminergic medication on brain activity during unobstructed walking and obstacle avoidance in people with PD. **Methods:** Twenty-three individuals with PD while in OFF and ON medication states as well as 30 healthy older adults (CG) performed unobstructed walking and obstacle avoidance conditions. Brain activity was acquired using a mobile fNIRS-EEG system, and gait parameters were measured using an electronic carpet. Concentrations of oxygenated hemoglobin (HbO₂) of prefrontal cortex (PFC) and EEG absolute power from alpha, beta, and gamma bands from FCz, C3/4, and CPz channels were calculated. **Results:** People with PD in the OFF state did not increase HbO₂ levels during the obstacle condition. In contrast, both people with PD in the ON state and the CG demonstrated increased PFC activation during the obstacle condition compared to unobstructed walking. Regardless of medication state, people with PD presented decreased alpha and beta power in FCz, C3/4, and CPz during obstacle avoidance. In the ON state, people with PD showed higher beta and gamma power in the CPz than the OFF state. **Conclusions:** People with PD in the OFF state did not increase PFC activity during obstacle avoidance, showing an insufficient compensatory mechanism. However, dopaminergic medication increased PFC activation, improving compensatory functions to avoid obstacles and improving gait performance. In addition, PD medication helped improve sensorimotor integration during walking, suggesting better locomotor control.

Keywords: EEG, fNIRS, walking, neurodegenerative disease, dopamine

2.1 INTRODUCTION

Gait impairment is a disabling symptom in Parkinson's disease (PD)¹, which has been shown to reduced patient's step length and gait speed, as well as increase step width, double support phase, and gait variability¹. Previous studies have indicated an even hypometric and bradykinetic gait pattern during obstacle avoidance in people with PD, consisting of smaller step length, slower gait velocity, and greater gait variability during the steps preceding obstacle avoidance (approach phase)²⁻⁵. Furthermore, tripping over obstacles has been identified as a major cause of falls in PD^{6,7}.

Obstacle avoidance requires the use of cognitive and motor resources to examine the environment, plan an action, and adapt the locomotor pattern^{8,9}. Studies involving functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) reported increased oxygenated hemoglobin (HbO₂) concentration at the prefrontal cortex (PFC) during obstacle avoidance compared to unobstructed walking, which suggests greater cortical activation for both healthy older adults and people with PD¹⁰⁻¹³. Therefore, obstacle avoidance requires greater cognitive demand for motor planning¹⁰⁻¹². Moreover, studies recording electrocortical activity through electroencephalography (EEG) reported greater involvement of the sensorimotor cortex, expressed as reduced alpha and beta band spectral power, to control locomotion when walking stability is required¹⁴⁻¹⁸.

Recent technologies allow concomitant recordings of electrocortical (EEG) and hemodynamic (fNIRS) activities, being suitable for advancing our understanding of brain dynamics during locomotion. There is a lack of research on electrocortical activity during obstacle avoidance in PD. Moreover, studies on PFC hemodynamic response during obstacle avoidance in patients with PD were conducted with administered medication. Dopaminergic therapy improves the connectivity of the impaired brain circuits in PD (i.e.: communication of the corticostriatal circuits) contributing to an effective motor performance¹⁹. Although previous studies have shown the role of dopaminergic medication in the gait parameters, such as improvement in step length and velocity^{20,21}, the neural mechanism of dopamine during real walking remains poorly understood. In this context, we investigated the effects of dopaminergic medication on brain activity using both fNIRS and EEG simultaneously during unobstructed walking and obstacle avoidance in people with PD.

The compensation-related utilization of neural circuits hypothesis (CRUNCH) postulates that compensatory activation is effective during low-demanding tasks. However, a resource ceiling may be reached with increased task demand (such as an obstacle condition) or

pathology, leading to insufficient processing and behavioural decrements²². It is known that the administration of dopaminergic medication ameliorates the impairment circuitry in PD²³. Therefore, we hypothesized that people with PD would present reduced PFC activity during obstacle avoidance in the absence of dopaminergic medication (OFF state), when compared to using medication (ON state). In addition, we hypothesized that older adults would present reduced alpha and beta band spectral power in motor and sensory areas regardless of the medication state during obstacle avoidance compared to unobstructed walking, as these bands are involved in the control of stability and gait adaptation^{15,24,25}. Lastly, we hypothesized that people with PD in the OFF state would present greater alpha (9–13 Hz) and smaller beta (14–30 Hz) and gamma (31–50 Hz) frequency bands in motor/sensorimotor areas compared to the ON state, as PD is related to excessive GABAergic inhibition in thalamocortical neurons, which leads to slower cortical activity^{26,27}.

2.2 METHODS

2.2.1 Participants

Twenty-three individuals with PD and 30 healthy older adults (control group - CG) participated in this study. All participants were over 60 years-old, independent walkers, free of cognitive impairment (Mini Mental State Examination - MMSE > 24²⁸), neurological disorders (other than PD), musculoskeletal, orthopedic, and/or visual impairments that could affect their walking. People with PD had a clinical diagnosis of idiopathic PD, according to the UK Brain Bank criteria, Hoehn and Yahr stage I-III, and were taking PD medication (L-dopa). This study was approved by the local research ethics committee (CAAE #78552117.6.0000.5465). All participants provided written informed consent to participate in this study.

2.2.2 Experimental Setup

People with PD were tested on two separate days, one week apart, and at the same hour (in the morning). They were tested once after taking their regular antiparkinsonian medication (ON state - approximately 1 hour) and once after overnight withdrawal (at least 12 hours) from their PD medication (OFF state). The order of testing (ON/OFF) was randomized and counterbalanced across participants. The control group was assessed once.

The MMSE was used to assess global cognitive function²⁸ and was performed once (for people with PD, when ON medication). The motor section of the Movement Disorders Society United Parkinson's Disease Rating Scale (MDSUPDRS-III) was obtained from people with PD

in both ON and OFF medication states²⁹. In addition, the Levodopa equivalent dose was calculated³⁰.

Gait and cortical activation were assessed in two self-paced walking conditions: (i) unobstructed walking and (ii) obstacle avoidance. Each condition started with 30 s in a quiet stance, during which participants were required to look straight ahead and think about nothing. A verbal sign indicated the participant should start walking along a 26.8m circuit for 30 seconds, with two 7-m parallel straights. In the obstacle avoidance condition, four foam obstacles (60 cm width $\times$ 5 cm depth $\times$ 15 cm height) were evenly spaced along the walking path (Figure 1). Five trials for each condition were performed in random order.

For motor area (C3 and C4) and PFC analysis, we separated the less (C-) and most affected hemispheres (C+), which were determined according to MDS UPDRS III items 3.3 to 3.8 and 3.15 to 3.17. The most severely affected hemisphere was defined as contralateral to the most affected body side (higher scores in the aforementioned MDS UPDRS items). For the control group, we analyzed dominant and non-dominant hemispheres.

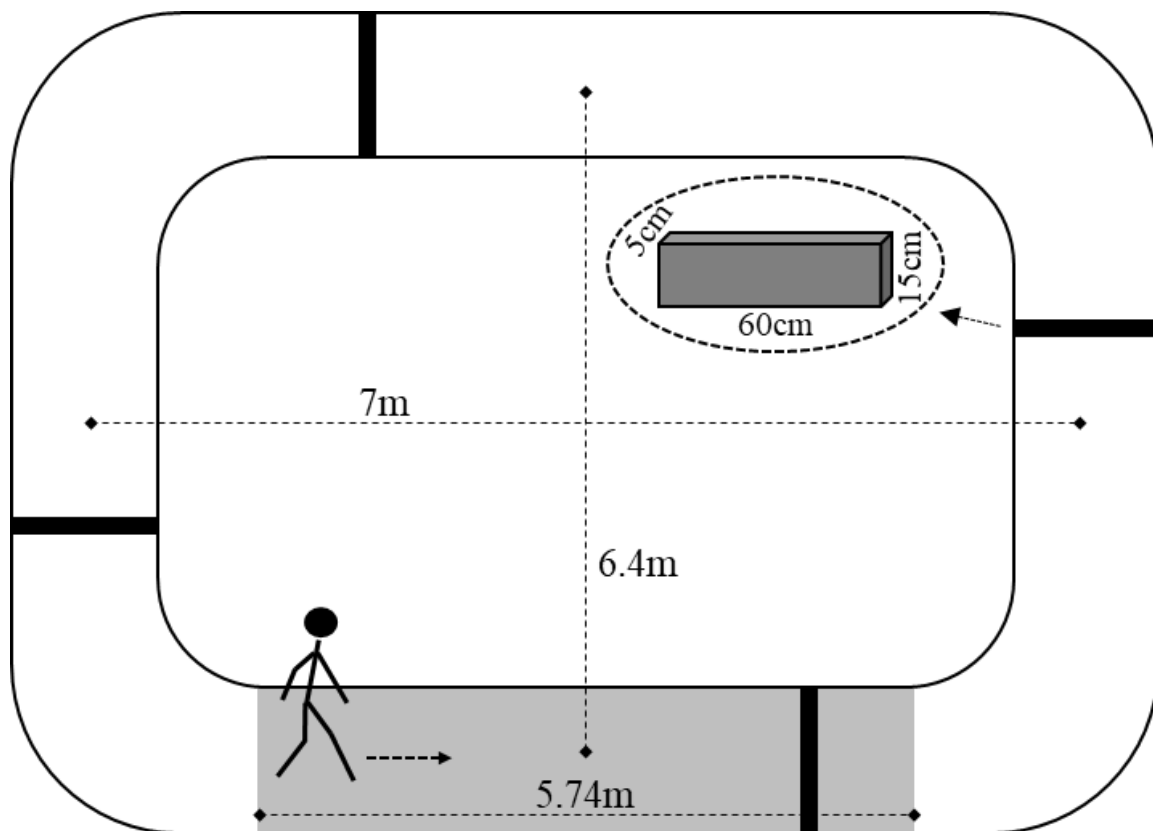


Figure 1. Experimental setup of obstacle avoidance condition. Black bars represent the obstacle position on the walkway and the grey area shows the GAITRite position. The arrow indicates the walking direction.

2.2.3 fNIRS recordings and processing

Changes in HbO₂ concentration in the PFC were measured with a wireless 8-channel (35mm of interoptode distance) OctaMonfNIRS system (Artinis Medical Systems, Netherlands, 10 Hz sampling rate) and data using the respective Oxysoft™ 3.0.52 software (Artinis Medical Systems, Elst, the Netherlands). The cap was positioned on the left and right sides of the forehead following the international 10-20 system. This location roughly targets left and right Brodmann's areas 9 and 10, which represent the dorsolateral and anterior PFC. Oxysoft™ 3.0.52 software (Artinis Medical Systems, Elst, the Netherlands) was used for data collection.

Processing of fNIRS followed previous recommendations³¹. We chose the HbO₂ concentration as it is the most sensitive indicator of walking-related changes in cortical activity^{32–34}. The concentration of HbO₂ was calculated using the modified Lambert-Beer law. The differential path factor (DPF) was set to 6.61 for all participants, since no data are available for adults aged 50+ years. The fNIRS data were pre-processed using NIRS-SPM open source toolbox for Matlab (MathWorks, Natick, MA)³⁵. A low-pass filter (0.14Hz) based on canonical hemodynamic response function was used to reduce the high-frequency noise^{35,36}. A wavelet-minimum description length detrending algorithm was applied to decompose NIRS measurements into global trends, hemodynamic signals, and uncorrelated noise components as distinct scales^{37–39}. Preprocessed data were exported to Matlab, in which further data processing was performed using a customized algorithm. HbO₂ concentration signals were averaged per region of interest (left and right PFC) and normalized by dividing them by corresponding signal amplitude of the whole trial. Each of the five trials was divided into 3 phases: (i) a 'baseline' period, 15 s before the instruction to start walking (the 5 s immediately before the instruction were excluded); (ii) early phase, from 5 to 15 s walking; (iii) late phase, from 15 to 25 s walking. The baseline HbO₂ concentration was used to normalize the HbO₂ concentration from early and late phase recordings^{10,12}.

2.2.4 EEG recordings and processing

EEG and trunk accelerometry were recorded using a wireless Mobita 32-channel system (TMSi, Netherlands), sampled at 500 Hz. This is a gel-based system with passive electrodes. All processing and analysis were performed in Matlab using an open source toolbox for processing EEG data (EEGLAB 13.0.1b)⁴⁰. Initially, EEG data were segmented into gait cycles (epochs), according to the accelerometer data, which were processed following previous recommendations⁴¹. Briefly, acceleration data were transformed to a horizontal-vertical

coordinate system and filtered with a fourth-order Butterworth filter (20 Hz). To estimate the initial and final contact events within the gait cycle, we used a continuous wavelet transform (CWT) of vertical acceleration which was first integrated and then differentiated using a Gaussian CWT. The initial and final contacts were detected as the local minima and maxima of the CWT, respectively. Both right and left heel strike were identified, as well as step crossing (in obstacle avoidance condition).

Individual EEG datasets from both conditions were merged into a single dataset, which were band-pass filtered (1-100 Hz), and line noise removed (60 Hz). Channels with substantial artifacts throughout the recordings were removed using the following methods: (i) channels with magnitude < 30 or > 2000 μV ; (ii) channels with kurtosis > 5 standard deviations from the mean; (iii) channels with standard deviation substantially greater compared to neighboring channels^{17,42}. After rejecting channels, independent component analysis (RUNICA, from EEGLAB) was performed on the dataset to identify and remove eye blinks and artifacts related to muscle activity⁴³⁻⁴⁵. In addition, epochs were removed by visual inspection. These methods of rejecting motion-related artifacts during walking have been tested in previous studies and showed efficiency^{42,46}.

Four steps before obstacle crossing were selected and a matching number of epochs from the unobstructed walking condition was randomly created for comparison with the obstacle condition (26.47 ± 5.76 epochs). Since we have a limited number of electrodes (32 channels), we opted to analyze the power spectrum of brain areas closest to the electrode locations following the 10-20 EEG system. Four channels across all participants were selected (FCz, C3, C4, and CPz). These channels were chosen because they may capture information from brain regions related to motor planning (supplementary motor area; SMA), motor execution (primary motor cortex; M1), and sensorimotor processing (posterior parietal cortex). The power spectrum from the remaining EEG channels was computed across the time series representing the four steps prior to obstacle crossing (Hanning windowing, 1024 ms FFT, 512 ms point window). The absolute power of the power spectrum from each channel was averaged in the alpha (9–13 Hz), beta (14–30 Hz), and low gamma (31–50) frequency bands across the epoch time-course.

2.2.5 Gait assessment

Spatiotemporal gait parameters were measured using a 5.74-mGAITRite® system (CIR Systems Inc., Clifton, USA), sampled at 200 Hz, placed over one straight segment of the circuit.

This system was connected to a computer using GAITRite software version 4.7.5 (CIR Systems Inc., Clifton, USA) for recording, initial processing, and storing data. A customized Matlab algorithm was used to calculate gait parameters. The last four steps prior to the obstacle (approach phase) and four steps of unobstructed walking were considered. Means and variability, calculated by the coefficient of variation ($CV = (\text{standard deviation}/\text{mean}) \times 100^{47}$) of step length, step duration, and velocity were calculated.

2.2.6 Statistical analysis

T-tests (age, height, weight), Mann-Whitney test (MMSE), and Pearson's Chi-square test (sex) were performed to compare demographic characteristics of the two groups. The paired samples Wilcoxon test was used to compare disease severity (MDS-UPDRS III) between ON and OFF medication states. Relative HbO₂, EEG dependent variables, and gait parameters were analyzed by two-way ANOVAs, with group (PD OFF vs control group) and condition (unobstructed walking vs obstacle avoidance) as factors, with repeated measures for condition. The comparison between people with PD in the OFF state and the control group was performed to understand the effects of PD on gait and electrocortical parameters⁴⁸. In order to investigate the effects of medication (OFF vs ON), two-way ANOVA, with medication and condition as factors and repeated measures for both factors, was performed. The Bonferroni post hoc test, corrected for multiple comparisons (P value/number of comparisons), was used to localize the differences where ANOVA revealed significant interactions. All statistical analyses were run in SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). The level of significance was set at $p < 0.05$.

2.3 RESULTS

There was an expected improvement in motor symptoms (MDS-UPDRS-III scores) after medication intake. The PD group presented a lower MMSE score and fewer women than the control group (Table 1). However, no PD participants showed cognitive decline according to the MMSE score. All participants successfully avoided the obstacles and people with PD did not present freezing of gait during the experimental task.

Table 1. Participant characteristics (Mean $\pm$ SD).

	PD group	Control group	p value
Age (years)	70.55 $\pm$ 6.03	67.99 $\pm$ 5.61	0.118
Sex (Male/Female)	18/5	15/15	0.035
Height (cm)	166.24 $\pm$ 10.17	163.44 $\pm$ 8.94	0.201
Weight (kg)	74.10 $\pm$ 10.34	76.68 $\pm$ 13.89	0.459
MMSE (0-30)	26.57 $\pm$ 2.02	27.67 $\pm$ 1.60	0.047
MDS-UPDRS III - OFF (0-132)	37.70 $\pm$ 12.16	-	<0.001*
MDS-UPDRS III - ON (0-132)	29.91 $\pm$ 11.95	-	
Disease duration (years)	5.26 $\pm$ 3.08	-	NA
LED (mg/day)	633.29 $\pm$ 289.52	-	NA

Notes: MMSE: Mini-Mental State Examination; MDS-UPDRS III: Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motor part; LED: Levodopa Equivalent Dose; NA: not-applicable; * difference between OFF and ON state.

2.3.1 Changes in PFC activation – fNIRS data

PD OFF vs control group. There was a significant group vs condition interaction for HbO₂ levels in both early and late phases of the less affected/dominant ($F_{1,51}=3.155$, $p=0.08$, $\eta^2=0.058$, trend; $F_{1,51}=5.359$, $p=0.025$, $\eta^2=0.095$, respectively) and most affected/non-dominant hemispheres ($F_{1,51}=5.528$, $p=0.023$, $\eta^2=0.098$; $F_{1,51}=11.268$, $p=0.001$, $\eta^2=0.181$, respectively) (Figure 2). Post-hoc tests revealed that only the control group presented increased PFC activation of both hemispheres during obstacle avoidance compared to unobstructed walking in the early phase (dominant: $p=0.029$; non-dominant: $p=0.065$, trend). People with PD in the OFF state presented decreased PFC activation during obstacle avoidance compared to unobstructed walking in the late phase of both the less affected ($p=0.043$) and most affected hemispheres ($p=0.001$). In addition, people with PD in the OFF state presented higher PFC activation in the late phase of the most affected hemisphere during unobstructed walking compared to the control group ($p=0.044$).

PD OFF vs PD ON. There was a significant medication vs condition interaction for HbO₂ levels in both early and late phases of the less affected ($F_{1,22}=4.590$, $p=0.043$, $\eta^2=0.173$, $F_{1,22}=9.177$, $p=0.006$, $\eta^2=0.294$, respectively) and most affected hemispheres ($F_{1,22}=6.011$, $p=0.023$, $\eta^2=0.215$, $F_{1,22}=10.820$, $p=0.003$, $\eta^2=0.330$, respectively) (Figure 2). The post-hoc

test revealed that people with PD in the ON state presented increased PFC activation in the early phase of both the less affected ($p=0.052$, trend) and most affected hemispheres ($p=0.015$) during obstacle avoidance compared to unobstructed walking. In the late phase, there was decreased PFC activation of both the less affected ($p=0.054$, trend) and most affected hemispheres ($p=0.005$) during obstacle avoidance compared to unobstructed walking during the OFF state. Furthermore, reduced PFC activation in obstacle avoidance was observed in the OFF compared to ON state ($p=0.022$) in both the less affected ($p=0.066$, trend) and most affected hemispheres ($p=0.002$).

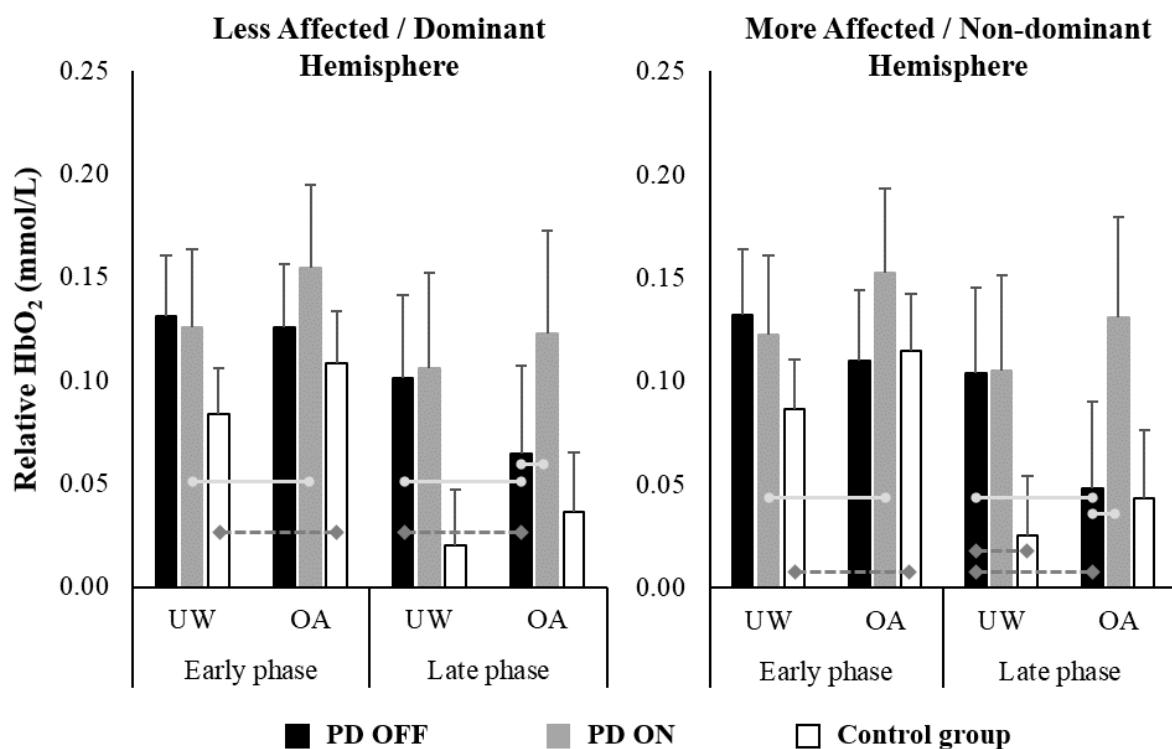


Figure 2. Means and standard errors of relative oxygenated hemoglobin (HbO₂) levels in early and late phases during unobstructed walking (UW) and obstacle avoidance (OA) for people with PD in OFF and ON state, and control group. Horizontal solid lines indicate interaction results on PD OFF vs PD ON comparison in both phases. Horizontal dashed lines indicate interaction results on PD OFF vs control group comparison in both phases.

2.3.2 EEG absolute power during unobstructed walking and obstacle avoidance

Data from three participants of the PD group and one of the control group were removed due to artifacts. Therefore, 20 and 29 EEG data from the PD and control groups, respectively, were included in the analyses.

PD OFF vs control group

Alpha band. There was a significant interaction between group and condition for absolute power in the FCz ($F_{1,47}=8.012$, $p=0.007$, $\eta^2=0.146$) and C+ ($F_{1,47}=3.976$, $p=0.052$, $\eta^2=0.078$, trend) (Figure 3). The post-hoc test revealed that people with PD presented higher alpha power in C+ than the control group in both unobstructed walking ($p=0.024$) and obstacle avoidance ($p=0.037$). The PD group also presented decreased alpha power of FCz ($p=0.006$) and C+ ($p=0.005$) during the obstacle condition compared to unobstructed walking, while there was no difference in the control group. A main effect of condition was observed, showing that both groups presented decreased alpha power in the C- ($F_{1,47}=8.246$, $p=0.006$, $\eta^2=0.149$) and CPz ($F_{1,47}=4.901$, $p=0.032$, $\eta^2=0.094$) in the obstacle condition.

Beta band. A main effect of condition was observed for FCz ($F_{1,47}=19.828$, $p<0.001$, $\eta^2=0.297$), C+ ($F_{1,47}=11.415$, $p=0.001$, $\eta^2=0.195$), and CPz ($F_{1,47}=17.437$, $p<0.001$, $\eta^2=0.271$) (Figure 3). Compared to unobstructed walking, both the PD and control groups presented decreased absolute power of these areas in the obstacle condition.

Gamma band. A trend towards a main effect of group was found for CPz ($F_{1,47}=3.560$, $p=0.065$, $\eta^2=0.070$) (Figure 3). Regardless of the experimental condition, people with PD presented smaller gamma power than the control group.

PD OFF vs PD ON

Alpha band. A main effect of condition was observed, showing that in both medication states, people with PD presented decreased alpha power in the FCz ($F_{1,19}=13.811$, $p=0.001$, $\eta^2=0.421$), C- ($F_{1,19}=5.396$, $p=0.031$, $\eta^2=0.221$), and CPz ($F_{1,19}=5.315$, $p=0.033$, $\eta^2=0.219$) in the obstacle condition (Figure 3).

Beta band. ANOVA revealed a trend of medication effect for CPz ($F_{1,19}=3.869$, $p=0.064$, $\eta^2=0.169$), showing an increased beta power in the ON compared to OFF state (Figure 3). A main effect of condition was observed for FCz ($F_{1,19}=8.619$, $p=0.008$, $\eta^2=0.312$), C- ($F_{1,19}=16.819$, $p=0.001$, $\eta^2=0.470$), C+ ($F_{1,19}=13.305$, $p=0.002$, $\eta^2=0.412$), and CPz ($F_{1,19}=13.896$, $p=0.001$, $\eta^2=0.422$). People with PD showed decreased absolute power of these areas in the obstacle condition compared to unobstructed walking.

Gamma band. A trend towards medication effect was observed for CPz ($F_{1,19}=4.013$, $p=0.060$, $\eta^2=0.174$), showing that, regardless of the experimental condition, people with PD in the ON state presented greater gamma power than in the OFF state (Figure 3).

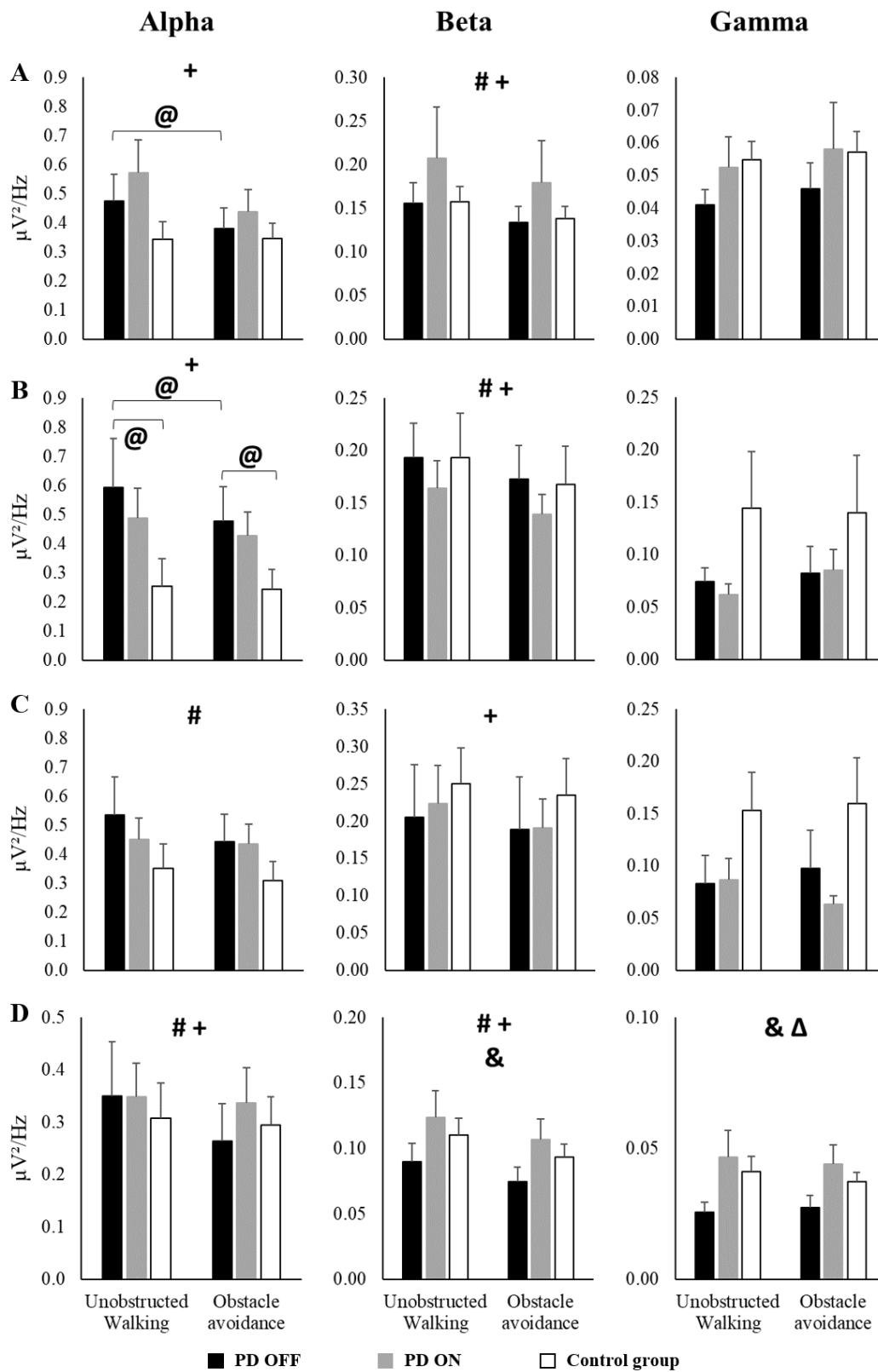


Figure 3. Means and standard errors of EEG absolute power of (A) FCz, (B) C+, (C) C- and (D) CPz channels during unobstructed walking and obstacle avoidance. @ indicates interaction results of PD OFF vs control group. & indicates main effect of medication and Δ shows the main effect of group (PD OFF vs control group). Main effect of condition results is expressed by # (PD OFF vs control group) and + (PD OFF vs PD ON).

2.3.3 Gait behavioral performance

PD OFF vs control group. A main effect of group revealed that people with PD in the OFF state had smaller step length ($F_{1,51}=9.090$, $p=0.004$, $\eta^2=0.151$) and slower step velocity ($F_{1,51}=3.852$, $p=0.055$, $\eta^2=0.070$, trend) than the control group (Table 2). In addition, a main effect of condition showed that both groups presented decreased step length ($F_{1,51}=33.502$, $p<0.001$, $\eta^2=0.396$) and velocity ($F_{1,51}=35.082$, $p<0.001$, $\eta^2=0.408$), and increased variability of step length ($F_{1,51}=87.631$, $p<0.001$, $\eta^2=0.632$), step time ($F_{1,51}=14.255$, $p<0.001$, $\eta^2=0.218$), and step velocity ($F_{1,51}=34.566$, $p<0.001$, $\eta^2=0.404$) in the obstacle condition compared to unobstructed walking (Table 2). There was no interaction between factors.

PD OFF vs PD ON. A significant interaction between medication and condition for step velocity was revealed ($F_{1,22}=4.864$, $p=0.038$, $\eta^2=0.181$) (Table 2). The post hoc test showed that people with PD in the OFF state had slower step velocity than in the ON state during unobstructed walking ($p=0.015$). Regardless of medication state, people with PD presented decreased step velocity during the obstacle condition compared to unobstructed walking (PD OFF: $p=0.002$; PD ON: $p<0.001$). A main effect of medication showed that people with PD increased both step length ($F_{1,22}=10.205$, $p=0.004$, $\eta^2=0.317$) and step velocity ($F_{1,22}=4.710$, $p=0.041$, $\eta^2=0.176$) in the ON compared to OFF state (Table 2). A main effect of condition showed that people with PD presented decreased step length ($F_{1,22}=12.566$, $p=0.002$, $\eta^2=0.364$) and step velocity ($F_{1,22}=20.979$, $p<0.001$, $\eta^2=0.488$), and increased variability of step length ($F_{1,22}=48.401$, $p<0.001$, $\eta^2=0.688$), step time ($F_{1,22}=19.378$, $p<0.001$, $\eta^2=0.468$), and step velocity ($F_{1,22}=3.729$, $p=0.066$, $\eta^2=0.145$, trend) during the obstacle condition compared to unobstructed walking (Table 2).

Table 2. Gait parameters of unobstructed walking (UW) and approach phase of obstacle avoidance (OA) by groups (Mean $\pm$ SD).

Gait parameters		PD OFF	PD ON	CG	Group / Medication	Condition	Interaction
Mean							
Step length (cm)	UW	60.47±8.35	62.58±8.57	67.48±7.14	ON>OFF<CG	UW>OA @ +	
	OA	58.74±7.68	60.26±8.08	64.43±7.87			
Step time (s)	UW	0.53±0.03	0.52±0.04	0.54±0.06			
	OA	0.52±0.04	0.53±0.04	0.54±0.07			
Step velocity (cm/s)	UW	115.18±16.56	119.92±18.09	125.55±17.32	ON>OFF<CG	UW>OA @ +	OFF vs ON UW: OFF<ON OFF/ON: UW>OA
	OA	112.49±16.73	115.05±18.51	120.70±18.02			
Variability							
Step length (%)	UW	6.14±3.24	5.43±2.85	4.01±2.56		UW>OA @ +	
	OA	11.47±6.09	9.78±3.48	10.95±4.55			
Step time (%)	UW	4.57±1.60	5.17±3.34	4.71±3.34		UW>OA @ +	
	OA	6.56±2.07	7.31±2.92	5.94±2.05			
Step velocity (%)	UW	7.28±2.48	7.83±6.69	5.62±1.58		UW>OA @ ^t +	
	OA	9.57±5.51	9.33±4.70	9.47±3.99			

Notes: Main effect of condition results is expressed by @ (PD OFF vs PD ON), + (PD OFF vs CG), and & (PD ON vs CG). ^t shows a trending.

2.4 DISCUSSION

This study investigated the effects of dopaminergic medication on cortical activity during unobstructed walking and obstacle avoidance in people with PD. Our findings demonstrated that while HbO₂ levels were unchanged in the early phase of obstacle avoidance for people with PD without medication, HbO₂ levels decreased in the late phase of obstacle avoidance. In contrast, both people with PD in the ON state and the control group presented increased HbO₂ levels in the obstacle condition compared to unobstructed walking. Moreover, people with PD in both OFF and ON states presented reductions in the alpha power in FCz and C+ during obstacle avoidance, when compared to unobstructed walking. In addition, alpha power was reduced for all participants (regardless of the medication state) in the CPz as well as the beta power in FCz, C3/4, and CPz during obstacle avoidance compared to unobstructed walking. In the ON state, people with PD showed higher beta and gamma power in the CPz than the OFF state. Overall, our results demonstrated that dopaminergic medication may alter brain activity during walking, specifically increasing the availability of cognitive resources during more complex walking, while increasing sensory integration to modify the spatial and temporal parameters of gait.

2.4.1 Effect of PD medication on PFC HbO₂

Our findings showed that people with PD in the OFF state did not present increased PFC activation during obstacle avoidance. Ageing reduces neural efficiency, leading older adults (with and without pathology) to demonstrate increased PFC activity as a compensatory mechanism to enhance motor performance⁴⁹. However, the lack of dopaminergic resources reduces neural efficiency for patients with PD in the OFF state, subsequently compromising the use of compensatory mechanisms to perform obstacle avoidance, as established in the CRUNCH hypothesis²². In contrast, there was increased PFC activation during obstacle avoidance in the ON state, concomitantly to increased PFC activation for the healthy participants. Previous studies have also reported greater PFC involvement, and the allocation of cognitive resources, to achieve satisfactory motor performance levels in obstacle conditions^{10–12}. Likewise, the higher gait variability in both healthy individuals and patients with PD when avoiding obstacles demonstrates some impairment in the automatic control of walking, it being necessary to implement compensatory mechanisms to complete the motor task

50,51

Increased PFC activity with medication intake may be related to reduced cortico-striatal disruption, as people with PD present disrupted balance between excitatory and inhibitory activity in the basal ganglia^{52,53}. GABAergic outputs of the basal ganglia in thalamocortical neurons may decrease cortical excitation, such as at the PFC^{27,54}. However, dopaminergic medication increases the availability of dopamine in the system and re-establishes the thalamocortical pathway, improving the cortico-striatal circuit⁵⁴. Taken together, our findings show that dopaminergic medication may facilitate PFC activation during challenging walking tasks in both the less and most affected hemispheres.

2.4.2 Electrocortical activity during obstacle avoidance

The reduced alpha and beta power in FCz, C3/4, and CPz for both the control group and people with PD during obstacle avoidance suggests greater cortical involvement of brain regions in postural control. These channels may represent activity in the SMA, M1, and posterior parietal cortex, respectively. Previous studies have demonstrated that the power in either alpha or beta bands in the sensorimotor cortices is reduced during complex motor actions, such as active walking compared to robot-assisted walking⁵⁵, walking on a balance beam²⁴, and normal walking compared to stabilized walking²⁵. In addition, precision stepping tasks increase electrocortical activity in sensorimotor areas¹⁷. Taken together, our findings suggest that both healthy older adults and people with PD present reduced alpha and beta power from the SMA, M1, and posterior parietal cortex to safely avoid obstacles during walking.

People with PD in the OFF state showed greater alpha power in C+ during walking. PD affects basal ganglia outputs, leading to over-inhibition of the thalamus and reduced excitation of cortical motor structures, such as the SMA and M1^{26,27}, which could lead to hypokinetic gait⁵⁶. This pathophysiology could explain the higher alpha power, suggesting that PD favours neural firing in the motor cortex (C+) at frequencies close to the alpha band. In addition, we found that people with PD in the OFF state presented smaller step length and slower step velocity, which corroborates with the aforementioned hypothesis of hypokinetic gait.

Interestingly, levodopa intake increases beta and gamma oscillations in the CPz (related to posterior parietal cortex), which is involved in sensory integration and drives decision-related activities⁵⁷. Activation in the parietal cortex has also been observed during visually guided gait modification, suggesting that this may contribute to locomotor control^{58,59}. An EEG study demonstrated that the parietal cortex plays a role in planning limb trajectories and foot placement next to the obstacle¹⁸. Therefore, the higher beta and gamma spectral power in people

with PD in the ON state in our study suggests increased sensorimotor integration to control locomotion and successfully avoid obstacles⁶⁰. Thus, our results suggest that levodopa increases cortical activity in the parietal areas and ameliorates the impaired sensorimotor integration during walking in people with PD.

This study presents some limitations. First, we did not use short-separation channels to control the peripheral hemodynamic response. However, we applied Wavelet-MDL detrending to remove unknown global trends from our data^{31,37}. Additionally, the low number of EEG channels may impose a limitation to our conclusions. The use of high-density EEG (64 channels or more) would have allowed the extraction of independent components from participants' datasets^{15,16,25}.

In conclusion, this study demonstrated that people with PD in the OFF state did not present increased PFC activation during obstacle avoidance, as the disease reduces the neural efficiency to recruit additional cognitive areas to compensate for deficits associated with PD. However, dopaminergic medication increased PFC activation, improving compensatory functions to avoid obstacles and improving overall gait performance. Lastly, PD medication helps to improve sensorimotor integration during walking by increasing posterior parietal cortex (CPz) activity.

2.5 ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Ellen Lirani-Silva, PhD., Vinicius Cavassano Zampier, MSc., Vinicius de Belli, and Lucas Meira Fiorio for their assistance with data collection.

2.6 FUNDING

This study was supported by the Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduate Education (CAPES) (Finance Code 001), the São Paulo Research Foundation (FAPESP) (grant number: #2017/19845-1; 2016/21499-1; 2014/22308-0), and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) (grant number: 429549/2018-0).

2.7 REFERENCES

1. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019;18(7):697-708.
2. Galna B, Murphy AT, Morris ME. Obstacle crossing in people with Parkinson's disease: Foot clearance and spatiotemporal deficits. *Hum Mov Sci.* 2010;29(5):843-852.

3. Vitório R, Pieruccini-Faria F, Stella F, Gobbi S, Gobbi LTB. Effects of obstacle height on obstacle crossing in mild Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2010;31(1):143-146.
4. Orcioli-Silva D, Barbieri FA, Simieli L, et al. Walking behavior over multiple obstacles in people with Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2017;58:510-515.
5. Simieli L, Gobbi LTB, Orcioli-Silva D, et al. The variability of the steps preceding obstacle avoidance (approach phase) is dependent on the height of the obstacle in people with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017;12(9).
6. Ashburn A, Stack E, Ballinger C, Fazakarley L, Fitton C. The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of Falls Diaries to facilitate reporting. *Disabil Rehabil*. 2008;30(16):1205-1212.
7. Gazibara T, Kisić Tepavčević D, Svetel M, et al. Near-falls in people with Parkinson's disease: Circumstances, contributing factors and association with falling. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;161:51-55.
8. Pieruccini-Faria F, Ehgoetz Martens KA, Silveira CRA, Jones JA, Almeida QJ. Interactions between cognitive and sensory load while planning and controlling complex gait adaptations in Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2014;14(1).
9. Pieruccini-Faria F, Jones JA, Almeida QJ. Motor planning in Parkinson's disease patients experiencing freezing of gait: The influence of cognitive load when approaching obstacles. *Brain Cogn*. 2014;87(1):76-85.
10. Maidan I, Nieuwhof F, Bernad-Elazari H, et al. The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking among Patients with Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(10):963-971.
11. Chen M, Pillemer S, England S, Izzetoglu M, Mahoney JR, Holtzer R. Neural correlates of obstacle negotiation in older adults: An fNIRS study. *Gait Posture*. 2017;58:130-135.
12. Mirelman A, Maidan I, Bernad-Elazari H, Shustack S, Giladi N, Hausdorff JM. Effects of aging on prefrontal brain activation during challenging walking conditions. *Brain Cogn*. 2017;115:41-46.
13. Hawkins KA, Fox EJ, Daly JJ, et al. Prefrontal over-activation during walking in people with mobility deficits: Interpretation and functional implications. *Hum Mov Sci*. 2018;59:46-55.
14. Wagner J, Solis-Escalante T, Scherer R, Neuper C, Müller-Putz G. It's how you get there: Walking down a virtual alley activates premotor and parietal areas. *Front Hum Neurosci*. 2014;8(1 FEB):1-11.
15. Wagner J, Makeig S, Gola M, Neuper C, Müller-Putz G. Distinct β band oscillatory networks subserving motor and cognitive control during gait adaptation. *J Neurosci*. 2016;36(7):2212-2226.
16. Bradford JC, Lukos JR, Ferris DP. Electrocortical activity distinguishes between uphill and level walking in humans. *J Neurophysiol*. 2016;115(2):958-966.
17. Oliveira AS, Arguissain FG, Andersen OK. Cognitive Processing for Step Precision Increases Beta and Gamma Band Modulation During Overground Walking. *Brain*

- Topogr.* 2018;31(4):661-671.
18. Nordin AD, Hairston WD, Ferris DP. Human electrocortical dynamics while stepping over obstacles. *Sci Rep.* 2019;9(1).
 19. Gilat M, Bell PT, Ehgoetz Martens KA, et al. Dopamine depletion impairs gait automaticity by altering cortico-striatal and cerebellar processing in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2017;152:207-220.
 20. Curtze C, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Mancini M, Horak FB. Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2015;30(10):1361-1370.
 21. Smulders K, Dale ML, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Horak FB. Pharmacological treatment in Parkinson's disease: Effects on gait. *Park Relat Disord.* 2016;31:3-13.
 22. Reuter-Lorenz PA, Cappell KA. Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Curr Dir Psychol Sci.* 2008;17(3):177-182.
 23. Bell PT, Gilat M, O'Callaghan C, et al. Dopaminergic basis for impairments in functional connectivity across subdivisions of the striatum in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(4):1278-1291.
 24. Sipp AR, Gwin JT, Makeig S, Ferris DP. Loss of balance during balance beam walking elicits a multifocal theta band electrocortical response. *J Neurophysiol.* 2013;110(9):2050-2060.
 25. Bruijn SM, Van Dieën JH, Daffertshofer A. Beta activity in the premotor cortex is increased during stabilized as compared to normal walking. *Front Hum Neurosci.* 2015;9(OCTOBER).
 26. Kaneda K, Nambu A, Tokuno H, Takada M. Differential processing patterns of motor information via striatopallidal and striatonigral projections. *J Neurophysiol.* 2002;88(3):1420-1432.
 27. Takakusaki K, Tomita N, Yano M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. In: *Journal of Neurology.* Vol 255. ; 2008:19-29.
 28. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3B):777-781.
 29. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-2170.
 30. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649-2653.
 31. Vitorio R, Stuart S, Rochester L, Alcock L, Pantall A. fNIRS response during walking — Artefact or cortical activity? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;83:160-172.

32. Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Gait capacity affects cortical activation patterns related to speed control in the elderly. *Exp Brain Res*. 2009;193(3):445-454.
33. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al. Cortical mapping of gait in humans: A near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage*. 2001;14(5):1186-1192.
34. Suzuki M, Miyai I, Ono T, et al. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: An optical imaging study. *Neuroimage*. 2004;23(3):1020-1026.
35. Ye JC, Tak S, Jang KE, Jung J, Jang J. NIRS-SPM: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2009;44(2):428-447.
36. Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Rouquette S, Poline JB. To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *Neuroimage*. 2000;12(2):196-208.
37. Jang KE, Tak S, Jung J, Jang J, Jeong Y, Ye JC. Wavelet minimum description length detrending for near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt*. 2009;14(3):034004.
38. Cooper RJ, Selb J, Gagnon L, et al. A systematic comparison of motion artifact correction techniques for functional near-infrared spectroscopy. *Front Neurosci*. 2012;(OCT).
39. Brigadoi S, Ceccherini L, Cutini S, et al. Motion artifacts in functional near-infrared spectroscopy: A comparison of motion correction techniques applied to real cognitive data. *Neuroimage*. 2014;85:181-191.
40. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 2004;134(1):9-21.
41. Del Din S, Godfrey A, Rochester L. Validation of an Accelerometer to Quantify a Comprehensive Battery of Gait Characteristics in Healthy Older Adults and Parkinson's Disease: Toward Clinical and at Home Use. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2016;20(3):838-847.
42. Oliveira AS, Schlink BR, David Hairston W, König P, Ferris DP. A channel rejection method for attenuating motion-related artifacts in EEG recordings during walking. *Front Neurosci*. 2017;11(APR).
43. Plöchl M, Ossandón JP, König P. Combining EEG and eye tracking: Identification, characterization, and correction of eye movement artifacts in electroencephalographic data. *Front Hum Neurosci*. 2012;(OCTOBER 2012).
44. Ries AJ, Touryan J, Vettel J, McDowell K, Hairston WD. A Comparison of Electroencephalography Signals Acquired from Conventional and Mobile Systems. *J Neurosci Neuroengineering*. 2014;3(1):10-20.
45. Chaumon M, Bishop DVM, Busch NA. A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction. *J Neurosci Methods*. 2015;250:47-63.
46. Oliveira AS, Schlink BR, Hairston WD, König P, Ferris DP. Proposing Metrics for

- Benchmarking Novel EEG Technologies Towards Real-World Measurements. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:188.
47. Hausdorff JM. Gait variability: Methods, modeling and meaning. *J Neuroeng Rehabil*. 2005;2.
 48. Pieruccini-Faria F, Jones JA, Almeida QJ. Insight into dopamine-dependent planning deficits in Parkinson's disease: A sharing of cognitive & sensory resources. *Neuroscience*. 2016;318:219-229.
 49. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*. 2002;17(3):1394-1402.
 50. la Fougère C, Zwergal A, Rominger A, et al. Real versus imagined locomotion: A [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *Neuroimage*. 2010;50(4):1589-1598.
 51. Herold F, Wiegel P, Scholkmann F, Thiers A, Hamacher D, Schega L. Functional near-infrared spectroscopy in movement science: a systematic review on cortical activity in postural and walking tasks. *Neurophotonics*. 2017;4(4):041403.
 52. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of Parkinsonism. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(7):1459-1474.
 53. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2000;23(10 SUPPL.).
 54. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 3:S548-59.
 55. Wagner J, Solis-Escalante T, Grieshofer P, Neuper C, Müller-Putz G, Scherer R. Level of participation in robotic-assisted treadmill walking modulates midline sensorimotor EEG rhythms in able-bodied subjects. *Neuroimage*. 2012;63(3):1203-1211.
 56. Peterson DS, Horak FB. Neural control of walking in people with parkinsonism. *Physiology*. 2016;31(2):95-107.
 57. Romo R, de Lafuente V. Conversion of sensory signals into perceptual decisions. *Prog Neurobiol*. 2013;103:41-75.
 58. Drew T, Andujar JE, Lajoie K, Yakovenko S. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev*. 2008;57(1):199-211.
 59. Marigold DS, Drew T. Posterior parietal cortex estimates the relationship between object and body location during locomotion. *Elife*. 2017;6.
 60. Vitório R, Lirani-Silva E, Orcioli-Silva D, Beretta VS, Oliveira AS, Gobbi LTB. Spectral power characteristics of electrocortical activity during usual walking and obstacle avoidance in people with Parkinson's disease. *Gait Posture*. Submitted.

3 CAPÍTULO 3

Artigo #2 - Is cortical activation during walking different of Parkinson's disease subtype?

Fase final de revisão do inglês

Is cortical activation during walking different of Parkinson's disease subtype?

Diego Orcioli-Silva^{1,2}, Rodrigo Vitório^{1,2,3}, Victor Spiandor Beretta^{1,2}, Núbia Ribeiro da Conceição^{1,2}, Priscila Nóbrega-Sousa^{1,2}, Anderson de Souza Castelo Oliveira⁴, Lilian Teresa Bucken Gobbi^{1,2*}.

¹ São Paulo State University (UNESP), Institute of Biosciences, Posture and Gait Studies Laboratory (LEPLO), Rio Claro, Brazil.

² Graduate Program in Movement Sciences, São Paulo State University (UNESP).

³ Department of Neurology, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, EUA.

⁴ Aalborg University, Department of Materials and Production, Denmark.

***Corresponding author:** Lilian Teresa Bucken Gobbi, PhD., São Paulo State University (UNESP), Institute of Biosciences, Rio Claro, Posture and Gait Studies Laboratory (LEPLO), Avenida 24-A, 1515, Bela Vista, 13506-900 – Rio Claro/SP, Brazil. Tel: +55 19 35264365; Fax: +55 19 3526-9656; E-mail: lilian.gobbi@unesp.br.

Running title: Cortical activation in PD subtype.

Word count:

Abstract: 233 words

Body of the manuscript: 3592 words

Tables: 1

Figures: 3

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease (PD) is often classified into tremor dominant (TD) and postural instability gait disorder (PIGD) subtypes. Degeneration of subcortical/cortical pathways is different between PD subtypes, which leads to differences in motor behaviour. However, the influence of PD subtype on cortical activity during walking remains poorly understood. **Objective:** To investigate the influence of PD motor subtypes on cortical activity during unobstructed walking and obstacle avoidance. **Methods:** In total, 17 PIGD and 19 TD patients performed unobstructed walking and obstacle avoidance conditions. Brain activity was measured using a mobile fNIRS-EEG system, and gait parameters were analyzed using an electronic carpet. Concentrations of oxygenated hemoglobin (HbO₂) of the prefrontal cortex (PFC) and EEG absolute power from alpha, beta, and gamma bands in FCz, Cz, CPz, and Oz channels were calculated. **Results:** PIGD patients presented higher PFC activity than TD patients, regardless of the walking condition. TD patients presented reduced beta power in the Cz and CPz, and increased gamma power in the Cz during obstacle avoidance compared to unobstructed walking. In addition, PIGD patients presented smaller step length and slower step velocity compared to TD patients. **Conclusions:** PIGD patients need to recruit additional cognitive resources from the PFC for walking, however, they did not present an efficient compensatory mechanism to compensate for their gait impairments. TD patients present specific changes in the activation of brain areas related to motor/sensorimotor areas to perform obstacle avoidance.

Keywords: EEG, fNIRS, Gait, Tremor dominant, PIGD.

3.1 INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a heterogeneous neurodegenerative disease with distinct pathophysiological and clinical characteristics¹. People with PD can be classified into two subtypes according to clinical observation of motor symptoms: tremor dominant (TD) and postural instability and gait disorder (PIGD)¹. TD demonstrates slow disease progression and early onset of symptoms and is predominantly characterized by the presence of tremor²⁻⁴. In contrast, PIGD presents bradykinesia, rigidity, postural instability, a higher risk of falling, marked cognitive decline, rapid disease progression, and late onset symptoms^{2,3,5}. Behavioural gait outcomes indicated that PIGD patients present shorter step length, slower gait velocity, and higher gait variability when compared to TD patients⁶⁻⁸. In addition, PIGD patients underperform during obstacle avoidance, presenting slower velocity to overcome obstacles and shorter horizontal and vertical distance from foot to obstacle⁶, which may increase the risk of falls. Therefore, these findings demonstrate that people with PD present symptomatic and behaviour differences that vary according to PD subtype .

Previous studies suggested that the degeneration of subcortical/cortical pathways and structures is different between PD subtypes⁹⁻¹⁴. PIGD is associated with increased grey matter atrophy in several cortical areas, including the prefrontal cortex (PFC), supplementary motor area (SMA), and primary motor cortex (M1), evoking abnormal neuronal activities in those areas^{9,10}. PIGD has also been associated with hypo-connectivity between striatum, thalamus, motor and fronto-parietal areas¹⁰⁻¹². In addition, PIGD patients present hypoactivity in the cerebellum, hypo-connectivity between the putamen and the SMA, and hyper-connectivity between the pedunculopontine nucleus and cortical motor areas^{13,14}. These dysfunctions in communication between the subcortical and cortical regions have been related to greater gait impairment and freezing of walking in PIGD patients^{9,15,16}. TD subtype has been associated with decreased cerebellar grey matter and cerebello-thalamo-cortical circuit and basal ganglia dysfunction^{9,10,13,17}. TD patients show hyperactivity in the cerebellum, which might be a compensatory effect to overcome defective basal ganglia¹⁴. In addition, these patients have hyper-connectivity in motor, somatosensory, and visual areas that have been associated with compensation for decreased movement automaticity^{9,13}. These studies did not look at data during real walking. Therefore, changes in subcortical and cortical levels and differences in neural circuits allow us to speculate that, during walking, people with PD present differences in cortical activity according to PD subtype. However, the influence of PD subtypes on cortical activity during walking remains poorly understood.

Combined functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) and electroencephalography (EEG) are useful and reliable tools for monitoring cortical activity during walking in an ecological environment¹⁸. Studies assessing brain activation in people with PD while walking demonstrated increased PFC activation, which has been associated with compensatory mechanisms to control locomotion^{19–21}. This increase is higher when navigating in environments with obstacles^{20,22}. Moreover, people with PD present reductions in alpha and beta power in the SMA, M1, and posterior parietal cortex during obstacle avoidance when compared to unobstructed walking²². These results suggest greater involvement of brain regions involved in sensorimotor modulation to assure safe obstacle avoidance^{23–26}. Despite the strong scientific evidence regarding the role of the PFC in gait modulation in people with PD, there is very limited information regarding brain activity across cortical areas such as the SMA, M1, and parietal cortex²⁷. Moreover, studies assessing cortical activity during walking have not considered PD subtypes. Due to the heterogeneity of symptoms and walking kinematics, it is likely that people with PD present distinct cortical activity depending on the PD subtype.

Therefore, using mobile fNIRS and EEG systems, this study aimed to investigate the influence of PD motor subtypes on cortical activity during unobstructed walking and obstacle avoidance. Due to the greater gait impairment and reduced automaticity of PIGD patients^{6–8}, it was expected that these patients would present higher PFC activation, demonstrating recruitment of additional cognitive resources, as a compensatory mechanism, to maintain gait performance^{20,28,29}. It was also expected that both TD and PIGD patients would present increased PFC activity during obstacle avoidance compared to unobstructed walking. In addition, we hypothesized that patients would reduce the alpha and beta band spectral power in motor and sensory areas regardless of the PD subtype during obstacle avoidance, as these bands are involved in the control of stability and gait adaptation^{23,24,30}. We also hypothesized that PIGD patients would present greater alpha (9–13 Hz) and smaller beta (14–30 Hz) and gamma (31–50 Hz) frequency bands, as PIGD is related to hypoactivity in the cortical and subcortical areas¹⁴. Finally, it was expected that PIGD patients would present shorter step length, slower step velocity, and higher gait variability than TD patients.

3.2 METHODS

3.2.1 Participants

Forty patients with PD were recruited, classified as PIGD (n=17), TD (n=19) or indeterminate (n=4) based on subscores of the Movement Disorders Society United Parkinson's Disease Rating Scale (MDS UPDRS-III) parts II and III³¹. The ratio of the average TD-score

(11 items) and the average PIGD-score (5 items) was assessed. Patients with a ratio > 1.15 were classified as TD and with a ratio < 0.9 as PIGD. Additionally, patients with a positive mean in the numerator and zero in the denominator were classified as TD, while patients with a zero in the numerator and a positive mean in the denominator were classified as PIGD³¹. If the scores were in between these values, they were considered as indeterminate and excluded from further analyses. Patients were included if diagnosed with PD according to the UK Brain Bank criteria. Exclusion criteria were cognitive impairment (Mini-Mental State Examination (MMSE) score < 24), neurological disorders (other than PD), and musculoskeletal, orthopedic, and/or visual impairments that could affect performance. Patients were tested during the “ON state” of PD medication. This study was approved by the local research ethics committee. All patients provided written informed consent to participate in this study.

3.2.2 Clinical and cognitive evaluation

Motor severity was evaluated using the motor section of the MDS UPDRS-III³². The levodopa equivalent daily dose (LEDD) was calculated according to established methods³³. The MMSE was used to assess global cognitive function³⁴. The Trail Making Test (TMT) parts A and B were administered for screening speed of processing, mental flexibility, and executive function³⁵. The difference between TMT-B and TMT-A was considered for analysis.

3.2.3 Protocol

Gait and cortical activation were assessed during two conditions (at self-selected speed): (i) unobstructed walking and (ii) obstacle avoidance, both using a previously described protocol²². Four foam obstacles (60 cm width $\times$ 5 cm depth $\times$ 15 cm height) were evenly spaced along the walking path during the obstacle conditions. Each condition was randomly performed five times. Each trial started with the instruction to stand quietly, looking straight ahead, and thinking about nothing for 30 seconds³⁶. Next, a “start” instruction was given and the participants were required to walk around a 26.8 m circuit for 30 seconds.

3.2.4 Data analysis

Further fNIRS and EEG analysis details were described in our previous study²².

fNIRS analysis. Changes in oxygenated haemoglobin (HbO₂) concentration in the PFC were measured with a wireless fNIRS system (OctaMon, Artinis Medical Systems, The Netherlands), sampled at 10 Hz. The fNIRS sensors (8 channels) were placed over the forehead of the patients, following the international 10-20 EEG system. This location roughly targets left

and right Brodmann's areas 9 and 10, which represent the dorsolateral and anterior PFC. Oxysoft™ 3.0.52 software (Artinis Medical Systems, The Netherlands) was used for data collection.

Data processing for fNIRS followed previous recommendations^{27,37,38}. On NIRS-SPM open-source toolbox for Matlab (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA)³⁹, filtering of the fNIRS signal was conducted using a low-pass filter (0.14Hz) based on canonical hemodynamic response function (to reduce the high-frequency noise)^{39,40} and a wavelet filter (to remove motion artifacts)^{41–43}. Next, using a customized script in the Matlab, HbO₂ concentration signals were averaged per region of interest (left and right PFC) and normalized by dividing them by corresponding signal amplitude of the whole trial^{44,45}. Each of the five trials was divided into 3 phases: (i) a 'baseline' period, 15 s before the beginning of the walking instructions (the 5 s immediately before the instruction was excluded); (ii) early phase, period walking from 5 to 15s after the instruction "start"; (iii) late phase, from 15 to 25s walking. The objective of separating early and late periods was to observe the differences in acute versus persistent PFC activity⁴⁶. Baseline HbO₂ concentration was subtracted from the experimental task to evaluate the relative change in HbO₂ concentration in each experimental condition^{20,29}. We averaged left and right PFC HbO₂ for further analysis, as no differences between right and left were observed ($p > 0.104$).

EEG analysis. EEG data were recorded using a wireless Mobita 32-channels system (TMSi, Netherlands). The sampling rate was set to 500 Hz. This EEG system is a gel-based system with passive electrodes. All processing and analysis were performed in Matlab using an open-source toolbox for processing EEG data (EEGLAB 13.0.1b)⁴⁷. The EEG recordings were synchronized to the accelerometer data, which was coupled to the Mobita system and attached to the lower back (L5) of the participant to record vertical acceleration. We used the acceleration data to estimate the initial and final contact events within the gait cycle, following the previous recommendations⁴⁸. Both right and left heel strike were identified, as well as step crossing (in obstacle avoidance condition). EEG data were segmented into gait cycles (epochs). Subsequently, individual EEG datasets from both conditions were merged into a single dataset, which was band-pass filtered (1-100 Hz) and line noise removal (60 Hz). Substantial artifacts throughout the recordings were removed using the following methods: (i) channels with magnitude < 30 or > 2000 μV ; (ii) channels with kurtosis > 5 standard deviations from the mean; (iii) channels with standard deviation substantially greater compared to neighboring channels^{25,49}. After rejecting channels, independent component analysis (RUNICA, from

EEGLAB) was performed on the dataset to identify and remove eye blinks and artifacts related to muscle activity^{50–52}. In addition, epochs were removed by visual inspection.

Four steps were selected before obstacle crossing, and a matching number of epochs from the unobstructed walking condition was randomly created to compare to the obstacle condition (24.97 ± 6.22 epochs). Due to the limited number of electrodes (32 channels), we analyzed the power spectrum of brain areas closest to the electrode locations following the 10–20 EEG system. A subset of four channels across all patients was selected (FCz, Cz, CPz, and Oz). These channels were chosen due to the information captured from the brain regions which are related to motor planning (SMA), motor execution (M1), sensorimotor processing (posterior parietal cortex), and visual information (visual cortex). The power spectrum from the remaining EEG channels was computed across the time series representing the four steps prior to obstacle crossing (Hanning windowing, 1024 ms FFT, 512 ms point window). The absolute power of the power spectrum from each channel was averaged in the alpha (9–13 Hz), beta (14–30 Hz), and low gamma (31–50) frequency bands across the epoch time-course.

Gait analysis. Spatiotemporal gait parameters were measured using a 5.74-m GAITRite® system (CIR Systems Inc., Clifton, USA), sampled at 200 Hz, placed over one straight segment of the circuit. This system was connected to a computer using GAITRite software version 4.7.5 (CIR Systems Inc., Clifton, USA) for recording, initial processing and storing data. A customized Matlab script was used to calculate gait parameters. The last four steps prior to the obstacle (approach phase) and the four steps of unobstructed walking were considered. Means and variability (equal to the coefficient of variation ($CV = (\text{standard deviation}/\text{mean}) \times 100$)⁵³) were calculated for step length, step duration, and velocity.

3.2.5 Statistical analysis

Subject characteristics between groups were compared using independent T-tests for demographic, clinical, and cognitive variables, and the Chi-square test for sex. Relative HbO₂, EEG dependent variables, and gait parameters were analyzed by two-way ANOVAs, with group (PIGD vs TD) and condition (unobstructed walking vs obstacle avoidance) as factors, with repeated measures for condition. Tukey post hoc tests were used to localize the differences between groups. All statistical analyses were run using SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). The level of significance was set at $p < 0.05$.

3.3 RESULTS

Table 1 summarizes the characteristics of the participants. As expected, the PIGD presented higher PIGD-scores and lower TD-scores compared to the TD. No patients presented any episode of freezing during the gait protocol.

Table 1. Participant characteristics (Mean $\pm$ SD).

	PIGD	TD	p value
<i>Demographic</i>			
Sex (Male/Female)	11/6	12/7	0.923
Age (years)	69.4 $\pm$ 6.6	70.8 $\pm$ 6.8	0.523
Height (cm)	166.8 $\pm$ 10.0	164.8 $\pm$ 11.0	0.559
Weight (Kg)	73.2 $\pm$ 10.9	71.5 $\pm$ 9.0	0.607
<i>Clinical</i>			
Disease duration (years)	4.5 $\pm$ 2.5	5.2 $\pm$ 2.8	0.453
MDS-UPDRS III (0-132)	35.6 $\pm$ 16.1	27.6 $\pm$ 10.0	0.080
PIGD-score (0-20)	4.4 $\pm$ 1.6	1.8 $\pm$ 1.2	<0.001*
TD-score (0-44)	5.7 $\pm$ 3.7	9.8 $\pm$ 4.6	0.006*
Levodopa equivalent dose (mg/day)	530.5 $\pm$ 384.0	633.7 $\pm$ 326.3	0.390
<i>Cognitive function</i>			
Mini-Mental State Examination (0-30)	26.1 $\pm$ 2.5	25.9 $\pm$ 2.5	0.894
Trail Making Test (B-A) (s)	103.2 $\pm$ 85.4	140.6 $\pm$ 98.3	0.234

MDS-UPDRS III: Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale, motor part. * indicates differences between PIGD and TD group.

3.3.1 Prefrontal activity during walking

A main effect of Group was found for HbO₂ level, showing that PIGD patients had higher PFC activity in both early ($F_{1,34}=5.704$, $p=0.023$, $\eta_p^2=0.144$) and late phases ($F_{1,34}=7.247$, $p=0.011$, $\eta_p^2=0.176$) than TD patients, regardless of walking condition (Figure 1). In addition, a main effect of Condition was observed for HbO₂ level in the early phase ($F_{1,34}=6.784$, $p=0.014$, $\eta_p^2=0.166$). Patients presented increased PFC activity in early phase during obstacle avoidance compared to unobstructed walking (Figure 1). No interaction was observed between Group and Condition.

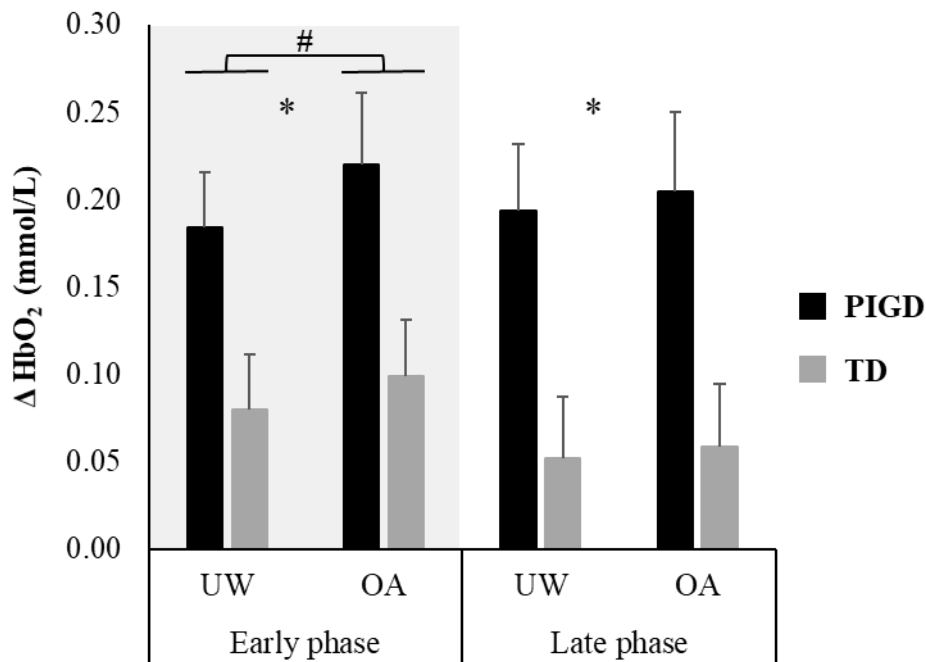


Figure 1. Means and standard errors of oxygenated hemoglobin (HbO₂) levels in the early and late phases during unobstructed walking (UW) and obstacle avoidance (OA) for PIGD and TD groups. * indicates at main effect of group and # indicates at main effect of condition.

3.3.2 EEG absolute power during walking

Data of two participants of the PIGD group and three of the TD group were removed due to substantial noise in the EEG recordings. Therefore, 15 and 16 EEG data from PIGD and TD group, respectively, were included in the analyses.

Alpha band. A main effect of Condition was observed, showing that both groups presented decreases in alpha power in the FCz ($F_{1,29}=8.309$, $p=0.007$, $\eta_p^2=0.223$) and CPz channels ($F_{1,29}=3.718$, $p=0.064$, $\eta_p^2=0.114$, trend) in the obstacle avoidance condition when compared to unobstructed walking (Figure 2). There was no interaction between Group and Condition.

Beta band. A Group by Condition interaction was observed in the Cz ($F_{1,29}=6.473$, $p=0.017$, $\eta_p^2=0.182$) and CPz channels ($F_{1,29}=3.549$, $p=0.07$, $\eta_p^2=0.109$, trend) (Figure 2). The post hoc test showed that the TD group presented decreased beta power in the Cz ($p=0.007$) and CPz ($p=0.002$) during the obstacle avoidance compared to unobstructed walking conditions, whereas no difference was observed for the PIGD group. A main effect of Condition was observed in the FCz ($F_{1,29}=4.290$, $p=0.047$, $\eta_p^2=0.129$) and CPz channels ($F_{1,29}=8.023$, $p=0.008$, $\eta_p^2=0.217$) (Figure 2). Compared to unobstructed walking, in the obstacle condition, both the PIGD and TD groups presented decreases in the absolute power of these channels.

Gamma band. ANOVA indicated a trend for a Group by Condition interaction in the Cz channel ($F_{1,29}=3.397$, $p=0.076$, $\eta_p^2=0.105$). The post hoc test revealed that TD patients presented significantly increased gamma power during obstacle avoidance compared to unobstructed walking ($p=0.002$), but the PIGD group did not present changes. A main effect of Condition was observed in the Cz ($F_{1,29}=7.786$, $p=0.009$, $\eta_p^2=0.212$), CPz ($F_{1,29}=3.495$, $p=0.07$, $\eta_p^2=0.108$, trend), and Oz channels ($F_{1,29}=4.136$, $p=0.05$, $\eta_p^2=0.125$)(Figure4). Regardless of the group, participants presented increased absolute power of these channels in the obstacle avoidance when compared to unobstructed walking.

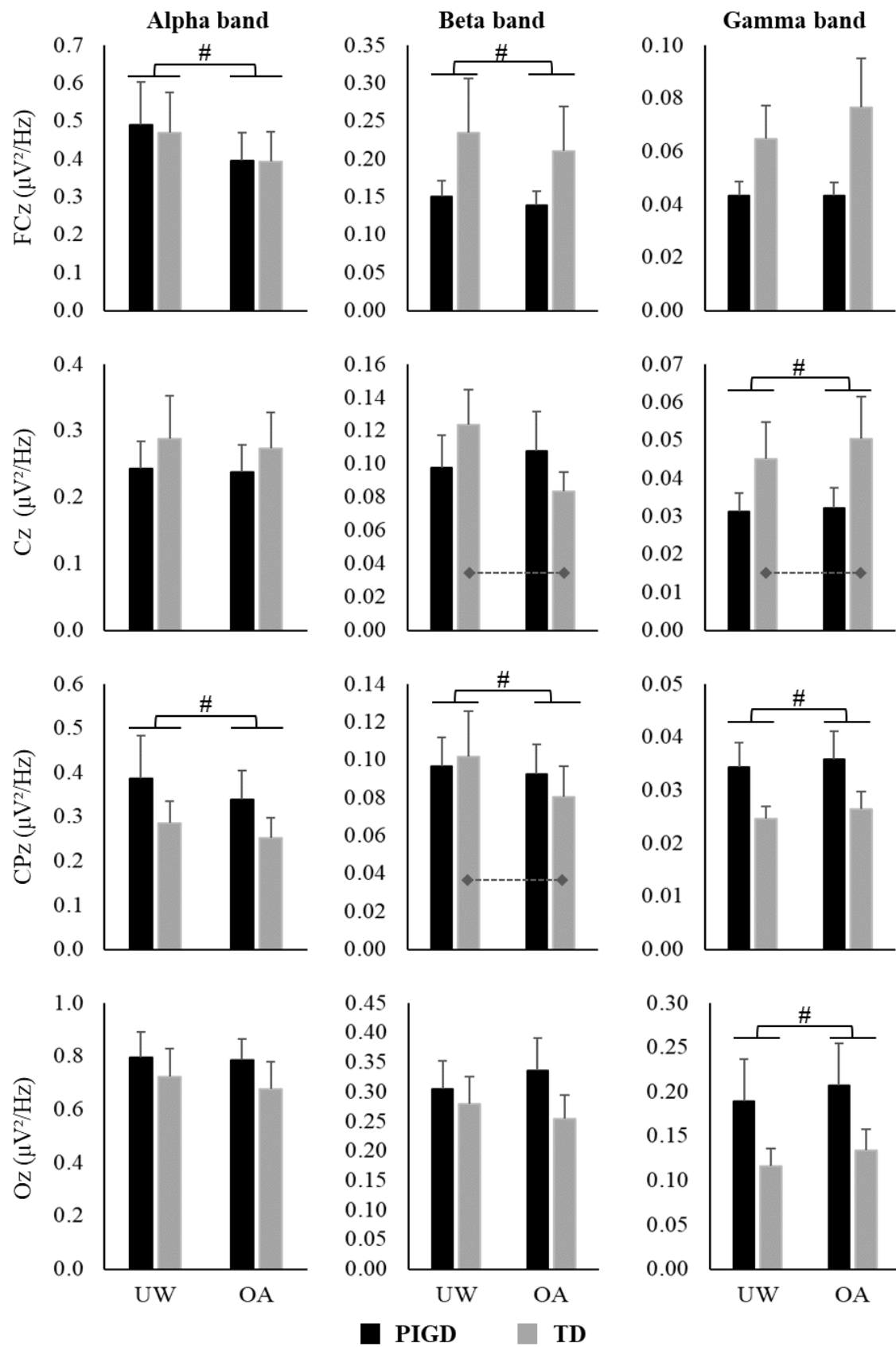


Figure 2. Means and standard errors of EEG absolute power of FCz, Cz, CPz, and Oz channels during unobstructed walking (UW) and obstacle avoidance (OA) condition for PIGD and TD groups. Dashed lines indicate the difference between conditions for the TD group in the interaction analysis. # indicates main effect of Condition.

3.3.3 Gait behavioral performance

Gait parameters are presented in Figure 3. Overall, participants presented decreased step length ($F_{1,34}=15.766$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.317$) and velocity ($F_{1,34}=17.682$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.342$), and increased variability of step length ($F_{1,34}=33.119$, $p<0.001$, $\eta_p^2=0.493$), step time ($F_{1,34}=14.603$, $p=0.001$, $\eta_p^2=0.300$), and step velocity ($F_{1,34}=7.111$, $p=0.012$, $\eta_p^2=0.173$) during obstacle avoidance when compared to unobstructed walking. Additionally, a trend towards a main effect of Group was found, revealing that the PIGD group presented smaller step length ($F_{1,34}=3.738$, $p=0.062$, $\eta_p^2=0.099$) and slower step velocity ($F_{1,34}=3.861$, $p=0.058$, $\eta_p^2=0.102$). No significant interactions were observed between Group and Condition.

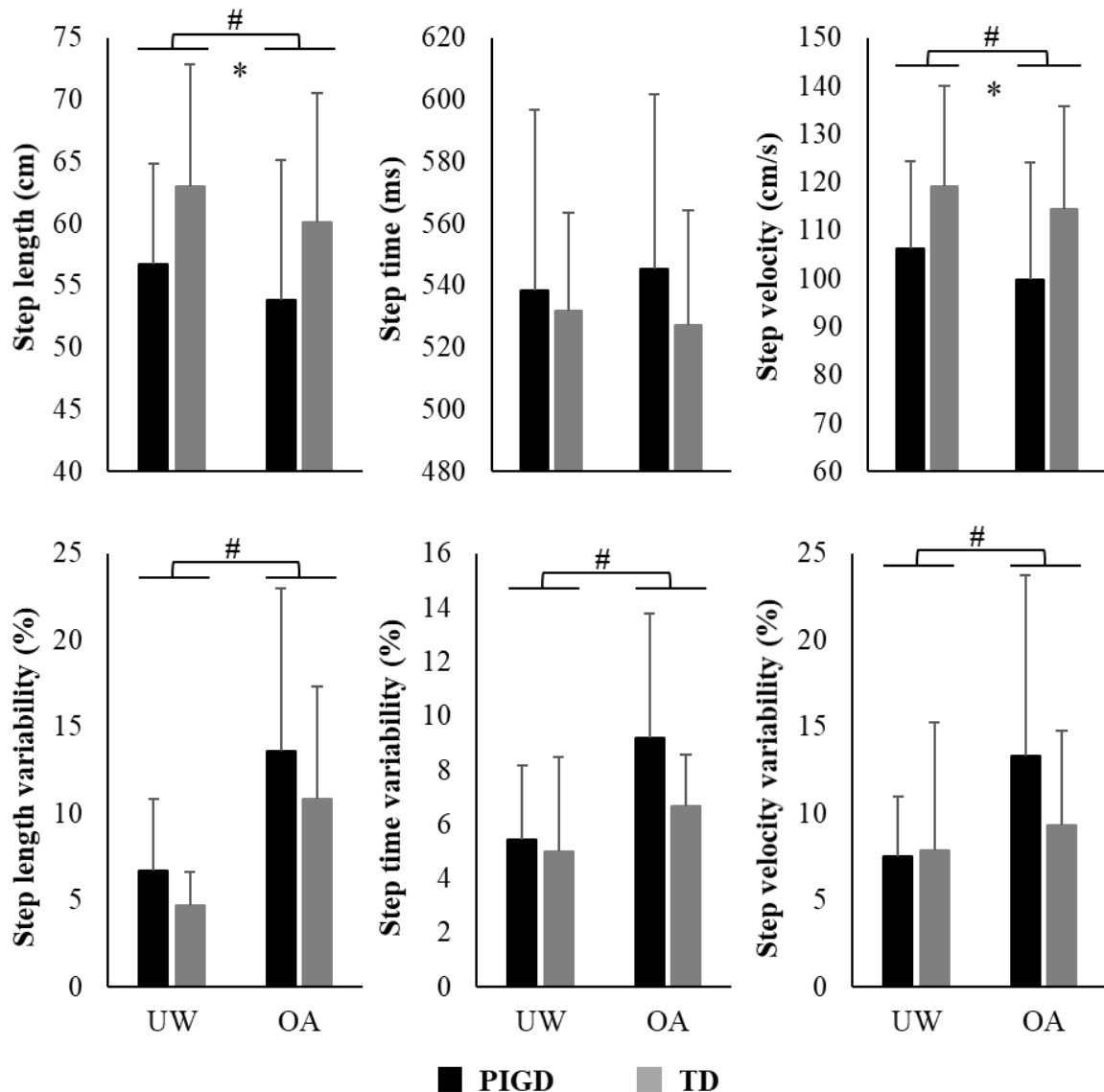


Figure 3. Means and standard deviation of gait parameters for PIGD and TD group during unobstructed walking (UW) and obstacle avoidance (OA) conditions. * indicates at main effect of group and # indicates at main effect of condition.

3.4 DISCUSSION

This study investigated whether the PD subtype leads to specific cortical activity when avoiding obstacles during walking. As expected, our findings demonstrate that PIGD patients presented higher PFC activation during walking than the TD ones. Both PIGD and TD increased the HbO₂ levels in the early phase during obstacle avoidance compared to unobstructed walking. This study also reported that greater EEG changes between conditions occurred in TD patients, in which the beta power in the Cz and CPz reduced, and the gamma power in the Cz during obstacle avoidance when compared to unobstructed walking increased. In addition, regardless of the PD subtype, patients reduced the alpha power in the FCz and CPz as well as beta power in FCz during obstacle avoidance, when compared to unobstructed walking. Patients also increased gamma power in CPz and Oz in obstacle compared to unobstructed condition. As expected, PIGD presented worse behavior performance, showing smaller step length and slower step velocity compared to TD group. Overall, our results demonstrated that cortical activity during walking is different between PD subtype, in which PIGD patients need more recruitment of cognitive resources for walking, while TD patients present greater modulation in sensorimotor areas during obstacle avoidance in order to maintain balance control and perform the task.

PD subtype influences PFC activity during walking. Our results indicated that PIGD patients show greater PFC activity than TD patients in both walking conditions. This finding is in line with previous studies demonstrating that people with worse gait performance need to use executive-attentional resources to compensate gait deficits^{19,28,29,36,46}. Although PIGD patients used compensatory mechanism during walking, they presented more pronounced gait impairments, such as shorter step length and slower gait velocity than TD patients. Previous studies have also observed more severe gait problems in PIGD patients⁶⁻⁸, which may be associated with several structural and functional brain abnormalities⁹⁻¹¹. Our results are consistent with the neural inefficiency hypothesis, which posits that due to the impairment brain system related to aging and/or pathology, the brain does not efficiently allocate resources to support task demands⁵⁴. Thus, people with greater cortical activation presented worse behavioural performance²⁸. Taken together, our findings suggest that PIGD patients increased cognitive control, particularly the executive control during walking. However, as these patients have a more impaired system, the available cognitive resources for the task are inefficient in dealing with walking deficits.

PFC resources may contribute to control in the more challenging tasks⁵⁵. Obstacle avoidance requires the use of cognitive resources to examine the environment, motor planning,

attention to relevant stimuli, and visual-spatial ability to successfully navigate on a challenging environment^{56,57}. Our results corroborate these suggestions, by demonstrating that both PIGD and TD patients presented increased HbO₂ levels in the early phase during obstacle avoidance. Therefore, PD patients needed to increase cognitive processing at the PFC to control the locomotor task, regardless of the disease subtype. Interestingly, there was no difference between tasks in PFC activity in late phase. In agreement with Hawkins et al.⁴⁶, this finding indicates that the demand for cognitive resources diminishes during prolonged performance of walking, possibly due to familiarization/accommodation with the task.

Walking in environments with obstacles requires the activation of additional cortical areas, such as motor/sensorimotor and visual areas. Previous studies have shown that gait adaptations due to the obstacle involve the participation of visual and sensorimotor cortical areas^{23–25,58,59}. For example, tasks with higher balance demand (such as active walking compared to robot-assisted walking²⁶, walking on a balance beam²³, and normal walking compared to stabilized walking²⁴) induce a reduction in the alpha and beta power in motor/sensorimotor cortical areas. Our results are aligned with these findings, suggesting that suppression in electrocortical activity in the FCz and CPz, which are related to the SMA and parietal cortex, occur at alpha and beta bands when balance demand is required. Also, we found a higher gamma band at Cz, CPz and Oz during obstacle avoidance compared to unobstructed walking. These channels are associated with the M1, parietal and visual cortex, respectively. The visual cortex has been associated with the processing of environment information (relevant stimuli) and identification of object attributes⁵⁹. The parietal cortex is related to planning gait modifications during approaching obstacles^{58–61}, and M1 is involved in the execution of these modifications^{59,61}. Therefore, in agreement with previous studies, our findings indicated that the processing of sensorimotor and visual information might be crucial to motor adjustments (correct foot placement) to avoid obstacles successfully^{25,59,60}.

Considering PD subtypes, TD patients presented a further reduced beta band at Cz and CPz (related to balance demand) and increased gamma band at Cz (motor adjustment). Previous studies suggested that gamma power oscillations in cortical motor areas facilitate movements in PD patients⁶² and enhance motor performance⁶³. Increased gamma power is coupled with basal ganglia activity⁶². However, as PIGD symptoms are related to hypo-connectivity between the motor area and the striatum^{9,13}, these patients may present difficulty increasing the gamma band when the task is required. Therefore, our findings showed that functional TD patients present changes in electrocortical dynamics in order to maintain balance control and perform the obstacle avoidance.

This study presents some limitations. Firstly, the available sample size (PIGD: $n=17$, TD: $n=19$) and relatively high variability may have prevented us finding other differences in fNIRS, EEG, and gait data, such as some interactions between Group and Condition. In the processing data, we did not use short-separation channels to control the peripheral hemodynamic response. However, we applied Wavelet-MDL detrending to remove unknown global trends from our data, which has been shown to be acceptable^{37,38,41}. Additionally, we used a 32-channel EEG system, which may impose a limitation on our conclusions. The use of a high-density EEG (64 channels or more) would have allowed the extraction of independent components from participant datasets^{30,60,64}. Nonetheless, ICA was used to minimize the effects of artifacts on EEG data.

In conclusion, PD subtype influences the activity of multiple cortical areas during walking. PIGD patients need to recruit additional PFC executive-attentional resources for walking. However, due to several structural and functional brain abnormalities, these patients are not able to fully compensate for their gait deficits. TD patients present specific changes in the activation of brain areas related to the motor and sensorimotor areas to avoid obstacles, such as increased gamma power in the Cz and decreased beta power in the Cz and CPz. Therefore, these findings assist understanding of the neural mechanisms underlying PD subtype during walking, providing information for further interventions focused on gait in PD.

3.5 ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Ellen Lirani-Silva, PhD., Vinicius Cavassano Zampier, MSc., Vinicius de Belli, and Lucas Meira Fiorio for their assistance with data collection.

3.6 FUNDING

This study was supported by the Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduate Education (CAPES) (Finance Code 001), the São Paulo Research Foundation (FAPESP) (grant number: #2017/19845-1; 2016/21499-1), and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) (grant number: 429549/2018-0).

3.7 REFERENCE

1. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40(10):1529-1534.
2. Eggers C, Pedrosa DJ, Kahraman D, et al. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. *PLoS One*. 2012;7(10):e46813.
3. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):499-504.
4. van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord*. 2010;25(8):969-978.
5. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(8):1123-1130.
6. Orcioli-Silva D, Vitória R, Lirani-Silva E, Santos PCR, Beretta VS, Gobbi LTB. Objective measures of unobstructed walking and obstacle avoidance in Parkinson's disease subtypes. *Gait Posture*. 2018;62:405-408.
7. Galna B, Lord S, Burn DJ, Rochester L. Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: Impact of medication and phenotype. *Mov Disord*. 2015;30(3):359-367.
8. Vervoort G, Benigevoord A, Nackaerts E, Heremans E, Vandenberghe W, Nieuwboer A. Distal motor deficit contributions to postural instability and gait disorder in Parkinson's disease. *Behav Brain Res*. 2015;287:1-7.
9. Jiang S, Wang M, Zhang L, et al. Regional homogeneity alterations differentiate between tremor dominant and postural instability gait difficulty subtypes of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2016;123(3):219-229.
10. Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, Giladi N, Hendler T, Hausdorff JM. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology*. 2013;80(16):1476-1484.
11. Vervoort G, Leunissen I, Firbank M, et al. Structural Brain Alterations in Motor Subtypes of Parkinson's Disease: Evidence from Probabilistic Tractography and Shape Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157743.
12. Wang Z, Chen H, Ma H, Ma L, Wu T, Feng T. Resting-state functional connectivity of subthalamic nucleus in different Parkinson's disease phenotypes. *J Neurol Sci*. 2016;371:137-147.
13. Vervoort G, Alaerts K, Benigevoord A, et al. Functional connectivity alterations in the motor and fronto-parietal network relate to behavioral heterogeneity in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;24:48-55.
14. Chen H-M, Wang Z-J, Fang J-P, et al. Different patterns of spontaneous brain activity between tremor-dominant and postural instability/gait difficulty subtypes of Parkinson's

- disease: a resting-state fMRI study. *CNS Neurosci Ther.* 2015;21(10):855-866.
15. Shine JM, Naismith SL, Lewis SJG. The pathophysiological mechanisms underlying freezing of gait in Parkinson's Disease. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2011;18(9):1154-1157.
 16. Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Nutt JG, Fair DA, Horak FB. Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. *Brain.* 2013;136(8):2405-2418.
 17. Helmich RC. The cerebral basis of Parkinsonian tremor: A network perspective. *Mov Disord.* 2018;33(2):219-231.
 18. Chiarelli AM, Zappasodi F, Di Pompeo F, Merla A. Simultaneous functional near-infrared spectroscopy and electroencephalography for monitoring of human brain activity and oxygenation: a review. *Neurophotonics.* 2017;4(4):41411.
 19. Stuart S, Belluscio V, Quinn JF, Mancini M. Pre-frontal Cortical Activity During Walking and Turning Is Reliable and Differentiates Across Young, Older Adults and People With Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2019;10:536.
 20. Maidan I, Nieuwhof F, Bernad-Elazari H, et al. The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking among Patients with Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(10):963-971.
 21. Maidan I, Bernad-Elazari H, Giladi N, Hausdorff JM, Mirelman A. When is Higher Level Cognitive Control Needed for Locomotor Tasks Among Patients with Parkinson's Disease? *Brain Topogr.* 2017;30(4):531-538.
 22. Orcioli-Silva D, Vitorio R, Nóbrega-Sousa P, et al. Effect of dopaminergic medication on brain activity during obstacle avoidance in Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;Submitted.
 23. Sipp AR, Gwin JT, Makeig S, Ferris DP. Loss of balance during balance beam walking elicits a multifocal theta band electrocortical response. *J Neurophysiol.* 2013;110(9):2050-2060.
 24. Bruijn SM, Van Dieën JH, Daffertshofer A. Beta activity in the premotor cortex is increased during stabilized as compared to normal walking. *Front Hum Neurosci.* 2015;9(OCTOBER).
 25. Oliveira AS, Arguissain FG, Andersen OK. Cognitive Processing for Step Precision Increases Beta and Gamma Band Modulation During Overground Walking. *Brain Topogr.* 2018;31(4):661-671.
 26. Wagner J, Solis-Escalante T, Grieshofer P, Neuper C, Müller-Putz G, Scherer R. Level of participation in robotic-assisted treadmill walking modulates midline sensorimotor EEG rhythms in able-bodied subjects. *Neuroimage.* 2012;63(3):1203-1211.
 27. Stuart S, Vitorio R, Morris R, Martini DN, Fino PC, Mancini M. Cortical activity during walking and balance tasks in older adults and in people with Parkinson's disease: A structured review. *Maturitas.* 2018;113:53-72.
 28. Chen M, Pillemer S, England S, Izzetoglu M, Mahoney JR, Holtzer R. Neural correlates

- of obstacle negotiation in older adults: An fNIRS study. *Gait Posture*. 2017;58:130-135.
29. Mirelman A, Maidan I, Bernad-Elazari H, Shustack S, Giladi N, Hausdorff JM. Effects of aging on prefrontal brain activation during challenging walking conditions. *Brain Cogn*. 2017;115:41-46.
 30. Wagner J, Makeig S, Gola M, Neuper C, Müller-Putz G. Distinct β band oscillatory networks subserving motor and cognitive control during gait adaptation. *J Neurosci*. 2016;36(7):2212-2226.
 31. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord*. 2013;28(5):668-670.
 32. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-2170.
 33. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649-2653.
 34. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-781.
 35. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(2):203-214.
 36. Nieuwhof F, Reelick MF, Maidan I, et al. Measuring prefrontal cortical activity during dual task walking in patients with Parkinson's disease: Feasibility of using a new portable fNIRS device. *Pilot Feasibility Stud*. 2016;2(1).
 37. Vitorio R, Stuart S, Rochester L, Alcock L, Pantall A. fNIRS response during walking — Artefact or cortical activity? A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:160-172.
 38. Herold F, Wiegel P, Scholkmann F, Müller N. Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) Neuroimaging in Exercise–Cognition Science: A Systematic, Methodology-Focused Review. *J Clin Med*. 2018;7(12):466.
 39. Ye JC, Tak S, Jang KE, Jung J, Jang J. NIRS-SPM: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2009;44(2):428-447.
 40. Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Rouquette S, Poline JB. To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *Neuroimage*. 2000;12(2):196-208.
 41. Jang KE, Tak S, Jung J, Jang J, Jeong Y, Ye JC. Wavelet minimum description length detrending for near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt*. 2009;14(3):034004.
 42. Cooper RJ, Selb J, Gagnon L, et al. A systematic comparison of motion artifact correction techniques for functional near-infrared spectroscopy. *Front Neurosci*.

- 2012;(OCT).
43. Brigadoi S, Ceccherini L, Cutini S, et al. Motion artifacts in functional near-infrared spectroscopy: A comparison of motion correction techniques applied to real cognitive data. *Neuroimage*. 2014;85:181-191.
 44. Koenraadt KLM, Roelofsen EGJ, Duysens J, Keijsers NLW. Cortical control of normal gait and precision stepping: an fNIRS study. *Neuroimage*. 2014;85 Pt 1:415-422.
 45. Vitorio R, Stuart S, Gobbi LTB, Rochester L, Alcock L, Pantall A. Reduced Gait Variability and Enhanced Brain Activity in Older Adults With Auditory Cues: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2018;32(11):976-987.
 46. Hawkins KA, Fox EJ, Daly JJ, et al. Prefrontal over-activation during walking in people with mobility deficits: Interpretation and functional implications. *Hum Mov Sci*. 2018;59:46-55.
 47. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 2004;134(1):9-21.
 48. Del Din S, Godfrey A, Rochester L. Validation of an Accelerometer to Quantify a Comprehensive Battery of Gait Characteristics in Healthy Older Adults and Parkinson's Disease: Toward Clinical and at Home Use. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2016;20(3):838-847.
 49. Oliveira AS, Schlink BR, David Hairston W, König P, Ferris DP. A channel rejection method for attenuating motion-related artifacts in EEG recordings during walking. *Front Neurosci*. 2017;11(APR).
 50. Plöchl M, Ossandón JP, König P. Combining EEG and eye tracking: Identification, characterization, and correction of eye movement artifacts in electroencephalographic data. *Front Hum Neurosci*. 2012;(OCTOBER 2012).
 51. Ries AJ, Touryan J, Vettel J, McDowell K, Hairston WD. A Comparison of Electroencephalography Signals Acquired from Conventional and Mobile Systems. *J Neurosci Neuroengineering*. 2014;3(1):10-20.
 52. Chaumon M, Bishop DVM, Busch NA. A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction. *J Neurosci Methods*. 2015;250:47-63.
 53. Hausdorff JM. Gait variability: Methods, modeling and meaning. *J Neuroeng Rehabil*. 2005;2.
 54. Zarahn E, Rakitin B, Abela D, Flynn J, Stern Y. Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiol Aging*. 2007;28(5):784-798.
 55. Clark DJ, Rose DK, Ring SA, Porges EC. Utilization of central nervous system resources for preparation and performance of complex walking tasks in older adults. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:217.
 56. Pieruccini-Faria F, Jones JA, Almeida QJ. Motor planning in Parkinson's disease

- patients experiencing freezing of gait: The influence of cognitive load when approaching obstacles. *Brain Cogn.* 2014;87(1):76-85.
57. Pieruccini-Faria F, Ehgoetz Martens KA, Silveira CRA, Jones JA, Almeida QJ. Interactions between cognitive and sensory load while planning and controlling complex gait adaptations in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2014;14(1).
 58. Marigold DS, Drew T. Posterior parietal cortex estimates the relationship between object and body location during locomotion. *Elife.* 2017;6.
 59. Drew T, Marigold DS. Taking the next step: Cortical contributions to the control of locomotion. *Curr Opin Neurobiol.* 2015;33:25-33.
 60. Nordin AD, Hairston WD, Ferris DP. Human electrocortical dynamics while stepping over obstacles. *Sci Rep.* 2019;9(1).
 61. Drew T, Andujar JE, Lajoie K, Yakovenko S. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev.* 2008;57(1):199-211.
 62. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18(4):357-363.
 63. Seeber M, Scherer R, Wagner J, Solis-Escalante T, Müller-Putz GR. High and low gamma EEG oscillations in central sensorimotor areas are conversely modulated during the human gait cycle. *Neuroimage.* 2015;112:318-326.
 64. Oliveira AS, Schlink BR, Hairston WD, König P, Ferris DP. Restricted vision increases sensorimotor cortex involvement in human walking. *J Neurophysiol.* 2017;118(4):1943-1951.

4 CAPÍTULO 4

Artigo #3 - Efeito de uma sessão de exercício aeróbio na atividade cortical durante o andar de idosos com doença de Parkinson

Em fase de tradução para a língua inglesa

Efeito de uma sessão de exercício aeróbio na atividade cortical durante o andar de idosos com doença de Parkinson.

Diego Orcioli-Silva^{1,2}, Rodrigo Vitório^{1,2,3}, Victor Spiandor Beretta^{1,2}, Priscila Nóbrega-Sousa^{1,2}, Núbia Ribeiro da Conceição^{1,2}, Anderson de Souza Castelo Oliveira⁴, Paulo Cezar Rocha dos Santos^{1,2,5}, Lilian Teresa Bucken Gobbi^{1,2*}.

¹ Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Laboratório de Estudos da Postura e da Locomoção (LEPLO), Rio Claro, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade, Universidade Estadual Paulista - UNESP.

³ Department of Neurology, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, EUA.

⁴ Aalborg University, Department of Materials and Production, Denmark.

⁵ Center for Human Movement Sciences, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands.

***Autor Correspondente:** Profa. Dra. Lilian Teresa Bucken Gobbi, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Laboratório de Estudos da Postura e da Locomoção (LEPLO), Avenida 24-A, 1515, Bela Vista, 13506-900 – Rio Claro/SP, Brasil. Tel: +55 19 3526-4365; Fax: +55 19 3526-9656; E-mail: lilian.gobbi@unesp.br.

Contagem de palavras:

Resumo: 266 palavras

Corpo do texto: 5459 palavras

Tabela: 1

Figuras: 3

RESUMO

Introdução: Exercício aeróbio agudo é capaz de induzir mudanças comportamentais e cerebrais em idosos com doença de Parkinson (DP), como melhora dos sinais motores da DP, das funções executivas e do padrão de ativação de áreas corticais e subcorticais. Entretanto, pouco se sabe sobre o papel do exercício na atividade cortical durante o andar de idosos com DP. **Objetivo:** Analisar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio na atividade cortical durante o andar de idosos com DP. **Materiais e método:** Trinta e quatro indivíduos com DP foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: experimental (GE) e controle (GC). Os grupos realizaram uma sessão de exercício aeróbio em bicicleta ergométrica com duração total de 40 min. Para o GE, a intensidade do exercício foi mantida entre 65 e 70% da frequência cardíaca (FC) máxima, enquanto para o GC, a FC foi mantida dentro de 5% da FC de repouso. A análise do andar foi realizada antes e após a sessão de exercício. Os participantes realizaram cinco tentativas para cada condição de andar: andar usual e adaptativo. Um tapete com sensores de pressão foi utilizado para o registro dos parâmetros do andar. Uma touca com os sistemas portáteis de EEG e fNIRS foi posicionada na cabeça do participante para registro da atividade cortical. **Resultados:** Após a sessão de exercício, os idosos do GE apresentaram maior poder da banda Alfa nos canais FCz, Cz e CPz. Além disso, o exercício aeróbio não modificou a atividade do córtex pré-frontal e as variáveis do andar. **Conclusão:** O exercício aeróbio agudo altera os parâmetros eletrocorticais durante o andar de idosos com DP.

Palavras-chave: Exercício físico. Locomoção. EEG. fNIRS. Doença neurodegenerativa.

4.1 INTRODUÇÃO

Idosos com doença de Parkinson (DP) apresentam déficits nas estruturas e funções de áreas corticais e subcorticais, como consequência, estes indivíduos apresentam comprometimentos motores, como no andar (PETERSON; HORAK, 2016; TAKAKUSAKI; TOMITA; YANO, 2008). O uso do medicamento dopaminérgico (levodopa) é a principal forma de tratamento para a DP (NONNEKES et al., 2016). Estudos prévios têm demonstrado que a ingestão de levodopa restabelece a circuitaria comprometida na DP, como a via córtico-estriatal (BELL et al., 2015; GILAT et al., 2017), e melhora os parâmetros do andar, como aumento da velocidade do andar e comprimento do passo (CURTZE et al., 2015; SMULDERS et al., 2016). Especificamente em relação a atividade cortical durante o andar, o Estudo 1 desta tese demonstrou que a terapia dopaminérgica aumentou a banda Beta e Gama no canal CPz, o que pode representar melhora na integração sensorio-motora, e facilitou a atividade do córtex pré-frontal durante o andar em situações desafiadoras (aumento na concentração de oxihemoglobina), como durante a ultrapassagem de obstáculos (ORCIOLI-SILVA et al., 2020). Contudo, o uso contínuo e prolongado da levodopa apresenta algumas consequências: (i) o efeito do medicamento diminui com o uso prolongado; (ii) alguns sintomas são poucos responsivos ao tratamento; e (iii) efeitos colaterais, como flutuações motoras e discinesias (movimentos involuntários). Assim, a inclusão de intervenções não-farmacológicas, como o exercício físico, proporciona um complemento eficiente ao tratamento da DP e pode contribuir para melhorar a qualidade de vida de idosos com DP.

O exercício físico é uma forma de intervenção não invasiva, de baixo custo e possui diversos benefícios para os idosos com DP. Embora diferentes modalidades de exercício físico (exercício cíclico, resistido, dança, Tai Chi, etc.) beneficiem pacientes com DP, o exercício aeróbio tem recebido atenção especial de pesquisadores e profissionais da saúde por promover melhoras em aspectos funcionais, motores e cognitivos comprometidos pela DP (LAMOTTE et al., 2015; SHU et al., 2014). O treinamento físico aeróbio melhora, em pacientes com DP, parâmetros do andar (comprimento do passo, velocidade do andar e variabilidade) e aspectos cognitivos (funções executivas, atenção e memória de trabalho), importantes para o controle do andar (LAMOTTE et al., 2015). Além disso, evidências recentes sugerem que o exercício físico aeróbio promove melhoras funcionais e estruturais em diferentes áreas do cérebro (EL-SAYES et al., 2019) e, ainda, melhora a eficiência neural para o controle do movimento (BHERER; ERICKSON; LIU-AMBROSE, 2013; PETZINGER et al., 2013). O exercício aeróbio também influencia a atividade dos núcleos da base, uma das principais regiões subcorticais afetadas pela DP, melhorando sua função e suas conexões, o que beneficia a automaticidade do movimento

(PETZINGER et al., 2013). Esta melhora pode acontecer devido ao exercício aeróbio ser capaz, até certo ponto, de restaurar a neuroplasticidade do circuito estriado-tálamo-cortical, responsável pela automaticidade do movimento (PETZINGER et al., 2013), e também porque o exercício físico aeróbio aumenta a eficiência da ativação e comunicação neural (EL-SAYES et al., 2019). Portanto, o exercício aeróbio crônico pode minimizar os efeitos decorrentes do envelhecimento e de doenças neurológicas, como a DP, tanto nos aspectos motores, quanto na estrutura e funcionalidade cerebral.

Uma única sessão de exercício aeróbio é capaz de induzir mudanças comportamentais e cerebrais. Estudos prévios têm demonstrado que o exercício agudo em bicicleta ergométrica promove melhoras dos sinais motores da DP (por exemplo, tremor e bradicinesia) (ALBERTS et al., 2011, 2016; RIDGEL et al., 2011a, 2012, 2015), melhora as funções executivas (RIDGEL et al., 2011b) e melhora o padrão de ativação de áreas corticais e subcorticais (ALBERTS et al., 2011, 2016). Christensen et al. (2000) observaram em jovens saudáveis, durante o movimento de pedalar, a ativação de estruturas encefálicas envolvidas no movimento, como o córtex motor primário, área motora suplementar e cerebelo. Estes achados sugerem que o exercício agudo, realizado em bicicleta ergométrica, pode melhorar a atividade cortical durante o andar, incluindo melhora no padrão locomotor. Contudo, até o presente momento, não há evidências na literatura que suportam esta hipótese. O uso de ferramentas para análise da atividade cortical, como a Eletroencefalografia (EEG) e a Espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho (fNIRS), pode ajudar a identificar os mecanismos neurais do andar e os efeitos do exercício na atividade cortical durante o andar (HAMACHER et al., 2015; STUART et al., 2018; VITORIO et al., 2017). Apesar dos avanços recentes no conhecimento apresentados anteriormente sobre os efeitos do exercício físico na DP, poucos estudos analisaram as alterações na atividade cortical durante o andar relacionadas aos benefícios promovidos pelo exercício.

Diante disso, o objetivo deste estudo foi analisar o efeito de uma sessão de exercício aeróbio na atividade cortical durante o andar de idosos com DP. Estudos anteriores têm demonstrado que o exercício físico agudo aumenta a atividade do córtex pré-frontal durante atividades cognitivas (BASSO; SUZUKI, 2017; BYUN et al., 2014; JI et al., 2019; YANAGISAWA et al., 2010) e a concentração de dopamina em regiões específicas do cérebro (ALBERTS et al., 2016; BASSO; SUZUKI, 2017; FOLEY; FLESHNER, 2008). Ainda, a ingestão de dopamina (levodopa) também aumenta a atividade do córtex pré-frontal durante o andar (ORCIOLI-SILVA et al., 2020). Baseado nestes achados, espera-se observar aumento da atividade do córtex pré-frontal durante o andar (maior concentração de oxihemoglobina) após

a realização de uma sessão de exercício aeróbio. Além disso, o exercício físico agudo aumenta a atividade do córtex motor (ALBERTS et al., 2016; SINGH; STAINES, 2015). Assim, espera-se que a atividade das áreas motoras, como córtex motor primário e área motora suplementar, aumentem após uma sessão de exercício aeróbio, representado pela diminuição do poder absoluto da banda Alfa e aumento das bandas Beta e Gama nos canais Cz e FCz da EEG. Especificamente para os parâmetros do andar, espera-se observar aumento na velocidade e no comprimento do passo após a execução do exercício aeróbio.

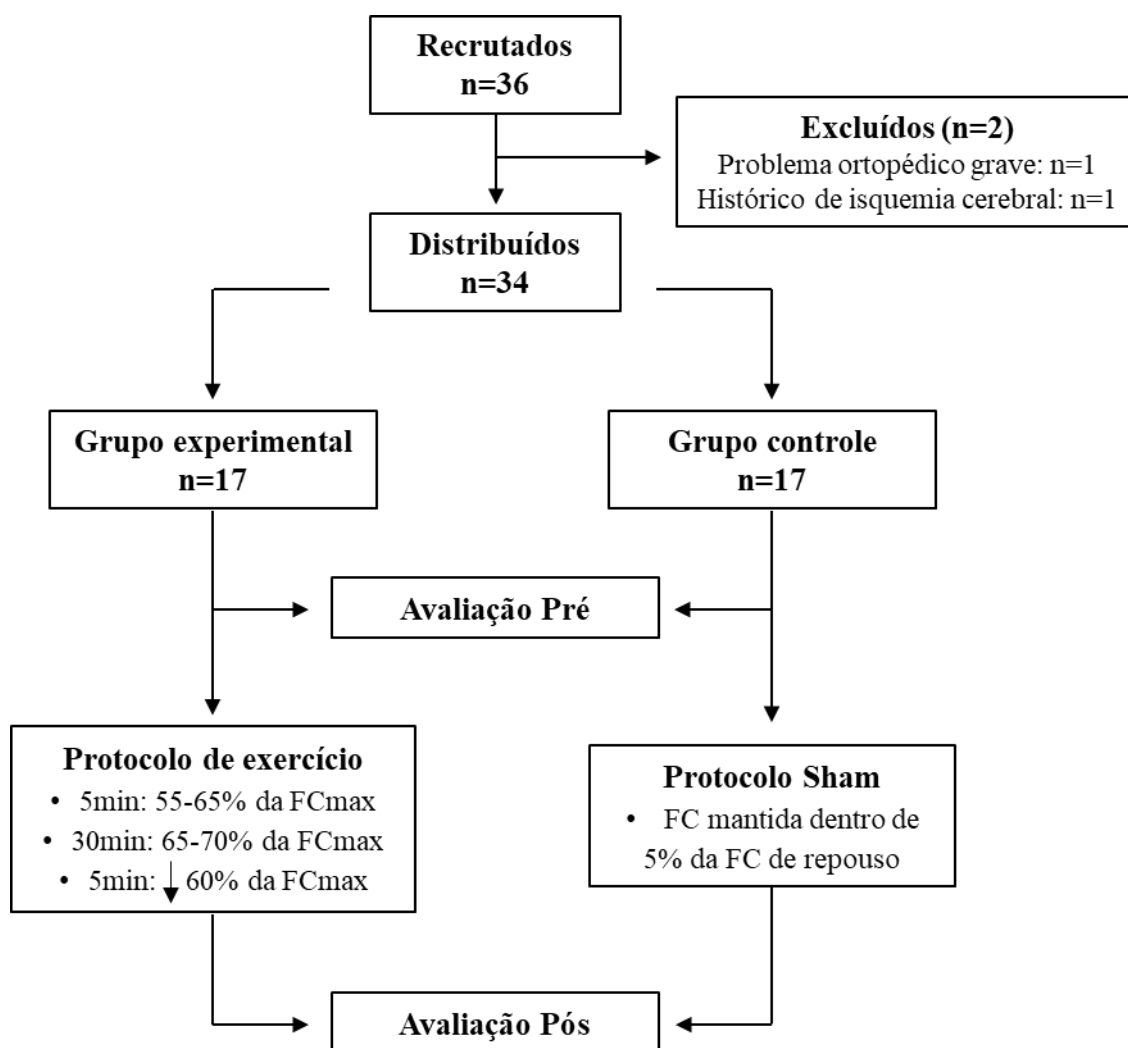
4.2 MATERIAIS E MÉTODO

Todos os procedimentos experimentais abaixo descritos foram realizados nas dependências do Laboratório de Estudos da Postura e da Locomoção (LEPLO; Departamento de Educação Física/Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista campus de Rio Claro). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (CAAE: 69736017.6.0000.5465).

4.2.1 Participantes

Trinta e seis indivíduos com DP, com diagnóstico da doença de característica idiopática, foram recrutados. Os idosos foram recrutados do Programa de Atividade Física para pacientes com Doença de Parkinson (PROPARKI). Os participantes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos, experimental (exercício físico; GE) ou controle (GC). Os seguintes critérios de exclusão para a composição da amostra foram: DP em estágio superior a 3 na escala de Hoehn & Yahr, doença neurológica (além da DP) e histórico de problemas ortopédicos e cardíacos que impossibilitassem o cumprimento do protocolo experimental. Todos os participantes apresentaram atestado médico sobre a aptidão para a prática de exercício físico. Dois participantes foram excluídos da amostra por apresentarem problema ortopédico grave e histórico de isquemia cerebral. Portanto, 34 indivíduos participaram do presente estudo, sendo 17 do GE e 17 do GC (Figura 1). Após fornecerem consentimento, os indivíduos selecionados foram convidados a participarem dos procedimentos experimentais. As avaliações e a sessão de exercício aeróbio foram realizadas no estado ON da medicação específica para a DP.

Figura 1. Ilustração do desenho experimental.



FCmax: frequência cardíaca máxima

4.2.2 Dados de caracterização da amostra

Dados de massa e estatura foram mensurados. O grau de acometimento dos sinais motores da DP foi avaliado por meio da sub-escala motora da *Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – MDS-UPDRS III (GOETZ et al., 2008). Para controle da dosagem da medicação da DP, a dose equivalente de levodopa diária (LED) dos pacientes com DP foi calculada com base nas recomendações de Tomlinson e colaboradores (2010). As funções cognitivas globais foram avaliadas por meio do Mini Exame do Estado Mental – MEEM (BRUCKI et al., 2003). As funções executivas dos participantes foram avaliadas por meio do *Trail Making Test* (FITZHUGH; FITZHUGH; REITAN, 1962). Sintomas neuropsiquiátricos de ansiedade e depressão foram avaliados pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão – HAD (MONDOLO et al., 2006).

4.2.3 Avaliação do andar

Os participantes foram preparados para o registro da atividade do córtex cerebral, de acordo com os procedimentos sugeridos pelo fabricante dos sistemas portáteis EEG (TMSi Mobita EEG system, TMSi, Netherlands) e fNIRS (OctaMon, Artinis Medical Systems, Netherlands). A preparação do participante consistiu em posicionar a touca, que contém locais pré-determinados para o encaixe dos optodos e eletrodos da fNIRS e da EEG, respectivamente, na cabeça do participante e adicionar gel condutor nos locais de contato dos eletrodos com o couro cabeludo. O posicionamento da touca seguiu o sistema internacional 10/20, que consiste em posicionar o ponto de referência da touca (Cz) no ponto médio entre o násis e ínio e os pontos pré-auriculares.

Após o posicionamento da touca, os participantes foram convidados a andarem, em velocidade preferida, em um circuito retangular de 26,8 m de comprimento, com duas retas paralelas de 7 m. Um tapete de 5,74 m de comprimento com sensores de pressão (GAITRite®, CIR Systems Inc., Sparta, USA) foi posicionado no centro de uma das retas para o registro de medidas espaço-temporais do andar. Duas condições experimentais foram realizadas: (i) andar usual e (ii) andar adaptativo – com ultrapassagem de obstáculos. O andar adaptativo consistiu em o participante andar pelo circuito e ultrapassar os obstáculos posicionados no circuito (um obstáculo foi posicionado no final da área de registro do GAITRite®). Os obstáculos eram de espuma com 3 cm de comprimento, 60 cm de largura e 15 cm de altura. Dez tentativas, completamente randomizadas, foram realizadas (cinco tentativas para cada condição experimental). Cada tentativa teve duração de 60 segundos, sendo que nos 30 segundos iniciais os participantes permaneciam em pé parados (tarefa controle/*baseline*) e nos 30 segundos finais realizavam a tarefa experimental (andar usual ou adaptativo).

4.2.4 Sessão de exercício aeróbio

O presente estudo foi randomizado e duplo cego. Para garantir o duplo cego, os idosos com DP do grupo controle realizaram um protocolo *Sham* e os avaliadores não sabiam o grupo em que o paciente estava alocado. Para isso, diferentes pesquisadores realizaram a avaliação do andar e supervisionava a sessão de exercício. A análise do andar dos idosos, de ambos os grupos, foi realizada em dois momentos: Avaliação Pré e Pós-exercício (Figura 1). A touca foi removida durante a realização do protocolo de exercício e reposicionada após o término. O tempo médio entre o fim do protocolo e o início da avaliação do andar foi de 10 minutos.

A sessão de exercício aeróbio foi realizada em uma bicicleta ergométrica horizontal (modelo EB597e, marca Uniforce Fitness), com duração total de 40 min. Inicialmente, os

participantes do grupo experimental fizeram um aquecimento durante 5 min com frequência cardíaca (FC) alvo entre 55 e 65% da FCmax (estimada pela equação: $FC_{max} = 208 - 0,7 * idade$) (TANAKA; MONAHAN; SEALS, 2001). A parte principal da sessão teve duração de 30 min e a intensidade mantida entre 65 e 70% da FCmax. Por fim, os participantes realizavam 5 min de volta à calma, com a intensidade mantida abaixo de 60% da FCmax (Figura 2). Para os idosos que faziam uso de medicamentos betabloqueadores (medicação prescrita para indivíduos com doença coronária (ex. propranolol) que ajuda a reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio, reduzindo a FC e a pressão arterial), a FCmax foi estimada pela equação: $FC_{max} = 164 - 0,7 * idade$ (BRAWNER et al., 2004). O grupo controle também realizou o exercício em bicicleta durante 40 min, porém, a FC foi mantida dentro de 5% para mais ou para menos da FC de repouso – protocolo *Sham* (MENDONCA et al., 2016) (Figura 2). O controle da intensidade foi realizado pelo pesquisador, que orientava os participantes a aumentarem ou diminuïrem o ritmo das pedaladas conforme a FC se alterava. A FC foi registrada por um monitor cardíaco (modelo V800, marca Polar) durante toda a sessão. A pressão arterial foi mensurada (método auscultatório) antes e após o exercício. Ainda, a escala de OMNI foi utilizada para avaliar a percepção de esforço durante o exercício (ROBERTSON et al., 2004). A escala de OMNI é constituída por valores numéricos que vão de 0 a 10, descritores verbais (“muito fácil” a “muito difícil”) e quatro ilustrações, que representam o aumento do esforço físico de um ciclista. Esta escala foi validada para adultos e apresenta forte correlação com a escala de Borg (6-20) – $r = 0,92$ a $0,97$; $p < 0,001$ (ROBERTSON et al., 2004). A escala de OMNI foi explicada previamente para os idosos e aplicada a cada minuto durante o protocolo de exercício.

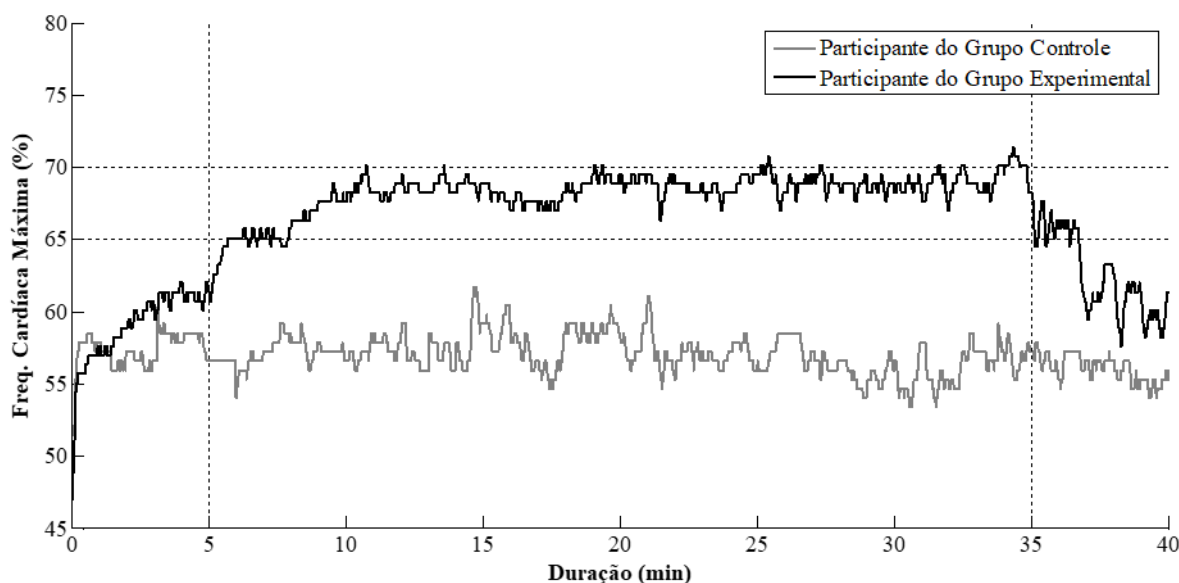


Figura 2. Dado bruto da frequência cardíaca de um participante do Grupo Experimental e um do Grupo Controle durante a sessão de exercício aeróbico. As linhas verticais indicam o início e o fim da parte principal do exercício (30 min) e as linhas horizontais indicam a frequência cardíaca alvo (65-70% da FCmax).

4.2.5 Aquisição e análise dos dados

4.2.5.1 Variáveis espaço-temporais do andar

Os dados do carpete eletrônico (variáveis do andar) foram coletados com uma frequência de 200 Hz e foram analisados e armazenados no software GAITRite 4.7.5. Foram considerados os quatro passos anteriores ao local correspondente ao posicionamento do obstáculo para a análise das variáveis do andar nas duas condições experimentais. As variáveis analisadas foram: média e variabilidade (calculada pelo coeficiente de variação = (desvio padrão/média)*100 - HAUSDORFF, 2005) do comprimento, duração e velocidade do passo.

4.2.5.2 Eletroencefalografia (EEG)

Os dados de EEG (atividade elétrica do cérebro) foram coletados por meio do equipamento TMSi Mobita (TMSi, Netherlands), que possui 32 canais e utiliza a tecnologia *wireless* para transmissão de dados. Os eletrodos do EEG foram conectados em um amplificador de sinais (Mobita), posicionado na coluna lombar do participante. O Mobita possui um acelerômetro acoplado que permite o registro da aceleração do corpo nos sentidos anteroposterior, médio lateral e vertical; as acelerações foram utilizadas para identificar os eventos do andar, de acordo com as recomendações de Del Din, Godfrey e Rochester (2016).

Os dados da EEG e do acelerômetro foram coletados com uma frequência de 500 Hz e registrados pelo software TMSi Polybench (TMSi, Netherlands). Todos os procedimentos de

análise dos sinais EEG foram realizados em ambiente Matalab usando scripts e funções baseadas em uma toolbox de fonte aberta EEGLAB 13.0.1b (DELORME; MAKEIG, 2004). Inicialmente, os dados da EEG foram segmentados em passos (época), de acordo com os dados do acelerômetro. Dados individuais da EEG de ambas as condições foram agrupados em um único arquivo. O sinal bruto foi filtrado em passa banda de 1 Hz a 100 Hz, para minimizar o *drift* de frequência baixa e remover os componentes de alta frequência. O filtro *notch* de 60 Hz foi utilizado para remover o ruído da linha elétrica. Em seguida, canais com sinal corrompido foram excluídos automaticamente por três métodos de rejeição de canais: (i) canais com magnitude < 30 ou $> 2.000 \mu V$; (ii) canais com kurtosis > 5 desvios-padrão da média; (iii) canais não correlacionados com os canais vizinhos ($r < 0,4$) por mais do que 1% do tempo total (OLIVEIRA et al., 2017; OLIVEIRA; ARGUISSAIN; ANDERSEN, 2018). Após rejeição dos canais, foi realizada a análise de componentes independentes para identificar os diversos componentes do sinal EEG. Os componentes indesejados (por exemplo, piscar dos olhos, movimentos sacádicos dos olhos e contrações de músculos da cabeça) foram removidos (CHAUMON; BISHOP; BUSCH, 2015; PLÖCHL; OSSANDÓN; KÖNIG, 2012; RIES et al., 2014). Além disso, épocas foram removidas por meio de inspeção visual.

Quatro passos antes da ultrapassagem do obstáculo foram selecionados e um número correspondente de passos na condição andar usual foi selecionado aleatoriamente para comparação com a condição de obstáculo. Quatro canais foram selecionados para todos participantes (FCz, Cz, CPz e Oz). Esses canais foram escolhidos por serem regiões cerebrais relacionadas ao planejamento motor (área motora suplementar; SMA), execução motora (córtex motor primário; M1), processamento sensorio-motor (córtex parietal) e informação visual (córtex visual). O valor absoluto do espectro de potência de cada canal foi calculado para as bandas alfa (9–13 Hz), beta (14–30 Hz) e gama (31–50 Hz).

4.2.5.3 Espectroscopia funcional de luz próxima ao infravermelho (fNIRS)

Os dados da fNIRS (mudanças hemodinâmicas do cérebro) foram coletados pelo equipamento OctaMon, que detecta as mudanças na concentração cortical de oxihemoglobina (HbO₂) e desoxihemoglobina (HHb). Este sistema utiliza luz infravermelha que transmite dois comprimentos de ondas, 760 nm e 850 nm, e possui 2 emissores e 8 receptores de luz. A frequência de coleta de dados foi de 10 Hz. Os optodos da fNIRS foram posicionados no córtex pré-frontal do participante. O software Oxysoft™ foi utilizado para a coleta de dados. Os procedimentos para a coleta e análise dos dados seguiram as recomendações de Vitório e colaboradores (2017). Os procedimentos de análise dos sinais da fNIRS (correções de artefatos

e filtragem) foram realizados no NIRS-SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>), uma toolbox de fonte aberta do Matlab (YE et al., 2009). Os valores de HbO₂ e HHb foram calculados empregando a lei modificada de *Beer-Lambert*. Um filtro *wavelet-minimum description length* (BRIGADOI et al., 2014; COOPER et al., 2012; JANG et al., 2009) foi utilizado para decompor o sinal em tendência global, resposta hemodinâmica e componentes de ruído. Ainda, ruídos de alta frequência foram reduzidos/removidos por meio de um filtro passa-baixa (0,15Hz) baseado na função canônica da resposta hemodinâmica (FRISTON et al., 2000; YE et al., 2009).

Após a filtragem e correção, os dados foram processados usando um algoritmo customizado escrito em linguagem Matlab. A HbO₂ foi considerada na análise, pois, estudos prévios têm demonstrado que esta variável é mais sensível para detectar mudanças na atividade cortical (HARADA et al., 2009; MIYAI et al., 2001; SUZUKI et al., 2004). A concentração de HbO₂ dos oito canais foi calculada e a média dos canais foi considerada na análise. O dado foi normalizado pela amplitude durante todo o experimento. Este procedimento foi utilizado para diminuir as diferenças de amplitude entre os indivíduos (KOENRAADT et al., 2014; VITORIO et al., 2018). Para análise dos dados, a tarefa foi dividida em três períodos: (i) *baseline* (últimos 10 segundos antes do início do andar; posição em pé parado); (ii) fase inicial (período entre o 5º e 15º segundo após o início do andar); (iii) fase final (período entre o 15º e 25º segundo após o início do andar) (HAWKINS et al., 2018). A média do sinal normalizado de cada período analisado (considerando a média de todas as tentativas realizadas) foi calculada. A diferença de concentração de HbO₂ entre os períodos (fases do andar - *baseline*) foi calculada para avaliar a mudança relativa da atividade cortical entre o andar e o *baseline*.

4.2.6 Análise estatística

O programa SPSS para Windows 22.0 (SPSS, Inc.) foi utilizado para o tratamento estatístico. Os dados de caracterização da amostra (variáveis antropométricas, clínicas e cognitivas) dos grupos experimental e controle foram analisados por meio do teste t de Student e do teste U de Mann-Whitney. ANOVAs *two way*, com fatores grupo (grupo experimental x grupo controle) e momento (Pré X Pós exercício), com medidas repetidas para o fator momento, foram empregadas para análise das variáveis dependentes do andar, da EEG e da fNIRS. Tais ANOVAS foram empregadas separadamente por condição (usual e adaptativo). Testes *post hoc* de Tukey foram utilizados para localizar as diferenças quando o efeito de interação foi indicado na análise.

4.3 RESULTADOS

4.3.1 Caracterização da amostra e variáveis de controle do exercício

Os dados demográficos, cognitivos e neuropsiquiátricos dos participantes estão apresentados na Tabela 1. A análise estatística não apontou diferença entre os grupos.

Tabela 1. Médias, desvios-padrão e estatísticas dos dados demográficos, cognitivos e neuropsiquiátricos dos participantes.

Caracterização	Grupo Experimental	Grupo Controle	Valor de P
Sexo (Masculino/Feminino)	12/5	10/7	0,721
Idade (anos)	69,0±6,4	71,1±5,9	0,326
Altura (cm)	166,9±11,4	164,8±10,2	0,585
Peso corporal (kg)	73,4±10,1	71,6±10,2	0,615
FC de repouso (bpm)	65±10	69±10	0,278
Clínica			
MDS-UPDRS III (0-132)	35,9±10,8	36,1±14,8	0,892
LED (mg/dia)	628,3±363,9	523,4±352,9	0,400
Tempo de doença (anos)	4,6±2,6	4,4±3,0	0,883
Cognição global			
MEEM (0-30)	25,7±2,6	25,9±2,2	0,786
Funções executivas			
TMT - parte B-A (s)	128,8±96,3	107,5±82,2	0,494
Sintomas Neuropsiquiátricos			
HAD ansiedade (0-21)	5,9±2,6	5,9±3,4	0,708
HAD depressão (0-21)	6,1±4,5	7,5±3,4	0,259

FC: Frequência cardíaca; MDS-UPDRS: *Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; LED: dose equivalente de levodopa diária; MEEM: Mini Exame do Estado Mental; TMT: *Trail Making Test*; HAD: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

As variáveis de controle do exercício demonstraram que os idosos do grupo Experimental, durante a sessão de exercício físico, apresentaram maior frequência cardíaca, pontuação na escala de OMNI (percepção de esforço), rotações por minuto (rpm) e potência (Watts) durante a pedalada e distância percorrida comparado ao grupo controle (Tabela 2). Vale ressaltar que 14 idosos do grupo Experimental atingiram entre 8 a 10 pontos (difícil – muito difícil) na escala de percepção de esforço durante o protocolo de exercício.

Tabela 2. Médias, desvios-padrão e estatísticas dos dados de controle da sessão de exercício.

	Grupo Experimental	Grupo Controle	Valor p
Δ FC (bpm)	21 $\pm$ 7	5 $\pm$ 4	<0,001
Δ FCmax (%)	32 $\pm$ 14	6 $\pm$ 5	<0,001
Percepção de esforço (0-10)	7 $\pm$ 1	2 $\pm$ 2	<0,001
Cadência (rpm)	53,1 $\pm$ 12,3	19,5 $\pm$ 10,8	<0,001
Potência (Watts)	50,0 $\pm$ 19,5	10,0 $\pm$ 6,7	<0,001
Distância percorrida (km)	11,5 $\pm$ 2,7	4,4 $\pm$ 2,6	<0,001

Δ (delta) = exercício – repouso; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; rpm: rotações por minuto.

4.3.2 Atividade hemodinâmica do cérebro – fNIRS

Dados da fNIRS de um participante do grupo Experimental foram excluídos devido a presença de ruídos não corrigidos pelo processamento de sinal. Não houve interação entre grupo e momento, efeito principal de grupo e efeito principal de momento no andar usual e adaptativo (Tabela 3).

Tabela 3. Médias e erros-padrão da concentração de HbO₂ nas fases inicial (FI) e final (FF) do Grupo Experimental e do Grupo Controle, nas condições andar usual e adaptativo, nos momentos Pré e Pós exercício.

		Grupo Experimental		Grupo Controle		Efeito Principal de Grupo	Efeito Principal de Momento
		Pré-treino	Pós-treino	Pré-treino	Pós-treino		
Andar Usual							
ΔHbO₂ (mmol/L)	FI	0,13 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,05	0,07 $\pm$ 0,04	0,614	0,850
	FF	0,1 $\pm$ 0,04	0,11 $\pm$ 0,04	0,11 $\pm$ 0,05	0,12 $\pm$ 0,05	0,494	0,973
Andar Adaptativo							
ΔHbO₂ (mmol/L)	FI	0,18 $\pm$ 0,05	0,14 $\pm$ 0,04	0,1 $\pm$ 0,05	0,07 $\pm$ 0,05	0,555	0,746
	FF	0,11 $\pm$ 0,05	0,13 $\pm$ 0,05	0,1 $\pm$ 0,06	0,12 $\pm$ 0,05	0,750	0,729

4.3.3 Atividade elétrica cerebral – EEG

Dados da EEG de um participante do grupo Experimental e de três participantes do grupo Controle foram excluídos devido a presença de ruídos não corrigidos pelo processamento de sinal.

Andar usual – A ANOVA revelou tendência de interação entre grupo e momento na banda Alfa do canal FCz ($F_{1,29}=3,599$; $p=0,068$; $\eta^2=0,110$; Figura 4A). O teste post hoc indicou que, no momento pós exercício, o grupo Experimental apresentou maior poder absoluto da banda Alfa em relação ao grupo Controle ($p=0,041$). No canal CPz foi observado efeito principal de momento ($F_{1,29}=4,493$; $p=0,043$; $\eta^2=0,134$; Figura 4C), sendo que, os idosos com DP apresentaram maior poder absoluto da banda Alfa no momento pós exercício comparado ao momento pré exercício.

Efeito principal de momento também foi encontrado na banda Gama do FCz ($F_{1,29}=6,529$; $p=0,016$; $\eta^2=0,184$; Figura 4A) e do Oz ($F_{1,29}=3,593$; $p=0,068$ - tendência; $\eta^2=0,110$; Figura 4D). Os idosos com DP diminuíram o poder absoluto da banda Gama no momento pós exercício comparado ao momento pré. Não foi apontado interação ou efeito principal de momento para a banda Gama. Além disso, não houve interação, efeito principal de grupo e momento para a banda Beta.

Andar Adaptativo – A ANOVA revelou interação entre grupo e momento na banda Alfa do canal FCz ($F_{1,29}=5,862$; $p=0,022$; $\eta^2=0,168$; Figura 5A) e Cz ($F_{1,29}=4,084$; $p=0,053$; $\eta^2=0,123$; Figura 5B). O teste post hoc indicou que o grupo Experimental aumentou a banda Alfa no Cz no momento pós exercício comparado ao momento pré exercício ($p=0,048$). Ainda, no momento pós exercício, o grupo Experimental apresentou maior poder absoluto da banda Alfa no FCz em relação ao grupo Controle ($p=0,028$). A ANOVA também revelou tendência de efeito principal de momento para a banda Alfa no CPz ($F_{1,29}=3,368$; $p=0,077$; $\eta^2=0,104$; Figura 5C), sendo que, no momento pós exercício, os idosos aumentaram o poder absoluto da banda Alfa comparado ao momento pré exercício.

A ANOVA indicou interação entre grupo e momento na banda Gama do canal FCz ($F_{1,28}=4,680$; $p=0,039$; $\eta^2=0,139$; Figura 5A). O teste post hoc apontou que, no momento pré exercício, o grupo Controle apresentou maior poder absoluto em relação ao grupo Experimental ($p=0,046$) e, também, demonstrou que o grupo Controle diminuiu o poder absoluto banda Gama no momento pós exercício comparado ao momento pré exercício ($p=0,004$). No canal Oz foi observado efeito principal de momento ($F_{1,29}=5,524$; $p=0,026$; $\eta^2=0,160$; Figura 5D), sendo que, os idosos com DP apresentaram menor poder absoluto da banda Gama no momento pós exercício comparado ao momento pré exercício. Não foi apontado interação, efeito principal de grupo e momento para a banda Beta.

Figura 4. Médias e erros-padrão do poder absoluto das bandas do EEG dos canais (A) FCz, (B) Cz, (C) CPz e (D) Oz durante o andar usual, nos momentos pré (barra preta) e pós exercício (barra cinza). * indica interação entre grupo e momento e # efeito principal de momento.

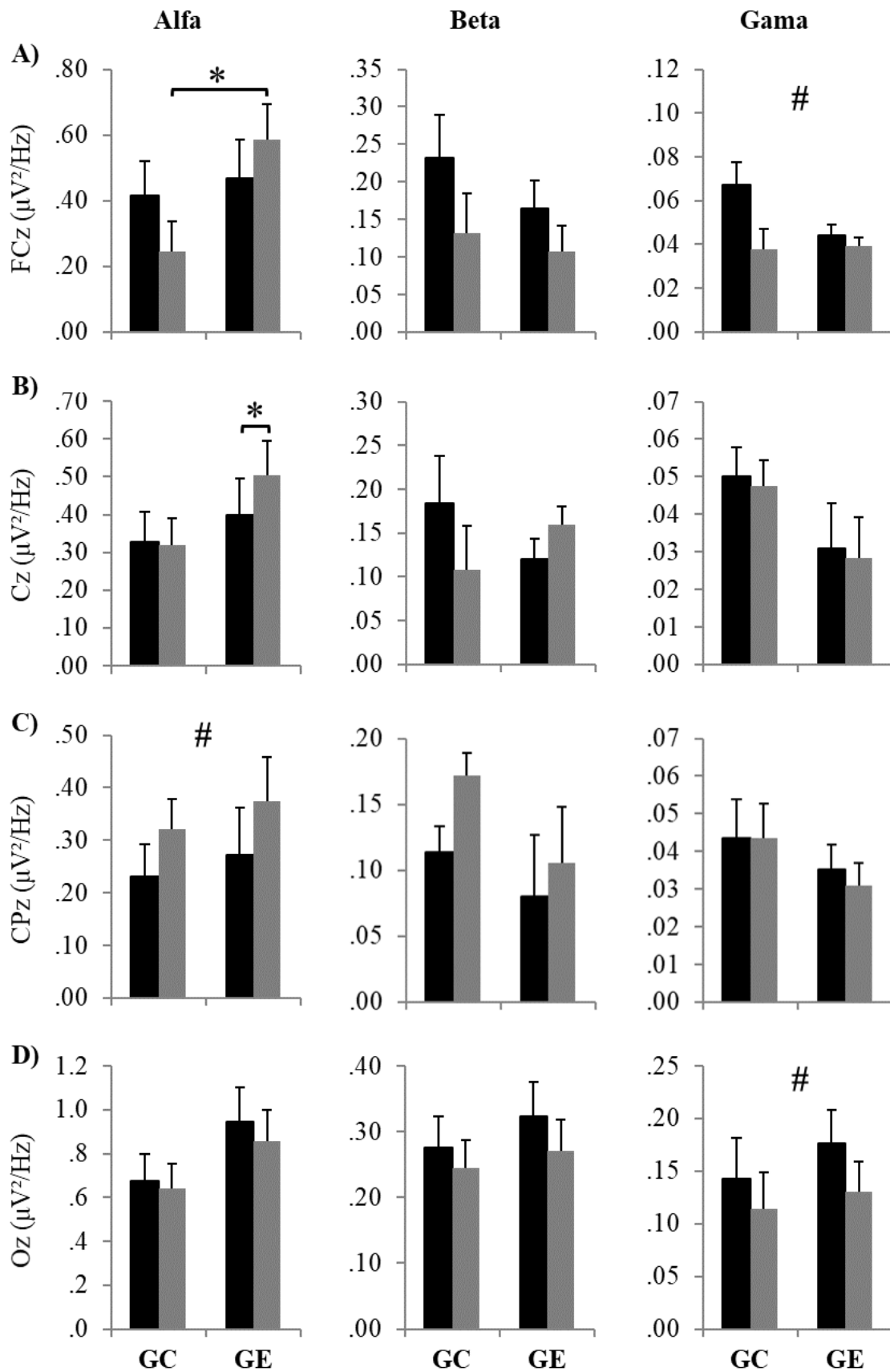
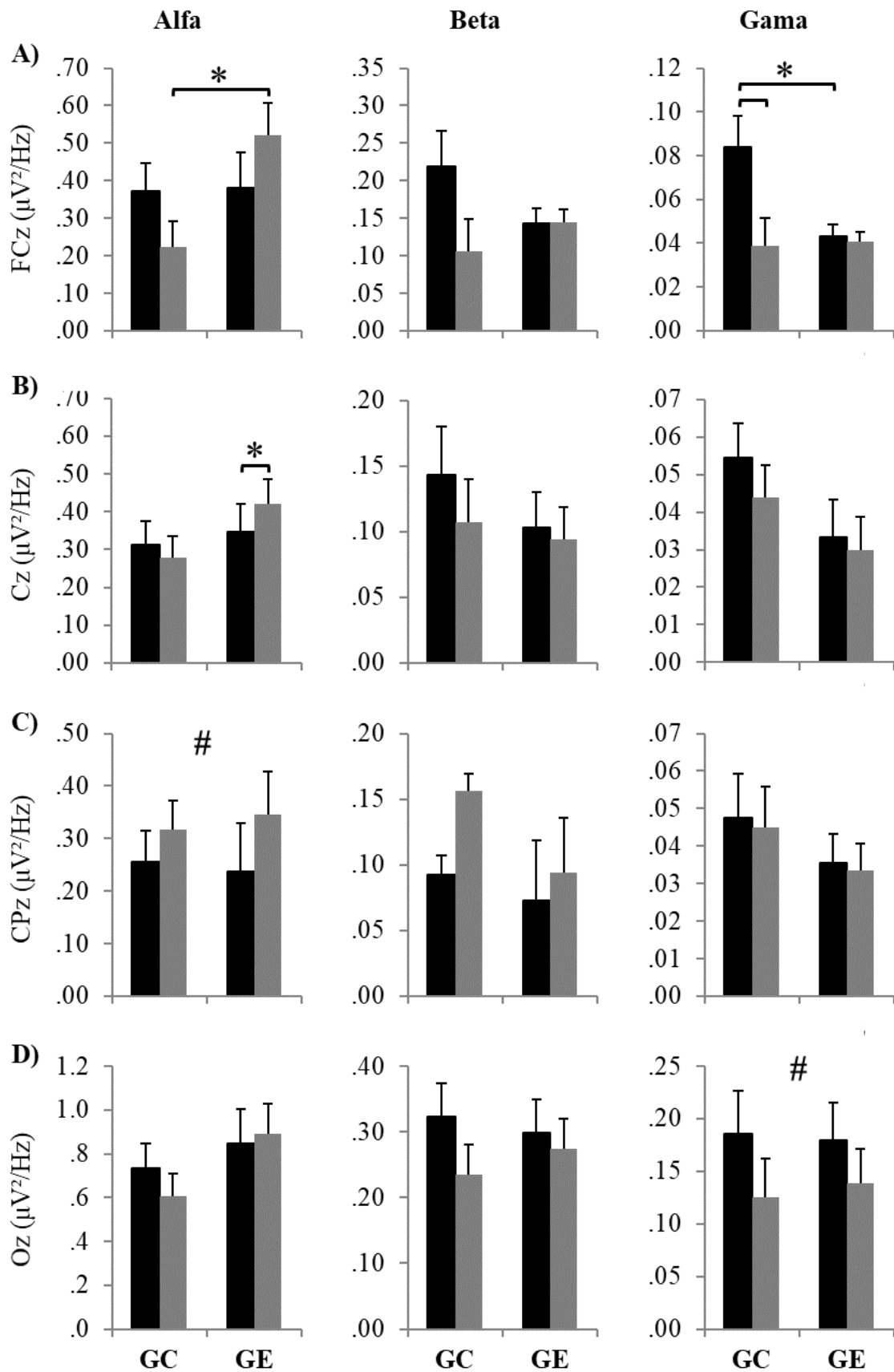


Figura 5. Médias e erros-padrão do poder absoluto das bandas do EEG dos canais (A) FCz, (B) Cz, (C) CPz e (D) Oz durante o andar adaptativo, nos momentos pré (barra preta) e pós exercício (barra cinza). * indica interação entre grupo e momento e # efeito principal de momento.



4.3.4 Desempenho do andar

A Tabela 3 apresenta as variáveis espaço-temporais do andar durante o andar usual e adaptativo. Efeito principal de momento foi indicado pela ANOVA no andar usual, mostrando que os idosos aumentaram o comprimento do passo no momento pós em relação ao momento pré exercício ($F_{1,32}=6,657$; $p=0,015$; $\eta^2=0,172$). Não foi apontado efeito principal de grupo ou interação para o andar usual. Além disso, não houve interação, efeito principal de grupo e momento para o andar adaptativo.

Tabela 3. Médias e desvios-padrão dos parâmetros do andar usual (AU) e adaptativo (AA) de cada grupo nos períodos pré e pós exercício.

Variáveis	Condição	Grupo Controle		Grupo Experimental	
		Pré	Pós	Pré	Pós
Média					
Comprimento do passo (cm)	AU	59,9±10,7	61,3±10,2	61,3±8,2	62,3±7,2
	AA	55,8±12,7	57,4±9,8	59,3±9,8	60,5±7,5
Duração do passo (ms)	AU	525,4±36,5	529,9±34,5	546,1±39,3	546,3±40,3
	AA	526,2±35,1	539,7±44,5	545,1±45,4	546±47,2
Velocidade do passo (cm/s)	AU	114,5±22,1	116,2±21,5	113,1±18,7	114,5±15,4
	AA	106,9±27	107,6±23	109,6±21,2	111,6±17,5
Variabilidade					
Comprimento do passo (%)	AU	5,8±3,8	5,2±2,2	5,2±2,6	5,2±2,5
	AA	13±10	10,8±4,2	11,3±6	10±3
Duração do passo (%)	AU	5,5±3,6	4,8±2,4	4,9±2,8	5,8±3,9
	AA	7,8±4,2	8,2±4,7	7,8±3,3	9±6,2
Velocidade do passo (%)	AU	8,9±7,8	6,8±2,8	6,7±3,1	7,6±4
	AA	12±10,3	10,1±5	10,4±6,6	8,5±3,1

4.4 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi analisar o efeito de uma sessão de exercício aeróbico na atividade cortical durante o andar de idosos com DP. Inesperadamente, uma sessão de exercício físico não aumentou a atividade do córtex pré-frontal e, também, não alterou os parâmetros do andar. Nos dados da EEG, contrário à hipótese, o exercício físico agudo aumentou o poder da banda Alfa nos canais FCz, Cz e CPz.

Estudos prévios mostram que a atividade do córtex pré-frontal aumenta após uma sessão de exercício aeróbico. Yanagisawa et al. (2010) reportaram que, após 10 min de exercício

moderado realizado em bicicleta ergométrica, adultos jovens aumentaram a atividade do córtex pré-frontal durante uma tarefa cognitiva (tarefa de Stroop) e melhoraram as funções executivas. Achados similares foram encontrados após 10 min de exercício aeróbico leve em adultos jovens (BYUN et al., 2014). Um estudo recente também demonstrou que 15 min de exercício aeróbico moderado melhora o desempenho no teste de Stroop e aumenta a atividade do córtex pré-frontal em idosos saudáveis (JI et al., 2019). Porém, alguns estudos indicaram que o aumento da atividade cortical parece ser responsiva à intensidade do exercício. Moriarty e colaboradores (2019) demonstraram que a atividade do córtex pré-frontal de adultos jovens durante uma bateria de testes cognitivos, foi maior após a realização de 30 min de exercício moderado em bicicleta ergométrica quando comparado ao grupo controle (sem exercício) e ao exercício de alta intensidade. Ainda, Endo et al. (2013) observaram resultados semelhantes, sendo que a atividade do córtex pré-frontal durante o teste de Stroop foi aumentada após o exercício de intensidade moderada, mas não após exercício de leve e alta intensidade. Entretanto, os achados do presente estudo não corroboram com os estudos prévios. Alguns fatores que podem explicar estas diferenças são:

(i) Jovens e idosos saudáveis podem apresentar maior capacidade (margem) de aumento da atividade neural comparado aos idosos com DP. Isto é consistente com o conceito de reserva neural (STERN, 2002). A reserva neural está relacionada com as diferenças individuais na eficiência e capacidade de processamento cognitivo (STERN, 2002; STERN et al., 2005). Na ausência de patologia, indivíduos com maior reserva neural são capazes de processar uma tarefa de maneira mais eficiente e apresentam maior capacidade de ativação neural quando a tarefa exige, porém, na presença de patologias, como a DP, isso é diminuído (STERN et al., 2005; TUCKER; STERN, 2011). Nos estudos mencionados acima, os indivíduos sem problemas neurológicos aumentaram a atividade do córtex pré-frontal e melhoraram as funções cognitivas, sugerindo que o exercício físico foi capaz de aumentar a disponibilidade de recursos cognitivos para desempenhar a tarefa. Assim, especula-se que, devido aos recursos neurais limitados, os idosos com DP atingiram o “teto” da atividade cortical e por isso não foi observado aumento da atividade do córtex pré-frontal.

(ii) Natureza das tarefas. Os estudos que observaram aumento da atividade do córtex pré-frontal após uma sessão de exercício aeróbico utilizaram tarefas estritamente cognitivas, que envolve predominantemente o córtex pré-frontal. No presente estudo foi utilizada uma tarefa motora (andar com e sem ultrapassagem de obstáculos), que, além de envolver recursos cognitivos (CHEN et al., 2017; MAIDAN et al., 2016; MIRELMAN et al., 2017; ORCIOLI-SILVA et al., 2020), também está associada com a ativação da área motora suplementar, córtex

parietal e córtex visual (DREW et al., 2008; DREW; MARIGOLD, 2015; MARIGOLD; DREW, 2017; NORDIN; HAIRSTON; FERRIS, 2019). Portanto, a especificidade da tarefa poderia explicar a diferença entre os estudos, pois outras áreas podem ter sido alteradas para desempenhar o andar, o que foi confirmado pelos dados de EEG (aumento da banda Alfa nos canais FCz, Cz e CPz).

(iii) Intensidade do exercício. Exercícios moderados foram mais eficazes em aumentar a atividade do córtex pré-frontal quando comparado aos exercícios de alta intensidade (ENDO et al., 2013; MORIARTY et al., 2019). Exercícios de altas intensidades podem causar fadiga, sendo esses relacionados com o declínio das funções cognitivas (ABD-ELFATTAH; ABDELAZEIM; ELSHENNAWY, 2015; MOORE et al., 2012; MORIARTY et al., 2019). Embora o exercício no presente estudo ser considerado como intensidade moderada (65 e 70% da FCmax), o mesmo pode ter sido mais intenso (intensidade mais alta) para os idosos com DP, o que foi confirmado pelos dados de EEG (ver discussão abaixo). De fato, idosos com DP são mais suscetíveis a fadiga em relação a idosos saudáveis (SANTOS et al., 2016). Assim, pode-se especular que exercícios de menor intensidade possam ser mais benéficos para esta população. Portanto, futuros estudos devem investigar a intensidade alvo para ganhos na atividade cortical especificamente para os idosos com DP.

Interessantemente, foi observado aumento da banda Alfa nos canais FCz, Cz e CPz da EEG após o exercício físico agudo. Estes canais são referentes as áreas motoras/sensório-motoras. O aumento da banda Alfa após uma sessão de exercício aeróbio foi demonstrado em estudos anteriores (CRABBE; DISHMAN, 2004), principalmente, após exercícios aeróbios exaustivos (GUTMANN et al., 2015, 2018; MORAES et al., 2007), e tem sido associado com estado de fadiga (BOUTCHER; LANDERS, 1988; CRABBE; DISHMAN, 2004; GHARAGOZLOU et al., 2015; PETRUZZELLO et al., 1991). Esse achado em conjunto com resultados da fNIRS, pode sugerir que após o exercício aeróbio, os idosos com DP apresentaram estado de fadiga, resultando em alterações eletrocorticais.

Outra possível explicação pode ser a eficiência na utilização dos recursos neurais. O aumento da banda Alfa promovido pelo exercício também pode indicar diminuição da atividade cortical (CRABBE; DISHMAN, 2004; KUBITZ; MOTT, 1996). Como não houve mudança nos parâmetros do andar após a sessão de exercício, é possível que os idosos com DP foram capazes de executar o andar com menor recrutamento de áreas corticais, utilizando de maneira mais eficaz os recursos cerebrais (LUDYGA; HOTTENROTT; GRONWALD, 2017). Isto é consistente com o conceito de eficiência neural (ZARAHN et al., 2007), o qual indica que indivíduos com maior capacidade neural apresentam menor ativação cortical para executar a

mesma tarefa que indivíduos com menor capacidade neural. Desta forma, a redução da atividade cortical nas áreas motoras/sensório-motoras (representada pelos canais FCz, Cz e CPz) após a realização do exercício aeróbio pode ser um indicativo de que os idosos com DP melhoraram a eficiência da atividade cortical.

Nossos achados também demonstraram que os idosos com DP reduziram a banda Gama no canal Oz após a sessão de exercício físico, o que pode representar menor atividade do córtex visual. Como a redução aconteceu em ambos os grupos, sugere-se que a experiência prévia reduziu a atenção visual para a tarefa. Além disso, não foram observadas alterações na banda Beta. Estudos prévios reportaram que a banda Beta é aumentada durante o exercício (BAILEY et al., 2008; CRABBE; DISHMAN, 2004; KUBITZ; MOTT, 1996), mas retorna ao nível inicial (pré exercício) após o término do exercício, o que não ocorre com a banda Alfa, a qual é alterada durante e após o exercício (BAILEY et al., 2008). Assim, pode-se especular que, em idosos com DP, a banda Beta é alterada durante o exercício, mas retorna ao nível inicial após o exercício. Porém, futuros estudos devem investigar a atividade eletrocortical durante o exercício para verificar esta hipótese.

Benefícios nos parâmetros do andar podem ser específicos ao tipo de treinamento. Embora uma sessão de exercício em bicicleta ergométrica tem se mostrado eficaz em melhorar os sinais motores da DP (como tremor e bradicinesia) (ALBERTS et al., 2011, 2016; RIDGEL et al., 2011a, 2012, 2015) e as funções executivas (RIDGEL et al., 2011b), o efeito no andar é nulo. Diferente da bicicleta ergométrica, onde o indivíduo executa o exercício sentado, na esteira, o indivíduo executa o ato motor do andar, portanto, mais específico à tarefa. De fato, exercícios em esteira têm sido efetivo em melhorar nos parâmetros do andar de forma aguda e crônica (HERMAN; GILADI; HAUSDORFF, 2009; NI et al., 2018). Estudos prévios têm relatado que, após 20-30 min de exercício físico moderado em esteira, os idosos com DP aumentaram o comprimento do passo e velocidade do andar (BELLO; SANCHEZ; FERNANDEZ-DEL-OLMO, 2008; BRYANT et al., 2016; FERNANDEZ-LAGO et al., 2019; POHL et al., 2003). Estes achados sugerem que uma sessão de exercício específico para o andar é capaz de compensar os déficits no andar de idosos com DP. Porém, exercícios utilizando bicicleta ergométrica têm se mostrado efetivo em melhorar o andar em idosos com DP após algumas sessões. Estudos prévios demonstraram que exercícios de intensidade moderada em bicicleta, realizado 30 min por dia, durante 3 ou 12 semanas, melhorou o comprimento do passo e velocidade andar de idosos com DP (ARCOLIN et al., 2015; SAGE; ALMEIDA, 2009). Portanto, estes fatores (especificidade e duração) devem ser levados em consideração em estudos futuros, assim como na prescrição de exercícios para os idosos com DP.

Apesar de relevantes evidências e de fatores já levantados ao longo da discussão que devem ser considerados em futuros estudos (especificidade, duração, intensidade do exercício, natureza da tarefa e análise cortical durante a execução do exercício), o presente estudo apresenta outras limitações. No presente estudo, como os idosos com DP foram avaliados no estado ótimo do medicamento (estado ON), os benefícios do exercício podem ter sido minimizados. Estudos prévios, que utilizaram bicicleta ergométrica durante o treinamento e que encontraram resultados positivos, avaliaram os idosos sem o efeito do medicamento específico para a DP (ALBERTS et al., 2011, 2016; RIDGEL et al., 2011a, 2012). Outra possível limitação é o efeito retardado do exercício (RIDGEL et al., 2012). Ridgel e colaboradores (2012) sugeriram que muitos idosos se sentem melhor no dia depois da sessão de exercício, ou seja, os efeitos do exercício podem não ter sido detectado imediatamente após o exercício. Desta forma, futuros estudos devem monitorar o desempenho do andar horas depois e nos dias seguintes ao exercício a fim de determinar o curso da melhora motora.

Como conclusão, nossos resultados indicam que uma sessão de exercício aeróbio de intensidade moderada em bicicleta altera a atividade eletrocortical durante o andar em idosos com DP, mas não altera a atividade do córtex pré-frontal e os parâmetros do andar. Especificamente, a banda Alfa nos canais FCz, Cz e CPz, referentes às áreas motoras/sensório-motoras, é aumentada após o exercício, o que pode indicar estado de fadiga e menor atividade cortical durante o andar.

4.5 AGRADECIMENTOS

Este estudo teve financiamento da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; Código 001), FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; processo # 2017/19845-1, #2016/21499-1) e CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (processo #429549/2018-0).

4.6 REFERÊNCIAS

- ABD-ELFATTAH, H. M.; ABDELAZEIM, F. H.; ELSHENNAWY, S. Physical and cognitive consequences of fatigue: A review. **Journal of advanced research**, v. 6, n. 3, p. 351–358, maio 2015.
- ALBERTS, J. L. et al. It is not about the bike, it is about the pedaling: Forced exercise and Parkinson's disease. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 39, n. 4, p. 177-186, 2011.
- ALBERTS, J. L. et al. Cortical and motor responses to acute forced exercise in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 24, p. 56–62, 2016.
- ARCOLIN, I. et al. Intensive cycle ergometer training improves gait speed and endurance in

patients with Parkinson's disease: A comparison with treadmill training. **Restorative neurology and neuroscience**, v. 34, n. 1, p. 125–138, 2015.

BAILEY, S. P. et al. Changes in EEG during graded exercise on a recumbent cycle ergometer. **Journal of sports science & medicine**, v. 7, n. 4, p. 505–511, 2008.

BASSO, J. C.; SUZUKI, W. A. The Effects of Acute Exercise on Mood, Cognition, Neurophysiology, and Neurochemical Pathways: A Review. **Brain plasticity (Amsterdam, Netherlands)**, v. 2, n. 2, p. 127–152, mar. 2017.

BELL, P. T. et al. Dopaminergic basis for impairments in functional connectivity across subdivisions of the striatum in Parkinson's disease. **Human Brain Mapping**, v. 36, n. 4, p. 1278–1291, 2015.

BELLO, O.; SANCHEZ, J. A.; FERNANDEZ-DEL-OLMO, M. Treadmill walking in Parkinson's disease patients: adaptation and generalization effect. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 9, p. 1243–1249, jul. 2008.

BHERER, L.; ERICKSON, K. I.; LIU-AMBROSE, T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. **Journal of Aging Research**, 2013:657508, 2013.

BOUTCHER, S. H.; LANDERS, D. M. The effects of vigorous exercise on anxiety, heart rate, and alpha activity of runners and nonrunners. **Psychophysiology**, v. 25, n. 6, p. 696–702, nov. 1988.

BRAWNER, C. A. et al. Predicting maximum heart rate among patients with coronary heart disease receiving beta-adrenergic blockade therapy. **American heart journal**, v. 148, n. 5, p. 910–914, 2004.

BRIGADOI, S. et al. Motion artifacts in functional near-infrared spectroscopy: A comparison of motion correction techniques applied to real cognitive data. **NeuroImage**, v. 85, p. 181–191, 2014.

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. 777–81, set. 2003.

BRYANT, M. S. et al. Acute and Long-Term Effects of Multidirectional Treadmill Training on Gait and Balance in Parkinson Disease. **PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation**, v. 8, n. 12, p. 1151–1158, dez. 2016.

BYUN, K. et al. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. **NeuroImage**, v. 98, p. 336–345, set. 2014.

CHAUMON, M.; BISHOP, D. V. M.; BUSCH, N. A. A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 250, p. 47–63, 2015.

CHEN, M. et al. Neural correlates of obstacle negotiation in older adults: An fNIRS study. **Gait and Posture**, v. 58, p. 130–135, 2017.

CHRISTENSEN, L. O. D. et al. Cerebral activation during bicycle movements in man. **Experimental Brain Research**, v. 135, n. 1, p. 66–72, 2000.

- COOPER, R. J. et al. A systematic comparison of motion artifact correction techniques for functional near-infrared spectroscopy. **Frontiers in Neuroscience**, n. OCT, 2012.
- CRABBE, J. B.; DISHMAN, R. K. Brain electrocortical activity during and after exercise: a quantitative synthesis. **Psychophysiology**, v. 41, n. 4, p. 563–574, jul. 2004.
- CURTZE, C. et al. Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 10, p. 1361–1370, 2015.
- DEL DIN, S.; GODFREY, A.; ROCHESTER, L. Validation of an Accelerometer to Quantify a Comprehensive Battery of Gait Characteristics in Healthy Older Adults and Parkinson's Disease: Toward Clinical and at Home Use. **IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics**, v. 20, n. 3, p. 838–847, 1 maio 2016.
- DELORME, A.; MAKEIG, S. EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 134, n. 1, p. 9–21, 2004.
- DREW, T. et al. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. **Brain Research Reviews**, v. 57, n. 1, p. 199–211, 2008.
- DREW, T.; MARIGOLD, D. S. Taking the next step: Cortical contributions to the control of locomotion. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 33, p.25–33, 2015.
- EL-SAYES, J. et al. Exercise-Induced Neuroplasticity: A Mechanistic Model and Prospects for Promoting Plasticity. **Neuroscientist**, v. 25, n. 1, p. 65–85, 2019.
- ENDO, K. et al. Dynamic exercise improves cognitive function in association with increased prefrontal oxygenation. **The journal of physiological sciences : JPS**, v. 63, n. 4, p. 287–298, jul. 2013.
- FERNANDEZ-LAGO, H. et al. Acute kinematic and neurophysiological effects of treadmill and overground walking in Parkinson's disease. **NeuroRehabilitation**, v. 44, n. 3, p. 433–443, 2019.
- FITZHUGH, K. B.; FITZHUGH, L. C.; REITAN, R. M. Relation of acuteness of organic brain dysfunction to Trail Making Test performances. **Perceptual and motor skills**, v. 15, p. 399–403, 1962.
- FOLEY, T. E.; FLESHNER, M. Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue. **Neuromolecular medicine**, v. 10, n. 2, p. 67–80, 2008.
- FRISTON, K. J. et al. To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. **NeuroImage**, v. 12, n. 2, p. 196–208, 2000.
- GHARAGOZLOU, F. et al. Detecting Driver Mental Fatigue Based on EEG Alpha Power Changes during Simulated Driving. **Iranian journal of public health**, v. 44, n. 12, p. 1693–1700, dez. 2015.
- 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, 15 maio 2017.
- GOETZ, C. G. et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing

results. **Movement Disorders**, v. 23, n. 15, p. 2129–2170, 2008.

GUTMANN, B. et al. Effects of physical exercise on individual resting state EEG alpha peak frequency. **Neural plasticity**, v. 2015, p. 717312, 2015.

GUTMANN, B. et al. Exercise-induced changes in EEG alpha power depend on frequency band definition mode. **Neuroscience letters**, v. 662, p. 271–275, jan. 2018.

HAMACHER, D. et al. Brain activity during walking: A systematic review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 57, p. 310-327, 2015.

HARADA, T. et al. Gait capacity affects cortical activation patterns related to speed control in the elderly. **Experimental Brain Research**, v. 193, n. 3, p. 445–454, mar. 2009.

HAUSDORFF, J. M. Gait variability: Methods, modeling and meaning. **Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation**, v. 20, 2005.

HAWKINS, K. A. et al. Prefrontal over-activation during walking in people with mobility deficits: Interpretation and functional implications. **Human Movement Science**, v. 59, p. 46–55, 1 jun. 2018.

HERMAN, T.; GILADI, N.; HAUSDORFF, J. M. Treadmill training for the treatment of gait disturbances in people with Parkinson's disease: a mini-review. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 116, n. 3, p. 307–318, mar. 2009.

JANG, K. E. et al. Wavelet minimum description length detrending for near-infrared spectroscopy. **Journal of Biomedical Optics**, v. 14, n. 3, p. 034004, 2009.

Ji, Z. et al. Influence of acute combined physical and cognitive exercise on cognitive function: an NIRS study. **PeerJ**, v. 7, p. e7418, 2019.

KOENRAADT, K. L. M. et al. Cortical control of normal gait and precision stepping: an fNIRS study. **NeuroImage**, v. 85 Pt 1, p. 415–422, jan. 2014.

KUBITZ, K. A.; MOTT, A. A. EEG power spectral densities during and after cycle ergometer exercise. **Research quarterly for exercise and sport**, v. 67, n. 1, p. 91–96, mar. 1996.

LAMOTTE, G. et al. Effects of endurance exercise training on the motor and non-motor features of Parkinson's disease: A review. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 5, n. 1, p. 21-41, 2015.

LUDYGA, S.; HOTTENROTT, K.; GRONWALD, T. Four weeks of high cadence training alter brain cortical activity in cyclists. **Journal of sports sciences**, v. 35, n. 14, p. 1377–1382, jul. 2017.

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**, v. 30, n. 10, p. 963–971, 2016.

MARIGOLD, D. S.; DREW, T. Posterior parietal cortex estimates the relationship between object and body location during locomotion. **eLife**, v. 6, 20 out. 2017.

MENDONCA, M. E. et al. Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: A randomized placebo-controlled clinical trial. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 10, n. MAR2016, 2016.

- MIRELMAN, A. et al. Effects of aging on prefrontal brain activation during challenging walking conditions. **Brain and Cognition**, v. 115, p. 41–46, 2017.
- MIYAI, I. et al. Cortical mapping of gait in humans: A near-infrared spectroscopic topography study. **NeuroImage**, v. 14, n. 5, p. 1186–1192, 2001.
- MONDOLO, F. et al. The validity of the hospital anxiety and depression scale and the geriatric depression scale in Parkinson's disease. **Behavioural Neurology**, v. 17, n. 2, p. 109–115, 2006.
- MOORE, R. D. et al. The influence of exercise-induced fatigue on cognitive function. **Journal of sports sciences**, v. 30, n. 9, p. 841–850, maio 2012.
- MORAES, H. et al. Beta and alpha electroencephalographic activity changes after acute exercise. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 65, n. 3A, p. 637–641, set. 2007.
- MORIARTY, T. et al. Exercise Intensity Influences Prefrontal Cortex Oxygenation during Cognitive Testing. **Behavioral sciences (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 8, jul. 2019.
- NELSON, H. E. A Modified Card Sorting Test Sensitive to Frontal Lobe Defects. **Cortex**, v. 12, n. 4, p. 313–324, 1976.
- NI, M. et al. Exercise Guidelines for Gait Function in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 32, n. 10, p. 872–886, out. 2018.
- NONNEKES, J. et al. Unmasking levodopa resistance in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 31, n. 11, p. 1602–1609, 2016.
- NORDIN, A. D.; HAIRSTON, W. D.; FERRIS, D. P. Human electrocortical dynamics while stepping over obstacles. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.
- OLIVEIRA, A. S. et al. A channel rejection method for attenuating motion-related artifacts in EEG recordings during walking. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, n. APR, 2017.
- OLIVEIRA, A. S.; ARGUISSAIN, F. G.; ANDERSEN, O. K. Cognitive Processing for Step Precision Increases Beta and Gamma Band Modulation During Overground Walking. **Brain Topography**, v. 31, n. 4, p. 661–671, 2018.
- ORCIOLI-SILVA, D. et al. Effect of dopaminergic medication on brain activity during obstacle avoidance in Parkinson's disease. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. Submitted, 2020.
- PETERSON, D. S.; HORAK, F. B. **Neural control of walking in people with parkinsonism** *Physiology*, 2016.
- PETRUZZELLO, S. J. et al. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 11, n. 3, p. 143–182, mar. 1991.
- PETZINGER, G. M. et al. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 12, n. 7, p. 716–726, 2013.
- PLÖCHL, M.; OSSANDÓN, J. P.; KÖNIG, P. Combining EEG and eye tracking: Identification, characterization, and correction of eye movement artifacts in electroencephalographic data. **Frontiers in Human Neuroscience**, n. OCTOBER 2012, 2012.

- POHL, M. et al. Immediate effects of speed-dependent treadmill training on gait parameters in early Parkinson's disease. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 84, n. 12, p. 1760–1766, dez. 2003.
- RIDGEL, A. L. et al. Acute effects of passive leg cycling on upper extremity tremor and bradykinesia in Parkinson's disease. **The Physician and sportsmedicine**, v. 39, n. 3, p. 83–93, 2011a.
- RIDGEL, A. L. et al. Changes in executive function after acute bouts of passive cycling in Parkinson's disease. **Journal of aging and physical activity**, v. 19, n. 2, p. 87–98, abr. 2011b.
- RIDGEL, A. L. et al. Active-assisted cycling improves tremor and bradykinesia in Parkinson's disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 93, n. 11, p. 2049–2054, 2012.
- RIDGEL, A. L. et al. Dynamic high-cadence cycling improves motor symptoms in Parkinson's disease. **Frontiers in Neurology**, v. 6, n. SEP, 2015.
- RIES, A. J. et al. A Comparison of Electroencephalography Signals Acquired from Conventional and Mobile Systems. **Journal of Neuroscience and Neuroengineering**, v. 3, n. 1, p. 10–20, 2014.
- ROBERTSON, R. J. et al. Validation of the Adult OMNI Scale of Perceived Exertion for Cycle Ergometer Exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 36, n. 1, p. 102–108, 2004.
- SAGE, M. D.; ALMEIDA, Q. J. Symptom and gait changes after sensory attention focused exercise vs aerobic training in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 24, n. 8, p. 1132–1138, jun. 2009.
- SANTOS, P. C. R. et al. Effects of leg muscle fatigue on gait in patients with Parkinson's disease and controls with high and low levels of daily physical activity. **Gait and Posture**, v. 47, p. 86–91, 2016.
- SHU, H. F. et al. Aerobic exercise for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, p. e100503, 2014.
- SINGH, A. M.; STAINES, W. R. The effects of acute aerobic exercise on the primary motor cortex. **Journal of motor behavior**, v. 47, n. 4, p. 328–339, 2015.
- SMULDERS, K. et al. Pharmacological treatment in Parkinson's disease: Effects on gait. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 31, p. 3-13, 2016.
- STERN, Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. **Journal of the International Neuropsychological Society : JINS**, v. 8, n. 3, p. 448–460, mar. 2002.
- STERN, Y. et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, v. 15, n. 4, p. 394–402, abr. 2005.
- STUART, S. et al. Cortical activity during walking and balance tasks in older adults and in people with Parkinson's disease: A structured review. **Maturitas**, v. 113, p. 53-72, 2018.
- SUZUKI, M. et al. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: An optical imaging study. **NeuroImage**, v. 23, n. 3, p. 1020–

1026, 2004.

TAKAKUSAKI, K.; TOMITA, N.; YANO, M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. **Journal of Neurology**, v. 255, p. 19-29, 2008.

TANAKA, H.; MONAHAN, K. D.; SEALS, D. R. Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n. 1, p. 153–156, 2001.

TOMLINSON, C. L. et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 25, n. 15, p. 2649–2653, nov. 2010.

TUCKER, A. M.; STERN, Y. Cognitive reserve in aging. **Current Alzheimer research**, v. 8, n. 4, p. 354–360, jun. 2011.

VITORIO, R. et al. fNIRS response during walking — Artefact or cortical activity? A systematic review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v.83, p.160-172, 2017.

VITORIO, R. et al. Reduced Gait Variability and Enhanced Brain Activity in Older Adults With Auditory Cues: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 32, n. 11, p. 976–987, nov. 2018.

YANAGISAWA, H. et al. Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. **NeuroImage**, v. 50, n. 4, p. 1702–1710, maio 2010.

YE, J. C. et al. NIRS-SPM: Statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. **NeuroImage**, v. 44, n. 2, p. 428–447, 2009.

ZARAHN, E. et al. Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. **Neurobiology of aging**, v. 28, n. 5, p. 784–798, maio 2007.

5 CAPÍTULO 5

Considerações Finais

A presente tese investigou os correlatos neurais durante o andar de idosos com doença de Parkinson (DP) e fatores que poderiam influenciar a atividade cortical destes idosos. Três perguntas sobre a atividade cortical durante o andar guiaram esta tese: (i) a terapia medicamentosa influencia a atividade cortical? (ii) a atividade cortical é diferente entre os subtipos da DP? (iii) o exercício físico aeróbio agudo melhora a atividade do córtex cerebral? A partir dos resultados da presente tese, pode-se concluir que:

- A medicação, o subtipo da DP e o exercício físico influenciam a atividade cortical durante o andar de idosos com DP;
- O medicamento dopaminérgico facilita o recrutamento de áreas cognitivas adicionais (aumento da atividade do córtex pré-frontal) durante tarefas mais desafiadoras, como ultrapassar obstáculos;
- A ingestão de medicamento aumenta a atividade de áreas sensório-motoras durante o andar (representado pelo aumento do poder da banda Beta e Gama no canal CPz).
- Idosos com DP com predominante comprometimento no andar, classificados como subtipo Instabilidade postural e dificuldades no andar (IPDA), necessitam de maior recrutamento do córtex pré-frontal para andar;
- Idosos com DP classificados como Temor dominante (TD) apresentam redução do poder da banda Beta nos canais Cz e CPz, e aumento da banda Gama no canal Cz durante a ultrapassagem de obstáculos, o que pode indicar mudanças na atividade dos córtices motor e sensório-motor a fim de manter o equilíbrio para a tarefa;
- Uma sessão de exercício aeróbio em bicicleta ergométrica com intensidade entre 65-70% da Frequência Cardíaca máxima (FCmax), não altera a atividade do córtex pré-frontal e o desempenho do andar.
- Parâmetros eletrocorticais são alterados pelo exercício (aumento da banda alfa nos canais FCz, Cz e CPz), indicando estado de fadiga.

A combinação de medidas de EEG e fNIRS é viável e oferece a possibilidade de examinar a atividade do córtex cerebral de forma mais abrangente durante a locomoção em situação real. O número de estudos que têm investigado a atividade cortical durante o andar de idosos com DP vem crescendo ano-a-ano. Porém, poucos estudos analisaram os subtipos da DP e os efeitos do tratamento medicamentoso na atividade cortical durante a locomoção desses

pacientes. Estas análises são importantes devido à característica heterogênea dos sinais e sintoma da DP. Neste contexto, a presente tese avançou o conhecimento na área por analisar diferentes aspectos do controle locomotor na DP. Os estudos realizados possibilitam uma maior generalização e entendimento dos mecanismos corticais durante o andar de idosos com DP, uma vez que os modelos experimentais realizados ponderaram fatores como ingestão de medicamentos, subtipos da DP, andar em diferentes complexidades e efeito agudo do exercício físico. Assim, futuros estudos devem considerar estes fatores para ter um melhor entendimento dos comprometimentos da DP.

Visando compreender os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio tanto no andar, como na atividade cortical, foi proposto um protocolo de exercício físico em bicicleta ergométrica. Porém os resultados não foram os esperados. Uma possível explicação foi devido a um possível estado de fadiga demonstrada pelos pacientes, o que sugere que o protocolo de exercício utilizado pode ter sido intenso para os idosos com DP. Portanto, são necessários mais estudos comparando os efeitos de sessão aguda de exercício aeróbio de diferentes intensidades na atividade cortical e no andar de pacientes com DP, para entender se condições como fadiga são resultantes que podem influenciar os parâmetros corticais e locomotores. Além disso, evidências recentes têm sugerido que ferramentas adicionais podem ser combinadas ao exercício e que podem potencializar os efeitos positivos do exercício. Neste cenário, um exemplo promissor pode ser a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que é um método não invasivo, seguro e de baixo custo e que tem apresentado resultados positivos em diferentes populações, inclusive na DP (FREGNI et al., 2006; BROEDER et al., 2015; TAHTIS, KASKI, 2017; VITORIO et al., 2019). Estudos prévios mostraram que a combinação de exercício físico e ETCC melhorou o andar, controle postural (KASKI et al., 2014a, 2014b) e cognição (MANENTI et al., 2016; SCHABRUN, LAMONT, BRAUER, 2016; LAWRENCE et al., 2018) em idosos com DP. Contudo, nenhum estudo investigou o efeito desta combinação na atividade cortical durante o andar. Ainda, a ETCC pode diminuir a percepção de fadiga, o que poderia reduzir seus efeitos durante a realização do exercício e, consequentemente, os resultados (OKANO et al., 2015). Assim, sugere-se que estudos futuros ampliem a investigação nesta área, uma vez que isto pode implicar em estratégias de reabilitação para melhora motora e cognitiva em pacientes com DP.

REFERÊNCIAS GERAIS

- AHLSSKOG, J. E. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? **Neurology**, v. 77, n. 3, p. 288-294, 2011.
- ALBERTS, J. L. et al. It is not about the bike, it is about the pedaling: Forced exercise and Parkinson's disease. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 39, n. 4, p. 177-186, 2011.
- ALBERTS, J. L. et al. Cortical and motor responses to acute forced exercise in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 24, p. 56–62, 2016.
- ALEXANDER, G. E.; DELONG, M. R.; STRICK, P. L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. **Annual review of neuroscience**, v. 9, p. 357–381, 1986.
- ALVES, G.; PEDERSEN, K. F.; PEDERSEN, K. F. Epidemiology of Parkinson ' s disease Epidemiology of Parkinson ' s disease. **Journal of Neurology**, v. 5, n. August 2015, p. 525–535, set. 2008.
- ASCHERIO, A.; SCHWARZSCHILD, M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 12p. 1257-1272, 2016.
- BARBOSA, M. T. et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). **Movement Disorders**, v. 21, n. 6, p. 800–808, jun. 2006.
- BELL, P. T. et al. Dopaminergic basis for impairments in functional connectivity across subdivisions of the striatum in Parkinson's disease. **Human Brain Mapping**, v. 36, n. 4, p. 1278–1291, 2015.
- BOVOLENTA, T. M. et al. Average annual cost of Parkinson's disease in São Paulo, Brazil, with a focus on disease-related motor symptoms. **Clinical Interventions in Aging**, v. 12, p. 2095–2108, 14 dez. 2017.
- BRADFORD, J. C.; LUKOS, J. R.; FERRIS, D. P. Electro cortical activity distinguishes between uphill and level walking in humans. **Journal of Neurophysiology**, v. 115, n. 2, p. 958–966, 2016.
- BRIGADOI, S. et al. Motion artifacts in functional near-infrared spectroscopy: A comparison of motion correction techniques applied to real cognitive data. **NeuroImage**, v. 85, p. 181–191, 15 jan. 2014.
- BROEDER, S. et al. Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease: Neurophysiological mechanisms and behavioral effects. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 57, p. 105–117, out. 2015.
- CARPENTER, M. G. et al. Postural abnormalities to multidirectional stance perturbations in Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 75, n. 9, p. 1245–1254, set. 2004.
- CHEN, H.-M. et al. Different patterns of spontaneous brain activity between tremor-dominant and postural instability/gait difficulty subtypes of Parkinson's disease: a resting-state fMRI study. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 21, n. 10, p. 855–866, out. 2015.

- CUI, X. et al. A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. **NeuroImage**, v. 54, n. 4, p. 2808–2821, fev. 2011.
- CURTZE, C. et al. Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 10, p. 1361–1370, 2015.
- DE LAU, L. M.; BRETELER, M. M. Epidemiology of Parkinson disease. **Lancet Neurology**, v. 5, p. 525–535, jan. 2006.
- DOAN, J. B. et al. Obstacle Avoidance amongst Parkinson Disease Patients Is Challenged in a Threatening Context. **Journal of neurodegenerative diseases**, v. 2013, p. 787861, 2013.
- DREW, T. et al. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. **Brain Research Reviews**, v. 57, n. 1, p. 199–211, 2008.
- DREW, T.; MARIGOLD, D. S. Taking the next step: Cortical contributions to the control of locomotion. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 33, p.25–33, 2015.
- EHGOETZ MARTENS, K. A.; ELLARD, C. G.; ALMEIDA, Q. J. Anxiety-provoked gait changes are selectively dopa-responsive in Parkinson's disease. **European Journal of Neuroscience**, v. 42, n. 4, p. 2028–2035, 1 ago. 2015.
- EL-SAYES, J. et al. Exercise-Induced Neuroplasticity: A Mechanistic Model and Prospects for Promoting Plasticity. **Neuroscientist**, v. 25, n. 1, p. 65–85, 2019.
- FERESHTEHNEJAD, S.-M.; POSTUMA, R. B. Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression? **Current neurology and neuroscience reports**, v. 17, n. 4, p. 34, abr. 2017.
- FOREMAN, K. B. et al. Improved Dynamic Postural Task Performance without Improvements in Postural Responses: The Blessing and the Curse of Dopamine Replacement. **Parkinson's disease**, v. 2012, p. 692150, 2012.
- FREGNI, F. et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 21, n. 10, p. 1693–1702, out. 2006.
- GALVAN, A.; WICHMANN, T. **Pathophysiology of ParkinsonismClinical Neurophysiology**, jul. 2008.
- HAMACHER, D. et al. Brain activity during walking: A systematic review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 57, p. 310–327, 2015.
- HERMAN, T. et al. Gait and balance in Parkinson's disease subtypes: objective measures and classification considerations. **Journal of neurology**, v. 261, n. 12, p. 2401–2410, dez. 2014.
- HEROLD, F. et al. Functional near-infrared spectroscopy in movement science: a systematic review on cortical activity in postural and walking tasks. **Neurophotronics**, v. 4, n. 4, p. 041403, 1 ago. 2017.
- HIRTZ, D. et al. How common are the “common” neurologic disorders? **Neurology**, v. 68, n. 5, p. 326–37, 2007.
- HOU, L. et al. Exercise-induced neuroprotection of the nigrostriatal dopamine system in

Parkinson's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, 9:358, 2017.

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

JANKOVIC, J. et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. **Neurology**, v. 40, n. 10, p. 1529–1534, out. 1990.

KASKI, D. et al. Applying anodal tDCS during tango dancing in a patient with Parkinson's disease. **Neuroscience letters**, v. 568, p. 39–43, maio 2014a.

KASKI, D. et al. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. **Clinical rehabilitation**, v. 28, n. 11, p. 1115–1124, nov. 2014b.

KO, J. H.; LERNER, R. P.; EIDELBERG, D. Effects of levodopa on regional cerebral metabolism and blood flow. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 1, p. 54–63, jan. 2015.

LAWRENCE, B. J. et al. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. **Parkinson's disease**, v. 2018, p. 4318475, 2018.

MAIDAN, I. et al. Altered brain activation in complex walking conditions in patients with Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 25, p. 91–96, 2016a.

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**, v. 30, n. 10, p. 963–971, 2016b.

MANENTI, R. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 31, n. 5, p. 715–724, maio 2016.

MARIGOLD, D. S.; DREW, T. Posterior parietal cortex estimates the relationship between object and body location during locomotion. **eLife**, v. 6, 20 out. 2017.

MIDDLETON, F. A.; STRICK, P. L. Basal ganglia output and cognition: Evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. **Brain and Cognition**, v. 42, n. 2, p. 183–200, 2000.

MIDDLETON, F. A.; STRICK, P. L. Basal-ganglia 'Projections' to the Prefrontal Cortex of the Primate. **Cerebral Cortex**, v. 12, n. 9, p. 926–935, 2002.

NONNEKES, J. et al. Unmasking levodopa resistance in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 31, n. 11, p. 1602–1609, 2016.

NORDIN, A. D.; HAIRSTON, W. D.; FERRIS, D. P. Human electrocortical dynamics while stepping over obstacles. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.

OKANO, A. H. et al. Brain stimulation modulates the autonomic nervous system, rating of perceived exertion and performance during maximal exercise. **British journal of sports**

medicine, v. 49, n. 18, p. 1213–1218, set. 2015.

OLIVEIRA, A. S. et al. Proposing Metrics for Benchmarking Novel EEG Technologies Towards Real-World Measurements. **Frontiers in human neuroscience**, v. 10, p. 188, 2016a.

OLIVEIRA, A. S. et al. Induction and separation of motion artifacts in EEG data using a mobile phantom head device. **Journal of neural engineering**, v. 13, n. 3, p. 36014, jun. 2016b.

OLIVEIRA, A. S. et al. A channel rejection method for attenuating motion-related artifacts in EEG recordings during walking. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, n. APR, 2017.

OLIVEIRA, A. S.; ARGUISSAIN, F. G.; ANDERSEN, O. K. Cognitive Processing for Step Precision Increases Beta and Gamma Band Modulation During Overground Walking. **Brain Topography**, v. 31, n. 4, p. 661–671, 2018.

ORCIOLI-SILVA, D. et al. Objective measures of unobstructed walking and obstacle avoidance in Parkinson's disease subtypes. **Gait and Posture**, v. 62, p. 405–408, 1 maio 2018.

PETERSON, D. S.; HORAK, F. B. Neural control of walking in people with parkinsonism. **Physiology**, v. 31, n. 2, p. 95-107, 2016.

PIERUCCINI-FARIA, F. et al. Evaluating the acute contributions of dopaminergic replacement to gait with obstacles in Parkinson's disease. **Journal of motor behavior**, v. 45, n. 5, p. 369–380, 2013.

PRODOEHL, J. et al. Differences in brain activation between tremor- and nontremor-dominant Parkinson disease. **JAMA neurology**, v. 70, n. 1, p. 100–106, jan. 2013.

RIDGEL, A. L. et al. Acute effects of passive leg cycling on upper extremity tremor and bradykinesia in Parkinson's disease. **The Physician and sportsmedicine**, v. 39, n. 3, p. 83–93, 2011.

RIDGEL, A. L. et al. Active-assisted cycling improves tremor and bradykinesia in Parkinson's disease. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 93, n. 11, p. 2049–2054, 2012.

RIDGEL, A. L. et al. Dynamic high-cadence cycling improves motor symptoms in Parkinson's disease. **Frontiers in Neurology**, v. 6, n. SEP, 2015.

ROCHESTER, L. et al. Targeting dopa-sensitive and dopa-resistant gait dysfunction in Parkinson's disease: Selective responses to internal and external cues. **Movement Disorders**, v. 26, n. 3, p. 430–435, 2011.

ROSENBERG-KATZ, K. et al. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. **Neurology**, v. 80, n. 16, p. 1476–1484, abr. 2013.

SCHABRUN, S. M.; LAMONT, R. M.; BRAUER, S. G. Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Dual-Task Gait Training in Parkinson's Disease: A Pilot RCT. **PloS one**, v. 11, n. 6, p. e0158497, 2016.

SMULDERS, K. et al. Pharmacological treatment in Parkinson's disease: Effects on gait. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 31, p. 3-13, 2016.

SNYDER, K. L. et al. Independent Component Analysis of Gait-Related Movement Artifact Recorded using EEG Electrodes during Treadmill Walking. **Frontiers in human**

neuroscience, v. 9, p. 639, 2015.

STEBBINS, G. T. et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 28, n. 5, p. 668–670, maio 2013.

STUART, S. et al. Cortical activity during walking and balance tasks in older adults and in people with Parkinson's disease: A structured review. **Maturitas**, v. 113, p. 53-72, 2018.

TAHTIS, V.; KASKI, D. Parkinson's disease treatments: focus on transcranial direct current stimulation (tDCS). **Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome**, v. Volume 7, p. 55–70, 16 out. 2017.

TAKAKUSAKI, K.; TOMITA, N.; YANO, M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *Journal of Neurology*. Anais...2008.

THENGANATT, M. A.; JANKOVIC, J. Parkinson disease subtypes. **JAMA neurology**, v. 71, n. 4, p. 499–504, abr. 2014.

VERVOORT, G. et al. Distal motor deficit contributions to postural instability and gait disorder in Parkinson's disease. **Behavioural brain research**, v. 287, p. 1–7, 2015.

VERVOORT, G. et al. Structural Brain Alterations in Motor Subtypes of Parkinson's Disease: Evidence from Probabilistic Tractography and Shape Analysis. **PloS one**, v. 11, n. 6, p. e0157743, 2016a.

VERVOORT, G. et al. Functional connectivity alterations in the motor and fronto-parietal network relate to behavioral heterogeneity in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 24, p. 48–55, mar. 2016b.

VITORIO, R. et al. fNIRS response during walking — Artefact or cortical activity? A systematic review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v.83, p.160-172, 2017.

VITORIO, R. et al. Introducing the thematic series on transcranial direct current stimulation (tDCS) for motor rehabilitation: on the way to optimal clinical use. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 16, n. 1, p. 34, 2019.

WICHMANN, T.; DELONG, M. R. Anatomy and physiology of the basal ganglia: relevance to Parkinson's disease and related disorders. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 83, p. 1-18, 2007.

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

IB/UNESP/Rio Claro

(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/12)

Eu, Prof. Me. Diego Orcioli da Silva, RG: 44.921.113-7, doutorando em Ciências da Motricidade – UNESP de Rio Claro, pesquisador responsável pelo estudo, convido o (a) Senhor (a) a participar da pesquisa intitulada “Atividade cortical durante o andar usual e com obstáculos em idosos com doença de Parkinson: Efeito do subtipo da doença, da terapia medicamentosa e do exercício físico agudo”, que tem como membro participante da equipe de pesquisa a Prof. Dra. Lilian Teresa Bucken Gobbi e o Prof. Dr. Rodrigo Vitório, a realizar-se no Instituto de Biociências da UNESP/RC, no Departamento de Educação Física – LEPLO – Laboratório de Estudos da Postura e Locomoção, endereço: Av. 24-A, 1515, Bela Vista, CEP:13506-900 Fone: (19) 3526-4365.

Os objetivos do presente projeto de pesquisa são: (i) analisar o efeito da terapia medicamentosa (levodopa) na atividade cortical durante o andar com obstáculos em idosos com doença de Parkinson; (ii) comparar a atividade cortical durante o andar usual e com obstáculo e o efeito da ingestão de medicamento de acordo com os subtipos da doença de Parkinson (Tremor Dominante – TD e Instabilidade Postural/Dificuldades no Andar – IPDA); (iii) analisar o impacto de uma sessão aguda de exercício físico na atividade cortical durante as tarefas de andar. Estudos desta natureza podem auxiliar na identificação de alterações patológicas da atividade do córtex cerebral que resultam em comprometimentos no andar de idosos com doença de Parkinson e no desenvolvimento de estratégias de intervenção por meio de exercício físico. A fim de investigar os objetivos propostos, três estudos serão desenvolvidos. Inicialmente serão selecionados 20 idosos com doença de Parkinson e 20 idosos saudáveis para responder o primeiro objetivo. A posteriori, outros idosos com doença de Parkinson (20 IPDA e 20 TD) serão incluídos para completar dois grupos, de acordo com o subtipo (Estudo #2). Nestes estudos, todos os participantes realizarão avaliações cognitivas, clínicas e do andar. No terceiro estudo serão selecionados apenas idosos com doença de Parkinson para realização de uma sessão aguda de exercício físico. Para melhor entendimento dos procedimentos que serão realizados, o (a) Senhor (a) está convidado (a) a participar do seguinte plano de atividades:

Estudo #1 e #2 - 1ª fase – Será aplicado um questionário sobre doenças, lesões, medicamentos em uso, tempo com a doença de Parkinson, entre outras informações relevantes para a pesquisa. Em seguida, serão realizadas avaliações para rastreio cognitivo, que incluem: testes para funções cognitivas globais por meio do Montreal Cognitive Assessment (MoCA), funções executivas, incluindo atenção, por meio do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas e o Trail Making Test, e ansiedade e depressão por meio da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. Especificamente para os idosos com doença de Parkinson, serão aplicadas avaliações clínicas utilizando a Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) e a escala de Hoehn & Yahr para conhecimento do grau do comprometimento e estágio da doença. Se desejado, este procedimento será realizado juntamente com o acompanhante do participante.

2ª fase – Após as avaliações clínicas e cognitivas, serão coletados dados de massa corporal e estatura de cada participante. Em seguida, os participantes serão preparados para o registro da atividade do córtex cerebral. Para este registro, será utilizada uma touca com eletrodos ativos. Esta touca será posicionada na cabeça do participante e adicionaremos um gel condutor nos locais de contato dos eletrodos com o couro cabeludo. É válido ressaltar que este não é um método invasivo. O contato da touca é apenas superficial e ela não causa nenhum tipo de sensação de dor ou desconforto. Estes procedimentos de preparação durarão em torno de 20-30 min. Após o posicionamento da touca, o (a) Senhor (a) será convidado (a) a percorrer andando um circuito oval de 26,8 metros de comprimento em duas condições: andar usual e andar com ultrapassagem de obstáculo, em sua velocidade habitual. Na condição de ultrapassagem de obstáculo, serão posicionados obstáculos a cada 6,45 metros que terão a altura 15 cm. Um tapete com sensores de pressão será posicionado no circuito para o registro dos parâmetros do andar.

Nestes estudos, as avaliações clínicas e do andar dos idosos com DP serão realizadas no estado “OFF” da medicação (no mínimo 12 horas após a última ingestão do medicamento) e no estado “ON” da medicação específica da doença de Parkinson (aproximadamente uma hora após a ingestão do medicamento). A dose do medicamento deverá ser ingerida pelos idosos com doença de Parkinson após o término da segunda fase. Os idosos com doença de Parkinson deverão portar o próprio medicamento. Durante o tempo de espera do efeito do medicamento, os idosos com doença de Parkinson deverão ficar nas dependências da Universidade. Os idosos neurologicamente saudáveis irão realizar as avaliações em apenas um momento.

Estudo #3 – Três meses após a realização dos procedimentos dos Estudos #1 e #2, apenas os idosos com doença de Parkinson deverão comparecer no LEPLO, onde serão

distribuídos em dois grupos: grupo experimental e grupo controle. A avaliação do andar será semelhante a dos estudos anteriores e será realizada antes e após a sessão de exercício aeróbio na bicicleta ergométrica, que terá 45 minutos de duração. A sessão será dividida em parte inicial (aquecimento - 5 minutos), parte principal (35 min) e parte final (volta à calma -5 minutos). Um profissional de Educação Física estará presente durante para supervisão. A frequência cardíaca será registrada por um monitor cardíaco durante toda a sessão e a pressão arterial será mensurada imediatamente antes e a cada 10 minutos de exercício. O grupo controle, durante o mesmo período, ficará repousando em uma sala com disponibilidade de recursos para leitura e audiovisuais.

Todos os procedimentos serão conduzidos por avaliadores treinados para os procedimentos e dispostos a lhe ajudar sempre que requisitado. A participação dos idosos com doença de Parkinson não deverá exceder três horas e trinta minutos de duração, contando o tempo de espera do efeito do medicamento, e a participação dos idosos saudáveis não deverá exceder duas horas de duração. Apesar das atividades possuírem um alto grau de segurança, é necessário ressaltar que há algum risco de queda, constrangimento ou desconforto. Para minimizar estes riscos, algumas medidas serão tomadas: as avaliações clínicas serão conduzidas apenas por avaliadores experientes e treinados por profissionais, como neuropsiquiatra e psicólogo; durante a avaliação do andar haverá sempre um membro da equipe ao lado do participante para auxiliar em qualquer evento inesperado; os obstáculos utilizados durante a tarefa de ultrapassagem de obstáculo serão confeccionados de espuma, o que diminui os riscos de acidente durante a realização da tarefa, e serão altamente contrastantes com o ambiente, para facilitar sua identificação. Quando necessário, procedimentos de primeiros socorros serão prestados pelos membros da equipe e o participante será encaminhado para o centro de saúde mais próximo. Os cuidadores/acompanhantes poderão permanecer dentro da sala durante as avaliações.

A participação no estudo não garante benefício imediato para sua saúde, porém os resultados deste estudo poderão auxiliar no melhor entendimento da atividade do córtex cerebral em pacientes com doença de Parkinson durante o andar e o efeito do tratamento medicamentoso. Ainda, poderão subsidiar o desenvolvimento de novos procedimentos de tratamento e reabilitação que contribuam para problemas comumente observados no andar de idosos com DP.

O (a) Senhor (a) poderá receber esclarecimento de qualquer dúvida a respeito do estudo e dos procedimentos acima descritos, pois teremos a obrigação de respondê-las a qualquer

momento. O (a) Senhor (a) terá plena liberdade para recusar a participação no estudo ou abandoná-lo a qualquer momento sem nenhum prejuízo pessoal ou financeiro. A participação no estudo não terá qualquer tipo de remuneração, bem como, nenhum tipo de despesa por parte do (a) Senhor (a). Ainda, o (a) Senhor (a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, pelo telefone (19)3526-9678 ou (19)3526-9605, para qualquer esclarecimento sobre a pesquisa.

Para um maior controle deste estudo, o (a) Senhor (a) receberá um código, o que assegurará que a sua identidade se mantenha confidencial. Todos os resultados dos estudos serão usados, única e exclusivamente, para fins de ensino e pesquisa e todas as informações pessoais serão mantidas em sigilo. O (a) Senhor (a) terá a liberdade de solicitar, a qualquer momento, informações sobre os resultados das tarefas realizadas.

Se o (a) Senhor (a) se sentir suficientemente esclarecido sobre esta pesquisa, seus objetivos, eventuais riscos e benefícios, convido-o (a) a assinar este Termo, elaborado em duas vias, sendo que uma ficará com o (a) Senhor (a) e outra com o pesquisador.

_____ de _____ de _____.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

Dados sobre a Pesquisa:

Título do projeto: Atividade cortical durante o andar usual e com obstáculos em idosos com doença de Parkinson: Efeito do subtipo da doença, da terapia medicamentosa e do exercício físico agudo.

Pesquisador responsável: Prof. Me. Diego Orcioli da Silva

Cargo/Função: Estudante de doutorado em Ciências da Motricidade

Instituição: LEPLO/Depto de Educação Física – Instituto de Biociências/UNESP/RC

Endereço: Av. 24-A, nº 1515, Bela Vista, Rio Claro, CEP: 13.506-900

Dados para Contato: fone (19) 98819-9163 e-mail:

diego_orcioli@hotmail.com

Orientadora: Dra. Lilian Teresa Bucken Gobbi

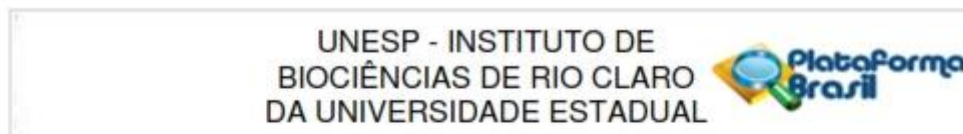
Instituição: LEPLO/Depto de Educação Física – Instituto de Biociências/UNESP/RC

Endereço: Av. 24-A, 1515, Bela Vista, Rio Claro/SP

Dados para Contato: fone (19) 3526-4365 e-mail:ltbgobbi@rc.unesp.br

Dados do participante da Pesquisa:**Nome:** _____**Documento de Identidade:** _____ **Sexo:** F () M ()**Data de Nascimento:** ____/____/____**Endereço:** _____**Bairro:** _____ **Cidade:** _____**CEP:** _____ **Fone:** (____) _____

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Atividade cortical durante o andar usual e com obstáculos em idosos com doença de Parkinson: Efeito do subtipo da doença, da terapia medicamentosa e do exercício físico agudo

Pesquisador: Diego Orcioli Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 78552117.6.0000.5465

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA EDUCACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.375.380

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa (Doutorado) de Diego Orcioli da Silva, RG: 44.921.113-7, a ser realizada sob a orientação do(a) Prof(a). Dr(a). Dra. Lilian Teresa Bucken Gobbi. O projeto de pesquisa tem como temática "Atividade cortical durante o andar usual e com obstáculos em idosos com doença de Parkinson: Efeito do subtipo da doença, da terapia medicamentosa e do exercício físico agudo."

Objetivo da Pesquisa:

"(i) Analisar o efeito da terapia medicamentosa na atividade cortical durante o andar com obstáculo em idosos com DP; (ii) comparar a atividade cortical durante o andar usual e com obstáculo e o efeito da ingestão de medicamento de acordo com os subtipos da DP (Tremor Dominante e Instabilidade Postural/Dificuldades no Andar); (iii) analisar o impacto de uma sessão aguda de exercício físico aeróbio na atividade cortical durante o andar usual e adaptativo."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos:

Mesmo a tarefa possuindo um alto grau de segurança, é necessário ressaltar que há algum risco de tropeço durante a ultrapassagem do obstáculo, devido ao próprio declínio inerente ao envelhecimento e ao comprometimento da doença. Contudo haverá sempre um membro da equipe

Endereço: Av.24-A n.º 1515

Bairro: Bela Vista

CEP: 13.506-900

UF: SP

Município: RIO CLARO

Telefone: (19)3526-9678

Fax: (19)3534-0009

E-mail: cepib@rc.unesp.br

UNESP - INSTITUTO DE
BIOCIÊNCIAS DE RIO CLARO
DA UNIVERSIDADE ESTADUAL



Continuação do Parecer: 2.375.380

ao lado do participante para auxiliar em qualquer evento inesperado. Porém, caso ocorra qualquer tipo de acidente, como entorses, escoriações ou contusões, serão seguidos os procedimentos de primeiros socorros. Se necessário, o participante será encaminhado ao Pronto Atendimento pelo pesquisador e todo e qualquer gasto referente a acidente que porventura possa ocorrer durante a coleta de dados será coberto pelo pesquisador.

Benefícios:

A presente proposta possui impactos científicos, educacionais/tecnológicos, socioeconômicos e de saúde. Do ponto de vista científico, a presente proposta avança a produção do conhecimento na área de Controle Motor e poderá gerar novos modelos teóricos. Os impactos educacionais/tecnológicos referem-se, diretamente, à continuidade da formação do candidato e dos demais membros do Laboratório de Estudos da Postura e Locomoção (LEPLO) pelo desenvolvimento de competências de coleta, análise e discussão dos dados de atividade cortical e à transferência do conhecimento produzido para as atividades de ensino de graduação e pós-graduação. Do ponto de vista socioeconômico, a análise do impacto da terapia medicamentosa (levodopa) poderá elucidar os mecanismos da reposição dopaminérgica no controle do andar de idosos com DP e, no futuro, influenciar a dosagem diária e a rotina de ingestão do medicamento, com possíveis reduções dos gastos públicos com a saúde. Para a saúde dos idosos com DP, em especial a atividade cortical melhorada por uma sessão aguda de exercício físico fornecerá impactos expressivos diretos, na saúde física e mental, e indiretos, na qualidade de vida. Desta forma, a presente proposta pretende, não apenas contribuir para o entendimento do substrato neural dos comprometimentos do andar na DP, mas também subsidiar o desenvolvimento de novos procedimentos de tratamento e reabilitação."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Três estudos serão realizados: Estudo #1: Serão selecionados 20 idosos com doença de Parkinson (DP) idiopática e 20 idosos saudáveis para responder o primeiro objetivo. Estudo #2: A posteriori, outros idosos com DP serão incluídos para completar dois grupos de acordo com o subtipo (20 Tremor Dominante – TD e 20 Instabilidade Postural/Dificuldades no Andar – IPDA). As avaliações serão realizadas no estado "OFF" da medicação (no mínimo 12 horas após a última ingestão do medicamento) e no estado "ON" da medicação específica da doença de Parkinson - Levodopa (aproximadamente uma hora após a ingestão do medicamento). Na avaliação do andar, o participante será instruído a andar, em velocidade preferida, sobre um circuito oval de 26,8 m de comprimento, em duas condições experimentais: (i) andar usual e (ii) com ultrapassagem de

Endereço: Av.24-A n.º 1515
Bairro: Bela Vista CEP: 13.506-900
UF: SP Município: RIO CLARO
Telefone: (19)3526-9678 Fax: (19)3534-0009 E-mail: cepib@rc.unesp.br

UNESP - INSTITUTO DE
BIOCIÊNCIAS DE RIO CLARO
DA UNIVERSIDADE ESTADUAL



Continuação do Parecer: 2.375.380

obstáculo. Na condição de ultrapassagem de obstáculo, serão posicionados obstáculos a cada 6,45 metros. Os obstáculos serão de espuma, com dimensões: 3 cm de comprimento, 60 cm de largura e 15 cm de altura. Um tapete de 5,74 m de comprimento com sensores de pressão (GAITRite®) será posicionado no centro de uma das retas para o registro de medidas espaço temporais do andar. Um obstáculo estará posicionado imediatamente no final da área de registro do GAITRite®. Ainda, um acelerômetro (TMSi Mobita) será posicionado na quinta vértebra lombar dos participantes para registrar a aceleração do centro de massa nos sentidos anteroposterior, médio lateral e vertical. Serão realizadas 10 tentativas completamente randomizadas, sendo cinco tentativas para cada condição experimental. Durante as tentativas, a atividade do córtex cerebral será registrada por meio dos equipamentos portáteis e sem fio de eletroencefalografia (EEG) e de espectroscopia funcional por infravermelho próximo (fNIRS), para isto, os participantes vestirão um touca com eletrodos e optodos (emissores e receptores de luz), que será conectada a um amplificador para o registro combinado de sinais EEG e NIRS. O amplificador será carregado pelo próprio participante dentro de uma mochila de costas e enviará o sinal em tempo real para o computador de controle. Estudo #3: Os idosos com DP serão distribuídos em 2 grupos: experimental e controle. Os mesmos procedimentos experimentais (avaliação do andar) serão realizados em diferentes momentos: Avaliação Pré e Avaliação Pós sessão aguda de exercício aeróbico. Ambos os grupos serão avaliados nos dois momentos. A avaliação terá início 45 min após a ingestão de uma dose da medicação específica para a DP. A sessão de exercício aeróbico para a avaliação do efeito agudo do exercício será realizada em bicicleta ergométrica (modelo RXS Protection Standard) e terá 45 min de duração. Inicialmente, os participantes do grupo experimental farão um aquecimento durante 5 min; a frequência cardíaca deverá ficar entre 55 e 65% da FCmax. A parte principal da sessão durará 35 min e a intensidade será mantida entre 65 e 70% da FCmax. Por fim, os participantes terão 5 min de volta à calma, com a intensidade mantida abaixo de 60% da FCmax. A frequência cardíaca será registrada por um monitor cardíaco (modelo FW30) durante toda a sessão. Um profissional de Educação Física supervisionará a sessão. A pressão arterial será mensurada (método auscultatório) imediatamente antes e a cada 10 min de exercício. O grupo controle ficará, entre as avaliações Pré e Pós, repousando em uma sala com disponibilidade de material para leitura.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está em conformidade com as normas vigentes:

Informa o nome do pesquisador responsável e RG; informa título, objetivos e benefícios; informa a

Endereço: Av.24-A n.º 1515
Bairro: Bela Vista CEP: 13.506-900
UF: SP Município: RIO CLARO
Telefone: (19)3526-9678 Fax: (19)3534-0009 E-mail: cepib@rc.unesp.br

**UNESP - INSTITUTO DE
BIOCIÊNCIAS DE RIO CLARO
DA UNIVERSIDADE ESTADUAL**



Continuação do Parecer: 2.375.380

metodologia em linguagem clara e acessível; informa sobre os riscos e forma de minimizá-los; informa que não haverá custos para participação na pesquisa e nem ressarcimento de qualquer natureza; garante a privacidade e sigilo sobre dados do participante; informa sobre o direito de desistência da pesquisa a qualquer momento; informa sobre o direito de pedir esclarecimentos da pesquisa; informa contatos com o CEP local; informa sobre as duas vias do TCLE; termina o TCLE na forma de convite.

Recomendações:

não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP REFERENDA O PARECER DO RELATOR:

"Sugiro aprovação pelo CEP".

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto encontra-se APROVADO para execução. Pedimos atenção aos seguintes itens:

- 1) De acordo com a Resolução CNS nº 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatório final.
- 2) Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.
- 3) Sobre o TCLE: caso o termo tenha DUAS páginas ou mais, lembramos que no momento da sua assinatura, tanto o participante da pesquisa (ou seu representante legal) quanto o pesquisador responsável deverão RUBRICAR todas as folhas , colocando as assinaturas na última página.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1010192.pdf	07/10/2017 17:13:34		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_doutorado.pdf	07/10/2017 17:11:13	Diego Orcioli Silva	Aceito

Endereço: Av.24-A n.º 1515

Bairro: Bela Vista

CEP: 13.506-900

UF: SP

Município: RIO CLARO

Telefone: (19)3526-9678

Fax: (19)3534-0009

E-mail: cepib@rc.unesp.br

UNESP - INSTITUTO DE
BIOCIÊNCIAS DE RIO CLARO
DA UNIVERSIDADE ESTADUAL



Continuação do Parecer: 2.375.380

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_doutorado.pdf	07/10/2017 17:10:45	Diego Orcioli Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	07/10/2017 17:08:04	Diego Orcioli Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO CLARO, 10 de Novembro de 2017

Assinado por:
Flávio Soares Alves
(Coordenador)

Endereço: Av.24-A n.º 1515

Bairro: Bela Vista

CEP: 13.506-900

UF: SP

Município: RIO CLARO

Telefone: (19)3526-9678

Fax: (19)3534-0009

E-mail: cepib@rc.unesp.br