

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA ATIVIDADE FÍSICA

MÁRIO VERGARI FILHO

Efeitos do treinamento resistido com instabilidade adaptado sobre a função cognitiva de indivíduos com congelamento da marcha na doença de Parkinson: uma análise secundária de um estudo controlado e randomizado

SÃO PAULO

2024

MÁRIO VERGARI FILHO

Efeitos do treinamento resistido com instabilidade adaptado sobre a função cognitiva de indivíduos com congelamento da marcha na doença de Parkinson: uma análise secundária de um estudo controlado e randomizado

Versão corrigida

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências, pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Atividade Física. Versão corrigida contendo as alterações solicitadas pela comissão julgadora em 1 de março de 2024. A versão original encontra-se em acervo reservado na Biblioteca da EACH/USP e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD), de acordo com a Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011.

Área de concentração:

Atividade Física e Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Carla da Silva
Batista

Coorientadora: Profa. Dra. Mariana
Penteado Nucci da Silva

SÃO PAULO

2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da Escola de Artes, Ciências e Humanidades,
com os dados inseridos pelo(a) autor(a)

Brenda Fontes Malheiros de Castro CRB 8-7012; Sandra Tokarevicz CRB 8-4936

Filho, Mario Vergari

Efeitos do treinamento resistido com instabilidade adaptado sobre a função cognitiva de indivíduos com congelamento da marcha na doença de Parkinson: uma análise secundária de um estudo controlado e randomizado / Mario Vergari Filho; orientadora, Carla da Silva Batista; coorientadora, Mariana Nucci. – São Paulo, 2024.

57 p: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Atividade Física, Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, 2024

Versão corrigida

1. Função frontal. 2. Inibição cognitiva. 3. Cognição global. 4. Congelamento da marcha. 5. Doença de Parkinson. I. Batista, Carla da Silva, II. Nucci, Mariana. III. Título.

Nome: FILHO, Mário Vergari

Título: Efeitos do treinamento resistido com instabilidade adaptado sobre a função cognitiva de indivíduos com congelamento da marcha na doença de Parkinson: uma análise secundária de um estudo controlado e randomizado

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Atividade Física do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Atividade Física.

Área de concentração:
Atividade Física e Saúde.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.	_____	Instituição:	_____
Julgamento:	_____	Assinatura:	_____

Prof. Dr.	_____	Instituição:	_____
Julgamento:	_____	Assinatura:	_____

Prof. Dr.	_____	Instituição:	_____
Julgamento:	_____	Assinatura:	_____

Dedico a Deus, à minha família, orientadora e psicóloga onde me apoiaram nessa jornada na qual trouxeram tanta sabedoria, força e vigor para tornar o que sou hoje. Agradeço também a mim, que pude, mesmo aos trancos e barrancos, me permitir continuar a tornar-se uma pessoa melhor.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - 2016/13115-9 e 2018/16909-1), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - 406609/2015-2), Escola de Artes Ciências e Humanidades da USP pela oportunidade de realização do Mestrado. À Escola de Educação Física e Esporte da USP pela oportunidade da realização das coletas de dados. Às minhas orientadoras, professores, colegas de laboratório e aos funcionários da Secretaria de Pós-graduação, pois sem eles nada disso seria possível. Aos professores membros da banca, por contribuírem para o enriquecimento desse trabalho. Aos voluntários da pesquisa, pela parceria e por viabilizarem essa pesquisa. Por fim, a todos aqueles que de alguma forma em algum momento contribuíram para a realização dessa dissertação e de minha formação.

RESUMO

FILHO, Mário Vergari. **Efeitos do treinamento resistido com instabilidade adaptado sobre a função cognitiva de indivíduos com congelamento da marcha na doença de Parkinson:** uma análise secundária de um estudo controlado e randomizado. 2024. 57 p. Dissertação (Mestre em Ciências) – Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024. Versão corrigida.

O declínio cognitivo pode ser um fator de risco para o congelamento da marcha (CM) na doença de Parkinson (DP). Exercícios de complexidade motora têm sido sugeridos como potenciais estratégias de reabilitação para diminuir a gravidade da CM e melhorar a cognição; no entanto, não se sabe se a melhora na cognição explicaria a diminuição da gravidade do CM após o exercício. Avaliamos os efeitos do treinamento resistido adaptado com instabilidade (exercícios de complexidade motora de TRIA) comparado com a reabilitação motora tradicional (RMT – sem exercícios complexos) sobre a função cognitiva em pessoas com CM de DP. Verificamos também se a melhora cognitiva prediz a melhora do CM previamente publicada. Os participantes foram randomizados para o grupo experimental (TRIA, n=17) ou para o grupo controle ativo (RMT, n=15). Ambos os grupos possuíam escores entre 3 e 4 na escala de Hoehn e Yahr. Ambos os grupos realizaram exercícios 3 vezes por semana durante 12 semanas (80-90 min cada sessão). A função frontal (*Frontal Assessment Battery* - FAB), cognição global (*Montreal Cognitive Assessment* - MoCA), atenção e velocidade de processamento (*Digit Symbol Substitution Test* - DSST) foram avaliadas antes e após as intervenções. Ambos os grupos foram similares na condição pre-treinamento ($p>0,05$). Apenas o grupo TRIA melhorou os escores FAB, MoCA e DSST do pré para o pós-treinamento ($p<0,05$). Não houve diferenças entre TRIA e RMT para nenhum dos desfechos no pós-treinamento ($p>0,05$). As mudanças nos escores da FAB explicaram as mudanças na razão do Congelamento da Marcha (giro de 360 graus – Freezing of Gait ratio) após a TRIA ($R^2=0,47$; $p=0,002$). O TRIA, um treinamento motor desafiador e complexo, melhora a cognição em pessoas com CM na DP. A disfunção frontal está ligada à fisiopatologia do CM. A melhora da função frontal explica a diminuição da gravidade da CM após treinamento motor desafiador e complexo.

Palavras-chave: Função frontal. Inibição cognitiva. Cognição global. Congelamento da marcha. Doença de Parkinson.

ABSTRACT

FILHO, Mário Vergari. **Effects of resistance training with adapted instability on the cognitive function of individuals with freezing of gait in Parkinson's disease: a secondary analysis of a randomized controlled trial.** 2024. 57 p. Dissertation (Master of Science) – School of Arts, Sciences and Humanities, University of São Paulo, São Paulo, 2024. Corrected version.

Cognitive decline may be a risk factor for freezing of gait (FOG) in Parkinson's disease (PD). Challenging exercises have been suggested as potential rehabilitation strategies to decrease FOG severity and improve cognition; however, it is unknown whether improvement in cognition would explain decreased FOG severity following exercise. We evaluated the effects of the adapted resistance training with instability (ARTI-challenging exercises) compared with traditional motor rehabilitation (TMR-without challenging exercises) on cognitive function in people with FOG of PD. We also verified whether cognitive improvement predicts the FOG improvement previously published. Participants were randomized either to the experimental group (ARTI, n=17) or to the active control group (TMR, n=15). Both groups had a score of 3 and 4 on the Hoehn and Yahr scales. Both groups exercised 3 times a week for 12 weeks (80-90 min each session). Frontal executive function (Frontal Assessment Battery-FAB), global cognition (Montreal Cognitive Assessment-MoCA), attention and psychomotor speed (Digit Symbol Substitution Test-DSST) were evaluated before and after interventions. Both groups were similar at pre-training ($p>0.05$). Only the ARTI group improved FAB, MoCA, and DSST scores from pre- to posttraining ($p<0.05$). There were no differences between ARTI and TMR for any of the outcomes at posttraining ($p>0.05$). The changes in FAB scores explained the changes in FOG ratio (360-degree turning in place) following ARTI ($R^2=0.47$; $p=0.002$). ARTI, a challenging and complex motor training, improves cognition in people with FOG of PD. Frontal executive dysfunction is linked to FOG pathophysiology. Frontal executive improvement explains decreased FOG severity after challenging and complex motor training.

Key Words: Frontal executive function. Cognitive inhibition. Global cognition. Freezing of gait. Parkinson's disease.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	GERAIS.....	13
2.2	ESPECÍFICOS.....	14
3	REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1	DOENÇA DE PARKINSON: FISIOPATOLOGIA E PREVALÊNCIA.....	14
3.2	CM: DEFINIÇÃO, FISIOPATOLOGIA E PREVALÊNCIA.....	14
3.3	DISFUNÇÃO COGNITIVA NO CM.....	17
3.3.1	Função cognitiva global	17
3.3.2	Função frontal	18
3.3.3	Atenção e velocidade de processamento	19
3.3.4	Função visuoespacial	21
3.4	CONCLUSÃO DAS DISFUNÇÕES COGNITIVAS NO CM.....	21
3.5	O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO NAS FUNÇÕES COGNITIVAS EM INDIVÍDUOS COM CM NA DP.....	22
4	MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1	DESENHO EXPERIMENTAL.....	24
4.2	AMOSTRA E RECRUTAMENTO.....	24
4.3	PROCEDIMENTOS.....	25
4.4	AVALIAÇÕES DOS DESFECHOS SECUNDÁRIOS.....	26
4.4.1	<i>MoCA</i>	26
4.4.2	<i>FAB</i>	27
4.4.3	<i>DSST</i>	27
5	INTERVENÇÕES	28
5.1	TREINAMENTO DE RESISTENCIA COM INSTABILIDADE ADAPTADO ...	28
5.2	REABILITAÇÃO MOTORA TRADICIONAL.....	31
5.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
6	RESULTADOS	33
6.1	PARTICIPANTES.....	33
6.2	VALORES DE LINHA DE BASE.....	35
6.3	RESULTADOS SECUNDÁRIOS DE COGNIÇÃO.....	37

6.3.1	Função frontal – FAB	37
6.3.2	Função cognitiva global – MoCA	38
6.3.3	Atenção e velocidade de processamento (DSST)	39
6.4	ABORDAGEM DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA.....	40
6.5	ADESÃO E EVENTOS ADVERSOS.....	41
7	DISCUSSÃO	41
7.1	O TRIA MELHORA A FUNÇÃO FRONTAL.....	42
7.2	O TRIA MELHORA A COGNIÇÃO GLOBAL.....	43
7.3	O TRIA MELHORA A ATENÇÃO E VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO.....	45
8	LIMITAÇÕES	45
9	CONCLUSÕES	46
	REFERÊNCIAS	47
	ANEXOS	54

1 INTRODUÇÃO

O congelamento da marcha (CM) é o fenômeno mais incapacitante da doença de Parkinson (DP) (NUTT; BLOEM; GILADI; HALLETT *et al.*, 2011). Ele é caracterizado por episódios transitórios em que o paciente experimenta uma sensação de “congelamento” ou incapacidade de iniciar ou manter o movimento, geralmente afetando a marcha. Durante esses episódios, os pacientes sentem os pés "colados" ao chão, resultando em passos curtos e hesitantes, ou até mesmo a completa incapacidade de se mover (NUTT; BLOEM; GILADI; HALLETT *et al.*, 2011). A fisiopatologia do CM não é totalmente conhecida. Além disso, ele é um fenômeno complexo e multifatorial, envolvendo uma interação entre fatores motores, cognitivos e sensoriais (NUTT; BLOEM; GILADI; HALLETT *et al.*, 2011). Vários estudos apontam a disfunção cognitiva de múltiplas áreas cerebrais associada ao CM (SHINE; MATAR; WARD; FRANK *et al.*, 2013; SHINE; NAISMITH; PALAVRA; LEWIS *et al.*, 2013) entre elas funções cognitivas globais, frontais, executivas e visuoespaciais (GAN; XIE; QIN; WU *et al.*, 2023).

Deficiências nas áreas corticais visuais e frontoparietais têm sido implicadas no CM. Estudos têm demonstrado uma associação entre a conectividade funcional reduzida de áreas atencionais, executivas e visuais, quais estão relacionadas com a gravidade do CM (CANU; AGOSTA; SARASSO; VOLONTE *et al.*, 2015; TESSITORE; AMBONI; ESPOSITO; RUSSO *et al.*, 2012). Anormalidades visuomotoras são mais comuns em indivíduos com CM do que aqueles que sem CM (DAVIDSDOTTIR; CRONIN-GOLOMB; LEE, 2005; WEIL; SCHRAG; WARREN; CRUTCH *et al.*, 2016). Essas alterações visuomotoras estão correlacionadas com a gravidade do CM (UC; RIZZO; ANDERSON; QIAN *et al.*, 2005). Além disso, a atrofia da substância cinzenta no lobo parietal inferior em indivíduos com CM está associada com a gravidade do CM (HERMAN; ROSENBERG-KATZ; JACOB; GILADI *et al.*, 2014).

A literatura mostra um papel de áreas frontoparietais no CM, uma vez que o acoplamento marcha-postura anormal (NUTT; BLOEM; GILADI; HALLETT *et al.*, 2011), o aumento da sensibilidade aos efeitos da dupla tarefa durante a marcha (DE SOUZA FORTALEZA; MANCINI; CARLSON-KUHTA; KING *et al.*, 2017) e as alterações no deslocamento atencional (PETERSON; KING; COHEN; HORAK, 2016) são fatores associados ao CM e modulados por áreas frontoparietais. Atividade anormal (HERMAN; ROSENBERG-KATZ; JACOB; GILADI *et al.*, 2014; SHINE; NAISMITH; PALAVRA; LEWIS *et al.*, 2013) e atrofia da substância cinzenta (KOSTIC; AGOSTA; PIEVANI;

STEFANOVA *et al.*, 2012) em regiões frontoparietais estão associadas à gravidade do CM, sugerindo um possível papel compensatório dessas áreas para superar episódios de CM (PIRAMIDE; AGOSTA; SARASSO; CANU *et al.*, 2020; SHINE; NAISMITH; PALAVRA; LEWIS *et al.*, 2013). Tomados em conjuntos, esses estudos mostram que alterações em regiões cerebrais diferentes que modulam diversos tipos de funções cognitivas podem estar relacionadas com a fisiopatologia do CM na DP. Prévios estudos observaram que indivíduos com CM na DP tem piores escores nas funções cognitiva global, executiva e frontal (GAN; XIE; QIN; WU *et al.*, 2023) e visuoespacial (DE ALMEIDA; UGRINOWITSCH; BRITO; MILLIATO *et al.*, 2021) comparados com aqueles sem CM e indivíduos saudáveis. Dessa forma, métodos de exercícios físicos desenvolvidos para melhorar a função cognitiva e diminuir a gravidade do CM são muito importantes para essa população, visto que tratamento medicamentoso e cirúrgico não tem efeitos promissores no CM e na função cognitiva (NUTT; BLOEM; GILADI; HALLETT *et al.*, 2011).

Poucos estudos têm observado o efeito dos exercícios físicos nas funções cognitivas em pacientes com CM na DP. Por exemplo, King et al. aplicaram um protocolo de 6 semanas de treino com componentes motores, cognitivos e complexos e observaram uma normalização na rede cerebral de conectividade do controle inibitório em pacientes com CM na DP, por outro lado, funções executivas (flexibilidade cognitiva e controle inibitório) e cognição global não apresentaram significantes melhoras (KING; MANCINI; SMULDERS; HARKER *et al.*, 2020). Um outro estudo realizado por Walton et al. observou que um protocolo de 7 semanas de treinamento cognitivo e com características de psicoeducação melhorou a função executiva (velocidade de processamento, memória verbal e visual) e cognição global e diminuiu o CM na DP, porém outras funções cognitivas como frontais e visuoespaciais não foram avaliadas. Dessa forma, os resultados desses estudos sugerem que adicionais métodos de treinamento físico poderiam ser importantes para elucidar os efeitos nas funções executivas, cognição global, frontal e visuoespacial, por fim, verificar a transferência da melhora cognitiva na diminuição do CM na DP.

Nosso grupo tem desenvolvido um protocolo de treinamento chamado Treinamento Resistido com Instabilidade Adaptado (TRIA) para indivíduos com CM na DP (SILVA-BATISTA; CORCOS; ROSCHEL; KANEGUSUKU *et al.*, 2016; VIEIRA-YANO; MARTINI; HORAK; DE LIMA-PARDINI *et al.*, 2021). O TRIA tem como característica desafiar os indivíduos com CM na DP devido a complexidade da tarefa. O TRIA consiste em exercícios sensoriais-motores (plataformas instáveis como *diny disc*, *Bosu*® ou bola suíça), complexos, com tarefa dupla e sobrecarga realizados concomitantemente pelos indivíduos (SILVA-

BATISTA; DE LIMA-PARDINI; NUCCI; COELHO *et al.*, 2020). A progressão da complexidade dos exercícios se dá pelo nível de instabilidade do acessório/aparelho instável concomitantemente com a progressão da sobrecarga e realização de exercícios de tarefa dupla (SILVA-BATISTA; DE LIMA-PARDINI; NUCCI; COELHO *et al.*, 2020). Assim, quanto maior a progressão da complexidade do exercício maior será a demanda cognitiva exigida. Além disso, estudos têm demonstrado maior atividade cerebral em diferentes áreas cognitivas e motoras após exercícios de complexidade motora alta do que em complexidade motora baixa (CAREY; BHATT; NAGPAL, 2005), o que pode exigir uma melhora nas funções cognitivas. De fato, nossos dois estudos prévios demonstraram que 12 semanas do TRIA melhoraram a função executiva de controle inibitório e flexibilidade cognitiva de indivíduos com CM na DP (SILVA-BATISTA; CORCOS; ROSCHEL; KANEGUSUKU *et al.*, 2016; VIEIRA-YANO; MARTINI; HORAK; DE LIMA-PARDINI *et al.*, 2021). No entanto, nós não sabemos se o TRIA pode melhorar outros tipos de funções executivas (velocidade de processamento e atenção), cognição global, frontal e visuoespacial em indivíduos com CM na DP, também nós não sabemos se a melhora nas funções após o TRIA pode transferir para diminuição do CM que nós observamos previamente (SILVA-BATISTA; DE LIMA-PARDINI; NUCCI; COELHO *et al.*, 2020).

Devido ao fato do TRIA exigir uma maior complexidade motora dos exercícios, nós hipotetizamos que o TRIA será mais eficaz do que o grupo controle sem exercícios complexos (Reabilitação Motora Tradicional - RMT) na melhora das funções cognitivas globais (*Montreal Cognitive Assessment* - MoCA), frontais (*Frontal Assessment Battery* - FAB), visuoespacial (subscore da MoCA) e velocidade de processamento e atenção (*Digit Symbol Substitution Test* - DSST) de indivíduos com CM na DP. Nós hipotetizamos que a melhora nas funções cognitivas explicaria uma diminuição do congelamento da marcha.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Analisar e comparar os efeitos do TRIA com a RMT sobre as funções cognitivas globais (*Montreal Cognitive Assessment* - MoCA), frontais (*Frontal Assessment Battery* - FAB), visuoespacial (subscore da MoCA) e atenção e velocidade de processamento (*Digit Symbol Substitution Test* - DSST) de indivíduos com CM na DP.

2.2 ESPECÍFICOS

1. Comparar os efeitos de 12 semanas de intervenção do TRIA e da RMT em indivíduos com CM na DP sobre os seguintes desfechos:
 - Cognição global (*Montreal Cognitive Assessment - MoCA*)
 - Função frontal (*Frontal Assessment Battery - FAB*)
 - Função visuoespacial (subcomponente da *MoCA*)
 - Atenção e velocidade de processamento (*Digit Symbol Substitution Test - DSST*)

2. Verificar associações entre as alterações nos escores das escalas cognitivas (MoCA, FAB, DSST) com os valores da gravidade do CM obtidos pela tarefa do giro durante 2 minutos alternando para o lado direito e esquerdo em 360 graus.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença de Parkinson: Fisiopatologia e Prevalência

A DP foi documentada como uma paralisia de característica agitante, descoberto por um cirurgião chamado James Parkinson, no qual foi dado o sobrenome para a doença (GOWERS, 1899). Em uma apresentação, foram encontrados seis casos em que pode realizar um acompanhamento gradual da doença e como ela se manifestaria: três desses casos foram examinados pessoalmente, dois observados na rua e um apenas observado a distância. Avaliando esses indivíduos, notou-se que parado ou em movimento os indivíduos sofriam com tremor involuntário com diminuição de força e de postura em depreciada com aparência inclinada (PARKINSON, 2002). Adicionalmente, Jean-Martin Charcot, reconhecido mundialmente como pai da neurologia, sugeriu que o nome “Paralisia Agitante” passasse a ser “doença de Parkinson” (GOEDERT; COMPSTON, 2018; PARKINSON, 2002).

A DP é uma doença neurodegenerativa, idiopática e progressiva (JANKOVIC, 2008), caracterizada pela diminuição de neurônios dopaminérgicos na substância *nigra pars* compacta. Essa perda de dopamina leva a disfunção dos núcleos da base que é responsável pelo aparecimento dos sintomas, tais como: tremor, rigidez, bradicinesia e distúrbios da marcha (OBESO; RODRIGUEZ-OROZ; BENITEZ-TEMINO; BLESÁ *et al.*, 2008). Como descrito anteriormente, isso se deve pela diminuição da produção de dopamina na substância *nigra pars*

compacta. Os neurônios da via aferente direta, mediada pelos receptores D1 vão causar uma inibição fraca sobre o globo pálido interno e a substância *nigra pars* reticulada, já os neurônios da via aferente indireta, mediada pelos receptores D2, vão causar uma inibição forte sobre o globo pálido externo, o qual irá inibir fracamente o núcleo subtalâmico, e este por sua vez irá excitar fortemente o globo pálido interno e a substância *nigra pars* reticulada. Como resultado final, a inibição fraca e a excitação forte sobre o globo pálido interno e a substância *nigra pars* reticulada irão inibir fortemente o tálamo, e este por sua vez irá excitar fracamente regiões corticais, assim, levando a uma diminuição do drive eferente para os neurônios motores da medula espinhal (BEAR; BALTIMORE, 2001).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo depois da doença de Alzheimer (ASCHERIO; SCHWARZSCHILD, 2016; DANILA; HIRDES; MAXWELL; MARRIE *et al.*, 2014; HIRTZ; THURMAN; GWINN-HARDY; MOHAMED *et al.*, 2007). A prevalência da DP no Brasil tem sido objeto de diversos estudos. Um estudo realizado em Minas Gerais constatou que 3,3% dos indivíduos com mais de 65 anos apresentavam DP (NAVARRO-PETERNELLA; MARCON, 2012). Esses estudos indicam que a DP é prevalente no Brasil, principalmente entre a população idosa. A prevalência da DP pode variar entre diferentes populações e grupos étnicos. Um estudo realizado nos Estados Unidos descobriu que a prevalência padronizada por idade da DP era maior em homens brancos em comparação com negros e asiáticos (WRIGHT WILLIS; EVANOFF; LIAN; CRISWELL *et al.*, 2010). Estes resultados sugerem que pode haver variações geográficas e étnicas na prevalência da DP. Outro estudo mostrou que o aumento de horas trabalhadas em plantação pode ser mais um fator de risco para DP pela descoberta de neurotóxicos (*i.e.*, substância tóxicas naturais ou artificiais que danificam o sistema nervoso central), adicionalmente, este estudo mostra as associações positivas entre risco de doenças e exposição a pesticidas com estresse oxidativo. O estudo mostrou alterações semelhantes às observadas no cérebro de indivíduos com DP. Outros dois estudos mostraram associações entre o uso de metanfetamina e risco de DP (ASCHERIO; SCHWARZSCHILD, 2016).

3.2 CM: Definição, Fisiopatologia e Prevalência

O CM é o sintoma mais incapacitante da DP em relação aos sintomas motores da doença. Esse sintoma tem como características em níveis mais avançados e progressivos da doença, também denominado como paralisia episódica da marcha em avanço dos pés durante a marcha mesmo com intenção de andar (HEREMANS; NIEUWBOER; VERCRUYSSSE, 2013; NUTT;

BLOEM; GILADI; HALLETT *et al.*, 2011). O CM só foi alvo de estudo e atenção em 1970 (NIEUWBOER; ROCHESTER; HERMAN; VANDENBERGHE *et al.*, 2009), baseando-se em que a responsividade do levodopa era mais complexa do que a bradicinesia e rigidez. Com isso, era possível observar ao longo dos dias que o levodopa poderia induzir ou piorar o CM. Afeta aproximadamente 26% dos indivíduos com moderada DP e 80% dos indivíduos com grave DP, sendo uma das razões mais comuns para quedas, dependência, institucionalização e qualidade de vida pobre (MACHT; KAUSSNER; MOLLER; STIASNY-KOLSTER *et al.*, 2007; PETERSON; KING; COHEN; HORAK, 2016). Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do CM parece ser a dose aumentada de levodopa. Foi demonstrada uma forte correlação entre dose de levodopa e complicações motoras e a relação da dose de levodopa e desenvolvimento de discinesia foram considerados fatores de risco para o CM (LICHTER; BENEDICT; HERSHEY, 2021). Uma meta-análise mostrou que a prevalência global do CM na DP é de 39,9%. CM é mais frequentemente visto em pacientes com DP com doença de duração ≥ 10 anos (GE; CHEN; LIN; GE *et al.*, 2020; PRINGSHEIM; JETTE; FROLKIS; STEEVES, 2014).

Em particular, anomalias de velocidade, cadência e comprimento do passo estão relacionadas ao número de interrupções verbais e repetições (CUCCA; BIAGIONI; FLEISHER; AGARWAL *et al.*, 2016). As definições ou momentos para que haja o CM podem partir de alguns momentos como hesitação de início da marcha, hesitação do destino da marcha e por último, hesitação de estreitamento ou mudança da trajetória (OKUMA, 2014). Além de termos reticular pontomedular, a região locomotora mesencefálica, os gânglios da base, o cerebelo e os córtices associativo e motor, sendo elas em qualquer alteração ou severidade da doença podem atrapalhar a marcha (NUTT; BLOEM; GILADI; HALLETT *et al.*, 2011).

Os episódios de CM podem ser profundamente afetados pela função cognitiva, atenção externa e níveis de ansiedade (e.g. realização de dupla tarefa ao realizar a marcha ou até mesmo realização de cadência alternada e espaços apertados. Podendo também ser melhorado (e.g., desempenho visual ou dicas auditórias) (EHGOETZ MARTENS; LUKASIK; GEORGIADES; GILAT *et al.*, 2018; NIEUWBOER; KWAKKEL; ROCHESTER; JONES *et al.*, 2007). Numerosos estudos têm mostrado que os congeladores experimentam um déficit nas funções executivas em comparação com os controles (AMBONI; COZZOLINO; LONGO; PICILLO *et al.*, 2008; NEMANICH; DUNCAN; DIBBLE; CAVANAUGH *et al.*, 2013).

3.3 Disfunção Cognitiva no CM

Nesta revisão de literatura, nos utilizaremos quatro tipos de cognição que estão afetadas no CM, tais como: funções cognitivas globais, frontais, executivas e visuoespaciais. De fato, um estudo recente observou que CM com DP tem piores escores nas funções cognitivas global, executiva e frontal, comparados com aqueles sem CM e indivíduos saudáveis (GAN; XIE; QIN; WU *et al.*, 2023).

3.3.1 Função Cognitiva Global

A relação entre a função cognitiva global e o CM em pacientes com DP é uma área de pesquisa em constante evolução, que tem intrigado os cientistas e profissionais de saúde há anos. Embora o CM seja um sintoma motor proeminente nessa condição neurológica, estudos recentes têm revelado conexões mais profundas entre os processos cognitivos e a ocorrência desse fenômeno complexo (MORRIS; SMULDERS; PETERSON; MANCINI *et al.*, 2020).

A função cognitiva global abrange várias áreas, como memória, atenção, funções executivas (como planejamento, tomada de decisão e resolução de problemas), linguagem e percepção. As regiões cerebrais que estão envolvidas na função cognitiva também têm conexões com as regiões que controlam o movimento. Essa interconexão oferece uma base neuroanatômica para a possível relação entre os déficits cognitivos e o CM.

Uma das áreas cognitivas que tem sido fortemente associada ao CM é a atenção. A atenção é uma função crucial que permite a seleção e focalização de estímulos relevantes no ambiente enquanto se suprime. Pacientes com CM frequentemente demonstram dificuldades na divisão da atenção, o que pode ser observado em tarefas que requerem a execução simultânea de várias ações. A atenção dividida é essencial para a caminhada fluida, pois o ato de andar exige o monitoramento constante do ambiente, ajustes de passos e evitação de obstáculos. Quando essa capacidade de atenção é comprometida, os pacientes podem experimentar interrupções na marcha, resultando em episódios de CM (MORRIS; SMULDERS; PETERSON; MANCINI *et al.*, 2020). Uma pesquisa mostrou que pacientes com CM na DP apresentam conectividade assimétrica dentro da rede pedunculopontina, uma região do cérebro envolvida no controle da marcha (FLING; COHEN; MANCINI; NUTT *et al.*, 2013). Além disso, os défices estruturais na rede locomotora do hemisfério direito, particularmente nas áreas corticais pré-frontais envolvidas na função de inibição executiva, têm sido associados ao CM (FLING; COHEN; MANCINI; NUTT *et al.*, 2013). Esses achados sugerem que alterações na estrutura e conectividade cerebral, bem como déficits na cognição global, contribuem para a ocorrência do CM na DP (FLING; COHEN; MANCINI; NUTT *et al.*, 2013; MISTRI;

CACCIAGUERRA; VALSASINA; PAGANI *et al.*, 2023).

Quando os pacientes com DP são avaliados entre adultos e idosos saudáveis, as diferenças de função cognitiva global e executiva possuem diferenças significantes, colocando em posição possibilidade de cascata do comprometimento motor (MORRIS; SMULDERS; PETERSON; MANCINI *et al.*, 2020).

MoCA, ou Avaliação Cognitiva de Montreal, é uma breve ferramenta de triagem cognitiva usada para avaliar a função cognitiva em indivíduos (NASREDDINE; PHILLIPS; BEDIRIAN; CHARBONNEAU *et al.*, 2005). Tem sido utilizado em diversos estudos relacionados à DP para avaliar o comprometimento cognitivo e sua correlação com outros sintomas. Um estudo mostrou que pacientes com CM na DP tiveram um desempenho cognitivo significativamente pior, medido pelo MoCA, em comparação com pacientes sem CM. Especificamente, pacientes com CM tiveram pontuações mais baixas no MoCA, indicando um grau maior de comprometimento cognitivo (GAN; XIE; QIN; WU *et al.*, 2023).

3.3.2 Função Frontal

A função frontal refere-se aos processos cognitivos que são controlados principalmente pelos lobos frontais do cérebro. Esses processos incluem a tomada de decisão, resolução de problemas, planejamento, atenção e memória de trabalho (DUBOIS; SLACHEVSKY; LITVAN; PILLON, 2000). Os lobos frontais desempenham um papel crucial nas habilidades cognitivas de ordem superior e são responsáveis pela integração de informações de diferentes regiões do cérebro para orientar o comportamento e regular as emoções (DUBOIS; SLACHEVSKY; LITVAN; PILLON, 2000).

A ocorrência precoce do CM foi associada ao declínio cognitivo e à depressão, em vez de rigidez e bradicinesia, o que sugere que o CM pode ser um sinal cardinal independente de parkinsonismo (GILADI; MCDERMOTT; FAHN; PRZEDBORSKI *et al.*, 2001). Foi sugerido que o CM resulta de um mau funcionamento frontal ou de uma desconexão entre o lobo frontal e os gânglios da base. Por exemplo, pode ser o principal sintoma da apraxia da marcha causada por lesões do lobo frontal mesial. Estudos de ativação cerebral sugeriram que o córtex frontoparietal medial, incluindo a área motora suplementar (SMA), é um centro superior crucial para a locomoção bípede em humanos e que o comprometimento da alça dos gânglios da base-tálamo-SMA pode estar envolvido no comprometimento da marcha e do CM na DP. Não se sabe se outros transmissores além da dopamina estão envolvidos na fisiopatologia da CM (ROYALL, 2001).

A Bateria de Avaliação Frontal (FAB) é um teste neuropsicológico amplamente utilizado, projetado para avaliar a função frontal. Consiste em seis subtestes que avaliam vários aspectos da função frontal incluindo conceituação, flexibilidade mental, programação motora, sensibilidade a interferências, controle inibitório e autonomia ambiental (APPOLLONIO; LEONE; ISELLA; PIAMARTA *et al.*, 2005). O FAB é um teste breve e fácil de administrar, que pode ser usado à beira do leito para rastrear função frontal (DUBOIS; SLACHEVSKY; LITVAN; PILLON, 2000). O teste FAB demonstrou ter boa confiabilidade e validade, como também ser sensível na detecção de disfunção frontal em diversas populações clínicas, incluindo pacientes com lesões no lobo frontal, distúrbios do movimento associados à disfunção estriatofrontal e doenças neurodegenerativas, como demência frontotemporal (APPOLLONIO; LEONE; ISELLA; PIAMARTA *et al.*, 2005; DUBOIS; SLACHEVSKY; LITVAN; PILLON, 2000; GUGER; RASCHBACHER; KELLERMAIR; VOSKO *et al.*, 2021). O teste também apresentou boas confiabilidades de teste-reteste e entre avaliadores (BRUGGER; ABELA; HAGELE-LINK; BOHLHALTER *et al.*, 2015).

3.3.3 Atenção e Velocidade de Processamento (Função Executiva)

Função executiva é um conjunto de habilidades cognitivas que nos permitem planejar, organizar, iniciar, monitorar e ajustar comportamentos complexos e orientados a objetivos. Essas habilidades incluem, por exemplo, a capacidade de manter informações em mente enquanto se trabalha em uma tarefa (memória de trabalho), mudar rapidamente de uma tarefa para outra (flexibilidade cognitiva), inibir respostas impulsivas (controle inibitório), tomar decisões com base em informações incompletas (tomada de decisão), e monitorar e corrigir erros (monitoramento). A função executiva é essencial para o desempenho em muitas atividades cotidianas, como trabalho, estudo, vida social e autocuidado. Refere-se às habilidades cognitivas superiores necessárias para o planejamento, organização, tomada de decisões e outras atividades complexas. Essas habilidades são controladas, em parte, pelo córtex pré-frontal do cérebro, que pode ser comprometido em pessoas com Parkinson.

Os sintomas motores da DP são, naturalmente, a preocupação central no cuidado desses pacientes. Contudo, os efeitos da deficiência executiva também podem ter um impacto significativo na vida quotidiana. Pacientes com DP com comprometimento executivo foram comparados a pacientes com lesão no lobo frontal que podem ter um bom desempenho em muitos testes cognitivos e não mostram sinais óbvios de dificuldades cognitivas em ambientes estruturados, mas falham em situações cotidianas. Pesquisas em idosos saudáveis indicam uma

relação entre atividades da vida diária e desempenho em medidas de funcionamento executivo. Há também evidências de uma relação entre habilidades cognitivas e funcionamento cotidiano entre pacientes em estágios mais avançados da doença. Outro estudo mostrou que pacientes com DP sem demência relatam distração e esquecimento de informações importantes do dia anterior com mais frequência do que controles saudáveis. No entanto, o impacto das dificuldades cognitivas na independência e no bem-estar dos pacientes nas fases iniciais da DP ainda precisa de ser mais bem compreendido para facilitar o apoio adequado aos pacientes e cuidadores (KUDLICKA; CLARE; HINDLE, 2011).

O controle da atenção, controle oratório das palavras e aprendizado possuem declínios ao longo da gravidade da doença que podem submeter ainda mais aos quadros de CM (YAO; SHAO; HAN, 2017), além disso, pacientes que possuem CM e pacientes que apenas autorrelatam o CM, possuem dificuldades das associações cognitivas mencionadas acima. Esse controle de inibição refere-se à capacidade de suprimir ou inibir respostas prepotentes ou dominantes para atingir um objetivo ou manter um comportamento adequado. É uma subcapacidade da função executiva e desempenha um papel crucial em vários processos cognitivos (ZHANG; REN; SANFORD; YANG *et al.*, 2020). O controle inibitório é considerado uma função executiva complexa, e diferentes tarefas que avaliam o controle inibitório podem produzir resultados diferentes (MIRABELLA, 2021). Caracteriza-se pela capacidade de inibir a ativação de informações irrelevantes durante o processamento cognitivo (ZHANG; REN; SANFORD; YANG *et al.*, 2020). O controle inibitório é essencial para a autorregulação, o controle da atenção e a flexibilidade cognitivo, desempenhando um papel fundamental no funcionamento social, emocional e cognitivo. Envolve inibir respostas dominantes ou prepotentes e resistir a distrações ou tentações. O controle inibitório é um processo cognitivo que requer a ativação de redes neurais envolvidas em funções executivas (LIU; YANG; YEH; KU *et al.*, 2021).

O *Digit Symbol Substitution Test (DSST)* é um teste neuropsicológico que avalia a função executiva, especificamente atenção, velocidade de processamento e função executiva (JAEGER, 2018). O teste exige que os indivíduos combinem os símbolos com seus dígitos correspondentes dentro de um limite de tempo especificado. Prejuízos nos domínios cognitivos, incluindo função executiva, têm sido associados a distúrbios da marcha e risco de queda (MONTERO-ODASSO; VERGHESE; BEAUCHET; HAUSDORFF, 2012). Em idosos com demência leve a moderada, é frequentemente observada uma diminuição na velocidade da marcha (MONTERO-ODASSO; VERGHESE; BEAUCHET; HAUSDORFF, 2012). A inter-relação entre déficits cognitivos e distúrbios da marcha tem sido atribuída a redes cerebrais

específicas, como as áreas pré-frontoparietal e cingulada (MONTERO-ODASSO; VERGHESE; BEAUCHET; HAUSDORFF, 2012).

3.3.4 Função Visuoespacial

As funções visuoespaciais referem-se à capacidade do cérebro de perceber e interpretar informações visuais relacionadas a posicionamento, orientação e relações espaciais entre objetos. Pacientes com Parkinson podem apresentar alterações nessas funções devido a várias razões, incluindo os efeitos da doença no sistema nervoso central e a interação entre diferentes áreas do cérebro (ONDER; OGUZ; HAS; ELIBOL, 2023). Algumas das alterações da questão visuoespacial vem derivados de baixa percepção de profundidade e espaço, navegação espacial, difícil organização visual, dificuldade no reconhecimento facial, distúrbios visuais ou alucinações visuais, dificuldades de escrita e reprodução em desenho. Paciente com Parkinson possuem dificuldades contínuas devidas ao trabalho processual de informação onde parte dopaminérgica e estrutural trabalha em assimilação a projeções e funções motoras, o que dificultaria ainda mais a assimilação visual em relação a realidade (ONDER; OGUZ; HAS; ELIBOL, 2023). Essa dificuldade de assimilação com o real pode levar o CM, levando em contexto que as dissociações visuais podem ocorrer desde um terreno irregular ou ponto de partida em relação ao objeto no trajeto, resultando em possível hesitação do passo, aumentando a chance de crise emocional ansiosa e conseqüentemente causar um CM (ONDER; OGUZ; HAS; ELIBOL, 2023). Estudos têm mostrado que o CM, um sintoma característico da DP, está associado a déficits na função visuoespacial. A falta de dopamina afeta a capacidade do cérebro de processar informações visuais e coordenar os movimentos necessários para a marcha. O CM é uma interrupção súbita e temporária do movimento durante a marcha, o que pode levar a quedas e comprometer a qualidade de vida dos pacientes (MATSUMOTO; MAGALHÃES; ANTUNES; PASIN, 2014).

3.4 Conclusão das Disfunções Cognitivas no CM

Nos tópicos acima (3.3.1 até 3.3.4) nós definimos os três tipos de cognição que serão utilizados nesse estudo e descrevemos como eles estão afetados na CM com DP. Alterações nas funções cognitiva, frontal e executiva estão relacionados com o CM e podem ser explicadas por alterações estruturais e funcionais de regiões cerebrais tais como frontoparietal e subcorticais (SHINE; MATAR; WARD; FRANK *et al.*, 2013). Tem sido hipotetizado que indivíduos com

CM aumentam a sobrecarga cognitiva de regiões frontoparietais para compensar pelos déficits de marcha e episódios de CM (SHINE; MATAR; WARD; FRANK *et al.*, 2013), o que sugere que o CM da DP é devido a uma falta de comunicação entre regiões cognitivas e motoras que competem entre elas (SHINE; MATAR; WARD; FRANK *et al.*, 2013). Dessa forma, métodos de exercícios físicos que aumentam a função cognitiva e diminuem a gravidade do CM são muito importantes para a população, visto que tratamento medicamentoso e cirúrgico não tem efeitos promissores no efeito do CM e função cognitiva (SHINE; MATAR; WARD; FRANK *et al.*, 2013).

3.5 O Efeito do Exercício Físico nas Funções Cognitivas em Indivíduos com CM na DP

Poucos estudos têm investigado os efeitos do exercício físico da função cognitiva no CM na DP. Por exemplo, King et al. (2020) mostraram que 6 semanas de exercício realizados 3 vezes por semana com 80 minutos de duração em cada sessão foram capazes de normalizar a conectividade da rede de controle inibitório (*i.e.*, área motora suplementar e núcleo pedunculopontino) e melhorou função executiva em indivíduos com CM na DP comparado com o grupo controle que não recebeu nenhum tipo de exercício (KING; MANCINI; SMULDERS; HARKER *et al.*, 2020). O protocolo de exercício físico envolveu componentes cognitivos, motores e complexos que sugere que exercícios complexos são importantes para melhorar as funções cognitivas desses indivíduos. No entanto, eles observaram uma pequena melhora na função cognitiva de controle inibitório, porém os efeitos desse tipo de intervenção na função cognitiva global, frontal e outros tipos de funções executivas (visuoespacial e flexibilidade cognitiva) são desconhecidos. Assim, o nosso estudo pode ter um potencial em mostrar melhora nos outros aspectos cognitivos relacionados ao CM na DP.

Walton et al. (2018) investigaram os efeitos de 7 semanas de treinamento cognitivo realizados 2 vezes por semana com 120 minutos, onde foram divididos em 2 partes de tempos: A primeira 1 hora de duração onde 30-45 minutos foram designados para psicoeducação sobre uma série de tópicos relevantes para a DP, incluindo cognição, sono e humor (WALTON, C. C.; MOWSZOWSKI, L.; GILAT, M.; HALL, J. M. *et al.*, 2018). Em seguida, realizar uma pausa forçada de 15-30 minutos e retomaram pra uma segunda bateria de 60 minutos divididos em 2 grupos (grupo ativo e grupo cognitivo), onde foram submetidos o grupo ativo completou um programa de tarefas computadorizadas (*SUDOKU* computadorizado), selecionadas para função executiva e por foco. Interessantemente, embora os autores tenham observado uma diminuição do CM e na velocidade de processamento, o treinamento que é puramente cognitivo

não indicou melhora em várias outras funções cognitivas, como as funções executivas (e.g., controle inibitório, mudança de atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento e habilidades visuoespaciais) e a função cognitiva global (MoCA).

Essa consideração sobre aplicabilidade de treinamento completamente cognitivos e com pequenas tarefas de atenção ao movimento, ou tarefas que demandam atenção, sensório-motor e intensidade do movimento faz com que estruturas sejam cada vez mais solicitadas para realizar um processamento cerebral incapaz de produzir o movimento da marcha propriamente, uma vez que, a diminuição das tarefas cognitivas globais pioram o quadro do CM em pacientes com DP, assim como tomadas de decisão em meio a tarefas de extremo desconforto atencional e de instabilidade, bem como o treinamento de força, também mostrado na literatura, que é uma ferramenta altamente validada para pacientes com DP. Isso enaltece a hipótese de que treinamentos com demanda cognitiva alta, possam ser um bom mecanismo de ação a diminuição dos episódios do CM, quando se é aplicado de forma rica em tarefas complexas e com ambas as capacidades físicas e cognitivas dos pacientes com DP com CM.

Nesse sentido, o TRIA apresenta importantes características (SILVA-BATISTA et al., 2020) para melhorar as funções cognitivas de indivíduos com CM na DP, visto que os exercícios incluídos são complexos requerendo diversos componentes cognitivos para a execução dos mesmos, como por exemplo divisão de atenção, controle inibitório e velocidade de processamento. De fato, nossos primeiros estudos mostram que 12 semanas do TRIA melhoram as funções executivas de controle inibitório e de flexibilidade (SILVA-BATISTA; DE LIMA-PARDINI; NUCCI; COELHO *et al.*, 2020; VIEIRA-YANO; MARTINI; HORAK; DE LIMA-PARDINI *et al.*, 2021), no entanto, nós não sabemos se esse tipo de treinamento melhora as funções cognitivas global, frontal e visuoespacial.

O programa de TRIA é considerado uma intervenção de exercícios que incorpora complexidade motora e tarefa dupla. Exige altas demandas atencionais, de controle motor, sensório-motor e de ativação muscular, além de exigir a produção de força necessária para superar a carga externa e manter a estabilidade corporal (BEHM; ANDERSON, 2006; KIBELE; BEHM, 2009; BEHM et al., 2010; SILVA-BATISTA et al., 2020). Exigências estas que podem ser essenciais para diminuição do CM devido alta sobrecarga cognitiva exigida nas realizações dos exercícios, principalmente quando alguns exercícios são realizados em condições de tarefa dupla (*i.e.*, agachamento com movimentos coordenativos dos braços).

Exercícios com alta complexidade motora produzem maior ativação cortical do que baixa complexidade motora (SILVA-BATISTA et al., 2020). Isso é importante para indivíduos com CM porque tarefas motoras e cognitivas competem pelos recursos atencionais (*i.e.*,

capacidade cortical disponível). Tomados em conjunto, a literatura sugere que exercícios complexos com características de tarefa dupla podem ser eficazes na melhora da função cognitiva de indivíduos com CM (VANDENBOSSCHE et al., 2012; STROUWEN et al., 2015). Assim, o TRIA pode ter o potencial em melhorar vários aspectos cognitivos de indivíduos com CM, o que pode estar relacionado com a diminuição da gravidade do CM que nós temos observado previamente (SILVA-BATISTA; DE LIMA-PARDINI; NUCCI; COELHO *et al.*, 2020).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO EXPERIMENTAL

O estudo TRIA é um ensaio clínico, randomizado, prospectivo, centro-único, grupo paralelo, aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de São Paulo (Escola de Educação Física e Esporte - ref. 2011/12) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC-83VB6B). O estudo TRIA foi conduzido entre junho de 2018 e abril de 2019. É importante ressaltar que as funções cognitivas globais (MoCA), frontais (FAB), visuoespacial (subscore da MoCA) e velocidade de processamento cognitivo e atenção visual (DSST) de indivíduos com CM na DP representam um conjunto de desfechos secundários do estudo TRIA previamente publicado (SILVA-BATISTA et al., 2020). Assim, o presente estudo é uma análise secundária de desfechos secundários do estudo TRIA.

4.2 AMOSTRA E RECRUTAMENTO

Os indivíduos foram recrutados da Clínica de Desordens do Movimento da Universidade de São Paulo. O diagnóstico de DP idiopática foi confirmado por um especialista em desordens do movimento de acordo com o critério de diagnóstico do Banco de Cérebro de Londres (*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*) (HUGHES et al., 1992), o qual também avaliou o provável CM. Vídeos de testes objetivos (*i.e.*, transpor obstáculos, girando no sentido horário e anti-horário, e passando por uma porta) e o *New Freezing of Gait Questionnaire* (NFOGQ) (NIEUWBOER et al., 2009) foram usados para avaliar o CM. Os indivíduos com DP foram classificados como congeladores se o CM foram observados nos vídeos e se eles responderam afirmativamente o item 1 (Você passou por uma experiência de CM?) e precisaram apresentar uma pontuação maior que 1 no item 3 (Com que frequência você experimenta os

episódios de CM durante o giro?) e 5 (Com que frequência você experimenta episódios de CM quando inicia o primeiro passo?) do NFOGQ no estado clínico “on” (totalmente medicado).

Os critérios de elegibilidade foram: 1) Escala Hoehn e Yahr 3-4; 2) estar sob terapia dopaminérgica durante o período de estudo; 3) faixa etária de 49-85 anos; 4) estar apto a caminhar seguramente por 20 metros sem auxílio; 5) ausência de desordem neurológica (outra além da DP); 6) ausência de artrite significativa, desordem vestibular ou musculoesquelética, tremor grave, claustrofobia e metal presente no corpo; 7) pontuação no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) maior ou igual a 23 (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975); e 8) não ter realizado treinamento sistematizado por 3 meses antes do início da coleta de dados. Os indivíduos deram seu consentimento por escrito e foram instruídos sobre os procedimentos para participarem do estudo.

4.3 PROCEDIMENTOS

Os indivíduos foram avaliados e treinados no estado clínico definido como “on” entre 1,5 e 2 horas após tomarem a dose matinal do medicamento dopaminérgico. A Escala Unificada de Avaliação da DP parte motora (III) avaliou a gravidade dos sintomas motores dos participantes (FAHN, et al., 1987). No primeiro dia, um avaliador cego ao desenho experimental, treinado por um neuropsicólogo, avaliou a função cognitiva global (*Montreal Cognitive Assessment* - MoCA), função cognitiva frontal (*Frontal Assessment Battery* - FAB), funções executivas de velocidade de processamento e atenção (*Digit Symbol*) e função visuoespacial (subcomponente da MoCA). Também, no mesmo dia foi avaliado a gravidade do CM (subjetivamente e objetivamente). Após realizadas as avaliações iniciais, os indivíduos foram classificados em quartis com relação às pontuações no NFOGQ para garantir homogeneidade de indivíduos com CM em cada grupo. Os participantes de cada quartil foram aleatoriamente randomizados para o grupo TRIA ou RMT conforme anteriormente publicado (SILVA-BATISTA et al., 2020). As avaliações pós-teste foram realizadas 24 horas após o término do período de treinamento.

Sobre a medição da razão do CM, esta variável foi publicada previamente pelo nosso grupo e apresentou uma melhora somente para o grupo TRIA (SILVA-BATISTA et al., 2020), então, ela será usada para o segundo objetivo do presente estudo. Brevemente, a razão do CM foi calculada durante uma tarefa de giro de 2 minutos, na qual os indivíduos fizeram giros de 360° no local, alternando entre giros no sentido horário e anti-horário o mais rápido que puderam com segurança. Sensores inerciais (Physilog, Gait Up, Lausanne, Suíça) foram

colocados nas canelas e ao nível lombar. Os dados foram amostrados a 128 Hz e armazenados para análise offline usando Matlab 2016b (Mathworks Inc.). A análise foi baseada na densidade espectral de potência dos dados de aceleração anteroposterior. A razão do CM foi então calculada como a razão entre o quadrado da potência total na banda de frequência correspondente aos episódios de congelamento (3-8 Hz) e a potência total na banda de frequência correspondente à locomoção (0,5-3 Hz). Pontuações mais altas no índice do CM indicam maior gravidade do CM.

4.4 AVALIAÇÕES DOS DESFECHOS SECUNDÁRIOS

4.4.1 MoCA

A Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) é um teste de triagem cognitiva usado para avaliar a função cognitiva em diversas condições, incluindo a DP (FIORENZATO; WEIS; FALUP-PECURARIU; DIACONU *et al.*, 2016). O MoCA consiste em múltiplas tarefas que avaliam diferentes aspectos cognitivos, como atenção, memória, linguagem, habilidades visuoespaciais e funções executivas. No contexto da DP, o MoCA é frequentemente utilizado para detectar e monitorar alterações cognitivas associadas à doença. Estudos demonstraram que pacientes com DP podem apresentar déficits cognitivos em áreas como memória, atenção e funções executivas (FIORENZATO; WEIS; FALUP-PECURARIU; DIACONU *et al.*, 2016). O MoCA pode ajudar a identificar estes défices e fornecer uma medida objetiva do comprometimento cognitivo geral.

O MoCA é administrado por um profissional de saúde treinado e normalmente leva cerca de 10 a 15 minutos para ser concluído. O teste consiste em uma série de questões e tarefas que avaliam diferentes aspectos cognitivos. As pontuações do MoCA variam de 0 a 30, com pontuações mais baixas indicando maior comprometimento cognitivo. O tempo de aplicação é de aproximadamente 10 minutos. O escore total é de 30 pontos; sendo o escore de 26 ou mais considerado normal oito domínios cognitivos, a saber: função visuoespacial e executiva (5 pontos), nomeação (3 pontos), atenção (6 pontos), linguagem (3 pontos), abstração (2 pontos), evocação tardia (5 pontos) e orientação (6 pontos), resultando ao MoCA um total escore de 30 pontos.

4.4.2 FAB

O FAB é uma bateria rápida e eficaz para avaliar as funções do lobo frontal. Ele consiste em seis subtestes que avaliam diferentes aspectos da função executiva, como fluência verbal, controle inibitório, flexibilidade cognitiva e julgamento social. Cada subteste é pontuado de 0 a 3, totalizando uma pontuação máxima de 18. Os escores do FAB podem ser usados para avaliar a gravidade da síndrome disexecutiva e sugerir um padrão descritivo de disfunção executiva em um determinado paciente. A pontuação do FAB também está fortemente associada ao desempenho dos pacientes em outras avaliações cognitivas, como o Mattis DRS e o Wisconsin CST, que avaliam diferentes funções cognitivas sob o controle do lobo frontal. A pontuação do FAB pode ser usada para discriminar entre pacientes com disfunção frontal e controles saudáveis, e pode ser usada para monitorar a progressão da disfunção frontal ao longo do tempo. A FAB avalia diferentes aspectos da função executiva que são controlados pelo lobo frontal, incluindo: 1. Controle inibitório: a capacidade de inibir ou controlar respostas impulsivas inadequadas. 2. Flexibilidade cognitiva: a capacidade de mudar rapidamente de uma tarefa para outra ou de mudar a estratégia de resolução de problemas. 3. Fluência verbal: a capacidade de gerar palavras ou ideias rapidamente em resposta a um estímulo. 4. Julgamento social: a capacidade de avaliar situações sociais e comportamentos apropriados. 5. Planejamento: a capacidade de planejar e organizar tarefas complexas. 6. Controle motor: a capacidade de controlar e coordenar movimentos corporais complexos (DUBOIS; SLACHEVSKY; LITVAN; PILLON, 2000).

4.4.3 DSST

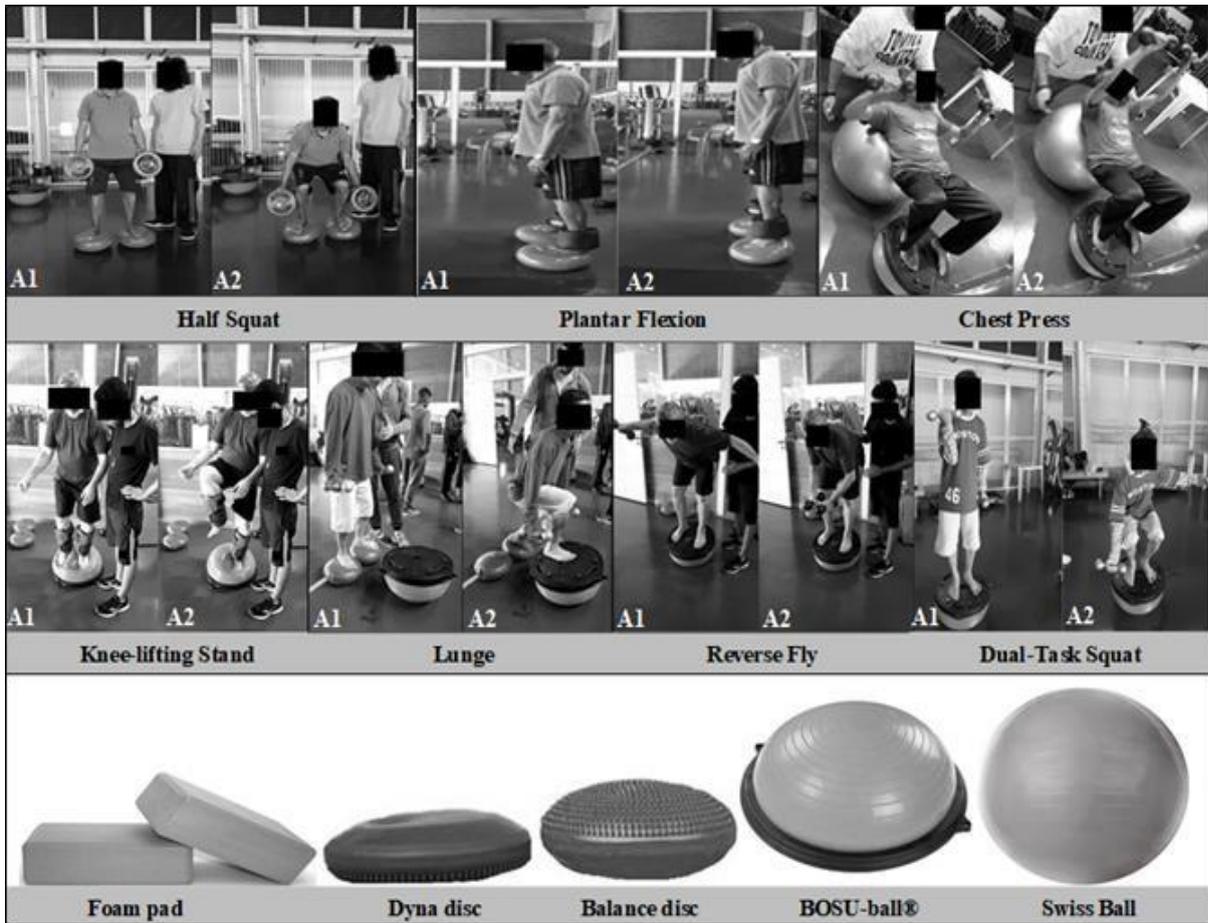
O teste de substituição de símbolos digitais (DSST) é um teste de avaliação neuropsicológica que mede a atenção e velocidade de processamento. O teste consiste em uma folha de papel com uma lista de símbolos correspondentes a números de 1 a 9. O paciente deve preencher os espaços em branco abaixo dos símbolos com os números correspondentes o mais rápido possível, dentro de um limite de tempo de 90 segundos. O escore é baseado no número de símbolos corretamente correspondidos em 90 segundos. O escore máximo possível é 133. O DSST é um teste amplamente utilizado e validado, com normas disponíveis para comparação com a população geral e para monitorar mudanças ao longo do tempo (JAEGER, 2018), porém, o teste não é um indicador direto de habilidades cognitivas mais complexas, como memória, aprendizado ou raciocínio (JAEGER, 2018).

5 INTERVENÇÕES

5.1 TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA COM INSTABILIDADE ADAPTADO

O TRIA foi conduzido de forma individual, três vezes por semana, durante 12 semanas (36 sessões de treinamento). Cada sessão de treinamento durou entre 80-90 minutos. O TRIA é uma adaptação de nosso programa TFI publicado anteriormente para pacientes sem CM na DP (SILVA-BATISTA et al., 2020). O TRIA consistiu em sete exercícios com pesos livres para membros inferiores e superiores (meio agachamento, flexão plantar, supino com halteres, levantamento de joelhos (flexão de quadril e joelho), avanço, crucifixo inverso e agachamento em tarefa dupla) realizados em dispositivos instáveis (ou seja, almofada de equilíbrio, discos dinâmicos, disco de equilíbrio, BOSU® e bola suíça), conforme demonstrado na Figura 1. Um intervalo de descanso de 90 segundos foi permitido entre os exercícios e as séries. Houve um aumento progressivo e concomitante do grau de instabilidade e peso dos exercícios durante o período de três meses. Em relação à instabilidade, os dispositivos instáveis foram trocados, ao longo do período experimental, dos menos para os mais instáveis para aumentar a complexidade motora, conforme demonstrado na Tabela 1. Um dispositivo instável foi alterado para um mais instável sempre que os sujeitos diminuíam consideravelmente a oscilação corporal (ou seja, capacidade de equilibrar o corpo no aparelho, sem apresentar grandes alterações do centro de massa nos eixos anteroposterior e médio-lateral - inspeção visual) e o aumento da carga foi efetuado sempre que o indivíduo realizasse o exercício com facilidade (situação apontada pelo baixo score na PSE – Percepção Subjetiva de Esforço). Quando os indivíduos não conseguiam aumentar a carga externa devido à alta instabilidade ao realizar o exercício no novo dispositivo instável, a carga de treinamento da sessão anterior à troca dos dispositivos foi usada. Com relação às séries e repetições, os indivíduos realizaram 2–3 séries de 10–12 repetições máximas no primeiro mês; realizaram 3–4 séries de 8–10 repetições máximas no segundo mês e 4 séries de 6–8 repetições máximas no terceiro mês. O peso inicial do exercício foi ajustado ao longo das séries para permitir que os indivíduos realizem as repetições atribuídas. Posteriormente, o peso do exercício foi sistematicamente aumentado (5% – 10%) sempre que os indivíduos fossem capazes de realizar as repetições máximas predefinidas por duas sessões de treinamento consecutivas (por exemplo, 10-12 repetições máximas no primeiro mês, 8-10 repetições máximas no segundo mês e 6–8 repetições no máximo no terceiro mês). As sessões de TRIA foram individualizadas e monitoradas por profissionais com experiência em trabalhar com indivíduos com DP e com o programa TRIA (SILVA-BATISTA et al., 2016, 2020).

Figura 1. Fase inicial (A1) e final (A2) dos exercícios com pesos livres com dispositivos instáveis.



Fonte: Mário Vergari Filho, 2024.

Tabela 1. Localização e progressão dos aparelhos instáveis ao longo do protocolo experimental (12 semanas) em cada exercício resistido.

	<i>Meio Agachamento</i>	<i>Flexão Plantar</i>	<i>Supino com halteres</i>	<i>Levantamento de Joelho</i>	<i>Afundo</i>	<i>Crucifixo Inverso</i>	<i>Agachamento em Tarefa dupla</i>
Semanas	<i>Bola</i>	<i>Balance</i>	<i>Bola</i>	<i>Balance pad -</i>	<i>Bloco EVA -</i>	<i>Balance</i>	<i>Bola</i>
1 e 2	<i>Suíça -</i> <i>Costas*</i>	<i>pad -</i> <i>pés*</i>	<i>Suíça -</i> <i>Costas*</i>	<i>pés*</i>	<i>pés (posição inicial) * e</i> <i>balance pad</i> <i>- pés (para quando</i> <i>avançar com</i> <i>o pé) *</i>	<i>pad - pés*</i>	<i>Suíça -</i> <i>Costas* e</i> <i>movimentos</i> <i>alternados dos</i> <i>braços durante o</i> <i>agachamento</i>
Semana	<i>Bola</i>	<i>Dyna</i>	<i>Bola</i>	<i>Dyna discs -</i>	<i>Bloco EVA -</i>	<i>Dyna</i>	<i>Bola</i>
3	<i>Suíça -</i> <i>Costas*</i> <i>Dyna discs -</i> <i>pés*</i>	<i>discs -</i> <i>pés*</i>	<i>Suíça -</i> <i>Costas*</i> <i>Dyna</i> <i>discs -</i> <i>pés*</i>	<i>pés*</i>	<i>pés (posição inicial) * e</i> <i>balance pad</i> <i>- pés (para quando</i> <i>avançar com</i> <i>o pé) *</i>	<i>discs -</i> <i>pés*</i>	<i>Suíça -</i> <i>Costas* e</i> <i>balance pad -</i> <i>pés* e</i> <i>movimentos</i> <i>alternados dos</i> <i>braços durante o</i> <i>agachamento</i>
Semanas	<i>Bola</i>	<i>Dyna</i>	<i>Bola</i>	<i>Dyna discs -</i>	<i>Dyna discs -</i>	<i>Dyna</i>	<i>Bola</i>
4 e 5	<i>Suíça -</i> <i>Costas*</i> <i>Dyna discs -</i> <i>pés*</i>	<i>discs -</i> <i>pés*</i>	<i>Suíça -</i> <i>Costas*</i> <i>Dyna</i> <i>discs -</i> <i>pés*</i>	<i>pés*</i>	<i>pés (posição inicial) * e</i> <i>balance discs</i> <i>(para</i> <i>quando</i> <i>avançar com</i> <i>o pé) *</i>	<i>discs -</i> <i>pés*</i>	<i>Suíça -</i> <i>Costas* e Dyna</i> <i>discs - pés* e</i> <i>movimentos</i> <i>alternados dos</i> <i>braços durante o</i> <i>agachamento</i>
Semana	<i>Bola</i>	<i>Balance</i>	<i>Balance</i>	<i>Balance disc -</i>	<i>Dyna discs -</i>	<i>Balance</i>	<i>Bola</i>
6	<i>Suíça -</i> <i>Costas*</i> <i>Balance discs -</i> <i>pés*</i>	<i>disc -</i> <i>pés</i>	<i>disc -</i> <i>pés* e</i> <i>bola</i> <i>suíça -</i> <i>costas*</i>	<i>pés*</i>	<i>pés (posição inicial) * e</i> <i>balance discs</i> <i>(para</i> <i>quando</i> <i>avançar com</i> <i>o pé) *</i>	<i>disc -</i> <i>pés*</i>	<i>Suíça -</i> <i>Costas* e</i> <i>Balance discs -</i> <i>pés* e</i> <i>movimentos</i> <i>alternados dos</i> <i>braços durante o</i> <i>agachamento</i>

Semanas	<i>Balance discs -</i>	<i>Balance</i>	<i>BOSU-</i>	<i>Balance discs -</i>	<i>balance disc</i>	<i>Balance</i>	<i>Balance discs -</i>
7 e 8	<i>pés*</i>	<i>disc -</i> <i>pés</i>	<i>ball® -</i> <i>feet* -</i> <i>pés* e</i> <i>bola</i> <i>suíça -</i> <i>costas*</i>	<i>pés*</i>	<i>- pés</i> <i>(posição</i> <i>inicial) * e</i> <i>BOSU ball®</i> <i>- pés (para</i> <i>quando</i> <i>avançar com</i> <i>o pé) *</i>	<i>discs -</i> <i>pés*</i>	<i>pés* e</i> <i>movimentos</i> <i>alternados dos</i> <i>braços durante o</i> <i>agachamento</i>
Semanas	<i>BOSU ball® -</i>	<i>Balance</i>	<i>BOSU</i>	<i>Balance disc -</i>	<i>Balance disc</i>	<i>BOSU</i>	<i>BOSU ball®-</i>
9 e 10	<i>pés*</i>	<i>disc -</i> <i>pés</i>	<i>ball® -</i> <i>pés* e</i> <i>Bola</i> <i>suíça -</i> <i>costas*</i>	<i>pés</i>	<i>- pés</i> <i>(posição</i> <i>inicial) * e</i> <i>BOSU ball®</i> <i>- pés (para</i> <i>quando</i> <i>avançar com</i> <i>o pé) * com</i> <i>instrução de</i> <i>lateralidade</i>	<i>ball®-</i> <i>pés*</i>	<i>pés* e</i> <i>movimentos</i> <i>alternados dos</i> <i>braços durante o</i> <i>agachamento</i>
Semanas	<i>BOSU ball®</i>	<i>Balance</i>	<i>BOSU</i>	<i>BOSU ball® -</i>	<i>Balance disc</i>	<i>BOSU</i>	<i>BOSU ball®</i>
11 e 12	<i>invertido -</i> <i>pés*</i>	<i>disc -</i> <i>pés</i>	<i>ball®</i> <i>invertido</i> <i>- pés* e</i> <i>Bola</i> <i>suíça -</i> <i>costas*</i>	<i>pés*</i>	<i>- pés</i> <i>(posição</i> <i>inicial) * e</i> <i>BOSU ball®</i> <i>invertido -</i> <i>pés (para</i> <i>quando</i> <i>avançar com</i> <i>o pé) * com</i> <i>instrução de</i> <i>lateralidade</i>	<i>ball®</i> <i>invertido -</i> <i>pés*</i>	<i>invertido - pés*</i> <i>e movimentos</i> <i>alternados dos</i> <i>braços durante o</i> <i>agachamento</i>

Fonte: Mário Vergari Filho, 2024.

Notas: ® = Marca Registrada. *Indica a localização dos dispositivos instáveis para cada exercício

5.2 REABILITAÇÃO MOTORA TRADICIONAL

O grupo RMT treinou três vezes por semana durante 12 semanas (36 sessões de tratamento). Cada sessão de tratamento durou entre 80-90 minutos. As sessões de RMT foram realizadas em grupos de até 8 indivíduos, monitoradas por um fisioterapeuta experiente em trabalho com indivíduos com DP (SILVA-BATISTA et al., 2020). A RMT consistiu em

exercícios realizados na seguinte ordem:

1) Alongamento - alongamento da coluna torácica em pé, alongamento do pescoço e peitoral sentado, alongamento de rotação de tronco sentado, alongamento do esternocleidomastóideo, alongamento dos músculos dorsais em pé, alongamento dos isquiotibiais, alongamento dos deltoides deitado, alongamento lateral de grande dorsal sentado, alongamento de deltoides em pé e alongamento da panturrilha. Três séries de 10 contagens de respiração;

2) Marcha - os indivíduos foram orientados a percorrer a maior distância possível e subir e descer um corredor de 20 metros o mais rápido possível, 10 vezes. Haverá 90 segundos de descanso (ou mais, se necessário);

3) Equilíbrio e postura – os indivíduos permaneceram em pé e realizaram movimentos de deslocamento do centro de gravidade para frente e para trás, de 10 a 20 vezes, com os pés posicionados na largura do quadril e uma perna levantada e outra apoiada no chão por 10 segundos. Houve 90 segundos de descanso (ou mais, quando necessário);

4) Exercícios com pesos livres para membros inferiores e superiores - meio agachamento, flexão plantar, supino com halteres, extensão da coluna, extensão dos joelhos, extensão do tríceps e levantamento de joelhos. O peso do exercício foi sistematicamente aumentado (5% – 10%) sempre que os indivíduos forem capazes de realizar as repetições predefinidas (10 repetições) por duas sessões consecutivas de tratamento. Os sujeitos realizaram três séries de 10 repetições durante os 3 meses com 90 segundos de descanso (ou mais, se necessário) entre as séries e exercícios.

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises de poder foram publicadas anteriormente (SILVA-BATISTA et al., 2020). A normalidade dos dados e a presença de *outliers* foram avaliadas por meio do teste de Shapiro-Wilk e box-plots, respectivamente. Dados não normais foram transformados em logaritmo natural (ln). Um modelo linear misto para cada desfecho tendo grupo (RMT e TRIA) e tempo (pré e pós) como fatores fixos e indivíduos como um fator aleatório foi usado. Sempre que um valor *F* significativo foi obtido, um ajuste de *Tukey* foi usado para fins de comparação múltipla. O tamanho do efeito (TE) intragrupo (pré e pós-mudanças) e entre-grupo (pós-mudanças) foi

calculado usando o d (COHEN, 1988) de Cohen para cada resultado. Os TEs foram classificados como pequenos ($\leq 0,49$), médios ($0,50-0,79$) e grandes ($\geq 0,80$). Para verificar se a melhora (pós-pré) das funções cognitivas (cognição global, função frontal, função visuoespacial, atenção e velocidade de processamento) poderia explicar a melhora no CM previamente publicado após o TRIA (SILVA-BATISTA *et al.*, 2020), duas análises de regressões lineares múltiplas (método stepwise) foram realizadas, tendo como variáveis dependentes a melhora na cognição e como variável independente a melhora no CM. Nós incluímos as variáveis independentes nas análises se elas apresentassem um valor de $p \leq 0,15$ e uma correlação $\leq 0,7$ (Spearman) entre elas, para evitar colinearidade.

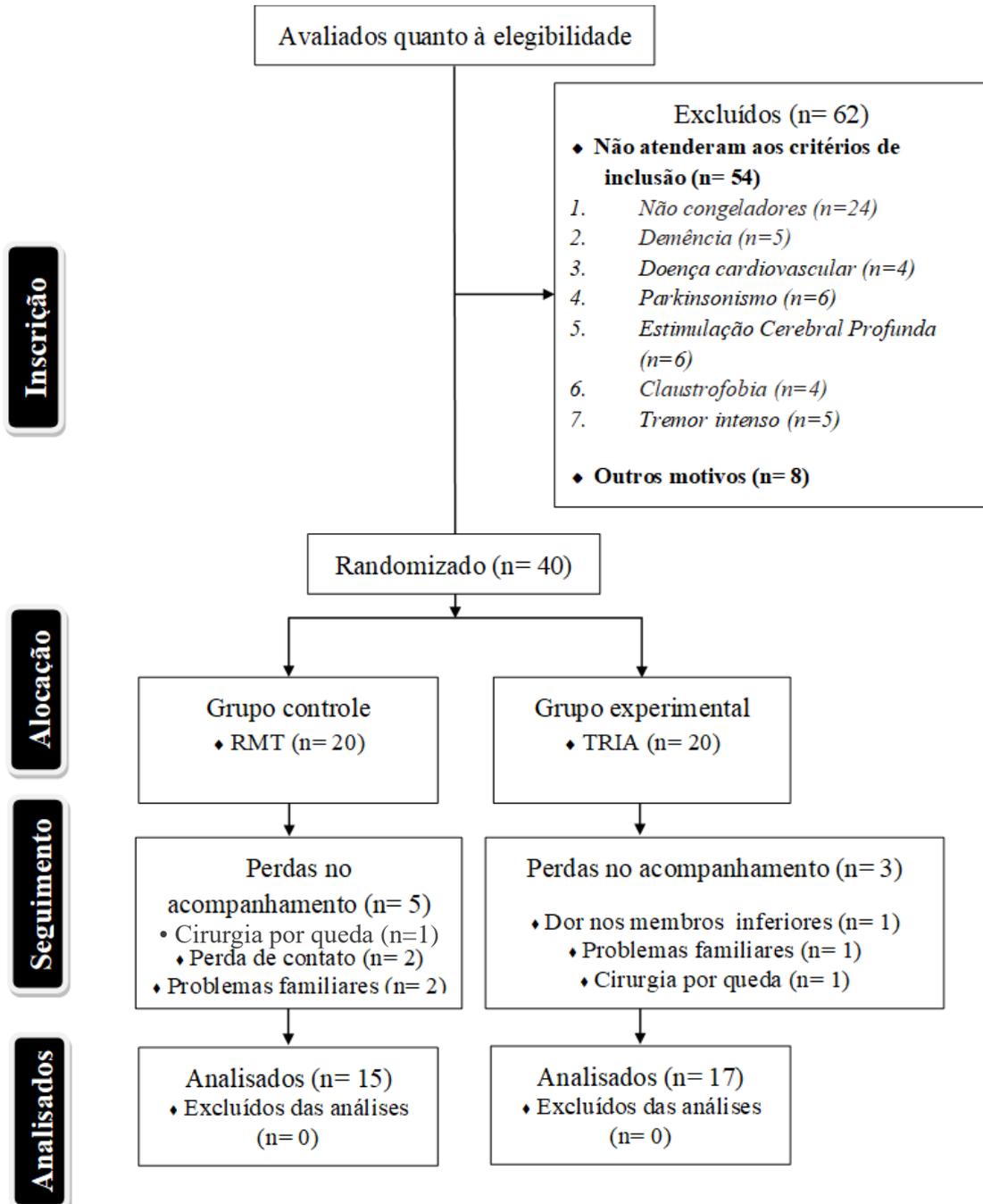
Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão. Os procedimentos estatísticos foram realizados por meio do software SAS 9.2® (Institute Inc., Cary, NC, EUA) e o nível de significância estabelecido foi $p \leq 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1 PARTICIPANTES

Quarenta indivíduos realizaram os testes de linha de base e foram distribuídos aleatoriamente em cada grupo (RMT e TRIA). Trinta e dois participantes (RMT $n=15$; TRIA $n=17$) compuseram a amostra final, pois oito participantes desistiram antes da pós-avaliação (RMT $n=5$; TRIA $n=3$) (Figura 2). No grupo RMT, não foi possível entrar em contato com dois participantes; dois participantes tiveram problemas familiares; e um participante passou por uma cirurgia devido a uma queda em sua casa. No grupo TRIA, um participante sentiu dor nos membros inferiores (sem necessidade de intervenção médica) e não quis continuar no estudo; um participante desistiu devido a problemas familiares; e um participante foi submetido a uma cirurgia devido a uma queda ao sair do carro.

Figura 2. Perfil do ensaio com representação esquemática do recrutamento e alocação dos participantes.



Fonte: Mário Vergari Filho, 2024.

Notas: RMT = (Reabilitação Motora Tradicional); TRIA = Treinamento Resistido Adaptado com Instabilidade.

6.2 VALORES PRÉ-TREINAMENTO

Não houve diferenças entre os grupos em nenhuma característica demográfica, antropométrica ou clínica no pré-treinamento (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos indivíduos com Doença de Parkinson por grupo no momento pré intervenção.

	RMT	TRIA	Valor de p
	(n=15)	(n=17)	
Homens/mulheres (número)	9/6	12/5	0,125
Idade (anos)	66,8 ± 8,9	64,6 ± 10,5	0,542
Escolaridade (anos)	10,5 ± 5,8	12,9 ± 5,8	0,253
Massa corporal (kg)	67,5 ± 9,1	73,4 ± 13,5	0,162
Altura (cm)	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,577
Índice de massa corporal (kg/m ²)	25,3 ± 2,7	26,8 ± 4,1	0,235
Miniexame do Estado Mental (pontuação)	25,6 ± 2,0	25,5 ± 1,7	0,986
Diagnóstico (anos)	10,0 ± 5,6	7,7 ± 4,0	0,204
Escala de estadiamento de Hoehn e Yahr (u.a)	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,3	0,296
Instabilidade postural e distúrbio da marcha (escore)	8,9 ± 2,6	7,7 ± 1,9	0,153
NFOGQ (pontuação)	22,33 ± 5,97	21,64 ± 5,77	0,743
UPDRS-III (pontuação)	51,46 ± 10,66	46,47 ± 11,40	0,212
Medicação antiparkinsoniana			
Dose diária equivalente de L-dopa (mg/dia)	854,8 ± 251,9	772,5 ± 275,8	0,342
L-Dopa (c/dia)	503,3 ± 185,6	437,5 ± 211,7	0,364
Amantadina (mg/dia)	159,1 ± 66,4	163,6 ± 80,9	0,886
Entacapona (mg/dia)	175,0 ± 41,8	157,1 ± 53,5	0,513
Inibidores de MAO-B (mg/dia)	3,9 ± 4,2	2,4 ± 3,2	0,408
Agonistas dopaminérgicos (dopamina/dia)	2,3 ± 2,7	2,1 ± 1,8	0,846
Variáveis			
Razão do CM (u.a.)	12,8 ± 8,8	9,8 ± 8,2	0,330
FAB (pontuação)	11,93 ± 1,53	11,76 ± 2,46	0,751
MoCA (pontuação)	21,07 ± 1,87	20,41 ± 2,24	0,379
DSST (pontos)	15,4 ± 7,1	13,2 ± 7,7	0,734

Fonte: Mário Vergari Filho, 2024.

Notas: RMT= Reabilitação Motora Tradicional; TRIA= treinamento resistido adaptado com instabilidade; L-dopa

= levodopa; u.a = Unidades arbitrárias; MAO-B = inibidores da monoamina oxidase tipo B; FAB = Frontral Assessment Battery; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; DSST = Digit Symbol Substitution Test. Razão do CM = teste de giro 360° por dois minutos; CM = Congelamento da marcha.

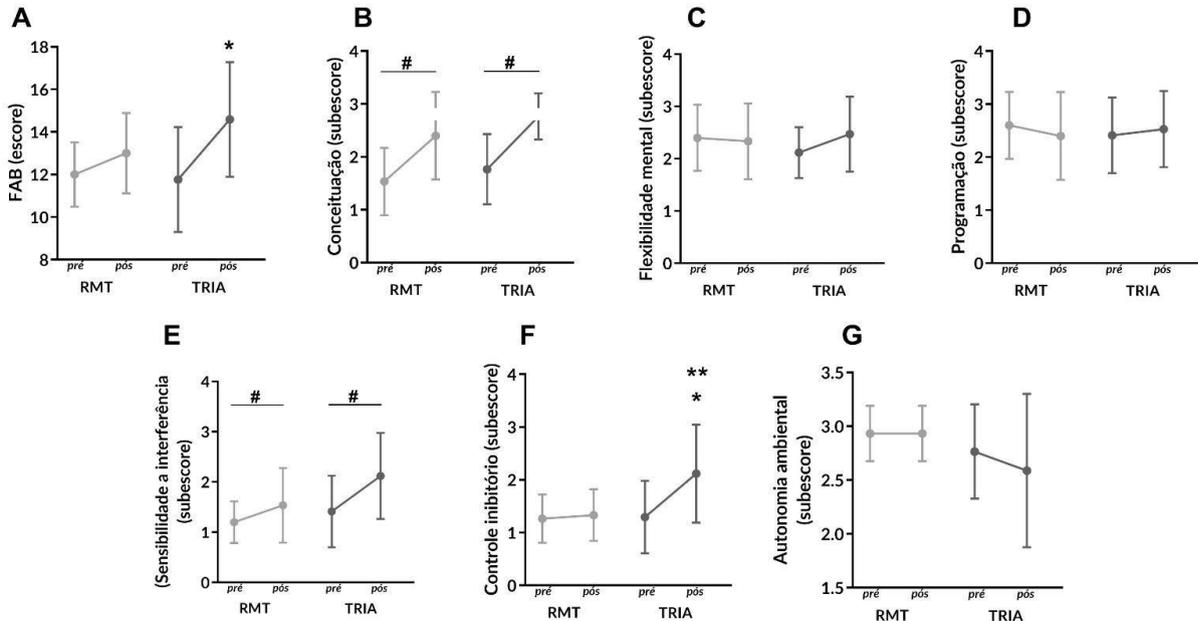
6.3 RESULTADOS DOS DESFECHOS COGNITIVOS

6.3.1 Função frontal – FAB

Os escores da FAB apresentaram uma interação significativa de grupo x tempo ($F_{[1,30]}=4,16$, $p=0,055$). Apenas o grupo TRIA teve um aumento significativo nas pontuações da FAB no pós-treinamento (diferença média [DM]=2,8 pontuações, intervalo de confiança (IC) de 95% =1,11 a 4,52, $p<0,001$, TE=1,15), enquanto o grupo RMT não apresentou nenhuma mudança significativa do pré para o pós-treinamento (DM=1,0 pontuação, IC=-0,81 a 2,81, $p=0,451$, TE=0,65). Foram observadas melhorias nas pontuações do FAB após o TRIA nos seguintes subescores: conceitualização (pontuação DM=1,0, IC=0,41 a 1,58, $p<0,0001$, TE=1,51), sensibilidade à interferência (pontuação DM=0,7, IC=0,03 a 1,37, $p=0,007$, TE=0,99) e controle inibitório (pontuação DM=0,8, IC=0,26 a 1,38, $p=0,001$, TE=1,20) do pré para o pós-treinamento. Embora os subescores de conceitualização e sensibilidade à interferência tenham apresentado um efeito principal de tempo (Figura 3), o TRIA foi mais eficaz do que o RMT na melhora do subescore de controle inibitório (pontuação DM=0,7, IC=0,13 a 1,43, $p=0,013$, TE=1,61) no pós-treinamento.

Nossa análise de qui-quadrado mostrou que a proporção do CM na DP com pontuação ≤ 12 na FAB diminuiu de 76,4% (13 com CM na DP) para 23,5% (4 com CM na DP) apenas para o grupo TRIA, do pré para o pós-treinamento (IC=-0,81 a -0,24), enquanto nenhuma alteração foi observada no grupo TMR.

Figura 3. Média \pm desvio padrão para os escores da FAB (painel A) e seus subscores (painel B – G) no pré e pós-treinamento para os grupos RMT e TRIA.



Fonte: Mário Vergari Filho, 2024.

Notas: FAB = Frontal Assessment Battery; RMT = (Reabilitação Motora Tradicional); TRIA = Treinamento Resistido Adaptado com Instabilidade. * Valores pós-treinamento maior do que os valores no pré-treinamento ($p \leq 0,05$). ** Valores pós-treinamento do grupo TRIA maiores do que os valores no pós-treinamento do grupo RMT ($p \leq 0,05$). # Efeito principal de tempo ($p \leq 0,05$).

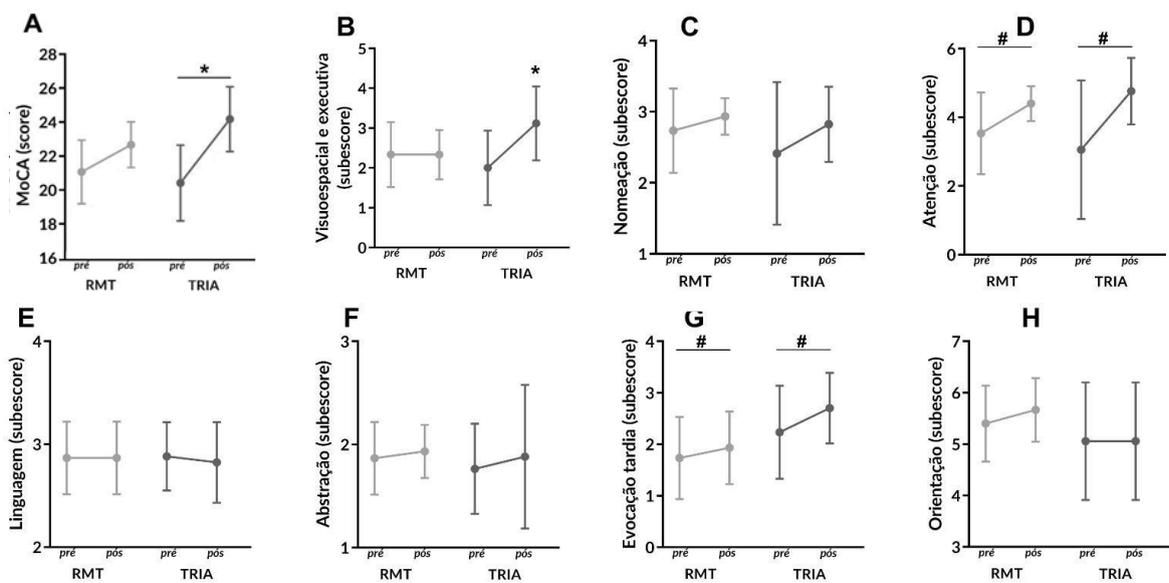
6.3.2 Função cognitiva global – MoCA

Os escores do MoCA mostraram uma interação significativa de grupo x tempo ($F_{[1,30]} = 6,00$, $p = 0,020$). Apenas o grupo TRIA aumentou significativamente as pontuações do MoCA no pós-treinamento (DM=3,7 pontuações, IC=2,11 a 5,40, $p < 0,0001$, TE=1,68), enquanto o grupo RMT apresentou uma tendência a pontuações mais altas do MoCA no pós-treinamento (DM=1,6 pontuações, IC=-0,15 a 3,35, $p = 0,083$, TE=0,86). Foram observadas melhorias nos escores do MoCA após o TRIA nos seguintes subscores: visuo-executivo (escore DM=1,1, IC=0,33 a 1,89, $p = 0,002$, TE=1,19), atenção (escore DM=1,7, IC=0,50 a 2,90, $p = 0,004$, TE=0,73) e recordação/evocação tardia (escore DM=0,4, IC=0,04 a 0,89, $p = 0,006$, TE=0,52) do pré para o pós-treinamento. Embora os subscores de atenção e recordação/evocação tardia tenham apresentado um efeito principal de tempo (Figura 4), o grupo TRIA apresentou uma tendência a escores visuo-executivos mais altos no pós-treinamento em comparação com o

grupo RMT (escore DM=0,7, IC=0,02 a 1,59, $p=0,060$, TE=1,27).

Nossa análise de qui-quadrado mostrou que a proporção do CM na DP que pontuaram ≤ 25 no MoCA diminuiu de 100% (17 com CM na DP) para 70,5% (12 com CM na DP) somente para o grupo TRIA do pré para o pós-treinamento (IC= -0,51 a -0,07). enquanto nenhuma alteração foi observada no grupo TMR.

Figura 4. Média \pm desvio padrão dos escores MoCA (painel A) e seus subscores (painel B – H) nos resultados pré e pós-treinamento para os grupos RMT e TRIA.



Fonte: Mário Vergari Filho, 2024.

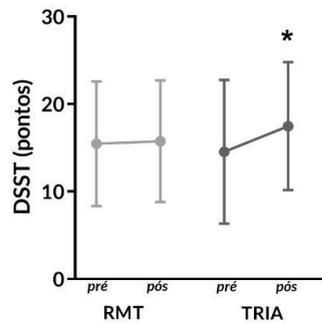
Notas: MoCA = Montreal Cognitive Assessment; RMT = (Reabilitação Motora Tradicional); TRIA = Treinamento Resistido Adaptado com Instabilidade. * Valores pós-treinamento maior do que os valores no pré-treinamento ($p \leq 0,05$). # Efeito principal de tempo ($p \leq 0,05$).

6.3.3 Atenção e velocidade de processamento

Os escores do DSST mostraram uma interação significativa de grupo x tempo ($F_{[1, 30]}=9,30$, $p=0,0048$). Apenas o grupo TRIA teve um aumento significativo nos pontos do DSST (DM=2,9 pontos, IC=1,30 a 4,57, $p=0,0002$, TE=0,40) no pós-treinamento, enquanto o grupo RMT não apresentou nenhuma mudança significativa do pré para o pós-treinamento (DM=0,2 pontos, IC=- 1,47 a 2,01, $p=0,975$, TE=0,04) (Figura 5).

Figura 5. Média \pm desvio padrão do escore DSST nos resultados pré e pós-treinamento para

os grupos RMT e TRIA.



Fonte: Mário Vergari Filho, 2024.

Notas: DSST = Digit Symbol Substitution Test; RMT = (Reabilitação Motora Tradicional); TRIA = Treinamento Resistido Adaptado com Instabilidade. * Valores pós-treinamento maior do que os valores no pré-treinamento ($p \leq 0,05$).

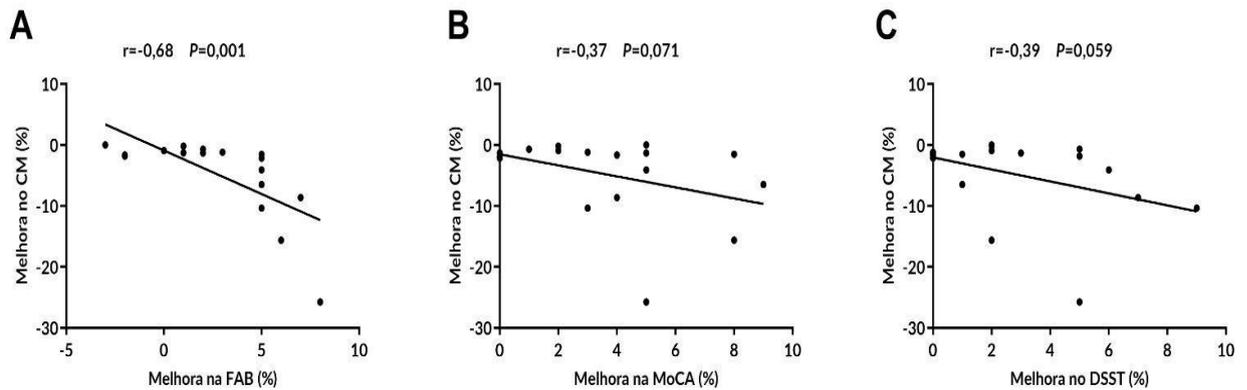
6.4 ABORDAGEM DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA

Essa análise foi realizada apenas para o grupo do TRIA devido aos resultados significantes de cognição no presente estudo (FAB, MoCA e DSST) e aos nossos resultados publicados anteriormente de testes executivos (Stroop-III e TMTB-A) (SILVA-BATISTA; DE LIMA-PARDINI; NUCCI; COELHO *et al.*, 2020; VIEIRA-YANO; MARTINI; HORAK; DE LIMA-PARDINI *et al.*, 2021) e valores do CM (SILVA-BATISTA; DE LIMA-PARDINI; NUCCI; COELHO *et al.*, 2020) que melhoraram apenas após o TRIA.

Observamos associações significantes de melhora na proporção de CM com a melhora no escore da FAB ($r = -0,68$, $p = 0,001$). Também houve uma tendência para associações de melhora na proporção de CM com a melhora nos escores do MoCA ($r = -0,37$, $p = 0,071$) e DSST ($r = -0,39$, $p = 0,059$), conforme demonstrado na Figura 6.

A regressão linear múltipla mostrou que a melhora no escore da FAB foi o melhor preditor da diminuição do CM ($R^2 = 0,47$, $p = 0,002$).

Figura 6. Correlação das alterações na razão de congelamento da marcha (CM) com mudanças na Bateria de Avaliação Frontal (FAB - painel A), Montreal Cognitive Assessment (MoCA – painel B), Digit Symbol Substitution Test (DSST – painel C) após TRIA. Os valores r e os valores de P de Spearman são mostrados.



Fonte: Mário Vergari Filho, 2024.

Notas: CM= congelamento da marcha; FAB = Frontal Assessment Battery; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; DSST = Digit Symbol Substitution Test.

6.5 ADESÃO E EVENTOS ADVERSOS

A adesão aos protocolos de treinamento foi alta, pois o grupo RMT realizou $35,4 \pm 1,3$ sessões (98%) e o grupo TRIA realizou $36,0 \pm 0,0$ sessões (100%). Apenas um efeito adverso foi relatado durante as sessões de TRIA (dor nos membros inferiores durante a execução do exercício de estocada). Nenhum efeito adverso foi relatado durante as aulas de RMT.

7 DISCUSSÃO

Nosso estudo é o primeiro a mostrar que: a) somente exercícios com alta complexidade motora (TRIA) melhoram diferentes domínios cognitivos do CM na DP, como função frontal, cognição global, atenção e velocidade de processamento; e b) a melhora na função frontal é o melhor preditor da diminuição da proporção de CM avaliada objetivamente após o TRIA. Essas descobertas mostram a ligação entre a função frontal, o CM e o exercício.

7.1 O TRIA MELHORA A FUNÇÃO FRONTAL

Nossos resultados mostram que apenas o grupo TRIA apresenta melhorias significante na função frontal avaliada por meio do FAB (Figura 3), como resultado, houve redução de 68,2% (n=9) na proporção de indivíduos com disfunção frontal (pontuação ≤ 12 no FAB). Uma metanálise recente revelou, com base em dados extraídos de 69 estudos, que CM na DP tem escores FAB mais baixos (pior função executiva) do que aqueles sem CM na DP, independentemente da gravidade da doença (NUTT; BLOEM; GILADI; HALLETT *et al.*, 2011). Nosso estudo é o primeiro a mostrar melhora no FAB e sua capacidade de detectar os efeitos das intervenções de exercícios na função executiva do CM na DP. Foram observadas melhorias nas pontuações do FAB nos subescores de conceituação (tarefa de similaridades), sensibilidade à interferência (tarefa de instruções conflitantes) e controle inibitório (tarefa go-no-go) (Figura 3). Esses achados são vitais para o CM na DP, pois a disfunção frontal - problemas com atenção, inibição de resposta, mudança de conjunto, resolução de problemas - é uma das hipóteses para a patogênese do CM (KERR; WORRINGHAM; COLE; LACHEREZ *et al.*, 2010; LUDYGA; GERBER; PUHSE; LOOSER *et al.*, 2020; SILVA- BATISTA; CORCOS; ROSCHEL; KANEGUSUKU *et al.*, 2016).

A literatura sobre os efeitos das intervenções de exercícios na função executiva do CM na DP ainda é escassa, principalmente usando a escala FAB. Um estudo anterior demonstrou que um programa de fisioterapia de 30 minutos melhorou as métricas da marcha (por exemplo, comprimento da passada) apenas em pacientes com CM na DP que tinham escores FAB mais altos (score ≥ 13), mas não naqueles com escores FAB mais baixos (BIANCHINI; ONELLI; MORABITO; ALBORGHETTI *et al.*, 2022). Os escores FAB foram associados aos efeitos imediatos da fisioterapia nos distúrbios da marcha (amplitude de movimento das articulações bilaterais do quadril e do joelho e deslocamento máximo do tronco) em pacientes com CM na DP (BIANCHINI; ONELLI; MORABITO; ALBORGHETTI *et al.*, 2022). Outro estudo mostrou que 10 sessões de telereabilitação não afetaram os escores da FAB naqueles sem CM na DP (LIMA; MEIRELES; FONSECA; CASTRO *et al.*, 2008). Estudos anteriores usaram outras escalas de função executiva no CM na DP, como a TMAB-A, que avalia a flexibilidade cognitiva (VIEIRA-YANO; MARTINI; HORAK; DE LIMA-PARDINI *et al.*, 2021; WALTON; MOWSZOWSKI; GILAT; HALL *et al.*, 2018) e Stroop-III, que avalia a inibição cognitiva (KING; MANCINI; SMULDERS; HARKER *et al.*, 2020; SILVA- BATISTA; DE LIMA-PARDINI; NUCCI; COELHO *et al.*, 2020) e apresentaram melhorias significantes após exercícios de complexidade motora e cognitivos no CM na DP. No entanto, essas escalas

avaliam domínios executivos únicos, enquanto a FAB avalia diferentes domínios executivos e tem sido considerada uma ferramenta útil para avaliar a disfunção executiva na DP (CANU; AGOSTA; SARASSO; VOLONTE *et al.*, 2015). A função executiva é modulada principalmente no lobo frontal (MUIR, 2009). Nossos resultados apoiam nossa hipótese de que as intervenções de exercícios complexos são eficazes para atenuar a disfunção frontal no CM na DP.

Nossa regressão linear múltipla mostrou que a melhora na função frontal (escores FAB) foi o melhor preditor da diminuição da gravidade do CM avaliada objetivamente após o TRIA. O CM está fortemente ligado à disfunção frontal (CAREY; BHATT; NAGPAL, 2005; KERR; WORRINGHAM; COLE; LACHEREZ *et al.*, 2010; MUIR, 2009) (FILIPPI; SARASSO; PIRAMIDE; STOJKOVIC *et al.*, 2020; JHA; JHUNJHUNWALA; SANKARA; SAINI *et al.*, 2015). Nossos resultados corroboram a hipótese de que o aumento da complexidade de uma tarefa, como a exigida durante a realização de exercícios de TRIA, pode demandar vários processos no lobo frontal relacionados à função executiva (MUIR, 2009), que são o gatilho para o CM. Por exemplo, a realização de exercícios de afundo, para frente e para trás, em dispositivos instáveis (*Dyna disc* e BOSU) com sobrecarga e movimentos alternados dos braços exige a) acoplamento da postura com a marcha (por exemplo, ajuste postural antecipatório) que implica o planejamento e a iniciação de movimentos voluntários; b) controle executivo para realizar o passo enquanto alterna os braços simultaneamente (por exemplo, inibição de ações inadequadas e mudança de conjunto durante a realização do exercício de tarefa dupla); e c) alta demanda de atenção enquanto mantém o equilíbrio em superfícies instáveis com sobrecarga. Assim, nossos resultados sugerem que o TRIA pode melhorar o CM por meio da alta demanda executiva exigida no lobo frontal durante a execução dos exercícios. Estudos futuros devem considerar exercícios de complexidade motora para melhorar a função frontal no CM na DP.

7.2 O TRIA MELHORA A COGNIÇÃO GLOBAL

Nossos resultados mostram que o grupo TRIA apresenta melhorias significantes na cognição global (escores do MoCA), embora o grupo RMT tenha apresentado uma forte tendência de melhoria nos escores do MoCA (Figura 4). Houve uma redução de 41,6% (n=5) na proporção de indivíduos com comprometimento cognitivo leve (escores MoCA ≤ 25) somente para o grupo TRIA. No grupo RMT, a proporção permaneceu a mesma (100%) antes e depois do treinamento. Uma metanálise recente (68 estudos) mostrou pior cognição global

(escores do MoCA) no CM na DP do que aqueles sem CM, e a gravidade da doença influenciou as diferenças cognitivas globais entre eles (NUTT; BLOEM; GILADI; HALLETT *et al.*, 2011).

Alguns estudos investigaram os efeitos do exercício na cognição global do CM na DP Walton *et al.*, (WALTON; MOWSZOWSKI; GILAT; HALL *et al.*, 2018) e não encontraram nenhum efeito em 12 sessões (120 min cada) de treinamento cognitivo (tarefas cognitivas específicas baseadas em computador) nos escores do MoCA do CM na DP. King, *et al.*, constataram uma melhora significativa na cognição global (Escala para Resultados na Doença de Parkinson-cognição) do CM na DP após 18 sessões (80 min cada) de treinamento desafiador que trabalha cognição e mobilidade simultaneamente (KING; MANCINI; SMULDERS; HARKER *et al.*, 2020). Nosso estudo anterior em indivíduos sem CM na DP e com leve a moderada DP mostrou uma melhora de 6 pontos nos escores do MoCA, após um treinamento desafiador e complexo (AMBONI; COZZOLINO; LONGO; PICILLO *et al.*, 2008). Aqui, observamos uma melhora de 3,7 pontos no escore do MoCA no CM na DP de moderada a grave, após um treinamento desafiador e complexo, o que sugere que o CM na DP, com DP grave pode ser mais resistente à melhora da cognição global do que aqueles sem CM na DP, com menor gravidade da DP. Um estudo recente demonstrou que a atrofia cortical e subcortical é acelerada logo após o início da DP e se torna proeminente na DP moderada a grave (SILVA-BATISTA; RAGOTHAMAN; MANCINI; CARLSON-KUHTA *et al.*, 2021). O CM na DP com DP grave tem mais atrofia cortical e subcortical difusa (por exemplo, gânglios frontais, parietais, occipitais e basais) do que aqueles sem CM na DP (CAREY; BHATT; NAGPAL, 2005; FILIPPI; SARASSO; PIRAMIDE; STOJKOVIC *et al.*, 2020; JHA; JHUNJHUNWALA; SANKARA; SAINI *et al.*, 2015). Um estudo recente demonstrou que a progressão do CM foi significativamente associada aos subescores visuo-executivo, de atenção e de recordação tardia do MoCA (MONAGHAN; GORDON; GRAHAM; HUGHES *et al.*, 2023). É interessante observar que houve melhorias no escore do MoCA após o TRIA nos subescores visuo- executivo, de atenção e de recordação tardia (Figura 3). Nosso estudo anterior demonstrou que as áreas corticais visuais e frontoparietais são preditoras da capacidade de resposta a exercícios complexos em indivíduos com e sem CM na DP (SILVA-BATISTA, C.; RAGOTHAMAN, A.; MANCINI, M.; CARLSON-KUHTA, P. *et al.*, 2021). Assim, nossos resultados apoiam nossa hipótese de que intervenções de exercícios complexos são eficazes para melhorar a cognição global avaliada pelo MoCA no CM na DP.

7.3 O TRIA MELHORA A ATENÇÃO E A VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO

Nossos resultados mostram que apenas o TRIA melhora a atenção e a velocidade psicomotora avaliadas pelo DSST (Figura 5). Os déficits de atenção e a velocidade psicomotora afetada são deficiências cognitivas bem conhecidas em indivíduos com DP (MANDAL; KHAN, 2023). Estudos demonstraram que a lentidão psicomotora em idosos saudáveis está associada ao aumento do risco de desenvolver DP. Para o CM na DP, o controle atencional desempenha um papel importante nos ajustes posturais de início da marcha, já que os déficits de atenção e a sobrecarga cognitiva das redes cerebrais de atenção contribuem para a falha no início da marcha observada no CM (TARD; DUJARDIN; BOURRIEZ; DESTEE *et al.*, 2014), (GINIS; NACKAERTS; NIEUWBOER; HEREMANS, 2018). O CM na DP apresenta pior controle atencional para realizar a caminhada em dupla tarefa do que a sem CM na DP, já que as dicas direcionadas à atenção na marcha (informações visuais externas) melhoram a caminhada em dupla tarefa. Isso reforça a importância do TRIA devido aos exercícios de dupla tarefa e de complexidade motora, que são importantes para manter e melhorar o controle atencional e a velocidade psicomotora do CM na DP.

Carapellotti *et al.*, (CARAPELLOTTI; RODGER; DOUMAS, 2022) mostraram que 20 sessões do programa Dance for PD® não melhoraram os escores do DSST com e sem CM na DP. Walton *et al.*, (WALTON; MOWSZOWSKI; GILAT; HALL *et al.*, 2018) demonstraram que 12 sessões (120 min cada) de treinamento cognitivo (tarefas cognitivas específicas baseadas em computador), mas não o controle ativo (tarefas não específicas baseadas em computador), melhoraram a velocidade de processamento avaliada pelo Trial Making Test parte A no CM na DP. Esses resultados sugerem que o treinamento cognitivo e o TRIA podem promover uma integração mais eficiente das redes cerebrais cognitivas e motoras, melhorando o controle atencional do movimento e a velocidade psicomotora; no entanto, essa hipótese precisa ser testada.

8 LIMITAÇÕES

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, apenas escalas neuropsicológicas foram usadas para avaliar a cognição; portanto, faltam suposições sobre as redes cognitivas do cérebro envolvidas no programa TRIA. Em segundo lugar, embora alguns domínios cognitivos, como a memória e a função visuoespacial, possam estar sub-representados devido à falta de escalas específicas, eles estão incluídos nos subescores do MoCA. Terceiro, todos os participantes

apresentaram comprometimento cognitivo leve pelo MoCA, mas não demência pelo Mini Exame do Estado Mental, que foi usado como triagem. Em quarto lugar, não avaliamos os participantes após o período de 12 semanas (seguimento) para determinar se essas melhorias na cognição do programa TRIA foram mantidas. Quinto, embora nosso estudo tenha mostrado mudanças robustas nas variáveis cognitivas após o TRIA, mas não após o RMT, o tamanho total da amostra do presente estudo foi pequeno. Portanto, é necessário um estudo maior para validar os benefícios relatados do TRIA sobre a cognição.

9 CONCLUSÕES

O TRIA, uma intervenção de exercícios de alta complexidade motora, melhora diferentes domínios cognitivos do CM na DP, como a função frontal, a cognição global, a atenção e velocidade de processamento. A melhora na função frontal é o melhor preditor da diminuição da proporção de CM avaliada objetivamente após o TRIA. Essas descobertas mostram a ligação entre a função frontal, o CM e o exercício. Portanto, o TRIA é uma intervenção inovadora que resulta em melhoria cognitiva do CM na DP.

REFERÊNCIAS

- AMBONI, M.; COZZOLINO, A.; LONGO, K.; PICILLO, M. *et al.* Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**, 23, n. 3, p. 395-400, Feb 15 2008.
- AMIEVA, H.; MEILLON, C.; PROUST-LIMA, C.; DARTIGUES, J. F. Is Low Psychomotor Speed a Marker of Brain Vulnerability in Late Life? Digit Symbol Substitution Test in the Prediction of Alzheimer, Parkinson, Stroke, Disability, and Depression. **Dement Geriatr Cogn Disord**, 47, n. 4-6, p. 297-305, 2019.
- APPOLLONIO, I.; LEONE, M.; ISELLA, V.; PIAMARTA, F. *et al.* The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. **Neurol Sci**, 26, n. 2, p. 108-116, Jun 2005.
- ASCHERIO, A.; SCHWARZSCHILD, M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. **Lancet Neurol**, 15, n. 12, p. 1257-1272, Nov 2016.
- BEAR, M. F.; BALTIMORE, M. **Neuroscience : exploring the brain**. 2001.
- BIANCHINI, E.; ONELLI, C.; MORABITO, C.; ALBORGHETTI, M. *et al.* Feasibility, Safety, and Effectiveness of Telerehabilitation in Mild-to-Moderate Parkinson's Disease. **Front Neurol**, 13, p. 909197, 2022.
- BRUGGER, F.; ABELA, E.; HAGELE-LINK, S.; BOHLHALTER, S. *et al.* Do executive dysfunction and freezing of gait in Parkinson's disease share the same neuroanatomical correlates? **J Neurol Sci**, 356, n. 1-2, p. 184-187, Sep 15 2015.
- CANU, E.; AGOSTA, F.; SARASSO, E.; VOLONTE, M. A. *et al.* Brain structural and functional connectivity in Parkinson's disease with freezing of gait. **Hum Brain Mapp**, 36, n. 12, p. 5064-5078, Dec 2015.
- CARAPELLOTTI, A. M.; RODGER, M.; DOUMAS, M. Evaluating the effects of dance on motor outcomes, non-motor outcomes, and quality of life in people living with Parkinson's: a feasibility study. **Pilot Feasibility Stud**, 8, n. 1, p. 36, Feb 9 2022.
- CAREY, J. R.; BHATT, E.; NAGPAL, A. Neuroplasticity Promoted by Task Complexity. **Exerc Sport Sci Rev**, 33, n. 1, p. 24-31, Jan 2005.
- CUCCA, A.; BIAGIONI, M. C.; FLEISHER, J. E.; AGARWAL, S. *et al.* Freezing of gait in Parkinson's disease: from pathophysiology to emerging therapies. **Neurodegener Dis Manag**, 6, n. 5, p. 431-446, Oct 2016.
- DANILA, O.; HIRDES, J. P.; MAXWELL, C. J.; MARRIE, R. A. *et al.* Prevalence of neurological conditions across the continuum of care based on interRAI assessments. **BMC Health Serv Res**, 14, p. 29, Jan 22 2014.

- DAVIDSDOTTIR, S.; CRONIN-GOLOMB, A.; LEE, A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. **Vision Res**, 45, n. 10, p. 1285-1296, May 2005.
- DE ALMEIDA, F. O.; UGRINOWITSCH, C.; BRITO, L. C.; MILLIATO, A. *et al.* Poor sleep quality is associated with cognitive, mobility, and anxiety disability that underlie freezing of gait in Parkinson's disease. **Gait Posture**, 85, p. 157-163, Mar 2021.
- DE SOUZA FORTALEZA, A. C.; MANCINI, M.; CARLSON-KUHTA, P.; KING, L. A. *et al.* Dual task interference on postural sway, postural transitions and gait in people with Parkinson's disease and freezing of gait. **Gait Posture**, 56, p. 76-81, Jul 2017.
- DUBOIS, B.; SLACHEVSKY, A.; LITVAN, I.; PILLON, B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. **Neurology**, 55, n. 11, p. 1621-1626, Dec 12 2000.
- EHGOETZ MARTENS, K. A.; LUKASIK, E. L.; GEORGIADES, M. J.; GILAT, M. *et al.* Predicting the onset of freezing of gait: A longitudinal study. **Mov Disord**, 33, n. 1, p. 128-135, Jan 2018.
- FILIPPI, M.; SARASSO, E.; PIRAMIDE, N.; STOJKOVIC, T. *et al.* Progressive brain atrophy and clinical evolution in Parkinson's disease. **Neuroimage Clin**, 28, p. 102374, 2020.
- FIORENZATO, E.; WEIS, L.; FALUP-PECURARIU, C.; DIACONU, S. *et al.* Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. **J Neural Transm (Vienna)**, 123, n. 12, p. 1435-1442, Dec 2016.
- FLING, B. W.; COHEN, R. G.; MANCINI, M.; NUTT, J. G. *et al.* Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. **Brain**, 136, n. Pt 8, p. 2405-2418, Aug 2013.
- GAN, Y.; XIE, H.; QIN, G.; WU, D. *et al.* Association between Cognitive Impairment and Freezing of Gait in Patients with Parkinson's Disease. **J Clin Med**, 12, n. 8, Apr 10 2023.
- GE, H. L.; CHEN, X. Y.; LIN, Y. X.; GE, T. J. *et al.* The prevalence of freezing of gait in Parkinson's disease and in patients with different disease durations and severities. **Chin Neurosurg J**, 6, p. 17, 2020.
- GILADI, N.; MCDERMOTT, M. P.; FAHN, S.; PRZEDBORSKI, S. *et al.* Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. **Neurology**, 56, n. 12, p. 1712-1721, Jun 26 2001.
- GINIS, P.; NACKAERTS, E.; NIEUWBOER, A.; HEREMANS, E. Cueing for people with Parkinson's disease with freezing of gait: A narrative review of the state-of-the-art and novel perspectives. **Ann Phys Rehabil Med**, 61, n. 6, p. 407-413, Nov 2018.

- GOEDERT, M.; COMPSTON, A. Parkinson's disease - the story of an eponym. **Nat Rev Neurol**, 14, n. 1, p. 57-62, Jan 2018.
- GOWERS, W. R. **A manual of diseases of the nervous system**. 1899. (The National Library of Medicine).
- GUGER, M.; RASCHBACHER, S.; KELLERMAIR, L.; VOSKO, M. R. *et al.* Caregiver burden in patients with behavioural variant frontotemporal dementia and non-fluent variant and semantic variant primary progressive aphasia. **J Neural Transm (Vienna)**, 128, n. 10, p. 1623-1634, Oct 2021.
- HEREMANS, E.; NIEUWBOER, A.; VERCRUYSSSE, S. Freezing of gait in Parkinson's disease: where are we now? **Curr Neurol Neurosci Rep**, 13, n. 6, p. 350, Jun 2013.
- HERMAN, T.; ROSENBERG-KATZ, K.; JACOB, Y.; GILADI, N. *et al.* Gray matter atrophy and freezing of gait in Parkinson's disease: Is the evidence black-on-white? **Mov Disord**, 29, n. 1, p. 134-139, Jan 2014.
- HIRTZ, D.; THURMAN, D. J.; GWINN-HARDY, K.; MOHAMED, M. *et al.* How common are the "common" neurologic disorders? **Neurology**, 68, n. 5, p. 326-337, Jan 30 2007.
- JAEGER, J. Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. **J Clin Psychopharmacol**, 38, n. 5, p. 513-519, Oct 2018.
- JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 79, n. 4, p. 368-376, Apr 2008.
- JHA, M.; JHUNJHUNWALA, K.; SANKARA, B. B.; SAINI, J. *et al.* Neuropsychological and imaging profile of patients with Parkinson's disease and freezing of gait. **Parkinsonism Relat Disord**, 21, n. 10, p. 1184-1190, Oct 2015.
- KERR, G. K.; WORRINGHAM, C. J.; COLE, M. H.; LACHEREZ, P. F. *et al.* Predictors of future falls in Parkinson disease. **Neurology**, 75, n. 2, p. 116-124, Jul 13 2010.
- KING, L. A.; MANCINI, M.; SMULDERS, K.; HARKER, G. *et al.* Cognitively Challenging Agility Boot Camp Program for Freezing of Gait in Parkinson Disease. **Neurorehabil Neural Repair**, 34, n. 5, p. 417-427, May 2020.
- KOSTIC, V. S.; AGOSTA, F.; PIEVANI, M.; STEFANOVA, E. *et al.* Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. **Neurology**, 78, n. 6, p. 409-416, Feb 7 2012.
- KUDLICKA, A.; CLARE, L.; HINDLE, J. V. Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. **Mov Disord**, 26, n. 13, p. 2305-2315, Nov 2011.
- LICHTER, D. G.; BENEDICT, R. H. B.; HERSHEY, L. A. Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Risk Factors, Their Interactions, and Associated Nonmotor Symptoms. **Parkinsons Dis**, 2021, p. 8857204, 2021. IMA, C. F.; MEIRELES, L. P.; FONSECA, R.; CASTRO, S. L. *et al.* The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive

functioning. **J Neurol**, 255, n. 11, p. 1756-1761, Nov 2008.

LIU, Y.-C.; YANG, Y.-R.; YEH, N.-C.; KU, P.-H. *et al.* Cognitive and Motor Dual Task on Multi-area Brain Activation and Gait Performance in Individuals with Parkinson's Disease. **Research Square**, 2021.

LUDYGA, S.; GERBER, M.; PUHSE, U.; LOOSER, V. N. *et al.* Systematic review and meta-analysis investigating moderators of long-term effects of exercise on cognition in healthy individuals. **Nat Hum Behav**, 4, n. 6, p. 603-612, Jun 2020.

MACHT, M.; KAUSSNER, Y.; MOLLER, J. C.; STIASNY-KOLSTER, K. *et al.* Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. **Mov Disord**, 22, n. 7, p. 953-956, May 15 2007.

MANCINI M.; SMULDERS K.; COHEN RG.; HORAK FB.; GILADI N.; NUTT JG. The clinical significance of freezing while turning in Parkinson's disease. **Neuroscience** 2017;343:222-228.

MANDAL, M.; KHAN, A. Attention switching deficit in patients of Parkinson's disease who experience freezing of gait. **Appl Neuropsychol Adult**, 30, n. 4, p. 389-400, Jul-Aug 2023.

MATSUMOTO, L.; MAGALHÃES, G.; ANTUNES, G. L.; PASIN, C. T. Efeitos do estímulo acústico rítmico na marcha de pacientes com Doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, 22, n. 3, p. 404-409, 2014.

MIRABELLA, G. Inhibitory control and impulsive responses in neurodevelopmental disorders. **Dev Med Child Neurol**, 63, n. 5, p. 520-526, May 2021.

MISTRI, D.; CACCIAGUERRA, L.; VALSASINA, P.; PAGANI, E. *et al.* Cognitive function in primary and secondary progressive multiple sclerosis: A multiparametric magnetic resonance imaging study. **Eur J Neurol**, 30, n. 9, p. 2801-2810, Sep 2023.

MONAGHAN, A. S.; GORDON, E.; GRAHAM, L.; HUGHES, E. *et al.* Cognition and freezing of gait in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Neurosci Biobehav Rev**, 147, p. 105068, Apr 2023.

MONTERO-ODASSO, M.; VERGHESE, J.; BEAUCHET, O.; HAUSDORFF, J. M. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. **J Am Geriatr Soc**, 60, n. 11, p. 2127-2136, Nov 2012.

MORRIS, R.; SMULDERS, K.; PETERSON, D. S.; MANCINI, M. *et al.* Cognitive function in people with and without freezing of gait in Parkinson's disease. **NPJ Parkinsons Dis**, 6, p. 9, 2020.

MUIR, A. L. "Is neuroplasticity promoted by task complexity? Gale Academic OneFile: Gale Academic OneFile, 2009.NASREDDINE, Z. S.; PHILLIPS, N. A.; BEDIRIAN, V.; CHARBONNEAU, S. *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **J Am Geriatr Soc**, 53, n. 4, p. 695-699, Apr 2005.

NAVARRO-PETERNELLA, F. M.; MARCON, S. S. Quality of life of a person with Parkinson's disease and the relationship between the time of evolution and the severity of the disease. **Rev Lat Am Enfermagem**, 20, n. 2, p. 384-391, Mar-Apr 2012.

NEMANICH, S. T.; DUNCAN, R. P.; DIBBLE, L. E.; CAVANAUGH, J. T. *et al.* Predictors of gait speeds and the relationship of gait speeds to falls in men and women with Parkinson disease. **Parkinsons Dis**, 2013, p. 141720, 2013.

NIEUWBOER, A.; KWAKKEL, G.; ROCHESTER, L.; JONES, D. *et al.* Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 78, n. 2, p. 134-140, Feb 2007.

NIEUWBOER, A.; ROCHESTER, L.; HERMAN, T.; VANDENBERGHE, W. *et al.* Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. **Gait Posture**, 30, n. 4, p. 459-463, Nov 2009.

NUTT, J. G.; BLOEM, B. R.; GILADI, N.; HALLETT, M. *et al.* Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. **Lancet Neurol**, 10, n. 8, p. 734-744, Aug 2011.

OBESO, J. A.; RODRIGUEZ-OROZ, M. C.; BENITEZ-TEMINO, B.; BLESAS, F. J. *et al.* Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. **Mov Disord**, 23 Suppl 3, p. S548-559, 2008.

OKUMA, Y. Freezing of gait and falls in Parkinson's disease. **J Parkinsons Dis**, 4, n. 2, p. 255-260, 2014.

ONDER, H.; OGUZ, K. K.; HAS, A. C.; ELIBOL, B. Comparative analysis of freezing of gait in distinct Parkinsonism types by diffusion tensor imaging method and cognitive profiles. **J Neural Transm (Vienna)**, 130, n. 4, p. 521-535, Apr 2023.

PARKINSON, J. An essay on the shaking palsy. 1817. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, 14, n. 2, p. 223-236; discussion 222, Spring 2002.

PETERSON, D. S.; KING, L. A.; COHEN, R. G.; HORAK, F. B. Cognitive Contributions to Freezing of Gait in Parkinson Disease: Implications for Physical Rehabilitation. **Phys Ther**, 96, n. 5, p. 659-670, May 2016.

PIRAMIDE, N.; AGOSTA, F.; SARASSO, E.; CANU, E. *et al.* Brain activity during lower limb movements in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. **J Neurol**, 267, n. 4, p. 1116-1126, Apr 2020.

PRINGSHEIM, T.; JETTE, N.; FROLKIS, A.; STEEVES, T. D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Mov Disord**, 29, n. 13, p. 1583-1590, Nov 2014.

ROYALL, D. R. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. **Neurology**, 57, n. 3, p. 565, Aug 14 2001.

SHINE, J. M.; MATAR, E.; WARD, P. B.; FRANK, M. J. *et al.* Freezing of gait in Parkinson's

disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. **Brain**, 136, n. Pt 12, p. 3671-3681, Dec 2013.

SHINE, J. M.; NAISMITH, S. L.; PALAVRA, N. C.; LEWIS, S. J. *et al.* Attentional set-shifting deficits correlate with the severity of freezing of gait in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, 19, n. 3, p. 388-390, Mar 2013.

SILVA-BATISTA, C.; CORCOS, D. M.; ROSCHEL, H.; KANEGUSUKU, H. *et al.* Resistance Training with Instability for Patients with Parkinson's Disease. **Med Sci Sports Exerc**, 48, n. 9, p. 1678-1687, Sep 2016.

SILVA-BATISTA, C.; DE LIMA-PARDINI, A. C.; NUCCI, M. P.; COELHO, D. B. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Exercise for Parkinsonian Individuals With Freezing of Gait. **Mov Disord**, 35, n. 9, p. 1607-1617, Sep 2020.

SILVA-BATISTA, C.; RAGOTHAMAN, A.; MANCINI, M.; CARLSON-KUHTA, P. *et al.* Cortical thickness as predictor of response to exercise in people with Parkinson's disease. **Hum Brain Mapp**, 42, n. 1, p. 139-153, Jan 2021.

TARD, C.; DUJARDIN, K.; BOURRIEZ, J. L.; DESTEE, A. *et al.* Attention modulates step initiation postural adjustments in Parkinson freezers. **Parkinsonism Relat Disord**, 20, n. 3, p. 284-289, Mar 2014.

TESSITORE, A.; AMBONI, M.; ESPOSITO, F.; RUSSO, A. *et al.* Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. **Parkinsonism Relat Disord**, 18, n. 6, p. 781-787, Jul 2012.

UC, E. Y.; RIZZO, M.; ANDERSON, S. W.; QIAN, S. *et al.* Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. **Neurology**, 65, n. 12, p. 1907-1913, Dec 27 2005.

VIEIRA-YANO, B.; MARTINI, D. N.; HORAK, F. B.; DE LIMA-PARDINI, A. *et al.* The Adapted Resistance Training with Instability Randomized Controlled Trial for Gait Automaticity. **Mov Disord**, 36, n. 1, p. 152-163, Jan 2021.

WALTON, C. C.; MOWSZOWSKI, L.; GILAT, M.; HALL, J. M. *et al.* Cognitive training for freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. **NPJ Parkinsons Dis**, 4, p. 15, 2018.

WEIL, R. S.; SCHRAG, A. E.; WARREN, J. D.; CRUTCH, S. J. *et al.* Visual dysfunction in Parkinson's disease. **Brain**, 139, n. 11, p. 2827-2843, Nov 1 2016.

WRIGHT WILLIS, A.; EVANOFF, B. A.; LIAN, M.; CRISWELL, S. R. *et al.* Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries. **Neuroepidemiology**, 34, n. 3, p. 143-151, 2010.

YAO, Z.; SHAO, Y.; HAN, X. Freezing of gait is associated with cognitive impairment in patients with Parkinson disease. **Neurosci Lett**, 656, p. 126-130, Aug 24 2017.

ZHANG, Y.; REN, R.; SANFORD, L. D.; YANG, L. *et al.* Sleep in Parkinson's disease: A systematic

review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Sleep Med Rev*, 51, p. 101281, Jun 2020.

ANEXO

USP - ESCOLA DE EDUCAÇÃO
FÍSICA E ESPORTE DA
UNIVERSIDADE DE SÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos do treinamento de força com instabilidade sobre os desfechos clínicos, mecanismos espinhais e métricas cerebrais de indivíduos com bloqueio da marcha na doença de Parkinson

Pesquisador: Carlos Ugrinowitsch

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62706416.4.0000.5391

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.110.507

Apresentação do Projeto:

O projeto intitulado de Efeitos do treinamento de força com instabilidade sobre os desfechos clínicos, mecanismos espinhais e métricas cerebrais de indivíduos com bloqueio da marcha na doença de Parkinson foi reencaminhado ao CEP após solicitação de revisão. Trata-se de estudo relevante, com implicações para a prática profissional e que envolve equipe de trabalho grande e com expertise diversificada para a condução do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo controlado e randomizado é analisar os efeitos de 12 semanas do treinamento de força com instabilidade (TFI) nos desfechos clínicos, mecanismos espinhais e métricas cerebrais de indivíduos com bloqueio de marcha entre os estágios 2, 3 e 4 da DP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão bem descritos no projeto e no TCLE, envolvendo os riscos quanto aos procedimentos de avaliação (que inclui a ressonância magnética) e os riscos para a intervenção. Dois examinadores experientes estarão presentes durante a intervenção a fim de evitar risco de

Endereço: Av. Profº Mello Moraes, 65
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-030
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-3097 **Fax:** (11)3812-4141 **E-mail:** cep39@usp.br

USP - ESCOLA DE EDUCAÇÃO
FÍSICA E ESPORTE DA
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 2.110.507

quedas aos participantes. A presença de médico responsável também foi mencionada durante os procedimentos da pesquisa. Os pesquisadores consideraram de risco médio a pesquisa e todos os cuidados foram listados em função desse risco estar relacionado à intervenção desafiadora e altamente complexa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores forneceram as informações faltantes no projeto tais como equipe de trabalho, atribuições de cada instituição participante, termos de anuência dos locais, cronograma apropriado em função da duração e complexidade da pesquisa, fonte de financiamento e detalhes dos procedimentos de avaliação e intervenção. Desse modo, considero que o delineamento, viabilidade e os preceitos éticos estão apropriadamente preservados e adequados ao projeto de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi adequado de acordo com as solicitações iniciais, de modo que a linguagem está adequada ao público leigo. Foram minuciosamente detalhados os procedimentos experimentais, bem como o local onde serão realizados. O cronograma e a duração da pesquisa também estão de acordo com as solicitações prévias do CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considero o projeto adequado, tanto com relação ao escopo, viabilidade e procedimentos éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_821286.pdf	11/05/2017 20:15:36		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFAPESP_CORRETO.docx	11/05/2017 20:03:36	Carlos Ugrinowitsch	Aceito
Outros	APROVACAO_HC.pdf	11/05/2017 15:49:09	Carlos Ugrinowitsch	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA_INRAD.PDF	11/05/2017 15:48:10	Carlos Ugrinowitsch	Aceito
Outros	RESPOSTA_AO_PARECERISTA.docx	11/05/2017 15:44:18	Carlos Ugrinowitsch	Aceito
Outros	TERMO_DE_OUTORGA_PROJETO_MAIOR.pdf	11/05/2017 15:41:31	Carlos Ugrinowitsch	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_RESSONANCIAS.pdf	11/05/2017	Carlos	Aceito

Endereço: Av. Profº Mello Moraes, 65
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-030
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-3097 **Fax:** (11)3812-4141 **E-mail:** cep39@usp.br

USP - ESCOLA DE EDUCAÇÃO
FÍSICA E ESPORTE DA
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 2.110.507

Orçamento	ORCAMENTO_RESSONANCIAS.pdf	15:38:53	Ugrinowitsch	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLELFAPESP_CORRETO.doc	11/05/2017 15:31:43	Carlos Ugrinowitsch	Aceito
Folha de Rosto	ETICA_FAPESP.pdf	28/11/2016 18:56:23	Carlos Ugrinowitsch	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 09 de Junho de 2017

Assinado por:
Edilamar Menezes de Oliveira
(Coordenador)

Endereço: Av. Profº Mello Moraes, 65
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-030
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-3097 **Fax:** (11)3812-4141 **E-mail:** cep39@usp.br