

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



REBECA GOMES DIAS DA COSTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXCITABILIDADE CORTICAL E AS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SINAIS MOTORES DA DOENÇA DE
PARKINSON**

Recife
2022

REBECA GOMES DIAS DA COSTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXCITABILIDADE CORTICAL E AS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SINAIS MOTORES DA DOENÇA DE
PARKINSON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em fisioterapia. Área de concentração: fisioterapia na atenção à saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Kátia Karina do Monte Silva Machado

Co-orientador: Prof. Dr. Sérgio Henrique de Souza Rocha

Recife

2022

C837a Costa, Rebeca Gomes Dias da
Associação entre a excitabilidade cortical e as características clínicas e sinais motores da doença de Parkinson / Rebeca Gomes Dias da Costa . - 2022.
105 f. : il.

Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva Machado.
Coorientador: Sérgio Henrique de Souza Rocha.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Fisioterapia. Recife, 2022.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Doença de Parkinson. 2. Excitabilidade cortical. 3. Estimulação magnética transcraniana. 4. Sinais e sintomas. I. Machado, Kátia Karina do Monte Silva (orientadora). II. Rocha, Sérgio Henrique de Souza (coorientadora). III. Título.

615.8 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022- 175)

REBECA GOMES DIAS DA COSTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXCITABILIDADE CORTICAL E AS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SINAIS MOTORES DA DOENÇA DE
PARKINSON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em fisioterapia.

Área de concentração: fisioterapia na atenção à saúde.

Aprovada em: 11/03/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria das Graças Rodrigues de Araújo (Presidente)

Universidade Federal de Pernambuco

Dr^a. Adriana Baltar do Rêgo Maciel (Examinador externo)

Centro Especializado em Neuromodulação – NeuroMod

Dr^a. Déborah Marques de Oliveira (Examinador externo)

Centro Especializado em Neuromodulação – NeuroMod

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, por Sua graça e misericórdia que me sustentaram até aqui, por renovar minhas forças diariamente, por me guiar, ser meu refúgio nos momentos mais difíceis, por ser o autor da minha história e me permitir viver esse momento tão aguardado e sonhado. Porque dEle, por Ele e para Ele são todas as coisas.

Aos meus amores, meus pais, Cristiane Costa e Roosevelt Dias. Vocês representam o cuidado de Deus para comigo. Sou fruto do amor, cuidado, oração, esforço, dedicação, sacrifícios e renúncias de vocês. Nada que eu dissesse ou fizesse seria suficiente para agradecer a vocês por tudo, por tanto. Eu tenho muito orgulho de ser filha de vocês. Obrigada por não medirem esforços pela minha felicidade, por sempre comprarem os meus sonhos, me apoiarem e acreditarem em mim, mais do que eu mesma. Eu não teria chegado até aqui sem vocês, por isso, essa conquista é nossa.

Ao meu irmão, Israel Dias, por ser um amigo, companheiro da vida toda, por ter sempre uma palavra de ânimo e conforto, além de ser alguém que sempre me faz sorrir com seu bom humor único. Obrigada por todo apoio, incentivo e lanches felizes que tornaram os dias mais leves.

Ao meu noivo, Thyago Costa, que não só me acompanha desde o início da graduação, mas me apoia, incentiva, vibra junto comigo a cada conquista, ouve com tanta paciência meus desabafos, compreende cada momento de ausência e me consola sempre que necessário (com palavras e sushi). Amor, sou grata pela sua vida e, principalmente, pela sua vida na minha vida. Você foi fundamental durante todo esse processo, muito obrigada.

Aos meus avós maternos (Maria José e Mário Ferreira) e paternos (Antônia Maria e José Dias) que, infelizmente, não estão mais entre nós, mas que marcaram minha infância e adolescência, que são referências para mim até hoje, símbolos de amor e cuidado, a quem eu amarei eternamente.

A toda minha família, especialmente, os meus tios maternos (Isabel Cristina e Mário Ferreira) e paternos (Rose Mendes e Clésio Costa). Obrigada por todo amor, carinho, orações, torcida e apoio de sempre. Estendo esses agradecimentos aos tios que ganhei (Eudes Lourenço, Cláudia Ramos e Marcos Mendes), aos meus tios-avôs José Pedro e José Paulo e aos meus queridos primos: Raissa Gomes, Davi Emanuel,

Maysa Ramos, Débora Mendes, Juliana Mendes, Marcos Filho, Hadassa Costa e Ian Costa.

A família de Thyago que me acolheu com carinho ao longo desses anos, orou e torceu por mim, especialmente, meus sogros, Marina e Sérgio.

As minhas cunhadas, Karin e Letícia, pela amizade, parceria, apoio, risadas e tantos bons momentos compartilhados.

A todos os meus amigos que me apoiaram, acreditaram em mim e tornaram os dias mais leves, especialmente, alguns que acompanharam essa trajetória: Maíra Lima, Amanda Tiné, Camilla Fonseca, Ana Eugênia, Luís Mendes e Paz Sanchez.

A minha querida orientadora, Kátia Monte-Silva. KK, eu nunca esquecerei de quando em um momento tão delicado da minha vida, você foi até a minha casa, apesar de todas as suas ocupações, e não me deixou desistir, mas me acolheu, fez toda a diferença. Obrigada pelo carinho, apoio, amizade, aprendizado, confiança e por me permitir ser parte da família LANA.

Ao meu coorientador, Sérgio Rocha (Serginho), pelo apoio, amizade, ajuda e aprendizado, desde a época de iniciação científica.

A Livia Shirahige, uma amiga que me ensinou a me desesperar com calma e que foi um verdadeiro anjo durante todo o mestrado, especialmente, nessa reta final. Shi, obrigada por me receber em sua casa, por sempre estar disposta a me ajudar, seja na vida acadêmica ou pessoal, pelo aprendizado, cafés, lanches, conversas e risadas.

A Adriana Baltar, quem eu jamais esquecerei que, literalmente, me abriu as portas do LANA e com quem tive o prazer de formar laços de amizade. Drica, obrigada por estar sempre disponível para me ajudar e ouvir, por toda ajuda, paciência e aprendizado.

Aos doutorandos e amigos Rodrigo Brito (com quem sou grata por conviver desde que entramos como ICs no LANA) e Gabriel Barreto. Obrigada por serem sempre tão prestativos, pelas conversas, risadas, lanches e cafés de sempre.

A Alexia Perruci, companheira de coletas. Obrigada pela ajuda, compromisso, disponibilidade e amizade.

Ao LANA, espaço onde encontrei pessoas que me acolheram e que me permitiu crescer tanto profissionalmente, como pessoalmente. Cada um que passou por esse laboratório faz parte da minha história. Agradeço especialmente a algumas pessoas, que de alguma forma, marcaram a minha trajetória no laboratório e pude formar

vínculo, para além da universidade. Marina Berenguer, Mannaly Braga, Fernanda Nogueira e Déborah Marques.

A todos os IC's do LANA que estão sempre dispostos a ajudar e enchem o laboratório de alegria.

A minha turma do mestrado, sempre tão resiliente e animada, que conseguia sorrir em meio ao caos e tornou os dias mais leves.

Aos pacientes que se dispuseram a participar das coletas, pessoas com as quais eu sempre tinha algo importante a aprender.

A todos os professores que fizeram parte da minha trajetória. Obrigada por todo aprendizado e troca.

Em nome do coordenador desta pós-graduação, professor Diego Dantas, agradeço a todos que fazem parte desse programa por todo suporte durante esse período.

A todos os funcionários do DFISIO pela ajuda e prestatividade.

Por fim, a todos que contribuíram direta ou indiretamente, muito obrigada.

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo o propósito debaixo do céu. Há tempo de nascer, e tempo de morrer; tempo de plantar, e tempo de arrancar o que se plantou.”

(SAGRADA, 2009, p. 465)

RESUMO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa e progressiva caracterizada pela presença de sinais motores que afetam as atividades de vida diária e qualidade de vida das pessoas com DP. Estudos apontam que pessoas com DP apresentam alterações no padrão de excitabilidade cortical e que existe uma correlação forte e negativa entre os sinais motores e estas alterações na excitabilidade. O presente estudo visou investigar a relação de causa e efeito dessas variáveis. Entender essa relação poderia favorecer o planejamento terapêutico, principalmente, através do uso de estimulação cerebral não invasiva, que é uma ferramenta que vem surgindo como alternativa terapêutica para essa população. Para isso, foi realizado um estudo transversal que incluiu 26 voluntários com DP (idade $60,1 \pm 7,67$ anos) avaliados em um único dia, no período diurno, sem (OFF) e com (ON) o efeito da medicação dopaminérgica e 12 indivíduos sem DP pareados por sexo e idade com as pessoas com DP incluídas no estudo. Para a avaliação da excitabilidade cortical (variável dependente), foi realizada a medida de limiar motor de repouso (LMR) obtida através da estimulação magnética transcraniana por pulso único, em ambos os hemisférios. Os sinais motores da doença (tremor, bradicinesia e rigidez) foram avaliados através da terceira seção da *Unified Parkinson's Disease Rate Scale* (UPDRS). Para investigar a relação das alterações da excitabilidade cortical com as características clínicas, os voluntários foram classificados quanto (i) aos fenótipos clínicos (tremor- dominante-TD ou instabilidade postural e dificuldade na marcha- PIGD) avaliados através da UPDRS e (ii) quanto à severidade da doença (comprometimento motor uni ou bilateral) classificada através da escala de Hoen & Yahr modificada. Duas regressões lineares múltiplas do tipo *backward stepwise* foram realizadas (critérios de entrada: $p \leq 0,05$; critérios de remoção: $p \geq 0,10$) utilizando o software SPSS. Os resultados apontam para alterações no nível de excitabilidade cortical de indivíduos com DP de ambos os fenótipos quando comparado com indivíduos sem a doença. O grupo de indivíduos classificados como PIGD apresenta valores de LMR mais altos que os do grupo TD. As análises de regressão revelaram que os fenótipos da doença e o nível de tremor podem predizer as mudanças de excitabilidade das pessoas com a doença de Parkinson. Os resultados do presente estudo corroboram achados anteriores que demonstram alterações nos níveis de

excitabilidade cortical de pessoas com DP e revelam uma relação direta de causa e efeito entre os fenótipos da doença e o tremor com essas alterações.

Palavras-chave: doença de Parkinson; excitabilidade cortical; estimulação magnética transcraniana; sinais e sintomas.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative and progressive disease characterized by the presence of motor signs that affect activities of daily living and quality of life in people with PD. Studies show that people with PD present changes in pattern of cortical excitability and that there is a strong and negative correlation between motor signals and these changes in excitability. The present study aimed to investigate the cause-and-effect relationship of these variables. Understanding this relationship could favor therapeutic planning, mainly using non-invasive brain stimulation, which is a tool that has been emerging as a therapeutic alternative for this population. Therefore, a cross-sectional study was developed with twenty-six volunteers with PD (age 60.1 ± 7.67 years) assessed in a single day, during the day, without (OFF) and with (ON) the effect of dopaminergic medication and twelve individuals without PD matched by sex and age with the people with PD included in the study. To assess cortical excitability (dependent variable), the resting motor threshold (rMT) was measured, obtained through single-pulse transcranial magnetic stimulation in both hemispheres. The motor signs of the disease (tremor, bradykinesia and rigidity) were evaluated using the third section of the Unified Parkinson's Disease Rate Scale (UPDRS). To investigate the relationship of changes in cortical excitability with clinical characteristics, volunteers were classified according to (i) clinical phenotypes (tremor-dominant-TD or postural instability and gait difficulty-PIGD) through the UPDRS and (ii) according to disease severity (uni or bilateral motor impairment) using the modified Hoehn & Yahr scale. Two backward stepwise multiple linear regressions were performed (entry criteria: $p \leq 0.05$; removal criteria: $p \geq 0.10$) using SPSS software. The results point to changes in the level of cortical excitability of individuals with PD of both phenotypes when compared to individuals without the disease. The group of individuals classified as PIGD has higher rMT values than TD group. Regression analyzes revealed that disease phenotypes and tremor can predict changes in excitability in people with Parkinson's disease. The results of the present study corroborate previous findings that demonstrate changes in the levels of cortical excitability of people with PD and show a direct cause-and-effect relationship between disease phenotypes and tremor with these changes.

Keywords: Parkinson's disease; cortical excitability; transcranial magnetic stimulation; signs and symptoms.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADROS

Referencial teórico

Quadro 1–	Itens usados para o cálculo de indivíduos tremor dominante e instabilidade postural/dificuldade da marcha.....	28
Quadro 2–	Sumarização dos estudos descritos no tópico 2.7.....	35

FIGURAS

Referencial Teórico

Figura 1 –	Fases pré-sintomática e sintomática da DP.....	25
Figura 2 –	Versão simplificada da anatomia funcional dos núcleos da base.....	26
Figura 3 –	Estágios da escala de Hoehn & Yahr modificada.....	30

Métodos

Figura 4–	Desenho do estudo.....	39
-----------	------------------------	----

Estudo I

Figure 1 –	Flow diagram of participants.....	75
Figure 2 –	Comparison of cortical excitability between individuals with and without PD in ON (A) and OFF (B) state.....	76

Figure 3 – Comparison of cortical excitability between clinical characters groups:
Parkinson Disease phenotype and severity.....77

LISTA DE TABELAS

TABELAS

Estudo I

Table 1 –	Sociodemographic and clinical characteristics of the participants.....	78
Table 2 –	Results of the backward stepwise regressions including clinical characters (PD phenotypes and severity).....	79
Table 3 –	Results of the backward stepwise regressions including motor signs (tremor, bradykinesia and rigidity) in OFF and ON state.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASP-PE	Associação de Parkinson de Pernambuco
AVD's	Atividades de vida diária
CCS/UFPE	Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco
CL	Corpo de Lewy
DBS	Deep brain stimulation
DP	Doença de Parkinson
DP	Desvio padrão
EC	Excitabilidade cortical
ECNI	Estimulação cerebral não invasivas
EMG	Eletromiografia de superfície
ETCC	Estimulação transcraniana por corrente contínua
GABA	Gamma-aminobutírico
HY	Hoehn & Yahr modificada
Hz	Hertz
LANA	Laboratório de Neurociência Aplicada
L-DOPA	Levodopa
LMR	Limiar motor de repouso
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NB	Núcleos da base
NIBS	Non-invasive brain stimulation
OFF	Sem efeito da medicação
ON	Com efeito da medicação
PEM	Potencial evocado motor
PID	Primeiro interósseo dorsal
PIGD	Instabilidade postural e dificuldade de marcha
pp-TMS	Paired pulse – Transcranial magnetic stimulation
pTMS	Pulso único – Transcranial magnetic stimulation
rTMS	Repetitive – Transcranial magnetic stimulation
SENIAM	Surface Electromyography for the Non-invasive Assessment of Muscles
SNc	Substância negra compacta

SNCA	Alfa-sinucleína
TD	Tremor dominante
TMS	Transcranial magnetic stimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rate Scale
β	Poder estatístico
α	Nível de significância
μV	Microvolt

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	19
2	INTRODUÇÃO	21
3	REFERENCIAL TEÓRICO	23
3.1	HISTÓRICO DOS ESTUDOS DA DOENÇA DE PARKINSON (DP)	23
3.2	FISIOPATOLOGIA DA DP	24
3.3	FENÓTIPOS CLÍNICOS DA DP	28
3.4	SEVERIDADE	29
3.5	SINAIS	30
3.5.1	Motores	31
3.5.2	Não motores	31
3.6	O USO DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA PARA AVALIAÇÃO DE INDIVÍDUOS COM DP	32
3.7	EXCITABILIDADE CORTICAL NA DP	33
4	OBJETIVOS	36
4.1	OBJETIVO GERAL	36
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
5	MÉTODOS	37
5.1	DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	37
5.2	ASPECTOS ÉTICOS	37
5.3	POPULAÇÃO/AMOSTRA	37
5.4	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	38
5.5	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	38
5.5.1	Avaliação clínica	39
5.5.1.1	Sinais motores	40
5.5.2	Avaliação da excitabilidade cortical	41
5.5.3	Estudo controle	42
5.6	ANÁLISE DOS DADOS	42
6	RESULTADOS	43
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
	REFERÊNCIAS	45
	APÊNDICE A – ESTUDO I	58
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO ..	81

APÊNDICE C – FICHA DE TRIAGEM	84
APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO	87
APÊNDICE E – FICHA DE AVALIAÇÃO	89
ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	
CCS/UFPE	96
ANEXO B - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
ARTIGO ORIGINAL	97
ANEXO C - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO	98
ANEXO D - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO	99
ANEXO E - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO	100
ANEXO F - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO	101
ANEXO G - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO	102
ANEXO H - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO	103
ANEXO I - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
ORGANIZAÇÃO DE EVENTO CIENTÍFICO	104
ANEXO J - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:	
COMISSÃO CIENTÍFICA	105

1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está dividida em tópicos semiestruturados com os resultados apresentados em formato de artigo científico original e faz parte da linha de pesquisa “Estimulações cerebrais não invasivas” do Laboratório de Neurociência Aplicada – LANA do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Essa linha de pesquisa engloba estudos que se enquadrem nas seguintes vertentes: (i) entender como as técnicas de estimulação transcraniana interferem no controle motor de sujeitos saudáveis, (ii) verificar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações transcranianas na recuperação e/ou reabilitação de pacientes neurológicos (iii) associar o uso das estimulações transcranianas com técnicas tradicionais da fisioterapia e (iv) avaliar as condições fisiológicas e fisiopatológicas da excitabilidade cortical.

Uma vez que a presente dissertação se propôs a investigar se as características clínicas e os sinais motores da doença de Parkinson estão associados às alterações dos níveis de excitabilidade cortical, está enquadrada no quarto tópico. Além disso, a dissertação faz parte do projeto de pesquisa intitulado “Neuromodulação guiada por análise de biomarcadores corticais em pacientes com doença de Parkinson” do laboratório supracitado. O estudo surgiu a partir da necessidade de entender como aspectos clínicos e eletrofisiológicos na doença de Parkinson podem estar relacionados para que, através desse conhecimento, o planejamento terapêutico seja otimizado, principalmente, no tocante ao uso de estimulação cerebral não invasiva, que é uma ferramenta que vem surgindo como alternativa terapêutica para os sintomas motores da doença de Parkinson.

Os dados obtidos neste estudo resultaram em contribuições científicas, como: pôsteres, apresentados no III Simpósio de neuromodulação não invasiva (Recife, 2020) e no I Simpósio do PPG de fisioterapia (Recife, 2020). Além disso, resultou também no artigo original intitulado “*Motor signs can predict changes in the cortical excitability in individuals with Parkinson disease*” que será submetido a revista *Journal of Parkinson's Disease* (novo Qualis unificado A2 da CAPES).

Ademais, durante o mestrado, a discente realizou estágio em docência, para alunos de graduação em fisioterapia da UFPE, na disciplina “Trabalho de conclusão de curso I” e participou do II Simpósio do PPG de fisioterapia como membro de comissão científica e organizadora. Além disso, participou de projeto de extensão e

coletas de outras pesquisas do laboratório, bem como, coorientou um projeto de iniciação científica e trabalho de conclusão de curso relacionados ao presente estudo.

2 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma afecção crônica e neurodegenerativa que ocorre em nível central, ocasionada por uma redução dopaminérgica, devido a morte de neurônios da substância negra (MCNAMARA *et al.*, 2010). Considerada a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente entre os idosos (POEWE *et al.*, 2017; TYSNES & STORSTEIN, 2017), a DP é caracterizada por três sinais motores clássicos: bradicinesia, tremor de repouso e rigidez (MENESES & TEIVE, 2003; POEWE *et al.*, 2017). A presença e severidade dessa tríade de sinais são responsáveis pelas características clínicas dos indivíduos acometidos e pela redução de sua capacidade de realizar as atividades de vida diária (AVD's), bem como, em prejuízos na sua independência funcional e qualidade de vida (MORRIS, 2009; ALLEN *et al.*, 2009; PROUD & MORRIS, 2010; (QUINN ; BUSSE & DAL BELLO-HAAS, 2013; OLIVEIRA DE CARVALHO, 2018).

Estudos com a estimulação magnética transcraniana (do inglês, *transcranial magnetic stimulation* – TMS) de pulso único têm revelado uma alteração dos níveis de excitabilidade cortical nos indivíduos com DP (KIMISKIDIS *et al.*, 2018; KHEDR *et al.*, 2021). Quando comparados a indivíduos saudáveis, pessoas com DP apresentam um aumento da excitabilidade cortical em ambos os hemisférios, sob efeito ou não da medicação (períodos ON e OFF), em estágio precoce e avançado da doença (TREMBLAY & TREMBLAY, 2002; SPAGNOLO *et al.*, 2013). Além disso, o hemisfério contralateral ao hemicorpo mais rígido apresenta uma maior magnitude desse aumento da excitabilidade cortical, quando comparado com o hemisfério ipsilateral (CANTELLO *et al.*, 1991), sugerindo a existência de uma relação entre a severidade do comprometimento motor e os níveis de excitabilidade. De fato, Soysal e colaboradores (2008) encontraram uma forte e negativa correlação entre o comprometimento motor e a mudança na excitabilidade cortical em indivíduos com doença de Parkinson após tratamento com reposição de dopamina.

No entanto, até o momento, nenhum estudo investigou sistematicamente se as características clínicas e os sinais motores podem prever as alterações da excitabilidade cortical encontradas em pessoas com DP. Além disso, a EC, avaliada através da TMS, tem se mostrado um importante biomarcador para a prática clínica com neuromodulação (YUAN *et al.*, 2020; UNDERWOOD & PARR-BROWNLIE, 2021). Dessa forma, entender essa relação poderia favorecer o planejamento

terapêutico, principalmente, através do uso de estimulação cerebral não invasiva, que é uma ferramenta que vem surgindo como alternativa terapêutica para atuar diretamente nas alterações de excitabilidade cortical dessa população e assim, diminuir o grau de comprometimento motor dos indivíduos acometidos (Benninger, 2021).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 HISTÓRICO DOS ESTUDOS DA DOENÇA DE PARKINSON (DP)

James Parkinson, médico e farmacêutico, em 1817 publicou uma monografia de 5 capítulos e 66 páginas intitulada *An Essay on the Shaking Palsy* (PARKINSON, 1817). Neste estudo, Parkinson considerou não somente o contexto histórico, mas também os sinais e sintomas a partir do relato de seis indivíduos com aquela condição que hoje leva o seu nome. Observou-se neles, então, tremor de repouso, bradicinesia e, em alguns deles, acinesia.

Passados 70 anos, Jean-Martin Charcot agregou aos achados de Parkinson, a definição das bases clínicas e anatomopatológicas da doença de Parkinson (DP) (CHARCOT, 1886). Blocq e Marinescu, em 1893, observaram tremor de repouso semelhante aos sintomas relacionados à DP em um indivíduo portador de um granuloma no pedúnculo cerebral direito que afetava diretamente a substância negra compacta ipsilateral (BLOCQ & MARINESCU, 1893).

Em 1919 foi mencionado pela primeira vez alterações neuropatológicas, por Trétiakoff, na substância negra compacta (SNc) em pessoas com DP. Especulou-se ainda uma perda de neuromelanina na substância negra compacta devido à ausência de neurônios contendo este pigmento e também a presença de inclusões citoplasmáticas denominadas corpos de Lewy (CL) (TRÉTIAKOFF, 1919). James Lewy descreveu um pouco antes essas estruturas e, a partir de então, tornou-se o foco de estudos patológicos sobre a DP (LEWY, 1912). A perda de neurônios dopaminérgicos na SNc e a presença dos CL foi estabelecida, então, como a característica anatomopatológica da DP (POSTUMA & BERG, 2016).

Em 1940, foi realizada a primeira neurocirurgia dos núcleos da base com o objetivo de tratar a DP (DEL REY *et al.*, 2018). Além disso, entre as décadas de 1950 e 1960, houve descobertas sobre a existência da dopamina e seu papel como neurotransmissor (MONTAGU, 1957; CARLSSON *et al.*, 1958), além de sua localização no corpo estriado (BERTLER & ROSENGREN, 1959; CARLSSON, 1959; SANO *et al.*, 1959). Em 1960 foi descrito um déficit no corpo estriado e na SNc do cérebro de pessoas com DP (EHRINGER & HORNYKIEWICZ, 1960).

Além disso, alguns estudos relataram a presença de projeções nigroestriais dopaminérgicas, bem como que o corpo estriado dorsolateral recebe terminações dos

neurônios da SNc, que é a área do corpo estriado mais afetada na DP (DAHLSTROEM & FUXE, 1964; ANDEN *et al.*, 1965). Posterior a essas descobertas, os estudos com a levodopa (L-DOPA) revelaram que tanto a injeção intravenosa quanto pequenas doses orais da L-DOPA, em humanos, tiveram efeitos benéficos em pessoas com DP (COTZIAS, 1968). A partir de então, a L-DOPA tornou-se o tratamento padrão ouro para a DP (HORNYKIEWICZ, 2002) e o desenvolvimento de novas ferramentas para tratar os sintomas motores da DP sofreram um progresso significativo (SMITH *et al.*, 2012).

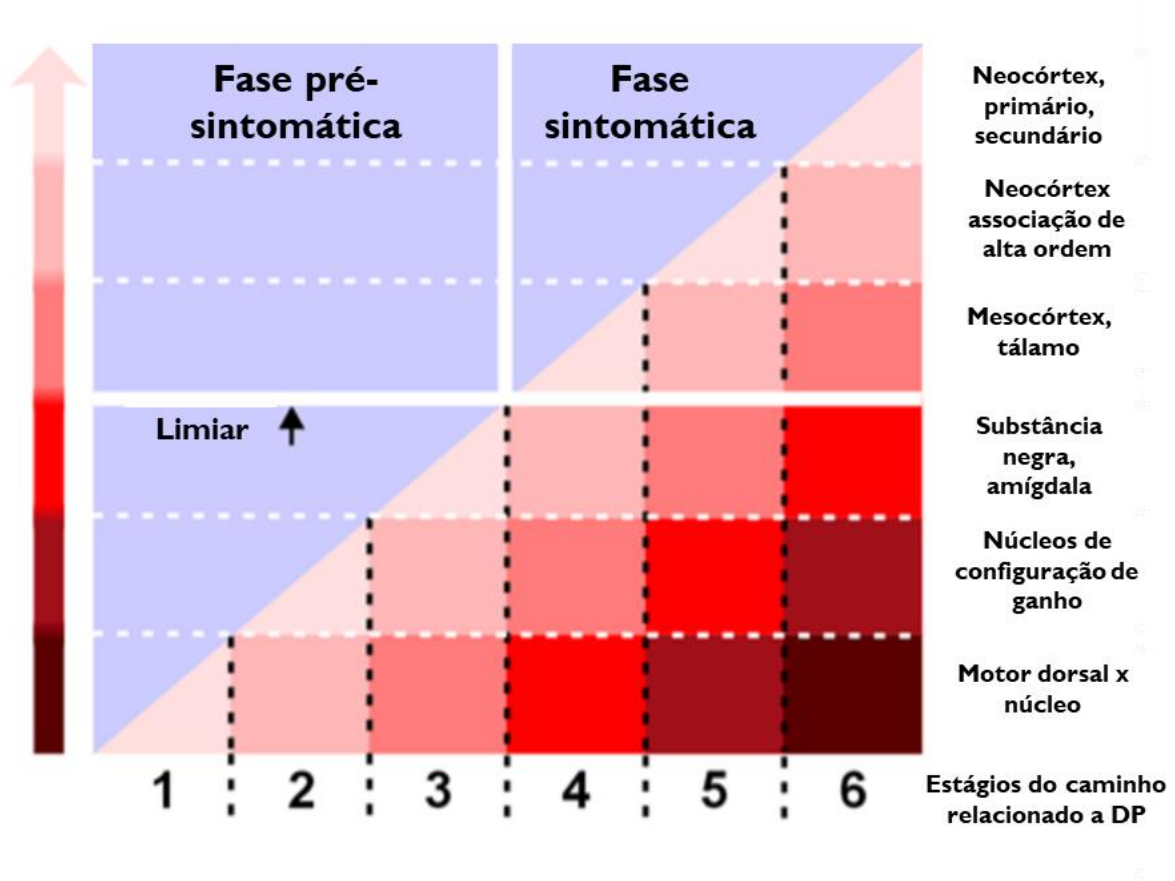
Uma vez que tratamentos farmacológicos com dopamina eram realizados, mas apresentavam limitações como flutuações motoras e discinesias, iniciou-se uma busca de abordagens para substituição da dopamina baseadas em células, porém os resultados não se mostraram como o esperado (BARKER ; DROUIN-OUELLET & PARMAR, 2015). Levando em consideração o ponto de vista cirúrgico e terapêutico, a lesão dos núcleos da base pode melhorar o parkinsonismo (MEYERS, 1940). Um estudo em modelo animal mostrou melhora dos sintomas motores a partir da destruição química do núcleo subtalâmico (BERGMAN ; WICHMANN & DELONG, 1990).

No final da década de 1990, foram identificadas mutações no gene *SNCA*, responsável por codificar a proteína alfa-sinucleína, o que revelou ser a primeira causa genética da DP (POLYMERPOULOS *et al.*, 1997). Uma vez esclarecida a relação entre as mutações no *SNCA* e o parkinsonismo, o depósito da alfa-sinucleína foi considerado o componente principal dos CL (SPILLANTINI *et al.*, 1997; SPILLANTINI *et al.*, 1998) e, posteriormente, fundamentou a proposta de um estadiamento patológico da doença (BRAAK *et al.*, 2003).

3.2 FISIOPATOLOGIA DA DP

A nível celular, a DP é classicamente caracterizada pelo acúmulo de inclusões neuronais compostas de alfa-sinucleína, denominadas corpos e neurites de Lewy e com consequente perda neuronal (mais exacerbada na SNc, apesar dos CL se estenderem para além desta região na DP) (DICKSON *et al.*, 2009; BRAAK *et al.*, 2004). Baseado nessa teoria do depósito de alfa-sinucleína, um esquema de estadiamento para a DP foi proposto (BRAAK *et al.*, 2004) (Figura 1).

Figura 1 – Fases pré-sintomática e sintomática da DP



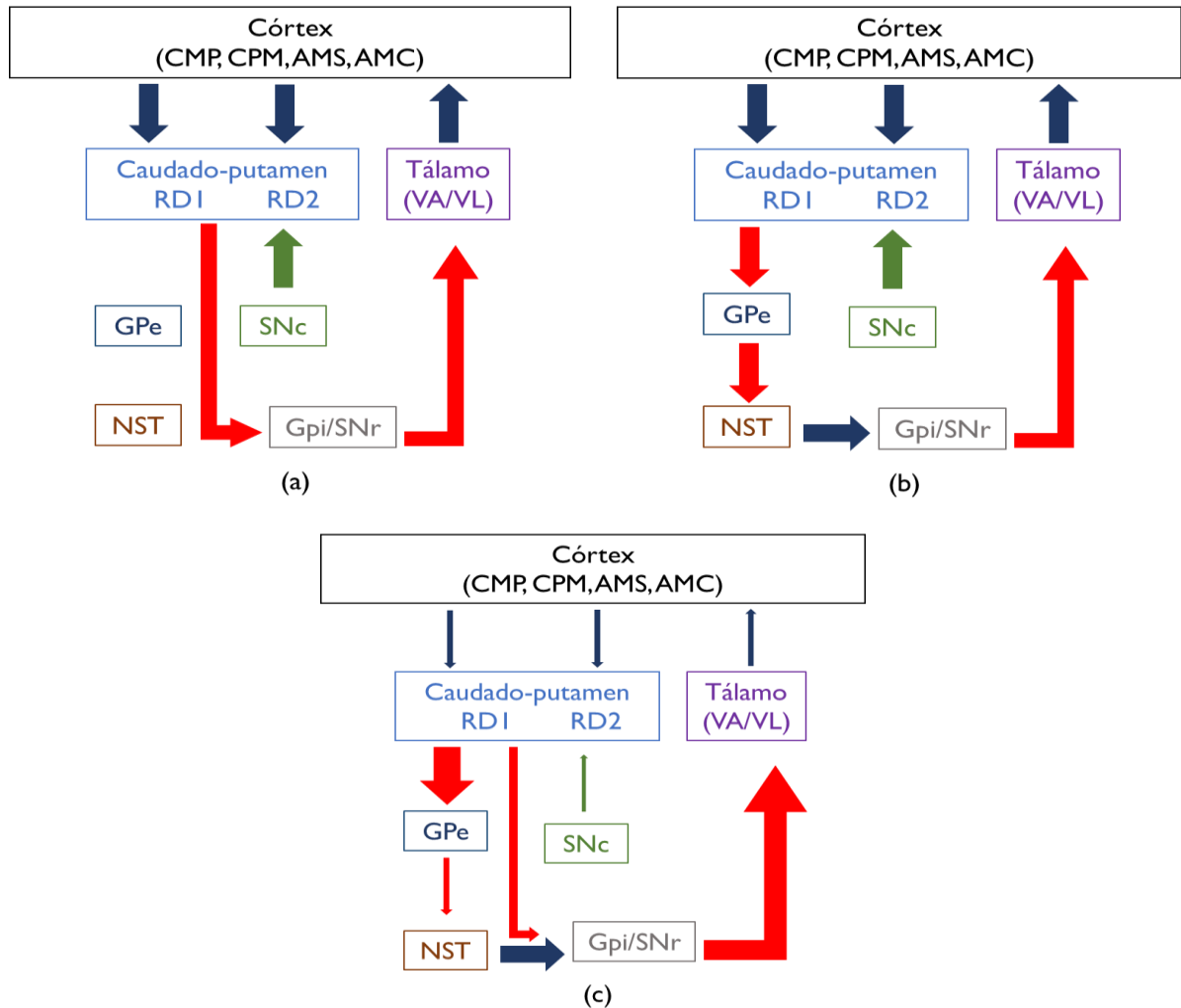
Fonte: adaptada de Braak, 2004.

A fase pré-sintomática é marcada pelo aparecimento de neurites / corpos de Lewy no cérebro de pessoas assintomáticas. Na fase sintomática, o limiar neuropatológico individual é aumentado (seta preta). O declive e a intensidade crescentes das áreas coloridas abaixo da diagonal indicam a crescente gravidade da patologia nas regiões cerebrais vulneráveis (direita). A gravidade da patologia é indicada por graus mais escuros de sombra na seta colorida à esquerda.

Os núcleos da base (NB) são compostos das seguintes estruturas: (1) Corpo estriado – putâmen, núcleo caudado e accumbens; (2) Globo pálido – interno e externo; (3) Substância negra – compacta e reticulada; (4) Núcleo subtalâmico (ALBIN ; YOUNG & PENNEY, 1989). O corpo estriado recebe aferências dos córtices motor e pré-motor, cingulado e pré-frontal e os núcleos intralaminares do tálamo (ALBIN ; YOUNG & PENNEY, 1989; DELONG, 1990; OBESO *et al.*, 2000b), por isso corresponde a principal região de entrada dos NB. O globo pálido interno e a substância negra reticulada, que são as principais regiões do NB de produção, se projetam para o tálamo e tronco cerebral com o objetivo de modular a atividade (ALBIN ; YOUNG & PENNEY, 1989; DELONG, 1990; OBESO *et al.*, 2000b). Os neurônios espinhosos médios da matriz do corpo estriado dão origem às regiões de entrada e saída que, por sua vez, são conectadas pelas vias direta ou indireta (figura 2). Já os

neurônios espinhosos médios estriossomais são responsáveis por controlar as projeções dopaminérgicas da substância negra compacta (ALBIN ; YOUNG & PENNEY, 1989; DELONG, 1990; OBESO *et al.*, 2000b; BENARROCH, 2016)

Figura 2 – Versão simplificada da anatomia funcional dos núcleos da base



Fonte: adaptada de Magrinelli, 2016.

Visão simplificada da anatomia funcional dos núcleos da base (NB). As principais conexões de entrada e saída e os circuitos internos básicos dos NB são mostrados. Aqui estão representadas a via direta (painel (a)), a via indireta (painel (b)) e a alteração do equilíbrio entre as vias direta e indireta na doença de Parkinson (painel (c)). As setas azuis mostram as vias glutamatérgicas excitatórias, as setas vermelhas indicam as vias GABAérgicas inibitórias e as setas verdes marcam a via dopaminérgica. AMC: área motora cingulada; RD1: receptor de dopamina 1; RD2: receptor de dopamina 2; GPe: globo pálido externo; GPi: globo pálido interno; CMP: córtex motor primário; CPM: córtex pré-motor; AMS: área motora suplementar; SNc: substância negra compacta; SNr: substância negra reticulada; NST: núcleo subtalâmico; VA / VL: núcleos talâmico anterior / ventrolateral ventral.

Os circuitos dos NB desempenham importante papel na seleção ou inibição de um programa motor, na preparação e execução do movimento, além de atuar no planejamento, aprendizagem, funções executivas e nas emoções (ALBIN ; YOUNG &

PENNEY, 1989). Os NB são funcionalmente subdivididos em motores, oculomotores, associativos e límbicos (ALEXANDER ; DELONG & STRICK, 1986; OBESO *et al.*, 2000b; DELONG & WICHMANN, 2015). Em relação ao circuito motor, é organizado de acordo com tarefas ou com partes específicas de uma sequência motora (ALEXANDER ; DELONG & STRICK, 1986; OBESO *et al.*, 2000b). Uma atividade oscilatória dessincronizada nesse circuito está relacionada ao déficit motor na DP (HAMMOND ; BERGMAN & BROWN, 2007).

Já o circuito oculomotor está relacionado ao controle dos movimentos oculares rápidos e lentos, que na maioria dos indivíduos com DP, são anormais (ARMSTRONG *et al.*, 2002). O circuito associativo, por sua vez, está relacionado a funções cognitivas pré-frontais, logo a alteração do mesmo protagoniza a inércia cognitiva e disfunção executiva na DP (PAGONABARRAGA *et al.*, 2015). Por fim, a disfunção do circuito límbico favorece alguns aspectos comportamentais da DP, incluindo fenômenos de desregulação da recompensa, embotamento emocional (PAGONABARRAGA *et al.*, 2015), bem como controle anormal de impulsos, que se mostram secundários a terapia medicamentosa (WEINTRAUB *et al.*, 2015).

Os principais neurotransmissores dos neurônios do núcleo subtalâmico e da substância negra são o glutamato e a dopamina, respectivamente, enquanto que o circuito de conexão dos NB possui como principal neurotransmissor o ácido gama-aminobutírico (GABA) (OORSCHOT, 1996). Esse circuito associado ao equilíbrio entre as vias estriatais diretas e indiretas fornecem um modelo de descobertas para a discinesia e os sinais cardinais da DP (OBESO *et al.*, 2000b; BENARROCH, 2016).

Conforme esse modelo, o que caracteriza a fisiopatologia envolvida nos sinais hipocinéticos da DP é a prevalência da via indireta sobre a direta, gerando maior atividade de disparo neuronal nas saídas dos NB e resultando em uma inibição excessiva dos sistemas

motores talamocorticais e do tronco encefálico, o que interfere não só na execução do movimento, mas também na velocidade de início do mesmo (ALBIN ; YOUNG & PENNEY, 1989; DELONG, 1990; OBESO *et al.*, 2000b). Além disso, a possível atividade aumentada do núcleo subtalâmico e globo pálido interno se relacionam bem com a eficaz estratégia de direcionar e inibir esses locais com estimulação cerebral profunda (do inglês, *deep brain stimulation* – DBS). Como dito anteriormente, a DBS é o tratamento padrão ouro para flutuações motoras e discinesias na DP avançada (GIUGNI & OKUN, 2014).

O cerebelo e os NB são importantes moduladores de atividade das áreas corticais cerebrais e se sobrepõem através de alças multi sinápticas, que se acreditava serem anatômica e funcionalmente separadas (WU & HALLETT, 2013; MAGRINELLI *et al.*, 2016). No entanto, estudos recentes mostraram que o núcleo denteado tem projeções para o corpo estriado e para o globo pálido externo, bem como o núcleo subtalâmico tem projeções topográficas para o córtex cerebelar através dos núcleos pontinos (BOSTAN ; DUM & STRICK, 2010). Essas conexões entre NB e cerebelo associadas às alterações patológicas no cerebelo sustentam a hipótese de que o cerebelo exerce um papel na patogênese dos sinais e sintomas da DP (WU & HALLETT, 2013). Dentre eles, tremor (HELMICH *et al.*, 2012), distúrbios da marcha (SCHWEDER *et al.*, 2010) e discinesia (KOCH *et al.*, 2009).

3.3 FENÓTIPOS CLÍNICOS DA DP

Uma vez que os sinais e sintomas da DP podem se distribuir e apresentar de maneira heterogênea nos indivíduos, estes podem ser classificados por fenótipos. Entende-se por fenótipo a reunião das características particulares ao indivíduo que podem ser visíveis ou detectáveis (DE HOLANDA FERREIRA ; FERREIRA & DOS ANJOS, 2010), logo fenótipo clínico nada mais é do que a soma de características clínicas que identificam um grupo ou subgrupo de pessoas com algum acometimento. No tocante a DP, existem várias formas de classificar os indivíduos por fenótipo, porém dois fenótipos clínicos são reconhecidos e amplamente utilizados em estudos clínicos (HARIZ & FORSGREN, 2011; VAN ROODEN *et al.*, 2011): (i) tremor dominante (TD) e (ii) instabilidade postural/dificuldade de marcha (do inglês, *postural instability/gait difficult* - PIGD) (STEBBINS *et al.*, 2013). A diferenciação do comprometimento motor entre eles é baseada na *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) (JANKOVIC *et al.*, 1990). Os itens a serem pontuados para cada um deles estão no quadro 1.

Quadro 1 – Itens usados para o cálculo de indivíduos tremor dominante e instabilidade postural/dificuldade da marcha

UPDRS	MDS-UPDRS
Escore de tremor	Escore de tremor
Seção II 2.16. Tremor	Seção II 2.10. Tremor
Seção III 3.20. Tremor de repouso da face 3.20. Tremor de repouso MSD 3.20. Tremor de repouso MSE 3.20. Tremor de repouso MID 3.20. Tremor de repouso MIE 3.21. Tremor de ação MSD 3.21. Tremor de ação MSD	Seção III 3.15. Tremor postural MSD 3.15. Tremor postural MSE 3.16. Tremor cinético MSD 3.16. Tremor cinético MSE 3.17. Tremor de repouso MSD 3.17. Tremor de repouso MSE 3.17. Tremor de repouso MID 3.17. Tremor de repouso MIE 3.17. Tremor de repouso lábio/mandíbula 3.18. Constância de repouso
Escore PIGD	Escore PIGD
Seção II 2.13. Queda 2.14. Congelamento 2.15. Marcha	Seção II 2.12. Marcha e equilíbrio 2.13. Congelamento
Seção III 3.29. Marcha 3.30. Estabilidade postural	Seção III 3.10. Marcha 3.11. Congelamento da marcha 3.12. Estabilidade postural

Fonte: adaptado de Stebbins et al., 2013.

O cálculo para determinação do fenótipo clínico é realizado através da UPDRS, da seguinte forma: inicialmente os escores TD (soma do item 16 da sessão II e itens 20 e 21 da sessão III) e PIGD (soma dos itens 13, 14 e 15 da sessão II e itens 29 e 30 da sessão III) são determinados. Posteriormente, a razão de entre esses escores (TD/PIGD) é calculada. Se essa razão é: (i) $\geq 1,5$ o indivíduo é classificado com o fenótipo TD; (ii) $\leq 1,0$ o indivíduo é classificado como fenótipo PIGD; (iii) $\geq 1,0 \leq 1,5$ o indivíduo é classificado como fenótipo indeterminado.

3.4 SEVERIDADE

Na DP a severidade é uma importante característica a ser avaliada, uma vez que está relacionada com o estado geral do indivíduo que é portador da doença, e pode ser avaliada tanto pela *Unified Parkinson's disease rating scale* (UPDRS) (LANG et al., 2013), quanto pela escala de Hoehn & Yahr (HOEHN & YAHR, 1967).

Um estudo com TMS, que se propôs a avaliar a excitabilidade cortical de pessoas com DP, estratificou a amostra levando em consideração a pontuação na

escala de Hoehn & Yahr e encontrou que apenas os indivíduos do grupo com escore ≤ 2 na escala mostraram maior excitabilidade cortical ipsilateral ao lado mais afetado (SPAGNOLO *et al.*, 2013). Esse achado ratifica a relevância dessa característica clínica para a população com DP.

A escala de Hoehn & Yahr é prática e foi desenvolvida em 1967 para indicar o estado geral do indivíduo com DP (HOEHN & YAHR, 1967). Originalmente, compreende cinco estágios de classificação para avaliar a severidade da DP, através de medidas globais de sinais e sintomas, classificando assim, o nível de incapacidade do indivíduo. Na versão modificada, foram adicionados mais dois estágios (1,5 e 2,5) entre os inicialmente existentes (GOULART & PEREIRA, 2004) (Figura 4). Os indivíduos classificados de I a III possuem incapacidade leve a moderada, já os indivíduos classificados de IV a V possuem incapacidade grave.

Figura 3 – Estágios da escala de Hoehn & Yahr modificada

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

Fonte: adaptada de Shenkman et al., 2001.

3.5 SINAIS

A DP é caracterizada por três sinais próprios: bradicinesia, tremor de repouso e rigidez (MENESES & TEIVE, 2003; POEWE *et al.*, 2017). Além dessa tríade clássica que caracteriza a DP, podemos dividir os sintomas relacionados à doença em motores e não-motores.

3.5.1 Motores

A progressão da DP é bastante impactada por alterações motoras que vão além dos sinais motores clássicos anteriormente citados. Tais alterações levam a prejuízo funcional e redução da capacidade de realização das atividades de vida diária e qualidade de vida dos indivíduos com DP (MORRIS, 2009; ALLEN *et al.*, 2009; PROUD & MORRIS, 2010; (QUINN ; BUSSE & DAL BELLO-HAAS, 2013; OLIVEIRA DE CARVALHO, 2018). Devido às suas repercussões na qualidade de vida dos indivíduos (JIANG *et al.*, 2013), os sintomas motores da DP têm sido amplamente investigados com o intuito de controlá-los. Dentre eles, as dificuldades na marcha e equilíbrio são os sintomas mais comumente estudados, na busca constante de encontrar estratégias terapêuticas cada vez mais atuais e eficazes para essa população (LAU *et al.*, 2011; HARRO *et al.*, 2014; SHARIFIFAR *et al.*, 2014; ALIZAD *et al.*, 2018).

Há ainda os sintomas motores relacionados ao membro superior como fraqueza muscular (ALLEN *et al.*, 2009), diminuição da qualidade de movimento (QUINN ; BUSSE & DAL BELLO-HAAS, 2013), dificuldades em realizar e manter movimentos voluntários, repetitivos e rítmicos (NAKAMURA ; NAGASAKI & NARABAYASHI, 1978; PASTOR *et al.*, 1992), o que pode ocasionar prejuízos relacionados à destreza manual (PROUD & MORRIS, 2010) e que, progressivamente, poderão afetar a qualidade da função motora do membro superior (FREUND, 1989; QUINN ; BUSSE & DAL BELLO-HAAS, 2013). Além desses sintomas motores, a pessoa com DP pode apresentar sintomas não motores, que serão abordados no próximo tópico.

3.5.2 Não motores

Os sintomas não motores, como depressão, disfunção cognitiva e dor, por exemplo, assim como os sintomas motores, desempenham um papel importante na DP. Existem estudos que mostram a relação negativa entre os sintomas não relacionados e a qualidade de vida dessas pessoas (BARONE *et al.*, 2009; MARTINEZ-MARTIN *et al.*, 2011; SOH ; MORRIS & MCGINLEY, 2011). No entanto, depressão e comprometimento cognitivo são os únicos sintomas destes que apresentam uma associação consistente com a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (ENGELS *et al.*, 2019).

Um estudo recente demonstrou uma contribuição significativa dos domínios humor e dor para a qualidade de vida (FRIED & CRAMER, 2017). Além disso, que o humor e sono desempenham papel central na rede dos sintomas não relacionados e que o humor e cognição estão fortemente relacionados (ENGELS *et al.*, 2019).

3.6 O USO DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA PARA AVALIAÇÃO DE INDIVÍDUOS COM DP

Michael Faraday, em 1831, estabeleceu, através da sua lei, que uma corrente variável no tempo cria um campo magnético que, por sua vez, induz um campo elétrico. Passados cento e cinquenta anos foi projetado o primeiro estimulador magnético com o objetivo de estimular o cérebro humano de maneira não invasiva (BARKER ; JALINOUS & FREESTON, 1985), através da despolarização de neurônios do córtex cerebral (PASCUAL-LEONE *et al.*, 1998). O campo magnético induz uma corrente iônica mais focal no tecido cerebral, capaz de despolarizar neurônios que perpassam o campo magnético e, conseqüentemente, gerar potenciais de ação (PASCUAL-LEONE *et al.*, 1998). A aplicação do campo magnético é realizada utilizando uma bobina, posicionada no escalpo do indivíduo, capaz de alcançar de 1,5 a 2 cm abaixo do crânio e promover uma resposta motora (ROSSI *et al.*, 2016).

Logo, a estimulação magnética transcraniana (do inglês, *transcranial magnetic stimulation* – TMS) é uma técnica de neuromodulação não invasiva, baseada no princípio da indução eletromagnética de um campo elétrico nas regiões do cérebro, capaz não só de tratar, mas também de avaliar a integridade do trato corticoespinhal e a excitabilidade do córtex motor (KOBAYASHI & PASCUAL-LEONE, 2003). No tocante a excitabilidade cortical (EC), esta pode ser avaliada pelo limiar motor de repouso (LMR), através da aplicação de pulsos magnéticos sobre o escalpo do

indivíduo. Desta forma, vale ressaltar que a EC e o LMR possuem uma relação inversamente proporcional, ou seja, quanto menor o LMR, maior a EC e vice-versa. Existem três formas possíveis de aplicação dos pulsos magnéticos na TMS: pulso único (pTMS), pulso pareado (ppTMS) e pulso repetitivo (rTMS) (ROSSINI *et al.*, 2015).

A pTMS é capaz de avaliar a excitabilidade da membrana dos neurônios do trato corticoespinal e de interneurônios do córtex motor, dos neurônios motores espinhais, junções neuromusculares e músculo (MANN *et al.*, 1996). A ppTMS, através da aplicação de pares de estímulos com intervalos entre esses estímulos curtos e pré definidos, permite avaliar as relações intracorticais inibitórias ou facilitatórias, dependendo do intervalo entre os estímulos (KUJIRAI *et al.*, 1993; CONFORTO *et al.*, 2003).

Essas informações fornecidas pela TMS podem ser valiosas para a prática clínica com neuromodulação, uma vez que, as técnicas de estimulação cerebral não invasivas (ECNI) têm sido estudadas como alternativa terapêutica na DP (BENNINGER & HALLETT, 2015), especialmente, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (do inglês, *repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) que se destaca por ser a única que possui grau de recomendação para o controle dos sintomas da DP, de acordo com a IFCN (do inglês, *International Federation of Clinical Neurophysiology*) (LEFAUCHEUR *et al.*, 2014).

3.7 EXCITABILIDADE CORTICAL NA DP

Como mencionado no tópico 2.2, na DP, a saída dos núcleos da base pelas vias talamocorticais estão funcionalmente desarmônicas. Uma vez que estas estruturas desempenham um importante papel na função do córtex motor, a excitabilidade cortical no indivíduo com DP encontra-se alterada (YOUNG & PENNEY, 1993; RIDDING ; ROTHWELL & INZELBERG, 1995). Nesse contexto, a TMS é uma ferramenta capaz de avaliar e investigar possíveis alterações, de forma não invasiva, na excitabilidade cortical (RIDDING ; ROTHWELL & INZELBERG, 1995; YOUNG *et al.*, 1997; PASCUAL-LEONE *et al.*, 2002).

Um estudo que avaliou a excitabilidade cortical de pessoas com DP, utilizando como músculo alvo o primeiro interósseo dorsal, bilateralmente, encontrou que o hemisfério contralateral ao hemicorpo mais rígido é mais excitável que o ipsilateral (CANTELLO *et al.*, 1991).

Um estudo anterior demonstrou que a rigidez é uma característica relacionada a um aumento da excitabilidade cortical, enquanto a bradicinesia é relacionada com a diminuição desta excitabilidade. Além disso, o estudo também apontou que em fases precoces e tardias da doença, o limiar motor de repouso encontra-se aumentado (SOYSAL *et al.*, 2008). Da mesma forma, a fim de avaliar a excitabilidade cortical em pessoas com DP (precoce e avançado) e indivíduos saudáveis, um estudo em 2013 elegeu como músculo alvo o abdutor curto do polegar bilateral. Os resultados mostraram que o limiar motor de repouso de indivíduos com DP, quando comparado com indivíduos saudáveis, é significativamente menor em ambos os hemisférios, seja nos estados “ON” ou “OFF” da medicação, independentemente do estágio da doença: precoce ou avançado (SPAGNOLO *et al.*, 2013). Dessa forma, é possível observar que não há consenso na literatura científica sobre a excitabilidade cortical de indivíduos com DP.

Posto que, em geral, os estudos se propõem a investigar a excitabilidade cortical em pessoas com DP utilizando músculos dos membros superiores, Tremblay e colaboradores se propuseram a avaliar o limiar motor do músculo quadríceps. Como resultado, apontaram que, quando comparados a indivíduos sem DP, os com DP apresentaram limiar motor de repouso menor (TREMBLAY & TREMBLAY, 2002).

Os resultados obtidos a partir dos estudos discutidos no presente tópico estão sumarizados no quadro 2.

Além de investigar como a excitabilidade cortical de pessoas com DP se comporta, em comparação a indivíduos sem DP, acredita-se ser importante entender como ela se relaciona com características clínicas da doença, como os tipos de fenótipo, por exemplo, visto que, talvez a excitabilidade cortical dessas pessoas se comporte de maneira diferente, a depender da característica de interesse.

Quadro 2 – Sumarização dos estudos descritos no tópico 2.7

AUTOR/ANO	MÚSCULO AVALIADO	CONCLUSÃO
CANTELO et al., 1991	Primeiro interósseo dorsal	O Hemisfério contralateral ao hemicorpo mais rígido é mais excitável que o ipsilateral
TREMBLAY & TREMBLAY, 2002	Quadríceps	Aumento da excitabilidade cortical na doença de Parkinson
SOYSAL et al., 2008	Abdutor do dedo mínimo	- A rigidez está relacionada a um aumento da excitabilidade cortical e a bradicinesia a diminuição da excitabilidade - Redução da excitabilidade cortical em fases precoces e tardias da doença
SPAGNOLO et al., 2013	Abdutor curto do polegar	Aumento da excitabilidade cortical na doença de Parkinson, independente do estágio da doença

Fonte: a autora, 2022. Estudos que avaliaram a excitabilidade cortical na doença de Parkinson através da medida do limiar motor de repouso.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar se as características clínicas e os sinais motores da doença de Parkinson podem prever as alterações dos níveis de excitabilidade cortical.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar o nível de excitabilidade cortical de indivíduos com doença de Parkinson com indivíduos sem doença de Parkinson
- Analisar se as mudanças na excitabilidade cortical de indivíduos com doença de Parkinson podem ser preditas pelo(a):
 - Fenótipo clínico;
 - Severidade da doença;
 - Nível de tremor
 - Nível de bradicinesia
 - Nível de rigidez

5. MÉTODOS

5.1 DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A presente pesquisa é um estudo do tipo transversal com indivíduos com e sem DP, realizado de 2019 a 2021 no Laboratório de Neurociência Aplicada-LANA, localizado no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (Recife/PE).

5.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi elaborado respeitando as diretrizes da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e conduzido respeitando a Declaração de Helsinki (1964). A pesquisa foi aprovada (nº de aprovação: 2.419.037) pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE) (ANEXO I) e seguiu o checklist STROBE.

Antes de iniciar a coleta de dados, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; APÊNDICE I). O TCLE informou sobre os procedimentos experimentais e os objetivos da pesquisa, riscos e benefícios da participação dos indivíduos, bem como, que a qualquer momento durante a realização da pesquisa eles poderiam retirar-se da mesma, sem nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que apoiou esta pesquisa.

5.3 POPULAÇÃO/AMOSTRA

Os voluntários foram convidados a participar do estudo a partir de divulgação impressa, nas redes sociais e na Associação de Parkinson de Pernambuco (ASP-PE). Foram selecionados, por meio de amostragem não probabilística, voluntários com DP e sem a doença (pareados por sexo e idade) que se enquadraram nos critérios de elegibilidade do estudo.

Para a determinação do número amostral, foi realizado o cálculo da amostra através do software GPower, versão 3.1.3 para Windows (Franz Faul, Universität Kiel, Germany). Para isso, inicialmente, um estudo piloto com 10 indivíduos foi realizado e uma regressão do tipo *backward stepwise* foi realizada, a fim de encontrar o

coeficiente da regressão (R^2), considerando o LMR como variável dependente e como variáveis independentes tremor, bradicinesia, rigidez, fenótipo clínico e severidade. A partir dos resultados obtidos, o cálculo amostral foi realizado *a posteriori* e a variável que mostrou ser necessário um maior número amostral foi o sinal motor tremor ($n=16$). Para o cálculo foi considerado um poder estatístico (β) de 80% e um nível de significância (α) de 5%.

5.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos no estudo, indivíduos: (i) com diagnóstico clínico de DP fornecido por neurologista; (ii) na faixa etária ≥ 40 anos, de ambos os sexos; (iii) em uso regular de medicação dopaminérgica, por pelo menos 3 meses sem alteração; e (iv) com estadiamento de I a IV na escala de Hoehn & Yahr modificada. Foram excluídos do estudo, indivíduos: (i) com escore menor que 27 no *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (HOOPS *et al.*, 2009a); (ii) com outros distúrbios neurológicos, hipotensão postural, distúrbios vestibulares, visuais, cardiovasculares ou musculoesqueléticos que afetassem o desempenho nos testes propostos; (iii) com outras doenças osteomioarticulares em membros inferiores que pudessem interferir no desempenho e locomoção; (iv) submetidos à intervenção cirúrgica prévia para DP; ou (v) com contraindicações para a aplicação da TMS, como, por exemplo, uso de marcapasso cardíaco ou implante metálico na cabeça (ROSSI *et al.*, 2021) (APÊNDICE II).

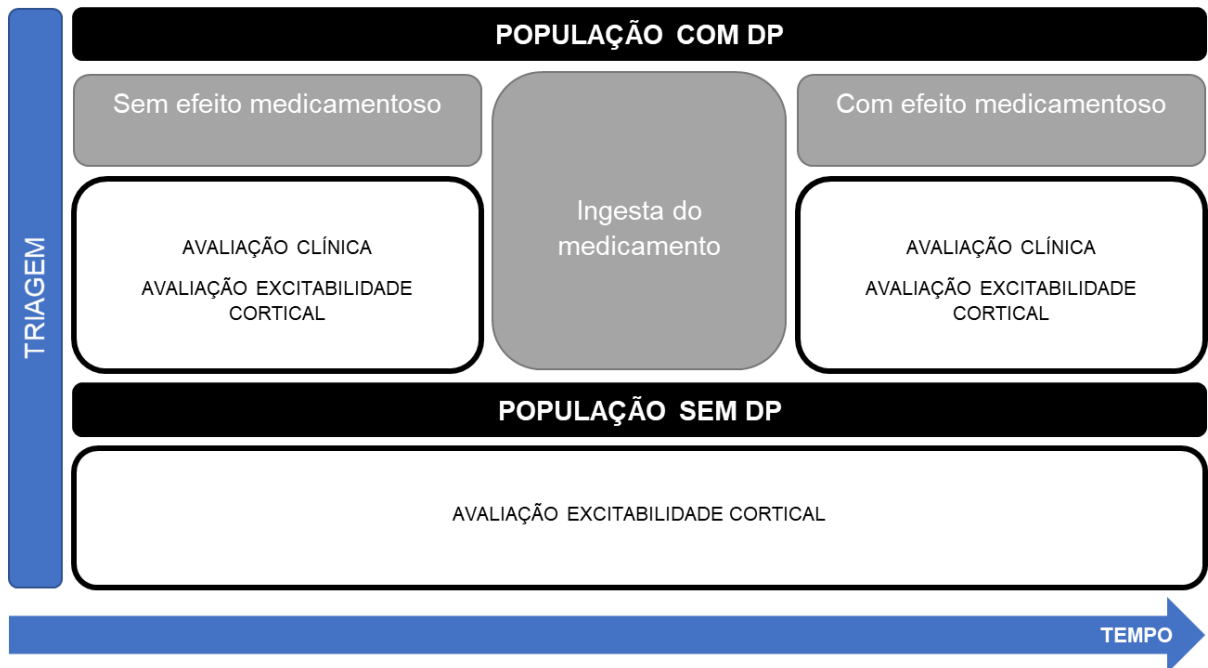
Para a população de voluntários sem DP, foram incluídos pessoas pareadas por sexo e idade com os voluntários com DP que tivessem autorrelato de ausência de distúrbio neurológico e excluídos sujeitos com contraindicações para a aplicação da estimulação magnética transcraniana (ROSSI *et al.*, 2021).

5.5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os voluntários com DP foram submetidos a uma única sessão experimental, na qual foi realizada uma avaliação que ocorreu em duas etapas: (i) período OFF: pelo menos 12 horas sem ingestão medicamentosa; (ii) período ON: pelo menos 1 hora após a ingestão medicamentosa. Os indivíduos sem DP também foram submetidos a

uma única sessão experimental para avaliação da excitabilidade cortical. Os procedimentos experimentais do estudo estão ilustrados na figura 4.

Figura 4 – Desenho do estudo



Fonte: a autora, 2022. DP: doença de Parkinson.

Além disso, os voluntários com DP elegíveis, após assinarem o TCLE, responderam um questionário semiestruturado com as seguintes informações: idade, gênero, tempo de diagnóstico e ingestão da medicação. O cálculo da dosagem equivalente de levodopa foi realizado a partir das dosagens das medicações de cada pessoa, através da ferramenta *Levodopa Equivalent Dose Calculator* (site: <https://www.parkinsonsmeasurement.org/toolBox/levodopaEquivalentDose.htm>).

Ademais, os voluntários foram submetidos à avaliação do estado geral clínico da doença, através da Escala de estadiamento de Hoehn & Yahr modificada (HY) (APÊNDICE III). Nesta escala, indivíduos que atingem escores $\leq 1,5$ foram classificados como pessoas com acometimento unilateral, enquanto que os que atingem escores ≥ 2 como pessoas acometimento bilateral (GOETZ et al., 2004).

5.5.1 Avaliação clínica

5.5.1.1 Sinais motores

Os sinais motores foram avaliados através da seção III da UPDRS (LANG *et al.*, 2013) (APÊNDICE IV) com os voluntários no estado OFF (sem a ação medicamentosa) e ON (com a ação medicamentosa), como descritos a seguir:

- I. Tremor – Este sinal foi avaliado a partir da soma dos itens 20 e 21. A pontuação de cada item pode variar de 0-4, totalizando, no máximo, 8 pontos.
- II. Bradicinesia - Para avaliação da bradicinesia foram contabilizados os escores na subseção bradicinesia, somando os itens 23, 24, 25 e 31. A pontuação varia de 0-4 para cada item, totalizando até 16 pontos.
- III. Rigidez – Este sinal foi avaliado através da pontuação obtida no item 22. A pontuação para o item “rigidez” também varia de 0-4.

Para todos os itens acima pontuações maiores representam piores desfechos.

5.5.1.2 Características clínicas

I. Classificação dos fenótipos clínicos

Os voluntários com DP foram classificados em dois fenótipos: tremor-dominante (TD) ou instabilidade postural e dificuldade na marcha (do inglês, *postural instability/gait difficult* - PIGD) através da *Unified Parkinson's disease rating scale* (UPDRS), com indivíduos no estado OFF (pelo menos 12 horas após a última ingesta medicamentosa). A classificação foi realizada baseada na razão dos escores de tremor e instabilidade postural, da seguinte forma: (i) quando a razão entre os escores foi $\geq 1,5$ o indivíduo se classificava como TD; (ii) quando a razão entre os escores foi ≤ 1 o indivíduo se classificava como PIGD (STEBBINS *et al.*, 2013).

II. Severidade da doença

Quanto à severidade da doença, os voluntários com DP foram classificados em pessoas com comprometimento motor uni ou bilateral, através da escala de Hoen & Yahr modificada (GOETZ *et al.*, 2004), que indica o estado geral da pessoa com DP e é dividida em estágios que avaliam e classificam a DP, através dos sinais e sintomas

da doença. A escala foi aplicada durante o estado OFF, levando em consideração a extensão do comprometimento motor do indivíduo, da seguinte forma: (i) comprometimento motor unilateral (escores $\leq 1,5$); (ii) comprometimento motor bilateral (escores ≥ 2).

5.5.2 Avaliação da excitabilidade cortical

A excitabilidade cortical foi avaliada nos voluntários com e sem DP através da estimulação magnética transcraniana por pulso único (p-TMS), utilizando o modelo 200² (Magstim Company Ltd – UK), nos períodos OFF e ON. A TMS é uma ferramenta capaz de realizar diferentes medidas para o estudo da excitabilidade. Para o presente estudo, a análise da excitabilidade foi realizada através da determinação do limiar motor de repouso (LMR) dos dois hemisférios, respectivamente, mais acometido e menos acometido ou dominante e não dominante. O LMR foi definido como a mínima intensidade capaz de gerar um abalo muscular no músculo primeiro interósseo dorsal (PID), observado através da eletromiografia (EMG). É importante ressaltar que a medida de LMR é inversamente proporcional à excitabilidade cortical.

Para registro do LMR, os voluntários foram instruídos a sentar em uma cadeira de forma confortável. Inicialmente, uma bobina em forma de oito foi posicionada no escalpo dos voluntários, mais precisamente sobre o córtex motor primário (M1), e então pulsos magnéticos foram aplicados sobre M1, a fim de localizar o *hotspot* (região cortical com máxima resposta muscular) e determinar a área de representação cortical do músculo PID, região em que a TMS evocava maiores amplitudes de potencial evocado motor (PEM). Para isso, foi utilizada a eletromiografia de superfície (EMG), através de eletrodos de 10mm de diâmetro, com o seguinte posicionamento: (i) eletrodo positivo no ventre muscular do PID; (ii) eletrodo negativo na articulação interfalangeana do polegar; (iii) eletrodo de referência no processo estilóide da ulna. Na captação do sinal, foram utilizados filtros de passa-alta (1 Hz), passa-baixa (2000 Hz) e *notch* de 60 Hz. Considerou-se o PEM presente quando a amplitude deste era superior ou igual a 50 μ V, visto no traçado da EMG. Além disso, a aquisição do sinal eletromiográfico seguiu o *Surface Electromyography for the Non-invasive Assessment of Muscles* (SENIAM) (HERMENS et al., 2000).

A definição do LMR foi feita através do software *Motor Threshold Assessment Tool*, versão 2.0 (<http://www.clinicalresearcher.org/software>) (GROPPA et al., 2012a) por investigadores previamente treinados.

5.5.3 Estudo controle

Um estudo controle comparando a excitabilidade cortical entre voluntários com e sem DP foi realizado com o objetivo de comprovar que os sujeitos com DP apresentam alterações dos níveis de excitabilidade cortical, conforme demonstrado na literatura científica.

5.6 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente, uma comparação dos níveis de excitabilidade cortical foi realizada entre os voluntários com e sem DP através do teste t para amostras independentes. O teste de Kruskal-Wallis (teste de Mann-Whitney como *post hoc*) foi utilizado para determinar as diferenças entre os grupos (TD, PIGD e controle), levando em consideração o fenótipo e a severidade. A distribuição normal dos dados foi verificada por meio do teste Kolmogorov–Smirnov.

Para investigar se as características clínicas e os sinais motores da DP podem prever as alterações da EC duas regressões lineares múltiplas do tipo *backward stepwise* (critérios de entrada: $p \leq 0,05$; critérios de remoção: $p \geq 0,10$) foram realizadas. Uma regressão considerou as características clínicas (fenótipo e severidade da doença) e a outra considerou os sinais motores (tremor, bradicinesia e rigidez) como variáveis independentes. O limiar motor de repouso de ambos os hemisférios foi considerado a variável dependente em ambas as regressões.

O teste de correlação de Spearman precedeu as análises de regressão e considerou as variáveis independentes que se mostraram significativas para serem incluídas nos modelos.

Para todas as análises foi considerado o nível de significância $\alpha < 0,05$ e utilizado o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 23.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

6. RESULTADOS

Os resultados do presente estudo serão apresentados e discutidos em formato de artigo científico original intitulado “*Motor signs can predict changes of the cortical excitability in individuals with Parkinson disease*” que será submetido à revista *Journal of Parkinson’s Disease* (Novo qualis A2 da CAPES) (Apêndice V).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados do presente estudo ratificam resultados de estudos prévios que mostraram que indivíduos com DP apresentam excitabilidade cortical diferente de indivíduos saudáveis. A análise da excitabilidade cortical, considerando diferentes fenótipos, mostrou que o grupo PIGD, quando comparado ao grupo TD, apresenta LMR maior, ou seja, menor excitabilidade cortical. No tocante às características clínicas dos participantes com DP analisadas nesse estudo, o fenótipo clínico pode prever alterações na excitabilidade cortical, diferentemente da severidade.

Em relação aos três sinais motores clássicos da DP, apenas o tremor, nos períodos OFF e ON, mostrou ser um sinal preditivo para alterações na excitabilidade cortical.

Apesar de sensível, a excitabilidade cortical, avaliada através do limiar motor de repouso, é uma medida eletrofisiológica bem estabelecida na literatura científica, podendo ser aliada na tomada de decisão clínica nas estimulações cerebrais não invasivas que, por sua vez, têm surgido como uma alternativa terapêutica para controle dos sintomas motores de pessoas com DP.

Em suma, esses achados podem contribuir para a elaboração de protocolos com estimulação cerebral não invasiva que pode atuar diretamente no controle do tremor de indivíduos com DP, sendo assim, uma ferramenta aliada na reabilitação desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

- ALBIN, R. L.; YOUNG, A. B.; PENNEY, J. B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. **Trends Neurosci**, 12, 10, 366-375, Oct, 1989.
- ALEXANDER, G. E.; DELONG, M. R.; STRICK, P. L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. **Annu Rev Neurosci**, 9, 357-381, 1986.
- ALIZAD, V.; MEINZER, M.; FROSSARD, L.; POLMAN, R.; SMITH, S.; KERR, G. Effects of transcranial direct current stimulation on gait in people with Parkinson's disease: study protocol for a randomized, controlled clinical trial. **Trials**, 19, 1, 661, Nov 29, 2018.
- ALLEN, N. E.; CANNING, C. G.; SHERRINGTON, C.; FUNG, V. S. Bradykinesia, muscle weakness and reduced muscle power in Parkinson's disease. **Mov Disord**, 24, 9, 1344-1351, Jul 15, 2009.
- ANDEN, N. E.; DAHLSTROEM, A.; FUXE, K.; LARSSON, K. Further Evidence for the Presence of Nigro-Neostriatal Dopamine Neurons in the Rat. **Am J Anat**, 116, 329-333, Jan, 1965.
- ARMSTRONG, I.; CHAN, F.; RIOPELLE, R.; MUNOZ, D. Control of saccades in Parkinson's disease. **Brain and cognition**, 49, 2, 198-201, 2002.
- BARES, M.; KANOVSKY, P.; REKTOR, I. Disturbed intracortical excitability in early Parkinson's disease is L-DOPA dose related: a prospective 12-month paired TMS study. **Parkinsonism Relat Disord**, 13, 8, 489-494, Dec, 2007.
- BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. **Lancet**, 1, 8437, 1106-1107, May 11, 1985.
- BARKER, R. A.; DROUIN-OUELLET, J.; PARMAR, M. Cell-based therapies for Parkinson disease-past insights and future potential. **Nat Rev Neurol**, 11, 9, 492-503, Sep, 2015.
- BARONE, P.; ANTONINI, A.; COLOSIMO, C.; MARCONI, R.; MORGANTE, L.; AVARELLO, T. P.; BOTTACCHI, E.; CANNAS, A.; CERAVOLO, G.; CERAVOLO, R. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, 24, 11, 1641-1649, 2009.
- BENARROCH, E. E. Intrinsic circuits of the striatum: Complexity and clinical correlations. **Neurology**, 86, 16, 1531-1542, Apr 19, 2016.

- BENNINGER, D. H.; HALLETT, M. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Current concepts and outlook 2015. **NeuroRehabilitation**, 37, 1, 11-24, 2015.
- BERGMAN, H.; WICHMANN, T.; DELONG, M. R. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. **Science**, 249, 4975, 1436-1438, Sep 21, 1990.
- BERTLER, A.; ROSENGREN, E. Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues. **Experientia**, 15, 1, 10-11, Jan 15, 1959.
- BLOCQ, P.; MARINESCO, G. **Sur un cas de tremblement parkinsonien hémiplégique: symptomatique d'une tumeur du pédoncule cérébral**. G. Masson, 1893.
- BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Parkinson's disease. **Lancet**, 397, 10291, 2284-2303, Jun 12, 2021.
- BOSTAN, A. C.; DUM, R. P.; STRICK, P. L. The basal ganglia communicate with the cerebellum. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 107, 18, 8452-8456, May 4, 2010.
- BRAAK, H.; DEL TREDICI, K.; RÜB, U.; DE VOS, R. A.; STEUR, E. N. J.; BRAAK, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of aging**, 24, 2, 197-211, 2003.
- BRAAK, H.; GHEBREMEDHIN, E.; RÜB, U.; BRATZKE, H.; DEL TREDICI, K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. **Cell and tissue research**, 318, 1, 121-134, 2004.
- BRISSAUD, É. **Leçons sur les maladies nerveuses**. Masson, 1899.
- BRYN, M.; FOX, M. D.; AGARWAL, S.; BIAGIONI, M.; DACPANO, G.; KUMAR, P.; PIRRAGLIA, E.; CHEN, R.; WU, A.; FERNANDEZ, H. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: a randomized trial. **Neurology**, 87, 18, 1907-1915, 2016.
- CANTELLO, R.; GIANELLI, M.; BETTUCCI, D.; CIVARDI, C.; DE ANGELIS, M.; MUTANI, R. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. **Neurology**, 41, 9, 1449-1449, 1991.
- CARLSSON, A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. **Pharmacol Rev**, 11, 2, Part 2, 490-493, Jun, 1959.
- CARLSSON, A.; LINDQVIST, M.; MAGNUSSON, T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. **Nature**, 180, 4596, 1200, Nov 30, 1957.
- CARLSSON, A.; LINDQVIST, M.; MAGNUSSON, T.; WALDECK, B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. **Science**, 127, 3296, 471, Feb 28, 1958.

- CASAROTTO, S.; TURCO, F.; COMANDUCCI, A.; PERRETTI, A.; MAROTTA, G.; PEZZOLI, G.; ROSANOVA, M.; ISAIAS, I. U. Excitability of the supplementary motor area in Parkinson's disease depends on subcortical damage. **Brain Stimul**, 12, 1, 152-160, Jan - Feb, 2019.
- CHARCOT, J. M. **Lecons sur, les maladies du système nerveux**. Lecrosnier et Babé, 1886.
- CONFORTO, A. B.; MARIE, S. K.; COHEN, L. G.; SCAFF, M. [Transcranial magnetic stimulation]. **Arq Neuropsiquiatr**, 61, 1, 146-152, Mar, 2003.
- COTZIAS, G. C. L-Dopa for Parkinsonism. **N Engl J Med**, 278, 11, 630, Mar 14, 1968.
- DAHLSTROEM, A.; FUXE, K. Evidence for the Existence of Monoamine-Containing Neurons in the Central Nervous System. I. Demonstration of Monoamines in the Cell Bodies of Brain Stem Neurons. **Acta Physiol Scand Suppl**, SUPPL 232:231-255, 1964.
- DE HOLANDA FERREIRA, A. B.; FERREIRA, M. B.; DOS ANJOS, M. **Dicionário Aurélio da língua portuguesa**. Editora Positivo, 2010.
- DEL REY, N. L.; QUIROGA-VARELA, A.; GARBAYO, E.; CARBALLO-CARBAJAL, I.; FERNANDEZ-SANTIAGO, R.; MONJE, M. H. G.; TRIGO-DAMAS, I.; BLANCO-PRIETO, M. J.; BLESÁ, J. Advances in Parkinson's Disease: 200 Years Later. **Front Neuroanat**, 12, 113, 2018.
- DELONG, M. R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. **Trends Neurosci**, 13, 7, 281-285, Jul, 1990.
- DELONG, M. R.; WICHMANN, T. Basal ganglia circuits as targets for neuromodulation in Parkinson disease. **JAMA neurology**, 72, 11, 1354-1360, 2015.
- DEREJKO, M.; RAKOWICZ, M.; ANTCZAK, J.; INGLOT, E.; NIEWIADOMSKA, M. Corticomotor excitability in drug-naïve patients with Parkinson disease. **Neurol Neurochir Pol**, 47, 2, 109-115, Mar-Apr, 2013.
- DICKSON, D. W.; BRAAK, H.; DUDA, J. E.; DUYCKAERTS, C.; GASSER, T.; HALLIDAY, G. M.; HARDY, J.; LEVERENZ, J. B.; DEL TREDICI, K.; WSZOLEK, Z. K. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. **The Lancet Neurology**, 8, 12, 1150-1157, 2009.
- DORSEY, E. R.; BLOEM, B. R. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. **JAMA Neurol**, 75, 1, 9-10, Jan 1, 2018.
- EHRINGER, H.; HORNYKIEWICZ, O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. **Klin Wochenschr**, 38, 1236-1239, Dec 15, 1960.

- ELLAWAY, P. H.; DAVEY, N. J.; MASKILL, D. W.; DICK, J. P. The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 97, 3, 169-178, Jun, 1995.
- ENGELS, G.; DOUW, L.; KERST, Y.; WEINSTEIN, H.; SCHERDER, E.; VLAAR, A. Non-motor symptoms in Parkinson's disease: An explorative network study. **Parkinsonism Relat Disord**, Aug 13, 2019.
- FREUND, H. J. Motor dysfunctions in Parkinson's disease and premotor lesions. **Eur Neurol**, 29 Suppl 1, 33-37, 1989.
- FRIED, E. I.; CRAMER, A. O. Moving forward: challenges and directions for psychopathological network theory and methodology. **Perspectives on Psychological Science**, 12, 6, 999-1020, 2017.
- GIUGNI, J. C.; OKUN, M. S. Treatment of advanced Parkinson's disease. **Current opinion in neurology**, 27, 4, 450, 2014.
- GOETZ, C. G.; POEWE, W.; RASCOL, O.; SAMPAIO, C.; STEBBINS, G. T.; COUNSELL, C.; GILADI, N.; HOLLOWAY, R. G.; MOORE, C. G.; WENNING, G. K. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. **Movement disorders**, 19, 9, 1020-1028, 2004.
- GOULART, F.; PEREIRA, L. Main scales for Parkinson's disease assessment: use in physical therapy. **Fisioter Pesqui**, 11, 1, 49-56, 2004.
- GROPPIA, S.; OLIVIERO, A.; EISEN, A.; QUARTARONE, A.; COHEN, L.; MALL, V.; KAELEN-LANG, A.; MIMA, T.; ROSSI, S.; THICKBROOM, G. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. **Clinical Neurophysiology**, 123, 5, 858-882, 2012a.
- GROPPIA, S.; OLIVIERO, A.; EISEN, A.; QUARTARONE, A.; COHEN, L. G.; MALL, V.; KAELEN-LANG, A.; MIMA, T.; ROSSI, S.; THICKBROOM, G. W.; ROSSINI, P. M.; ZIEMANN, U.; VALLS-SOLE, J.; SIEBNER, H. R. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. **Clin Neurophysiol**, 123, 5, 858-882, May, 2012b.
- HALLETT, M. Tremor: pathophysiology. **Parkinsonism Relat Disord**, 20 Suppl 1, S118-122, Jan, 2014.
- HAMMOND, C.; BERGMAN, H.; BROWN, P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. **Trends in neurosciences**, 30, 7, 357-364, 2007.
- HARIZ, G. M.; FORSGREN, L. Activities of daily living and quality of life in persons with newly diagnosed Parkinson's disease according to subtype of disease,

and in comparison to healthy controls. **Acta Neurol Scand**, 123, 1, 20-27, Jan, 2011.

- HARRO, C. C.; SHOEMAKER, M. J.; FREY, O. J.; GAMBLE, A. C.; HARRING, K. B.; KARL, K. L.; MCDONALD, J. D.; MURRAY, C. J.; TOMASSI, E. M.; VAN DYKE, J. M.; VANHAISTMA, R. J. The effects of speed-dependent treadmill training and rhythmic auditory-cued overground walking on gait function and fall risk in individuals with idiopathic Parkinson's disease: a randomized controlled trial. **NeuroRehabilitation**, 34, 3, 557-572, 2014.
- HELMICH, R. C.; HALLETT, M.; DEUSCHL, G.; TONI, I.; BLOEM, B. R. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? **Brain**, 135, Pt 11, 3206-3226, Nov, 2012.
- HERMENS, H. J.; FRERIKS, B.; DISSELHORST-KLUG, C.; RAU, G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **Journal of electromyography and Kinesiology**, 10, 5, 361-374, 2000.
- HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, 17, 5, 427-442, May, 1967.
- HOOPS, S.; NAZEM, S.; SIDEROWF, A.; DUDA, J.; XIE, S.; STERN, M.; WEINTRAUB, D. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. **Neurology**, 73, 21, 1738-1745, 2009a.
- HOOPS, S.; NAZEM, S.; SIDEROWF, A. D.; DUDA, J. E.; XIE, S. X.; STERN, M. B.; WEINTRAUB, D. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. **Neurology**, 73, 21, 1738-1745, Nov 24, 2009b.
- HORNYKIEWICZ, O. L-DOPA: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. **Amino Acids**, 23, 1-3, 65-70, 2002.
- HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; KILFORD, L.; LEES, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 55, 3, 181-184, Mar, 1992.
- JACOBS, J.; HORAK, F.; TRAN, V.; NUTT, J. Multiple balance tests improve the assessment of postural stability in subjects with Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 77, 3, 322-326, 2006.
- JANKOVIC, J.; MCDERMOTT, M.; CARTER, J.; GAUTHIER, S.; GOETZ, C.; GOLBE, L.; HUBER, S.; KOLLER, W.; OLANOW, C.; SHOULSON, I. Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort. **Neurology**, 40, 10, 1529-1529, 1990.
- JIANG, J.-L.; TSAI, S.-T.; HSIEH, T.-C.; LEE, C.-W.; LIN, S.-H.; CHEN, S.-Y. The impact of motor and depressive symptoms on quality of life in patients with Parkinson's disease. **Tzu Chi Medical Journal**, 25, 3, 175-178, 2013.

- KALIA, L. V.; LANG, A. E. Parkinson's disease. **Lancet**, 386, 9996, 896-912, Aug 29, 2015.
- KHEDR, E. M.; AL-FAWAL, B.; ABDEL WRAITH, A.; SABER, M.; HASAN, A. M.; BASSIONY, A.; NASR ELDEIN, A.; ROTHWELL, J. C. The Effect of 20 Hz versus 1 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Dysfunction in Parkinson's Disease: Which Is More Beneficial? **J Parkinsons Dis**, 9, 2, 379-387, 2019.
- KHEDR, E. M.; LEFAUCHEUR, J. P.; HASAN, A. M.; OSAMA, K. Are there differences in cortical excitability between akinetic-rigid and tremor-dominant subtypes of Parkinson's disease? **Neurophysiol Clin**, 51, 5, 443-453, Oct, 2021.
- KIMISKIDIS, V. K.; PAPAYIANNOPOULOS, S.; SOTIRAKOGLU, K.; KARAKASIS, H.; KATSAROU, Z.; KAZIS, D. A.; PAPALIAGKAS, V.; GATZONIS, S.; PAPADIMITRIOU, A.; HADJIGEORGIOU, G.; BOSTANJOPOULOU, S. The cortical excitability profile of patients with the G209A SNCA mutation versus patients with sporadic Parkinson's disease: A transcranial magnetic stimulation study. **Neurophysiol Clin**, 48, 4, 203-206, Sep, 2018.
- KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **Lancet Neurol**, 2, 3, 145-156, Mar, 2003.
- KOCH, G.; BRUSA, L.; CARRILLO, F.; GERFO, E. L.; TORRIERO, S.; OLIVERI, M.; MIR, P.; CALTAGIRONE, C.; STANZIONE, P. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. **Neurology**, 73, 2, 113-119, 2009.
- KUJIRAI, T.; CARAMIA, M. D.; ROTHWELL, J. C.; DAY, B. L.; THOMPSON, P. D.; FERBERT, A.; WROE, S.; ASSELMAN, P.; MARSDEN, C. D. Corticocortical inhibition in human motor cortex. **J Physiol**, 471, 501-519, Nov, 1993.
- LANG, A. E.; EBERLY, S.; GOETZ, C. G.; STEBBINS, G.; OAKES, D.; MAREK, K.; RAVINA, B.; TANNER, C. M.; SHOULSON, I.; INVESTIGATORS, L. P. Movement disorder society unified Parkinson disease rating scale experiences in daily living: longitudinal changes and correlation with other assessments. **Movement Disorders**, 28, 14, 1980-1986, 2013.
- LAU, R. W.; TEO, T.; YU, F.; CHUNG, R. C.; PANG, M. Y. Effects of whole-body vibration on sensorimotor performance in people with Parkinson disease: a systematic review. **Phys Ther**, 91, 2, 198-209, Feb, 2011.
- LEFAUCHEUR, J.-P. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. **Clinical Neurophysiology**, 116, 2, 244-253, 2005.
- LEFAUCHEUR, J. P.; ALEMAN, A.; BAEKEN, C.; BENNINGER, D. H.; BRUNELIN, J.; DI LAZZARO, V.; FILIPOVIC, S. R.; GREFKES, C.; HASAN, A.; HUMMEL, F. C.; JAASKELAINEN, S. K.; LANGGUTH, B.; LEOCANI, L.; LONDERO, A.;

- NARDONE, R.; NGUYEN, J. P.; NYFFELER, T.; OLIVEIRA-MAIA, A. J.; OLIVIERO, A.; PADBERG, F.; PALM, U.; PAULUS, W.; POULET, E.; QUARTARONE, A.; RACHID, F.; REKTOROVA, I.; ROSSI, S.; SAHLSTEN, H.; SCHECKLMANN, M.; SZEKELY, D.; ZIEMANN, U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). **Clin Neurophysiol**, 131, 2, 474-528, Feb, 2020.
- LEFAUCHEUR, J. P.; ANDRE-OBADIA, N.; ANTAL, A.; AYACHE, S. S.; BAEKEN, C.; BENNINGER, D. H.; CANTELLO, R. M.; CINCOTTA, M.; DE CARVALHO, M.; DE RIDDER, D.; DEVANNE, H.; DI LAZZARO, V.; FILIPOVIC, S. R.; HUMMEL, F. C.; JAASKELAINEN, S. K.; KIMISKIDIS, V. K.; KOCH, G.; LANGGUTH, B.; NYFFELER, T.; OLIVIERO, A.; PADBERG, F.; POULET, E.; ROSSI, S.; ROSSINI, P. M.; ROTHWELL, J. C.; SCHONFELDT-LECUONA, C.; SIEBNER, H. R.; SLOTEMA, C. W.; STAGG, C. J.; VALLS-SOLE, J.; ZIEMANN, U.; PAULUS, W.; GARCIA-LARREA, L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clin Neurophysiol**, 125, 11, 2150-2206, Nov, 2014
- GOETZ, C. G.; POEWE, W.; RASCOL, O.; SAMPAIO, C.; STEBBINS, G. T.; COUNSELL, C.; GILADI, N.; HOLLOWAY, R. G.; MOORE, C. G.; WENNING, G. K. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. **Movement disorders**, 19, 9, 1020-1028, 2004.
- LEON-SARMIENTO, F. E.; RIZZO-SIERRA, C. V.; BAYONA, E. A.; BAYONA-PRIETO, J.; DOTY, R. L.; BARA-JIMENEZ, W. Novel mechanisms underlying inhibitory and facilitatory transcranial magnetic stimulation abnormalities in Parkinson's disease. **Arch Med Res**, 44, 3, 221-228, Apr, 2013.
- MADRID, J.; BENNINGER, D. H. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Clinical evidence, latest concepts and future goals: A systematic review. **Journal of Neuroscience Methods**, 347, 108957, 2021.
- MAGRINELLI, F.; PICELLI, A.; TOCCO, P.; FEDERICO, A.; RONCARI, L.; SMANIA, N.; ZANETTE, G.; TAMBURIN, S. Pathophysiology of motor dysfunction in Parkinson's disease as the rationale for drug treatment and rehabilitation. **Parkinson's disease**, 2016, 2016.
- MANN, S.; WIEDMANN, S.; MANN, U.; ZIRNGIBL, H. [General automated documentation and performance data on the surgical intensive care unit--the theoretical concept of the Regensburg Surgical University Clinic]. **Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd**, 113, 314-317, 1996.
- MARRAS, C.; CHAUDHURI, K. R.; TITOVA, N.; MESTRE, T. A. Therapy of Parkinson's Disease Subtypes. **Neurotherapeutics**, 17, 4, 1366-1377, Oct, 2020.

- MARTINEZ-MARTIN, P.; RODRIGUEZ-BLAZQUEZ, C.; KURTIS, M. M.; CHAUDHURI, K. R.; GROUP, N. V. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, 26, 3, 399-406, 2011.
- MCNAMARA, P.; STAVITSKY, K.; HARRIS, E.; SZENT-IMREY, O.; DURSO, R. Mood, side of motor symptom onset and pain complaints in Parkinson's disease. **Int J Geriatr Psychiatry**, 25, 5, 519-524, May, 2010.
- MENESES, M. S.; TEIVE, H. A. G. **Doença de Parkinson**. Guanabara Koogan, 2003.
- MEYERS, R. The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. **RESEARCH PUBLICATIONS-ASSOCIATION FOR RESEARCH IN NERVOUS AND MENTAL DISEASE**, 21, 602-665, 1940.
- MONTAGU, K. A. Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. **Nature**, 180, 4579, 244-245, Aug 3, 1957.
- MORRIS, M. E.; WATTS, J. J.; IANSEK, R.; JOLLEY, D.; CAMPBELL, D.; MURPHY, A. T.; MARTIN, C. L. Quantifying the profile and progression of impairments, activity, participation, and quality of life in people with Parkinson disease: protocol for a prospective cohort study. **BMC Geriatr**, 9, 2, Jan 20, 2009.
- NAKAMURA, R.; NAGASAKI, H.; NARABAYASHI, H. Disturbances of rhythm formation in patients with Parkinson's disease: part I. Characteristics of tapping response to the periodic signals. **Percept Mot Skills**, 46, 1, 63-75, Feb, 1978.
- NI, Z.; PINTO, A. D.; LANG, A. E.; CHEN, R. Involvement of the cerebellothalamocortical pathway in Parkinson disease. **Ann Neurol**, 68, 6, 816-824, Dec, 2010.
- OBESO, J. A.; RODRIGUEZ-OROZ, M. C.; RODRIGUEZ, M.; DELONG, M. R.; OLANOW, C. W. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. **Annals of neurology**, 47, 4 Suppl 1, S22-32; discussion S32-24, 2000a.
- OBESO, J. A.; RODRIGUEZ-OROZ, M. C.; RODRIGUEZ, M.; LANCIEGO, J. L.; ARTIEDA, J.; GONZALO, N.; OLANOW, C. W. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. **Trends in neurosciences**, 23, S8-S19, 2000b.
- OLIVEIRA DE CARVALHO, A.; FILHO, A. S. S.; MURILLO-RODRIGUEZ, E.; ROCHA, N. B.; CARTA, M. G.; MACHADO, S. Physical Exercise For Parkinson's Disease: Clinical And Experimental Evidence. **Clin Pract Epidemiol Ment Health**, 14, 89-98, 2018.

- OORSCHOT, D. E. Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the cavalieri and optical disector methods. **Journal of Comparative Neurology**, 366, 4, 580-599, 1996.
- PAGONABARRAGA, J.; KULISEVSKY, J.; STRAFELLA, A. P.; KRACK, P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. **The Lancet Neurology**, 14, 5, 518-531, 2015.
- PARKINSON, J. An essay on the shaking palsy. Abdruck in. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, 14, 2, 223-236, 1817.
- PASCUAL-LEONE, A.; DAVEY, N. J.; ROTHWELL, J.; WASSERMAN, E. M.; PURI, B. K. **Handbook of transcranial magnetic stimulation**. Arnold London, 2002.
- PASCUAL-LEONE, A.; TORMOS, J. M.; KEENAN, J.; TARAZONA, F.; CANETE, C.; CATALA, M. D. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. **J Clin Neurophysiol**, 15, 4, 333-343, Jul, 1998.
- PASTOR, M. A.; ARTIEDA, J.; JAHANSHAH, M.; OBESO, J. A. Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. **Brain**, 115 Pt 1, 211-225, Feb, 1992.
- PELLICCIARI, M. C.; BRIGNANI, D.; MINIUSSI, C. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. **Neuroimage**, 83, 569-580, 2013.
- PIERANTOZZI, M.; PALMIERI, M. G.; MARCIANI, M. G.; BERNARDI, G.; GIACOMINI, P.; STANZIONE, P. Effect of apomorphine on cortical inhibition in Parkinson's disease patients: a transcranial magnetic stimulation study. **Exp Brain Res**, 141, 1, 52-62, Nov, 2001.
- POEWE, W.; SEPPI, K.; TANNER, C. M.; HALLIDAY, G. M.; BRUNDIN, P.; VOLKMANN, J.; SCHRAG, A. E.; LANG, A. E. Parkinson disease. **Nat Rev Dis Primers**, 3, 17013, Mar 23, 2017.
- POLYMEROPOULOS, M. H.; LAVEDAN, C.; LEROY, E.; IDE, S. E.; DEHEJIA, A.; DUTRA, A.; PIKE, B.; ROOT, H.; RUBENSTEIN, J.; BOYER, R. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. **science**, 276, 5321, 2045-2047, 1997.
- POSTUMA, R. B.; BERG, D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. **Nat Rev Neurol**, 12, 11, 622-634, Oct 27, 2016.
- PROUD, E. L.; MORRIS, M. E. Skilled hand dexterity in Parkinson's disease: effects of adding a concurrent task. **Arch Phys Med Rehabil**, 91, 5, 794-799, May, 2010a.

- PROUD, E. L.; MORRIS, M. E. Skilled hand dexterity in Parkinson's disease: effects of adding a concurrent task. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, 91, 5, 794-799, 2010b.
- QUINN, L.; BUSSE, M.; DAL BELLO-HAAS, V. Management of upper extremity dysfunction in people with Parkinson disease and Huntington disease: facilitating outcomes across the disease lifespan. **J Hand Ther**, 26, 2, 148-154; quiz 155, Apr-Jun, 2013.
- REN, J.; HUA, P.; LI, Y.; PAN, C.; YAN, L.; YU, C.; ZHANG, L.; XU, P.; ZHANG, M.; LIU, W. Comparison of Three Motor Subtype Classifications in de novo Parkinson's Disease Patients. **Frontiers in Neurology**, 11, 1803, 2020.
- RIDDING, M.; ROTHWELL, J.; INZELBERG, R. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, 37, 2, 181-188, 1995.
- ROSSI, S.; ANTAL, A.; BESTMANN, S.; BIKSON, M.; BREWER, C.; BROCKMOLLER, J.; CARPENTER, L. L.; CINCOTTA, M.; CHEN, R.; DASKALAKIS, J. D.; DI LAZZARO, V.; FOX, M. D.; GEORGE, M. S.; GILBERT, D.; KIMISKIDIS, V. K.; KOCH, G.; ILMONIEMI, R. J.; LEFAUCHEUR, J. P.; LEOCANI, L.; LISANBY, S. H.; MINIUSSI, C.; PADBERG, F.; PASCUAL-LEONE, A.; PAULUS, W.; PETERCHEV, A. V.; QUARTARONE, A.; ROTENBERG, A.; ROTHWELL, J.; ROSSINI, P. M.; SANTARNECCHI, E.; SHAFI, M. M.; SIEBNER, H. R.; UGAWA, Y.; WASSERMANN, E. M.; ZANGEN, A.; ZIEMANN, U.; HALLETT, M.; BASIS OF THIS ARTICLE BEGAN WITH A CONSENSUS STATEMENT FROM THE IFCN WORKSHOP ON "PRESENT, F. O. T. M. S. S. E. G. S. O. U. T. A. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. **Clin Neurophysiol**, 132, 1, 269-306, Jan, 2021.
- ROSSI, S.; SANTARNECCHI, E.; VALENZA, G.; ULIVELLI, M. The heart side of brain neuromodulation. **Philos Trans A Math Phys Eng Sci**, 374, 2067, May 13, 2016.
- ROSSINI, P. M.; BURKE, D.; CHEN, R.; COHEN, L. G.; DASKALAKIS, Z.; DI IORIO, R.; DI LAZZARO, V.; FERRERI, F.; FITZGERALD, P. B.; GEORGE, M. S.; HALLETT, M.; LEFAUCHEUR, J. P.; LANGGUTH, B.; MATSUMOTO, H.; MINIUSSI, C.; NITSCHKE, M. A.; PASCUAL-LEONE, A.; PAULUS, W.; ROSSI, S.; ROTHWELL, J. C.; SIEBNER, H. R.; UGAWA, Y.; WALSH, V.; ZIEMANN, U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. **Clin Neurophysiol**, 126, 6, 1071-1107, Jun, 2015.
- ROTHWELL, J. C.; EDWARDS, M. J. Parkinson's disease. **Handb Clin Neurol**, 116, 535-542, 2013.

- SAGRADA, B. Há para todas as coisas um tempo determinado por Deus. **Bíblia**, Almeida Revista e Corrigida - 4ª edição, 465, 2009.
- SANO, H. Biochemistry of the extrapyramidal system *Shinkei Kennkyu No Shinpo*, Advances in Neurological Sciences. (ISSN 0001-8724) Tokyo, October 1960;5:42-48. **Parkinsonism Relat Disord**, 6, 1, 3-6, Jan, 2000.
- SANO, I.; GAMO, T.; KAKIMOTO, Y.; TANIGUCHI, K.; TAKESADA, M.; NISHINUMA, K. Distribution of catechol compounds in human brain. **Biochim Biophys Acta**, 32, 586-587, Apr, 1959.
- SCHWEDER, P. M.; HANSEN, P. C.; GREEN, A. L.; QUAGHEBEUR, G.; STEIN, J.; AZIZ, T. Z. Connectivity of the pedunculopontine nucleus in parkinsonian freezing of gait. **Neuroreport**, 21, 14, 914-916, Oct 6, 2010.
- SHARIFIFAR, S.; CORONADO, R. A.; ROMERO, S.; AZARI, H.; THIGPEN, M. The effects of whole body vibration on mobility and balance in Parkinson disease: a systematic review. **Iran J Med Sci**, 39, 4, 318-326, Jul, 2014.
- SMITH, Y.; WICHMANN, T.; FACTOR, S. A.; DELONG, M. R. Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. **Neuropsychopharmacology**, 37, 1, 213, 2012.
- SOH, S. E.; MORRIS, M. E.; MCGINLEY, J. L. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. **Parkinsonism Relat Disord**, 17, 1, 1-9, Jan, 2011.
- SOYSAL, A.; SOBE, I.; ATAY, T.; SEN, A.; ARPACI, B. Effect of therapy on motor cortical excitability in Parkinson's disease. **Can J Neurol Sci**, 35, 2, 166-172, May, 2008a.
- SOYSAL, A.; SOBE, I.; ATAY, T.; SEN, A.; ARPACI, B. Effect of therapy on motor cortical excitability in Parkinson's disease. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, 35, 2, 166-172, 2008b.
- SPAGNOLO, F.; COPPI, E.; CHIEFFO, R.; STRAFFI, L.; FICHERA, M.; NUARA, A.; GONZALEZ-ROSA, J.; MARTINELLI, V.; COMI, G.; VOLONTÈ, M. A. Interhemispheric balance in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. **Brain stimulation**, 6, 6, 892-897, 2013.
- SPILLANTINI, M. G.; CROWTHER, R. A.; JAKES, R.; HASEGAWA, M.; GOEDERT, M. α -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 95, 11, 6469-6473, 1998.
- SPILLANTINI, M. G.; SCHMIDT, M. L.; LEE, V. M.-Y.; TROJANOWSKI, J. Q.; JAKES, R.; GOEDERT, M. α -Synuclein in Lewy bodies. **Nature**, 388, 6645, 839, 1997.

- STEBBINS, G. T.; GOETZ, C. G.; BURN, D. J.; JANKOVIC, J.; KHOO, T. K.; TILLEY, B. C. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. **Mov Disord**, 28, 5, 668-670, May, 2013a.
- STEBBINS, G. T.; GOETZ, C. G.; BURN, D. J.; JANKOVIC, J.; KHOO, T. K.; TILLEY, B. C. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. **Movement Disorders**, 28, 5, 668-670, 2013b.
- THENGANATT, M. A.; JANKOVIC, J. Parkinson Disease SubtypesParkinson Disease SubtypesParkinson Disease Subtypes. **JAMA Neurology**, 71, 4, 499-504, 2014.
- TREMBLAY, F.; TREMBLAY, L. E. Cortico-motor excitability of the lower limb motor representation: a comparative study in Parkinson's disease and healthy controls. **Clinical neurophysiology**, 113, 12, 2006-2012, 2002.
- TRÉTIAKOFF, C. Contribution a l'etude de l'Anatomie pathologique du Locus Niger de Soemmering avec quelques deduction relatives a la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. **Theses de Paris**, 1919.
- TYSNES, O. B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **J Neural Transm (Vienna)**, 124, 8, 901-905, Aug, 2017.
- UNDERWOOD, C. F.; PARR-BROWNLIE, L. C. Primary motor cortex in Parkinson's disease: Functional changes and opportunities for neurostimulation. **Neurobiology of Disease**, 147, 105159, 2021.
- VAN ROODEN, S. M.; COLAS, F.; MARTINEZ-MARTIN, P.; VISSER, M.; VERBAAN, D.; MARINUS, J.; CHAUDHURI, R. K.; KOK, J. N.; VAN HILTEN, J. J. Clinical subtypes of Parkinson's disease. **Mov Disord**, 26, 1, 51-58, Jan, 2011.
- WEINTRAUB, D.; DAVID, A. S.; EVANS, A. H.; GRANT, J. E.; STACY, M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, 30, 2, 121-127, 2015.
- WU, T.; HALLETT, M. The cerebellum in Parkinson's disease. **Brain**, 136, 3, 696-709, 2013.
- WU, T.; WANG, J.; WANG, C.; HALLETT, M.; ZANG, Y.; WU, X.; CHAN, P. Basal ganglia circuits changes in Parkinson's disease patients. **Neuroscience letters**, 524, 1, 55-59, 2012.

- YOUNG, A. B.; PENNEY, J. B. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. **Parkinsons disease and Movement disorders. 2ª Edición, cap, 1**, 1993.
- YOUNG, M.; TRIGGS, W.; BOWERS, D.; GREER, M.; FRIEDMAN, W. Stereotactic pallidotomy lengthens the transcranial magnetic cortical stimulation silent period in Parkinson's disease. **Neurology**, 49, 5, 1278-1283, 1997.
- YUAN, T.-F.; LI, W.-G.; ZHANG, C.; WEI, H.; SUN, S.; XU, N.-J.; LIU, J.; XU, T.-L. Targeting neuroplasticity in patients with neurodegenerative diseases using brain stimulation techniques. **Translational Neurodegeneration**, 9, 1, 1-10, 2020.

APÊNDICE A – ESTUDO I

Title: Motor signs can predict changes in the cortical excitability in individuals with Parkinson's disease

Running title: Motor signs and cortical excitability in PD

Authors: Rebeca Dias ¹ – rebecagdiascosta@gmail.com

Lívia Shirahige ¹ – livia.sgn@gmail.com

Alexia Perruci¹ – alexia.perruci@gmail.com

Daniele Piscitelli ^{2,3} - danypisci@yahoo.it

Sérgio Rocha¹ – srocha3105@gmail.com

Kátia Monte-Silva¹ – monte.silva@ufpe.br

Affiliations: ¹ applied neuroscience laboratory, federal university of Pernambuco, Brazil.

² school of physical and occupational therapy, McGill University, Montreal, Canada.

³ jewish rehabilitation hospital site, center for interdisciplinary research in rehabilitation of greater Montreal (CRIR), Canada

Corresponding author: Kátia Monte-Silva - Avenida Jornalista Aníbal Fernandes 173, 50670-900, Laboratório de Neurociência Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Fisioterapia, Recife, Brasil. Fone: +55 81-2126 7579 / FAX: +55 81-2126 8491; e-mail: monte.silva@ufpe.br

ABSTRACT

Background: evidence points out for a strong and negative relationship between motor impairment and motor cortex excitability changes in individuals with Parkinson disease (PD). However, no study investigated the relationship between clinical characters, motor signs, and changes in cortical excitability of people with PD.

Objective: to investigate if clinical characteristics and motor signs of Parkinson's disease can predict changes in cortical excitability levels in Parkinson's disease.

Methods: for investigating whether the clinical characters (PD phenotype and severity) or the motor signs (tremor, bradykinesia and rigidity) can predict the changes of cortical excitability of people with PD two separated backward stepwise regressions were conducted. **Results:** Data from eighteen individuals with PD revealed that only PD phenotype ($R^2=0.254$, $p=0.000$) and the tremor for both OFF state ($R^2=0.132$, $p=0.008$) and ON state ($R^2=0.156$, $p=0.002$) and were predictor of cortical excitability changes in individuals with PD. **Conclusion:** our results support changes in cortical excitability in people with PD and reveal a direct cause-effect relationship between the PD phenotype and the tremor with those changes.

Keywords: Parkinson's Disease; cortical excitability; transcranial magnetic stimulation; signs and symptoms

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder characterized by the gradual loss of dopaminergic neurons in the cerebral substantia nigra and by reduced dopamine levels in the striatum (HUGHES *et al.*, 1992; MCNAMARA *et al.*, 2010; KALIA & LANG, 2015). PD, considered the second most prevalent neurodegenerative disease among the elderly, is characterized by three cardinal motor signs: bradykinesia, tremor and rigidity (MENEZES & TEIVE, 2003; KALIA & LANG, 2015; POEWE *et al.*, 2017). The presence and severity of these signs are responsible for the clinical characteristics of affected individuals and for the limitation in activities of daily living and decreased quality of life (ALLEN *et al.*, 2009; MORRIS *et al.*, 2009; PROUD & MORRIS, 2010; QUINN ; BUSSE & DAL BELLO-HAAS, 2013; OLIVEIRA DE CARVALHO *et al.*, 2018).

Studies using single-pulse transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex (M1) have revealed cortical excitability changes in individuals with PD in both hemispheres (SOYSAL *et al.*, 2008; SPAGNOLO *et al.*, 2013; OLIVEIRA DE CARVALHO *et al.*, 2018; KHEDR *et al.*, 2021). Enhanced cortical excitability has been observed in PD subjects compared to healthy individuals, in early and advanced stages, with both ON and OFF dopaminergic medication (TREMBLAY & TREMBLAY, 2002; SPAGNOLO *et al.*, 2013). Notably, a greater magnitude of changes was found in the hemisphere contralateral to the most affected body side, indicating a relationship between the severity of motor impairment and cortical excitability changes in PD individuals (SOYSAL *et al.*, 2008). Specifically, Soysal *et al.* (2008) found a strong and negative correlation between motor impairment and motor cortex excitability changes following dopamine-replacement therapy.

Early studies pointed for an alteration of cortical electrical activity in PD patients and suggested the pattern of this alterations may be associated to some factors related to the disease as rigidity, bradykinesia, motor impairment and disease stage (SOYSAL *et al.*, 2008; TROPINI *et al.*, 2011). Most studies that evaluate cortical activity in PD failed to control clinical characteristics in the included sample (CANTELLO *et al.*, 1991; SERIZAWA *et al.*, 2008; BEUDEL *et al.*, 2015; EMEK-SAVAS *et al.*, 2017; KOLMANCIC *et al.*, 2019). To evaluate the influence of factors related to the disease in cortical activity in PD is important once the comprehension of cortical patterns in this population could guide health professionals to the therapeutic use of neuromodulation through non-invasive brain stimulation (NIBS) or neurofeedback, for example.

To date, no study has systematically investigated the relationship between clinical characters, motor signs, and changes in cortical excitability in individuals with PD. Understanding this relationship would be crucial in clinical practice for managing motor impairments, especially by NIBS. NIBS techniques are tools that have emerged as potential strategies for promoting changes in cortical excitability and improving motor function in PD (ZANJANI *et al.*, 2015; MADRID & BENNINGER, 2021). In this study, we explored whether clinical phenotype, disease severity and level of tremor, bradykinesia and rigidity of PD can predict changes in the cortical excitability.

METHODS

Study design and sample

A cross-sectional study was developed at Applied Neuroscience Laboratory (Universidade Federal de Pernambuco, Brazil) and approved by the local ethics committee. All participants read and signed the informed consent prior to enrollment. All procedures followed the Declaration of Helsinki.

Individuals with PD and healthy control were enrolled. Participants with PD were included if presented the following criteria: (i) confirmed diagnosis of PD provided by a neurologist; (ii) 40 years or older; (iii) regular antiparkinsonian pharmacological treatment for at least three months without change; (iv) with staging 1 to 4 on the modified Hoehn & Yahr scale; (v) no history of PD related surgery (e.g., deep brain stimulation). All participants were excluded if showed: (i) score < 27 in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (HOOPS *et al.*, 2009); (ii) the presence of other known neurological vestibular, visual, cardiovascular or musculoskeletal disorders; (iii) postural hypotension; (iv) with other lower limbs disorders that may interfere with clinical assessment performance; (vi) contraindications for the application of TMS (ROSSI *et al.*, 2021).

For healthy subjects, we were included people matched by age and gender and did not self-reported of any neurological disorder. We were excluded the individuals who presented one or more TMS contraindication (ROSSI *et al.*, 2021).

Experimental procedures

A single experimental session was performed for both healthy controls and PD. The session included cortical excitability for individuals with PD and control subjects, and clinical assessment for individuals with PD. The cortical excitability assessment

was performed twice, at least 12 hours following the last dose of dopaminergic medication (OFF state) and one hour after the drug intake (ON state).

For analysis of the relationship between clinical characters and motor signs with the excitability changes, we considered two clinical characters of PD volunteers (PD phenotype and severity) and three motor signs (tremor, bradykinesia, and rigidity).

Phenotype Classification

The classification of PD phenotypes was performed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (sections II and III) in the OFF state as follows: (i) tremor dominant (TD) if the ratio of the mean tremor score by mean PIGD score was ≥ 1.5 ; (ii) postural instability/gait difficulty (PIGD) if the ratio was ≤ 1 .

Severity Classification

The PD volunteers were classified with uni- or bilateral motor impairment using the modified Hoehn & Yahr (H&Y) scale (WU *et al.*, 2012). In the OFF state, participants with H&Y score of ≤ 1.5 were categorized into the unilateral motor impairment group, and those with a score of ≥ 2 were categorized into the bilateral motor impairment group (GOULART & PEREIRA, 2004).

Motor signs

The UPDRS was used to evaluate muscular stiffness (rigidity), involuntary shaking movements (tremor) and slowness of movement (bradykinesia) on both sides of the body in OFF and ON states. The UPDRS is the most used scale to assess motor impairment in PD (JACOBS *et al.*, 2006; LANG *et al.*, 2013).

The motor signs were assessed as follows: (i) bradykinesia was obtained by adding items 23, 24, 25, 26 and 31 of UPDRS section III; (ii) tremor score was obtained by adding the results of items 20 and 21 of UPDRS section III; (iii) rigidity was evaluated by the score of item 22 of UPDRS section III. The score of each item can

range from 0 to 4, with higher scores representing more significant impairment (JACOBS *et al.*, 2006; LANG *et al.*, 2013).

Cortical Excitability Measure

The cortical excitability assessment was performed using single pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). The 200² model (Magstim Company Ltd - UK) was used in the study. Initially, magnetic pulses were delivered over the motor cortex to determine the area of the cortical representation of the first dorsal interosseous muscle (FDI), a region in which the TMS evokes greater amplitudes of motor evoked potential (MEP), considering a low bandpass of 1 Hz, high bandpass of 2000 Hz and a notch filter of 60 Hz. The electromyographic electrodes placement and signals processing followed the SENIAM (HERMENS *et al.*, 2000) guidelines.

The rest motor threshold (rMT) was performed over both hemispheres and defined as the minimal intensity of the stimulator's output required to evoke MEPs equal or higher than 50 μ V using the software Motor Threshold Assessment Tool (version 2.0, available at <http://clinicalresearcher.org/software.html>). The p-TMS was performed before and after medication intake by the same trained investigators.

Statistical analysis

Initially, a control study was performed to show the cortical excitability changes in the PD volunteers compared to people without PD. The Kruskal-Wallis (with Mann-Whitney post hoc) test was used to determine differences between groups (TD, PIGD and control).

For investigating whether the clinical characters and the motor signs can predict the changes in cortical excitability of individuals with PD two separated backward stepwise regressions based on entry ($p < 0.05$) and removal ($p > 0.10$) criteria were conducted. One regression used the clinical characters (PD phenotypes and severity),

whereas the other used the motor signs (tremor, bradykinesia, and rigidity) as independent variables. The rMT was used as the dependent variable in both models.

Before executing the regression analyzes, we performed the Spearman's correlation test. The independent variables that presented significant correlations with rMT were included in the model. For regressions, variables were checked for multicollinearity, homoscedasticity and outliers. All data were checked for normal distribution through Kolmogorov–Smirnov test $p\text{-value} > 0.05$. SPSS version 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA) was used for the statistical analysis, and the level of significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Forty-six individuals were recruited in the study. Of these, twenty-eight were excluded for several reasons specified in **Figure 1**. Then eighteen individuals with PD were analyzed. The sociodemographic and clinical characteristics of participants classified by phenotypes and severity are presented in **Table 1**.

(INSERT FIGURE 1 HERE)

(INSERT TABLE 1 HERE)

Control Study

The rMT analysis showed that cortical excitability is not different between individuals with and without PD ($p>0.05$) (**Figure 2A**). However, when analyzing the rMT values separated by PD, the TD group showed higher rMT when compared to the PIGD group and with people without PD (**Figure 2B**).

(INSERT FIGURE 2 HERE)

Clinical characteristic and cortical excitability changes in PD.

All assumptions for multiple regressions were met; the stepwise regression showed that only PD phenotype ($R^2=0.254$, $p=0.000$) was a clinical characteristic predictor of the cortical excitability changes (**Table 2**). No cause-and-effect relationship between disease severity and excitability changes was found.

Comparing the PIGD and TD groups, we observed that the PIGD group had higher rMT than the TD group (in OFF state) (**Figure 3A**). No difference in cortical excitability was observed when compared to individuals with unilateral motor impairment to bilateral ones (**Figure 3B**).

(INSERT TABLE 2 HERE)

(INSERT FIGURE 3 HERE)

Motor signs and cortical excitability changes in PD

All assumptions for multiple regressions were met. The Stepwise regression **(Table 3)** showed that only tremor was a significant predictor of changes in cortical excitability for both OFF state ($R^2=0.132$, $p=0.008$) and ON state ($R^2=0.156$, $p=0.002$).

(INSERT TABLE 3 HERE)

DISCUSSION

Our study aimed to investigate, through single pulse-TMS, whether clinical characteristics and the motor signs of individuals with PD can predict possible changes in their cortical excitability. Furthermore, a control study was performed to confirm the cortical excitability changes in the volunteers with PD when compared to people without PD. In summary, our findings pointed to an increased cortical excitability in PD, as also shown by some previous studies (SOYSAL *et al.*, 2008; SPAGNOLO *et al.*, 2013), and that the phenotype of disease and the tremor (motor sign) predict those changes. A sub-analysis with PD phenotypes revealed that only the TD group, but not the PIGD group, had higher rMT when compared to the control group. Recently, Khedr *et al.* (KHEDR *et al.*, 2021) demonstrated similar results. Then, the lack of the distinction between DP phenotypes may justify the heterogeneous results among single pulse-TMS studies in this population.

The reason for an increased cortical excitability in the motor primary cortex (M1) in PD is not yet completely understood. A hypoactivity of supplementary motor area (SMA) in this population could partially explain the increased excitability in M1 (CANTELLO *et al.*, 1991). It is known that the projections of basal ganglia to SMA are affected in PD, promoting a hypoactivity of this area, which could contribute to a compensatory hyperactivity in M1 observed in individuals with disease (WU *et al.*, 2012; CASAROTTO *et al.*, 2019). The hyperactivity of the cerebello-thalamus-cortical pathway in PD individuals with tremor may also support the hyperactivity of M1 (HALLETT, 2014; DELONG & WICHMANN, 2015; MAGRINELLI *et al.*, 2016).

In contrast to our results, Kimiskidis *et al.* (KIMISKIDIS *et al.*, 2018), classifying people with DP in TD and akinetic subtype of disease, showed an increased cortical excitability in the akinetic subtype when compared to the control group. The difference

of the classification method of DP phenotypes and the estimated method of rMT between studies could explain the discrepancies of findings. Therefore, in a general way, the phenotype of DP is an important clinical characteristic which must be controlled in further studies involving cortical excitability.

Our findings revealed that the tremor for both OFF and ON state was a predictor of cortical excitability changes in individuals with PD. A recent study, in agreement with our results, also showed that TD individuals have lower rMT than “akinetic” and healthy controls (KHEDR *et al.*, 2021), thereby pointing to greater cortical excitability in PD individuals with a predominance of tremor. The relation between tremor and cortical excitability can be explained by oscillations in the basal ganglia (ROTHWELL & EDWARDS, 2013). Due to the reduction in the dopaminergic projection of the substantia nigra pars compacta, the neuronal circuits of the basal ganglia through the thalamocortical pathways are functionally disharmonious and alter their projections to the primary motor cortex (YOUNG & PENNEY, 1993; RIDDING ; ROTHWELL & INZELBERG, 1995; NI *et al.*, 2010). Ni *et al.* also demonstrated that the changes of cortical excitability are involved in the generation or transmission of postural tremor in individuals with PD (NI *et al.*, 2010), but suggest the involvement of the cerebellothalamocortical pathway in these changes.

Bradykinesia is the motor sign that best fits the action of the basal ganglia on thalamocortical premotor neurons. It is known that in PD, the impairment of basal ganglia-thalamocortical circuits, which are involved in movement preparation or its execution, promote shorter reaction times and slower activation of pre-movement cortical excitability (MAGRINELLI *et al.*, 2016; BLOEM ; OKUN & KLEIN, 2021). However, our findings showed that bradykinesia is a motor sign that cannot predict changes in cortical excitability. Although no previous study has proposed to deeply

analyze whether one variable can predict the other, Ellaway et al (ELLAWAY *et al.*, 1995) investigated the relationship between bradykinesia and cortical excitability. In contrast to our results, they found that individuals with PD patients exhibiting pronounced bradykinesia have a lowered excitability of the motor cortex. The difference of measuring the bradykinesia and the cortical excitability, resting (our study) vs. active motor threshold (Ellaway' study), between studies could explain the discrepancies of results.

The relationship between cortical excitability and rigidity is still poorly understood. Evidence shows increased alpha motor neuron excitability on the rigid body side at rest. Rubro-, reticulo- or vestibulo- spinal pathways could transmit an excessive drive to alpha motor neurons (a-MNS) when released from basal ganglia, where the primitive dysfunction of PD lies (BHATIA ; JOHRI & BEHARI, 2003). Therefore, although not found in our study, a relationship between rigidity and cortical excitability is expected. More studies are necessary to better elucidate the role of rigidity on cortical excitability in PD.

Our study has some limitations that deserve comment. Although the TMS findings provide valuable information about the pathophysiology of movement disorders, it is a tool subject to high variability due to extrinsic and intrinsic factors of individuals (WAGLE SHUKLA & VAILLANCOURT, 2014; LATORRE *et al.*, 2019). Additionally, our sample was heterogeneous in relation to the time of diagnosis of people with PD and the literature already shows that the activation of the primary motor cortex is related to the stage of the disease (early or advanced) (SABATINI *et al.*, 2000; HASLINGER *et al.*, 2001; BUHMANN *et al.*, 2003).

CONCLUSION

Indeed, PD is a disease that courses with electrophysiological and motor alterations that can manifest heterogeneously depending on the clinical characteristics, as our results showed. The clinical phenotype proved to be a very relevant data to be evaluated in PD, since it is a measure that is related to and can predict changes in the cortical excitability of these people. In addition, tremor, which is one of the three classic motor signs of PD, has also been shown to be an important predictor of changes in cortical excitability. Since PD is a neurodegenerative disorder, knowledge of how these changes may be related is a fundamental path to be followed in the search for treatments that actually benefit this population.

ACKNOWLEDGMENTS

Katia Monte-Silva is supported by CNPq/Brazil (Grant No. 311224/2019-9)

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to report.

REFERENCES

- ALLEN, N. E.; CANNING, C. G.; SHERRINGTON, C.; FUNG, V. S. Bradykinesia, muscle weakness and reduced muscle power in Parkinson's disease. **Mov Disord**, 24, 9, 1344-1351, Jul 15, 2009.
- BEUDEL, M.; LITTLE, S.; POGOSYAN, A.; ASHKAN, K.; FOLTYNIE, T.; LIMOUSIN, P.; ZRINZO, L.; HARIZ, M.; BOGDANOVIC, M.; CHEERAN, B.; GREEN, A. L.; AZIZ, T.; THEVATHASAN, W.; BROWN, P. Tremor Reduction by Deep Brain Stimulation Is Associated With Gamma Power Suppression in Parkinson's Disease. **Neuromodulation**, 18, 5, 349-354, Jul, 2015.
- BHATIA, M.; JOHRI, S.; BEHARI, M. Increased cortical excitability with longer duration of Parkinson's disease as evaluated by transcranial magnetic stimulation. **Neurology India**, 51, 1, 13, 2003.
- BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Parkinson's disease. **Lancet**, 397, 10291, 2284-2303, Jun 12, 2021.
- BUHMANN, C.; GLAUCHE, V.; STURENBURG, H. J.; OECHSNER, M.; WEILLER, C.; BUCHEL, C. Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naïve hemiparkinsonian patients. **Brain**, 126, Pt 2, 451-461, Feb, 2003.
- CANTELO, R.; GIANELLI, M.; BETTUCCI, D.; CIVARDI, C.; DE ANGELIS, M.; MUTANI, R. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. **Neurology**, 41, 9, 1449-1449, 1991.
- CASAROTTO, S.; TURCO, F.; COMANDUCCI, A.; PERRETTI, A.; MAROTTA, G.; PEZZOLI, G.; ROSANOVA, M.; ISAIAS, I. U. Excitability of the supplementary motor area in Parkinson's disease depends on subcortical damage. **Brain Stimul**, 12, 1, 152-160, Jan - Feb, 2019.
- DELONG, M. R.; WICHMANN, T. Basal ganglia circuits as targets for neuromodulation in Parkinson disease. **JAMA neurology**, 72, 11, 1354-1360, 2015.
- ELLAWAY, P. H.; DAVEY, N. J.; MASKILL, D. W.; DICK, J. P. The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, 97, 3, 169-178, Jun, 1995.
- EMEK-SAVAS, D. D.; OZMUS, G.; GUNTEKIN, B.; DONMEZ COLAKOGLU, B.; CAKMUR, R.; BASAR, E.; YENER, G. G. Decrease of Delta Oscillatory Responses in Cognitively Normal Parkinson's Disease. **Clin EEG Neurosci**, 48, 5, 355-364, Sep, 2017.
- GOULART, F.; PEREIRA, L. Main scales for Parkinson's disease assessment: use in physical therapy. **Fisioter Pesqui**, 11, 1, 49-56, 2004.
- HALLETT, M. Tremor: pathophysiology. **Parkinsonism Relat Disord**, 20 Suppl 1, S118-122, Jan, 2014.
- HASLINGER, B.; ERHARD, P.; KAMPFE, N.; BOECKER, H.; RUMMENY, E.; SCHWAIGER, M.; CONRAD, B.; CEBALLOS-BAUMANN, A. O. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. **Brain**, 124, Pt 3, 558-570, Mar, 2001.
- HERMENS, H. J.; FRERIKS, B.; DISSELHORST-KLUG, C.; RAU, G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **Journal of electromyography and Kinesiology**, 10, 5, 361-374, 2000.
- HOOPS, S.; NAZEM, S.; SIDEROWF, A.; DUDA, J.; XIE, S.; STERN, M.; WEINTRAUB, D. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. **Neurology**, 73, 21, 1738-1745, 2009.
- HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; KILFORD, L.; LEES, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 55, 3, 181-184, Mar, 1992.
- JACOBS, J.; HORAK, F.; TRAN, V.; NUTT, J. Multiple balance tests improve the assessment of postural stability in subjects with Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 77, 3, 322-326, 2006.
- KALIA, L. V.; LANG, A. E. Parkinson's disease. **Lancet**, 386, 9996, 896-912, Aug 29, 2015.
- KHEDR, E. M.; LEFAUCHEUR, J. P.; HASAN, A. M.; OSAMA, K. Are there differences in cortical excitability between akinetic-rigid and tremor-dominant subtypes of Parkinson's disease? **Neurophysiol Clin**, 51, 5, 443-453, Oct, 2021.

- KIMISKIDIS, V. K.; PAPAYIANNOPOULOS, S.; SOTIRAKOGLU, K.; KARAKASIS, H.; KATSAROU, Z.; KAZIS, D. A.; PAPALIAGKAS, V.; GATZONIS, S.; PAPADIMITRIOU, A.; HADJIGEORGIOU, G.; BOSTANJOPOULOU, S. The cortical excitability profile of patients with the G209A SNCA mutation versus patients with sporadic Parkinson's disease: A transcranial magnetic stimulation study. **Neurophysiol Clin**, 48, 4, 203-206, Sep, 2018.
- KOLMANCIC, K.; PERELLON-ALFONSO, R.; PIRTOSEK, Z.; ROTHWELL, J. C.; BHATIA, K.; KOJOVIC, M. Sex differences in Parkinson's disease: A transcranial magnetic stimulation study. **Mov Disord**, 34, 12, 1873-1881, Dec, 2019.
- LANG, A. E.; EBERLY, S.; GOETZ, C. G.; STEBBINS, G.; OAKES, D.; MAREK, K.; RAVINA, B.; TANNER, C. M.; SHOULSON, I.; INVESTIGATORS, L. P. Movement disorder society unified Parkinson disease rating scale experiences in daily living: longitudinal changes and correlation with other assessments. **Movement Disorders**, 28, 14, 1980-1986, 2013.
- LATORRE, A.; ROCCHI, L.; BERARDELLI, A.; BHATIA, K. P.; ROTHWELL, J. C. The interindividual variability of transcranial magnetic stimulation effects: Implications for diagnostic use in movement disorders. **Mov Disord**, 34, 7, 936-949, Jul, 2019.
- MADRID, J.; BENNINGER, D. H. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Clinical evidence, latest concepts and future goals: A systematic review. **Journal of Neuroscience Methods**, 347, 108957, 2021.
- MAGRINELLI, F.; PICELLI, A.; TOCCO, P.; FEDERICO, A.; RONCARI, L.; SMANIA, N.; ZANETTE, G.; TAMBURIN, S. Pathophysiology of motor dysfunction in Parkinson's disease as the rationale for drug treatment and rehabilitation. **Parkinson's disease**, 2016, 2016.
- MCNAMARA, P.; STAVITSKY, K.; HARRIS, E.; SZENT-IMREY, O.; DURSO, R. Mood, side of motor symptom onset and pain complaints in Parkinson's disease. **Int J Geriatr Psychiatry**, 25, 5, 519-524, May, 2010.
- MORRIS, M. E.; WATTS, J. J.; IANSEK, R.; JOLLEY, D.; CAMPBELL, D.; MURPHY, A. T.; MARTIN, C. L. Quantifying the profile and progression of impairments, activity, participation, and quality of life in people with Parkinson disease: protocol for a prospective cohort study. **BMC Geriatr**, 9, 2, Jan 20, 2009.
- NI, Z.; PINTO, A. D.; LANG, A. E.; CHEN, R. Involvement of the cerebellothalamocortical pathway in Parkinson disease. **Ann Neurol**, 68, 6, 816-824, Dec, 2010.
- OLIVEIRA DE CARVALHO, A.; FILHO, A. S. S.; MURILLO-RODRIGUEZ, E.; ROCHA, N. B.; CARTA, M. G.; MACHADO, S. Physical Exercise For Parkinson's Disease: Clinical And Experimental Evidence. **Clin Pract Epidemiol Ment Health**, 14, 89-98, 2018.
- POEWE, W.; SEPPI, K.; TANNER, C. M.; HALLIDAY, G. M.; BRUNDIN, P.; VOLKMANN, J.; SCHRAG, A. E.; LANG, A. E. Parkinson disease. **Nat Rev Dis Primers**, 3, 17013, Mar 23, 2017.
- PROUD, E. L.; MORRIS, M. E. Skilled hand dexterity in Parkinson's disease: effects of adding a concurrent task. **Arch Phys Med Rehabil**, 91, 5, 794-799, May, 2010.
- QUINN, L.; BUSSE, M.; DAL BELLO-HAAS, V. Management of upper extremity dysfunction in people with Parkinson disease and Huntington disease: facilitating outcomes across the disease lifespan. **J Hand Ther**, 26, 2, 148-154; quiz 155, Apr-Jun, 2013.
- RIDDING, M.; ROTHWELL, J.; INZELBERG, R. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, 37, 2, 181-188, 1995.
- ROSSI, S.; ANTAL, A.; BESTMANN, S.; BIKSON, M.; BREWER, C.; BROCKMOLLER, J.; CARPENTER, L. L.; CINCOTTA, M.; CHEN, R.; DASKALAKIS, J. D.; DI LAZZARO, V.; FOX, M. D.; GEORGE, M. S.; GILBERT, D.; KIMISKIDIS, V. K.; KOCH, G.; ILMONIEMI, R. J.; LEFAUCHEUR, J. P.; LEOCANI, L.; LISANBY, S. H.; MINIUSSI, C.; PADBERG, F.; PASCUAL-LEONE, A.; PAULUS, W.; PETERCHEV, A. V.; QUARTARONE, A.; ROTENBERG, A.; ROTHWELL, J.; ROSSINI, P. M.; SANTARNECCHI, E.; SHAFI, M. M.; SIEBNER, H. R.; UGAWA, Y.; WASSERMANN, E. M.; ZANGEN, A.; ZIEMANN, U.; HALLETT, M.; BASIS OF THIS ARTICLE BEGAN WITH A CONSENSUS STATEMENT FROM THE IFCN WORKSHOP ON "PRESENT, F. O. T. M. S. S. E. G. S. O. U. T. A. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on

- training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. **Clin Neurophysiol**, 132, 1, 269-306, Jan, 2021.
- ROTHWELL, J. C.; EDWARDS, M. J. Parkinson's disease. **Handb Clin Neurol**, 116, 535-542, 2013.
- SABATINI, U.; BOULANOUAR, K.; FABRE, N.; MARTIN, F.; CAREL, C.; COLONNESE, C.; BOZZAO, L.; BERRY, I.; MONTASTRUC, J. L.; CHOLLET, F.; RASCOL, O. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. **Brain**, 123 (Pt 2), 394-403, Feb, 2000.
- SAGRADA, B. Há para todas as coisas um tempo determinado por Deus. **Bíblia**, Almeida Revista e Corrigida - 4ª edição, 465, 2009.
- SERIZAWA, K.; KAMEI, S.; MORITA, A.; HARA, M.; MIZUTANI, T.; YOSHIHASHI, H.; YAMAGUCHI, M.; TAKESHITA, J.; HIRAYANAGI, K. Comparison of quantitative EEGs between Parkinson disease and age-adjusted normal controls. **J Clin Neurophysiol**, 25, 6, 361-366, Dec, 2008.
- SOYSAL, A.; SOBE, I.; ATAY, T.; SEN, A.; ARPACI, B. Effect of therapy on motor cortical excitability in Parkinson's disease. **Canadian journal of neurological sciences**, 35, 2, 166-172, 2008.
- SPAGNOLO, F.; COPPI, E.; CHIEFFO, R.; STRAFFI, L.; FICHERA, M.; NUARA, A.; GONZALEZ-ROSA, J.; MARTINELLI, V.; COMI, G.; VOLONTÈ, M. A. Interhemispheric balance in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. **Brain stimulation**, 6, 6, 892-897, 2013.
- TREMBLAY, F.; TREMBLAY, L. E. Cortico-motor excitability of the lower limb motor representation: a comparative study in Parkinson's disease and healthy controls. **Clinical neurophysiology**, 113, 12, 2006-2012, 2002.
- TROPINI, G.; CHIANG, J.; WANG, Z. J.; TY, E.; MCKEOWN, M. J. Altered directional connectivity in Parkinson's disease during performance of a visually guided task. **Neuroimage**, 56, 4, 2144-2156, Jun 15, 2011.
- WAGLE SHUKLA, A.; VAILLANCOURT, D. E. Treatment and physiology in Parkinson's disease and dystonia: using transcranial magnetic stimulation to uncover the mechanisms of action. **Current neurology and neuroscience reports**, 14, 6, 1-11, 2014.
- WU, T.; WANG, J.; WANG, C.; HALLETT, M.; ZANG, Y.; WU, X.; CHAN, P. Basal ganglia circuits changes in Parkinson's disease patients. **Neuroscience letters**, 524, 1, 55-59, 2012.
- YOUNG, A. B.; PENNEY, J. B. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. **Parkinsons disease and Movement disorders**. 2ª Edición, cap, 1, 1993.
- ZANJANI, A.; ZAKZANIS, K. K.; DASKALAKIS, Z. J.; CHEN, R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature. **Mov Disord**, 30, 6, 750-758, May, 2015.

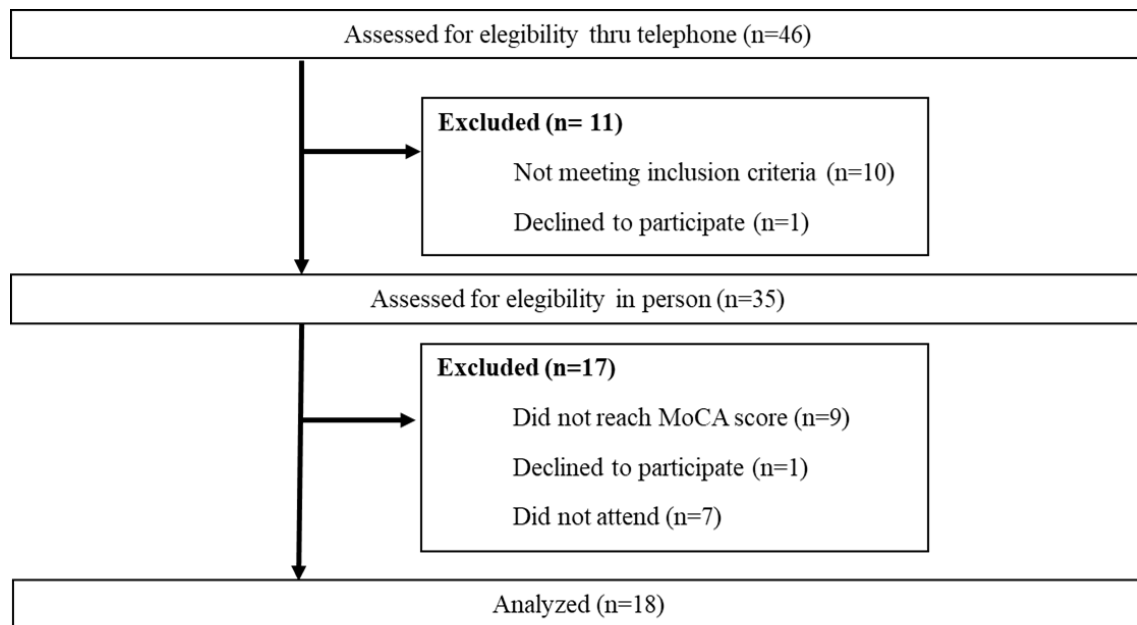


Figure 1. Flow diagram of participants. MoCA: Montreal Cognitive Assessment.

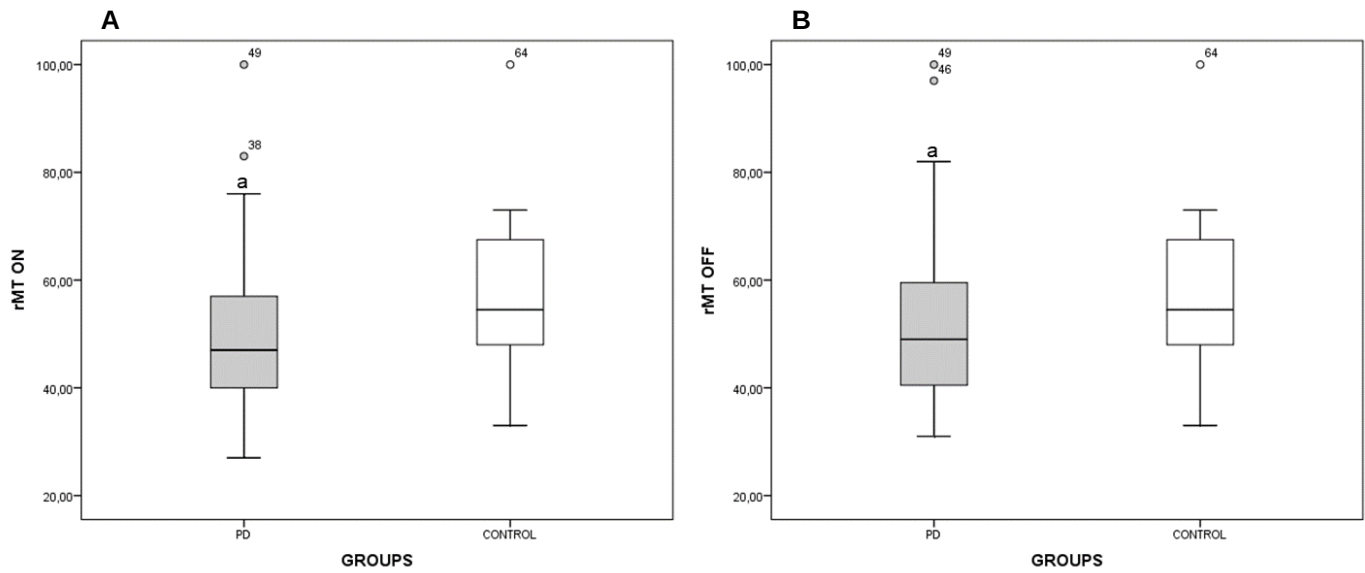


Figure 2. Comparison of cortical excitability between individuals with and without PD in ON (A) and OFF (B) state. Legend: ^a: Significant difference compared to the control group (Mann-Whitney test); rMT: resting motor threshold.

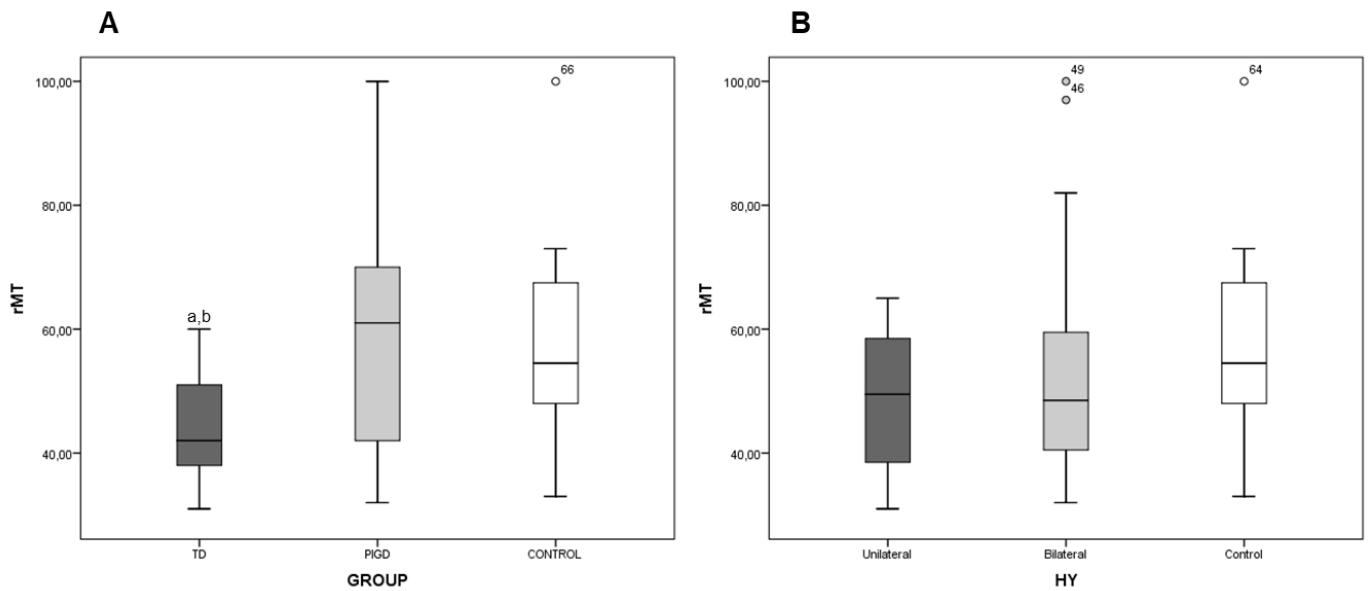


Figure 3. Comparison of cortical excitability between clinical characters groups: Parkinson Disease phenotype (A) and severity (B).

Legend: ^a: Significant difference compared to control group (Mann-Whitney test); ^b: Significant difference compared with PIGD group (Mann-Whitney test); rMT: resting motor threshold; TD: tremor dominant group; PIGD: postural instability/gait difficulty group; unilateral: group of people with unilateral motor impairment; bilateral: group of people with bilateral motor impairment.

CHARACTERISTICS OF PARTICIPANTS WITH PARKINSON DISEASE (N=26)				
	TD (N=15)	PIGD (N=11)	UNILATERAL (N=6)	BILATERAL (N=20)
Gender N (%)				
Female	1 (6.6%)	5 (45.4%)	2 (33.3%)	4 (20.0%)
Age (mean $\pm$ SD, in years)	58.4 ($\pm$ 6.2)	58.6 ($\pm$ 9.3)	57 ($\pm$ 11.3)	61.1 ($\pm$ 6.2)
Disease duration (mean $\pm$ SD, in months)	61.8 ($\pm$ 29.2)	62.8 ($\pm$ 75.4)	32.3 ($\pm$ 23.3)	73.5 ($\pm$ 55.4)
LED (mean $\pm$ SD, in mg)	618.6 ($\pm$ 308.8)	273.6 ($\pm$ 82.5)	439.6 ($\pm$ 233.2)	684.0 ($\pm$ 287.5)
MoCA (mean $\pm$ SD)	27.1 ($\pm$ 1.0)	27.6 ($\pm$ 0.6)	27.6 ($\pm$ 1.2)	27.9 ($\pm$ 0.7)
More affected side N (%)				
Left	5 (33.3%)	8 (72.7%)	3 (50.0%)	10 (50.0%)
Hoehn & Yahr modified N (%)				
1	1 (6.7%)	2 (18.2%)	3 (50.0%)	-
1.5	2 (13.3%)	1 (9.1%)	3 (50.0%)	-
2	8 (53.3%)	1 (9.1%)	-	8 (40.0%)
2.5	1 (6.7%)	6 (54.5%)	-	8 (40.0%)
3	3 (20.0%)	0 (0%)	-	3 (15.0%)
4	0 (0%)	1 (9.1%)	-	1 (5.0%)

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the participants.

Data expressed as mean and standard deviation (SD), except for gender, more affected side and Hoehn & Yahr modified. TD: Tremor dominant group; PIGD: postural instability/gait difficulty group; Unilateral: group of people with unilateral motor impairment; Bilateral: group of people with bilateral motor impairment; LED= Levodopa equivalent dose; MoCA: Montreal Cognitive Assessment.

Table 2. Results of the backward stepwise regressions including clinical characters (PD phenotypes and severity).

Model	Variables	β	(SE)	β stand	t	p	R ²	R ² Change
1	PD phenotype	16.03	3.78	0.51	4.23	0.000	0.275	0.246
	PD severity	-3.30	2.76	-1.14	-1.19	0.237		
2	PD Phenotype	15.60	3.78	0.50	4.12	0.000	0.254	0.239

SE: Standard Error.

Table 3. Results of the backward stepwise regressions including motor signs (tremor, bradykinesia and rigidity) in OFF and ON state.

Model	Variables	β	(SE)	β stand	t	p	R ²	R ² Change
<i>Motor signs in the OFF state</i>								
1	Tremor	-1.61	0.78	-0.30	-2.05	0.045	0.151	0.098
	Bradykinesia	-0.30	0.78	-0.06	-0.38	0.703		
	Rigidity	-2.08	3.15	-0.11	-0.66	0.512		
2	Tremor	-1.62	0.78	-0.30	-2.08	0.043	0.149	0.114
	Rigidity	-2.68	2.72	-0.14	-0.98	0.329		
3	Tremor	-1.94	0.70	-0.36	-2.75	0.008	0.132	0.114
<i>Motor signs in the ON state</i>								
1	Tremor	-5.33	1.77	-0.42	-3.00	0.004	0.175	0.123
	Bradykinesia	0.31	0.76	0.06	0.41	0.680		
	Rigidity	-0.64	3.12	-0.03	-0.20	0.837		
2	Tremor	-5.40	1.72	-0.43	-3.13	0.003	0.174	0.141
	Bradykinesia	0.24	0.68	0.05	0.36	0.717		
3	Tremor	-5.19	1.61	-0.41	-3.22	0.002	0.156	0.156

SE: Standard Error.

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

(Modelo para maiores de 18 anos; de acordo com a Resolução 466/12 - CNS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa **“Neuromodulação guiada por análise de biomarcadores corticais em pacientes com doença de Parkinson”**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Lívia Shirahige Gomes do Nascimento – doutoranda do programa de pós-graduação em neuropsiquiatria e ciências do comportamento (contato: 81-99994.8799) / e-mail: livia.sgn@gmail.com. Também participa desta pesquisa: Kátia Karina do Monte-Silva. Endereço do pesquisador responsável: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Fisioterapia, Avenida Profº Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária - Recife/PE-Brasil CEP: 50670-901. Telefone: (81) 2126-8939 / Fax: (81) 2126-8939 / e-mail: monte.silvakk@gmail.com.

Este termo de consentimento pode conter informações que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Objetivo da pesquisa: Avaliar os fatores que estão relacionados ou não à doença de Parkinson que influenciam a atividade do córtex (AC) de pacientes com doença de Parkinson (DP) e a relação da AC em comparação aos indivíduos saudáveis. Além disso, esta pesquisa também tem o objetivo de determinar qual protocolo da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) é mais efetivo para melhorar a função motora dos pacientes com DP.

Justificativa: A maior compreensão da atividade cerebral em indivíduos com DP pode ser importante, por exemplo, para guiar os profissionais da saúde quanto ao uso terapêutico da EMTr nesta população. Tal compreensão poderá contribuir para o planejamento terapêutico mais direcionado, e consequentemente mais eficaz, para os pacientes com doença de Parkinson.

Procedimentos da Pesquisa: Se concordar em participar, você participará de um estudo que consiste em duas fases.

Fase I – O(a) senhor(a) poderá participar de uma avaliação que incluirão os seguintes testes, medidas e questionários: Montreal Cognitive Assessment (que avalia a sua cognição). Observaremos também o estágio da doença de Parkinson (através da escala de estadiamento clínico de Hoehn & Yahr e escala unificada da doença de Parkinson), o fato do/a senhor/a ser destro/a ou canhoto/a (através do Inventário de dominância de Edimburgo modificada), a sua mobilidade e nível de atividade física (pelo teste timed up and go, movimento sequenciado da mão e o questionário internacional de atividade física), qualidade do seu sono (a partir da escala do sono da doença de Parkinson), além de realizar as medidas do perímetro da cabeça e índice de massa corporal e uma avaliação através do estimulador magnético transcraniano e da eletroencefalografia.

Fase II – Se concordar em participar, o(a) senhor(a) participará de 10 sessões terapêuticas, sendo 05 sessões por semana, totalizando duas semanas, podendo faltar no máximo 02

sessões, sendo as seguintes técnicas possíveis para as sessões: (i) EMTr de alta frequência sobre o córtex motor primário; (ii) estimulação adaptada conforme o biomarcador encontrado na fase 1; (iii) estimulação sham. Em todas as sessões, as sessões de EMTr serão associadas a um tratamento fisioterapêutico de 40 minutos.

Todos esses métodos avaliativos e de tratamento já foram utilizados anteriormente em pacientes com DP e oferecem riscos mínimos à saúde dos indivíduos submetidos a eles. A duração da avaliação poderá variar de duas a três horas aproximadamente, porém poderão ser realizados intervalos para repouso, caso você se sinta cansado.

Riscos: O estudo oferece pouco risco à saúde dos participantes, uma vez que as avaliações e tratamentos que serão realizados já são bem estabelecidos na literatura científica e serão realizadas sob a supervisão de pesquisadores experientes na área. Pode-se considerar um risco que alguns questionários propostos para avaliação dos voluntários possam deixá-los constrangidos ou desconfortáveis, porém todas as informações obtidas mediante a coleta serão mantidas sob sigilo, respeitando assim a privacidade dos indivíduos. Além disso, o(a) paciente poderá experimentar cansaço após as sessões de fisioterapia ou leve dor de cabeça, formigamento, porém sem prejuízo a sua saúde e, em casos extremos, crises convulsivas após as sessões de estimulação magnética transcraniana. Em caso de ocorrência dos efeitos adversos citados, o(a) paciente terá assistência imediata de primeiros socorros. Caso o(a) paciente sinta-se lesado(a), e mediante comprovação de nexos causal, o mesmo será ressarcido nas despesas e danos.

Benefícios: Através da sua participação na pesquisa, você estará contribuindo para o conhecimento de parâmetros que poderão orientar os profissionais de saúde quanto à melhor conduta de tratamento em relação à estimulação magnética transcraniana na reabilitação de pacientes com DP. Ao final das coletas, todos os participantes receberão uma cartilha informativa acerca da DP e alguns exercícios que poderão ser realizados em sua própria residência. Os indivíduos saudáveis receberão uma cartilha informativa a respeito do risco de quedas em idosos. Os pontos abordados pela cartilha serão lidos e explicados aos voluntários e os exercícios serão executados, sob a supervisão dos pesquisadores a fim de orientá-los a respeito da forma correta de realização.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas e questionários) ficarão armazenados em pastas de arquivo e computadores do laboratório de neurociência aplicada (LANA), sob a responsabilidade da pesquisadora Lívia Shirahige Gomes do Nascimento, no endereço acima informado, pelo período mínimo de cinco anos.

O(a) senhor(a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1 andar , sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

Assinatura do pesquisador

Eu, _____, CPF _____, Idade _____, declaro que fui devidamente informado e esclarecido

sobre a pesquisa **“Neuromodulação guiada por análise de biomarcadores corticais em pacientes com doença de Parkinson”**, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Estou ciente que os resultados deste estudo poderão ser aproveitados para fins de ensino e pesquisa, desde que minha identidade não seja revelada. Enfim, tendo sido orientado quanto à natureza e o objetivo do estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Local e Data: _____

Assinatura do participante: _____

IMPRESSÃO
DIGITAL

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:

Nome:

Assinatura:

Assinatura:

APÊNDICE C – FICHA DE TRIAGEM

TRIAGEM CLÍNICA

DATA: ____/____/____

IDENTIFICAÇÃO Nº: _____

AVALIADOR: _____

PACIENTE: () aceito () enquadrado () excluído

Nome: _____ Peso: _____

Altura: _____ Data de Nasc.: ____/____/____ Idade: ____ Gênero: ____ Est. Civil: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Escolaridade: _____ Profissão: _____

Responsáveis: _____

Médicos Acompanhantes: _____ Encaminhado por: _____

Acompanhante/cuidador: _____

Comorbidades: _____

HIST. FAMILIAR: _____

USO DE MEDICAÇÃO: (horário da medicação)

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- () Gestação () Implantes metálicos () DC sistêmica grave. Qual: _____ () Marcapasso
 () Epilepsia/crise convulsiva () AVE () Cirurgia p/ DP () Alteração recente da medicação () Nega todos
 () Doença neurológica anterior

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- () Diagnóstico clínico de DP idiopático pelo neurologista
 () Tratamento farmacológico regular com levodopa e ou medicações antiparkinsonianas

ESCALA DE ESTADIAMENTO DE HOEHN & YAHR MODIFICADA

() 0 () 1 () 1,5 () 2 () 2,5 () 3 () 4 () 5

I) MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT - MoCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
Escolaridade: _____
Sexo: _____

Data de nascimento: ____/____/____
Data de avaliação: ____/____/____
Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos																		
				[] [] [] Contorno Números Ponteiros		5																		
NOMEAÇÃO																								
						3																		
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rosto</th> <th>Veludo</th> <th>Igreja</th> <th>Margarida</th> <th>Vermelho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa						2ª tentativa						Sem Pontuação
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																			
1ª tentativa																								
2ª tentativa																								
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2		2																		
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				1																		
Subtração de 7 começando pelo 100		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto		3																		
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []		2																		
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)						1																		
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua				2																		
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rosto</th> <th>Veludo</th> <th>Igreja</th> <th>Margarida</th> <th>Vermelho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </tbody> </table>			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho		[]	[]	[]	[]	[]	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS						
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																			
	[]	[]	[]	[]	[]																			
OPCIONAL		Pista de categoria Pista de múltipla escolha																						
ORIENTAÇÃO		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade				6																		

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org
Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman

(UNIFESP-SP 2007)

TOTAL
Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade 30

Eu, _____ declaro que todas as informações prestadas acima são verdadeiras, que não omiti nem faltei com a verdade em nenhum dado relevante e responsabilizo-me inteiramente por qualquer consequência que advinha de informações inexatas.

Recife, ____/____/____

Voluntário(a)

Testemunha

APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO

QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO

DATA: ____ / ____ / ____

AVALIADOR: _____

GRUPO: _____

Nº: _____

Nome: _____

PA: _____ FC: _____

Uso de medicação para a doença de Parkinson: (horário da medicação)

Uso de medicação coadjuvante: (horário da medicação)

PREFERÊNCIA MANUAL: () D () E QUEIXA DE LADO MAIS ACOMETIDO: () D () E

QUEIXA DE INÍCIO DOS SINTOMAS: () D () E

Por favor, indique sua preferência no uso das mãos nas seguintes atividades pela colocação do sinal + na coluna apropriada. Onde a preferência é tão forte que você nunca usaria a outra mão a menos que fosse forçado a usá-la, coloque ++. Se em algum caso a mão utilizada é realmente indiferente coloque + em ambas as colunas. Algumas das atividades requerem ambas as mãos. Nestes casos a parte da tarefa, ou objeto, para qual preferência manual é desejada é indicada entre parênteses.

Por favor, tente responder a todas as questões, e somente deixe em branco se não tiver qualquer experiência com o objeto ou tarefa.

TAREFA	ESQUERDA	DIREITA
Escrever		
Desenhar		
Arremessar		
Uso de tesouras		
Escovar os dentes		
Uso de faca (sem garfo)		
Uso de colher		
Uso de vassoura (mão superior)		
Ascender um fósforo (mão do fósforo)		
Abrir uma caixa (mão da tampa)		

ESCALA DE ESTADIAMENTO DE HOEHN & YAHR MODIFICADA

() 0 () 1 () 1,5 () 2 () 2,5 () 3 () 4 () 5

DECLARAÇÃO

Eu, _____ declaro que todas as informações prestadas acima são verdadeiras, que não omiti nem faltei com a verdade em nenhum dado relevante e responsabilizo-me inteiramente por qualquer consequência que advenha de informações inexatas.

Recife, ____/____/____.

Voluntário(a)

Testemunha

APÊNDICE E – FICHA DE AVALIAÇÃO

FICHA DE AVALIAÇÃO

DATA: ____ / ____ / ____ AVALIADOR: _____ PAC. Nº: _____

Nome: _____

PA: _____ FC: _____ HORÁRIO DA INGESTA MEDICAMENTO: _____

HORÁRIO DA AV. OFF: _____ HORÁRIO DA AV. ON: _____

Uso de medicação para a doença de Parkinson: (horário da medicação) _____

Uso de medicação coadjuvante: (horário da medicação) _____

HEMISFÉRIO MAIS ACOMETIDO: () D () E HORA DA AVALIAÇÃO ON: _____

	PRIMEIRO INTERÓSSEO DORSAL	
	HEMISFÉRIO MAIS ACOMETIDO	HEMISFÉRIO MENOS ACOMETIDO
LMR		

UPDRS: SESSÃO II - ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA

5) fala

- 0) normal
- 1) comprometimento superficial. Nenhuma dificuldade em ser entendido
- 2) comprometimento moderado. Solicitado a repetir frases, às vezes.
- 3) comprometimento grave. Solicitado frequentemente a repetir frases.
- 4) Retraído. Perda completa de motivação

6) salivação

- 0) normal
- 1) excesso mínimo de saliva, mas perceptível. Pode babar à noite
- 2) excesso moderado de saliva, mas perceptível. Pode apresentar alguma baba
- 3) excesso acentuado de saliva, mas perceptível. Baba frequentemente
- 4) Baba continuamente. Precisa de lenço constantemente

7) deglutição

- 0) normal
- 1) engasgos raros
- 2) engasgos ocasionais

- 3) deglute apenas alimentos moles
- 4) necessita de sonda nasogástrica ou gastrostomia

8) escrita

- 0) normal
- 1) um pouco lentificada ou pequena
- 2) menos e mais lenta, mas as palavras são legíveis
- 3) gravemente comprometida. Nem todas as palavras são legíveis
- 4) a maioria das palavras não é legível

9) cortando alimentos

- 0) normal
- 1) lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda
- 2) capaz de cortar todos os alimentos, embora desajeitado e lento. Pode precisar de ajuda
- 3) alimento cortado por outros, ainda pode alimentar-se, embora lentamente
- 4) precisa ser alimentado por outros.

10) vestir

- 0) normal
- 1) lento, mas não precisa de ajuda
- 2) necessita de ajuda para abotoar-se e colocar os braços em mangas de camisa
- 3) necessita de bastante ajuda, mas consegue fazer algumas coisas sozinho
- 4) não consegue vestir-se (nenhuma peça) sem ajuda

11) higiene

- 0) normal
- 1) lento, mas não precisa de ajuda
- 2) precisa de ajuda no chuveiro ou banheira; ou muito lento nos cuidados de higiene
- 3) necessita de assistência para se lavar, escovar os dentes, pentear-se, ir ao banheiro
- 4) sonda vesical ou outra ajuda mecânica

12) girar no leito e colocar roupas de cama

- 0) normal
- 1) lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda
- 2) pode girar sozinho na cama ou colocar os lençóis, mas com grande dificuldade
- 3) pode iniciar, mas não consegue rolar na cama ou colocar lençóis
- 4) não consegue fazer nada

13) quedas (não relacionadas ao freezing)

- 0) nenhuma
- 1) quedas raras
- 2) cai ocasionalmente, menos de uma vez por dia
- 3) cai, em média, uma vez por dia
- 4) cai mais de uma vez por dia

14) freezing quando anda

- 0) nenhum
- 1) raro freezing quando anda, pode ter hesitação no início da marcha
- 2) freezing ocasional, enquanto anda
- 3) freezing frequente, pode cair devido ao freezing
- 4) quedas frequentes devido ao freezing

15) marcha

- 0) normal
- 1) pequena, pode não balançar os braços ou tende a arrastar as pernas
- 2) dificuldade moderada, mas necessita de pouca ajuda ou nenhuma
- 3) dificuldade grave de marcha, necessita de assistência
- 4) não consegue andar, mesmo com ajuda

16) tremor

- 0) ausente
- 1) presente, mas infrequente
- 2) moderado, mas incomoda o paciente
- 3) grave, interfere com muitas atividades
- 4) marcante. Interfere na maioria das atividades

17) queixas sensitivas relacionadas ao parkinsonismo

- 0) nenhuma
- 1) dormência e formigamento ocasional, alguma dor
- 2) dormência, formigamento ocasional e dor frequente, mas suportável
- 3) sensações dolorosas frequentes
- 4) dor insuportável

TOTAL: () HCD () HCE () LADO MAIS ACOM

III - UPDRS – OFF

18) Fala

- 0) normal
- 1) perda discreta da expressão, do volume ou dicção.
- 2) Comprometimento moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível
- 3) Comprometimento grave, difícil de ser entendido
- 4) Incompreensível

19) expressão facial

- 0) normal
- 1) hipomímia mínima
- 2) diminuição pequena, mas anormal da expressão facial
- 3) hipomímia moderada, lábios caídos/ afastados por algum tempo
- 4) fácies em máscara ou fixa, com perda grave ou total da expressão facial. Lábios afastados ¼ de polegada ou mais

20) tremor de repouso () MSD () MSE
() MID () MIE () FACE

- 0) ausente
- 1) presente, mas infrequente ou leve
- 2) persistente, mas de pouca amplitude. Ou moderado em amplitude, mas presente de maneira intermitente
- 3) moderado em amplitude, mas presente a maior parte do tempo
- 4) grave com grande amplitude e presente a maior parte do tempo

21) tremor postural ou de ação das mãos

() MSD () MSE

- 0) ausente
- 1) leve, presente com a ação
- 2) moderado em amplitude, presente com a ação
- 3) moderado em amplitude tanto na ação como mantendo uma postura
- 4) grande amplitude, interferindo com a alimentação

22) rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado). (Ignorar roda dentada)

() MSD () MSE () MID () MIE () CABEÇA

- 0) ausente
- 1) pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros
- 2) leve e moderado

- 3) marcante, mas pode realizar movimento completo da articulação
- 4) grave e o movimento da articulação se consegue com grande dificuldade

23) bater com dedos continuamente - finger taps (paciente bate com o polegar no dedo indicador em sequências rápidas com maior amplitude possível, uma mão de cada vez) () MSD () MSE

- 0) normal
- 1) leve lentidão e/ou redução de amplitude
- 2) comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento
- 3) comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando
- 4) realiza o teste com grande dificuldade quase não conseguindo

24) movimentos das mãos (paciente abre e fecha as mãos em rápidos movimentos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez) () MSD () MSE

- 0) normal
- 1) leve lentidão e/ou redução de amplitude
- 2) comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento
- 3) comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando
- 4) realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

25) movimentos rápidos alternados das mãos (movimentos de pronação e supinação das mãos, verticalmente ou horizontalmente, com maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente)

() MSD () MSE

- 0) normal
- 1) leve lentidão e/ou redução de amplitude
- 2) comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento
- 3) comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando
- 4) realiza o teste com grande dificuldade quase não conseguindo

26) agilidade da perna (paciente bate com o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna; a amplitude do movimento deve ser cerca de 3 polegadas) () MID () MIE

- 0) normal
- 1) leve lentidão e/ou redução de amplitude
- 2) comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento
- 3) comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando
- 4) realiza o teste com grande dificuldade quase não conseguindo

27) levantar de uma cadeira (paciente tenta levantar-se da cadeira de espaldar reto, de madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito)

- 0) normal
- 1) lento; ou pode precisar de mais de uma tentativa
- 2) levanta-se apoiando os braços da cadeira
- 3) tende a cair para trás e pode tentar mais de uma vez, mas consegue se levantar
- 4) incapaz de levantar-se sem ajuda

28) postura

- 0) normal em posição ereta
- 1) não bem ereto, levemente curvado para frente (stooped); pode ser normal para pessoas mais velhas
- 2) moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados
- 3) acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados
- 4) bem fletido com anormalidade acentuada na postura

29) marcha

- 0) normal
- 1) anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão
- 2) anda com dificuldade, mas precisa de pouco ou nenhuma ajuda; pode apresentar alguma festinação, passos curtos ou propulsão
- 3) comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.
- 4) não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

30) estabilidade postural (resposta a deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés um pouco separados; o paciente deve ser informado a respeito do teste)

0) normal

1) retropulsão, mas se recupera sem ajuda

2) ausência de resposta postural; cairia se não fosse ajudado pelo examinador

3) muito instável; a perder o equilíbrio espontaneamente

4) incapaz de ficar ereto sem ajuda

31) bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação hesitação, diminuição do balançar dos braços, pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral)

() MSD () MSE

0) nenhum

1) lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução de amplitude

2) movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimentos e um certo grau de lentidão

3) lentidão moderada. Pobreza de movimentos ou com pequena amplitude

4) lentidão acentuada. Pobreza de movimentos ou com pequena amplitude

TOTAL: () HCD () HCE () LADO MAIS ACOMETIDO

III - UPDRS – ON

18) Fala

0) normal

1) perda discreta da expressão, do volume ou dicção.

2) Comprometimento moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível

3) Comprometimento grave, difícil de ser entendido

4) Incompreensível

19) expressão facial

0) normal

1) hipomímia mínima

2) diminuição pequena, mas anormal da expressão facial

3) hipomímia moderada, lábios caídos/ afastados por algum tempo

4) fácies em máscara ou fixa, com perda grave ou total da expressão facial. Lábios afastados ¼ de polegada ou mais

20) tremor de repouso () MSD () MSE () MID () MIE () FACE

0) ausente

1) presente, mas infrequente ou leve

2) persistente, mas de pouca amplitude. Ou moderado em amplitude, mas presente de maneira intermitente

3) moderado em amplitude, mas presente a maior parte do tempo

4) grave com grande amplitude e presente a maior parte do tempo

21) tremor postural ou de ação das mãos

() MSD () MSE

0) ausente

1) leve, presente com a ação

2) moderado em amplitude, presente com a ação

3) moderado em amplitude tanto na ação como mantendo uma postura

4) grande amplitude, interferindo com a alimentação

22) rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado). (Ignorar roda dentada) () MSD () MSE () MID () MIE () CABEÇA

0) ausente

1) pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho ou outros

2) leve e moderado

3) marcante, mas pode realizar movimento completo da articulação

4) grave e o movimento da articulação se consegue com grande dificuldade

23) bater com dedos continuamente- finger taps (paciente bate com o polegar no dedo indicador em sequências rápidas com maior amplitude possível, uma mão de cada vez) () MSD () MSE

- 0) normal
- 1) leve lentidão e/ou redução de amplitude
- 2) comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento
- 3) comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando
- 4) realiza o teste com grande dificuldade quase não conseguindo

24) movimentos das mãos (paciente abre e fecha as mãos em rápidos movimentos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez) () MSD () MSE

- 0) normal
- 1) leve lentidão e/ou redução de amplitude
- 2) comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento
- 3) comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando
- 4) realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

25) movimentos rápidos alternados das mãos (movimentos de pronação e supinação das mãos, verticalmente ou horizontalmente, com maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente)

() MSD () MSE

- 0) normal
- 1) leve lentidão e/ou redução de amplitude
- 2) comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento
- 3) comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando
- 4) realiza o teste com grande dificuldade quase não conseguindo

26) agilidade da perna (paciente bate com o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna; a amplitude do movimento deve ser cerca de 3 polegadas) () MID () MIE

- 0) normal
- 1) leve lentidão e/ou redução de amplitude
- 2) comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento
- 3) comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando
- 4) realiza o teste com grande dificuldade quase não conseguindo

27) levantar de uma cadeira (paciente tenta levantar-se da cadeira de espaldar reto, de madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito)

- 0) normal
- 1) lento; ou pode precisar de mais de uma tentativa
- 2) levanta-se apoiando os braços da cadeira
- 3) tende a cair para trás e pode tentar mais de uma vez, mas consegue se levantar
- 4) incapaz de levantar-se sem ajuda

28) postura

- 0) normal em posição ereta
- 1) não bem ereto, levemente curvado para frente (stooped); pode ser normal para pessoas mais velhas
- 2) moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados
- 3) acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados
- 4) bem fletido com anormalidade acentuada na postura

29) marcha

- 0) normal
- 1) anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão
- 2) anda com dificuldade, mas precisa de pouco ou nenhuma ajuda; pode apresentar alguma festinação, passos curtos ou propulsão
- 3) comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.
- 4) não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

30) estabilidade postural (resposta a deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés um pouco separados; o paciente deve ser informado a respeito do teste)

- 0) normal
- 1) retropulsão, mas se recupera sem ajuda
- 2) ausência de resposta postural; cairia se não fosse ajudado pelo examinador
- 3) muito instável; a perder o equilíbrio espontaneamente

4) incapaz de ficar ereto sem ajuda

31) bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação hesitação, diminuição do balançar dos braços, pequena amplitude e pobreza de movimentos em geral)

() MSD () MSE

0) nenhum

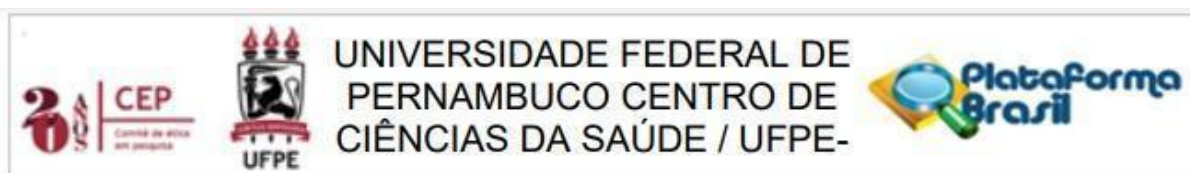
1) lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução de amplitude

2) movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimentos e um certo grau de lentidão

3) lentidão moderada. Pobreza de movimentos ou com pequena amplitude

4) lentidão acentuada. Pobreza de movimentos ou com pequena amplitude

TOTAL: () HCD () HCE () LADO MAIS ACOMETIDO

ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA CCS/UFPE**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Neuromodulação guiada por análise de biomarcadores corticais em pacientes com doença de Parkinson

Pesquisador: Livia Shirahige

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79597417.6.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.419.037

ANEXO B - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: ARTIGO ORIGINAL

Restorative Neurology and Neuroscience xx (2021) x–xx
DOI 10.3233/RNN-211167
IOS Press

1

Repetitive transcranial magnetic stimulation on the modulation of cortical and spinal cord excitability in individuals with spinal cord injury

Thyciane Mendonça^a, Rodrigo Brito^{a,b}, Plínio Luna^a, Mayara Campêlo^a, Livia Shirahige^{a,b}, Luís Fontes^a, Rebeca Dias^a, Daniele Piscitelli^{c,d,*} and Kátia Monte-Silva^{a,b}

^a*Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife – PE – Brazil*

^b*NAPeN Network (Núcleo de Assistência e Pesquisa em Neuromodulação), Brazil*

^c*School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milano, Italy*

^d*School of Physical and Occupational Therapy, McGill University, Montreal, Canada*

ANEXO C - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO



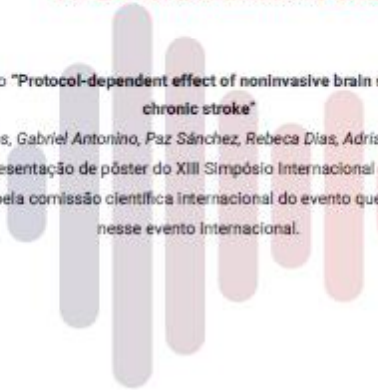
INSTITUTO DE
MEDICINA FÍSICA E
REABILITAÇÃO
HCFMUSP

XIII SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO

19-24 DE NOVEMBRO DE 2021



Instituto
IS
SCALA



Certificamos que o trabalho científico intitulado **"Protocol-dependent effect of noninvasive brain stimulation on upper limb function in people with chronic stroke"**

Dos autores *Raylene Pires, Gabriel Antonino, Paz Sánchez, Rebeca Dias, Adriana Baltar, Kátia Monte-Silva*

Foi apresentado na sessão científica de apresentação de pôster do XIII Simpósio Internacional em Neuromodulação no período de 19 a 24 de Novembro de 2021. O trabalho foi avaliado pela comissão científica internacional do evento que recomendou e aprovou a apresentação oficial nesse evento Internacional.

International Neuromodulation Symposium

Inspiring the next generation of scientists



Diretor do Curso:
Felipe Fregni, MD, PhD, MPH
 São Paulo Excellence Chair (SPEC) – USP/FAPESP
 Diretor do Spaulding Neuromodulation Center,
 Spaulding Rehabilitation Hospital/MGH/Harvard Medical School - Boston
 Fundador e Conselheiro Educacional, Instituto Scala

ANEXO D - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
NÚCLEO DE ESTUDOS EM NEUROCIÊNCIAS
II CURSO DE EXTENSÃO EM NEUROPATOLOGIAS

CERTIFICADO



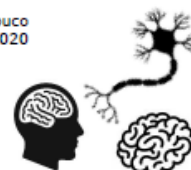
Certificamos para os devidos fins que **Vinicius Alves da Silva Cipriano** apresentou o trabalho intitulado "EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA E CINESIOTERAPIA NO CONTROLE DA ESPASTICIDADE DO MEMBRO SUPERIOR DE PACIENTES PÓS-AVE" da autoria de Vinicius Alves da Silva Cipriano; Alexia de Deus Perruci; Rebeca Gomes Dias da Costa; Rodrigo de Mattos Brito; Kátia Monte-Silva durante o **II CURSO DE EXTENSÃO EM NEUROPATOLOGIAS** nos dias 25, 26 e 27 de Novembro, sendo promovido pelo Núcleo de Estudos em Neurociências vinculado ao Departamento de Biofísica e Radiobiologia da Universidade Federal de Pernambuco, totalizando uma carga horária de uma (01) hora e sendo premiado com a **MENÇÃO HONROSA**.

Recife, Pernambuco
27 de Novembro/2020



COORDENADORA DO NÚCLEO DE ESTUDOS EM NEUROCIÊNCIAS
PROF. DR. ANA MARIA M. S. LOPES

DIRETOR DO DEPT. DE BIOFÍSICA E RADIOBIOLOGIA
PROF. DR. ANSELMO VIANA NETO



ANEXO E - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO



CERTIFICADO

Certificamos que trabalho intitulado "ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA E CINESIOTERAPIA NA FUNÇÃO MOTORA DE PACIENTES PÓS ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO" dos autores Alexia de Deus Perruci, Rebeca Gomes Dias da Costa, Marília Austregésilo Saraiva da Silva, Rodrigo de Mattos Brito, Camilla Boudoux, Lívia Shirahige Gomes do Nascimento, Adriana Baltar do Rêgo Maciel, Alberto Galvão de Moura Filho, Kátia Monte Silva foi apresentado no II Simpósio da Pós Graduação em Fisioterapia da UFPE e do I Meeting Internacional da Pós de Fisioterapia, realizado nos dias 01 e 02 de dezembro de 2020 pelo Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco - Brasil, por meio da plataforma Google Meet.

Recife, 02 de dezembro de 2020.



Daniella Cunha Brandão
Coordenadora do PPG Fisioterapia



Jader Barbosa Fonseca
Presidente do Simpósio do PPG em Fisioterapia

**ANEXO F - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO**

CERTIFICADO		
Certificamos que o trabalho intitulado "ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA NO PÓS-AVE DE COMPROMETIMENTO SEVERO, EXCITAR OU INIBIR?" dos autores Hamably Lima, Thaynã Moura de Santana, Brenda Jucene, Aurine Emmanuely de Araújo, Amanda Bezerra da Silva, Rodrigo Brito, Rebeca Dias, Marina de Freitas Berenguer, Adriana Baltar, Kátia Monte-Silva, foi apresentado no I SIMPÓSIO DO PPG DE FISIOTERAPIA: Novas Perspectivas após uma Década de Ciência e Inovação, realizado nos dias 03 e 04 de dezembro de 2019 no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, Recife – Pernambuco, Brasil.		
		Recife, 17 de março de 2020. Profa. Daniella Cunha Brandão Coordenadora do PPG Fisioterapia UFPE

**ANEXO G - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA:
APRESENTAÇÃO DE TRABALHO**

CERTIFICADO	 I SIMPÓSIO DO PPG DE FISIOTERAPIA  NOVAS PERSPECTIVAS APÓS UMA DÉCADA DE CIÊNCIA E INOVAÇÃO	
Certificamos que o trabalho intitulado “CORRELAÇÃO ENTRE O DESEQUILÍBRIO INTER-HEMISFÉRICO E OS SINAIS CLÍNICOS NA DOENÇA DE PARKINSON” dos autores Brenda Jucene Leimig Valença, Livia Shirahige, Thaynã Moura, Amanda Bezerra, João Victor Fabricio, Alêxia Perruci, Aurine Emmanuelle, Sérgio Rocha, Rebeca Dias, Kátia Monte-Silva, foi apresentado no I SIMPÓSIO DO PPG DE FISIOTERAPIA: Novas Perspectivas após uma Década de Ciência e Inovação, realizado nos dias 03 e 04 de dezembro de 2019 no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, Recife – Pernambuco, Brasil.		
	 Pós Fisio Pós-graduação em Fisioterapia - UFPE Postgraduate program in Physiotherapy	Recife, 17 de março de 2020.
		Profa. Daniella Cunha Brandão Coordenadora do PPG Fisioterapia UFPE

ANEXO H - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO

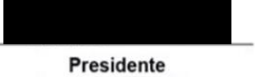
Verifique o código de autenticidade 4870739.254041.838130.5.0363972846410901968 em <https://www.even3.com.br/documentos>



CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho intitulado **CORRELAÇÃO ENTRE EXCITABILIDADE CORTICAL E RIGIDEZ EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE PARKINSON**, dos autores **Alexia de Deus Perruci, Rebeca Gomes Dias da Costa, Livia Shirahige Gomes Do Nascimento, Sérgio Rocha, MARÍLIA AUSTREGÉSILO SARAIVA DA SILVA, Amanda Bezerra Da Silva, Thaynã Moura de Santana e Katia Monte-Silva** foi apresentado no **III Simpósio de Neuromodulação Não-Invasiva**, na modalidade **Resumo expandido** e área temática **Uso da neuromodulação para avaliação**.


Presidente
III Simpósio de Neuromodulação Não-Invasiva


Presidente
Comissão Científica



ANEXO I - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: ORGANIZAÇÃO DE EVENTO CIENTÍFICO



CERTIFICADO

Certificamos que **Rebeca Gomes Dias da Costa** participou na condição de **Comissão Organizadora** do **II Simpósio da Pós Graduação em Fisioterapia da UFPE** e do **I Meeting Internacional da Pós de Fisioterapia**, realizado nos dias 01 e 02 de dezembro de 2020 pelo Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco - Brasil, por meio da plataforma Google Meet.

Recife, 02 de dezembro de 2020.



Daniella Cunha Brandão
Coordenadora do PPG Fisioterapia



Jader Barbosa Fonseca
Presidente do Simpósio do PPG em Fisioterapia

ANEXO J - ATIVIDADES TÉCNICAS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA: COMISSÃO CIENTÍFICA



CERTIFICADO

Certificamos que **Rebeca Gomes Dias da Costa** participou na condição de **Comissão Científica** do **II Simpósio da Pós Graduação em Fisioterapia da UFPE** e do **I Meeting Internacional da Pós de Fisioterapia**, realizado nos dias 01 e 02 de dezembro de 2020 pelo Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco - Brasil, por meio da plataforma Google Meet.

Recife, 02 de dezembro de 2020.



Daniella Cunha Brandão
Coordenadora do PPG Fisioterapia



Jader Barbosa Fonseca
Presidente do Simpósio do PPG em Fisioterapia