



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO  
COMPORTAMENTO

LÍVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO

**NEUROMODULAÇÃO GUIADA POR ANÁLISE DE BIOMARCADORES  
CORTICAIS EM PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON**

Recife

2021

LIVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO

**NEUROMODULAÇÃO GUIADA POR ANÁLISE DE BIOMARCADORES  
CORTICAIS EM PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutora em Neurociências.

Área de concentração: Neurociências

Orientadora: Profa. Dra. Kátia Karina do Monte Silva Machado

Recife  
2021

Catálogo na fonte:  
Bibliotecária Marcela Porfírio da Costa, CRB4/1878

N244n Nascimento, Lívia Shirahige Gomes do  
Neuromodulação guiada por análise de biomarcadores corticais  
em pessoas com doença de Parkinson / Lívia Shirahige Gomes do  
Nascimento. – 2021.  
313 f. : il.

Orientadora: Kátia Karina do Monte Silva Machado.  
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro  
de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em  
Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2021.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Estimulação magnética transcraniana. 2. Doença de Parkinson.  
3. Eletroencefalografia. 4. Fisioterapia. I. Machado, Kátia Karina do  
Monte Silva. (Orientadora). II. Título.

617.6 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022 - 014)

**LÍVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO**

**NEUROMODULAÇÃO GUIADA POR ANÁLISE DE BIOMARCADORES  
CORTICAIS EM PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutora em Neurociências.

Aprovada em: 20 / 12 / 2021

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Profa. Dra. Adriana Carla Costa Ribeiro Clementino  
Universidade Federal da Paraíba

---

Prof. Dr. André Ricardo Oliveira Da Fonseca  
Universidade Federal do ABC

---

Prof. Dr. Clynton Lourenço Correa  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Profa. Dra. Érika De Carvalho Rodrigues  
Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino

---

Profa. Dra. Kátia Karina Do Monte-Silva Machado  
Universidade Federal de Pernambuco

*Aos meus pais (Conceição e Jaciel), meus referenciais de vida, que tanto se esforçaram e se sacrificaram para me proporcionarem uma criação e educação digna e de qualidade, dedico esta tese.*

## AGRADECIMENTOS

Reconheço que o pouco que sei sobre a vida e sobre a ciência (tão limitada e aprendiz que ainda sou) nada seria se não fossem cada um dos que tentarei listar nestes agradecimentos. Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, todo-poderoso, sempre bom e fiel à Sua palavra. Pela salvação, pelo perdão, por todos os Seus atributos, ensinamentos, livramentos (percebidos ou não), pelas demonstrações de amor, e todas as circunstâncias, muito obrigada! Por todos os dias que o Senhor me deu e por todas as pessoas que o Senhor me permitiu conhecer. “Bendiga o Senhor a minha alma! Não esqueça nenhuma de suas bênçãos!” 1 Tessalonicenses 5:18.

Agradeço imensamente aos meus pais, Conceição Keiko Shirahige e Jaciel Gomes do Nascimento. Quanta generosidade há em ser mãe e pai. Agradeço por cada sacrifício, conselho, exortação, abraço, noite mal dormida, choro e alegria que passamos juntos. Por me ensinarem os meus valores mais preciosos e a importância da educação. Esta conquista é tanto de vocês quanto minha. Espero que vocês possam sentir o meu amor, mesmo que não consiga expressá-lo tão bem em palavras.

Aos meus irmãos (Gabriela e Emanuel), donos dos melhores abraços do mundo e das melhores conversas “de irmãos”. É incrível ver o quanto vocês têm crescido e amadurecido, mesmo em poucos anos contados. Sou muito grata pelas suas vidas e pelo seu amor. A Eneida Gueiros, por ser uma pessoa tão generosa e compreensiva. Que acolhe, aproveita, abraça e ama a vida, e nos ensina a fazer o mesmo. Obrigada por ter somado em nossas vidas.

Às minhas avós, Alice Senhorinha, Elizabete Queiroz, Fumi Shirahige (*in memoriam*), pelo apoio e auxílio em minha criação. Estendo meus agradecimentos também a todos os tios, tias (em especial, à minha madrinha Jucileide Gomes), primos e primas das famílias Shirahige, Gomes do Nascimento e Queiroz de Almeida, por todo o carinho e por entenderem os momentos de ausência.

Agradeço a todos os professores que passaram pela minha trajetória de aprendiz. Aos mestres da infância (em especial, à Divani Maria – *in memoriam*), da adolescência (principalmente à professora Selma Barros) e da vida adulta (especialmente a todos os professores da graduação, mestrado e doutorado). Obrigada pela oportunidade de aprender com cada um de vocês e por tanta generosidade ao ensinar.

À professora Kátia Monte-Silva (mais conhecida por KK), gostaria de agradecer imensamente por sua bondade, amabilidade, empatia e compreensão. Eu tenho muito orgulho de poder tê-la como minha orientadora e como amiga. Quão raras são as pessoas que conseguem extrair o que há de melhor em alguém. E você, com certeza é uma destas. Posso dizer, sem titubear, que a minha vida mudou para muito melhor desde que a conheci e tenho certeza de que muitas outras pessoas também podem afirmar isso. Obrigada por todas as oportunidades (pessoais e profissionais) que você me deu e tem me dado até hoje.

Gostaria de prestar uma homenagem especial à professora Maria das Graças Araújo, por ter me acolhido quando eu mesma tinha me negado uma oportunidade. Obrigada por atender aquele telefonema, numa sexta-feira à tarde e ter me dado uma segunda chance (que perdura até hoje). Foi no LACIRTEM que eu iniciei minha trajetória na pesquisa e iniciei meus primeiros devaneios sobre a pós-graduação e sou grata por isto. Obrigada também por me escutar sempre que precisei (mesmo em sua rotina atarefada) e por todos os conselhos.

Aos membros da banca examinadora, Adriana Ribeiro, André Fonseca, Clynton Correia, Érika Rodrigues e Kátia Monte-Silva. Muito obrigada por terem aceitado o convite e pelas suas considerações tão pertinentes, que com certeza contribuirão para o aprimoramento e finalização da presente dissertação. À Adriana Ribeiro, obrigada pela generosidade em compartilhar seu conhecimento sobre a doença de Parkinson comigo e por todas as conversas das caronas semanais.

Aos professores Marcelo Cairrão, Wellington Pinheiro e André Fonseca, por todos os ensinamentos sobre eletroencefalografia. À Juliana Gomes, Caio Brito e Yasmin Oliveira por todo o auxílio no entendimento e parceria nas análises de aprendizado de máquina. Às professoras Camila Torriani-Pasin, Ana Akerman e Tatiana Belini, reforço meu respeito e admiração. O conceito Bobath mudou a minha forma de enxergar a fisioterapia e o mundo. Agradeço por todo o conhecimento compartilhado (científico e não científico).

A todos os voluntários da pesquisa que tão generosamente se dispuseram a participar desta pesquisa, minha gratidão e respeito. Seus gestos de entrega e apoio à ciência, devem ser lembrados e reconhecidos. Aos meus tão queridos pacientes (particulares e das clínicas) e suas famílias. O apoio e torcida de cada um de vocês tem sido essencial para a realização desta tese e diariamente em nossa troca durante

as sessões. Obrigada pela confiança, pelas orações e por todo o acolhimento. Tenho muita sorte de poder trabalhar com o que amo, servindo a pessoas tão queridas.

Aos colegas da NeuroMod (Adriana Baltar, André Machado, Daniele Rangel, Déborah Marques, Eduardo Guedes, Fernanda Nogueira, Maíra Souza, Marília Marinho, Raquel Goldstein, Rodrigo Brito e Valéria Salazar) e da Neuroeducar (Ana Paula, Érika Gomes, Grislayne Peres, Marina Berenguer, Matheus Pinho, Sérgio Rocha e Thaís Araújo), pela oportunidade de aprender, trabalhar e exercer a profissão que eu tanto amo com a companhia de vocês.

Aos queridos colegas do Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA), por todo o conhecimento compartilhado e companheirismo. Pertencer ao LANA é ser família e estar com vocês todos estes sete anos tem sido um privilégio leve e prazeroso. Que cada um sinta o quanto foi importante para a minha formação e o meu abraço carinhoso através destas palavras de gratidão.

Através do LANA, conheci algumas pessoas incríveis a quem gostaria de prestar homenagens neste ensejo. Adriana Baltar, é inegável que você é uma pessoa que veio ao mundo com um propósito especial. Obrigada por todo o apoio, generosidade, por todos os cafés (presenciais e on-line) e por ser quem você é: admirável, altruísta, amável, inteligente, sincera, sábia e divertida. Agradeço a Deus por sua amizade. Rodrigo Brito e Gabriel Antonino, agradeço pela amizade, pelo carinho e pelas conversas aleatórias na copa.

Às meninas maravilhosas do projeto DP (Rebeca Dias, Amanda Bezerra, Brenda Jucene e Alexia Perrucci), vocês são um presente de Deus na minha vida. Tê-las como parceiras de projeto foi uma honra para mim. Este projeto jamais seria realizado se não fosse o empenho de vocês nas coletas, análises, discussões científicas e nas nossas famosas cantorias de final de expediente (juntamente com Aurine Emannelle e Thayna Moura).

Aos alunos de iniciação científica, mestrandos, doutorandos e colaboradores do LANA (atuais e egressos), expressei meu respeito e admiração pelas reuniões e discussões científicas edificantes. À Maíra Souza e à Déborah Marques, mulheres fortes, de extrema competência, inteligência e de uma empatia ímpar. Vocês são especiais na minha vida. Estendo as estimas também a Sérgio Rocha e Marina Berenguer, obrigada pelos “podcasts” e pelo altruísmo. Agradeço também à Lorena Melo. Sinto-me agraciada pela sua amizade tão carinhosa e presente (mesmo que por um oceano de distância). Obrigada por cada lágrima e cada riso compartilhado. A

Plínio Luna que, mesmo distante fisicamente, consegue “abraçar” através das palavras.

Aos funcionários do Departamento de Fisioterapia e da Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE, principalmente a Sheila Costa, Maria de Fátima, Maria do Carmo, Ronaldo, Adriano, Juliana, Romildo Gino, Edna Lúcia e Lindalva Ferreira, pela paciência e disponibilidade em ajudar a todos nós, discentes.

Aos colegas da Rede Napen, por tudo que tenho aprendido com vocês sobre neuromodulação e neurociência. Aos colegas da Pós-Neuro, principalmente às meninas do “CREFITO e agregados”, por terem deixado estes anos de doutorado tão alegres e leves, apesar dos “perrengues”. Aos colegas docentes da UNIBRA e da UFPE (em especial, a Livia Melo, Gabriel Mesquita, Filipe Pinheiro, Diego Cabral, Lucas Ithamar, Sarah Mendonça e Renata Pereira), pelo companheirismo e boas conversas. Desejo muito sucesso a todos vocês!

Aos membros da Igreja Batista Maranata em Igarassu, pelas orações, palavras de conforto e companheirismo na caminhada da fé. Agradeço principalmente ao meu Pastor Luiz Carlos e sua família (Késia Barbosa, Matheus Luiz e Gabriela Evenllyn), pelo apoio, aconselhamento e confiança nestes 11 anos.

À Andressa Neco e Ewerton Pereira, pela parceria da fé. Pela paciência, por tantas conversas edificantes, pelo suporte nos momentos mais difíceis e pelos aperseios também. Que vocês possam sentir a estima que tenho por vocês nestas palavras de gratidão. Agradeço também a Thaís Machado, Paulo Roberto, Dharion Soares, Pâmella Karolline, Thays Emanuely, Lucas Emanuel, Letícia Cordeiro, Soraya Cristine e Mayane Ferrer, pela amizade, orações e pelos momentos de descontração e liberação de serotonina com informações virais de alta relevância social.

À Edilene e Cal, por cuidarem tão bem da nossa casa e família. À Mannaly Mendonça, Eliane Marques e Indyamara Silva por me ensinarem que não precisamos viver na iminência do caos, que é necessário respeitar o corpo, a mente e o espírito. E a descobrir o “extra” no ordinário.

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pelo fomento mensal, nos períodos do doutorado e mestrado, respectivamente, agradeço solenemente.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho e para o meu amadurecimento pessoal e intelectual. Encerro esta seção de agradecimentos citando o Sêneca: “Quem acolhe um benefício com gratidão, paga a primeira prestação da sua dívida.” Espero poder retribuir, de alguma maneira, o quanto recebi de cada um.

*“Mera mudança não é crescimento. O crescimento é a síntese de mudança e continuidade, e onde não há continuidade não há crescimento”.* (Lewis, 1942)

## RESUMO

Pode-se observar fenótipos da doença de Parkinson (DP), com características clínicas distintas, podendo se destacar o tremor-dominante (TD) e o de instabilidade postural com dificuldade na marcha (PIGD). Entender o padrão eletrofisiológico de atividade cortical (AC) encontrado em cada fenótipo da DP pode ser fundamental para indicação de intervenções terapêuticas mais eficazes para esta população. Uma compreensão mais aprofundada da AC em pessoas com DP que pode estar diretamente ligada ao prognóstico e às características da doença pode ser relevante, por exemplo, para guiar os profissionais da saúde quanto ao uso terapêutico das estimulações cerebrais não invasivas (ECNIs) nesta população, técnicas seguras e de fácil aplicação, já estudadas para a população de DP. Dentre as ECNIs, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) possui grau de recomendação para a diminuição de sintomas da DP. Dessa forma, o estudo se propõe a avaliar a influência de características clínicas na AC em pessoas com DP e compará-los aos saudáveis, além de avaliar biomarcadores de prognóstico terapêutico para diferentes protocolos de rTMS associado a fisioterapia nos sintomas da DP. Para a elaboração da seguinte tese foram realizados três estudos: (i) uma revisão sistemática que teve como hipótese principal que a avaliação da AC por EEG pode ser uma maneira de detectar biomarcadores corticais sensório-motores em pessoas com DP; (ii) um estudo transversal cuja hipótese foi que pessoas com diferentes fenótipos da DP possuem padrões de AC distintos, quando comparados entre eles e com adultos sem DP e (iii) um ensaio clínico, cuja hipótese foi que os fenótipos da doença e as características eletrofisiológicas iniciais dos voluntários são biomarcadores preditores de resposta a diferentes protocolos de rTMS. A partir dos resultados encontrados na seguinte tese, foi observado que a desaceleração das ondas corticais avaliadas por EEG pode ser um fenômeno fisiológico mais comumente encontrado na DP. Foi indicado também que ambos os fenótipos da DP apresentam “lentificação cortical” (pessoas com fenótipo TD apresentam esta característica durante o repouso, enquanto aqueles com fenótipo PIGD apresentam “lentificação” mais marcante durante o movimento). Por fim, foi indicado que o fenótipo da DP parece não ser um biomarcador clínico para a resposta terapêutica à rTMS. No entanto, alterações nas atividades cerebrais basais associadas à DP podem ser capazes de prever possíveis respondedores a rTMS, de uma maneira frequência-dependente.

**Palavras-chave:** estimulação magnética transcraniana; doença de Parkinson; eletroencefalografia; fisioterapia.

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) phenotypes with distinct characteristics could be observed in clinical practice. We could cite the tremor-dominant (TD) and postural instability with gait difficulty (PIGD). Understanding the electrophysiological pattern of cortical activity (CA) in each phenotype of PD could be essential for indicating more effective therapeutic interventions for people with Parkinson's disease (PwP). A better understanding of CA in PwP could be relevant to guide health professionals to the therapeutic use of non-invasive brain stimulation (NIBS) in PD. NIBS are safe and feasible techniques, already studied for the treatment of PwP. Among the NIBS, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is the only one that has a degree of recommendation for reducing PD symptoms. Thus, the present thesis aims to assess the influence of clinical characteristics on CA in PwP and to compare them with individuals without diagnosis of PD, in addition to evaluating therapy-response biomarkers for different rTMS protocols associated with kinesiotherapy in PD symptoms. For the following thesis, three studies were performed: (i) a systematic review, in which the main hypothesis was that the assessment of CA by EEG can be an approach to detect sensorimotor biomarkers in PwP; (ii) a cross-sectional study in which the hypothesis was that individuals with different PD phenotypes have different CA patterns, when compared between them and with individuals without PD diagnosis, and (iii) a clinical trial, that hypothesize that phenotype and the baseline electrophysiological characteristics of PwP are biomarkers for therapeutic response to different rTMS protocols. Our results indicated that the "slowing down" of cortical waves assessed by electroencephalography (EEG) may be a physiological phenomenon most commonly found in PD. Moreover, both PD phenotypes present cortical "slowing down" (individuals with TD phenotype presented this characteristic at resting, while individuals with PIGD phenotype presented the "slowing down" during the movement). Finally, demonstrated that the phenotypes of disease were not a clinical biomarker for predicting rTMS responses, however some altered brain activities associated with PD seem to be frequency-dependent electrophysiological biomarkers to predict rTMS effect on motor symptoms in PwP..

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation; Parkinson's disease; electroencephalography; physical therapy.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Marcos da ciência em relação à neurotransmissão dopaminérgica e DP.	35
Quadro 1 – Estágios na evolução da afecção relacionada à DP	36
Figura 2 – Estimativa da população brasileira acima de 60 anos até 2060.	38
Quadro 2 – Critérios de diagnóstico para a DP idiopática de acordo com o Banco de Cérebros da Sociedade de doença de Parkinson do Reino Unido.	39
Figura 3 – Linha do tempo de evolução da doença de Parkinson.	40
Quadro 3 – Classificação das desordens do movimento.	41
Figura 4 – Possíveis mecanismos fisiopatológicos da discinesia induzida por levodopa.	43
Quadro 4 – Regiões encefálicas e neurotransmissores associados aos sintomas não motores da doença de Parkinson.	44
Figura 5 – Representação das catecolaminas.	47
Figura 6 – Processo de síntese da dopamina em humanos.	47
Figura 7 – Afecção neuronal dopaminérgica causada pelo acúmulo de $\alpha$ -sinucleína.	50
Figura 8 – Afecção das vias dopaminérgicas causada pelo acúmulo de $\alpha$ -sinucleína.	51
Quadro 5 – Algumas das principais medidas de desfecho utilizadas na prática clínica e na pesquisa para avaliar pessoas com DP.	52
Quadro 6 – Definição das medidas de eletroencefalografia quantitativa.	55

Figura 9 –	Representação gráfica da aplicação da transformada rápida de Fourier para análise de espectro de frequências de ondas.	57
Figura 10 –	Comparação de campos elétricos induzidos em um modelo de uma bobina circular e de uma em “forma de oito”.	64
Figura 11 –	Desenho esquemático da TMS aplicada sobre o córtex motor.	65
Quadro 7 –	Estudos prévios que avaliaram o limiar motor em pessoas com DP.	67
Figura 12 –	Modelo de cuidado para a pessoa com DP.	69
Quadro 8 –	Exemplos de intervenções terapêuticas recomendadas para a pessoa com DP.	71
Figura 13 –	Graus de recomendação da diretriz europeia de fisioterapia para a doença de Parkinson.	72
Quadro 9 –	Resultados das meta-análises que avaliaram os efeitos da rTMS comparada à estimulação fictícia, publicadas nos últimos seis anos.	75
Figura 14 –	Resposta de pessoas com DP após os protocolos de alta e baixa frequência da rTMS	79
Figura 15 –	Desenho da fase 1 do estudo.	89
Figura 16 –	Desenho da fase 2 do estudo.	98

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AADC	L-aminoácido aromático descarboxilase
ABC	Escala de confiança no equilíbrio (do inglês, <i>Activities-specific Balance Confidence</i> )
ADL	Atividade de vida diária (do inglês, <i>activities of daily living</i> )
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole
AMS	Área motora suplementar
aMT	Limiar motor ativo (do inglês, <i>active motor threshold</i> )
ANOVA	Análise de variância
AVD	Atividade de vida diária
AVE	Acidente vascular encefálico
B	Campo magnético
BBS	Escala de equilíbrio de Berg (do inglês, <i>Berg balance scale</i> )
BDI	Índice de depressão de Beck (do inglês, <i>Beck depression index</i> )
cAMP	Adenosina-3',5'-monofosfato cíclico
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CGI	Impressão clínica global (do inglês, <i>clinical global impression</i> )
CI	Intervalo de confiança (do inglês, <i>confidence interval</i> )
CIF	Classificação internacional de funcionalidade
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
cm	Centímetro

D1	Receptores dopaminérgicos excitatórios
D2	Receptores dopaminérgicos inibitórios
DA	Dopamina
DAG	Diacilglicerol
DAR	Razão delta-alfa (do inglês, <i>delta-alpha ratio</i> )
DAT	Transportador de dopamina
DBS	Estimulação cerebral profunda (do inglês, <i>deep brain stimulation</i> )
DGI	Índice de marcha dinâmico (do inglês, <i>dynamic gait index</i> )
DLPFC	Córtex pré-frontal dorsolateral (do inglês, <i>dorsolateral pre-frontal cortex</i> )
DOPA	Diidroxifenilalanina
DP	Doença de Parkinson
e	Campo elétrico
EEG	Eletroencefalografia
EQ-5D	Escala de qualidade de vida
ERP	Potencial relacionado ao evento (do inglês, <i>event related potential</i> )
FES	Escala de eficácia de queda (do inglês, <i>falls efficacy scale</i> )
FFT	Transformada rápida de Fourier (do inglês, <i>fast Fourier transform</i> )
FR	Teste de alcance funcional (do inglês, <i>functional reach</i> )
g	G de Hedges
GDS	Escala de depressão geriátrica (do inglês, <i>Geriatric depression scale</i> )
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
HDRS	Escala de depressão de Hamilton (do inglês, <i>Hamilton depression rating scale</i> )
H&Y	Classificação segundo a escala de estadiamento de Hoehn and Yahr

Hz	Hertz
i	Campo iônico
IADL	Atividade de vida diária instrumental (do inglês, <i>instrumental activities of daily living</i> )
ICA	Análise de componentes independentes (do inglês, <i>Independent Components Analysis</i> )
IDLE	Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo
IP3	Inositol trifosfato
k	Quilo (do inglês, <i>kilo</i> )
LED	Dosagem equivalente de levodopa (do inglês, <i>levodopa equivalente dosage</i> )
LID	Discinesia induzida por levodopa (do inglês, <i>levodopa induced dyskinesia</i> )
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LTD	Depressão de longo prazo (do inglês, <i>long-term depression</i> -)
LTP	Potenciação de longo prazo (do inglês, <i>long-term potentiation</i> -)
m	Metro
M1	Córtex motor primário
MARA	Algoritmo de rejeição de múltiplos artefatos (do inglês, <i>Multiple Artefact Rejection Algorithm</i> )
mCID	Mínima diferença clinicamente importante (do inglês, <i>minimal clinically important difference</i> )
MD	Diferença de média (do inglês, <i>mean difference</i> )
MEP	Potencial evocado motor (do inglês, <i>motor evoked potential</i> )
mm	Milímetro

MoCA	Avaliação cognitiva de Montreal (do inglês, <i>Montreal cognitive assessment</i> )
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina
MT	Limiar motor (do inglês, <i>motor threshold</i> )
mV	Milivolt
NA	Não se aplica
ND	Não descrito
NIBS	Estimulação cerebral não-invasiva (do inglês, <i>non-invasive brain stimulation</i> )
NMDA	D-aspartato N-metílico
p	Nível de significância estatístico
PAC	Phase-amplitude couplings
PAS	Escala de atividade em Parkinson (do inglês, <i>Parkinson's activity scale</i> )
PDC	Conectividade parcial direcionada (do inglês, <i>partial directed connectivity</i> )
PDQ-39	Questionário de qualidade de vida na DP de 39 pontos (do inglês, <i>Parkinson's disease questionnaire</i> )
PDQL	Questionário de qualidade de vida na DP (do inglês, <i>Parkinson's disease questionnaire</i> )
PDSS	Escala do sono da DP (do inglês, <i>Parkinson's disease sleep scale</i> )
PEM	Potencial evocado motor
PEST	Parâmetro de estimação por teste sequencial (do inglês, <i>Parameter Estimation by Sequential Testing</i> )
P&G	Item 15, 29 e 30 da UPDRS-III
PID	Primeiro interósseo dorsal

PIGD	Fenótipo instabilidade postural e dificuldade durante a marcha (do inglês, <i>postural instability and gait difficulty</i> )
PIP2	Fosfoinositol difosfato
PRI	Índice de potência espectral (do inglês, <i>power ratio index</i> )
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PSD	Análise de potência espectral (do inglês, <i>power spectrum analysis</i> )
PSI-PD	Índice específico do paciente para a DP (do inglês, <i>Patient specific index for Parkinson's disease</i> )
r	Coeficiente de correlação
RM	Ressonância magnética
rMT	Limiar motor de repouso (do inglês, <i>resting motor threshold</i> )
RS	Revisão sistemática
rTMS	Estimulação magnética transcraniana repetitiva (do inglês, <i>repetitive transcranial magnetic stimulation</i> )
s	segundo
SA	Escala de autoavaliação (do inglês, <i>self assessment scale</i> )
SED	Sonolência excessiva diurna
SMA	Área motora suplementar (do inglês, <i>supplementary motor area</i> )
SMC	Sequência motora complexa
SMD	Diferença de média padronizada (do inglês, <i>standard mean difference</i> )
SNc	Substância negra cerebral <i>pars compacta</i>
SNr	Substância negra cerebral <i>pars reticulata</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
T	Estudo transversal
TBR	Razão teta-beta (do inglês, <i>theta-beta ratio</i> )

TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCSR	Transtorno de comportamento do sono REM
TD	Fenótipo tremor-dominante
tDCS	Estimulação transcraniana por corrente contínua (do inglês, <i>transcranial direct current stimulation</i> )
TES	Estimulação elétrica transcraniana (do inglês, <i>transcranial electric stimulation</i> )
TH	Tirosina hidroxilase
TMS	Estimulação magnética transcraniana (do inglês, <i>transcranial magnetic stimulation</i> )
TMS-p	Estimulação magnética transcraniana de pulso único (do inglês, <i>single pulse transcranial magnetic stimulation</i> )
TSL5	Teste de sentar e levantar cinco vezes
TUG	Teste levante e vá (do inglês, <i>timed up and go test</i> )
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UPDRS	Escala unificada da doença de Parkinson (do inglês, <i>Unified Parkinson's disease rating scale</i> )
UPDRS-II	Seção de atividades de vida diária da escala unificada da doença de Parkinson (do inglês, <i>Unified Parkinson's disease rating scale</i> )
UPDRS-III	Seção motora da escala unificada da doença de Parkinson (do inglês, <i>Unified Parkinson's disease rating scale</i> )
V	Voltz
VS	Voluntários saudáveis
VMAT	Transportador de monoaminas vesicular (do inglês, <i>vesicular monoamine transporter</i> )

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>APRESENTAÇÃO</b>	<b>28</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>34</b>
3.1	DOENÇA DE PARKINSON	34
3.1.1	<b>Dados epidemiológicos e financeiros relacionados à DP</b>	<b>37</b>
3.1.2	<b>Critérios diagnósticos</b>	<b>38</b>
3.1.3	<b>Sinais e sintomas da DP</b>	<b>40</b>
3.1.3.1	Motores	40
3.1.3.2	Não-motores	43
3.1.4	<b>Fenótipos da DP</b>	<b>45</b>
3.2	NEUROTRANSMISSÃO DOPAMINÉRGICA E FISIOPATOLOGIA DA DP	46
3.2.1	<b>Estresse oxidativo e neurodegeneração</b>	<b>51</b>
3.2.2	<b>Áreas encefálicas afetadas pela DP</b>	<b>51</b>
3.3	AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PESSOAS COM DP	52
3.4	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ELÉTRICA CORTICAL DE PESSOAS COM DP	53
3.4.1	<b>Avaliada por eletroencefalografia (EEG)</b>	<b>54</b>
3.4.1.1	Aprendizado de máquina	60
3.4.1.2	Efeitos da NIBS na atividade eletroencefalográfica	61
3.4.2	<b>Avaliada por estimulação magnética transcraniana (TMS)</b>	<b>63</b>
3.4.2.1	Limiar motor (MT)	67
3.5	RECURSOS TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DA DP	69
3.5.1	<b>Recursos fisioterapêuticos para a pessoa com DP</b>	<b>70</b>
3.5.2	<b>Uso da neuromodulação como recurso terapêutico da pessoa com DP</b>	<b>73</b>

<b>3.5.3</b>	<b>Uso da rTMS para o tratamento dos sintomas da DP</b>	74
3.5.3.1	Efeitos da rTMS na função motora da DP	78
3.5.3.2	Efeitos da rTMS nas disfunções da marcha decorrentes da DP	80
<b>4</b>	<b>HIPÓTESES</b>	82
4.1	HIPÓTESE DO ESTUDO 1	82
4.2	HIPÓTESE DO ESTUDO 2	82
4.3	HIPÓTESE DO ESTUDO 3	82
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS</b>	83
5.1	OBJETIVO GERAL	83
<b>5.1.1</b>	<b>Objetivo geral do Estudo 1</b>	83
<b>5.1.2</b>	<b>Objetivo geral do Estudo 2</b>	83
<b>5.1.3</b>	<b>Objetivo geral do Estudo 3</b>	83
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	83
<b>5.2.1</b>	<b>Objetivos específicos do Estudo 1</b>	83
<b>5.2.2</b>	<b>Objetivos específicos do Estudo 2</b>	83
<b>5.2.3</b>	<b>Objetivos específicos do Estudo 3</b>	84
<b>6</b>	<b>METODOLOGIA</b>	85
6.1	METODOLOGIA DO ESTUDO 1	85
<b>6.1.1</b>	<b>Revisão da literatura e busca em bases de dados</b>	85
<b>6.1.2</b>	<b>Critérios de elegibilidade</b>	85
<b>6.1.3</b>	<b>Extração e análise de dados</b>	86
6.2	METODOLOGIA DO ESTUDO 2	86
<b>6.2.1</b>	<b>Desenho de estudo</b>	86
<b>6.2.2</b>	<b>Aspectos éticos</b>	87
<b>6.2.3</b>	<b>Medidas de desfecho</b>	87
<b>6.2.4</b>	<b>População / amostra</b>	88

<b>6.2.5</b>	<b>Critérios de elegibilidade</b>	<b>88</b>
<b>6.2.6</b>	<b>Procedimentos experimentais</b>	<b>88</b>
<b>6.2.7</b>	<b>Anamnese</b>	<b>89</b>
<b>6.2.8</b>	<b>Classificação fenotípica</b>	<b>91</b>
<b>6.2.9</b>	<b>Avaliação da atividade eletroencefalográfica</b>	<b>91</b>
<b>6.2.10</b>	<b>Análise de dados</b>	<b>93</b>
<b>6.2.11</b>	<b>Aprendizado de máquina</b>	<b>94</b>
<b>6.3</b>	<b>METODOLOGIA DO ESTUDO 3</b>	<b>95</b>
<b>6.3.1</b>	<b>Desenho de estudo</b>	<b>95</b>
<b>6.3.2</b>	<b>Aspectos éticos</b>	<b>95</b>
<b>6.3.3</b>	<b>Medidas de desfecho</b>	<b>95</b>
<b>6.3.4</b>	<b>Amostra</b>	<b>96</b>
<b>6.3.5</b>	<b>Critérios de elegibilidade e descontinuidade</b>	<b>96</b>
<b>6.3.6</b>	<b>Procedimentos experimentais</b>	<b>97</b>
<b>6.3.7</b>	<b>Avaliação clínica e classificação em fenótipos</b>	<b>97</b>
<b>6.3.8</b>	<b>Avaliação eletrofisiológica</b>	<b>98</b>
<b>6.3.9</b>	<b>Protocolo de tratamento</b>	<b>100</b>
<b>6.3.10</b>	<b>Análise dos dados</b>	<b>101</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>102</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>103</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>104</b>
	<b>APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL 2</b>	<b>143</b>
	<b>APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL 3</b>	<b>173</b>
	<b>APÊNDICE C – FICHA DE TRIAGEM CLÍNICA</b>	<b>215</b>
	<b>APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>217</b>

<b>APÊNDICE E – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 1 (QUESTIONÁRIOS)</b>	219
<b>APÊNDICE F – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 1 (ELETROFISIOLÓGICA)</b>	225
<b>APÊNDICE G – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 1 (EXAME FÍSICO)</b>	226
<b>APÊNDICE H – PROTOCOLO E USO E MANUSEIO DO EEG</b>	234
<b>APÊNDICE I – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 2 (INICIAL)</b>	238
<b>APÊNDICE J – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 2 (T5)</b>	244
<b>APÊNDICE K – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 2 (T10)</b>	247
<b>APÊNDICE L – FICHA DE EVOLUÇÃO DIÁRIA</b>	253
<b>APÊNDICE M – PROTOCOLO DE FISIOTERAPIA</b>	254
<b>APÊNDICE N – PERGUNTAS PARA O TREINO COGNITIVO</b>	258
<b>APÊNDICE O – MODELO DE CARTA DE ACOMPANHAMENTO DO VOLUNTÁRIO</b>	259
<b>APÊNDICE P – CARTILHA SOBRE A DOENÇA DE PARKINSON</b>	261
<b>APÊNDICE Q – CARTILHA SOBRE RISCO DE QUEDAS EM IDOSOS</b>	268
<b>ANEXO A – ARTIGO ORIGINAL DIRETAMENTE RELACIONADO À TESE</b>	270
<b>ANEXO B – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 1</b>	271
<b>ANEXO C – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 2</b>	272
<b>ANEXO D – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 3</b>	273
<b>ANEXO E – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 4</b>	274
<b>ANEXO F – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 5</b>	275
<b>ANEXO G – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 6</b>	276
<b>ANEXO H – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 7</b>	277

<b>ANEXO I – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 8</b>	278
<b>ANEXO J – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 9</b>	279
<b>ANEXO K – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 10</b>	280
<b>ANEXO L – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 11</b>	281
<b>ANEXO M – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 1</b>	282
<b>ANEXO N – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 2</b>	283
<b>ANEXO O – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 3</b>	284
<b>ANEXO P – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 4</b>	285
<b>ANEXO Q – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 5</b>	286
<b>ANEXO R – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 6</b>	287
<b>ANEXO S – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 7</b>	288
<b>ANEXO T – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 8</b>	289
<b>ANEXO U – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 1</b>	290
<b>ANEXO V – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 2</b>	291
<b>ANEXO W – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 3</b>	292
<b>ANEXO X – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 4</b>	293
<b>ANEXO Y – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 5</b>	294
<b>ANEXO Z – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 6</b>	295

<b>ANEXO AA – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 7</b>	296
<b>ANEXO AB – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 8</b>	297
<b>ANEXO AC – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 9</b>	298
<b>ANEXO AD – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 10</b>	299
<b>ANEXO AE – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 11</b>	300
<b>ANEXO AF – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 12</b>	301
<b>ANEXO AG – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 13</b>	302
<b>ANEXO AH – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 14</b>	303
<b>ANEXO AI – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 15</b>	304
<b>ANEXO AJ – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 16</b>	305
<b>ANEXO AK – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 17</b>	306
<b>ANEXO AL – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 18</b>	307
<b>ANEXO AM – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 19</b>	308
<b>ANEXO AN – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 20</b>	309
<b>ANEXO AO – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 21</b>	310
<b>ANEXO AP – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 22</b>	311
<b>ANEXO AQ – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 23</b>	312
<b>ANEXO AR – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 24</b>	313

## 1 APRESENTAÇÃO

A presente tese está vinculada a linha de pesquisa “estudo da aplicabilidade de técnicas de estimulação cerebral na reabilitação de pacientes neurológicos” do Laboratório de Neurociência Aplicada – LANA do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco. Os estudos realizados nesta linha de pesquisa têm direcionado a atenção para: (i) verificar as repercussões terapêuticas da aplicação das estimulações transcranianas na recuperação e/ou reabilitação de pacientes com disfunções neurológicas e (ii) associar o uso das estimulações transcranianas com técnicas tradicionais da fisioterapia.

Esta tese se enquadra no primeiro e segundo tópicos, uma vez que se propôs a revisar sistematicamente um conjunto de características eletroencefalográficas que constituem um biomarcador cortical para pessoas com doença de Parkinson (DP), comparar o padrão de atividade cerebral de voluntários com diferentes fenótipos da DP e identificar biomarcadores clínicos e neurofisiológicos preditores de resposta a diferentes protocolos de estimulação transcraniana repetitiva associada à fisioterapia.

A proposta do estudo surgiu pela necessidade de compreender quais os principais biomarcadores corticais (avaliador por eletroencefalografia quantitativa) para prognóstico terapêutico à estimulação magnética transcraniana repetitiva, almejando auxiliar os profissionais de saúde quanto ao uso terapêutico das estimulações cerebrais não invasivas para a doença de Parkinson.

A pesquisa foi realizada em três estudos. No primeiro estudo, foi realizada uma revisão sistemática, na qual foi possível avaliar a qualidade da evidência de estudos que utilizaram a eletroencefalografia quantitativa como método para avaliar a atividade cortical motora de pessoas com DP. O segundo estudo foi um estudo transversal, em que voluntários com e sem diagnóstico de DP foram submetidos a uma sessão única de avaliação eletrofisiológica. A partir dos dados coletados, foi realizado um protocolo de aprendizado de máquina com os dados de eletroencefalografia coletados, para a distinção de pessoas com fenótipos diferentes e sem a doença de Parkinson. O terceiro estudo foi um ensaio clínico controlado duplo-cego, no qual pessoas com DP foram submetidos a diferentes protocolos de estimulação magnética transcraniana repetitiva associado à fisioterapia. Após a identificação dos respondedores à estimulação, a análise da atividade eletroencefalográfica basal e as características

fenotípicas foram avaliadas, a fim de identificar biomarcadores clínicos ou fisiológicos prognósticos para a neuromodulação.

Os dados obtidos com este estudo serão apresentados em formato de artigo original, atendendo às normas vigentes do Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE.

Pode-se citar como contribuições da presente tese: (i) a elaboração de uma revisão sistemática intitulada “*Quantitative Electroencephalography Characteristics for Parkinson’s Disease: A Systematic Review*” publicado na revista *The Journal of Parkinson’s disease*, Qualis A3, fator de impacto 5.568; e a realização de dois artigos originais intitulados (ii) “*Use of machine learning method for classification of motor phenotype of Parkinson’s disease based on quantitative electroencephalography*”, a ser submetido na revista *Journal of the Neurological Sciences*, Qualis A4, fator de impacto 3.115 e (iii) “*Biomarkers of repetitive transcranial magnetic stimulation response on motor symptoms of Parkinson’s disease: a pilot study*”, a ser submetido na revista *The Journal of Parkinson’s disease*, Qualis A3, fator de impacto 5.568 .

Além disso, as seguintes atividades técnicas e contribuições científicas foram realizadas pela aluna ao longo do período do doutorado:

- (i) Publicação de sete artigos originais não relacionados à tese, em parceria com a sua orientadora (ANEXOS B, E, G-I, K, L);
- (ii) Publicação de quatro artigos originais não relacionados à tese, em parceria com outros pesquisadores (ANEXOS C, D, F, J);
- (iii) Publicações de cinco resumos em anais de revista (ANEXOS M-Q), diretamente relacionadas à tese;
- (iv) Publicação de um resumo expandido original (ANEXO R), diretamente relacionada a tese;
- (v) Co-orientação da aluna do curso de graduação em Fisioterapia da UFPE, Brenda Jucene Leimig (Recife/2021- ANEXO S).

Além de organização de eventos científicos, ministração de aulas, palestras, participação em banca examinadora de trabalhos de conclusão de curso, publicação de capítulos de livro e publicações em anais de revista não relacionados à tese (ANEXOS U-AR).

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Doença de Parkinson (DP) é uma afecção lenta, crônica e degenerativa decorrente da redução da eficácia sináptica dopaminérgica na via nigroestriatal, resultante da morte neuronal da substância negra, com consequentes desordens do movimento (McNamara *et al.*, 2010). A DP é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente entre idosos, com ocorrência estimada de 1 a 2 casos por 1.000 habitantes (Poewe *et al.*, 2017; Tysnes e Storstein, 2017) e atingindo 1 a 2% da população mundial com idade superior a 70 anos (Wirdefeldt *et al.*, 2011).

Segundo informações do DATASUS, de 2015 a 2017, houve um gasto aproximado de 203.000 reais em serviços hospitalares e profissionais para a assistência a pessoas com DP. Além disso, mais de 4,5 milhões de reais foram destinados a serviços hospitalares e profissionais para o cuidado à pessoa com DP (“DATASUS – Ministério da Saúde”, [s.d.]).

A DP pode ser caracterizada pelos seguintes sinais motores principais: bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural (Meneses, 2003; Poewe *et al.*, 2017). A doença apresenta fenótipos bem específicos com características clínicas distintas, podendo se destacar o tremor-dominante e o de instabilidade postural com dificuldade na marcha (Stebbins *et al.*, 2013).

Tendo em vista que estes fenótipos podem vir a apresentar endofenótipos distintos, entender o padrão eletrofisiológico de atividade cerebral encontrado em cada subtipo da DP pode ser fundamental para indicação de intervenções terapêuticas mais eficazes para esta população. Uma compreensão mais aprofundada da atividade elétrica cortical em pessoas com DP que pode estar diretamente ligada ao prognóstico e às características da doença pode ser relevante, por exemplo, para guiar os profissionais da saúde quanto ao uso terapêutico das estimulações cerebrais não invasivas (NIBS, do inglês *non-invasive brain stimulation*).

As NIBS consistem em técnicas elétricas e/ou eletromagnéticas não invasivas de estimulação cerebral. Estas técnicas são seguras e de fácil aplicação e têm sido estudadas na população de DP (Chou *et al.*, 2015; Costa-Ribeiro *et al.*, 2017; Khedr, Al-Fawal, *et al.*, 2019; Lefaucheur *et al.*, 2014, 2020). Segundo uma revisão sistemática (Chou *et al.*, 2015), o tamanho do efeito das NIBS sobre os sintomas motores da DP apresentou-se moderado. Sabe-se que os efeitos produzidos pela NIBS são dependentes de alguns fatores como: polaridade e intensidade da corrente,

local de aplicação, intensidade e frequência de estimulação (Lefaucheur *et al.*, 2014; Williams, Imamura e Fregni, 2009).

Dentre as NIBS, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS, do inglês, *repetitive transcranial magnetic stimulation*) possui grau de recomendação pela Federação Internacional de Neurofisiologia Clínica para controle de sintomas da DP (Lefaucheur *et al.*, 2014, 2020). A rTMS é uma ferramenta de estimulação não invasiva do tecido neural baseada no princípio da indução eletromagnética, postulada por Michael Faraday em 1838. A passagem de uma corrente elétrica alternada de alta potência por uma bobina posicionada sobre o escalpo gera um campo magnético variável que penetra facilmente no crânio e promove alterações da atividade cerebral interferindo em suas funções (Groppa *et al.*, 2012). Quando empregadas frequências maiores que 5Hz, a rTMS é denominada de alta frequência e promove o aumento da atividade cerebral, e quando frequências menores são utilizadas, rTMS de baixa frequência, o efeito oposto é obtido (Klomjai, Katz e Lackmy-Vallée, 2015). Ambas as técnicas de rTMS (alta e baixa frequência) têm sido empregadas com propósito terapêutico na população com DP (Chou *et al.*, 2015).

Em relação à aplicação da rTMS, estudos que apresentaram efeitos significativos nos comprometimentos motores têm usado protocolos variados quanto ao local de estimulação, frequência e intensidade de estimulação. Em relação ao primeiro parâmetro, a rTMS tem sido aplicada em locais como: cerebelo (Ferrucci *et al.*, 2016), área motora suplementar (Hamada, Ugawa e Tsuji, 2009; Kim, Paeng e Kang, 2018; Yokoe *et al.*, 2018) e, mais amplamente estudado, o córtex motor primário (Chou *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2015; Kim e Shin, 2014; Yokoe *et al.*, 2018). No que diz respeito à intensidade e frequência, os estudos variaram de 90 a 120% e de 1 a 20 Hz, respectivamente (Chou *et al.*, 2015; Chung e Mak, 2016; Khedr, Al-Fawal, *et al.*, 2019; Sayin *et al.*, 2014).

É importante destacar que alguns estudos com protocolos semelhantes têm encontrado resultados distintos para a DP (Benninger *et al.*, 2012; Flamez *et al.*, 2016). Desta maneira, a variabilidade de protocolos pode justificar apenas parcialmente os resultados heterogêneos entre os estudos. É possível que a identificação de biomarcadores específicos relacionados às características da doença possa auxiliar a tomada de decisão clínica acerca de protocolos de rTMS mais específicos e conseqüentemente mais efetivos em sua proposta terapêutica.

Alguns estudos têm se detido a pesquisar os padrões eletrofisiológicos corticais relacionando-os com as características clínicas de pessoas com DP, utilizando métodos não invasivos como a ressonância magnética funcional (Mohl *et al.*, 2017), eletroencefalografia (Cozac *et al.*, 2016; Emek-Savaş *et al.*, 2017; Geraedts *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2020) e TMS por pulso único ou por pares de pulsos (Bares, Kanovský e Rektor, 2007; Kačar *et al.*, 2013).

Através da TMS por pulso único, por exemplo, foi observado que a rigidez típica da DP pode estar relacionada a uma diminuição do limiar motor de repouso, em contrapartida, supõe-se que a bradicinesia esteja relacionada a um aumento do limiar motor ativo (Lefaucheur, 2005). Adicionalmente, o aumento do limiar motor e diminuição das amplitudes de potencial evocado motor (PEM) foram encontrados em pessoas com DP em fases precoces e tardias, porém estas alterações podem ser restauradas mediante o uso de terapia medicamentosa dopaminérgica (Soysal *et al.*, 2008).

Ainda há poucos estudos que analisaram as variações da atividade cerebral na DP (Khedr *et al.*, 2021; Kimiskidis *et al.*, 2018; Vacherot *et al.*, 2010), sendo em sua maioria relacionados aos efeitos dos tratamentos farmacológicos (Lefaucheur, 2005; Soysal *et al.*, 2008) e não farmacológicos (Costa-Ribeiro *et al.*, 2017; Fisher *et al.*, 2008; Fraix *et al.*, 2008; Ueki *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2013). Além disso, esses estudos apresentam métodos avaliativos bastante heterogêneos.

Estudos com eletroencefalografia têm identificado uma “lentificação” das ondas cerebrais (Geraedts *et al.*, 2018) além de alterações na conectividade das regiões cerebrais em pessoas com DP, e que estas se correlacionam com o nível de comprometimento motor destes, quando estão sem efeito medicamentoso (Tropini *et al.*, 2011).

Estudos utilizando TMS por pulso único e pareado (Khedr *et al.*, 2021; Kimiskidis *et al.*, 2018) e ressonância magnética funcional (Pang *et al.*, 2021) descreveram que há diferença no padrão de atividade cortical de fenótipos diferentes da DP. Além disso, foi observado que pessoas com fenótipo rígido-acinético parecem se beneficiar mais da rTMS, quando comparados às com fenótipo tremor-dominante (Khedr, Al-Fawal, *et al.*, 2019). Desta forma, a análise de biomarcadores do córtex motor poderia ser usada para construir um modelo que ajudasse a identificar uma estratégia personalizada de tratamento com NIBS.

A eletroencefalografia quantitativa (qEEG) é um método eletrofisiológico não invasivo utilizado para avaliar as atividades do córtex cerebral relativamente mais barato, portátil e fácil de manusear em comparação com TMS e fMRI. A análise EEG também pode fornecer uma ampla resolução temporal por meio de um baixo custo (Luccas *et al.*, 1999). Desta forma, o EEG pode ser uma abordagem promissora para distinguir diferentes subtipos motores da doença de Parkinson (DP). Porém, nenhum estudo exploratório de EEG em relação ao perfil clínico da DP (principalmente para o fenótipo) foi realizado anteriormente.

Dessa forma, o estudo se propõe a revisar sistematicamente um conjunto de características eletroencefalográficas para identificar um biomarcador cortical para a DP, comparar o padrão de atividade cerebral de pessoas com diferentes fenótipos da DP e identificar biomarcadores clínicos e neurofisiológicos preditores de resposta a diferentes protocolos de rTMS.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

Esse tópico aborda uma revisão detalhada sobre os aspectos envolvidos na fisiopatologia da doença de Parkinson, bem como os aspectos críticos acerca das repercussões motoras e não-motoras da sua evolução. Além disto, esta seção também contempla as abordagens avaliativas, além de recursos terapêuticos disponíveis para o aumento do desempenho funcional das pessoas com a doença de Parkinson.

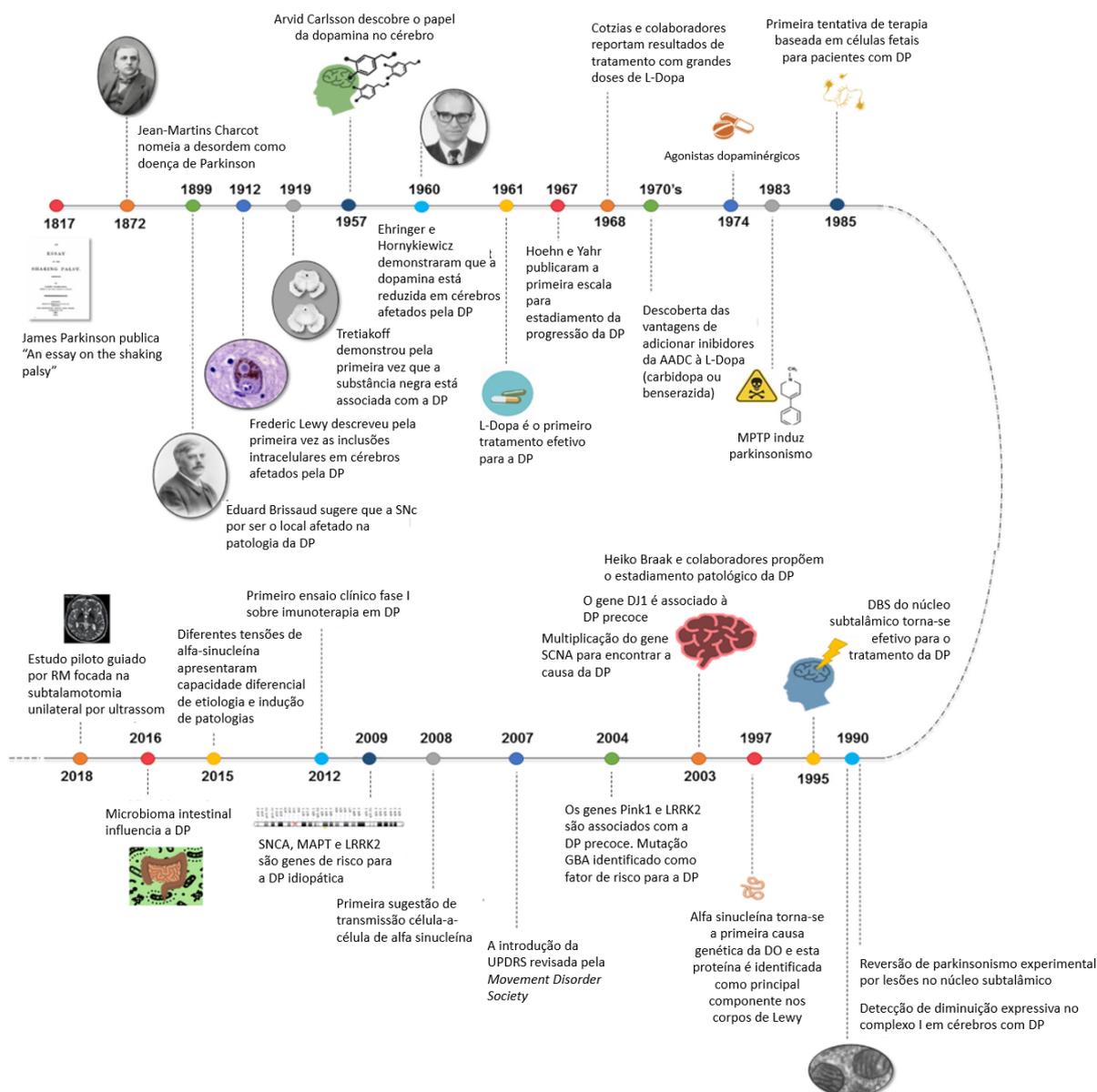
#### 3.1 DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (DP) é uma afecção decorrente da diminuição da eficácia sináptica dopaminérgica, com consequentes desordens do movimento (McNamara *et al.*, 2010). A DP pode ser caracterizada pelos seguintes sinais cardinais: bradicinesia, tremor de repouso, déficit de equilíbrio e hipertonía do tipo plástica (Meneses, 2003; Poewe *et al.*, 2017).

A DP foi primeiramente identificada a partir do manuscrito de James Parkinson em 1817. Neste documento de 66 páginas intitulado “*An Essay on the Shaking Palsy*”, foram relatados seis casos clínicos que foram identificados por este autor como “paralisia agitante” (Parkinson, 2002). Ele identificou como características destes voluntários o tremor de repouso, postura em flexão e a festinação. Além disso, outras características como fraqueza muscular e alterações de sono também foram reportadas (Parkinson, 2002). Por conta deste documento, que marcou a história da pesquisa em ciências da saúde, o nome desta afecção identificada foi conhecido como “Doença de Parkinson”.

Notavelmente, o aprofundamento científico acerca desta doença tem crescido exponencialmente ao longo destes 204 anos de descoberta. Atualmente, a DP é considerada uma doença multifatorial complexa, na qual fatores genéticos, ambientais conhecidos ou desconhecidos e a interação potencial de ambos podem desencadeá-la (Kalia e Lang, 2015). Recentemente, campos como genética funcional, novos mecanismos moleculares, imagens cerebrais e detecção de biomarcadores parecem ser temáticas atuais para pesquisas envolvendo a DP (Del Rey *et al.*, 2018). Na figura 1, pode-se observar um resumo dos principais avanços científicos acerca da DP e da neurotransmissão dopaminérgica até o final do século XX.

**Figura 1 – Marcos da ciência em relação à neurotransmissão dopaminérgica e DP.**



Legenda: AADC - L-aminoácido aromático descarboxilase; DBS – *Deep brain stimulation*; DP – doença de Parkinson; MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina; RM - ressonância magnética; SNc – Substância negra cerebral; UPDRS – *Unified Parkinson's disease rating scale*. **Fonte:** DEL REY e colaboradores (adaptado, 2018).

No ano de 2003, Heiko Braak e colaboradores identificaram que a DP não se tratava apenas de um acometimento a nível mesencefálico. Foi identificado que esta afecção envolve a citotoxicidade de múltiplos sistemas neuronais, a começar pelo núcleo motor dorsal dos nervos glossofaríngeo, vago e no núcleo olfatório anterior (justificando o surgimento de sinais não motores nos estágios iniciais da doença, como anosmia e disfunções gastrointestinais) e evoluindo no sentido caudo-cranial. Além disso, foi verificado que a DP não somente atinge estruturas sub corticais, como

também corticais, incluindo áreas mais complexas do neocórtex (áreas de associação sensorial e córtex pré-frontal) (Braak *et al.*, 2003).

Este achado deu origem a um novo entendimento acerca da fisiopatologia da DP, levando em consideração não apenas os sintomas motores da doença, como também os não-motores. Além disso, ficou ainda mais claro o quanto esta doença permanece subdiagnosticada, uma vez que quando o diagnóstico é fechado, o processo neuropatológico já está bem estabelecido (Chastan *et al.*, 2019; Fearnley e Lees, 1991; Marsden, 1982), dificultando assim o processo de tratamento de pessoas com DP.

Apesar de haverem controvérsias na literatura quanto ao método de estadiamento de Braak (Quadro 1) (Rietdijk *et al.*, 2017; Weil *et al.*, 2017), esta teoria auxiliou como base teórica para: (1) avaliar o desenvolvimento da disfunção na medula espinhal e no sistema nervoso periférico e entérico; (2) definir doença prodrômica e coortes de pessoas em risco; (3) desenvolver potenciais biomarcadores prognósticos para doença; (4) testar novas hipóteses e modelos experimentais de propagação de  $\alpha$ -sinucleína e a progressão da doença; e (5) encontrar intervenções que possam ser feitas antes do envolvimento da substância negra (Braak e Del Tredici, 2017).

**Quadro 1 – Estágios na evolução da afecção relacionada à DP.**

<b>Estágio</b>	<b>Órgão acometido</b>	<b>Região comprometida</b>
1	Bulbo	Lesões nos núcleos motores dorsais IX e X e/ou na formação reticular intermediária
2	Bulbo e tegmento pontino	Afecção do estágio 1 mais lesões nos núcleos caudais da rafe, núcleo reticular gigantocelular e complexo cerúleo-sub cerúleo
3	Mesencéfalo	Afecção do estágio 2 mais lesões mesencefálicas, particularmente na parte compacta da substância negra
4	Prosencéfalo basal e mesocórtex	Afecção do estágio 3 mais lesões prosencefálicas. Envolvimento cortical confinado ao mesocórtex temporal (região transentorinal) e allocórtex (plexo CA2). O neocórtex não é afetado

5	Neocórtex	Afecção do estágio 4 mais lesões em áreas de associação sensorial de alta ordem do neocórtex e neocórtex pré-frontal
6	Neocórtex	Afecção de estágio 5 mais lesões em áreas de associação sensorial de primeira ordem do neocórtex e áreas pré-motoras e, ocasionalmente, alterações leves nas áreas sensoriais primárias e no córtex motor primário

Fonte: adaptado de BRAAK e colaboradores (2003).

### 3.1.1 Dados epidemiológicos e financeiros relacionados à DP

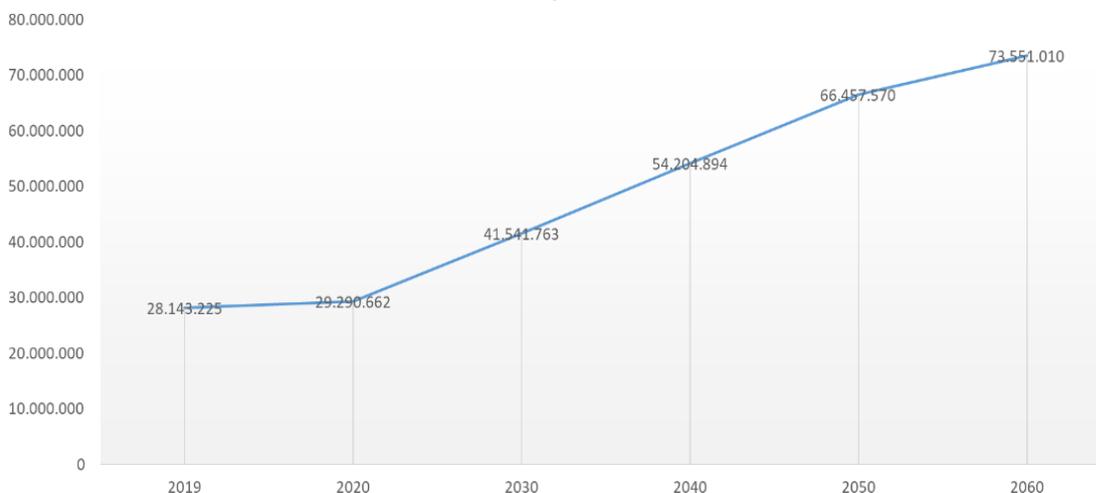
A DP é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente entre idosos, com ocorrência estimada de 1 a 2 casos por 1.000 habitantes (Poewe *et al.*, 2017; Tysnes e Storstein, 2017) e atingindo 1 a 2% da população mundial com idade superior a 70 anos (Wirdefeldt *et al.*, 2011). Quanto à idade de início, quase 25% dos adultos são diagnosticados antes dos 65 anos e 5–10% antes dos 50 anos (Bloem, Okun e Klein, 2021). Homens são mais afetados pela DP do que mulheres, especialmente na faixa etária entre 50-59 anos, com prevalência de 134 homens por 100.000 habitantes (mulheres apresentam prevalência de 41 por 100.000 habitantes) (Delamarre e Meissner, 2017; Pringsheim *et al.*, 2014).

Com o aumento médio da expectativa de vida da população mundial, estima-se que esta prevalência cresça cada vez mais. Estima-se que em 2030, haja mais de 8 milhões de pessoas diagnosticadas com a DP em todo o mundo (Dorsey *et al.*, 2007). Vale também ressaltar que em geral, o início da doença acontece a partir dos 60 anos. Uma vez que a população brasileira, segundo a projeção divulgada no DATASUS (2019), tenderá a aumentar mais de 260%, as doenças prevalentes em idosos podem ser possíveis problemas para os gastos referentes à saúde pública nacional (Figura 2).

Segundo informações do DATASUS, nos últimos dez anos, houve um gasto aproximado de 4.859.505,95 reais em serviços hospitalares e profissionais para a assistência de pessoas com DP (“DATASUS – Ministério da Saúde”, [s.d.]). De acordo com um estudo econômico realizado em São Paulo, o custo anual médio total da doença de Parkinson foi estimado em US\$ 5.853,50 por pessoa e que estes custos estão diretamente correlacionados com a gravidade da doença (incluindo o grau de

sintomas motores), a idade e o tempo desde o início da doença (Bovolenta *et al.*, 2017).

**Figura 2** – Estimativa da população brasileira acima de 60 anos até 2060.



Nota-se que esta estimativa de população aumentará cerca de 2,6 vezes entre 2019 a 2060. Pesquisa realizada no site TabNet da fonte DATASUS em 11 de fevereiro de 2019, às 18:50. Fonte: a autora (2021).

### 3.1.2 Critérios diagnósticos

O diagnóstico da DP é clínico, pois exames laboratoriais são pouco fidedignos em identificar a doença. Mesmo assim, apenas 80% dos casos clinicamente definidos como DP, apresentavam as características da doença pela autópsia (Larsen, Dupont e Tandberg, 1994; Tolosa, Wenning e Poewe, 2006).

Estudos patológicos clínicos baseados em material do banco cerebral do Reino Unido e do Canadá mostraram que os médicos diagnosticam a doença incorretamente em cerca de 25% das pessoas (Tolosa, Wenning e Poewe, 2006). Por este motivo, alguns métodos de imagens como ressonância magnética (Khan *et al.*, 2019), magnetoencefalografia (Meissner *et al.*, 2018) e ultrassom transcraniano (Tao *et al.*, 2019) têm sido investigados como possíveis auxiliares para o diagnóstico da DP.

Além disso, um estudo recente de coorte identificou que a associação de exames metabólicos com a tomografia por emissão de pósitrons parece auxiliar a distinguir pessoas com DP de saudáveis. Contudo, ainda é necessário aumentar a precisão e a robustez dos modelos preditivos de aprendizado de máquina para DP

(Glaab *et al.*, 2019). Desta maneira, o diagnóstico se dá por uma avaliação periódica de uma conjuntura de sinais e sintomas presentes em cada pessoa.

A DP é uma afecção com características clínicas e patológicas heterogêneas (Jenner *et al.*, 2013). Para o correto diagnóstico da DP, o indivíduo deverá apresentar a bradicinesia e pelo menos mais um dos demais sinais clínicos da doença, que são: tremor de repouso (4-6 Hz), rigidez muscular e instabilidade postural (Berardelli *et al.*, 2013; Hughes *et al.*, 1992). O quadro 2 mostra os critérios de diagnóstico para a doença de Parkinson idiopática, segundo os critérios do Banco de Cérebro de Londres.

**Quadro 2 – Critérios de diagnóstico para a DP idiopática de acordo com o Banco de Cérebros da Sociedade de doença de Parkinson do Reino Unido.**

<p>Passo 1: Diagnóstico da síndrome Parkinsoniana</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bradicinesia (lentidão ao iniciar movimentos voluntários com progressiva redução da velocidade e amplitude de ações repetitivas)</li> <li>- Pelo menos um dos seguintes critérios: rigidez muscular; tremor de repouso (4 - 6 Hz); instabilidade postural não causada por disfunções primárias visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivas.</li> </ul>
<p>Passo 2: Critérios de exclusão para doença de Parkinson</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histórico de acidentes vasculares encefálicos repetidos com progressão gradual de características parkinsonianas</li> <li>- Histórico de lesão repetitiva na cabeça</li> <li>- Histórico de encefalite definitiva</li> <li>- Crise oculogírica</li> <li>- Tratamento neuroléptico no início dos sintomas</li> <li>- Mais de um parente afetado</li> <li>- Remissão sustentada</li> <li>- Características estritamente unilaterais após três anos</li> <li>- Paralisia supranuclear</li> <li>- Sinais cerebelares</li> <li>- Comprometimento autonômico severo precoce</li> <li>- Demência severa precoce com distúrbios de memória, linguagem e práxis</li> <li>- Sinal de Babinski positivo</li> <li>- Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante em tomografia computadorizada</li> <li>- Resposta negativa a doses elevadas de levodopa (se a má-absorção está excluída)</li> <li>- Exposição à 1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridina</li> </ul>
<p>Passo 3: Critérios de suporte positivos para a doença de Parkinson</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Início unilateral</li> <li>- Tremor de repouso presente</li> </ul>

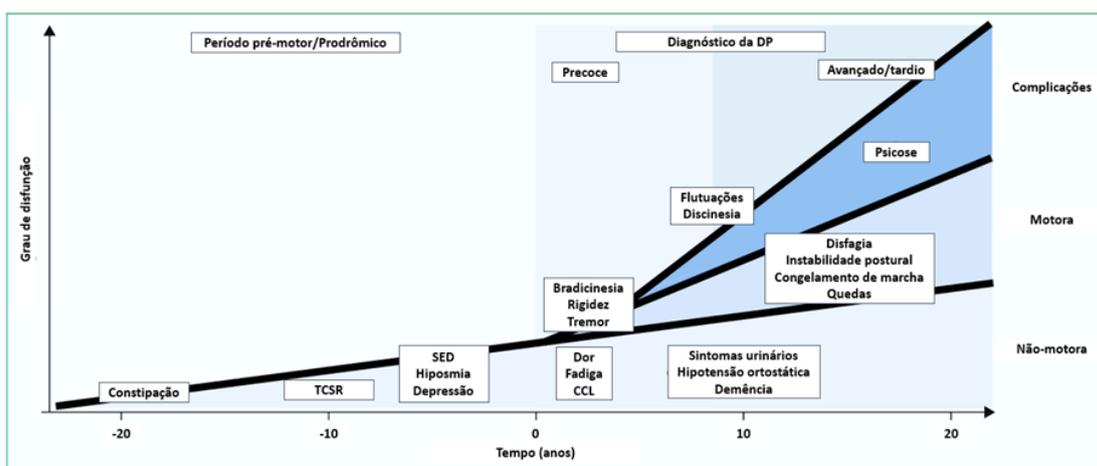
- Desordem progressiva
- Assimetria persistente, afetando mais o lado do início do aparecimento de sintomas
- Excelente resposta (70-100%) à levodopa
- Coréia induzida pela levodopa severa
- Resposta à levodopa por cinco anos ou mais
- Curso clínico de 10 anos ou mais

Para o diagnóstico definitivo de doença de Parkinson, é necessário que o indivíduo se enquadre nos critérios de elegibilidade para a doença e possua três ou mais critérios descritos no passo três. **Fonte:** adaptada de Hughes e colaboradores (1992).

### 3.1.3 Sinais e sintomas da DP

Como citado anteriormente, a doença de Parkinson não só é caracterizada por características motoras, como também por sintomas não motores que, inclusive, estão presentes no estágio pré-clínico da doença (Poewe, 2008) (Figura 3). As seções a seguir descreverão os principais sinais e sintomas clínicos da DP, bem como os diferentes fenótipos da doença.

**Figura 3** – Linha do tempo de evolução da doença de Parkinson.



Observa-se que os sintomas não-motora tendem a surgir no período prodrômico. Legenda: CCL – comprometimento cognitivo leve; SED – sonolência excessiva diurna; TCSR – transtorno de comportamento do sono REM. Adaptado de: Kalia; Lang, 2015.

#### 3.1.3.1 Motores

A DP é uma das diversas desordens do movimento causada por disfunções nos núcleos da base (Quadro 3). Basicamente, estas desordens podem ser

classificadas em “síndromes rígido-acinéticas” e “discinéticas” (Marsden, 1982). A DP é um distúrbio neurodegenerativo multissistêmico com características motoras e não motoras. Dentre as características motoras da DP pode-se ressaltar a bradicinesia, a rigidez e o tremor, principalmente durante o repouso, conhecidos como sinais principais da doença (Magrinelli *et al.*, 2016).

**Quadro 3 – Classificação das desordens do movimento.**

***Síndromes rígido-acinéticas***

- Doença de Parkinson
- Parkinsonismo pós encefalopatia
- Parkinsonismo plus
- Atrofia de múltiplos sistemas (Síndrome Shy-Drager; Degeneração Nigroestriatal; Degeneração olivopontocerebelar)
- Paralisia supranuclear
- Doença de Wilson
- Doença de Hallervorden-Spatz
- Degenerações pálido-piramidais
- Parkinsonismo sintomático (demência por múltiplos infartos; Doença de Alzheimer; traumatismo craniano; anóxia)

***Discinesias***

- Tremor (tremor essencial; tremor cerebelar)
- Coréia (doença de Huntington; coréia reumática; coréia hormonal; coréia hereditária benigna)
- Mioclonia (mioclonia epiléptica; mioclonia sintomática pós-anóxia e por degeneração cerebelar; mioclonia essencial)
- Síndrome de Gilles de la Tourette
- Distonia (hereditária, sintomática, paroxística, focal adulta)

**Fonte:** Marsden (1982).

A bradicinesia trata-se da lentidão durante a realização de um movimento, desta maneira, os movimentos ocorrem em uma amplitude menor que o desejado. Alguns fatores podem estar associados à bradicinesia da DP: fraqueza muscular, rigidez, tremor, variabilidade do movimento e lentidão do pensamento (Berardelli *et al.*, 2001). Por sua vez, a acinesia está relacionada à uma diminuição da ação e à dificuldade de iniciar os movimentos. Estes dois sinais estão entre os mais característicos da DP (Moustafa *et al.*, 2016). Até 20% das pessoas com doença de Parkinson não têm tremor; no entanto, a bradicinesia está sempre presente (Bloem, Okun e Klein, 2021).

A rigidez está associada à sensação de hiper-resistência muscular experimentada por uma pessoa, mais evidente ao alongamento passivo (Berardelli, Sabra e Hallett, 1983; Moustafa *et al.*, 2016). A gravidade da rigidez avaliada clinicamente parece se relacionar com a magnitude e a duração de reflexos de estiramento muscular. Desta forma, pode-se supor que a rigidez esteja mais associada à uma mudança na responsividade reflexa do sistema nervoso central do que um resultado do aumento do impulso supraespinhal sobre os neurônios motores alfa ou o resultado da co ativação dos neurônios motores alfa e gama (Berardelli, Sabra e Hallett, 1983).

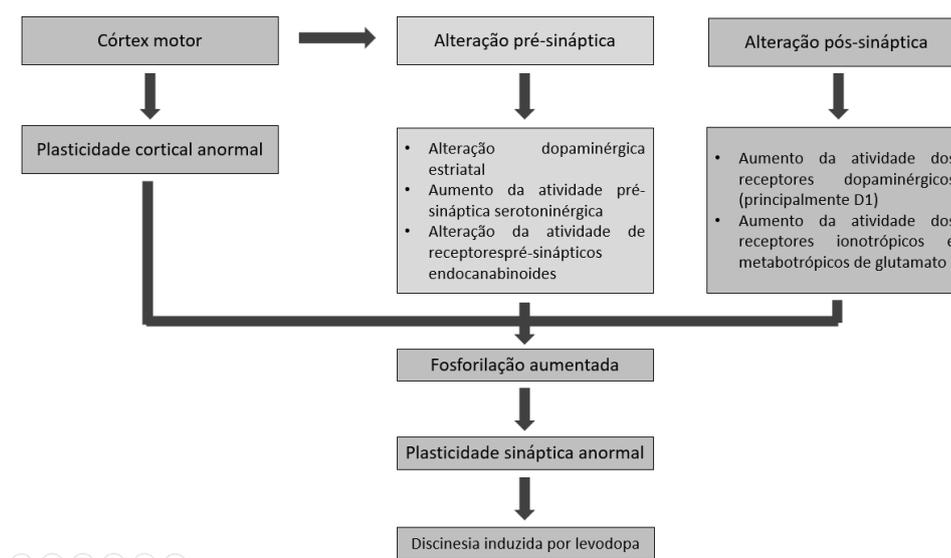
O tremor é uma das manifestações mais características da DP e é considerado pelos indivíduos como o segundo sintoma mais incômodo da afecção (Politis *et al.*, 2010). O impacto psicossocial do tremor para muitas pessoas com DP é insidioso e profundo e vai muito além de um incômodo geral (Heusinkveld *et al.*, 2018; Nijhof, 1995), podendo também afetar negativamente as atividades de vida diária, no desempenho de atividades como a escrita, digitação, o vestir, a alimentação e o ato de segurar um material de leitura (Louis e Machado, 2015).

O tremor da pessoa com Parkinson pode ser classificado em quatro tipos básicos: I – tremor exclusivamente de repouso; II – tremor de repouso e de ação com frequências semelhantes (diferença menor que 1,5 Hz); III – tremor exclusivamente de ação; IV - tremor de repouso e de ação com frequências distintas (diferença maior que 1,5 Hz) (Gironell *et al.*, 2018). A frequência do tremor pode variar de baixa (4–5 Hz) a alta (8–10 Hz), dependendo de cada pessoa (Helmich *et al.*, 2012).

Uma das principais complicações da DP, em longo prazo é a discinesia induzida por levodopa. Diferentes tipos de distúrbios do movimento são vistos na discinesia induzida por levodopa (LID, do inglês, *levodopa induced dyskinesia*),

incluindo coréia, balismo, distonia, mioclonia ou combinação de qualquer um desses movimentos (Calabresi *et al.*, 2010). Essas discinesias podem ser vistas no pescoço, músculos faciais, mandíbula, língua, quadril, ombro, tronco e membro ou podem aparecer como flexão involuntária dos dedos dos pés. Esta pode ser decorrente tanto de alterações pré ou pós-sinápticas, como descrito na Figura 4.

**Figura 4** – Possíveis mecanismos fisiopatológicos da discinesia induzida por levodopa.



Existem três níveis de acometimento para a ocorrência da discinesia induzida por levodopa. O primeiro é alteração ao nível cortical, o segundo é a nível pré-sináptico e o terceiro é a nível pós-sináptico dentro do corpo estriado. No nível cortical, ocorre alteração da plasticidade cortical, resultando na saída anormal dos níveis glutamatérgicos para o corpo estriado. Posteriormente, no nível pré-sináptico, ocorrem muitas alterações a nível dopaminérgico e serotoninérgico pré-sináptico estriatal. Quando essas alterações ocorrem juntamente com a administração de levodopa, pode ocorrer a liberação pulsátil da dopamina. Outra alteração pré-sináptica é a alteração da atividade dos receptores endocanabinóides que podem aumentar a atividade glutamatérgica. Quando ocorrem as alterações pós-sinápticas, há um aumento da atividade do receptor dopaminérgico (principalmente D1) e dos receptores glutamatérgicos (metabotrópicos e ionotrópicos). O resultado das alterações em cada nível é a mudança da via de sinalização intracelular, gerando o aumento da fosforilação que pode gerar a perda da capacidade de criar a despotenciação. Conseqüentemente, ocorre o início do controle inadequado da função motora e a discinesia. **Fonte:** Adaptado de Pandey e colaboradores (2017).

### 3.1.3.2 Não-motores

Apesar de historicamente a DP ser considerada como uma disfunção motora, esta pode também estar associada a diversos sintomas não-motores como:

constipação, demência, alucinações visuais, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, entre outros (Schapira, Ray Chaudhuri e Jenner, 2017). É importante ressaltar que os sintomas não-motores da DP não estão associados somente a vias de neurotransmissão dopaminérgica, mas também a outros neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina e acetilcolina, confirmando a complexidade fisiopatológica da DP (Quadro 4).

**Quadro 4** – Regiões encefálicas e neurotransmissores associados aos sintomas não motores da doença de Parkinson.

Sintoma não motor	Região encefálica	Neurotransmissor
Hiposmia	Bulbo olfatório e amígdala	Substância P e acetilcolina
Visão de cores prejudicada	Retina	Dopamina
Alucinações	Córtex occipital	Dopamina
Dor	Núcleos da base, lócus cerúleos, núcleo da rafe, amígdala e tálamo	Dopamina, serotonina e noradrenalina
Ansiedade	Núcleos da base	Dopamina e noradrenalina
Depressão	Áreas corticais e límbicas	Dopamina e noradrenalina
Disfunção cognitiva precoce	Córtex frontal	Dopamina
Demência	Córtex temporal, parietal e occipital	Acetilcolina
Distúrbio do sono	Hipotálamo e formação reticular	Hipocretina, dopamina e serotonina
Hiper-reflexia da bexiga	Núcleos da base	Dopamina e acetilcolina

**Fonte:** Schapira; Chaudhuri; Jenner (2017).

Apesar de sua relevância na qualidade de vida das pessoas com DP, os sintomas não-motores continuam sendo menos identificados na prática clínica pelo não-relato dos indivíduos, muitas vezes, devido ao não uso na prática clínica de instrumentos específicos para detectar as disfunções não motoras da DP (Chaudhuri *et al.*, 2010).

### 3.1.4 Fenótipos da DP

Estudos anteriores já apontam que a DP apresenta manifestações clínicas e de progressão heterogêneas (Eggers *et al.*, 2012; Lewis *et al.*, 2005). Esta heterogeneidade pode ocorrer devido ao acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína em diferentes estruturas encefálicas (Parkkinen *et al.*, 2011; Selikhova *et al.*, 2009) e podem consequentemente gerar alterações na atividade das estruturas encefálicas com padrões distintos. Foi observado, por exemplo, que a gravidade das características motoras e não-motoras, o comprometimento da ligação estriatal e os níveis de biomarcadores do líquido cefalorraquidiano são maiores em pessoas que possuem o início dos sintomas em períodos mais tardios (Pagano *et al.*, 2016). Desta maneira, levar em consideração este fator é imprescindível para avaliar os efeitos de terapias e da identificação de biomarcadores corticais.

Dentre as diversas maneiras de se classificar uma pessoa com DP, existe a divisão fenotípica baseada nos sintomas da doença composta por três grupos: tremor-dominante (TD); instabilidade postural e dificuldade durante a marcha (PIGD) e indeterminado (Jankovic *et al.*, 1990). Estes fenótipos permitiram a investigação mais aprofundada de sintomas não-motores, como demência e desordens neuropsiquiátricas (mais prevalente na população com o fenótipo PIGD) (Alves *et al.*, 2006), diferenças no desempenho de tarefas (Prime *et al.*, 2018) e de respostas distintas a uma mesma terapia dentro da população de DP (Katz *et al.*, 2015; Khedr, Al-Fawal, *et al.*, 2019).

Os fenótipos podem ser identificados de acordo com a pontuação nas seções II e III da Escala Unificada para Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS do inglês, *Unified Parkinson's Disease Rate Scale*). Para distinguir os participantes nos grupos TD e PIGD, é realizada a razão entre os escores das questões sobre tremor (seção II, questão 16 e seção III, questões 20-21) e sobre instabilidade postural/dificuldade na marcha (seção II, questões 13-14-15 e seção III, questões 29-30). Participantes

com a razão TD/PIGD  $\leq 1$  podem ser classificados como PIGD e maiores ou iguais a 1,5 são classificados como TD, enquanto os com pontuação entre 1 e 1,5 podem ser considerados como “indeterminado” (Jankovic et al., 1990; Stebbins et al., 2013).

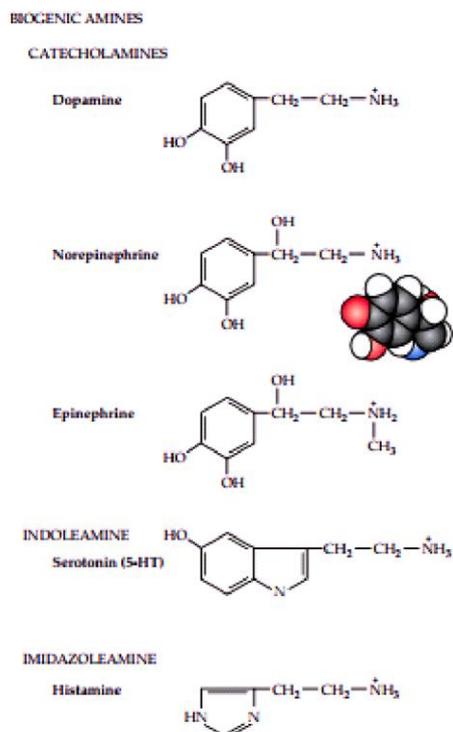
Um estudo prévio identificou que pessoas com fenótipo TD podem apresentar limiares de ativação cortical mais elevados quando comparados aos rígido-acinéticos (Kimiskidis *et al.*, 2018), indicando desta forma que para os TDs a neuromodulação excitatória clássica indicada para a DP (Lefaucheur *et al.*, 2020) talvez não seja a estratégia terapêutica mais adequada. Contudo, até o presente momento, apenas um estudo observou os efeitos da neuromodulação em pessoas com diferentes fenótipos da DP (Khedr, Al-Fawal, *et al.*, 2019). Os achados desse estudo indicam que as pessoas do subtipo PIGD podem se beneficiar mais da estimulação excitatória sobre o córtex motor. Porém, não foi possível avaliar eficácia terapêutica, uma vez que o estudo não apresentou um grupo controle. Os efeitos da estimulação inibitória em pessoas com diferentes fenótipos também não foram investigados até o momento.

### 3.2 NEUROTRANSMISSÃO DOPAMINÉRGICA E FISIOPATOLOGIA DA DP

A dopamina ( $\beta$ -3,4-hidroxifeniletilamina) é classificada como uma amina biogênica, da subclasse das catecolaminas (assim como a norepinefrina e epinefrina – neurotransmissores cuja dopamina é um precursor) (Purves *et al.*, 2018). A dopamina foi primeiramente sintetizada em 1910, a partir dos estudos de Barger, Mannich e Jacobsohn, cujos objetos de estudo eram outras catecolaminas (Figura 5), não a dopamina em si (Hornykiewicz, 2002; Meiser, Weindl e Hiller, 2013). Os primeiros estudos que identificaram funções próprias da dopamina datam de 1957, no qual foi identificado o seu papel vasodepressor. Desde então, a dopamina foi amplamente estudada para a terapêutica de disfunções cardiovasculares. A partir dos estudos de Arvid Carlsson (1958-2017), a dopamina começou a ser estudada como um neurotransmissor (Hornykiewicz, 2002).

A dopamina é sintetizada a partir do aminoácido não essencial tirosina, que pode ser obtido a partir da alimentação (leite e seus derivados, carnes vermelhas, abacate e sementes) ou a partir da hidroxilação da fenilalanina no fígado. Importante salientar que as catecolaminas não são capazes de passar a barreira hematoencefálica. Desta forma, a tirosina é internalizada na membrana neuronal a partir do transportador de aminoácidos aromáticos (Meiser, Weindl e Hiller, 2013).

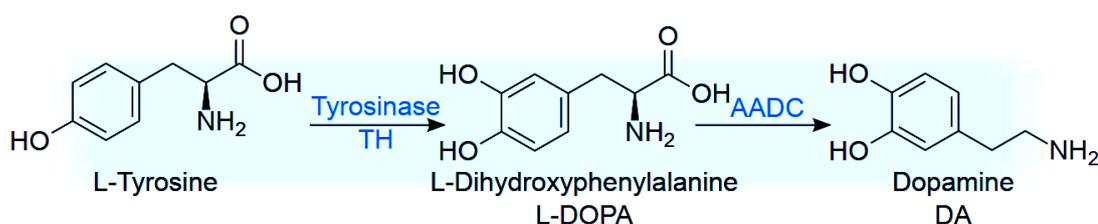
**Figura 5 – Representação das catecolaminas.**



A dopamina é formada a partir da junção de um radical benzenediol e um radical etilamina.  
**Fonte:** Purves (adaptado, 2018).

O primeiro passo na síntese de catecolaminas (Figura 6) é catalisado pela tirosina hidroxilase em uma reação que requer oxigênio e o ferro como um co-substrato e tetrahydrobiopterina como um co-fator para sintetizar a diidroxifenilalanina (DOPA). Em seguida, haverá uma reação catalisada pela L-aminoácido aromático descarboxilase, na qual a dopamina será sintetizada (Standaert e Galanter, 2009).

**Figura 6 – Processo de síntese da dopamina em humanos.**



Legenda: TH – enzima tirosina hidroxilase; DA – dopamina; AADC – aminoácido aromático descarboxilase. A dopamina proveniente da alimentação ou a partir do metabolismo da fenilalanina é sintetizada em dopamina nos neurônios. **Fonte:** Meiser; Weindl; Hiller (adaptado, 2013).

Para além das modificações covalentes, a estabilidade da tirosina hidroxilase também pode ser controlada pela interação desta enzima com outras proteínas como a  $\alpha$ -sinucleína, aminoácido aromático descarboxilase e guanina trifosfato ciclohidroxilase I (Daubner *et al.*, 2011). Além disso, fatores como a concentração de oxigênio intracelular parecem estar ligados à produção e estabilidade do metabolismo dopaminérgico (Meiser, Weindl e Hiller, 2013).

A dopamina será internalizada em vesículas pré-sinápticas pelo transportador de monoaminas vesicular (VMAT). Tais vesículas serão ancoradas na membrana pré-sináptica em decorrência do aumento de concentração de cálcio nos terminais sinápticos em resposta da abertura dos canais de cálcio voltagem dependente e assim a dopamina será liberada na fenda sináptica (Standaert e Galanter, 2009).

Em seguida, este neurotransmissor poderá se acoplar aos receptores D1-like (D1 e D5; de natureza excitatória, com pouca afinidade à dopamina) ou D2-like na membrana pós-sináptica (D2, D3 e D4; de natureza inibitória, com maior afinidade à dopamina), aos auto-receptores D2-like na membrana pré-sináptica ou poderá ser recaptada nos terminais nervosos ou células gliais circundantes por um co-transportador de dopamina dependente de Na<sup>+</sup>, denominado DAT (Standaert e Galanter, 2009). A dopamina recaptada pode ser internalizada novamente pela VMAT ou ser metabolizada em ácido homovanílico (o metabólito mais estável da dopamina, que pode ser excretada na urina) a partir da ação da mono-amino-oxidase mitocondrial ou da catecol-O-metil-transferase (Meiser, Weindl e Hiller, 2013).

Os receptores dopaminérgicos (D1 ao D5) possuem sete alças, um sítio de ligação com a dopamina no meio extracelular e um sítio de ligação com a proteína G no meio intracelular. Os receptores da subclasse D1-like irão se ligar à proteína GS, o que vai acarretar um aumento da concentração da adenosina-3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), aumento da hidrólise do fosfoinositol difosfato (PIP2), além do consequente aumento do influxo do cálcio para o meio intracelular (devido a ação do inositol trifosfato – IP3) e da ativação da proteína quinase C (através da ação do diacilglicerol – DAG) (Standaert e Galanter, 2009). Estes fatores, em conjunto, irão culminar no aumento da ativação celular e no fenômeno de potenciação de longo prazo (LTP, do inglês long term potentiation).

Os receptores D2-like, por sua vez, irão se ligar à proteína Gi, o que vai acarretar na diminuição da concentração da cAMP, aumento das correntes de K<sup>+</sup> para o meio extracelular (que irá facilitar a hiperpolarização da membrana neuronal local)

e culminando em uma diminuição do influxo do cálcio para o meio intracelular pelo fechamento dos canais de  $Ca^{2+}$  regulados por voltagem (Standaert e Galanter, 2009). Tais eventos irão culminar na diminuição da ativação celular e no fenômeno de depressão de longo prazo (LTD, do inglês long term depression).

A dopamina é um neurotransmissor responsável por: elevar os sentimentos de prazer e felicidade; funcionar como motivador emocional proporcionado “recompensas” químicas cerebrais; controlar o humor; aumentar o estado de alerta; ajudar na coordenação motora. Além disso, a dopamina possui efeitos em outros sistemas como o endócrino (ao aumentar a produção de leite materno durante o período pós-natal), o cardiovascular (pela vasodilatação coronariana, aumento da contratilidade miocárdica e vasoconstrição periférica) e o digestório (pela vasodilatação entérica) (Diepen, van *et al.*, 2017; Mittal *et al.*, 2017). Além disso, a dopamina está envolvida na formação de memória e aprendizado, pelos mecanismos de plasticidade sináptica (LTP e LTD, aumento e diminuição da eficácia sináptica, respectivamente) (Monte-Silva *et al.*, 2009).

Os efeitos decorrentes da ação dopaminérgica são diversos, a depender da localização e tipo dos receptores, da concentração de dopamina na fenda sináptica e do tipo de plasticidade induzida ao indivíduo. Além disso, disfunções na síntese, liberação, recaptção ou metabolismo da dopamina podem estar relacionadas à fisiopatologia de diversas desordens neuropsiquiátricas como a síndrome das pernas inquietas, esquizofrenia, doença de Parkinson, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, depressão e dependência química (Klein *et al.*, 2019).

Em mamíferos, existem quatro vias dopaminérgicas no sistema nervoso central: a via nigroestriatal (na qual cerca 80% dos neurônios dopaminérgicos fazem parte desta via); tuberoinfundibular (responsável pela modulação da ação da prolactina); mesocortical e mesolímbica (responsáveis pela ativação de áreas envolvidas com estado de motivação, afeto e recompensa) (Haber, 2016).

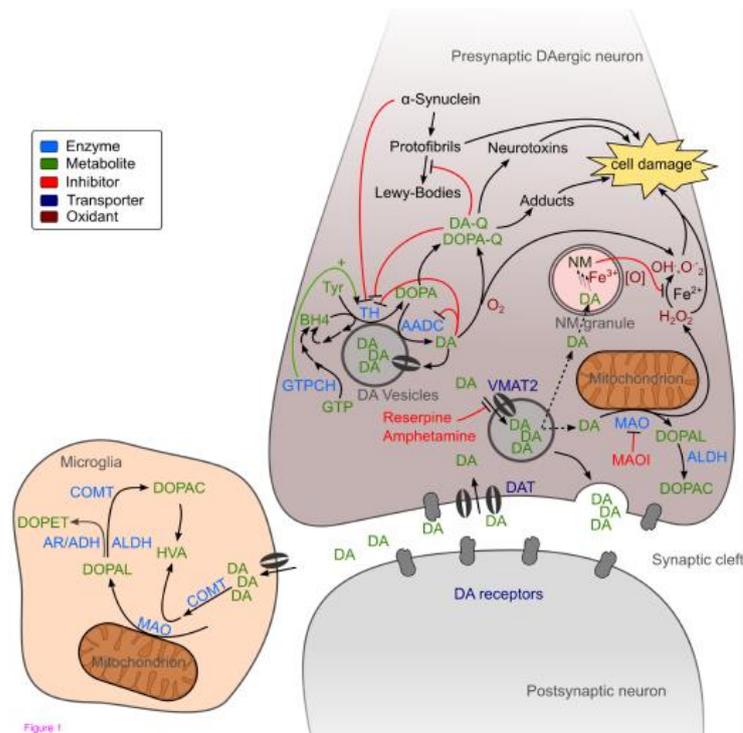
### **3.2.1 Estresse oxidativo e neurodegeneração**

O corpo de Lewy é a marca citológica da DP, na qual aparece quando há a presença do desdobramento e acúmulo da  $\alpha$ -sinucleína. A mesma proteína que também se acumula em distúrbios relacionados, incluindo atrofia de múltiplos sistemas e demência com corpos de Lewy, coletivamente referidos como “sinucleinopatias” (Goedert, Jakes e Spillantini, 2017). Como explica Marsden, desde

1982: “O ponto central da doença de Parkinson são os corpos de Lewy, contudo a origem desta inclusão é um mistério”.

O depósito de  $\alpha$ -sinucleína (Figura 7) no neurônio pré-sináptico atua no equilíbrio das reações da tirosina hidroxilase que, como explicitado anteriormente, é uma enzima essencial para a síntese da dopamina (Meiser, Weindl e Hiller, 2013). Esta diminuição de síntese dopaminérgica vai culminar em processos adaptativos de plasticidade, que acontecem tanto a nível pré-sináptico (com o aumento da produção de ácido homovanílico) quanto a nível pós-sináptico (com o aumento de receptores dopaminérgicos na membrana pós-sináptica) (Marsden, 1982). Além disso, o aumento da concentração de  $\alpha$ -sinucleína pode culminar em diversos processos metabólicos que contribuirão para a degradação neuronal pré-sináptica (Meiser, Weindl e Hiller, 2013).

**Figura 7 – Afecção neuronal dopaminérgica causada pelo acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína.**



Legenda: TH – enzima tirosina hidroxilase; DA – dopamina; AADC – aminoácido aromático descarboxilase. O depósito gradual idiopático da  $\alpha$ -sinucleína, facilitará o processo de formação de corpos de Lewy e morte celular, além da diminuição da síntese de dopamina. Desta maneira, os neurônios adjacentes que não estão acometidos, deverão contribuir para um processo compensatório de aumento de produção dopaminérgica. Isto acarretará em uma diminuição da proporção do conteúdo estriado da dopamina para o seu metabolito ácido homovanílico, considerado um índice de renovação e liberação de dopamina, indicativo que os neurônios dopaminérgicos nativos intactos remanescentes

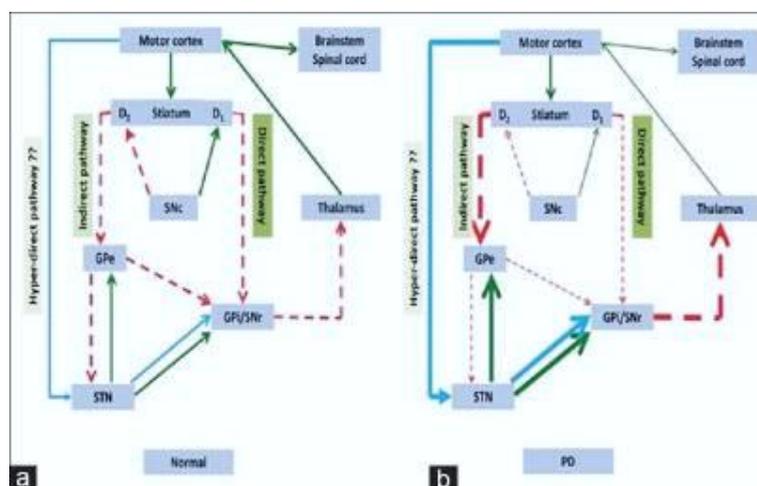
umentam sua atividade na tentativa de superar a perda celular inicial. **Fonte:** Meiser; Weindl; Hiller (adaptado, 2013).

Vale também ressaltar que as mudanças na atividade dos neurônios dopaminérgicos na DP culminam em uma diminuição na concentração de outros neurotransmissores, como noradrenalina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico, serotonina, mentencefalina e glutamato (Marsden, 1982). Este fato mais uma vez reforça o acometimento não apenas de uma região específica do sistema nervoso central, mas de caráter sistêmico destes indivíduos.

### 3.2.2 Áreas encefálicas afetadas pela DP

Na DP, quando a diminuição da eficácia sináptica dopaminérgica atinge os níveis da região da substância negra, haverá uma hipoativação da via direta (Estriado  $\rightarrow$  Globo pálido interno) e uma hiperativação da via indireta (Estriado  $\rightarrow$  Globo pálido externo  $\rightarrow$  Núcleo subtalâmico  $\rightarrow$  Globo pálido interno). Estes dois eventos, em conjunção contribuem para um aumento da atividade inibitória do globo pálido interno sobre o tálamo (Figura 8), culminando em uma diminuição da atividade do córtex motor na DP (Pandey e Srivanitchapoom, 2017).

**Figura 8** – Afecção das vias dopaminérgicas causadas pelo acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína.



Legenda: D1 - Receptores dopaminérgicos excitatórios; D2 - Receptores dopaminérgicos inibitórios; GPe - Globo pálido externo; GPI – Globo pálido interno; PD - doença de Parkinson; SNc – Substância negra *pars compacta*; SNr – Substância negra *pars reticulata*. Esta figura representa como se

comportam as comunicações entre os núcleos da base e o córtex motor primário em voluntários saudáveis (a) e pessoas com doença de Parkinson (b). **Fonte:** Pandey e colaboradores (2017).

### 3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PESSOAS COM DP

A seção III da Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) é uma das escalas mais utilizadas em todo o mundo para avaliar os sintomas motores da DP e observar os efeitos de diversas modalidades terapêuticas para esta população. Esta é composta de diversas subescalas em que se pode mensurar (mesmo que de forma generalizada) a bradicinesia, o tremor, a rigidez e os subtipos clínicos das doenças.

Existem diversas escalas e testes de desempenho que podem auxiliar o terapeuta a avaliar a pessoa com DP, para a mensuração do grau de comprometimento do mesmo, bem como sua resposta às intervenções realizadas (Quadro 5).

**Quadro 5** – Algumas das principais medidas de desfecho utilizadas na prática clínica e na pesquisa para avaliar a pessoa com DP.

Medida de desfecho	Desfecho	Domínio da CIF	Pontuação total	Mínima diferença clínica
Escala de estadiamento de Hoehn and Yahr (modificada)	Estadiamento clínico	Estrutura e função	I-V	Não reportado
Teste de caminhada de 10 metros	Mobilidade funcional / marcha	Atividade e participação	Não aplica se	0,23 m/s (Lang <i>et al.</i> , 2016)
Escala de equilíbrio de Berg	Equilíbrio / mobilidade funcional	Atividade	0-56	5 pontos* (Steffen e Seney, 2008)
Teste de sentar e levantar cinco vezes	Mobilidade funcional / força	Participação	Não aplica se	2,4 segundos* (Paul <i>et al.</i> , 2012)
				4 pontos (Godi <i>et</i>

Mini BEST	Equilíbrio / mobilidade funcional / marcha	Função, estrutura e atividade	0-32	<i>al.</i> , 2020)  Não reportado
Parkinson's disease questionnaire-39	Atividade de vida diária / cognição / comunicação / depressão / mobilidade funcional / qualidade de vida / suporte social	Atividade, participação e qualidade de vida	0-100 (para cada domínio)	3,5 segundos* (Huang <i>et al.</i> , 2011)
Teste levante e vá	Equilíbrio / mobilidade funcional / marcha	Atividade	Não se aplica	Seção II: 2 pontos para estágios de 1 a 1,5 e 3 pontos para pessoas com estadiamento a partir de 2.
Unified Parkinson's disease rating scale	Atividade de vida diária, deglutição, dor, sono (seção II) / cognição / comunicação / depressão / coordenação, disartria, equilíbrio, função motora, marcha, mobilidade funcional, sialorréia (seção III)	Função, estrutura, atividade e participação	Seção II: 0-52 pontos  Seção III: 0-116 pontos	Seção III: 5 pontos (Schrag <i>et al.</i> , 2006)

**Fonte:** Rehab measures. \*valor de mínima mudança detectável.

### 3.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ELÉTRICA CORTICAL DE PESSOAS COM DP

O estudo da eletrofisiologia neuronal pode ser considerado para diversas aplicações clínicas na DP, como auxílio diagnóstico (Barcelon *et al.*, 2019; Han *et al.*, 2013; Jackson *et al.*, 2019) prognóstico (Klassen *et al.*, 2011; Spagnolo *et al.*, 2013) e mensuração de efeito terapêutico (Bologna *et al.*, 2018; Cosentino *et al.*, 2017; Gálvez *et al.*, 2018; Schoellmann *et al.*, 2019).

Vale ressaltar que muitos estudos consideram a avaliação eletrofisiológica nos estados com e sem a medicação (Gong *et al.*, 2018; Kolmancic *et al.*, 2019; Spagnolo *et al.*, 2013). Para o indivíduo, a avaliação no estado sob efeito da levodopa representa um retrato de como se comporta o seu cérebro durante a maior parte do seu tempo de vigília. A avaliação da atividade elétrica com o voluntário sem efeito da levodopa também é importante, pois, este estado medicamentoso associado a alta cadência da marcha, está associado ao aumento do risco de quedas (Hoskovcová *et al.*, 2015). Na próxima seção serão relatadas algumas características neurofisiológicas das pessoas com DP, avaliadas através da eletroencefalografia (EEG).

### **3.4.1 Avaliada por eletroencefalografia (EEG)**

Através da mensuração de flutuações de voltagem resultantes do fluxo de corrente iônica, o EEG é um método não invasivo capaz de captar a atividade elétrica cerebral (Teplan, 2002) utilizado para estudar o estado e a função do cérebro humano (Woods *et al.*, 2016) há quase 100 anos (Keil *et al.*, 2014). O EEG foi introduzido em 1924 por Hans Berger (1873-1941), que publicou suas observações após realizar gravações de potenciais elétricos aplicando eletrodos sobre o couro cabelo em humanos. Em seu estudo denominado *Über das Elektrenkephalogramm des Menschen*, ele notou algumas oscilações rítmicas contínuas que eram praticamente independentes de estímulos externos (Berger, 2004; Haas, 2003; Wallace *et al.*, 2001). A partir desses achados, iniciou-se o surgimento de inúmeras investigações tentando entender a natureza e a origem dos potenciais elétricos produzidos no cérebro.

Por conta de sua versatilidade e praticidade quanto aos métodos de aquisição de dados e análise, o EEG é considerado uma ferramenta amplamente utilizada na comunidade científica e na prática clínica para prognóstico, diagnóstico e avaliação de tratamento de diversos tipos de disfunções neurológicas (Ambrosini *et al.*, 2016; Başar *et al.*, 2013; Brighina, Palermo e Fierro, 2009; Jensen *et al.*, 2016; Rayegani *et al.*, 2014) inclusive a DP (Geraedts *et al.*, 2018; Shirahige *et al.*, 2020).

Vale salientar que apesar de apresentar baixa resolução espacial, o EEG possui uma ampla resolução temporal e baixo custo de realização do exame quando comparada a outras técnicas como tomografia computadorizada, TMS e ressonância magnética (Halford *et al.*, 2016; Kuratani *et al.*, 2016; Luccas *et al.*, 1999). Além disso, permite a avaliação da atividade neuronal em tarefas que exijam uma maior amplitude

de movimento ou um maior tempo de execução, o que facilita a identificação de biomarcadores corticais em voluntários durante a execução ou aprendizado de tarefas.

Contudo, vale ressaltar que alguns cuidados devem ser tomados durante a aquisição do sinal de EEG. Fatores como impedância (menor que 10 K $\Omega$ ), posicionamento correto de eletrodos (de acordo com o sistema internacional de marcação adotado – 10/20 ou 10/10 – ou um protocolo adaptado) e iluminação adequada do ambiente de estimulação são importantes na realização do teste (Odom *et al.*, 2010).

Os filtros para janelamento de aquisição também são aspectos importantes na aquisição de um bom EEG. Para gravações-padrão, o filtro passa-alta não deve ser superior a 1 Hz enquanto o passa-baixa não deve ser inferior a 70 Hz (Sinha *et al.*, 2016) a fim de que haja maior sensibilidade para captação dos ritmos cerebrais. Além disso, a aplicação de um filtro *notch* para retirada de artefatos decorrentes da rede elétrica também deve ser realizada (50Hz para uma rede elétrica de 110V e 60Hz para 220V) (Sinha *et al.*, 2016). É importante salientar que uma taxa de amostragem mínima deve ser aplicada na realização do EEG (pelo menos 256 Hz).

Uma gama de possibilidades analíticas pode ser realizada para avaliação com EEG. Em geral, a análise pode ser considerada qualitativa (que consiste na observação dos traçados da aquisição e identificação de padrões anormais, como, por exemplo, a presença de espículas epileptogênicas) ou quantitativa (quando há quantificação de um determinado evento em amplitude ou quantidade de sinal em um determinado tempo) (Koberda *et al.*, 2013). A análise quantitativa permite uma sensibilidade maior a alterações nos padrões de amplitude e frequência das ondas cerebrais, aumentando o acesso a informações do avaliador. Um estudo mostrou que a análise de EEG quantitativo contribuiu para o detalhamento eletrofisiológico de 95% dos casos neurológicos, o que indica grande potencial para uma aplicação mais ampla dessa ferramenta na neurologia geral (Koberda *et al.*, 2013). A definição de alguns métodos quantitativos de análise de EEG está descrita no Quadro 6.

**Quadro 6 - Definição das medidas de eletroencefalografia quantitativa.**

Medida	Definição
--------	-----------

### Potência espectral

**Potência de banda** Reflete a magnitude, potência ou energia do sinal dentro de uma determinada faixa de frequência, normalmente avaliada com uma transformada rápida de Fourier (FFT). A potência pode ser absoluto ou relativo (como uma fração da potência total).

**Frequência dominante** A frequência com maior potência do sinal (pico dominante no espectro da FFT), tipicamente entre 4 e 13 Hz.

### Conectividade

**Índice de lateralização** Reflete a assimetria do EEG calculando diferenças de potência entre pares homólogos de eletrodos de EEG em hemisférios diferentes.

**Phase lag index** Avalia as diferenças na distribuição de fase relativa tomando por referência a inexistência de diferença de fase entre as regiões do cérebro (zero).

**Phase locking index** Valor absoluto das diferenças de fase entre as regiões do cérebro.

**Coerência** O nível de consistência entre as regiões do cérebro quanto à amplitude e fase das ondas cerebrais.

### Redes neurais

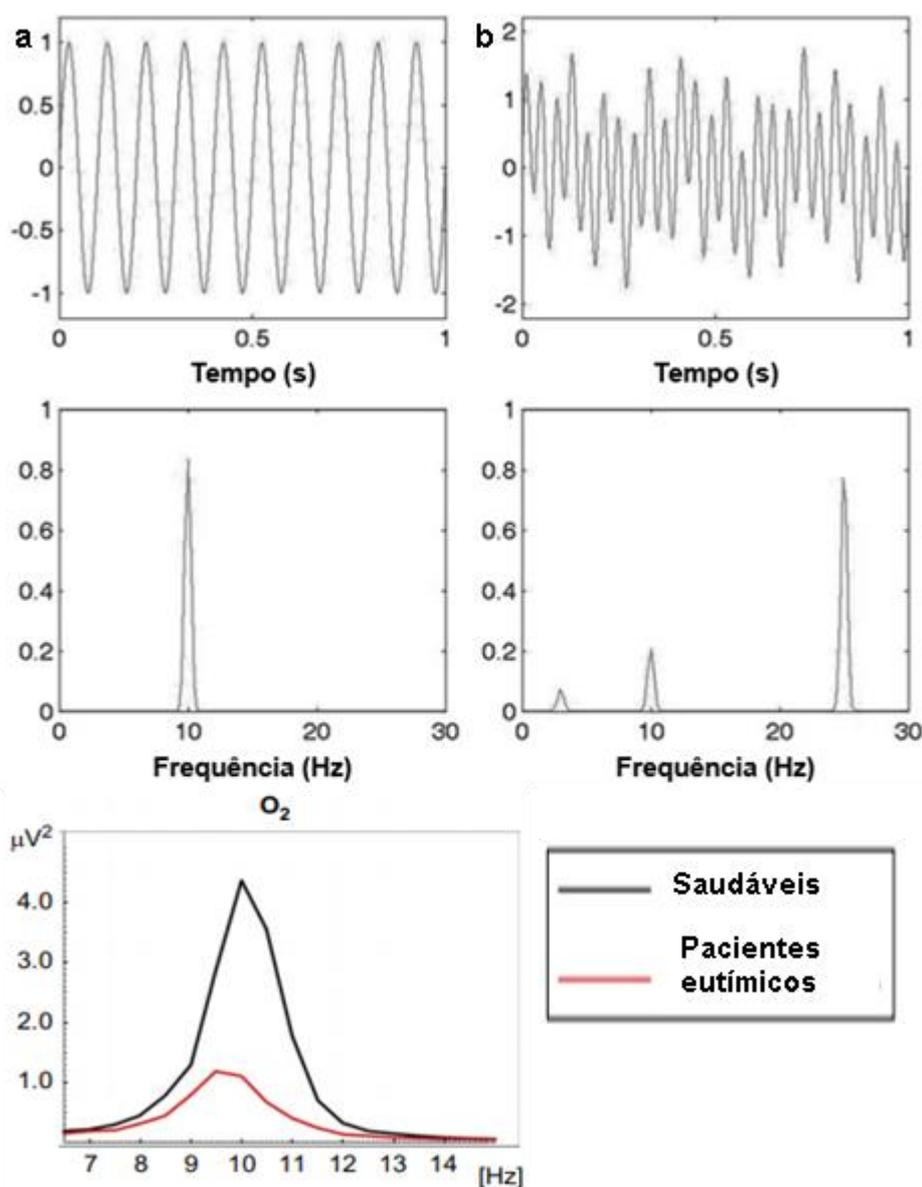
**Índice de conectividade inteligente** O nível de conectividade funcional através da medida de cada um dos valores de correlação (pesos) entre as diferentes regiões do cérebro.

<b>Redes neurais ponderadas</b>	
Gama	Coeficiente de agrupamento ponderado normalizado (todos os pesos divididos pelo peso máximo): reflete a conectividade funcional entre os nós vizinhos.
Lambda	Comprimento normalizado do caminho característico (todos os pesos divididos pelo peso máximo): peso médio dos caminhos mais curtos entre quaisquer 2 nós na rede.
Modularidade	Proporção de conexões entre grupos sobre o número total de pontes da rede.
<b>Potencial relacionado ao evento</b>	Aumento ou diminuição da amplitude de alguma variável referente à atividade cerebral em resposta a um estímulo externo (emissão de fótons, ruídos ou estímulos táteis) ou interno (intenção e realização de um movimento).

**Fonte:** Geraedts e colaboradores (adaptado, 2018).

As ondas registradas no EEG, provenientes das atividades elétricas neuronais, possuem características semelhantes a qualquer outro tipo de onda, portanto pode ser analisada a partir da decomposição dos sinais. A partir da decomposição de sinais através da transformada rápida de Fourier, é permitido então a análise mais facilitada de sinais que possuem frequências variáveis, como é o caso das ondas cerebrais (Freeman e Quiroga, 2012). Neste caso, ao invés das ondas serem avaliadas em conjunto, faz-se “separação” das ondas, de acordo com a sua respectiva frequência, facilitando a visualização e a interpretação das atividades oscilatórias, pela chamada análise espectral de frequência (Figura 9).

**Figura 9** – Representação gráfica da aplicação da transformada rápida de Fourier para análise de espectro de frequências de ondas.



Legenda: s – segundos; Hz – Hertz. Para atividades oscilatórias constantes (a), há a possibilidade de detecção da frequência de onda sem a decomposição de sinais, a partir da somatória de ondas por segundo. Porém, quando o sinal é composto pela interposição de ondas com sinais de frequências diferentes (b) esta análise observacional simples fica mais difícil, uma vez que a amplitude do sinal referir-se a somatória dos sinais das frequências analisadas; desta maneira, a decomposição das atividades oscilatórias pela frequência dos sinais auxilia na observação da mudança na velocidade destas ondas de maneira mais precisa e eficaz (c). Nota-se na figura (c) que há uma diminuição da atividade cerebral em indivíduos bipolares eutímicos, caracterizado pela diminuição da quantidade de sinal (potência) nas frequências de 7-14 Hz (espectro de frequência). **Fonte:** Freeman & Quiroga (adaptado, 2013); Basar e colaboradores (adaptado, 2013).

Em pessoas com disfunções neurológicas a análise espectral de frequências demonstrou-se bastante diversificada, enquanto as respostas de controle demonstraram amplamente a supressão de potência espectral alfa e / ou beta durante o desempenho da tarefa (Curley *et al.*, 2018), demonstrando que a análise espectral pode ser um bom método para a investigação de biomarcadores em disfunções

neurológicas. Em estudos transversais com amostras reduzidas, alterações na potência relativa (potência absoluta da banda em questão dividido pela soma da potência absoluta de todas as bandas de frequência) parecem ser mais fáceis de detectar, em comparação com a potência absoluta (Cozac *et al.*, 2016).

Em relação à análise espectral das frequências, pode-se destacar os principais ritmos corticais em humanos: delta (0,5-3,5Hz), teta (3,5-7,5Hz), alfa (7,5-12,5Hz), beta (12,5-30Hz) e gama (>30Hz) (Freeman e Quiroga, 2012). As principais alterações nestes ritmos corticais na DP estão descritos a seguir:

- **Ritmo delta e teta:** os ritmos delta e teta são característicos da fase do sono profundo. Em adultos acordados, um aumento do ritmo teta pode estar relacionado a desordens cerebrais. Na DP, ambos os ritmos podem estar com a sua atividade aumentada (Cozac *et al.*, 2016; Gálvez *et al.*, 2018; Shirahige *et al.*, 2020; Yuvaraj, Murugappan e Sundaraj, 2012).
- **Ritmo alfa:** foi o primeiro ritmo identificado em humanos (Berger, 2004). O ritmo alfa aparece espontaneamente em adultos normais durante a vigília, sob condições de relaxamento e inatividade mental. Na DP, a atividade em banda alfa parece estar aumentada em pessoas com comprometimento cognitivo leve (Caviness *et al.*, 2015; Gu *et al.*, 2016).
- **Ritmo beta:** ritmo relacionado com cálculos mentais, expectativa ou tensão em toda a superfície do couro cabeludo. Após a realização do movimento, a potência de beta retorna para um nível superior em relação ao repouso e também pode ser aumentado pela manutenção da posição tônica e pela interrupção de um movimento pré-planejado (Wijk, van, Beek e Daffertshofer, 2012). A atividade beta é elevada na DP (Storzer *et al.*, 2017; Underwood e Parr-Brownlie, 2021) o que limita a capacidade de codificação de informações, de modo que o novo processamento é prejudicado e o status quo favorecido em relação a novos movimentos. Essa função se torna patologicamente exagerada na DP, resultando em bradicinesia (Little e Brown, 2014).
- **Ritmo gama:** as oscilações gama tornaram-se muito populares depois de terem sido relacionadas à vinculação de sensações em uma única percepção. Uma diminuição da atividade gama em pessoas com DP parece

também estar relacionada com declínio cognitivo destas (Cozac *et al.*, 2016).

A partir dos dados da análise espectral, pode-se extrair índices que podem identificar padrões disfuncionais de ritmos corticais. Utilizada primeiramente para auxiliar no mapeamento de tumores cerebrais malignos (Nagata *et al.*, 1985), o índice de razão espectral (PRI, do inglês, *power ratio index*) tem sido utilizado como método de identificação de biomarcadores corticais em algumas doenças neurológicas (Benwell *et al.*, 2020; Brito *et al.*, 2021; Trujillo *et al.*, 2017), entre elas a DP (Cozac *et al.*, 2016; Kamei e Morita, 2014; Morita *et al.*, 2009).

Esta medida é adquirida a partir da razão entre a soma dos valores da potência espectral de ondas lentas (delta + teta) divididos pela soma da potência espectral de alfa e beta (Brito *et al.*, 2021). Derivadas da PRI, outras razões espectrais podem ser extraídas, dentre elas a razão delta-alfa (DAR, do inglês, *delta alpha ratio*) (Finnigan, Wong e Read, 2016) e a razão teta-beta (TBR, do inglês, *theta beta ratio*) (Son, van *et al.*, 2019).

Quanto mais alto o valor das razões espectrais, mais “identificado” é o padrão cortical do indivíduo em questão (Nagata *et al.*, 1985). Na DP, análises utilizando razões espectrais indicam uma “identificação” do córtex cerebral, principalmente em pessoas com déficits cognitivos (Cozac *et al.*, 2016; Geraedts *et al.*, 2018; Kamei e Morita, 2014).

#### 3.4.1.1 Aprendizado de máquina

Técnicas de inteligência computacional são empregadas cada vez mais para solucionar e facilitar situações práticas em áreas como computação, engenharia e saúde. No que diz respeito a vasta aplicabilidade da inteligência computacional na área da saúde, pode-se destacar a validação de métodos diagnósticos (Espinola *et al.*, 2021a; b; Freitas Barbosa, de *et al.*, 2021; Gomes *et al.*, 2021; Rodrigues da Silva *et al.*, 2021; Souza, de *et al.*, 2021), monitoramento e predição de evolução em determinadas doenças e de respostas terapêuticas (Cash *et al.*, 2019; Erguzel e Tarhan, 2018; Poepl *et al.*, 2021; Silva, da *et al.*, 2021; Zandvakili *et al.*, 2019).

As redes neurais artificiais possuem inspiração nas redes neurais de modelo biológico, por este motivo desenvolvem características como a capacidade de aprendizado (Haykin, 2007). As redes neurais biológicas percebem o ambiente e as

atividades internas por receptores sensoriais, carregando a informação de sensibilização sensorial até centros neurais superiores. Estes centros superiores são responsáveis por processar, interpretar as informações recebidas e, assim, gerar uma resposta motora ou cognitiva adequada (Takakusaki, 2013). De maneira similar ocorre o funcionamento da rede neural artificial.

Diversos estudos têm investigado alterações na doença de Parkinson tanto como ferramenta de diagnóstico quanto para acompanhamento da evolução da doença e da resposta medicamentosa (Abiyev e Abizade, 2016; Matarazzo *et al.*, 2019; Nilashi, Ibrahim e Ahani, 2016; Oliveira, de *et al.*, 2020; Souza, de e Moreno, 2018). Estudos prévios utilizaram o aprendizado de máquina para a identificação de pessoas com DP com e sem risco de quedas a partir de informações clínicas (Gao *et al.*, 2018) e para a avaliação da severidade de déficits cognitivos a partir de dados eletrofisiológicos (Betrouni *et al.*, 2019).

Um outro estudo utilizando ressonância magnética indicou que é possível distinguir, a partir de medidas fisiológicas, os subtipos da DP (Pang *et al.*, 2021). Porém ainda não há estudos que utilizem a rede neural artificial com dados eletroencefalográficos para classificar diferentes subtipos clínicos da doença de Parkinson, nem a utilização desta ferramenta para prognóstico de resposta terapêutica à neuromodulação.

Futuros estudos com NIBS devem aproveitar todo o potencial do aprendizado de máquina, que está em sua capacidade de manejar dados com alta dimensionalidade e natureza multivariada para descobrir padrões e recursos ocultos que humanamente não são possíveis, o que provavelmente produzirá novas hipóteses que poderão ser testadas experimentalmente (Shukla e Thirugnanasambandam, 2021). No entanto, deve-se reconhecer que é praticamente inviável atingir grandes tamanhos de amostra nestes modelos de estudo, especialmente em humanos.

#### 3.4.1.2 Efeitos da NIBS na atividade eletroencefalográfica

Estudos prévios observaram que a aplicação da NIBS excitatória foi capaz de aumentar a potência espectral de ondas rápidas (Ciechanski *et al.*, 2019; Mangia, Pirini e Cappello, 2014; Marceglia *et al.*, 2016) e diminuir as de ondas lentas (Schestatsky, Morales-Quezada e Fregni, 2013; Woźniak-Kwaśniewska *et al.*, 2014; Xia *et al.*, 2017) durante e após a estimulação. Em saudáveis, a NIBS foi capaz de aumentar o controle proativo de saudáveis, associado a um aumento da potência de

ondas gama na região (Boudewyn, Roberts et al. 2019). Desta maneira, pode-se supor que a aplicação da NIBS o que pode ser benéfica para populações que apresentam “lentificação” da atividade cerebral apresentada na DP (Geraedts *et al.*, 2018; Shirahige *et al.*, 2020).

Em um outro estudo, foi verificado que a NIBS excitatória foi capaz de aumentar a conectividade da região sensório-motora em pessoas com DP (Schoellmann *et al.*, 2019), além de melhorar a função motora destes. Semelhantemente, um protocolo excitatório realizado sobre o córtex pré-frontal dorsolateral em crianças com transtorno de espectro autista foi capaz de promover benefícios clínicos associados a um aumento da atividade da banda alfa na região estimulada (Amatachaya *et al.*, 2015). Estes resultados indicam que a NIBS pode reverter estados patológicos da rede cortical de adultos com disfunções neurológicas e que as medidas de EEG também podem ser uma ferramenta importante para identificar os efeitos fisiológicos da neuromodulação.

Ademais, a utilização da ferramenta do EEG também tem sido empregada como uma ferramenta de diagnóstico para avaliar a dinâmica cerebral e a neurofisiologia antes da administração da intervenção (marcadores de previsão) e depois novamente após a intervenção (marcadores de resposta) (Farzan *et al.*, 2016; Morya *et al.*, 2019).

De fato, um estudo com pessoas que sofreram um AVE identificou um padrão diferente da conectividade cortical inter-hemisférica entre respondedores e não respondedores ao protocolo associado de rTMS e tDCS (Lee *et al.*, 2019), reforçando a importância do EEG para indicar biomarcadores corticais para protocolos de NIBS mais direcionados e específicos para a população geral (Ovadia-Caro *et al.*, 2019). Além disso, foi observado que a amplitude do potencial evocado motor de saudáveis pode variar a depender do ritmo de oscilação eletroencefalográfica no momento e no local da estimulação (Bergmann *et al.*, 2012; Stefanou *et al.*, 2019) identificando que o ritmo neuronal durante a estimulação cerebral não invasiva pode influenciar os resultados da neuromodulação.

Para a neuromodulação M1 em pessoas com DP, as elevações no PAC beta-gama ou da atividade beta, ambos detectáveis usando EEG superficial (Jackson *et al.*, 2019; Swann *et al.*, 2015), podem ser biomarcadores úteis; embora sejam necessários estudos que avaliem a sensibilidade e a especificidade desses biomarcadores para sintomas motores (Underwood e Parr-Brownlie, 2021).

### 3.4.2 Avaliada por estimulação magnética transcraniana (TMS)

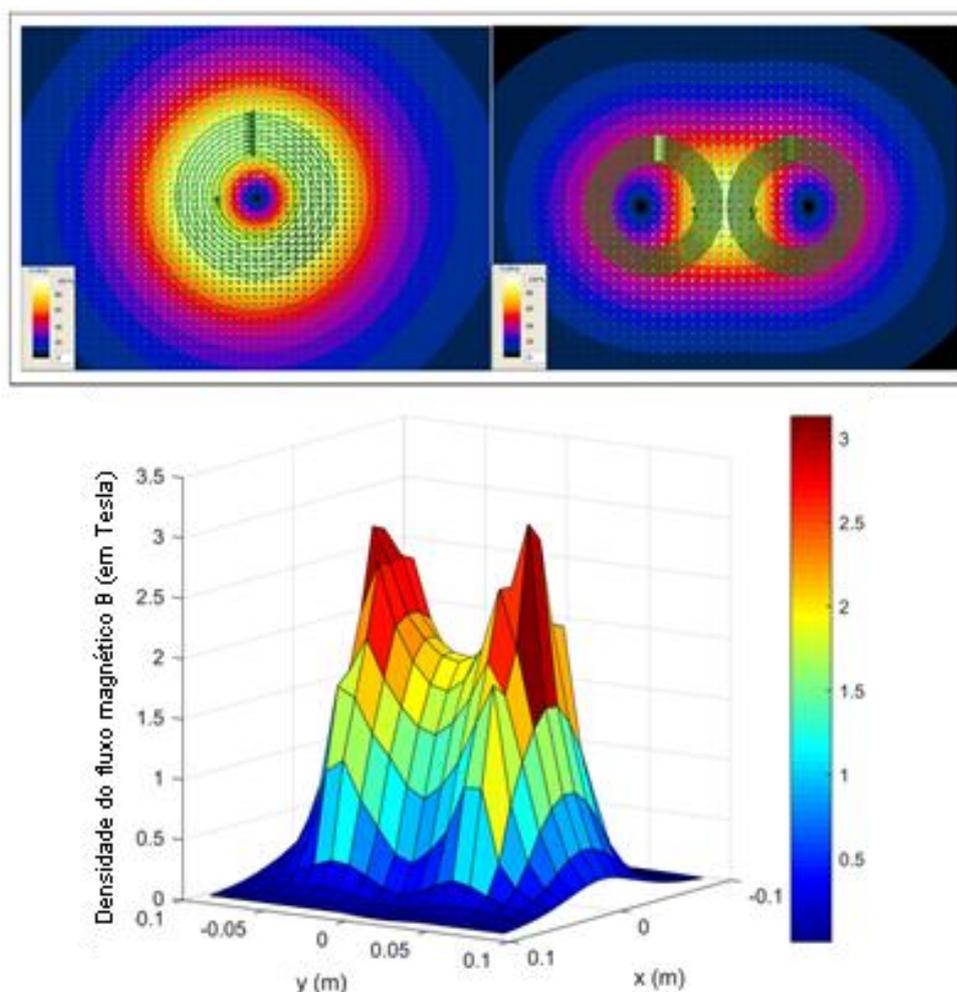
O primeiro estudo utilizando a estimulação magnética transcraniana (TMS) em humanos foi realizado por Anthony Barker e colaboradores em 1985, pelo trabalho intitulado: “Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex”. Os pesquisadores demonstraram que, seguindo princípios do eletromagnetismo, pode-se induzir uma corrente iônica cortical através de um pulso único da TMS, gerando resposta motora do músculo que recebem os comandos da área estimulada (Barker, Jalinous e Freeston, 1985).

Um estimulador magnético transcraniano é composto por uma bobina transdutora ligada a um sistema de descarga de alta tensão (que varia entre 400V-3kV) e de alta corrente (entre 4-20 kA) (Groppa *et al.*, 2012; Jalinous, 1991). Para a TMS, o dispositivo é descarregado produzindo um forte campo magnético temporário, perpendicular à bobina. O campo magnético induzido pode atingir fortes picos de 1 - 2,5 Tesla, de curta duração ( $\leq 1$  ms) (Groppa *et al.*, 2012).

Como a TMS não requer contato elétrico direto com a pele, ela não precisa ser preparada antes da estimulação. No entanto, marcar o local ideal de estimulação na pele é útil para facilitar o posicionamento correto da bobina (Groppa *et al.*, 2012). Vale ressaltar que a distribuição do campo magnético em toda a bobina não é uniforme (Figura 10), reforçando a atenção ao posicionamento da bobina sobre a área-alvo para durante a utilização da TMS para avaliação ou tratamento. Este campo magnético é capaz de gerar uma corrente iônica (cerca de 100 mV/mm) de direção oposta ao campo elétrico da bobina, no tecido intracraniano (com profundidade de 1,5 - 2,0 cm abaixo do escalpo) (Conforto *et al.*, 2003; Najib *et al.*, 2011). Este fluxo de íons é forte o suficiente para despolarizar a membrana neuronal, gerando um potencial de ação.

Quando aplicada sobre a área do córtex motor primário, o potencial de ação se propaga através de sinapses para outros neurônios ao longo do trato corticoespinal e do nervo periférico motor (Figura 11), a TMS pode gerar uma resposta muscular mensurável (o potencial evocado motor – MEP – do inglês motor evoked potential) (Groppa *et al.*, 2012; Valero-Cabré *et al.*, 2017). O MEP ocorre quando a intensidade do estimulador é aplicada acima do limiar para despolarização da membrana (Kobayashi e Pascual-Leone, 2003), quer seja após a liberação de pulsos únicos ou após a combinação de pulsos com intervalos inter estímulos pré-determinados (Valero-Cabré *et al.*, 2017).

**Figura 10** - Comparação de campos elétricos induzidos em um modelo de uma bobina circular e de uma em “forma de oito”.



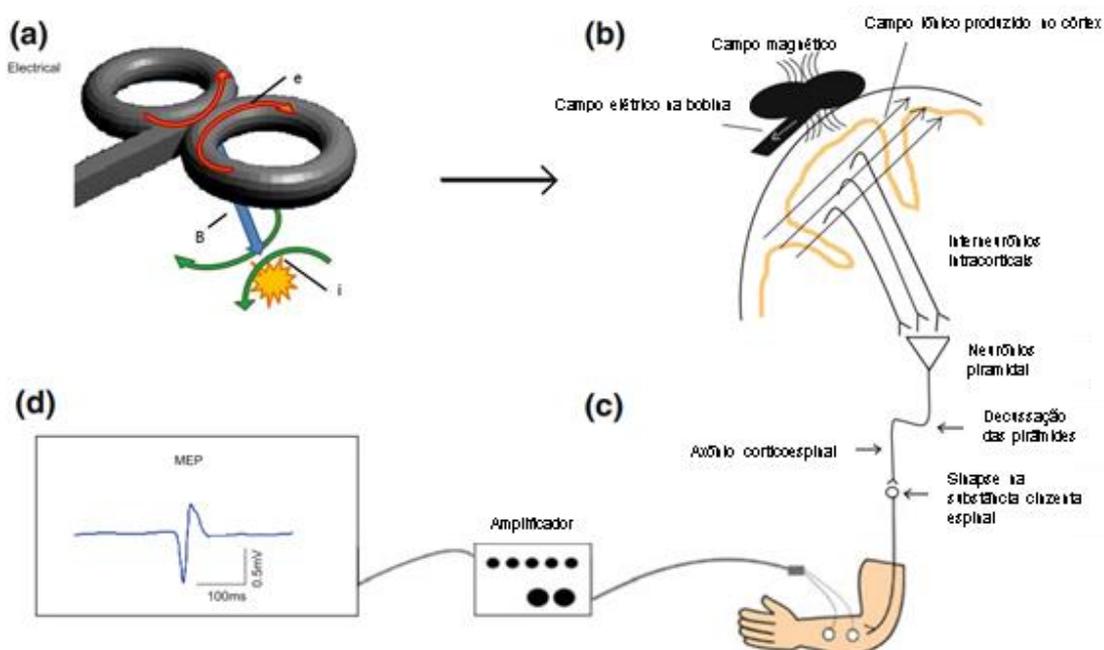
A escala de cores mostra a intensidade do campo, na qual cores mais quentes referem-se a uma maior intensidade de campo magnético. Note que as regiões mais centrais da bobina são as que apresentam um maior campo, e que a bobina em “forma de oito” apresenta uma distribuição mais focal, quando comparada à circular. **Fonte:** Barker; Shields (adaptado, 2017); Sousa; Barbosa; Monteiro (adaptado, 2018). (Barker e Shields, 2017; Sousa *et al.*, 2018).

Por ser uma ferramenta não invasiva e devido à resposta motora cortical ser captada por eletrodos de superfícies, conectados a um eletromiógrafo, a TMS tornou-se uma das principais ferramentas utilizadas na pesquisa e na clínica para avaliar a integridade das vias motoras do trato corticoespinal (Groppa *et al.*, 2012; Rossini e Rossi, 2007). Outro ponto positivo desta técnica a ser ressaltado é a alta reprodutibilidade intra e interindividual das suas medidas, principalmente em amostras grandes (Cacchio *et al.*, 2009; Schambra *et al.*, 2015; Tedesco Triccas *et al.*, 2018).

Atualmente, a TMS tem sido utilizada para avaliação de diversas áreas do sistema nervoso central como: cerebelo, córtex visual, córtex motor, entre outros

(Brückner e Kammer, 2016; Hardwick, Lesage e Chris Miall, 2014; Strigaro *et al.*, 2015). Podendo ser utilizada para avaliar a atividade elétrica cortical de saudáveis e de pessoas com as mais variadas disfunções neurológicas (Berenguer-Rocha *et al.*, 2020; Cambieri *et al.*, 2017; Costa-Ribeiro *et al.*, 2016; Rossini *et al.*, 2015; Strigaro *et al.*, 2015). As principais medidas utilizadas nesse tipo de avaliação são: o MEP e o limiar motor (MT – do inglês, *motor threshold*). A seguir, serão abordados os conceitos de cada medida e os resultados de alguns estudos que utilizaram estas medidas como desfecho.

**Figura 11** – Desenho esquemático da TMS aplicada sobre o córtex motor primário.



Legenda:  $e$  – campo elétrico na bobina do estimulador;  $B$  - campo magnético breve e intenso gerado perpendicular ao campo elétrico;  $i$  – campo iônico induzido pelo campo magnético dentro do córtex; MEP – potencial evocado motor. A geração de um campo elétrico pelo capacitor do estimulador magnético transcraniano (Figura 11a) induz uma corrente iônica de direção contrária dentro do escalpo do indivíduo, esta corrente gera a despolarização neuronal na região localizada sob a bobina (b) e, conseqüentemente, a contração da musculatura alvo (c) da estimulação (que pode ser captada por um eletromiógrafo), mensurada pelo MEP (d). **Fonte:** a autora (2021, Figura 11a); Carson; Ruddy; McNickle (adaptado, 2016, Figura 11b-d). (Carson, Ruddy e McNickle, 2016)

### 3.4.2.1 Limiar motor (MT)

Tecnicamente, o MT pode ser considerado como a mínima intensidade de saída do estimulador magnético necessária para evocar uma resposta registrável por eletromiografia no músculo alvo (Rossini *et al.*, 1994, 2015), quando pulsos únicos

são liberados sobre a área do córtex motor correspondente (Kobayashi e Pascual-Leone, 2003). O limiar para a produção de um MEP reflete a excitabilidade de um núcleo central de neurônios, resultante da excitabilidade de neurônios individuais e a sua densidade local (Hallett, 2007).

Algumas variáveis técnicas e fisiológicas podem e devem ser mantidas constantes durante as medições de MT, como posicionamento e orientação da bobina, estado motor (por exemplo, atividade de fundo do músculo-alvo), nível de excitação individual e ruído ambiental. Antes de determinar o MT, a posição e a orientação ideais da bobina para estimulação do músculo alvo devem ser identificadas (Rossini *et al.*, 2015). Esta avaliação pode ser realizada com o músculo relaxado, chamado limiar motor de repouso (rMT – do inglês, resting motor threshold) ou com uma leve contração muscular, denominado limiar motor ativo (aMT – do inglês, active motor threshold).

O primeiro estudo para estimar o limiar motor foi proposto por um *guideline* desenvolvido pela *International Federation of Clinical Neurophysiology*, em 1994. O MT foi definido como a intensidade mínima de potência do estimulador necessária para evocar abalos musculares com amplitudes pico-a-pico superiores a 50 $\mu$ V em pelo menos cinco de 10 tentativas (Rossini *et al.*, 1994). Este ponto de corte de amplitude foi estipulado, pois abaixo disso fica muito difícil de distinguir a atividade elétrica muscular real de ruídos que possam surgir durante a aquisição do sinal eletromiográfico (Rossini *et al.*, 1994).

Atualmente, para identificar o MT, a intensidade do estímulo é gradualmente reduzida até que menos de 5 respostas positivas de 10 tentativas sejam registradas. Essa intensidade de estímulo mais 1 é definida como o limiar motor (Rossini *et al.*, 2015). No caso do aMT, mensurado enquanto o voluntário é orientado a realizar uma contração tônica do músculo alvo, o ponto de corte usual é de 200 $\mu$ V, aplicado a fim de evitar que a atividade eletromiográfica decorrente da contração voluntária seja erroneamente classificada como MEP (Groppa *et al.*, 2012).

Outro método utilizado para a avaliação do MT tem sido o parâmetro de estimativa por testes sequenciais (do inglês *Parameter Estimation by Sequential Testing* – PEST). O PEST utiliza uma função que relaciona a intensidade da saída do estimulador e a probabilidade de gerar um MEP. A cada tentativa, este modelo estima uma intensidade com uma probabilidade de 50% de evocar um MEP. A partir das respostas encontradas, a intensidade é selecionada para definir o próximo pulso de

TMS (Groppa *et al.*, 2012). A utilização do PEST para estimar o aMT e o rMT aumenta a eficiência do experimento com TMS, pois reduz o número de pulsos para adquirir essas medidas sem comprometer a precisão da medida (Ah Sen *et al.*, 2017) e software necessário para executar este algoritmo foi disponibilizado gratuitamente por Awiszus e Borckardt (*Motor Threshold Assessment Tool*, versão 2.0: <http://www.clinicalresearcher.org/software>).

Ainda não existe consenso na literatura quanto à avaliação da excitabilidade cortical de pessoas com DP utilizando as medidas de MT. Alguns estudos indicam um aumento da excitabilidade cortical, caracterizado por uma diminuição do MT, enquanto outros estudos não identificaram esta característica (Quadro 7).

**Quadro 7 – Estudos prévios que avaliaram o limiar motor em pessoas com DP.**

Autor/ano	Nº de participantes	Principal achado	Interpretação
(Cantello <i>et al.</i> , 1991)	10 DP; 10 VS	Diminuição do rMT nos voluntários com rigidez, mais evidente no lado mais acometido.	Hiperexcitabilidade do córtex motor em pessoas com DP
(Kimiskidis <i>et al.</i> , 2018)	33 DP; 21 VS	Diminuição do rMT, tanto nos voluntários com subtipo tremor-dominante, quanto acinético. Porém os com o subtipo tremor-dominante apresentavam valores menores de rMT.	
(Kolmancic <i>et al.</i> , 2019)	41 DP; 23 VS	Diminuição do rMT no hemisfério mais acometido, somente nos voluntários do sexo masculino.	
(Spagnolo <i>et al.</i> , 2013)	19 DP; 17 VS	Diminuição do rMT nos voluntários, tanto no estado OFF quanto no ON.	
(Tremblay e Tremblay, 2002)	10 DP 10 VS	Diminuição do rMT, sem definição de hemisférios.	

(Bares, Kanovský e Rektor, 2007)	12 DP; 10 VS		
(Berardelli <i>et al.</i> , 1996)	16 DP; 11 VS		
(Bologna <i>et al.</i> , 2018)	22 DP; 18 VS		
(Broeder <i>et al.</i> , 2019)	10 DP; 10 VS	Não houve diferença no rMT/aMT de pessoas com DP, em comparação com os saudáveis.	Sem alterações na excitabilidade cortical em pessoas com DP
(Derejko <i>et al.</i> , 2013)	11 DP; 13 VS		
(Leon-Sarmiento <i>et al.</i> , 2013)	39 DP; 40 VS		
(Valls-Solé <i>et al.</i> , 1994)	6 DP; 6 VS		

Legenda: DP – pessoas com doença de Parkinson; aMT – limiar motor ativo; rMT – limiar motor de repouso; VS – voluntários saudáveis. **Fonte:** a autora (2021).

Em um estudo eletrofisiológico com pessoas com DP sem comprometimento cognitivo foi observado que o desempenho motor no hemicorpo mais acometido delas apresentava associação com a excitabilidade cortical do hemisfério oposto. Ou seja, quanto maior o comprometimento motor do indivíduo, maior a atividade cortical (Spagnolo *et al.*, 2013), corroborado por um outro estudo transversal identificou uma correlação negativa entre o rMT e os escores motores da UPDRS ( $r=-0,516$ ;  $p=0,02$ ), indicando que pessoas mais graves tendem a ter um aumento na excitabilidade cortical (Park *et al.*, 2016).

Além disso, o estudo de Khedr e colaboradores (2019) identificou que pessoas com subtipo tremor-dominante parecem apresentar menores rMT, quando comparado

ao subtipo acinético. Esses achados indicam que diferentes fenótipos clínicos e diferentes níveis de comprometimento motor podem estar relacionados a alterações fisiopatológicas distintas do sistema corticoespinal. Portanto, torna-se relevante considerar os subtipos clínicos na avaliação da excitabilidade cortical na DP.

### 3.5 RECURSOS TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DA DP

Como foi detalhado nos tópicos anteriores, a DP é uma afecção de caráter multissistêmico e que pode repercutir diretamente na qualidade de vida dos indivíduos. Por isto, uma abordagem terapêutica multiprofissional e integrada é de suma importância para estes (Figura 12) (Keus *et al.*, 2014). O tratamento medicamentoso ajuda apenas em alguns aspectos da doença, portanto, outras terapias (como a fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional) são consideradas (Clarke *et al.*, 2016).

**Figura 12 – Modelo de cuidado para a pessoa com DP.**



**Fonte:** Keus e colaboradores (adaptado, 2014)

O objetivo da atuação de uma equipe integrada em saúde no cuidado da pessoa com DP é otimizar a qualidade de vida e minimizar as disfunções em decorrência da progressão da doença, a partir da atuação conjunta de múltiplos profissionais que se complementam, incorporando no tratamento as preferências e os objetivos indicados pela pessoa com Parkinson (Keus *et al.*, 2014). Nesta seção, os

principais recursos fisioterapêuticos utilizados na pesquisa e na prática clínica para a DP serão detalhados.

### **3.5.1 Recursos fisioterapêuticos para a pessoa com DP**

No decorrer da evolução clínica da DP, o indivíduo pode apresentar diminuição da atividade das unidades motoras, desbalanços na atividade cortical, rigidez e fraqueza muscular, hipotensão postural, hipertensão arterial sistêmica, diminuição da amplitude de movimento, alterações perceptuais, emocionais e cognitivas, diminuição da sensação somestésica e olfatória (Ravn, Thyssen e Egeberg, 2017; Schapira, Ray Chaudhuri e Jenner, 2017; Wolpe *et al.*, 2018; Yoritaka *et al.*, 2013). Todos estes fatores, em conjunto, podem gerar graves disfunções no controle postural, na prática das atividades de vida diária (pela realização de movimentos espelhados) e na marcha da pessoa com DP (Mirelman *et al.*, 2019; Spagnolo *et al.*, 2013).

A fisioterapia possui como principal objetivo promover e manter a mobilidade e a atividade, tratando problemas físicos com a prática relacionada à tarefa, podendo beneficiar as pessoas com DP, principalmente os mais acometidos (Clarke *et al.*, 2016). São consideradas áreas centrais da fisioterapia direcionadas para a pessoa com Parkinson: capacidade física, transferências, atividades manuais, equilíbrio e marcha (Keus *et al.*, 2014). Os objetivos terapêuticos devem ser individualizados, considerando o estágio de progressão e o nível de atividade física daquela pessoa (Keus *et al.*, 2014).

De acordo com uma diretriz canadense de práticas clínicas para o manejo de pessoas com DP, deve-se considerar o encaminhamento de pessoas desde os estágios iniciais de DP a um fisioterapeuta com experiência na doença para avaliação, educação e aconselhamento, incluindo informações sobre atividade física – nível de recomendação B (Grimes *et al.*, 2019). Além disso, práticas fisioterapêuticas específicas para DP devem ser oferecidas a pessoas que apresentam problemas de equilíbrio ou função motora – nível de recomendação A (Grimes *et al.*, 2019).

Dentre as intervenções fisioterapêuticas para a DP, pode-se citar: a dança, cinesioterapia, treino de marcha com pistas rítmicas/visuais, entre outras. A sumarização das evidências acerca dos principais métodos utilizados na prática clínica fisioterapêutica pode ser observada no quadro 8 e na figura 13.

**Quadro 8 – Exemplos de intervenções terapêuticas recomendadas para a pessoa com DP.**

<b>Autor, Ano / Tipo de estudo</b>	<b>Nº de estudos / Nº de voluntários</b>	<b>Intervenção utilizada / Desfechos avaliados</b>	<b>Resultado</b>
(Carapellotti, Stevenson e Doumas, 2020) / Meta-análise	16 / 636	Dança / Desempenho motor, equilíbrio, marcha, mobilidade funcional, depressão, freezing	A dança pode melhorar significativamente o desempenho motor, a mobilidade funcional, os níveis de depressão e o equilíbrio dos voluntários com DP, quando comparada ao grupo controle.
(Lina <i>et al.</i> , 2020) / Meta-análise	12 / 360	Realidade virtual / Equilíbrio, marcha, mobilidade funcional, desempenho nas atividades de vida diária	A realidade virtual pode melhorar significativamente o equilíbrio, a mobilidade funcional, a marcha e o desempenho nas AVD dos voluntários com DP, quando comparada ao grupo controle.
(Jin <i>et al.</i> , 2019) / Meta-análise	22 / 1199	Exercícios de mente-corpo / Desempenho motor, equilíbrio, mobilidade funcional, depressão e qualidade de vida	Os exercícios de mente-corpo podem melhorar significativamente o desempenho motor, o equilíbrio, a mobilidade funcional, os níveis de depressão e a qualidade de vida dos voluntários com DP, quando comparada ao grupo controle.
(Pinto <i>et al.</i> , 2019) / Meta-análise	19 / 484	Hidroterapia / Desempenho motor, equilíbrio, mobilidade funcional e qualidade de vida	A hidroterapia pode melhorar significativamente o equilíbrio e a mobilidade funcional dos voluntários com DP, quando comparada ao grupo controle.
(Li <i>et al.</i> , 2020) / Meta-análise	25 / 780	rTMS / Desempenho motor e depressão	A rTMS pode melhorar significativamente o desempenho motor e os níveis de depressão dos voluntários com DP, quando comparada ao grupo <i>sham</i> .
(Pang, 2021) / Meta-análise	Não informado / Não informado	Diversas abordagens fisioterapêuticas / Desempenho aeróbico, motor, marcha, qualidade de vida, força muscular, mobilidade	Exercícios aeróbicos parecem beneficiar os voluntários quanto o consumo máximo de oxigênio e desempenho motor; treinos resistidos parecem beneficiar os voluntários quanto à força muscular, mobilidade funcional, marcha, desempenho motor e qualidade de vida; treino de marcha pode

		funcional, equilíbrio, alcance funcional	beneficiar os voluntários quanto ao desempenho da marcha; Tai-chi parece beneficiar os voluntários quanto ao equilíbrio, alcance e mobilidade funcional, marcha e desempenho motor.
(Mateos-Toset <i>et al.</i> , 2016) / Ensaio clínico	Não se aplica / 60	Exercícios de fortalecimento muscular da mão / Destreza manual, força muscular de pinça e de preensão	Os exercícios de fortalecimento muscular da mão aumentaram significativamente a destreza manual e a força muscular de pinça e de preensão de pessoas com DP, quando comparados ao grupo controle que realizou apenas exercícios ativo-livres de membros superiores.

Legenda: AVD – atividades de vida diária; DP – doença de Parkinson; rTMS – *repetitive transcranial magnetic stimulation*. Fonte: a autora (2021).

**Figura 13** – Graus de recomendação da diretriz europeia de fisioterapia para a doença de Parkinson.

Área central	Nível CIF	Desfechos/ Resultados	Tipos de intervenções					
			Fisioterapia convencional	Esteira/Passadeira	Massagem	Pistas	Estratégias para SMC	Dança: tango Tai chi chuan
Equilíbrio	Capacidade de equilíbrio	Nº de quedas	■					■
		BBS	■	■				■
		FR	■			■		■
		DGI				■		■
Equilíbrio e Marcha	Desempenho de equilíbrio	Mini-BESTest						■
		FES/ABC	■			■		
Marcha	Capacidade de caminhar	Tempo do virar	■					
		Tempo na escada						
		Velocidade	■	■		■	■	■
		Comprimento da passada	■	■		■	■	■
Marcha	Desempenho ao caminhar	Comprimento do passo	■			■	■	■
		Cadência	■	■		■	■	■
		Distância	■	■		■	■	■
		FOG-Q	■			■	■	■
Marcha, Equilíbrio e Transferências	Capacidade de mobilidade funcional	TUG	■			■	■	■
		PAS					■	■
Transferências	Capacidade de mobilidade funcional	Sentado para em pé					■	■
		PAS - Cadeira					■	■
Capacidade Física	Funções musculares	Força	■	■				■
		Capacidade de caminhar	■	■				■
Outras	Funções de movimento	Distância caminhada	■	■				■
		UPDRS III	■	■		■	■	■
		Escore P&G*				■	■	■
		PDQ-39	■			■	■	■
	Qualidade de vida	EQ-5D	■					■
		PDQL	■					■
Efeito do tratamento com base no relato do paciente		CGI		■				
		PSI-PD				■		

Legenda: ABC – escala de confiança no equilíbrio em atividades específicas; BBS – escala de equilíbrio de Berg; CGI – impressão clínica global; CIF – classificação internacional de funcionalidade; DGI – índice de marcha dinâmico; EQ-5D – escala de qualidade de vida; FES – escala de eficácia de quedas; FR – teste de alcance funcional; FOG-Q – questionário de congelamento de marcha; PAS – escala de atividade em Parkinson; PDQ-39 – questionário de qualidade de vida na doença de Parkinson de 39

pontos; PDQL - questionário de qualidade de vida na doença de Parkinson; P&G – item 15, 29 e 30 da UPDRS-III; PSI-PD – índice específico do paciente para a doença de Parkinson; SMC – sequência motora complexa; TUG – teste levante e vá; UPDRS-III – seção III da escala unificada de avaliação da doença de Parkinson. Esta figura representa as recomendações para o tratamento da DP. A cor laranja representa evidência fraca contra a intervenção; a cor verde representa evidência fraca a favor da intervenção; a cor azul representa evidência forte a favor da intervenção. **Fonte:** Keus e colaboradores (2014).

### 3.5.2 Uso da neuromodulação como recurso terapêutico da pessoa com DP

Como foi detalhado nos tópicos anteriores, são as características clínicas motoras que auxiliam o processo de diagnóstico da DP e estas características podem estar relacionadas com endofenótipos (padrões eletrofisiológicos) distintos. Desta forma, entender o padrão de atividade cerebral em pessoas com DP pode ser fundamental para indicação de intervenções terapêuticas em neuromodulação mais direcionadas para esta população.

Esta temática torna-se relevante, uma vez que o tratamento medicamentoso mais utilizado, até o momento, são os precursores de levodopa, nos quais altas dosagens e longo prazo de ingestão podem induzir o surgimento de discinesias (Freitas, Hess e Fox, 2017) e a piora dos padrões posturais, prejudicando consideravelmente a marcha e a qualidade de vida desses indivíduos (Espay *et al.*, 2018; Pandey e Srivanitchapoom, 2017).

As estimulações cerebrais não invasivas (NIBS, do inglês *non-invasive brain stimulation*) consistem em técnicas elétricas e/ou eletromagnéticas não invasivas de neuromodulação, seguras, de fácil aplicação e têm sido amplamente estudadas para a população com DP (Chou *et al.*, 2015; Costa-Ribeiro *et al.*, 2017; Khedr, Al-Fawal, *et al.*, 2019; Khedr, Mohamed, *et al.*, 2019). O uso das NIBS em pessoas com DP pode, além de auxiliar na investigação de padrões eletrofisiológicos, apresentar-se como tratamento adjuvante à terapia medicamentosa nesta população, a fim de modificar a progressão da doença e retardar as incapacidades desta. E dentre as NIBS, pode-se ressaltar a rTMS (do inglês, *repetitive transcranial magnetic stimulation*) como a técnica mais recomendada para o tratamento da DP (Lefaucheur *et al.*, 2014, 2020).

Como explicado anteriormente no tópico 2.4.2, a rTMS é uma ferramenta de modulação do tecido nervoso baseada no princípio da indução eletromagnética. A passagem de uma corrente elétrica alternada de alta potência por uma bobina posicionada sobre o escalpo gera um campo magnético variável que penetra

facilmente no crânio e promove alterações da atividade cerebral interferindo em suas funções (Groppa *et al.*, 2012).

Na região do córtex motor primário (M1), quando empregadas frequências maiores que 5Hz (denominada de rTMS de alta frequência) geralmente ocorre a facilitação da atividade neuronal na região subjacente à bobina, e quando frequências menores ou iguais a 1Hz são utilizadas (rTMS de baixa frequência) o efeito oposto é obtido (Klomjai, Katz *et al.* 2015). Importante ressaltar que ambas as técnicas de rTMS (alta e baixa frequência) têm sido empregadas na população com DP (Chou *et al.*, 2015). Em geral, a rTMS de alta frequência parece apresentar um maior tamanho de efeito do que a de baixa frequência para a redução dos sintomas motores da DP (Chou *et al.*, 2015; Khedr, Al-Fawal, *et al.*, 2019).

Em relação à aplicação da rTMS em pessoas com DP, estudos anteriores que apresentaram efeitos motores significativos têm apresentado protocolos variados quanto ao local de estimulação, intensidade e frequência de estimulação. Por este motivo, esta seção se detém a descrever alguns dos ensaios clínicos, revisões sistemáticas e guidelines mais relevantes na temática e que apresentaram como objetivo a avaliação dos efeitos motores da DP em resposta a rTMS em humanos.

### **3.5.3 Uso da rTMS para o tratamento dos sintomas da DP**

Como observado nos tópicos de avaliação da atividade elétrica cortical na DP, pode-se supor que apesar dos mecanismos eletrofisiológicos relacionados com os sintomas motores da DP não serem totalmente esclarecidos, não há dúvidas que os padrões elétricos corticais de pessoas com DP são diferentes de saudáveis. Desta maneira, modular a excitabilidade cortical dos indivíduos através da rTMS pode auxiliar na melhora da sintomatologia da doença, mesmo que a DP possua como origem fisiopatológica disfunções em regiões subcorticais. De fato, desde o estudo pioneiro desenvolvido por Pascual-Leone e colaboradores em 1994, dezenas de estudos se propõem a identificar os efeitos terapêuticos da rTMS em pessoas com DP. De acordo com uma diretriz para o uso clínico da rTMS do mesmo autor, há recomendação nível B (provável eficácia) para a estimulação em áreas motoras (na diminuição de sintomas motores) e sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (na diminuição de sintomas depressivos) (Lefaucheur *et al.*, 2020).

O quadro 9 representa os achados das revisões sistemáticas que abordaram os efeitos da rTMS sobre os principais sintomas motores e não motores da DP. Vale ressaltar que a qualidade destas meta-análises variou entre muito baixa a moderada. Dentre as fragilidades mais encontradas nas publicações podem-se citar: a falta de registro prévio do estudo; problemas na descrição e na discussão da análise do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos.

**Quadro 9** – Resultados das meta-análises que avaliaram os efeitos da rTMS comparada à estimulação fictícia, publicadas nos últimos seis anos.

<b>Autor (ano) / n de estudos (amostra)</b>	<b>Tipo de estimulação</b>	<b>Desfecho (Medida de desfecho)</b>	<b>Resultados</b>
(Chou <i>et al.</i> , 2015) / 20 (470)  AMSTAR = 13 - qualidade moderada	rTMS de alta e baixa frequência	Função motora (UPDRS-III)	Meta-análise geral: SMD=0,46 (CI: 0,29 a 0,64; p<0,001) * Alta frequência em M1: SMD=0,77 (CI: 0,46 a 1,08; p<0,001) * Baixa frequência em outras regiões frontais: SMD=0,5 (CI: 0,13 a 0,87; p=0,08) Baixa frequência em M1: SMD=0,28 (CI: -0,23 a 0,78; p>0,05) Alta frequência em outras regiões frontais: SMD=0,23 (CI: -0,02 a 0,48; p>0,05)
		Efeitos adversos (entrevista)	Dor de cabeça leve e transitória em voluntários de quatro estudos, porém somente um não tolerou a dor, abandonando o estudo
(Xie <i>et al.</i> , 2015) / 9 (312)  AMSTAR = 10 - qualidade baixa	rTMS de alta e baixa frequência	Depressão (HDRS)	Meta-análise geral: SMD=-0,33 (CI: -0,71 a 0,06; p=0,10) Alta frequência: SMD=0,01 (CI: -0,34 a 0,37; p=0,94) Baixa frequência: SMD=-0,74 (CI: -1,07 a -0,40; p<0,01) *
		Depressão (BDI)	Meta-análise geral: SMD=-0,12 (CI: -0,86 a 0,62; p=0,75)
		Atividades de vida diária (UPDRS ADL)	Meta-análise geral: SMD=-0,42 (CI: -0,69 a -0,15; p=0,02) *
		Função motora (UPDRS-III)	Meta-análise geral: SMD=-0,43 (CI: -0,75 a -0,10; p=0,01)
(Zanjani <i>et al.</i> , 2015) / 12 (246)	rTMS de alta e baixa frequência	Função motora (UPDRS-III)	Meta-análise geral: d=0,27 (CI: 0,03 a 0,5; p=0,025) * Follow-up de um mês: d=0,31 (CI: 0,00 a 0,62; p=0,05)

AMSTAR = 8 - qualidade criticamente baixa	(Zhu <i>et al.</i> , 2015) / 8 (319)	rTMS de baixa frequência	de Função motora (UPDRS-III)	Meta-análise geral: SMD=-0,40 (CI: - 0,73 a -0,06; p<0,05) * Estudos do Japão: SMD=-0,31 (CI: - 1,03 a 0,41; p>0,05) Estudos da China: SMD=-0,44 (CI: - 0,77 a -0,12; p<0,05) * Bobina em forma de 8: SMD=-0,45 (CI: -0,74 a -0,16; p<0,05) * Bobina em forma circular: SMD=-0,36 (CI: -1,17 a 0,45; p>0,05)
AMSTAR = 13 - qualidade moderada	(Wagle Shukla <i>et al.</i> , 2016) / 13 (382)	rTMS de alta frequência	Função motora (UPDRS-III)	Meta-análise geral: MD=3,90 (CI: 0,50 a 7,30; p=0,02) * Alta frequência: MD=4,60 (CI: 1,20 a 7,90; p=0,01) * Baixa frequência: MD=2,70 (CI: -3,30 a 8,70; p=0,29) Estudos controlados por sham: MD=4,80 (CI: 1,40 a 8,30; p=0,01) *
AMSTAR = 5 - qualidade criticamente baixa			Efeitos adversos (entrevista)	Dor de cabeça leve, dor no pescoço e sensação de queimação leve no local sob a bobina
(Goodwill <i>et al.</i> , 2017) / 24 (749)	rTMS de alta e baixa frequência	Função motora (UPDRS-III)	Meta-análise geral: SMD=0,37 (CI: 0,08 a 0,659; p=0,01) *	
AMSTAR = 13 - qualidade baixa		Marcha (testes cronometrados de marcha)	Meta-análise geral: SMD=0,71 (CI: 0,01 a 1,40; p=0,046) *	
		Movimento da mão (tarefas cronometradas de membro superior)	Meta-análise geral: SMD=0,54 (-0,28, a 1,35; p=0,195)	
		Cognição (testes de reação e de memória)	Meta-análise geral: SMD=-0,01 (CI: - 1,00, a 0,98; p=0,982)	
(Lawrence <i>et al.</i> , 2017) / 3 (74)	rTMS de alta frequência	Função executiva (ND)	Meta-análise geral: g=0,40 (CI: -0,14 a 0,93; p=0,15)	
AMSTAR = 9 - qualidade moderada		Atenção / memória de trabalho (ND)	Meta-análise geral: g=0,34 (CI: -0,42 a 1,11; p=0,38)	
		Cognição global (ND)	Meta-análise geral: g=-0,17 (CI: -0,98 a 0,64; p=0,68)	
(Yang <i>et al.</i> , 2018) / 23 (646)	rTMS de alta e baixa frequência	Função motora (UPDRS-III)	Meta-análise geral: SMD=0,37 (CI: 0,24 a 0,50; p<0,01) * Avaliação no período "off": SMD=0,34 (CI: 0,15 a 0,54; p<0,01) *	

AMSTAR = 12 - qualidade baixa			<p>Avaliação no período "on": SMD=0,32 (CI: 0,17 a 0,48; p&lt;0,01) *</p> <p>Alta frequência: SMD=0,48 (CI: 0,32 a 0,64; p&lt;0,01) *</p> <p>Baixa frequência: SMD=0,19 (CI: -0,04 a 0,42; p=0,11)</p> <p>Sobre M1: SMD=0,52 (CI: 0,32 a 0,72; p&lt;0,01) *</p> <p>Sobre SMA: SMD=0,30 (CI: 0,08 a 0,52; p&lt;0,01) *</p> <p>Sobre DLPFC: SMD=0,29 (CI: -0,11 a 0,68; p=0,15)</p> <p>Sobre outras regiões: SMD=0,27 (CI: -0,18 a 0,73; p=0,23)</p> <p>Sobre M1+DLPFC: SMD=0,10 (CI: -0,35 a 0,55; p=0,66)</p> <p>Alta frequência unilateral em M1: SMD=0,35 (CI: 0,02 a 0,68; p=0,04) *</p> <p>Alta frequência bilateral em M1: SMD=0,96 (CI: 0,33 a 1,60; p&lt;0,01) *</p> <p>Única sessão: SMD=0,36 (CI: -0,12 a 0,85; p=0,14)</p> <p>Múltiplas sessões: SMD=0,77 (CI: 0,28 a 1,25; p&lt;0,01) *</p> <p>3000-5000 pulsos: SMD=0,63 (CI: -0,04 a 1,30; p=0,06)</p> <p>18000-20000 pulsos: SMD=0,97 (CI: 0,22 a 1,72; p=0,01)</p>
(Kim <i>et al.</i> , 2019) / 7 (102)	rTMS de alta, baixa frequência e tDCS	Efeitos adversos (entrevista) Freezing (Escalas e testes específicos)	<p>Dor de cabeça leve e transitória, dor no pescoço, zumbido, dor no local da bobina (não tolerada pelo voluntário), dor no local da estimulação, predominantemente na estimulação sobre o DLPFC</p> <p>Meta-análise geral: SMD=0,25 (CI: 0,12 a 0,37; p&lt;0,01)</p>
AMSTAR = 10 - qualidade baixa		Cognição (MoCA)	Meta-análise geral: SMD=0,32 (CI: -0,29 a 0,94; p=0,30)
(Xie <i>et al.</i> , 2020) / 14 (298)	rTMS de alta e baixa frequência	Efeitos adversos (entrevista) Marcha (testes cronometrados de marcha)	<p>Dor de cabeça leve e temporária, movimentos "inesperados" de cotovelo e ombro imediatamente após a estimulação e náusea temporária</p> <p>Meta-análise geral: SMD=-0,30 (CI: -0,57 a -0,03; p=0,03) *</p> <p>Avaliação no período "off": SMD=-0,29 (CI: -0,79 a 0,21; p=0,25)</p> <p>Avaliação no período "on": SMD=-0,98 (CI: -1,78 a -0,18; p=0,02) *</p> <p>Meta-análise geral: SMD=-0,81 (CI: -1,68 a 0,06; p=0,07)</p>
AMSTAR = 14 - qualidade moderada			

		Freezing (Escala e testes específicos)	Meta-análise geral: SMD=-0,45 (CI: -1,32 a 0,41; p=0,30)
(Li <i>et al.</i> , 2020) / 28 (787)	rTMS de alta e baixa frequência	Mobilidade funcional (TUG) Função motora (UPDRS-III)	Meta-análise geral: SMD=2,05 (CI: 1,57 a 2,53; p<0,01) * Efeito imediato: SMD=1,95 (CI: 1,33 a 2,57; p<0,01) * Efeito em longo prazo: SMD=2,19 (CI: 1,43 a 2,95; p<0,01) * Avaliação no período “off”: SMD=2,98 (CI: 2,17 a 3,80; p<0,01) * Avaliação no período “on”: SMD=1,51 (CI: 0,94 a 2,09; p<0,01) * Alta frequência: SMD=2,34 (CI: 1,73 a 2,94; p<0,01) * Baixa frequência: SMD=1,45 (CI: 0,66 a 2,24; p<0,01) * Sobre M1: SMD=2,22 (CI: 1,51 a 2,93; p<0,01) * Sobre SMA: SMD=1,27 (CI: 0,21 a 2,33; p<0,01) * Sobre DLPFC: SMD=1,42 (CI: 0,71 a 2,13; p<0,01) * Sobre M1+DLPFC: SMD=1,27 (CI: 0,21 a 2,33; p<0,01)
AMSTAR = 12 - qualidade baixa		Depressão (BDI e HDRS)	Meta-análise geral: SMD=0,80 (CI: 0,31 a 1,29; p<0,01) * Efeito imediato: SMD=0,66 (CI: -0,34 a 1,66; p>0,05) Efeito em longo prazo: SMD=0,87 (CI: 0,27 a 1,46; p<0,01) * Alta frequência: SMD=1,03 (CI: 0,41 a 1,66; p<0,01) * Baixa frequência: SMD=0,11 (CI: -0,20 a 0,43; p=0,761) Sobre M1: SMD=1,56 (CI: -0,21 a 3,32; p>0,05) Sobre SMA: SMD=0,17 (CI: -0,02 a 0,37; p=0,520) Sobre DLPFC esquerdo: SMD=1,64 (CI: 0,20 a 3,09; p<0,01) *

Legenda: (\*) - Em favor da rTMS; ADL – activities of daily life; BDI – Beck depression index; CI – confidence interval; d – Cohen’s d; DLPFC – cortex pré-frontal dorsolateral; g – Hedges’ g; HDRS – Hamilton depression rating scale; M1 – cortex motor primário; MD – mean difference; MoCA – Montreal cognitive assessment; ND – não descrito; rTMS – estimulação magnética transcraniana repetitiva; SMA – área motora suplementar; SMD – standard mean difference; TUG – timed up and go; UPDRS – Unified Parkinson’s disease rating scale. **Fonte:** a autora (2021).

### 3.5.3.1 Efeitos da rTMS na função motora da DP

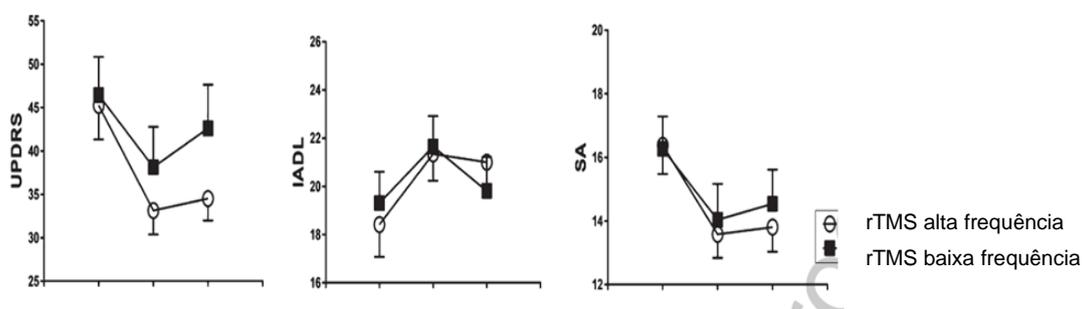
De acordo com Guideline recente proposto por Lefaucheur e colaboradores em 2020 e com os resultados de revisões sistemáticas recentes (Chou *et al.*, 2015; Yang

*et al.*, 2018; Zanjani *et al.*, 2015), a aplicação da rTMS de alta frequência em pessoas com DP parece ser capaz de melhorar os sintomas motores da doença avaliados pela UPDRS-III, principalmente quando envolve protocolos aplicados em ambos os córtices.

A aplicação de estimulação inibitória sobre outras regiões frontais, que não em M1, também foi capaz de diminuir os sintomas motores da DP (Chou *et al.*, 2015). Em consonância, um ensaio clínico que envolveu 36 voluntários verificou os efeitos benéficos da rTMS inibitória da área motora suplementar (AMS) na redução dos sintomas motores de pessoas com DP (não observados na excitatória sobre a mesma região) (Shirota *et al.*, 2013).

Deste modo, a rTMS inibitória, tanto quanto a excitatória, parecem apresentar efeitos benéficos para os sintomas motores da DP. Um estudo envolvendo 52 voluntários identificou que ambos os protocolos (inibitório e excitatório) apresentaram efeitos benéficos na diminuição dos sintomas motores da DP. Porém este efeito foi mais expressivo para a estimulação excitatória sobre o córtex motor, em comparação com a inibitória (ver Figura 14) (Khedr, Al-Fawal, *et al.*, 2019). A rTMS inibitória sobre regiões corticais frontais também apresentou resultados benéficos quanto à redução dos escores da UPDRS-III em outros estudos (Li *et al.*, 2020; Mályy, Geisz e Dinya, 2017; Zhu *et al.*, 2015).

**Figura 14 –** Resposta de pessoas com DP após os protocolos de alta e baixa frequência da rTMS



Legenda: IADL – *Instrumental Activities of Daily Living*; rTMS – estimulação magnética transcraniana repetitiva; SA – *self assessment scale*; UPDRS – *Unified Parkinson's disease rating scale*. Note que o protocolo de alta frequência apresentou uma maior redução dos escores da Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS), resultando em uma melhora do desempenho motor destes voluntários. Já para as escalas Instrumental Activities of Daily Living (IADL) e Self-assessment Scale (SA), não foi visto diferentes respostas aos protocolos. **Fonte:** Khedr e colaboradores (adaptado, 2019).

Em relação ao local de estimulação, a aplicação de alta frequência sobre o M1 e AMS é mais indicada para a redução dos sintomas motores da DP (Chou et al., 2015; Yang et al., 2018; Yokoe et al., 2018; Zanjani et al., 2015). Além disso, a estimulação diária ou semanal por dias consecutivos pode melhorar os efeitos a longo prazo da rTMS (Yokoe et al., 2018), também foi observado que um número maior de pulsos e uma maior quantidade de sessões podem favorecer uma maior resposta à neuromodulação (Yang et al., 2018).

De acordo com a revisão sistemática de Chung e colaboradores (Chung e Mak, 2016), os efeitos da rTMS aplicada no M1 podem ser mais expressivos que a AMS e córtex pré-frontal dorsolateral, e o efeito do tratamento da rTMS foi associado ao número total de pulsos de estimulação e sessões de tratamento. Várias sessões de rTMS produziram um efeito mais forte no UPDRS-III em curto prazo, e um maior número de pulsos de estimulação produziu um efeito maior na UPDRS-III em longo prazo.

Em relação à estimulação cerebelar na DP, foi observado que o protocolo de rTMS inibitória sobre o hemisfério cerebelar direito (1Hz, 600 pulsos) foi capaz de acelerar a velocidade de reação em um teste para função motora grossa e lentificar a velocidade de reação em função motora fina, indicando que este órgão também pode ser um alvo terapêutico para modular a função motora de pessoas com DP (Minks et al., 2011).

Levando em consideração as subseções da escala, foi observado que, apesar da redução expressiva dos sintomas motores tanto em membros superiores, quanto em membros inferiores, não houve diminuição significativa do tremor, rigidez ou bradicinesia após a rTMS, em comparação com o grupo controle (Yokoe et al., 2018). Além disso, uma revisão sistemática também citou que a falta de análise específica da UPDRS-III de acordo com as suas subseções limita a avaliação quantitativa dos efeitos terapêuticos desta técnica na bradicinesia, por exemplo (Wagle Shukla et al., 2016). Porém é importante salientar que os diferentes protocolos aplicados entre os estudos podem influenciar na mensuração dos efeitos terapêuticos da rTMS nas meta-análises citadas.

### 3.5.3.2 Efeitos da rTMS nas disfunções da marcha decorrentes da DP

Como já evidenciado anteriormente, a disfunção da marcha é uma das principais queixas funcionais da pessoa com DP. A frequência do passo e o

comprimento da passada tendem a se apresentar significativamente diferentes dos parâmetros da marcha de pessoas saudáveis em faixa etária similar. Ademais, as flutuações motoras e discinesias estão presentes na maioria dos indivíduos graves e impactam negativamente a marcha desta população (Mirelman *et al.*, 2019). E estas características estão associadas à anormalidade da excitabilidade cortical e a diminuída facilitação intracortical em áreas motoras na DP (Vacherot *et al.*, 2010).

De acordo com uma revisão sistemática que teve por objetivo avaliar os efeitos da rTMS sobre a marcha na DP, a rTMS em M1 parece não ter efeito sobre o congelamento da marcha nem sobre a mobilidade funcional em pessoas com DP. Porém, esta parece ser capaz de aumentar a velocidade de marcha dos indivíduos apenas em curto prazo (Xie *et al.*, 2020). Além disso, os estudos que avaliam os efeitos da rTMS na marcha ainda são poucos e envolvem um número reduzido de voluntários com DP (Lefaucheur *et al.*, 2020). Desta forma, ainda não é válido dizer que não há efeito da rTMS sobre os desfechos de marcha, uma vez que alguns estudos envolvendo a aplicação da rTMS para a melhora da marcha na DP apresentam resultados promissores, principalmente no que concerne à estimulação sobre a área dos membros inferiores (Goodwill *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2014).

Torna-se importante também refletir sobre a relevância do treino específico da tarefa em subsequência à neuromodulação para a eficácia da técnica. De acordo com um ensaio clínico que aplicou a estimulação associada ao treino de marcha com esteira em pessoas com DP, a rTMS excitatória foi capaz de aumentar o efeito do treinamento em esteira na modulação da inibição cortical (relacionada com as disfunções de marcha da DP) e na melhora do desempenho da marcha (Mak, 2013). Estes resultados estão de acordo com outros estudos que associaram as técnicas de neuromodulação a fim de aumentar os efeitos das terapias subsequentes em pessoas com outras doenças neurológicas (Barros Galvão *et al.*, 2014; Kumru *et al.*, 2016; Wada *et al.*, 2018).

Um estudo recente reportou os efeitos da estimulação magnética transcutânea medular para o tratamento do congelamento de marcha em pessoas com DP. Os autores sugeriram que o uso da estimulação magnética transcutânea da medula espinhal é viável e que pode potencialmente melhorar os problemas de marcha na DP, sem efeitos adversos graves (Reis Menezes *et al.*, 2020). Este estudo demonstra a possibilidade de mais um recurso terapêutico promissor para o tratamento da DP.

## 4 HIPÓTESES

A presente tese é constituída de três estudos os quais serão abordados separadamente a partir desta seção.

### 4.1 HIPÓTESE DO ESTUDO 1

A avaliação elétrica cortical por eletroencefalografia quantitativa pode ser uma ferramenta capaz de detectar biomarcadores corticais sensório-motores em pessoas com DP.

### 4.2 HIPÓTESE DO ESTUDO 2

A atividade elétrica cortical de pessoas com DP é diferente da de voluntários saudáveis. Os fenótipos da DP (tremor-dominante e instabilidade postural com dificuldade na marcha) possuem padrões de atividade cortical distintos, quando comparados entre eles e com adultos sem DP.

### 4.3 HIPÓTESE DO ESTUDO 3

Os fenótipos da doença e os ritmos corticais da atividade elétrica cerebral são biomarcadores preditores de resposta de diferentes protocolos de rTMS.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GERAL**

#### **5.1.1 Objetivo geral do Estudo 1**

- Revisar sistematicamente um conjunto de características eletroencefalográficas que constituem um biomarcador cortical para pessoas com DP.

#### **5.1.2 Objetivo geral do Estudo 2**

- Comparar o padrão de atividade cerebral de pessoas com diferentes fenótipos da DP e saudáveis, identificando possíveis biomarcadores corticais.

#### **5.1.3 Objetivo geral do Estudo 3**

- Identificar biomarcadores clínicos e neurofisiológicos preditores de resposta a diferentes protocolos de rTMS.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

#### **5.2.1 Objetivos específicos do Estudo 1**

- Identificar as evidências científicas acerca do uso do EEG quantitativo para a identificação de biomarcadores corticais em DP, a partir da comparação com controles saudáveis;
- Analisar a qualidade das evidências científicas acerca do uso do EEG quantitativo para a identificação de biomarcadores corticais em DP.

#### **5.2.2 Objetivos específicos do Estudo 2**

- Observar a influência dos fenótipos da DP sobre os ritmos corticais da atividade cortical em repouso e durante o movimento, em pessoas com DP;
- Verificar se o ritmo cortical da atividade elétrica cerebral pode distinguir os fenótipos da doença através de um modelo de aprendizagem de máquina.

### **5.2.3 Objetivos específicos do Estudo 3**

- Verificar se fenótipo da DP é um biomarcador clínico para predição de resposta a rTMS de alta e baixa frequência;
- Verificar se os ritmos corticais delta, teta, alfa e beta da atividade elétrica cerebral são biomarcadores neurofisiológicos para predição de resposta a rTMS de alta e baixa frequência.

## 6 METODOLOGIA

### 6.1 METODOLOGIA DO ESTUDO 1

#### 6.1.1 Revisão da literatura e busca em bases de dados

Esta revisão sistemática foi descrita de acordo com o preconizado pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page *et al.*, 2021). Uma extensa busca na literatura foi conduzida utilizando as seguintes bases de dados: Medline (via PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS - via BIREME), Web of Science, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL - via EBSCO) e The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). O protocolo da revisão está registrado na plataforma PROSPERO, com o número: CRD42018085660.

Os descritores utilizados para compor a estratégia de busca em todas as bases de dados foram: “electroencephalography” e “Parkinson Disease”, utilizando o operador booleano “AND”. Os filtros: “diagnosis”, “diagnostic imaging” e “analysis” foram utilizados para a busca na base de dados Medline. Nenhum filtro foi utilizado para as buscas e todas as pesquisas foram realizadas até setembro de 2019.

Duas pesquisadoras (L.S. e M.B.) aplicaram as estratégias de busca e, de forma independente, identificaram os artigos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade, a partir da leitura de títulos e resumos e posteriormente do texto. Quaisquer discordâncias entre as autoras foram decididas por um terceiro pesquisador (S.R.). Foi calculado o índice Kappa Cohen para avaliação da concordância entre os avaliadores a partir do pacote estatístico SPSS v. 23 para Windows.

#### 6.1.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos nesta revisão, estudos: (1) que avaliaram alterações corticais em pessoas com DP por meio de mensurações de EEG (de superfície) quantitativo, analisadas durante o repouso ou durante o movimento; (2) que apresentaram dados de um grupo comparativo controle sem a doença e focaram na identificação de desfechos motores; (3) publicados em qualquer língua, sem limites de tempo de publicação. Foram excluídos, estudos: (1) de revisão; (2) que avaliaram EEG

quantitativo em modelos animais; (3) que avaliaram voluntários com outras doenças associadas com a DP.

### **6.1.3 Extração e análise de dados**

As informações para a análise do risco de viés e para a construção da revisão sistemática foram inicialmente extraídas por dois pesquisadores, de maneira independente (L.S. e M.B.) utilizando um formulário estruturado. Após a análise do risco de viés, um gráfico foi construído, de acordo com o preconizado pelo Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions (Higgins *et al.*, 2019), utilizando o software Revman versão 5.6.

O risco de viés de cada estudo foi classificado como baixo, alto ou incerto. Para a análise, somente os seguintes pontos foram incluídos: (1) Mascaramento de participantes e profissionais; (2) Mascaramento de avaliadores de desfecho; (3) Desfechos incompletos; (4) Descrição seletiva do desfecho; (5) Outros tipos de vieses. Para este último critério, foi considerado como alto risco de viés, a não declaração explícita de conflito de interesse, por exemplo.

Dados relevantes acerca dos estudos, características da amostra e parâmetros de EEG foram extraídos de maneira independente utilizando um formulário estruturado de extração de dados. Para o cálculo da dosagem equivalente da levodopa o toolbox Levodopa Equivalent Dose Calculator disponível no site <https://www.parkinsonsmeasurement.org/toolBox/levodopaEquivalentDose.htm>.

Os dados de cada grupo (PD e controle) foram apresentados em média e desvio padrão. Quando os dados não estavam disponíveis no artigo incluído, os valores de mediana foram considerados como média e os intervalos interquartis foram divididos por 1,35 para obtenção do desvio padrão (Wan *et al.*, 2014). Quando necessário, também foi calculado o desvio padrão a partir dos dados de intervalo de confiança, como recomendado no capítulo 7 do Handbook da Cochrane (Higgins *et al.*, 2019).

## **6.2 METODOLOGIA DO ESTUDO 2**

### **6.2.1 Desenho do estudo**

Nesta primeira etapa foi realizado um estudo do tipo transversal, realizado com pessoas com DP e saudáveis no Laboratório de Neurociência Aplicada (LANA),

localizado no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (Recife/PE). Os participantes foram avaliados durante o período compreendido entre março de 2018 e março de 2020.

Os voluntários com DP e sem DP participaram de uma única sessão na qual foram realizadas avaliações clínicas e eletrofisiológicas. Para DP, todas as avaliações motoras e eletrofisiológicas foram realizadas pelo menos 12 horas após a última dose da medicação dopaminérgica (estado “OFF”) e novamente uma hora após a ingestão do medicamento (estado “ON”). As visitas dos participantes com DP duraram entre 3,0 / 4,0 horas.

### **6.2.2 Aspectos éticos**

Os procedimentos experimentais do estudo foram elaborados respeitando as diretrizes da resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde e foram conduzidos respeitando a Declaração de Helsinki de 1964. Antes de iniciar os experimentos, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – APÊNDICE D) após serem informados e esclarecidos a respeito dos riscos e benefícios da sua participação no estudo.

Os voluntários triados e aceitos não tiveram ônus financeiro e o orçamento previsto para o desenvolvimento da pesquisa foi de total responsabilidade dos pesquisadores. Outro aspecto importante a ser salientado é que esta pesquisa só foi iniciada após registro no [clinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03645538) e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), número de aprovação: 2.419.037.

### **6.2.3 Medidas de desfecho**

- Atividade cortical – Variável dependente (quantitativa contínua);
- Fenótipos da DP - Variável independente (categórica nominal);
- Qualidade do sono – Variável de controle (categórica ordinal);
- Nível de depressão – Variável de controle (quantitativa discreta);
- Preferência manual – Variável de controle (categórica nominal);
- Desempenho nas atividades de vida diária – Variável de controle (quantitativa discreta);

- Desempenho motor – Variável de controle (quantitativa discreta).

#### **6.2.4 População / amostra**

Os voluntários foram convidados para participar do estudo a partir de ampla divulgação da pesquisa por meio de mídia impressa e digital. Foram selecionados, por meio de amostragem não probabilística, voluntários com DP e sem DP que atendessem aos critérios de inclusão e exclusão do estudo.

#### **6.2.5 Critérios de elegibilidade**

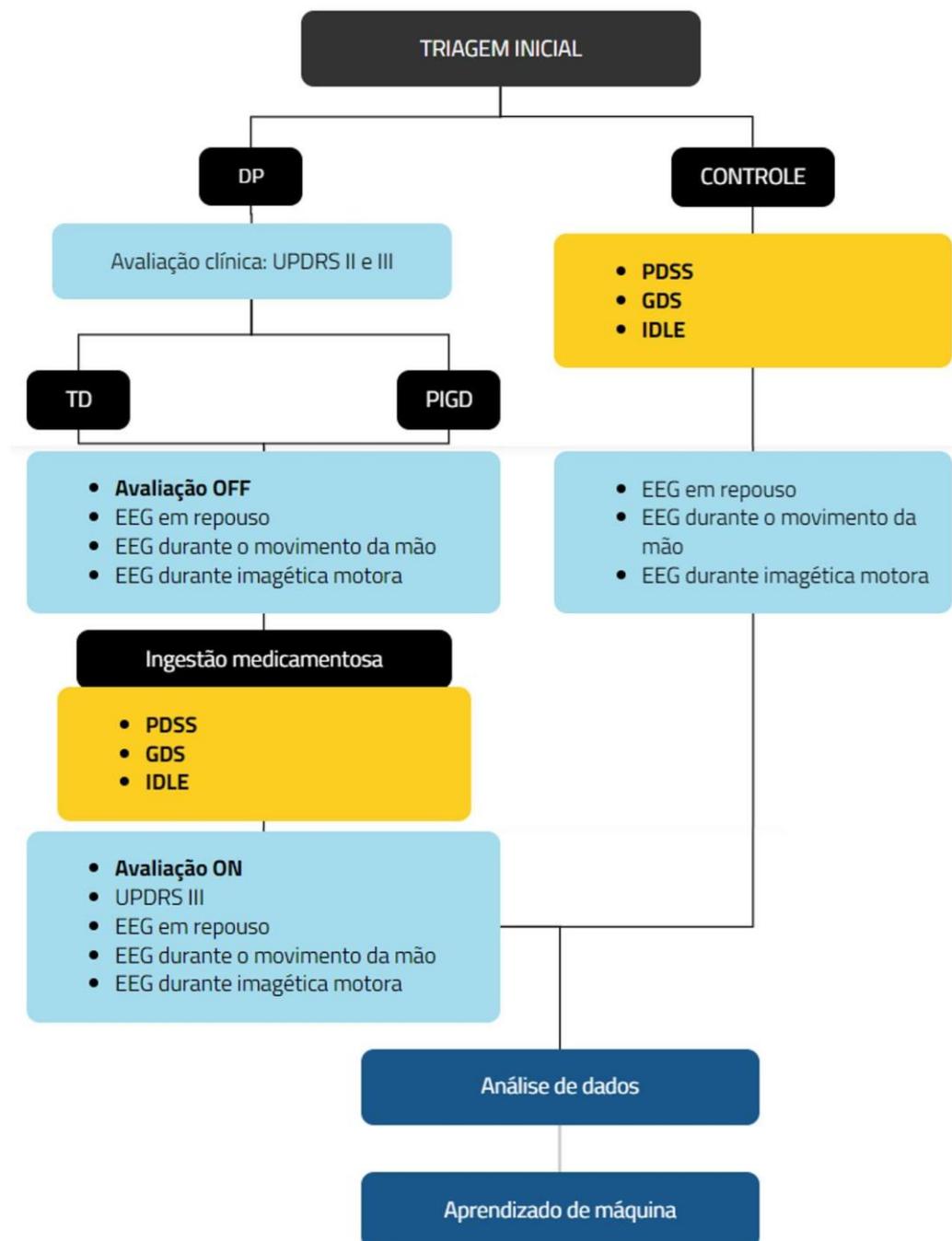
Para a população de DP, foram incluídos no estudo, voluntários: (i) com diagnóstico clínico de DP fornecido por neurologista; (ii) com faixa etária maior ou igual a 40 anos, de ambos os sexos; (iv) em tratamento farmacológico dopaminérgico regular (por, pelo menos, três meses); (v) com estadiamento de I a IV na escala de Hoehn & Yahr modificada. Também foram incluídos voluntários controles (sem doença), pareados por sexo, idade e dominância com os participantes com DP.

Foram excluídos do estudo, voluntários: (i) com outros distúrbios neurológicos, hipotensão postural, distúrbios vestibulares, visuais ou musculoesqueléticos que afetassem o desempenho dos testes propostos; (ii) com outras doenças osteomioarticulares em membros inferiores que interferissem no desempenho e locomoção; (iii) submetidos à intervenção cirúrgica prévia para DP; (iv) com escore do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) menor que 27 pontos (validado para a população com DP) (Hoops *et al.*, 2009).

#### **6.2.6 Procedimentos experimentais**

Após a triagem (Apêndice C), os voluntários com DP foram submetidos à avaliação do estado geral clínico da doença, através da Escala de estadiamento de Hoehn & Yahr modificada (H&Y). O estadiamento foi realizado com o voluntário no estado “OFF” (sem a ação medicamentosa). Os procedimentos experimentais desta fase do estudo estão ilustrados na figura 15.

Figura 15 - Desenho do estudo 1.



Legenda: EEG – eletroencefalografia; GDS-30 – Escala de Depressão Geriátrica; IDLE – Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo; PDSS – Escala do Sono da Doença de Parkinson; TUG – Teste *timed up and go*; UPDRS-II e III – Seção II e III da *Unified Parkinson's disease Rating Scale*, respectivamente.

### 6.2.7 Anamnese

Os sujeitos elegíveis foram convidados a responder um questionário semiestruturado com dados epidemiológicos (idade, sexo) e característicos da doença

(tempo de diagnóstico, ingestão de medicação) (APÊNDICE E). Para a quantificação da dosagem equivalente da levodopa, foi utilizado como instrumento o *toolbox Levodopa Equivalent Dose Calculator* disponível no site <https://www.parkinsonsmeasurement.org/toolBox/levodopaEquivalentDose.htm>. Os voluntários também foram indagados a respeito do período que dormiram na noite anterior, bem como a média de horas de sono habituais. Em adição, algumas medidas de controle foram consideradas (APÊNDICE F e G):

i. **Qualidade do sono** - Através da Escala de sono da doença de Parkinson (PDSS). Criada por Chaudhuri e colaboradores (2002), a PDSS é uma escala validada para a população brasileira (Chaudhuri *et al.*, 2002; Margis *et al.*, 2009). Composta por 15 questões que avalia distúrbios noturnos em decorrência da DP, cuja pontuação varia de 0 (zero), considerado como pior percepção de qualidade do sono, e 10 (dez) a melhor. Escores totais menores que 82 ou menores que cinco em cada subitem podem ser indicativos de alterações da qualidade do sono (Martinez-Martin *et al.*, 2008; Tse *et al.*, 2005).

ii. **Depressão** – Para avaliação da presença de sintomas de depressão dos voluntários foi aplicada a Geriatric Depression Scale (GDS). A escala é uma das mais sensíveis e fidedignas para a detecção de depressão em idosos com DP (Schrag *et al.*, 2007; Sousa *et al.*, 2007; Williams *et al.*, 2012). Trata-se de uma escala com 30 questões, que avalia a percepção do voluntário em relação aos seus sentimentos, na última semana. A classificação segue os seguintes extratos: ausência de sintomas de depressão (0-10 pontos); presença de sintomas de depressão leve (11-20 pontos); presença de sintomas depressão grave (21-30 pontos) (Apóstolo, 2011).

iii. **Preferência manual** - Para determinação do índice de preferência lateral foi empregado o Inventário de dominância lateral de Edimburgo (Oldfield, 1971), composto por 10 questões acerca da preferência manual na execução de 10 tarefas realizadas usualmente pela maioria das pessoas. Consideram-se valores positivos para a mão direita e negativos para a mão esquerda. Foi atribuída a pontuação de +10 pontos, caso o voluntário realizasse atividade exclusivamente com a mão direita e de -10 pontos caso fosse realizada exclusivamente com a esquerda. Para atividades realizadas com as duas mãos, foram atribuídos +5 pontos para direita e -5 para esquerda, o inventário pode totalizar 100 pontos positivos ou negativos. O somatório

é representado pelo índice de preferência manual,  $> 70$  se a dominância for à direita e  $\leq -70$  se a dominância manual for à esquerda (Bäumer *et al.*, 2007).

### 6.2.8 Classificação fenotípica

Para a classificação fenotípica os voluntários foram submetidos a *Unified Parkinson's disease rating scale* (UPDRS) (Lang *et al.*, 2013), escala mais comumente utilizada para avaliar a severidade da DP (Jacobs *et al.*, 2006). No estudo foi analisada a seção III da UPDRS que compreende 14 itens com pontuação de 0-4 cada um, do melhor para o pior desempenho motor (Shulman *et al.*, 2010). Também foi avaliada a sessão II desta escala, referente à severidade da doença no que concerne à realização das atividades de vida diárias. Semelhantemente à sessão III, compreende 13 itens com pontuação de 0-4 cada um, do melhor para o maior comprometimento.

De acordo com os escores apresentados na UPDRS (seção II e III), os voluntários foram classificados em: (i) tremor-dominante (TD) ou (ii) com instabilidade postural e dificuldade na marcha (PIGD) (Stebbins *et al.*, 2013). Para esta classificação, foi realizada a razão entre os escores referentes aos sintomas de tremor e os de instabilidade postural (voluntários com razão  $\leq 1$  foram classificados como PIGD e maiores ou iguais que 1,5, TD). Pessoas com escores entre 1 e 1,5 eram classificados como “fenótipo indeterminado” e foram desconsiderados para a análise.

### 6.2.9 Avaliação da atividade eletroencefalográfica

Também foi realizada a avaliação da atividade eletroencefalográfica a partir da análise de frequência, pela transformada rápida de Fourier (FFT, do inglês, *Fast Fourier Transform*). Para esta avaliação, 19 eletrodos de EEG foram posicionados sobre o escalpo do voluntário, segundo o sistema internacional de marcação 10-20 (KLEM e G. H, 1999), mantidos com a impedância máxima de 10 k $\Omega$ . Foram adotados como eletrodos referência, A1 e A2, posicionados sobre o processo mastóide, bilateralmente. Além disso, o eletrodo-terra foi posicionado sobre o terço lateral da clavícula direita.

A taxa de amostragem do registro do sinal foi 500Hz, captadas pelo amplificador de sinal Neuron-Spectrum 4/P e gravadas pelo software Neuron-Spectrum.NETomega. Para captação do sinal online e posterior análise (offline), os

seguintes filtros foram aplicados: passa alta (0,5 Hz); passa baixa (100Hz) e notch (60Hz; adequado para rede elétrica de 220V). Durante a aquisição do sinal eletroencefalográfico, um protocolo de execução e imaginação motora foi realizado com os voluntários sentados confortavelmente e com os olhos fechados, descrito no Apêndice H.

Cinco condições foram registradas em cada análise do EEG: (1) repouso (2 minutos); (2) movimentação de flexão e extensão (sem interrupção) dos dedos da mão esquerda (1 minuto); (3) imaginação do movimento de flexão e extensão (sem interrupção) dos dedos da mão esquerda (1 minuto); (4) movimentação de flexão e extensão (sem interrupção) dos dedos da mão direita (1 minuto); (5) imaginação do movimento de flexão e extensão (sem interrupção) dos dedos da mão direita (1 minuto). Para cada condição, foi selecionada uma época de análise de 30 segundos livre de artefatos, para posterior análise offline. Para a análise da potência relativa foram utilizados os registros 1, 2 e 4.

Os dados coletados foram posteriormente processados e analisados pelo software MATLAB® versão R2014a, para Windows. Para o pré-processamento e análise do sinal, foram utilizados os toolbox EEGLab (Delorme e Makeig, 2004) e Brainstorm (Tadel *et al.*, 2011), respectivamente. Para o pré-processamento, foram aplicados os filtros citados anteriormente e calculada a re-referência digital, utilizando a média comum de todos os canais.

Em seguida, foi aplicada a *Independent Components Analysis* (ICA) através do algoritmo RUNICA para separar componentes relacionados com possíveis artefatos biológicos ou não biológicos. A rejeição dos componentes foi realizada de forma semiautomática com o algoritmo *Multiple Artefact Rejection Algorithm* (MARA), a fim de calcular a probabilidade de os mesmos não serem relacionados com sinais cerebrais de acordo com critérios como: topografia, análise espectral e desvios da normalidade (Winkler, Haufe e Mueller, 2015).

Foi realizada a avaliação da densidade relativa da potência espectral (PSD, do inglês, *power spectrum density*), para cada banda de frequência, considerando as seguintes faixas: delta (0.5 – 3.9 Hz); teta (4 – 7.9 Hz); alfa (8 – 12.9 Hz); beta (13 – 30 Hz) (HE *et al.*, 2017). Para a análise da potência relativa, foi considerado a potência de uma determinada banda de frequência dividida pela soma da potência de todas as bandas de frequência (ex.:  $PSD_{\text{alfa}}/[PSD_{\text{delta}} + PSD_{\text{teta}} + PSD_{\text{alfa}} + PSD_{\text{beta}}]$ ).

Em seguida foram calculadas as seguintes razões: (i) Índice de potência espectral (PRI, do inglês, *power ratio index* - soma da PSD em delta e teta dividida pela soma da PSD em alfa e beta); razão delta-alfa (DAR, do inglês, *delta-alpha ratio* - PSD em delta dividida pela PSD em alfa); e razão teta-beta (TBR, do inglês, *theta-beta ratio* - PSD em teta dividida pela PSD em beta). Para todas estas razões, quanto maior o valor, maior o desbalanço entre as ondas lentas e rápidas do cérebro, refletindo uma “lentificação” da região cortical (Cozac *et al.*, 2016; He *et al.*, 2017; Niedermeyer e Silva, da, 2005).

Para a análise da PRI, DAR e TBR durante a época de repouso, foi considerado o hemisfério contralateral ao hemicorpo mais comprometido do voluntário (aquele cujos escores da UPDRS-III eram maiores). Para os controles, foram realizados os mesmos métodos supracitados, considerando o membro superior análogo ao membro superior mais acometido dos voluntários com DP. Para a época de movimento da mão, foi considerado o hemisfério contralateral ao movimento.

#### **6.2.10 Análise de dados**

Inicialmente, uma análise descritiva foi realizada para caracterizar a amostra. Para isso, medidas de tendência central e dispersão (média e desvio padrão) foram utilizadas para as variáveis quantitativas e medidas de frequência para as variáveis categóricas. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a distribuição normal das variáveis analisadas.

Posteriormente, para avaliar diferenças entre os grupos no que concerne às características dos grupos, os testes ANOVA one-way (para avaliação das variáveis idade e tempo de sono), teste t para amostras independentes (para LED, UPDRS II e III), Kruskal-wallis (para qualidade do sono) e Mann-Whitney (para tempo de diagnóstico), teste exato de Fisher (para a variável de hemicorpo mais acometido) e qui-quadrado (para as variáveis sexo, preferência manual, presença de sintomas depressivos e estadiamento) foram utilizados.

Para análises intergrupos, o teste Kruskal-Wallis (com post-hoc Mann-Whitney) foi realizado, considerando três grupos (controle versus TD versus PIGD). A análise de dados foi realizada utilizando o software SPSS versão 23.0, para Windows e foi considerado um p-valor de 5% para a significância.

### 6.2.11 Aprendizado de máquina

Para esta etapa do estudo, todos os registros do EEG (em repouso, em movimento e em imaginação) foram utilizados. Primeiramente os sinais exportados de EEG foram segmentados em janelas de 01 segundo, com *overlaps* de 0,5 segundo. Esta etapa de pré-processamento foi realizada através do software *GNU/Octave environment*. Em seguida, a extração e seleção de atributos foi realizada para cada janela.

Os seguintes 35 atributos foram extraídos: média, variância, desvio padrão, raiz quadrada média, média da variação de amplitude, desvio absoluto, valor absoluto da integral, detector de logaritmo, integral quadrática, valor médio absoluto, média do logaritmo de Kernel, impedância, curtose, amplitude máxima, terceiro, quarto e quinto momento, *zero crossing*, variações de declive de sinais, parâmetros de atividade, mobilidade e complexidade de Hjorth, frequência média e mediana, potência média, pico de frequência, razão de potência espectral, potência total, primeiro, segundo e terceiro momento espectral, variância da frequência central, comprimento de onda e entropia de Shannon (Espinola *et al.*, 2021a).

Em seguida, foi realizada a seleção de atributos, utilizando um algoritmo de busca evolucionária, através do software *Waikato Environment for Knowledge Analysis (WEKA)*, versão 3.8.1 (Nova Zelândia) (Freitas Barbosa, de *et al.*, 2021; Witten *et al.*, 2005). Este método é baseado em algoritmos genéticos, que usa os princípios da evolução para avaliar a melhor solução para seleção de atributos. Utiliza uma função-alvo com o objetivo de penalizar minimamente o desempenho da classificação, mantendo-a o mais elevada possível, com um número reduzido de atributos.

A fim de construir um modelo livre de viés, o balanceamento de classe foi realizado utilizando o método de construção de dados sintéticos para classes reduzidas, pela *Synthetic Minority Oversampling TEchnique (SMOTE)* (Chawla *et al.*, 2002). Foi realizada uma imputação de dados de 60% para os controles e 15% para o grupo TD.

Para verificar a eficiência da proposta de classificação eletroencefalográfica baseada nos fenótipos, foram utilizados classificadores já estabelecidos na literatura sobre aprendizado de máquina (Gomes *et al.*, 2021). Foram testadas duas árvores de decisão: a *random forest* (com 50 e 100 árvores) e *random tree* (Souza, de *et al.*, 2021). Os experimentos foram realizados 30 vezes, utilizando uma validação cruzada

de 10 pastas, no WEKA. As seguintes medidas foram utilizadas para avaliar o desempenho da classificação: acurácia, sensibilidade, especificidade e índice kappa.

### 6.3 METODOLOGIA DO ESTUDO 3

#### 6.3.1 Desenho do estudo

Foi conduzido um ensaio clínico sham-controlado e duplo cego, apenas recrutando pessoas com DP, entre setembro de 2019 e junho de 2021. O estudo foi idealizado de acordo com as diretrizes da Declaração de Helsinki, submetido ao comitê de ética da Universidade Federal de Pernambuco (número de aprovação: 2.419.037) e registrado no [clinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT04116216).

#### 6.3.2 Aspectos éticos

Os procedimentos experimentais do estudo foram elaborados respeitando as diretrizes da resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde e foram conduzidos respeitando a Declaração de Helsinki de 1964. Antes de iniciar os experimentos, os voluntários assinaram o TCLE após serem informados e esclarecidos a respeito dos riscos e benefícios da sua participação no estudo. Estes poderiam a qualquer momento desistir de participar do estudo sem qualquer prejuízo em sua relação com o pesquisador ou a instituição que apoiou este estudo. Os voluntários triados e aceitos não tiveram ônus financeiro e o orçamento previsto para o desenvolvimento da pesquisa será de total responsabilidade dos pesquisadores.

#### 6.3.3 Medidas de desfecho

- Desempenho motor – Variável dependente (quantitativa discreta);
- Fenótipo - Variável independente (categórica nominal);
- Atividade elétrica cortical – Variável independente (quantitativa contínua);
- Desempenho nas atividades de vida diária - Variável de controle (quantitativa discreta);
- Estadiamento – Variável de controle (categórica ordinal);
- Preferência manual – Variável de controle (categórica nominal).

### 6.3.4 Amostra

Os voluntários foram convidados para participar do estudo a partir de ampla divulgação da pesquisa por meio de mídia impressa e digital. Foram selecionados, por meio de amostragem não probabilística, voluntários com DP que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão do referido estudo.

Para a identificação 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 determinar o tamanho da amostra foi realizado o cálculo amostral considerando um poder estatístico ( $\beta$ ) de 80% e um nível de significância ( $\alpha$ ) de 5%. Para esta análise foi utilizado o teste t para amostras independentes, como análise a priori. Foi realizado um cálculo amostral para cada comparação realizada entre respondedores e não-respondedores em relação aos valores de PRI, DAR, TBR e PSD. Os cálculos variaram entre 5 e 156979 voluntários por grupo.

### 6.3.5 Critérios de elegibilidade e descontinuidade

Para a população de DP, foram incluídos no estudo, voluntários: (i) com diagnóstico clínico de DP fornecido por neurologista; (ii) com faixa etária entre 40 anos a 80 anos, de ambos os sexos; (iii) em tratamento farmacológico dopaminérgico regular (durante, pelo menos, três meses); (iv) com estadiamento de I a IV na escala de Hoehn & Yahr modificada.

Seriam excluídos do estudo, voluntários: (i) com outros distúrbios neurológicos, hipotensão postural, distúrbios vestibulares, visuais ou musculoesqueléticos que afetem o desempenho dos testes e das intervenções propostas; (ii) com outras doenças osteomioarticulares em membros inferiores que interfiram no desempenho e locomoção; (iii) submetidos à intervenção cirúrgica prévia para DP; ou (iv) com contraindicações para a aplicação da TMS (Rossi *et al.*, 2021).

Seriam descontinuados da pesquisa, voluntários: (i) que modificarem a posologia da medicação durante a época da pesquisa; (ii) que faltarem mais de duas sessões seguidas; (iii) que apresentarem algum evento adverso grave (por exemplo, episódio de crise convulsiva) durante as sessões terapêuticas.

### 6.3.6 Procedimentos experimentais

Inicialmente, os participantes foram avaliados quanto ao estadiamento da doença, através da HY. O estadiamento foi realizado preferencialmente com o voluntário no estado no estado “OFF” (sem a ação medicamentosa). Todas as medidas eletrofisiológicas e clínicas foram realizadas por investigadores previamente treinados e o mesmo avaliador realizou as medidas OFF e ON (em cada tempo de avaliação), a fim de evitar viés de mensuração.

Os voluntários incluídos foram randomizados por um pesquisador não envolvido com a pesquisa, utilizando uma sequência aleatória gerada no site Randomization.com. A randomização foi estratificada, levando em consideração dois estratos principais: (1) TD / (2) PIGD. Este estrato foi escolhido, uma vez que pessoas com fenótipos diferentes da DP parecem apresentar respostas diferentes à rTMS (KHEDR et al., 2019). Os voluntários foram alocados em três grupos (em uma proporção 3/3/2 voluntários): (i) estimulação de alta frequência sobre M1 (Chou *et al.*, 2015); (ii) estimulação de baixa frequência sobre M1 (Khedr, Al-Fawal, *et al.*, 2019); (iii) estimulação *sham*.

As informações da alocação dos participantes foram mantidas em sigilo por todos os pesquisadores (incluindo os que estavam responsáveis por aplicar a rTMS) dentro de envelopes opacos, selados e lacrados, abertos somente no primeiro dia de atendimento para o voluntário. Foram realizadas avaliações antes e após a ingestão medicamentosa: (i) antes das sessões terapêuticas (baseline); (ii) imediatamente após as 10 sessões terapêuticas (T10) (Figura 16).

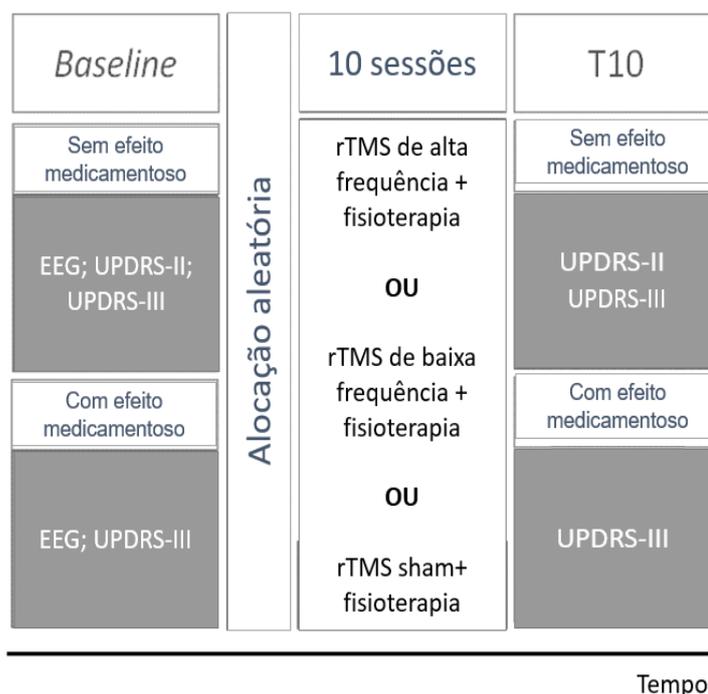
### 6.3.7 Avaliação clínica e classificação em fenótipos

A medicação foi documentada em detalhes durante a avaliação. Para a quantificação da dosagem equivalente da levodopa, foi utilizado como instrumento o *toolbox Levodopa Equivalent Dose Calculator* disponível no site <https://www.parkinsonsmeasurement.org/toolBox/levodopaEquivalentDose.htm>. Para avaliação das repercussões clínicas da aplicação das sessões da rTMS em pessoas com DP, os seguintes aspectos clínicos foram avaliados (APÊNDICES I-K):

i. **Desempenho motor** - já descrito anteriormente.

ii. **Desempenho durante as atividades de vida diária presença de sintomas de depressão, qualidade do sono** – utilizados como variáveis de controle, já descritos anteriormente.

**Figura 16** - Desenho da fase 2 do estudo.



Legenda: EEG – eletroencefalografia; rTMS – estimulação magnética transcraniana repetitiva; Seção II e III da *Unified Parkinson's disease Rating Scale*.

De acordo com os escores apresentados na UPDRS (seções II e III), os voluntários foram classificados em: (i) tremor-dominante (TD) ou (ii) com instabilidade postural e dificuldade na marcha (PIGD) (Stebbins *et al.*, 2013). Para esta classificação, foi realizada a razão entre os escores referentes aos sintomas de tremor e os de instabilidade postural (pessoas com razão  $\leq 1$  foram classificados como PIGD e maiores ou iguais que 1,5, TD). Os voluntários que apresentassem a razão entre 1,0 e 1,5 eram classificados como “fenótipo indeterminado” e foram desconsiderados para a análise.

### 6.3.8 Avaliação eletrofisiológica

As avaliações eletrofisiológicas (Apêndice F) foram realizadas por investigadores previamente treinados, a fim de evitar viés de aferição. A avaliação da

atividade eletroencefalográfica foi realizada a partir da análise de potência espectral. Para esta análise, 19 eletrodos de EEG foram posicionados sobre o escalpo do indivíduo, segundo o sistema internacional de marcação 10-20 (KLEM e G. H, 1999), mantidos com a impedância máxima de 10k $\Omega$ . Foram adotados como terra, um eletrodo posicionado sobre o terço lateral da clavícula direita e como eletrodos referência, A1 e A2, posicionados sobre o processo mastóide, bilateralmente.

A taxa de amostragem do registro do sinal foi de 500 Hz captadas pelo amplificador de sinal Neuron-Spectrum 4/P e gravadas pelo software Neuron-Spectrum.NETOmega e os seguintes filtros foram aplicados *online* e *offline*: passa alta (0,5 Hz); passa baixa (100 Hz) e *notch* (60Hz; adequado para rede elétrica de 220V). Durante a aquisição do sinal eletroencefalográfico, um protocolo de execução e imaginação motora foi realizado com os voluntários sentados confortavelmente e com os olhos fechados, descrito no Apêndice H.

Os dados coletados foram posteriormente processados e analisados pelo software MATLAB® versão R2014a, para Windows. Para o pré-processamento e análise do sinal, foram utilizados os *toolbox* EEGLab (Delorme e Makeig, 2004) e Brainstorm (Tadel *et al.*, 2011), respectivamente. Para o pré-processamento, foram aplicados os filtros citados anteriormente e calculada a re-referência digital, utilizando a média comum de todos os canais, bem como foi realizada a análise de componentes independentes (ICA) e aplicado o algoritmo de rejeição de múltiplos artefatos (todos os processos, detalhados no estudo 2).

Para a análise da potência relativa, foi considerado a potência de uma determinada banda de frequência dividida pela soma da potência de todas as bandas de frequência (ex.: PSD alfa / [PSD delta + teta + alfa + beta]). Em seguida foi calculado o PRI, a DAR e a TBR, como descrito anteriormente (Cozac *et al.*, 2016; He *et al.*, 2017; Niedermeyer e Silva, da, 2005).

Para a análise da potência espectral e das razões espectrais, foram considerados o conjunto de C3, C4 e Cz (análise de ambos os hemisférios). Para a época de movimento da mão, foram considerados como o conjunto de C3, C4 e Cz (análise de ambos os hemisférios) durante o movimento de ambas as mãos (duplicando a amostra para o desfecho em questão). Para os saudáveis, foram realizados os mesmos métodos supracitados, considerando o membro superior análogo ao membro superior dos voluntários com DP.

### 6.3.9 Protocolo de tratamento

Os participantes foram alocados, de maneira aleatória, em um dos seguintes protocolos experimentais: (i) rTMS real de alta frequência + protocolo fisioterapêutico; (ii) rTMS real de baixa frequência + protocolo fisioterapêutico; (iii) rTMS sham + protocolo fisioterapêutico. As sessões tinham a frequência de cinco vezes por semana, durante duas semanas, totalizando 10 sessões.

A estimulação magnética transcraniana repetitiva foi realizada através do uso do estimulador magnético Rapid<sup>2</sup> (Magstim Company Ltd., UK) na qual uma bobina em “forma de 8” foi posicionada sobre a região alvo. Foram utilizados protocolos que já demonstraram efeitos terapêuticos nos sintomas da DP (Khedr, Al-Fawal, *et al.*, 2019; Lefaucheur *et al.*, 2014, 2020).

Os voluntários alocados no grupo de rTMS de alta frequência foram submetidos ao seguinte protocolo: primeiramente foi colocado o centro da bobina sobre a posição ideal para membros inferiores (Cz) para os primeiros 1000 pulsos de estimulação. Em seguida, a bobina foi movida para a posição ideal para a mão (hemisférios direito – C4 - e esquerdo – C3), nos quais foram administrados 1000 pulsos para cada hemisfério. Para cada local de estímulo, a intensidade foi ajustada para 100% do limiar motor para cada região e a frequência da estimulação foi 10 Hz, ofertados em 20 trens de 50 pulsos, com intervalos entre trens de 30 segundos (Khedr *et al.*, 2006).

Para a estimulação de baixa frequência, foi aplicada a estimulação bilateral de M1 (hemisférios direito – C4 - e esquerdo – C3) e em Cz uma frequência de 1 Hz (cada hemisfério recebeu um trem de 1000 estímulos a uma intensidade de 100% do LMR, com o intervalo de 5 segundos entre os trens) (Khedr, Al-Fawal, *et al.*, 2019).

Para a estimulação sham, uma bobina em “forma de 8” desconectada ao estimulador foi posicionada sobre a cabeça do indivíduo (Cz, C3 e C4). Para garantir o cegamento do voluntário quanto ao tipo de estimulação, com a bobina posicionada ainda sobre o escalpe dos participantes, um computador equipado com alto-falantes reproduziu uma gravação de áudio com o som característico da rTMS e, desta maneira, nenhuma corrente foi induzida no cérebro.

Após a aplicação da estimulação, todos os voluntários responderam a um questionário de efeitos adversos e, imediatamente após a estimulação, foram submetidos ao protocolo fisioterapêutico. Os participantes com DP e os pesquisadores envolvidos na avaliação e no protocolo fisioterapêutico não tiveram conhecimento do tipo de protocolo da rTMS aplicado em cada voluntário.

Para o programa fisioterapêutico após a neuromodulação, foram utilizados exercícios funcionais com diferentes níveis de complexidade e obedecendo aos princípios da neuroplasticidade e com base na evidência científica disponível (Keus *et al.*, 2014; Kleim e Jones, 2008). O protocolo era voltado para recuperação motora em membro superior (Mateos-Toset *et al.*, 2016), treino de equilíbrio e atividades de dupla tarefa (Wong-Yu e Mak, 2015). É importante salientar que todo o protocolo fisioterapêutico (APÊNDICE M) foi baseado de acordo com as recomendações da diretriz europeia de fisioterapia para a doença de Parkinson (Keus *et al.*, 2014).

### 6.3.10 Análise dos dados

Primeiramente, foi apresentado um fluxograma da amostragem do estudo, incluindo as perdas obtidas ao longo da execução do projeto, com suas respectivas justificativas. A análise descritiva dos resultados foi representada por uma tabela de caracterização da amostra, na qual as variáveis categóricas (tais como sexo e estadiamento clínico pela escala de Hoehn & Yahr modificada) foram expressas em frequência e as variáveis quantitativas pelas médias e desvio padrão. Os voluntários foram classificados de acordo com o ponto de corte da MCID para a UPDRS-III (Shulman *et al.*, 2010). Os que alcançaram mais do que 4,5 pontos após as 10 sessões terapêuticas foram classificados como “respondedores”, os demais foram classificados como “não-respondedores”.

Considerando o pequeno número amostral do estudo, foram realizados apenas testes não-paramétricos para comparações entre grupos. Para avaliar as diferenças entre os grupos, foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis* (com *post hoc* de *Mann-Whitney*). Para variáveis categóricas, foi realizado o teste do qui-quadrado.

Também foi realizada uma análise secundária, utilizando o teste *Mann-Whitney* para avaliar diferenças entre as características fenotípicas e medidas iniciais fisiológicas de respondedores e não respondedores. Para a análise geral de respondedores, foram considerados apenas os voluntários do grupo alta e baixa frequência. Para a análise de subgrupo (considerando os protocolos de tratamento), todos os três grupos foram considerados. Em todas as análises foi adotado um nível de significância  $\alpha=0,05$  e todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 23.0 para Windows (Chicago IL, USA).

## 7 RESULTADOS

Os resultados do presente estudo foram apresentados como o artigo original intitulado “*Quantitative Electroencephalography Characteristics for Parkinson’s Disease: A Systematic Review*” (ANEXO A), publicado na revista *The Journal of Parkinson’s disease*, Qualis A3, fator de impacto 5.568.

E nos artigos originais intitulados “*Use of machine learning method for classification of motor phenotype of Parkinson’s disease based on quantitative electroencephalography*” (APÊNDICE A), a ser submetido na revista *Journal of the Neurological Sciences*, Qualis A4, fator de impacto 3.115 e “*Biomarkers of repetitive transcranial magnetic stimulation response on motor symptoms of Parkinson’s disease: a pilot study*”, a ser submetido na revista *The Journal of Parkinson’s disease*, Qualis A3, fator de impacto 5.568 (APÊNDICE B).

Além disso, os resultados provenientes da presente tese originaram 05 publicações em anais de revista (ANEXOS M-Q), 01 publicação original como resumo expandido (ANEXO R), 02 trabalhos de conclusão de curso para a graduação em fisioterapia (ANEXOS S-T). Durante o período da construção da tese, a discente também colaborou na publicação de artigos originais (não relacionados diretamente à tese) em parceria com sua orientadora (ANEXOS B, E, G-I, K-L) em com outros pesquisadores (C-D, F, J).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da presente tese, foi observado que a desaceleração das ondas corticais avaliadas por EEG quantitativo pode ser um fenômeno fisiológico mais comumente avaliado na doença de Parkinson. Tal desaceleração pode indicar que a estimulação cerebral não invasiva excitatória pode ser benéfica para o tratamento dos sintomas motores em pessoas com DP.

Ainda não pode ser estabelecido um biomarcador de EEG quantitativo para a DP, porque os estudos que relacionaram os dados eletroencefalográficos com resultados motores ainda apresentam qualidade metodológica ruim. Desta maneira, ainda são necessários mais estudos com boa qualidade metodológica para avaliar biomarcadores corticais a partir de EEG quantitativo, considerando as diferentes características clínicas da DP (como fenótipos da doença e questões relacionadas à medicação).

Pode se inferir, a partir do estudo 2, que ambos os fenótipos da DP apresentaram desaceleração das ondas corticais em comparação com os saudáveis (pessoas com fenótipo TD apresentam “lentificação” cortical durante o repouso, enquanto as com fenótipo PIGD, apresentam esta “lentificação” durante o movimento da mão). O modelo de aprendizado de máquina, a partir do método *random forest*, com 100 árvores, parece ser o método mais acurado, sensível e específico para distinguir pessoas com fenótipos diferentes.

Por fim, foi indicado que o fenótipo da DP parece não ser um biomarcador clínico para a resposta terapêutica à rTMS. No entanto, características eletroencefalográficas basais podem ser capazes de prever possíveis respondedores à rTMS e que estas características são frequência-dependentes.

Contudo, o pequeno tamanho da amostra e o alto índice de perdas no grupo rTMS de baixa frequência, que podem ter diminuído o poder de inferência das análises realizadas. Estudos futuros, com números amostrais maiores, devem investigar também a influência de outras características clínicas da doença (como sexo, tempo de diagnóstico, risco de quedas, presença de *freezing*, discinesia induzida por levodopa e presença de comorbidades) nos biomarcadores de diagnóstico, prognóstico e resposta terapêutica para pessoas com doença de Parkinson.

## REFERÊNCIAS

ABIYEV, R. H.; ABIZADE, S. Diagnosing Parkinson's Diseases Using Fuzzy Neural System. **Computational and mathematical methods in medicine**, v. 2016, p. 1267919, 10 jan. 2016.

AH SEN, C. B.; FASSETT, H. J.; EL-SAYES, J.; TURCO, C. V.; HAMEER, M. M.; NELSON, A. J. Active and resting motor threshold are efficiently obtained with adaptive threshold hunting. **PloS one**, v. 12, n. 10, p. e0186007, 5 out. 2017.

ALVES, G.; LARSEN, J. P.; EMRE, M.; WENTZEL-LARSEN, T.; AARSLAND, D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 21, n. 8, p. 1123–1130, ago. 2006.

AMATACHAYA, A.; JENSEN, M. P.; PATJANASOONTORN, N.; AUVICHAYAPAT, N.; SUPHAKUNPINYO, C.; JANJARASJITT, S.; NGERNYAM, N.; AREE-UEA, B.; AUVICHAYAPAT, P. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial. **Behavioural neurology**, v. 2015, p. 928631, 12 mar. 2015.

AMBROSINI, A.; IEZZI, E.; PERROTTA, A.; KISIALIOU, A.; NARDELLA, A.; BERARDELLI, A.; PIERELLI, F.; SCHOENEN, J. Correlation between habituation of visual-evoked potentials and magnetophosphene thresholds in migraine: A case-control study. **Cephalgia: an international journal of headache**, v. 36, n. 3, p. 258–264, mar. 2016.

APÓSTOLO, J. Adaptation into European Portuguese of the geriatric depression scale (GDS-15). **Rev Referência**, v. 3, n. 4, 2011.

BARCELON, E. A.; MUKAINO, T.; YOKOYAMA, J.; UEHARA, T.; OGATA, K.; KIRA, J.-I.; TOBIMATSU, S. Grand Total EEG Score Can Differentiate Parkinson's Disease From Parkinson-Related Disorders. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 398, 18 abr. 2019.

BARES, M.; KANOVSKÝ, P.; REKTOR, I. Disturbed intracortical excitability in early Parkinson's disease is L-DOPA dose related: a prospective 12-month paired TMS study. **Parkinsonism & related disorders**, v. 13, n. 8, p. 489–494, dez. 2007.

BARKER, A. T.; JALINOUS, R.; FREESTON, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. **The Lancet**, v. 1, n. 8437, p. 1106–1107, 11 maio 1985.

BARKER, A. T.; SHIELDS, K. Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. **Headache**, v. 57, n. 3, p. 517–524, mar. 2017.

BARROS GALVÃO, S. C.; BORBA COSTA DOS SANTOS, R.; BORBA DOS SANTOS, P.; CABRAL, M. E.; MONTE-SILVA, K. Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 95, n. 2, p. 222–229, fev. 2014.

BAŞAR, E.; BAŞAR-EROĞLU, C.; GÜNTEKİN, B.; YENER, G. G. Brain's alpha, beta, gamma, delta, and theta oscillations in neuropsychiatric diseases: proposal for biomarker strategies. **Supplements to Clinical neurophysiology**, v. 62, p. 19–54, 2013.

BÄUMER, T.; DAMMANN, E.; BOCK, F.; KLÖPPEL, S.; SIEBNER, H. R.; MÜNCHAU, A. Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness. **Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale**, v. 180, n. 2, p. 195–203, jun. 2007.

BENNINGER, D. H.; ISEKI, K.; KRANICK, S.; LUCKENBAUGH, D. A.; HOUDAYER, E.; HALLETT, M. Controlled study of 50-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson disease. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 26, n. 9, p. 1096–1105, nov. 2012.

BENWELL, C. S. Y.; DAVILA-PÉREZ, P.; FRIED, P. J.; JONES, R. N.; TRAVISON, T. G.; SANTARNECCHI, E.; PASCUAL-LEONE, A.; SHAFI, M. M. EEG spectral power

abnormalities and their relationship with cognitive dysfunction in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes. **Neurobiology of aging**, v. 85, p. 83–95, jan. 2020.

BERARDELLI, A. *et al.* EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. **European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies**, v. 20, n. 1, p. 16–34, jan. 2013.

BERARDELLI, A.; RONA, S.; INGHILLERI, M.; MANFREDI, M. Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. **Brain: a journal of neurology**, v. 119 ( Pt 1), p. 71–77, fev. 1996.

BERARDELLI, A.; ROTHWELL, J. C.; THOMPSON, P. D.; HALLETT, M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. **Brain: a journal of neurology**, v. 124, n. Pt 11, p. 2131–2146, nov. 2001.

BERARDELLI, A.; SABRA, A. F.; HALLETT, M. Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 46, n. 1, p. 45–53, jan. 1983.

BERENQUER-ROCHA, M.; BALTAR, A.; ROCHA, S.; SHIRAHIGE, L.; BRITO, R.; MONTE-SILVA, K. Interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability in stroke: relationship with sensory-motor impairment and injury chronicity. **Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 41, n. 9, p. 2591–2598, set. 2020.

BERGER, H. **Über das Elektrenkephalogramm des Menschen: die vierzehn Originalarbeiten von 1929-1938.** [s.l.] Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie, 2004.

BERGMANN, T. O.; MÖLLE, M.; SCHMIDT, M. A.; LINDNER, C.; MARSHALL, L.; BORN, J.; SIEBNER, H. R. EEG-guided transcranial magnetic stimulation reveals rapid shifts in motor cortical excitability during the human sleep slow oscillation. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v.

32, n. 1, p. 243–253, 4 jan. 2012.

BETROUNI, N.; DELVAL, A.; CHATON, L.; DEFEBVRE, L.; DUIJS, A.; MOONEN, A.; LEENTJENS, A. F. G.; DUJARDIN, K. Electroencephalography-based machine learning for cognitive profiling in Parkinson's disease: Preliminary results. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 34, n. 2, p. 210–217, fev. 2019.

BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10291, p. 2284–2303, 12 jun. 2021.

BOLOGNA, M.; GUERRA, A.; PAPARELLA, G.; GIORDO, L.; ALUNNI FEGATELLI, D.; VESTRI, A. R.; ROTHWELL, J. C.; BERARDELLI, A. Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease. **Brain: a journal of neurology**, v. 141, n. 8, p. 2432–2444, 1 ago. 2018.

BOVOLENTA, T. M.; AZEVEDO SILVA, S. M. C. DE; SABA, R. A.; BORGES, V.; FERRAZ, H. B.; FELICIO, A. C. Average annual cost of Parkinson's disease in São Paulo, Brazil, with a focus on disease-related motor symptoms. **Clinical interventions in aging**, v. 12, p. 2095–2108, 14 dez. 2017.

BRAAK, H.; DEL TREDICI, K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. **Journal of Parkinson's disease**, v. 7, n. s1, p. S71–S85, 2017.

BRAAK, H.; DEL TREDICI, K.; RÜB, U.; VOS, R. A. I. DE; JANSEN STEUR, E. N. H.; BRAAK, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of aging**, v. 24, n. 2, p. 197–211, mar. 2003.

BRIGHINA, F.; PALERMO, A.; FIERRO, B. Cortical inhibition and habituation to evoked potentials: relevance for pathophysiology of migraine. **The journal of headache and pain**, v. 10, n. 2, p. 77–84, abr. 2009.

BRITO, R.; BALTAR, A.; BERENQUER-ROCHA, M.; SHIRAHIGE, L.; ROCHA, S.;

FONSECA, A.; PISCITELLI, D.; MONTE-SILVA, K. Intrahemispheric EEG: A New Perspective for Quantitative EEG Assessment in Poststroke Individuals. **Neural plasticity**, v. 2021, 2021.

BROEDER, S.; NACKAERTS, E.; CUYPERS, K.; MEESEN, R.; VERHEYDEN, G.; NIEUWBOER, A. tDCS-Enhanced Consolidation of Writing Skills and Its Associations With Cortical Excitability in Parkinson Disease: A Pilot Study. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 33, n. 12, p. 1050–1060, dez. 2019.

BRÜCKNER, S.; KAMMER, T. No Modulation of Visual Cortex Excitability by Transcranial Direct Current Stimulation. **PloS one**, v. 11, n. 12, p. e0167697, 9 dez. 2016.

CACCHIO, A.; CIMINI, N.; ALOSI, P.; SANTILLI, V.; MARRELLI, A. Reliability of transcranial magnetic stimulation-related measurements of tibialis anterior muscle in healthy subjects. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 120, n. 2, p. 414–419, fev. 2009.

CALABRESI, P.; DI FILIPPO, M.; GHIGLIERI, V.; TAMBASCO, N.; PICCONI, B. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. **Lancet neurology**, v. 9, n. 11, p. 1106–1117, nov. 2010.

CAMBIERI, C.; IACOVELLI, E.; GORI, M. C.; ONESTI, E.; CECCANTI, M.; FRASCA, V.; INGHILLERI, M. Effects of visual deprivation on primary motor cortex excitability: a study on healthy subjects based on repetitive transcranial magnetic stimulation. **Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale**, v. 235, n. 7, p. 2059–2067, jul. 2017.

CANTELLO, R.; GIANELLI, M.; BETTUCCI, D.; CIVARDI, C.; DE ANGELIS, M. S.; MUTANI, R. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. **Neurology**, v. 41, n. 9, p. 1449–1456, set. 1991.

CARAPELLOTTI, A. M.; STEVENSON, R.; DOUMAS, M. **The efficacy of dance for improving motor impairments, non-motor symptoms, and quality of life in**

**Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis** PLOS ONE, 2020.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0236820>>

CARSON, R. G.; RUDDY, K. L.; MCNICKLE, E. What Do TMS-Evoked Motor Potentials Tell Us About Motor Learning? **Advances in experimental medicine and biology**, v. 957, p. 143–157, 2016.

CASH, R. F. H.; COCCHI, L.; ANDERSON, R.; ROGACHOV, A.; KUCYI, A.; BARNETT, A. J.; ZALESKY, A.; FITZGERALD, P. B. A multivariate neuroimaging biomarker of individual outcome to transcranial magnetic stimulation in depression. **Human brain mapping**, v. 40, n. 16, p. 4618–4629, 1 nov. 2019.

CAVINESS, J. N.; HENTZ, J. G.; BELDEN, C. M.; SHILL, H. A.; DRIVER-DUNCKLEY, E. D.; SABBAGH, M. N.; POWELL, J. J.; ADLER, C. H. Longitudinal EEG changes correlate with cognitive measure deterioration in Parkinson's disease. **Journal of Parkinson's disease**, v. 5, n. 1, p. 117–124, 2015.

CHASTAN, N.; BAIR, W.-N.; RESNICK, S. M.; STUDENSKI, S. A.; DECKER, L. M. Prediagnostic markers of idiopathic Parkinson's disease: Gait, visuospatial ability and executive function. **Gait & posture**, v. 68, p. 500–505, fev. 2019.

CHAUDHURI, K. R. *et al.* The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. **Movement Disorders**, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/mds.22868>>

CHAUDHURI, K. R.; PAL, S.; DIMARCO, A.; WHATELY-SMITH, C.; BRIDGMAN, K.; MATHEW, R.; PEZZELA, F. R.; FORBES, A.; HÖGL, B.; TRENKWALDER, C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 73, n. 6, p. 629–635, dez. 2002.

CHAWLA, N. V.; BOWYER, K. W.; HALL, L. O.; KEGELMEYER, W. P. SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique. **The journal of artificial intelligence**

**research**, v. 16, p. 321–357, 1 jun. 2002.

CHOU, Y.-H.; HICKEY, P. T.; SUNDMAN, M.; SONG, A. W.; CHEN, N.-K. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. **JAMA neurology**, v. 72, n. 4, p. 432–440, abr. 2015.

CHUNG, C. L.; MAK, M. K. Y. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Physical Function and Motor Signs in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Brain stimulation**, v. 9, n. 4, p. 475–487, jul. 2016.

CIECHANSKI, P.; KIRTON, A.; WILSON, B.; WILLIAMS, C. C.; ANDERSON, S. J.; CHENG, A.; LOPUSHINSKY, S.; HECKER, K. G. Electroencephalography correlates of transcranial direct-current stimulation enhanced surgical skill learning: A replication and extension study. **Brain research**, v. 1725, p. 146445, 15 dez. 2019.

CLARKE, C. E.; PATEL, S.; IVES, N.; RICK, C. E.; WOOLLEY, R.; WHEATLEY, K.; WALKER, M. F.; ZHU, S.; KANDIYALI, R.; YAO, G.; SACKLEY, C. M. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: a large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB). **Health technology assessment**, v. 20, n. 63, p. 1–96, ago. 2016.

CONFORTO, A. B.; MARIE, S. K. N.; COHEN, L. G.; SCAFF, M. [Transcranial magnetic stimulation]. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 1, p. 146–152, mar. 2003.

COSENTINO, G.; VALENTINO, F.; TODISCO, M.; ALFONSI, E.; DAVÌ, R.; SAVETTIERI, G.; FIERRO, B.; D'AMELIO, M.; BRIGHINA, F. Effects of More-Affected vs. Less-Affected Motor Cortex tDCS in Parkinson's Disease. **Frontiers in human neuroscience**, v. 11, p. 309, 12 jun. 2017.

COSTA-RIBEIRO, A.; MAUX, A.; BOSFORD, T.; AOKI, Y.; CASTRO, R.; BALTAR, A.; SHIRAHIGE, L.; MOURA FILHO, A.; NITSCHKE, M. A.; MONTE-SILVA, K. Transcranial

direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial. **Developmental neurorehabilitation**, v. 20, n. 3, p. 121–128, abr. 2017.

COSTA-RIBEIRO, A.; MAUX, A.; BOSFORD, T.; TENÓRIO, Y.; MARQUES, D.; CARNEIRO, M.; NITSCHKE, M. A.; MONTE-SILVA, K.; OTHERS. Dopamine-independent effects of combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson's disease. **Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 48, n. 9, p. 819–823, 2016.

COZAC, V. V.; GSCHWANDTNER, U.; HATZ, F.; HARDMEIER, M.; RÜEGG, S.; FUHR, P. Quantitative EEG and Cognitive Decline in Parkinson's Disease. **Parkinson's disease**, v. 2016, p. 9060649, 11 abr. 2016.

CURLEY, W. H.; FORGACS, P. B.; VOSS, H. U.; CONTE, M. M.; SCHIFF, N. D. Characterization of EEG signals revealing covert cognition in the injured brain. **Brain: a journal of neurology**, v. 141, n. 5, p. 1404–1421, 1 maio 2018.

**DATASUS – Ministério da Saúde**. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/>>. Acesso em: 5 dez. 2021a.

\_\_\_\_\_. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/>>. Acesso em: 6 dez. 2021b.

DAUBNER, S. C.; COLETTE DAUBNER, S.; LE, T.; WANG, S. **Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis** *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2010.12.017>>.

DELAMARRE, A.; MEISSNER, W. G. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. **Presse medicale**, v. 46, n. 2 Pt 1, p. 175–181, mar. 2017.

DELORME, A.; MAKEIG, S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. **Journal of neuroscience methods**, v. 134, n. 1, p. 9–21, 15 mar. 2004.

DEL REY, N. L.-G.; QUIROGA-VARELA, A.; GARBAYO, E.; CARBALLO-CARBAJAL, I.; FERNÁNDEZ-SANTIAGO, R.; MONJE, M. H. G.; TRIGO-DAMAS, I.; BLANCO-PRIETO, M. J.; BLESÁ, J. Advances in Parkinson's Disease: 200 Years Later. **Frontiers in neuroanatomy**, v. 12, p. 113, 14 dez. 2018.

DEREJKO, M.; RAKOWICZ, M.; ANTCZAK, J.; INGLOT, E.; NIEWIADOMSKA, M. Corticomotor excitability in drug-naive patients with Parkinson disease. **Neurologia i neurochirurgia polska**, v. 47, n. 2, p. 109–115, mar. 2013.

DIEPEN, S. VAN *et al.* Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 136, n. 16, p. e232–e268, 17 out. 2017.

DORSEY, E. R.; CONSTANTINESCU, R.; THOMPSON, J. P.; BIGLAN, K. M.; HOLLOWAY, R. G.; KIEBURTZ, K.; MARSHALL, F. J.; RAVINA, B. M.; SCHIFITTO, G.; SIDEROWF, A.; TANNER, C. M. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology**, v. 68, n. 5, p. 384–386, 30 jan. 2007.

EGGERS, C.; PEDROSA, D. J.; KAHRAMAN, D.; MAIER, F.; LEWIS, C. J.; FINK, G. R.; SCHMIDT, M.; TIMMERMANN, L. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. **PloS one**, v. 7, n. 10, p. e46813, 8 out. 2012.

EMEK-SAVAŞ, D. D.; ÖZMÜŞ, G.; GÜNTEKİN, B.; DÖNMEZ ÇOLAKOĞLU, B.; ÇAKMUR, R.; BAŞAR, E.; YENER, G. G. Decrease of Delta Oscillatory Responses in Cognitively Normal Parkinson's Disease. **Clinical EEG and neuroscience: official journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society**, v. 48, n. 5, p. 355–364, set. 2017.

ERGUZEL, T. T.; TARHAN, N. Machine learning approaches to predict repetitive transcranial magnetic stimulation treatment response in major depressive disorder. *In: Proceedings of SAI Intelligent Systems Conference (IntelliSys) 2016*. Lecture notes in networks and systems. Cham: Springer International Publishing, 2018. p.

391–401.

ESPAY, A. J.; MORGANTE, F.; MEROLA, A.; FASANO, A.; MARSILI, L.; FOX, S. H.; BEZARD, E.; PICCONI, B.; CALABRESI, P.; LANG, A. E. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. **Annals of neurology**, v. 84, n. 6, p. 797–811, dez. 2018.

ESPINOLA, C. W.; GOMES, J. C.; PEREIRA, J. M. S.; SANTOS, W. P. DOS. Vocal acoustic analysis and machine learning for the identification of schizophrenia. **Research on Biomedical Engineering**, v. 37, n. 1, p. 33–46, 1 mar. 2021a.

\_\_\_\_\_. Detection of major depressive disorder using vocal acoustic analysis and machine learning—an exploratory study. **Research on Biomedical Engineering**, v. 37, n. 1, p. 53–64, 1 mar. 2021b.

FARZAN, F.; VERNET, M.; SHAFI, M. M. D.; ROTENBERG, A.; DASKALAKIS, Z. J.; PASCUAL-LEONE, A. Characterizing and Modulating Brain Circuitry through Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Electroencephalography. **Frontiers in neural circuits**, v. 10, p. 73, 22 set. 2016.

FEARNLEY, J. M.; LEES, A. J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. **Brain: a journal of neurology**, v. 114 ( Pt 5), p. 2283–2301, out. 1991.

FERRUCCI, R. *et al.* Cerebellar and Motor Cortical Transcranial Stimulation Decrease Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. **Cerebellum** , v. 15, n. 1, p. 43–47, fev. 2016.

FINNIGAN, S.; WONG, A.; READ, S. Defining abnormal slow EEG activity in acute ischaemic stroke: Delta/alpha ratio as an optimal QEEG index. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 2, p. 1452–1459, fev. 2016.

FISHER, B. E.; WU, A. D.; SALEM, G. J.; SONG, J.; LIN, C.-H. J.; YIP, J.; CEN, S.;

GORDON, J.; JAKOWEC, M.; PETZINGER, G. The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 89, n. 7, p. 1221–1229, jul. 2008.

FLAMEZ, A.; CORDENIER, A.; DE RAEDT, S.; MICHIELS, V.; SMETCOREN, S.; VAN MERHAEGEN-WIELEMAN, A.; PARYS, E.; DE KEYSER, J.; BAEKEN, C. Bilateral low frequency rTMS of the primary motor cortex may not be a suitable treatment for levodopa-induced dyskinesias in late stage Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 22, p. 54–61, jan. 2016.

FRAIX, V.; POLLAK, P.; VERCUEIL, L.; BENABID, A.-L.; MAUGUIÈRE, F. Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 119, n. 11, p. 2513–2518, nov. 2008.

FREEMAN, W.; QUIROGA, R. Q. **Imaging Brain Function With EEG: Advanced Temporal and Spatial Analysis of Electroencephalographic Signals**. [s.l.] Springer New York, 2012.

FREITAS BARBOSA, V. A. DE; GOMES, J. C.; SANTANA, M. A. DE; ALBUQUERQUE, J. E. DE A.; SOUZA, R. G. DE; SOUZA, R. E. DE; SANTOS, W. P. DOS. Heg.IA: an intelligent system to support diagnosis of Covid-19 based on blood tests. **Research on Biomedical Engineering**, 7 jan. 2021.

FREITAS, M. E.; HESS, C. W.; FOX, S. H. Motor Complications of Dopaminergic Medications in Parkinson's Disease. **Seminars in neurology**, v. 37, n. 2, p. 147–157, abr. 2017.

GÁLVEZ, G.; RECUERO, M.; CANUET, L.; DEL-POZO, F. Short-Term Effects of Binaural Beats on EEG Power, Functional Connectivity, Cognition, Gait and Anxiety in Parkinson's Disease. **International journal of neural systems**, v. 28, n. 5, p. 1750055, jun. 2018.

GAO, C. *et al.* Model-based and Model-free Machine Learning Techniques for

Diagnostic Prediction and Classification of Clinical Outcomes in Parkinson's Disease. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 7129, 8 maio 2018.

GERAEDTS, V. J.; BOON, L. I.; MARINUS, J.; GOUW, A. A.; HILTEN, J. J. VAN; STAM, C. J.; TANNEMAAT, M. R.; CONTARINO, M. F. Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease: A systematic review. **Neurology**, v. 91, n. 19, p. 871–883, 6 nov. 2018.

GIRONELL, A.; PASCUAL-SEDANO, B.; ARACIL, I.; MARÍN-LAHOZ, J.; PAGONABARRAGA, J.; KULISEVSKY, J. Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification. **Parkinson's disease**, v. 2018, p. 4327597, 30 set. 2018.

GLAAB, E.; TREZZI, J.-P.; GREUEL, A.; JÄGER, C.; HODAK, Z.; DRZEZGA, A.; TIMMERMANN, L.; TITGEMEYER, M.; DIEDERICH, N. J.; EGGERS, C. Integrative analysis of blood metabolomics and PET brain neuroimaging data for Parkinson's disease. **Neurobiology of disease**, v. 124, p. 555–562, abr. 2019.

GODI, M.; ARCOLIN, I.; GIARDINI, M.; CORNA, S.; SCHIEPPATI, M. Responsiveness and minimal clinically important difference of the Mini-BESTest in patients with Parkinson's disease. **Gait & posture**, v. 80, p. 14–19, jul. 2020.

GOEDERT, M.; JAKES, R.; SPILLANTINI, M. G. The Synucleinopathies: Twenty Years On. **Journal of Parkinson's disease**, v. 7, n. s1, p. S51–S69, 2017.

GOMES, J. C.; MASOOD, A. I.; SILVA, L. H. DE S.; CRUZ FERREIRA, J. R. B. DA; FREIRE JÚNIOR, A. A.; ROCHA, A. L. D. S.; OLIVEIRA, L. C. P. DE; SILVA, N. R. C. DA; FERNANDES, B. J. T.; DOS SANTOS, W. P. Covid-19 diagnosis by combining RT-PCR and pseudo-convolutional machines to characterize virus sequences. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 11545, 2 jun. 2021.

GONG, T.; XIANG, Y.; SALEH, M. G.; GAO, F.; CHEN, W.; EDDEN, R. A. E.; WANG, G. Inhibitory motor dysfunction in parkinson's disease subtypes. **Journal of magnetic resonance imaging: JMRI**, v. 47, n. 6, p. 1610–1615, jun. 2018.

GOODWILL, A. M.; LUM, J. A. G.; HENDY, A. M.; MUTHALIB, M.; JOHNSON, L.; ALBEIN-URIOS, N.; TEO, W.-P. Using non-invasive transcranial stimulation to improve motor and cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 14840, 1 nov. 2017.

GRIMES, D. *et al.* Canadian guideline for Parkinson disease. **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 191, n. 36, p. E989–E1004, 9 set. 2019.

GROPPIA, S. *et al.* A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 123, n. 5, p. 858–882, maio 2012.

GU, Y.; CHEN, J.; LU, Y.; PAN, S. Integrative Frequency Power of EEG Correlates with Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Parkinson's Disease. **Clinical EEG and neuroscience: official journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society**, v. 47, n. 2, p. 113–117, abr. 2016.

HAAS, L. F. Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 74, n. 1, p. 9, jan. 2003.

HABER, S. N. **Corticostriatal Circuitry Neuroscience in the 21st Century**, 2016. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-6434-1\\_135-1](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-6434-1_135-1)>.

HALFORD, J. J.; SABAU, D.; DRISLANE, F. W.; TSUCHIDA, T. N.; SINHA, S. R. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 4: Recording Clinical EEG on Digital Media. **Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 33, n. 4, p. 317–319, ago. 2016.

HALLETT, M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. **Neuron**, v. 55, n. 2, p. 187–199, 19 jul. 2007.

HAMADA, M.; UGAWA, Y.; TSUJI, S. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: Subanalysis of double-blind sham-controlled study. **Journal of the neurological sciences**, v. 287, n. 1, p. 143–146, 15 dez. 2009.

HAN, C.-X.; WANG, J.; YI, G.-S.; CHE, Y.-Q. **Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease** *Cognitive Neurodynamics*, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11571-013-9247-z>>.

HARDWICK, R. M.; LESAGE, E.; CHRIS MIALL, R. **Cerebellar Transcranial Magnetic Stimulation: The Role of Coil Geometry and Tissue Depth** *Brain Stimulation*, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2014.04.009>>.

HAYKIN, S. **Redes Neurais: Princípios e Prática**. [s.l.] Bookman Editora, 2007.

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: a journal of neurology**, v. 135, n. Pt 11, p. 3206–3226, nov. 2012.

HEUSINKVELD, L. E.; HACKER, M. L.; TURCHAN, M.; DAVIS, T. L.; CHARLES, D. Impact of Tremor on Patients With Early Stage Parkinson's Disease. **Frontiers in neurology**, v. 9, p. 628, 3 ago. 2018.

HE, X.; ZHANG, Y.; CHEN, J.; XIE, C.; GAN, R.; YANG, R.; WANG, L.; NIE, K.; WANG, L. The patterns of EEG changes in early-onset Parkinson's disease patients. **The International journal of neuroscience**, v. 127, n. 11, p. 1028–1035, nov. 2017.

HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M. J.; WELCH, V. A. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2019.

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**, v. 73, n. 21, p. 1738–1745, 24 nov. 2009.

HORNYKIEWICZ, O. L-DOPA: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. **Amino acids**, v. 23, n. 1-3, p. 65–70, 2002.

HOSKOVCOVÁ, M.; DUŠEK, P.; SIEGER, T.; BROŽOVÁ, H.; ZÁRUBOVÁ, K.; BEZDÍČEK, O.; ŠPRDLÍK, O.; JECH, R.; ŠTOCHL, J.; ROTH, J.; RŮŽIČKA, E. Predicting Falls in Parkinson Disease: What Is the Value of Instrumented Testing in OFF Medication State? **PloS one**, v. 10, n. 10, p. e0139849, 7 out. 2015.

HUANG, S.-L.; HSIEH, C.-L.; WU, R.-M.; TAI, C.-H.; LIN, C.-H.; LU, W.-S. Minimal detectable change of the timed “up & go” test and the dynamic gait index in people with Parkinson disease. **Physical therapy**, v. 91, n. 1, p. 114–121, jan. 2011.

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. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181–184, mar. 1992.

JACKSON, N.; COLE, S. R.; VOYTEK, B.; SWANN, N. C. Characteristics of Waveform Shape in Parkinson’s Disease Detected with Scalp Electroencephalography. **eNeuro**, v. 6, n. 3, 5 jun. 2019.

JACOBS, J. V.; HORAK, F. B.; TRAN, V. K.; NUTT, J. G. Multiple balance tests improve the assessment of postural stability in subjects with Parkinson’s disease. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 77, n. 3, p. 322–326, mar. 2006.

JALINOUS, R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. **Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 8, n. 1, p. 10–25, jan. 1991.

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 DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. **Neurology**, v. 40, n. 10, p. 1529–1534, out. 1990.

JENNER, P.; MORRIS, H. R.; ROBBINS, T. W.; GOEDERT, M.; HARDY, J.; BENSHELOMO, Y.; BOLAM, P.; BURN, D.; HINDLE, J. V.; BROOKS, D.; FOR THE PARKINSON'S UK DISCUSSION GROUP. **Parkinson's Disease – the Debate on the Clinical Phenomenology, Aetiology, Pathology and Pathogenesis** *Journal of Parkinson's Disease*, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3233/jpd-130175>>.

JENSEN, M. P.; GIANAS, A.; GEORGE, H. R.; SHERLIN, L. H.; KRAFT, G. H.; EHDE, D. M. Use of Neurofeedback to Enhance Response to Hypnotic Analgesia in Individuals With Multiple Sclerosis. **The International journal of clinical and experimental hypnosis**, v. 64, n. 1, p. 1–23, 2016.

JIN, X.; WANG, L.; LIU, S.; ZHU, L.; LOPRINZI, P. D.; FAN, X. The Impact of Mind-body Exercises on Motor Function, Depressive Symptoms, and Quality of Life in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 1, 18 dez. 2019.

KAČAR, A.; FILIPOVIĆ, S. R.; KRESOJEVIĆ, N.; MILANOVIĆ, S. D.; LJUBISAVLJEVIĆ, M.; KOSTIĆ, V. S.; ROTHWELL, J. C. History of exposure to dopaminergic medication does not affect motor cortex plasticity and excitability in Parkinson's disease. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 124, n. 4, p. 697–707, abr. 2013.

KALIA, L. V.; LANG, A. E. **Parkinson's disease** *The Lancet*, 2015. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61393-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61393-3)>.

KAMEI, S.; MORITA, A. Quantitative Electroencephalogram Analysis in Parkinson's Disease. **Neuroscience and biomedical engineering**, v. 1, n. 2, p. 83–91, fev. 2014.

KATZ, M. *et al.* Differential effects of deep brain stimulation target on motor subtypes in Parkinson's disease. **Annals of neurology**, v. 77, n. 4, p. 710–719, abr. 2015.

KEIL, A.; DEBENER, S.; GRATTON, G.; JUNGHÖFER, M.; KAPPENMAN, E. S.; LUCK, S. J.; LUU, P.; MILLER, G. A.; YEE, C. M. **Committee report: Publication**

**guidelines and recommendations for studies using electroencephalography and magnetoencephalography** *Psychophysiology*, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/psyp.12147>>.

KEUS, S.; MUNNEKE, M.; GRAZIANO, M.; PALTAMAA, J.; PELOSIN, E.; DOMINGOS, J.; BRÜHLMANN, S.; RAMASWAMY, B.; PRINS, J.; STRUIKSMA, C.; OTHERS. European physiotherapy guideline for Parkinson's disease. **The Netherlands: KNGF/ParkinsonNet**, 2014.

KHAN, A. R.; HIEBERT, N. M.; VO, A.; WANG, B. T.; OWEN, A. M.; SEERGOBIN, K. N.; MACDONALD, P. A. Biomarkers of Parkinson's disease: Striatal sub-regional structural morphometry and diffusion MRI. **NeuroImage. Clinical**, v. 21, p. 101597, 2019.

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? **Journal of Parkinson's disease**, v. 9, n. 2, p. 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? **Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology**, v. 51, n. 5, p. 443–453, out. 2021.

KHEDR, E. M.; MOHAMED, K. O.; SOLIMAN, R. K.; HASSAN, A. M. M.; ROTHWELL, J. C. The Effect of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Advancing Parkinson's Disease With Dysphagia: Double Blind Randomized Clinical Trial. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 33, n. 6, p. 442–452, jun. 2019.

KHEDR, E. M.; ROTHWELL, J. C.; SHAWKY, O. A.; AHMED, M. A.; HAMDY, A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 21, n. 12, p. 2201–2205, dez. 2006.

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. **Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology**, v. 48, n. 4, p. 203–206, 1 set. 2018.

KIM, M. S.; CHANG, W. H.; CHO, J. W.; YOUN, J.; KIM, Y. K.; KIM, S. W.; KIM, Y.-H. **Efficacy of cumulative high-frequency rTMS on freezing of gait in Parkinson's disease** *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3233/rnn-140489>>.

KIM, S. J.; PAENG, S. H.; KANG, S. Y. Stimulation in Supplementary Motor Area Versus Motor Cortex for Freezing of Gait in Parkinson's Disease. **Journal of clinical neurology**, v. 14, n. 3, p. 320–326, jul. 2018.

KIM, Y. K.; SHIN, S. H. Comparison of effects of transcranial magnetic stimulation on primary motor cortex and supplementary motor area in motor skill learning (randomized, cross over study). **Frontiers in Human Neuroscience**, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00937>>.

KIM, Y. W.; SHIN, I.-S.; MOON, H. I.; LEE, S. C.; YOON, S. Y. Effects of non-invasive brain stimulation on freezing of gait in parkinsonism: A systematic review with meta-analysis. **Parkinsonism & related disorders**, v. 64, p. 82–89, jul. 2019.

KLASSEN, B. T.; HENTZ, J. G.; SHILL, H. A.; DRIVER-DUNCKLEY, E.; EVIDENTE, V. G. H.; SABBAGH, M. N.; ADLER, C. H.; CAVINESS, J. N. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. **Neurology**, v. 77, n. 2, p. 118–124, 12 jul. 2011.

KLEIM, J. A.; JONES, T. A. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. **Journal of speech, language, and**

hearing research: **JSLHR**, v. 51, n. 1, p. S225–39, fev. 2008.

KLEIN, M. O.; BATTAGELLO, D. S.; CARDOSO, A. R.; HAUSER, D. N.; BITTENCOURT, J. C.; CORREA, R. G. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 39, n. 1, p. 31–59, jan. 2019.

KLEM; G. H. The ten-twenty electrode system of the international federation. the internanional federation of clinical nenrophysiology. **Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement**, v. 52, p. 3–6, 1999.

KLOMJAI, W.; KATZ, R.; LACKMY-VALLÉE, A. **Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS)** **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>>.

KOBAYASHI, M.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. **Lancet neurology**, v. 2, n. 3, p. 145–156, mar. 2003.

KOBERDA, J. L.; MOSES, A.; KOBERDA, P.; KOBERDA, L. Clinical advantages of quantitative electroencephalogram (QEEG)-electrical neuroimaging application in general neurology practice. **Clinical EEG and neuroscience: official journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society**, v. 44, n. 4, p. 273–285, out. 2013.

KOLMANCIC, K.; PERELLÓN-ALFONSO, R.; PIRTOSEK, Z.; ROTHWELL, J. C.; BHATIA, K.; KOJOVIC, M. Sex differences in Parkinson's disease: A transcranial magnetic stimulation study. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 34, n. 12, p. 1873–1881, dez. 2019.

KUMRU, H.; BENITO-PENALVA, J.; VALLS-SOLE, J.; MURILLO, N.; TORMOS, J. M.; FLORES, C.; VIDAL, J. Placebo-controlled study of rTMS combined with Lokomat® gait training for treatment in subjects with motor incomplete spinal cord injury. **Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale**, v. 234, n. 12, p. 3447–3455, dez. 2016.

KURATANI, J.; PEARL, P. L.; SULLIVAN, L.; RIEL-ROMERO, R. M. S.; CHEEK, J.; STECKER, M.; SAN-JUAN, D.; SELIOUTSKI, O.; SINHA, S. R.; DRISLANE, F. W.; TSUCHIDA, T. N. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 5: Minimum Technical Standards for Pediatric Electroencephalography. **Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 33, n. 4, p. 320–323, ago. 2016.

LANG, A. E.; EBERLY, S.; GOETZ, C. G.; STEBBINS, G.; OAKES, D.; MAREK, K.; RAVINA, B.; TANNER, C. M.; SHOULSON, I.; LABS-PD INVESTIGATORS. Movement disorder society unified Parkinson disease rating scale experiences in daily living: longitudinal changes and correlation with other assessments. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 28, n. 14, p. 1980–1986, dez. 2013.

LANG, J. T.; KASSAN, T. O.; DEVANEY, L. L.; COLON-SEMENZA, C.; JOSEPH, M. F. **Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change for the 10-Meter Walk Test in Older Adults With Parkinson's disease** *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1519/jpt.0000000000000068>>.

LARSEN, J. P.; DUPONT, E.; TANDBERG, E. Clinical diagnosis of Parkinson's disease. Proposal of diagnostic subgroups classified at different levels of confidence. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 89, n. 4, p. 242–251, abr. 1994.

LAWRENCE, B. J.; GASSON, N.; BUCKS, R. S.; TROEUNG, L.; LOFTUS, A. M. Cognitive Training and Noninvasive Brain Stimulation for Cognition in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 31, n. 7, p. 597–608, jul. 2017.

LEE, J.; LEE, A.; KIM, H.; SHIN, M.; YUN, S. M.; JUNG, Y.; CHANG, W. H.; KIM, Y.-H. Different Brain Connectivity between Responders and Nonresponders to Dual-Mode Noninvasive Brain Stimulation over Bilateral Primary Motor Cortices in Stroke Patients. **Neural plasticity**, v. 2019, p. 3826495, 7 abr. 2019.

LEE, S. Y.; KIM, M.-S.; CHANG, W. H.; CHO, J.-W.; YOUN, J.-Y.; KIM, Y.-H. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on freezing of gait in patients with Parkinsonism. **Restorative neurology and neuroscience**, v. 32, n. 6, p. 743–753, 2014.

LEFAUCHEUR, J.-P. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 116, n. 2, p. 244–253, fev. 2005.

LEFAUCHEUR, J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 125, n. 11, p. 2150–2206, nov. 2014.

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

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. **Archives of medical research**, v. 44, n. 3, p. 221–228, abr. 2013.

LEWIS, C. S. **Hamlet: the Prince or the Poem?** [s.l.] H. Milford, 1942.

LEWIS, S. J. G.; FOLTYNIE, T.; BLACKWELL, A. D.; ROBBINS, T. W.; OWEN, A. M.; BARKER, R. A. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 76, n. 3, p. 343–348, mar. 2005.

LINA, C.; GUOEN, C.; HUIDAN, W.; YINGQING, W.; YING, C.; XIAOCHUN, C.; QINYONG, Y. The Effect of Virtual Reality on the Ability to Perform Activities of Daily

Living, Balance During Gait, and Motor Function in Parkinson Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists**, v. 99, n. 10, p. 917–924, out. 2020.

LI, S.; JIAO, R.; ZHOU, X.; CHEN, S. Motor recovery and antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson disease: A PRISMA-compliant meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 18, p. e19642, maio 2020.

LITTLE, S.; BROWN, P. The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 20 Suppl 1, p. S44–8, jan. 2014.

LOUIS, E. D.; MACHADO, D. G. Tremor-related quality of life: A comparison of essential tremor vs. Parkinson's disease patients. **Parkinsonism & related disorders**, v. 21, n. 7, p. 729–735, jul. 2015.

LUCAS, F. J.; ANGHINAH, R.; BRAGA, N. I.; FONSECA, L. C.; FROCHTENGARTEN, M. L.; JORGE, M. S.; KANDA, P. A. [Guidelines for recording/analyzing quantitative EEG and evoked potentials. Part II: Clinical aspects]. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 57, n. 1, p. 132–146, mar. 1999.

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**, v. 2016.

MAK, M. K. Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with treadmill training can modulate corticomotor inhibition and improve walking performance in people with Parkinson's disease. **Journal of physiotherapy**, jun. 2013.

MÁLLY, J.; GEISZ, N.; DINYA, E. Follow up study: The influence of rTMS with high and low frequency stimulation on motor and executive function in Parkinson's disease. **Brain research bulletin**, v. 135, p. 98–104, out. 2017.

MANGIA, A. L.; PIRINI, M.; CAPPELLO, A. Transcranial direct current stimulation and power spectral parameters: a tDCS/EEG co-registration study. **Frontiers in human**

**neuroscience**, v. 8, p. 601, 7 ago. 2014.

MARCEGLIA, S. *et al.* Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Cortical Neuronal Activity in Alzheimer's Disease. **Frontiers in neuroscience**, v. 10, p. 134, 31 mar. 2016.

MARGIS, R.; DONIS, K.; SCHÖNWALD, S. V.; FAGONDES, S. C.; MONTE, T.; MARTÍN-MARTÍNEZ, P.; CHAUDHURI, K. R.; KAPCZINSKI, F.; RIEDER, C. R. M. Psychometric properties of the Parkinson's Disease Sleep Scale--Brazilian version. **Parkinsonism & related disorders**, v. 15, n. 7, p. 495–499, ago. 2009.

MARSDEN, C. D. Basal ganglia disease. **The Lancet**, v. 2, n. 8308, p. 1141–1147, 20 nov. 1982.

MARTINEZ-MARTIN, P.; VISSER, M.; RODRIGUEZ-BLAZQUEZ, C.; MARINUS, J.; CHAUDHURI, K. R.; HILTEN, J. J. VAN; SCOPA-PROPARK GROUP; ELEM GROUP. SCOPA-sleep and PDSS: two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 23, n. 12, p. 1681–1688, 15 set. 2008.

MATARAZZO, M. *et al.* Remote Monitoring of Treatment Response in Parkinson's Disease: The Habit of Typing on a Computer. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 34, n. 10, p. 1488–1495, out. 2019.

MATEOS-TOSET, S.; CABRERA-MARTOS, I.; TORRES-SÁNCHEZ, I.; ORTIZ-RUBIO, A.; GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, E.; VALENZA, M. C. Effects of a Single Hand-Exercise Session on Manual Dexterity and Strength in Persons with Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. **PM&R**, v. 8, n. 2, p. 115–122, 1 fev. 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. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 25, n. 5, p. 519–524, maio 2010.

MEISER, J.; WEINDL, D.; HILLER, K. Complexity of dopamine metabolism. **Cell**

**communication and signaling: CCS**, v. 11, n. 1, p. 34, 17 maio 2013.

MEISSNER, S. N.; KRAUSE, V.; SÜDMEYER, M.; HARTMANN, C. J.; POLLOK, B. The significance of brain oscillations in motor sequence learning: Insights from Parkinson's disease. **NeuroImage. Clinical**, v. 20, p. 448–457, 10 ago. 2018.

MENESES, M. S. **Doença de Parkinson**. [s.l.] Guanabara Koogan, 2003.

MINKS, E.; MAREČEK, R.; PAVLÍK, T.; OVESNÁ, P.; BAREŠ, M. Is the Cerebellum a Potential Target for Stimulation in Parkinson's Disease? Results of 1-Hz rTMS on Upper Limb Motor Tasks. **The Cerebellum**, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12311-011-0290-1>>.

MIRELMAN, A.; BONATO, P.; CAMICIOLI, R.; ELLIS, T. D.; GILADI, N.; HAMILTON, J. L.; HASS, C. J.; HAUSDORFF, J. M.; PELOSIN, E.; ALMEIDA, Q. J. Gait impairments in Parkinson's disease. **Lancet neurology**, v. 18, n. 7, p. 697–708, jul. 2019.

MITTAL, R. *et al.* Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. **Journal of cellular physiology**, v. 232, n. 9, p. 2359–2372, set. 2017.

MOHL, B.; BERMAN, B. D.; SHELTON, E.; TANABE, J. Levodopa response differs in Parkinson's motor subtypes: A task-based effective connectivity study. **The Journal of comparative neurology**, v. 525, n. 9, p. 2192–2201, 15 jun. 2017.

MONTE-SILVA, K.; KUO, M.-F.; THIRUGNANASAMBANDAM, N.; LIEBETANZ, D.; PAULUS, W.; NITSCHKE, M. A. Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 29, n. 19, p. 6124–6131, 13 maio 2009.

MORITA, A.; KAMEI, S.; SERIZAWA, K.; MIZUTANI, T. **The Relationship Between Slowing EEGs and the Progression of Parkinson's Disease** **Journal of Clinical Neurophysiology**, 2009. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1097/wnp.0b013e3181c2bce6>>.

MORYA, E. *et al.* Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes. **Journal of neuroengineering and rehabilitation**, v. 16, n. 1, p. 141, 15 nov. 2019.

MOUSTAFA, A. A.; CHAKRAVARTHY, S.; PHILLIPS, J. R.; GUPTA, A.; KERI, S.; POLNER, B.; FRANK, M. J.; JAHANSHAHI, M. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 68, p. 727–740, set. 2016.

NAGATA, K.; GROSS, C. E.; KINDT, G. W.; GEIER, J. M.; ADEY, G. R. Topographic electroencephalographic study with power ratio index mapping in patients with malignant brain tumors. **Neurosurgery**, v. 17, n. 4, p. 613–619, out. 1985.

NAJIB, U.; BASHIR, S.; EDWARDS, D.; ROTENBERG, A.; PASCUAL-LEONE, A. Transcranial brain stimulation: clinical applications and future directions. **Neurosurgery clinics of North America**, v. 22, n. 2, p. 233–51, ix, abr. 2011.

NIEDERMEYER, E.; SILVA, F. H. L. DA. **Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields**. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

NIJHOF, G. Parkinson's Disease as a problem of shame in public appearance. **Sociology of health & illness**, v. 17, n. 2, p. 193–205, mar. 1995.

NILASHI, M.; IBRAHIM, O.; AHANI, A. Accuracy Improvement for Predicting Parkinson's Disease Progression. **Scientific reports**, v. 6, 30 set. 2016.

ODOM, J. V.; BACH, M.; BRIGELL, M.; HOLDER, G. E.; MCCULLOCH, D. L.; TORMENE, A. P.; VAEGAN. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). **Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology**, v. 120, n. 1, p. 111–119, fev. 2010.

OLDFIELD, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh

inventory. **Neuropsychologia**, v. 9, n. 1, p. 97–113, mar. 1971.

OLIVEIRA, A. P. S. DE; SANTANA, M. A. DE; ANDRADE, M. K. S.; GOMES, J. C.; RODRIGUES, M. C. A.; SANTOS, W. P. DOS. Early diagnosis of Parkinson's disease using EEG, machine learning and partial directed coherence. **Research on Biomedical Engineering**, v. 36, n. 3, p. 311–331, set. 2020.

OVADIA-CARO, S.; KHALIL, A. A.; SEHM, B.; VILLRINGER, A.; NIKULIN, V. V.; NAZAROVA, M. Predicting the Response to Non-invasive Brain Stimulation in Stroke. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 302, 2 abr. 2019.

PAGANO, G.; FERRARA, N.; BROOKS, D. J.; PAVESE, N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. **Neurology**, v. 86, n. 15, p. 1400–1407, 12 abr. 2016.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; MOHER, D. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. **Journal of clinical epidemiology**, v. 134, p. 103–112, jun. 2021.

PANDEY, S.; SRIVANITCHAPOOM, P. Levodopa-induced Dyskinesia: Clinical Features, Pathophysiology, and Medical Management. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 20, n. 3, p. 190–198, jul. 2017.

PANG, H.; YU, Z.; YU, H.; CAO, J.; LI, Y.; GUO, M.; CAO, C.; FAN, G. Use of machine learning method on automatic classification of motor subtype of Parkinson's disease based on multilevel indices of rs-fMRI. **Parkinsonism & related disorders**, v. 90, p. 65–72, set. 2021.

PANG, M. Y. Physiotherapy management of Parkinson's disease. **Journal of physiotherapy**, v. 67, n. 3, p. 163–176, jul. 2021.

PARKINSON, J. An Essay on the Shaking Palsy. **The journal for nurse practitioners: JNP**, v. 14, n. 2, p. 223–236, 1 maio 2002.

PARK, J.; CHANG, W. H.; CHO, J. W.; YOUN, J.; KIM, Y. K.; KIM, S. W.; KIM, Y.-H. Usefulness of Transcranial Magnetic Stimulation to Assess Motor Function in Patients With Parkinsonism. **Annals of rehabilitation medicine**, v. 40, n. 1, p. 81–87, fev. 2016.

PARKKINEN, L.; O’SULLIVAN, S. S.; COLLINS, C.; PETRIE, A.; HOLTON, J. L.; REVESZ, T.; LEES, A. J. Disentangling the relationship between lewy bodies and nigral neuronal loss in Parkinson’s disease. **Journal of Parkinson’s disease**, v. 1, n. 3, p. 277–286, 2011.

PAUL, S. S.; CANNING, C. G.; SHERRINGTON, C.; FUNG, V. S. C. Reproducibility of measures of leg muscle power, leg muscle strength, postural sway and mobility in people with Parkinson’s disease. **Gait & posture**, v. 36, n. 3, p. 639–642, jul. 2012.

PINTO, C.; SALAZAR, A. P.; MARCHESI, R. R.; STEIN, C.; PAGNUSSAT, A. S. The Effects of Hydrotherapy on Balance, Functional Mobility, Motor Status, and Quality of Life in Patients with Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **PM&R**, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.09.031>>.

POEPPL, T. B.; SCHECKLMANN, M.; SAKREIDA, K.; LANDGREBE, M.; LANGGUTH, B.; EICKHOFF, S. B. Prediction of response to repetitive transcranial magnetic stimulation in phantom sounds based on individual brain anatomy. **Brain communications**, v. 3, n. 3, p. 115, 27 maio 2021.

POEWE, W. Non-motor symptoms in Parkinson’s disease. **European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies**, v. 15 Suppl 1, n. s1, p. 14–20, abr. 2008.

POEWE, W.; SEPPI, K.; TANNER, C. M.; HALLIDAY, G. M.; BRUNDIN, P.; VOLKMANN, J.; SCHRAG, A.-E.; LANG, A. E. Parkinson disease. **Nature reviews. Disease primers**, v. 3, p. 17013, 23 mar. 2017.

POLITIS, M.; WU, K.; MOLLOY, S.; G BAIN, P.; CHAUDHURI, K. R.; PICCINI, P. Parkinson’s disease symptoms: the patient’s perspective. **Movement disorders:**

**official journal of the Movement Disorder Society**, v. 25, n. 11, p. 1646–1651, 15 ago. 2010.

PRIME, M.; LUCAS MCKAY, J.; BAY, A.; HART, A.; KIM, C.; ABRAHAM, A.; HACKNEY, M. E. **Association between Parkinson's Disease subtypes and tests of physical function: the 360-degree turn test is most predictive**. 8 jun. 2018. Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/342733v1>>. Acesso em: 15 nov. 2021.

PRINGSHEIM, T.; JETTE, N.; FROLKIS, A.; STEEVES, T. D. L. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 29, n. 13, p. 1583–1590, nov. 2014.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W. C.; LAMANTIA, A.-S.; MOONEY, R. D.; WHITE, L. E.; PLATT, M. L. **Neuroscience**. [s.l.] Oxford University Press, Incorporated, 2018.

RAVN, A.-H.; THYSSEN, J. P.; EGEBERG, A. Skin disorders in Parkinson's disease: potential biomarkers and risk factors. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 10, p. 87–92, 9 mar. 2017.

RAYEGANI, S. M.; RAEISSADAT, S. A.; SEDIGHIPOUR, L.; REZAZADEH, I. M.; BAHRAMI, M. H.; ELIASPOUR, D.; KHOSRAWI, S. Effect of neurofeedback and electromyographic-biofeedback therapy on improving hand function in stroke patients. **Topics in stroke rehabilitation**, v. 21, n. 2, p. 137–151, mar. 2014.

REIS MENEZES, J.; BERNHART CARRA, R.; ALINE NUNES, G.; SILVA SIMÕES, J. DA; JACOBSEN TEIXEIRA, M.; PAIVA DUARTE, K.; CIAMPI DE ANDRADE, D.; BARBOSA, E. R.; ANTÔNIO MARCOLIN, M.; CURY, R. G. Transcutaneous magnetic spinal cord stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. **Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia**, v. 81, p. 306–309, nov. 2020.

RIETDIJK, C. D.; PEREZ-PARDO, P.; GARSSSEN, J.; WEZEL, R. J. A. VAN; KRANEVELD, A. D. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. **Frontiers in neurology**, v. 8, p. 37, 13 fev. 2017.

RODRIGUES DA SILVA, A. L.; ARAÚJO DE SANTANA, M.; LINS DE LIMA, C.; SILVA DE ANDRADE, J. F.; SILVA DE SOUZA, T. K.; JACINTO DE ALMEIDA, M. B.; AZEVEDO DA SILVA, W. W.; FERNANDES DE LIMA, R. DE C.; PINHEIRO DOS SANTOS, W. Features Selection Study for Breast Cancer Diagnosis Using Thermographic Images, Genetic Algorithms, and Particle Swarm Optimization. **International Journal of Artificial Intelligence and Machine Learning (IJAIML)**, v. 11, n. 2, p. 1–18, 2021.

ROSSINI, P. M. *et al.* 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. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 6, p. 1071–1107, jun. 2015.

ROSSINI, P. M.; BARKER, A. T.; BERARDELLI, A.; CARAMIA, M. D.; CARUSO, G.; CRACCO, R. Q.; DIMITRIJEVIĆ, M. R.; HALLETT, M.; KATAYAMA, Y.; LÜCKING, C. H. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 91, n. 2, p. 79–92, ago. 1994.

ROSSINI, P. M.; ROSSI, S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. **Neurology**, v. 68, n. 7, p. 484–488, 13 fev. 2007.

ROSSI, S. *et al.* Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 132, n. 1, p. 269–306, 1 jan. 2021.

SAYIN, S.; CAKMUR, R.; YENER, G. G.; YAKA, E.; UĞUREL, B.; UZUNEL, F. Low-

frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for dyskinesia and motor performance in Parkinson's disease. **Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia**, v. 21, n. 8, p. 1373–1376, ago. 2014.

SCHAMBRA, H. M.; OGDEN, R. T.; MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, I. E.; LIN, X.; CHANG, Y. B.; RAHMAN, A.; EDWARDS, D. J.; KRAKAUER, J. W. The reliability of repeated TMS measures in older adults and in patients with subacute and chronic stroke. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 9, p. 335, 1 set. 2015.

SCHAPIRA, A. H. V.; RAY CHAUDHURI, K.; JENNER, P. **Non-motor features of Parkinson disease** *Nature Reviews Neuroscience*, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.62>>.

SCHESTATSKY, P.; MORALES-QUEZADA, L.; FREGNI, F. Simultaneous EEG monitoring during transcranial direct current stimulation. **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 76, 17 jun. 2013.

SCHOELLMANN, A.; SCHOLTEN, M.; WASSERKA, B.; GOVINDAN, R. B.; KRÜGER, R.; GHARABAGHI, A.; PLEWNIA, C.; WEISS, D. Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor processing. **NeuroImage. Clinical**, v. 22, p. 101689, 23 jan. 2019.

SCHRAG, A. *et al.* Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 22, n. 8, p. 1077–1092, 15 jun. 2007.

SCHRAG, A.; SAMPAIO, C.; COUNSELL, N.; POEWE, W. Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 21, n. 8, p. 1200–1207, ago. 2006.

SELIKHOVA, M.; WILLIAMS, D. R.; KEMPSTER, P. A.; HOLTON, J. L.; REVESZ, T.; LEES, A. J. **A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease** *Brain*, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp234>>.

SHIRAHIGE, L.; BERENQUER-ROCHA, M.; MENDONÇA, S.; ROCHA, S.; RODRIGUES, M. C.; MONTE-SILVA, K. Quantitative Electroencephalography Characteristics for Parkinson's Disease: A Systematic Review. **Journal of Parkinson's disease**, v. 10, n. 2, p. 455–470, 2020.

SHIROTA, Y.; OHTSU, H.; HAMADA, M.; ENOMOTO, H.; UGAWA, Y.; RESEARCH COMMITTEE ON RTMS TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study. **Neurology**, v. 80, n. 15, p. 1400–1405, 9 abr. 2013.

SHUKLA, S.; THIRUGNANASAMBANDAM, N. Deriving mechanistic insights from machine learning and its possible implications in non-invasive brain stimulation research. **Brain stimulation**, v. 14, n. 4, p. 1035–1037, jul. 2021.

SHULMAN, L. M.; GRUBER-BALDINI, A. L.; ANDERSON, K. E.; FISHMAN, P. S.; REICH, S. G.; WEINER, W. J. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. **Archives of neurology**, v. 67, n. 1, p. 64–70, jan. 2010.

SILVA, C. C. DA *et al.* Covid-19 Dynamic Monitoring and Real-Time Spatio-Temporal Forecasting. **Frontiers in public health**, v. 9, p. 641253, 8 abr. 2021.

SINHA, S. R.; SULLIVAN, L.; SABAU, D.; SAN-JUAN, D.; DOMBROWSKI, K. E.; HALFORD, J. J.; HANI, A. J.; DRISLANE, F. W.; STECKER, M. M. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 1: Minimum Technical Requirements for Performing Clinical Electroencephalography. **Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 33, n. 4, p. 303–307, ago. 2016.

SON, D. VAN; ROVER, M. DE; DE BLASIO, F. M.; DOES, W. VAN DER; BARRY, R. J.; PUTMAN, P. Electroencephalography theta/beta ratio covaries with mind wandering and functional connectivity in the executive control network. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1452, n. 1, p. 52–64, set. 2019.

SOUSA, I. P. DE; SOUSA, I. P. DE; BARBOSA, C. R. H.; MONTEIRO, E. C. Safe exposure distances for transcranial magnetic stimulation based on computer simulations. **PeerJ**, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7717/peerj.5034>>.

SOUSA, R. L. DE; MEDEIROS, J. G. M. DE; MOURA, A. C. L. DE; SOUZA, C. L. E. M. DE; MOREIRA, I. F. Validade e fidedignidade da Escala de Depressão Geriátrica na identificação de idosos deprimidos em um hospital geral. **Jornal brasileiro de psiquiatria**, v. 56, n. 2, p. 102–107, 2007.

SOUZA, A. P. DE; MORENO, A. L. Diagnóstico da Doença de Parkinson utilizando a Rede Neural ART Fast Euclidiana. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v. 6, n. 2, 19 dez. 2018.

SOUZA, R. G. DE; SANTOS LUCAS E SILVA, G. DOS; SANTOS, W. P. DOS; LIMA, M. E. DE; ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE. Computer-aided diagnosis of Alzheimer's disease by MRI analysis and evolutionary computing. **Research on Biomedical Engineering**, v. 37, n. 3, p. 455–483, set. 2021.

SOYSAL, A.; SOBE, I.; ATAY, T.; SEN, A.; ARPACI, B. Effect of therapy on motor cortical excitability in Parkinson's disease. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 35, n. 2, p. 166–172, maio 2008.

SPAGNOLO, F.; COPPI, E.; CHIEFFO, R.; STRAFFI, L.; FICHERA, M.; NUARA, A.; GONZALEZ-ROSA, J.; MARTINELLI, V.; COMI, G.; VOLONTÈ, M. A.; LEOCANI, L. Interhemispheric balance in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. **Brain stimulation**, v. 6, n. 6, p. 892–897, nov. 2013.

STANDAERT, D.; GALANTER, J. M. Farmacologia da neurotransmissão dopaminérgica. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatologia da farmacoterapia**, p. 166–185, 2009.

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: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 28, n. 5, p. 668–670, maio 2013.

STEFANO, M.-I.; BAUR, D.; BELARDINELLI, P.; BERGMANN, T. O.; BLUM, C.; GORDON, P. C.; NIEMINEN, J. O.; ZRENNER, B.; ZIEMANN, U.; ZRENNER, C. Brain State-dependent Brain Stimulation with Real-time Electroencephalography-Triggered Transcranial Magnetic Stimulation. **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 150, 20 ago. 2019.

STEFFEN, T.; SENEY, M. Test-retest reliability and minimal detectable change on balance and ambulation tests, the 36-item short-form health survey, and the unified Parkinson disease rating scale in people with parkinsonism. **Physical therapy**, v. 88, n. 6, p. 733–746, jun. 2008.

STORZER, L.; BUTZ, M.; HIRSCHMANN, J.; ABBASI, O.; GRATKOWSKI, M.; SAUPE, D.; VESPER, J.; DALAL, S. S.; SCHNITZLER, A. Bicycling suppresses abnormal beta synchrony in the Parkinsonian basal ganglia. **Annals of neurology**, v. 82, n. 4, p. 592–601, out. 2017.

STRIGARO, G.; RUGE, D.; CHEN, J.-C.; MARSHALL, L.; DESIKAN, M.; CANTELLO, R.; ROTHWELL, J. C. Interaction between visual and motor cortex: a transcranial magnetic stimulation study. **The Journal of physiology**, v. 593, n. 10, p. 2365–2377, 15 maio 2015.

SWANN, N. C.; HEMPTINNE, C. DE; ARON, A. R.; OSTREM, J. L.; KNIGHT, R. T.; STARR, P. A. Elevated synchrony in Parkinson disease detected with electroencephalography. **Annals of neurology**, v. 78, n. 5, p. 742–750, nov. 2015.

TADEL, F.; BAILLET, S.; MOSHER, J. C.; PANTAZIS, D.; LEAHY, R. M. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. **Computational intelligence and neuroscience**, v. 2011, p. 879716, 13 abr. 2011.

TAKAKUSAKI, K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 28, n. 11, p. 1483–1491, 15 set. 2013.

TAO, A.; CHEN, G.; DENG, Y.; XU, R. Accuracy of Transcranial Sonography of the Substantia Nigra for Detection of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 45, n. 3, p. 628–641, mar. 2019.

TEDESCO TRICCAS, L.; HUGHES, A.-M.; BURRIDGE, J. H.; DIN, A. E.; WARNER, M.; BROWN, S.; DESIKAN, M.; ROTHWELL, J.; VERHEYDEN, G. Measurement of motor-evoked potential resting threshold and amplitude of proximal and distal arm muscles in healthy adults. A reliability study. **Journal of rehabilitation and assistive technologies engineering**, v. 5, p. 2055668318765406, jan. 2018.

TEPLAN, M. FUNDAMENTALS OF EEG MEASUREMENT. 2002.

TOLOSA, E.; WENNING, G.; POEWE, W. The diagnosis of Parkinson's disease. **Lancet neurology**, v. 5, n. 1, p. 75–86, jan. 2006.

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: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 113, n. 12, p. 2006–2012, dez. 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**, v. 56, n. 4, p. 2144–2156, 15 jun. 2011.

TRUJILLO, P.; MASTROPIETRO, A.; SCANO, A.; CHIAVENNA, A.; MRAKIC-SPOSTA, S.; CAIMMI, M.; MOLTENI, F.; RIZZO, G. Quantitative EEG for Predicting Upper Limb Motor Recovery in Chronic Stroke Robot-Assisted Rehabilitation. **IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, v. 25, n. 7, p. 1058–1067, jul. 2017.

TSE, W.; LIU, Y.; BARTHLEN, G. M.; HÄLBIG, T. D.; TOLGYESI, S. V.; GRACIES, J.-M.; OLANOW, C. W.; KOLLER, W. C. Clinical usefulness of the Parkinson's disease sleep scale. **Parkinsonism & related disorders**, v. 11, n. 5, p. 317–321, ago. 2005.

TYSNES, O.-B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of neural transmission**, v. 124, n. 8, p. 901–905, ago. 2017.

UEKI, Y.; MIMA, T.; KOTB, M. A.; SAWADA, H.; SAIKI, H.; IKEDA, A.; BEGUM, T.; REZA, F.; NAGAMINE, T.; FUKUYAMA, H. Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease. **Annals of neurology**, v. 59, n. 1, p. 60–71, jan. 2006.

UNDERWOOD, C. F.; PARR-BROWNLIE, L. C. Primary motor cortex in Parkinson's disease: Functional changes and opportunities for neurostimulation. **Neurobiology of disease**, v. 147, p. 105159, jan. 2021.

VACHEROT, F.; ATTARIAN, S.; VAUGOYEAU, M.; AZULAY, J.-P. A motor cortex excitability and gait analysis on Parkinsonian patients. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 25, n. 16, p. 2747–2755, 15 dez. 2010.

VALERO-CABRÉ, A.; AMENGUAL, J. L.; STENGEL, C.; PASCUAL-LEONE, A.; COUBARD, O. A. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 83, p. 381–404, dez. 2017.

VALLS-SOLÉ, J.; PASCUAL-LEONE, A.; BRASIL-NETO, J. P.; CAMMAROTA, A.; MCSHANE, L.; HALLETT, M. Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. **Neurology**, v. 44, n. 4, p. 735–741, abr. 1994.

WADA, N.; TAZAWA, M.; KUROSAKI, M.; INOUE, T.; IBE, Y. The effect of intensive physical therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with degenerative cerebellar disease. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, v. 61, p. e255, 1 jul. 2018.

WAGLE SHUKLA, A.; SHUSTER, J. J.; CHUNG, J. W.; VAILLANCOURT, D. E.; PATTEN, C.; OSTREM, J.; OKUN, M. S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Therapy in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. **PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation**, v. 8, n. 4, p. 356–366, abr. 2016.

WALLACE, B. E.; WAGNER, A. K.; WAGNER, E. P.; MCDEAVITT, J. T. A history and review of quantitative electroencephalography in traumatic brain injury. **The Journal of head trauma rehabilitation**, v. 16, n. 2, p. 165–190, abr. 2001.

WAN, X.; WANG, W.; LIU, J.; TONG, T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. **BMC medical research methodology**, v. 14, p. 135, 19 dez. 2014.

WEIL, R. S.; LASHLEY, T. L.; BRAS, J.; SCHRAG, A. E.; SCHOTT, J. M. Current concepts and controversies in the pathogenesis of Parkinson's disease dementia and Dementia with Lewy Bodies. **F1000Research**, v. 6, p. 1604, 30 ago. 2017.

WIJK, B. C. M. VAN; BEEK, P. J.; DAFFERTSHOFER, A. Neural synchrony within the motor system: what have we learned so far? **Frontiers in human neuroscience**, v. 6, p. 252, 4 set. 2012.

WILLIAMS, J. A.; IMAMURA, M.; FREGNI, F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. **Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 41, n. 5, p. 305–311, abr. 2009.

WILLIAMS, J. R. *et al.* A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use? **Neurology**, v. 78, n. 13, p. 998–1006, 27 mar. 2012.

WINKLER, I.; HAUFE, S.; MUELLER, K.-R. **Removal of muscular artefacts for the analysis of brain oscillations: Comparison between ICA and SSDICML** workshop on statistics, machine learning and neuroscience (Stamfins 2015). **Anais...2015** Disponível em: <<https://hal.inria.fr/hal-01225250/>>.

WIRDEFELDT, K.; ADAMI, H.-O.; COLE, P.; TRICHOPOULOS, D.; MANDEL, J.

Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. **European journal of epidemiology**, v. 26 Suppl 1, p. S1–58, jun. 2011.

WITTEN, I. H.; FRANK, E.; HALL, M. A.; PAL, C. J.; DATA, M. **Practical machine learning tools and techniques** DATA MINING. **Anais...**2005

WOLPE, N.; ZHANG, J.; NOMBELA, C.; INGRAM, J. N.; WOLPERT, D. M.; CAM-CAN; ROWE, J. B. Sensory attenuation in Parkinson's disease is related to disease severity and dopamine dose. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 15643, 23 out. 2018.

WONG-YU, I. S. K.; MAK, M. K. Y. **Multi-dimensional balance training programme improves balance and gait performance in people with Parkinson's disease: A pragmatic randomized controlled trial with 12-month follow-up** **Parkinsonism & Related Disorders**, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.03.022>>.

WOODS, A. J. *et al.* A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. **Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 2, p. 1031–1048, fev. 2016.

WOŹNIAK-KWAŚNIEWSKA, A.; SZEKELY, D.; AUSSÉDAT, P.; BOUGEROL, T.; DAVID, O. Changes of oscillatory brain activity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in healthy subjects. **NeuroImage**, v. 88, p. 91–99, mar. 2014.

XIA, X.; LIU, Y.; BAI, Y.; LIU, Z.; YANG, Y.; GUO, Y.; XU, R.; GAO, X.; LI, X.; HE, J. Long-lasting repetitive transcranial magnetic stimulation modulates electroencephalography oscillation in patients with disorders of consciousness. **Neuroreport**, v. 28, n. 15, p. 1022–1029, 18 out. 2017.

XIE, C.-L.; CHEN, J.; WANG, X.-D.; PAN, J.-L.; ZHOU, Y.; LIN, S.-Y.; XUE, X.-D.; WANG, W.-W. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society**

and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, v. 36, n. 10, p. 1751–1761, out. 2015.

XIE, Y.-J.; GAO, Q.; HE, C.-Q.; BIAN, R. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Gait and Freezing of Gait in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 101, n. 1, p. 130–140, jan. 2020.

YANG, C.; GUO, Z.; PENG, H.; XING, G.; CHEN, H.; MCCLURE, M. A.; HE, B.; HE, L.; DU, F.; XIONG, L.; MU, Q. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: A Meta-analysis. **Brain and behavior**, v. 8, n. 11, p. e01132, nov. 2018.

YANG, Y.-R.; TSENG, C.-Y.; CHIOU, S.-Y.; LIAO, K.-K.; CHENG, S.-J.; LAI, K.-L.; WANG, R.-Y. Combination of rTMS and treadmill training modulates corticomotor inhibition and improves walking in Parkinson disease: a randomized trial. **Neurorehabilitation and neural repair**, v. 27, n. 1, p. 79–86, jan. 2013.

YOKOE, M. *et al.* The optimal stimulation site for high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A double-blind crossover pilot study. **Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia**, v. 47, p. 72–78, jan. 2018.

YORITAKA, A.; SHIMO, Y.; TAKANASHI, M.; FUKAE, J.; HATANO, T.; NAKAHARA, T.; MIYAMATO, N.; URABE, T.; MORI, H.; HATTORI, N. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. **Parkinsonism & related disorders**, v. 19, n. 8, p. 725–731, ago. 2013.

YUVARAJ, R.; MURUGAPPAN, M.; SUNDARAJ, K. EEG dynamics in neurological disorders: Parkinson's disease and stroke. **IEEE Student Conference on Research and Development (SCORed)**, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1109/scored.2012.6518606>>.

ZANDVAKILI, A.; PHILIP, N. S.; JONES, S. R.; TYRKA, A. R.; GREENBERG, B. D.;

CARPENTER, L. L. Use of machine learning in predicting clinical response to transcranial magnetic stimulation in comorbid posttraumatic stress disorder and major depression: A resting state electroencephalography study. **Journal of affective disorders**, v. 252, p. 47–54, 1 jun. 2019.

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. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 6, p. 750–758, maio 2015.

ZHU, H.; LU, Z.; JIN, Y.; DUAN, X.; TENG, J.; DUAN, D. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Acta neuropsychiatrica**, v. 27, n. 2, p. 82–89, abr. 2015.

## APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL 2

### **Use of machine learning method for classification of motor phenotype of Parkinson's disease based on quantitative electroencephalography**

Authors: Lívia Shirahige<sup>a</sup>, Brenda Leimig<sup>b</sup>, Adriana Baltar<sup>c</sup>, Amanda Bezerra<sup>d</sup>, Caio Vinícius Ferreira de Brito<sup>e</sup>, Yasmin Samara Oliveira do Nascimento<sup>f</sup>, Juliana Carneiro Gomes<sup>g</sup>, Wei-Peng Teo<sup>h</sup>, Wellington Pinheiro dos Santos<sup>i</sup>, Marcelo Cairrão<sup>j</sup>, Kátia Monte-Silva<sup>k\*</sup>.

Affiliation:

<sup>a</sup> Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Postgraduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: livia.shirahige@gmail.com

<sup>b</sup> Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: brendajucenee@gmail.com

<sup>c</sup> Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. PhD in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences. Email: [adrianabaltarmaciel@gmail.com](mailto:adrianabaltarmaciel@gmail.com)

<sup>d</sup> Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: amanda.piscies@gmail.com

<sup>e</sup> Neurodynamics Laboratory, Department of Physiology, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: [caio.viniciusferreira@ufpe.br](mailto:caio.viniciusferreira@ufpe.br)

<sup>f</sup> Neurodynamics Laboratory, Department of Physiology, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: [yasmin1323@gmail.com](mailto:yasmin1323@gmail.com)

<sup>g</sup> Department of Biomedical Engineering, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: [jcg@ecomppoli.br](mailto:jcg@ecomppoli.br)

<sup>h</sup> Schools of Exercise and Nutrition Sciences, Deakin University, Victoria, Australia. Email: [weipeng.teo@deakin.edu.au](mailto:weipeng.teo@deakin.edu.au)

<sup>i</sup> Department of Biomedical Engineering, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: [wellington.santos@ufpe.br](mailto:wellington.santos@ufpe.br)

<sup>j</sup> Neurodynamics Laboratory, Department of Physiology, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: [maderp@gmail.com](mailto:maderp@gmail.com)

<sup>k\*</sup>Corresponding author: Katia Monte-Silva; Phone: +55 81-2126 7579. Email: [monte.silvakk@gmail.com](mailto:monte.silvakk@gmail.com)

Present / permanent address: Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco. w/n Jornalista Aníbal Fernandes Avenue, Recife, PE, 50740-560, Brasil. Email: [iana.ufpe@gmail.com](mailto:iana.ufpe@gmail.com)

### Abstract:

There are many electrophysiological studies, however little attention is given to the subgroup cortical analysis based on phenotype. The purpose of our study was to assess the cortical activity in PD patients with different phenotypes and to compare with controls. Twenty-four PD patients (in OFF and ON condition) and twelve age- sex- handedness- matched healthy controls underwent electrophysiological assessment of spectral ratio analysis through electroencephalography at resting state and during the hand movement. The analyses based on phenotypes indicated a “slowing down” of cortical activity in OFF condition. PD with tremor dominant (TD) phenotype, presented this characteristic at resting state and the individuals with postural instability and gait difficulty (PIGD) presented during the hand movement. In ON condition, there is no difference between phenotypes at resting nor during the hand movement. Random

forest machine learning provides a slightly more accurate, sensible and specific approach to distinguish different phenotypes in Parkinson's disease, with an accuracy superior to 98%.

Keywords: *Parkinson disease, electroencephalography, machine learning, biomarker, phenotype.*

Abbreviations: ADL: activities of daily living; BMI: body mass index; CG: control group; CLH: contralateral hemisphere; DAR: delta-alpha ratio; EEG: electroencephalography; EHS: Edinburgh Handedness scale; FFT: fast Fourier transform; fMRI: functional magnetic resonance image; GDS: geriatric depression scale; H&Y: Hoehn & Yahr modified scale; LED: levodopa equivalent dosage; MoCA: Montreal cognitive assessment; NA: not applied; PD: Parkinson's disease; PDSS: Parkinson's disease sleep scale; PIGD: postural instability with gait difficulty; PRI: power ratio index; PSD: power spectrum density; SD: standard deviation; SMA: supplementary motor area; TBR: theta-beta ratio; TD: tremor-dominant; TMS: transcranial magnetic stimulation; TUG: timed up and go test; UPDRS: Unified Parkinson's disease rating scale.

Highlights:

- Random forest model presents high accuracy to identify PD with different phenotypes.
- Patients with different phenotypes may have different patterns of cortical activity.
- Individuals with PD present a "slowing down" of motor cortical waves.

Conflict of interest: No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the authors.

## INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) can be characterized by bradykinesia, resting tremor and muscular rigidity (Meneses 2003; Poewe et al. 2017). Neurophysiological studies in individuals with PD point to altered cortical electrical activity associated with some factors correlated to the disease such as rigidity, bradykinesia, motor impairment and disease stage (Soysal et al. 2008; Tropini et al. 2011; Geraedts et al. 2018; Spagnolo et al. 2013).

Recently, studies using transcranial magnetic stimulation (TMS) (Khedr et al. 2021) and functional magnetic resonance image (fMRI) (Pang et al. 2021) have described a distinction between the cortical activity in different PD subtypes. Also recently, Khedr et al (2019) showed that people with akinetic subtypes may have better therapeutic effects on motor performance after repetitive TMS (rTMS) in comparison with the tremor-dominant (TD) subtype. Hence, brain biomarkers of the functional alterations in motor cortex circuitry associated with PD subtypes could be used to build a model that helps to identify personalized treatment strategy through neuromodulation .

Quantitative electroencephalography (qEEG) is a non-invasive electrophysiological method to evaluate the cerebral cortex activities relatively cheaper, portable, and easy to handle as compared to TMS and fMRI. The EEG analysis could also provide a wide temporal resolution through a low cost (Luccas et al. 1999). By a systematic review conducted by our group in 2020, we showed that the qEEG could provide reliable and widely available biomarkers for motor symptoms in PD (Shirahige et al., 2020). Indeed, we found a "slowing down" of cortical activity in patients with PD at resting and during complex movement execution, in comparison to

healthy controls. Similar to TMS and fMRI, the qEEG might also be a promising approach to distinguish different motor subtypes of Parkinson's disease (PD). To the best of our knowledge, no exploratory EEG study in relation to the clinical profile of PD (mainly for phenotype) has previously been performed.

The aim of our study was to identify differences between qEEG patterns of PD subtypes and to develop a machine learning method for classification of PD subtypes using these qEEG patterns. Machine learning methods show great promise for fast and accurate detection of diseases and have been widely used in the automatic classification of neurodegenerative diseases (Abos et al. 2019).

## **METHODS**

### *Study design*

Our study had an exploratory cross-sectional design, realized people with Parkinson's disease (PwP) and healthy controls at the Applied Neuroscience Laboratory of the Universidade Federal de Pernambuco. The PwP and controls were recruited from the community. The study was approved by the local ethics committee and registered on *clinicalTrials.gov* (NCT03645538). All participants were assessed between March 2018 and March 2020 and were fully informed about study procedures, and written informed consent was obtained before the evaluation.

Both PwP and controls participated in a single session in which clinical and electrophysiological evaluations were performed. For PD, all motor and electrophysiological assessments were performed at least 12 hours following the last dose of any dopaminergic medication ("OFF" state) and again one hour after ingestion

of the medication (“ON” state). All PD participants came into the laboratory for a 3.0 / 4.0-hour visit.

### *Participants*

Inclusion criteria for PwP were the following: (1) clinical diagnosis of PD provided by a neurologist; (2) to have 40 or more years old, both sexes; (3) stable treatment with dopaminergic medication (during, at least, three months); and (4) modified Hoehn and Yahr stage IV or less. A group of age-, sex-, and handedness-matched healthy individuals (control group - CG) was also included.

Exclusion criteria for PwP were the following: (1) other neurological disturbances such as vestibular, visual or musculoskeletal dysfunctions; (2) lower limbs dysfunctions that could interfere in locomotion and performance; (3) submitted to a surgical procedure for PD treatment; and (4) Montreal cognitive assessment (MoCA) score of 26 or less (Hoops et al. 2009).

### *Assessments*

For the sample characterization we asked all volunteers about medication intake (type of medication, supporting treatment and dosage) during the evaluation. For the calculation of levodopa equivalent dose (LED) we used the toolbox *LED Calculator*

(<https://www.parkinsonsmeasurement.org/toolBox/levodopaEquivalentDose.htm>).

The volunteers also were asked about sleep time in the 24 hours before the session. The following outcomes were also controlled: (1) Sleep quality by Parkinson’s Disease Sleep Scale – PDSS (Chaudhuri et al. 2002); (2) presence of symptoms of depression (>10 points) by Geriatric Depression Scale – GDS (Schrag et al. 2007; Sousa et al.

2007; Williams et al. 2012); (Apóstolo 2011); right handedness (>70 points) by Edinburgh Handedness Scale – EHS (Oldfield 1971); (Bäumer et al. 2007).

### *Phenotype classification*

To classify the sample in PD phenotypes, we assessed the impairment in activities of daily living and motor impairment of each volunteer through the second (UPDRS-II) and third (UPDRS-III) section of Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS) (Goetz 2012; Lang et al. 2013). According to the scores presented in II and III of UPDRS, the patients were classified as: (i) tremor dominant (TD) or postural instability/gait difficulty (PIGD) (Stebbins et al. 2013). Briefly, patients were classified as PIGD when the ratio of the mean tremor score by mean PIGD score was  $\leq 1$ , whereas patients with a ratio of  $\geq 1.5$  were classified as the TD group

### *Electroencephalography (EEG)*

During the electroencephalographic recordings, participants were seated comfortably, and told to relax with their eyes closed. EEG data were collected for approximately six minutes using a 19-channel Neuron-Spectrum 4/P EEG system with a 500 Hz sampling rate; electrodes were positioned according to the 10-20 International System of Electrode Placement (KLEM and G. H 1999). EEG records were performed during resting state (2 minutes); during the flexion/extension of fingers of right (1 minute) and left (1 minute) hand; and during motor imagery of finger flexion/extension of right (1 minute) and left (1 minute) hand. An epoch of 30 seconds free of artifacts were selected in each state, for offline analysis.

Impedance (below 10 k $\Omega$ ) was checked prior to beginning and was monitored throughout the data collection (Neuron-Spectrum.NETOmega). Reference electrodes,

A1 and A2, were placed on the mastoid process bilaterally and the ground electrode was positioned on the right clavicle. The data were processed and analyzed through Matlab v R2014a, for Windows, using the toolbox EEGLab (Delorme and Makeig 2004) and Brainstorm (Tadel et al. 2011). A high pass filter at 0.5 Hz, a low pass filter at 100 Hz and a notch filter at 60 Hz was used to remove the low frequency component of the signal (using a two-way FIR filter, eegfilt), and re-referenced to the average reference using EEGLab.

Then, *Independent Components Analysis* was performed using the algorithm RUNICA to separate the biologic and nonbiologic artifacts. Through the principle of blind source separation, ICA distinguishes the biological signal from the noise, making the EEG signal less interfering (de Oliveira et al. 2020). The removal of artifact components was made using the *Multiple Artefact Rejection Algorithm* (Winkler, Haufe, and Tangermann 2011; Winkler, Haufe, and Mueller 2015).

We released a power spectrum density (PSD) analysis in which the relative power was assessed. For this analysis, we only consider the data of C3, C4 and Cz channels, in rest and in real motion (right and left). The relative power was considered as the power in a given frequency band divided by the sum of all power measurements of all frequencies. From the relative power, we performed the *power ratio index* (PRI) (sum of the delta and theta powers divided by sum of alpha and beta powers); delta-alpha ratio (DAR) (delta power divided by alpha power) and theta-beta ratio (TBR) (theta power divided by beta power) (Cozac et al. 2016). The frequency bands considered in the analysis were 0.5 to 4 Hz for delta waves, 4 to 8 Hz for theta waves, 8 to 13 Hz for alpha waves and 13 to 30 Hz for beta waves (Niedermeyer and da Silva 2005; Cozac et al. 2016; He, Zhang, Chen, Xie, Gan, Wang, et al. 2017).

For the analysis of the PRI, DAR and TBR during resting state, we used the EEG data from the hemisphere contralateral to the most affected hemibody (with higher scores in UPDRS-III). For the CG group, we used the EEG data from the same hemisphere of the PD-matched hemisphere. For the movement state, we used the EEG data from the hemisphere contralateral to the hand movement.

#### *Data analysis of EEG data*

Initially, a descriptive analysis was performed to characterize the sample. For this, measures of mean and dispersion (mean and standard deviation) were used for quantitative variables and frequency measures for categorical variables. The Shapiro-Wilk test was used to verify the normal distribution of the analyzed variables.

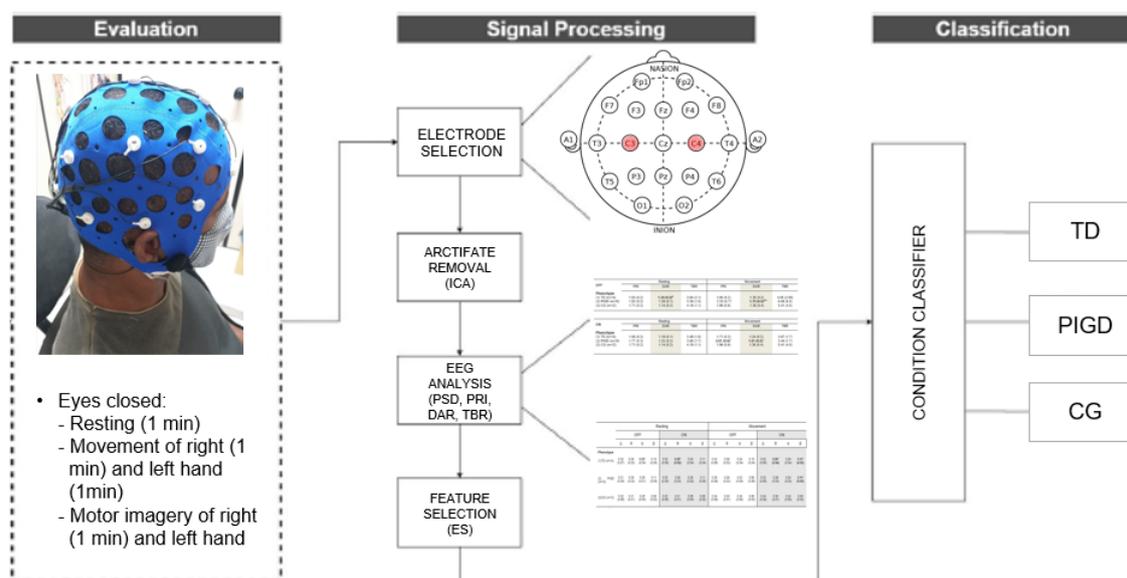
For the analysis of between-group differences regarding clinical characteristics, we used the chi-square test (for sex, presence of depressive symptoms; handedness; modified Hoehn and Yahr stage), Fisher's exact test (for the most impaired hemibody), one-way ANOVA (for age and sleep time), independent samples t-test (for LED, UPDRS II and III), Kruskal-Wallis test (for sleep quality) and Mann-Whitney test (for time since diagnosis).

For intergroup analysis, the Kruskal-Wallis (with Mann-Whitney post hoc) test was performed considering three groups (control versus PD phenotypes). Data analysis was performed using SPSS v. 23, for Windows and it was considered a p-value of 5% for significance.

#### *Machine learning*

The proposed method for EEG signals acquisition, analysis and machine learning is summarized in figure 1. For the analysis, all EEG records (resting, motion

and motor imagery) in all channels were used. First, the EEG signals were segmented into 1s windows with an overlap of 0.5s. This pre-processing step was performed in the GNU/Octave environment, an open-source software. Then, feature extraction and selection were performed in each window.



**Figure 1.** Flow diagram of the proposed method, presenting the stages of preparation, evaluation, signal processing, and classification. In the signal processing stage, the C3, C4 and Cz electrodes were selected to represent motor cortex assessment; then artifacts on EEG signals are removed using high, low and notch filter and Independent Component Analysis (ICA); EEG analysis was realized through the power spectrum density analysis; then, relevant features are automatically selected using a evolutionary search (ES) algorithm. Afterward, a classifier decides if a given patient is considered a TD, PIGD or healthy individual. Legend: CG - control group; DAR - delta alpha ratio; PIGD - postural instability and gait disorder; PRI: power ratio index; TBR: theta/beta ratio; TD - tremor dominant.

The following 35 attributes were extracted: mean; variance; standard deviation; root mean square; average amplitude change; difference absolute deviation; integrated absolute value; logarithm detector; simple square integral; mean absolute value; mean logarithm kernel; skewness; kurtosis; maximum amplitude; third, fourth and fifth moments; zero crossing; slope sign changes; Hjorth parameter activity,

mobility and complexity; mean and median frequency; mean power; peak frequency; power spectrum ratio; total power; first, second and third spectral moment; variance of central frequency; waveform length and Shannon entropy (Espinola et al. 2021). The corresponding mathematical expressions of these attributes are presented in Supplementary Material 1.

Furthermore, we performed feature selection of EEG using Evolutionary Search (ES) algorithm, through the software Waikato Environment for Knowledge Analysis (WEKA), version 3.8.1 (New Zealand) (Witten et al. 2005; de Freitas Barbosa et al. 2021). ES is a well-established method for feature selection. It is based on genetic algorithms, which use evolution principles to assess the best solution. It uses an objective function aiming to minimally penalize the classification performance, keeping it as high as possible, with a reduced number of features.

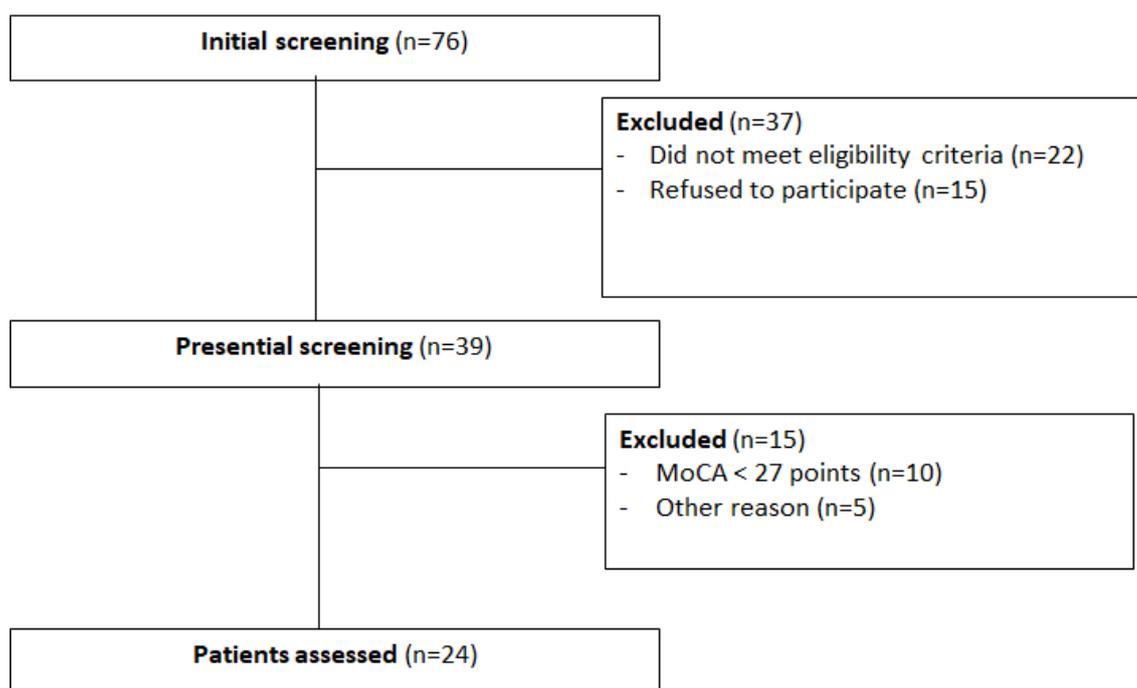
In addition, in order to build an unbiased model, class balancing is an important step of machine learning. In this work, we employed the Synthetic Minority Oversampling TEchnique (SMOTE) method to build synthetic instances to minority classes (in our case, for CG and TD) in order to balance train and test sets (Chawla et al. 2002). The augmentation applied in the healthy control class was 60%, while the increase in the TD class was 15%.

To verify the efficiency of the proposed phenotype-based EEG classification, classical and well-established classifiers were chosen in the state of the art of machine learning (Gomes et al. 2021). Two decision trees were tested: random forest (with 50 and 100 trees) and random tree (de Souza et al. 2021). We performed these experiments 30 times, using 10-folds cross validation in the Weka environment. The following metrics were used to evaluate the classification performance: accuracy;

sensitivity (true positive rate – TPR); specificity (true negative rate – TNR), kappa index and ROC curve (AUC) (the respective mathematical expressions are represented in Supplementary material 1).

## RESULTS

After the screening (Figure 2), the study included 24 patients with the diagnosis of idiopathic PD (age range 50-73 years; mean age 61.0 years) and 12 age- ( $\pm 3$  years), sex-, and handedness-matched healthy controls (age range 53-75 years; mean age 60.58 years).



**Figure 2.** Flow diagram of the study. Legend: MoCA - Montreal cognitive assessment.

None of the healthy controls were consanguineous to the patients. The individuals with different phenotypes differed in sex, time since diagnosis, and H&Y staging. PIGD sample comprises the majority of women. PIGD individuals also have

shorter time since diagnosis and most impaired staging compared to TD (For details, see Table 1).

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics in TD, PIGD individuals and controls.

	<b>TD (n=14)</b>	<b>PIGD (n=10)</b>	<b>Control group (n=12)</b>	<b>p-value</b>
<b>Women, n (%)</b>	1 (7.1)	5 (50.0)	4 (33.0)	<b>0.016<sup>a</sup></b>
<b>Age, mean (SD)</b>	60.9 (6.8)	60.9 (5.0)	60.6 (7.7)	<b>0.990<sup>b</sup></b>
<b>Handedness (right), n (%)</b>	14 (100)	8 (80.0)	11 (91.7)	<b>0.217<sup>a</sup></b>
<b>Sleep time, mean (SD)</b>	6.5 (2.4)	5.8 (1.4)	6.5 (1.0)	<b>0.573<sup>b</sup></b>
<b>PDSS, mean (SD)</b>	51.9 (26.4)	52.6 (20.9)	38.5 (26.1)	<b>0.139<sup>c</sup></b>
<b>GDS, n (%)</b>	5 (35.7)	3 (30.0)	1 (8.3)	<b>0.251<sup>a</sup></b>
<b>Time since diagnosis (Month), mean (SD)</b>	79.9 (62.4)	39.6 (26.3)	-	<b>0.035<sup>d</sup></b>
<b>LED (mg), mean (SD)</b>	778.6 (326.9)	591.0 (196.4)	-	<b>0.121<sup>e</sup></b>
<b>H&amp;Y, n (%)</b>				
<b>1,0</b>	0 (0.0)	2 (20.0)	-	<b>0.033<sup>a</sup></b>
<b>1,5</b>	3 (21.4)	0 (0.0)		
<b>2,0</b>	6 (42.9)	1 (10.0)		
<b>2,5</b>	1 (7.1)	5 (50.0)		
<b>3,0</b>	3 (21.4)	2 (20.0)		
<b>4,0</b>	1 (7.1)	0 (0.0)		

<b>Most impaired side (right), n (%)</b>	7 (50.0)	3 (30.0)	-	<b>0.421<sup>f</sup></b>
<b>UPDRS-III (OFF), mean (SD)</b>	34.2 (9.2)	28.4 (13.2)	-	<b>0.224<sup>e</sup></b>
<b>UPDRS-III (ON), mean (SD)</b>	19.3 (8.4)	19.2 (12.4)	-	<b>0.980<sup>e</sup></b>
<b>UPDRS-II, mean (SD)</b>	12.9 (7.7)	10.3 (4.5)	-	<b>0.343<sup>e</sup></b>

**Legend** - <sup>a</sup>: Chi-Square test; <sup>b</sup>: One-way ANOVA; <sup>c</sup>: Kruskal-Wallis test; <sup>d</sup>: Mann-Whitney test; <sup>e</sup>: Independent Samples t-test; <sup>f</sup>: Fisher's Exact test; GDS: Geriatric depression scale; H&Y: Modified Hoehn & Yahr scale at OFF state; LED: levodopa equivalent dosage; MoCA: Montreal cognitive assessment; NA: not applicable; PDSS: Parkinson's disease sleep scale; SD: standard deviation; UPDRS: Unified Parkinson's disease rating scale.

### ***Cortical activity analysis***

At resting state, TD individuals presented higher DAR, compared to controls, only without medication. The volunteers with PIGD phenotype presented higher PRI and DAR during the hand movement with and without medication (Table 2).

Without medication, individuals with TD present lower PSD of alpha band (TD:  $0.23 \pm 0.04$ ; CG:  $0.26 \pm 0.04$  mV<sup>2</sup>; p-value: 0.022), compared to controls at resting state. After medication, TD present lower PSD of theta band at resting (TD:  $0.29 \pm 0.02$ ; CG:  $0.31 \pm 0.01$  mV<sup>2</sup>; p-value: 0.025) and during the hand movement (TD:  $0.29 \pm 0.04$ ; CG:  $0.30 \pm 0.01$  mV<sup>2</sup>; p-value: 0.014). TD and PIGD presented higher PSD of beta band (TD and PIGD:  $0.11 \pm 0.05$ ; CG:  $0.08 \pm 0.03$  mV<sup>2</sup>; p-value: 0.004) with medication (Table 3).

**Table 2.** Influence of phenotypes on the spectral ratio of individuals with Parkinson's disease, data represented in mean (SD).

OFF	Resting			Movement		
	PRI	DAR	TBR	PRI	DAR	TBR
<b>Phenotype</b>						
(1) TD (n=14)	1.83 (0.2)	<b>1.34 (0.2)<sup>a</sup></b>	3.84 (2.1)	1.85 (0.2)	1.35 (0.2)	4.05 (2.06)
(2) PIGD (n=10)	1.82 (0.2)	1.28 (0.1)	3.36 (1.5)	<b>2.33 (0.7)<sup>b</sup></b>	<b>1.75 (0.5)<sup>a,b</sup></b>	6.06 (6.5)
(3) CG (n=12)	1.71 (0.2)	1.14 (0.2)	4.19 (1.1)	1.99 (0.6)	1.38 (0.4)	5.41 (4.0)

ON	Resting			Movement		
	PRI	DAR	TBR	PRI	DAR	TBR
<b>Phenotype</b>						
(1) TD (n=14)	1.68 (0.2)	1.19 (0.1)	3.49 (1.8)	1.71 (0.2)	1.24 (0.2)	3.67 (1.7)
(2) PIGD (n=10)	1.77 (0.3)	1.22 (0.2)	3.68 (1.7)	<b>2.01 (0.6)<sup>b</sup></b>	<b>1.51 (0.5)<sup>b</sup></b>	3.44 (1.7)
(3) CG (n=12)	1.71 (0.2)	1.14 (0.2)	4.19 (1.1)	1.99 (0.6)	1.38 (0.4)	5.41 (4.0)

Legend - <sup>a</sup> Significant difference compared with CG (Mann-Whitney test); <sup>b</sup>: Significant difference compared with individuals with TD phenotype (Mann-Whitney test); DAR: delta/alpha ratio; PIGD: postural instability with gait difficulty; PRI: power ratio index; TBR: theta/beta ratio; TD: tremor-dominant phenotype

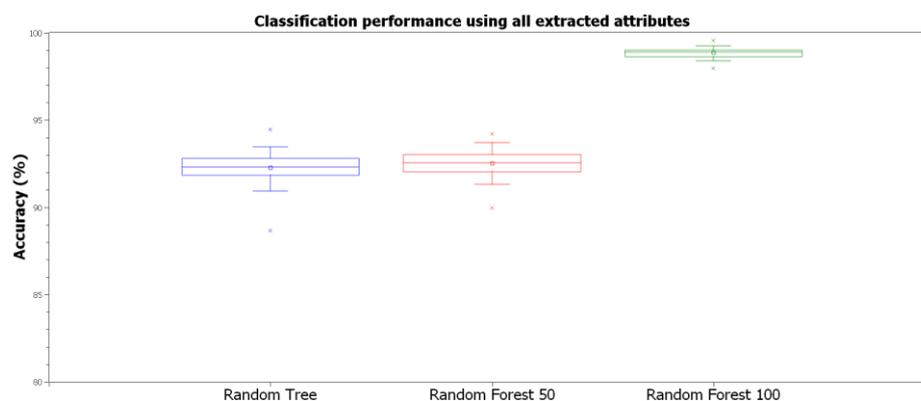
**Table 3.** Influence of phenotypes on the power spectral density of individuals with Parkinson's disease. Data presented in mean (SD).

	Resting								Movement							
	OFF				ON				OFF				ON			
	$\delta$	$\theta$	$\alpha$	$\beta$	$\delta$	$\theta$	$\alpha$	$\beta$	$\delta$	$\theta$	$\alpha$	$\beta$	$\delta$	$\theta$	$\alpha$	$\beta$
<b>Phenotype</b>																
(1)TD (n=14)	0.32 (0.07)	0.29 (0.03)	<b>0.23<sup>3</sup></b> (0.04)	0.10 (0.05)	0.32 (0.06)	<b>0.29<sup>3</sup></b> <b>(0.02)</b>	0.24 (0.04)	0.11 (0.04)	0.33 (0.06)	0.29 (0.03)	0.24 (0.04)	0.10 (0.04)	0.32 (0.06)	<b>0.29<sup>3</sup></b> <b>(0.04)</b>	0.24 (0.04)	<b>0.11<sup>3</sup></b> <b>(0.05)</b>
(2) PIGD (n=10)	0.31 (0.05)	0.29 (0.03)	0.25 (0.01)	0.11 (0.05)	0.30 (0.05)	0.29 (0.03)	0.25 (0.02)	0.11 (0.05)	0.35 (0.09)	0.29 (0.03)	0.22 (0.04)	0.09 (0.06)	0.32 (0.06)	0.29 (0.03)	0.24 (0.03)	<b>0.11<sup>3</sup></b> <b>(0.05)</b>
(3)CG (n=12)	0.32 (0.06)	0.31 (0.01)	0.26 (0.04)	0.08 (0.02)	0.32 (0.06)	0.31 (0.01)	0.26 (0.04)	0.08 (0.02)	0.34 (0.08)	0.30 (0.01)	0.24 (0.05)	0.08 (0.03)	0.34 (0.08)	0.30 (0.01)	0.24 (0.05)	0.08 (0.03)

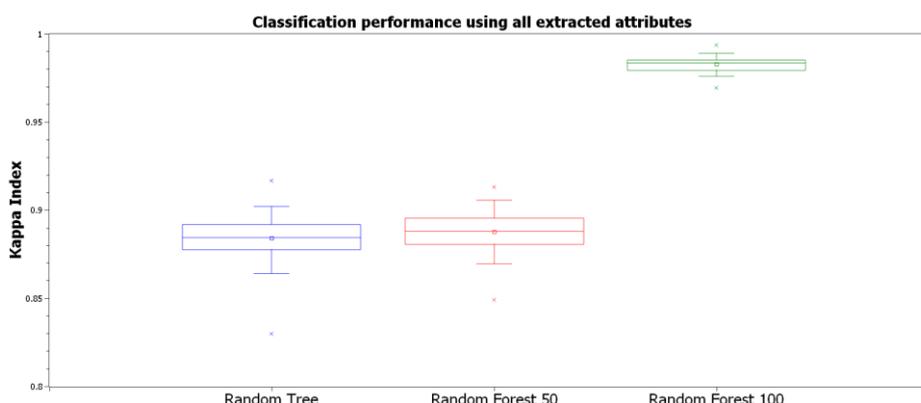
Legend - <sup>3</sup>: Significant difference compared with CG (Mann-Whitney test); CG: control group; PIGD: postural instability with gait difficulty; TD: tremor-dominant phenotype.

## Machine learning

Figure 3 shows the accuracy and kappa index boxplots for each classifier. In both metrics, all classifiers presented great results (with mean accuracy and kappa index greater than 85%). In addition, the random forest with 100 trees stood out.



(a)



(b)

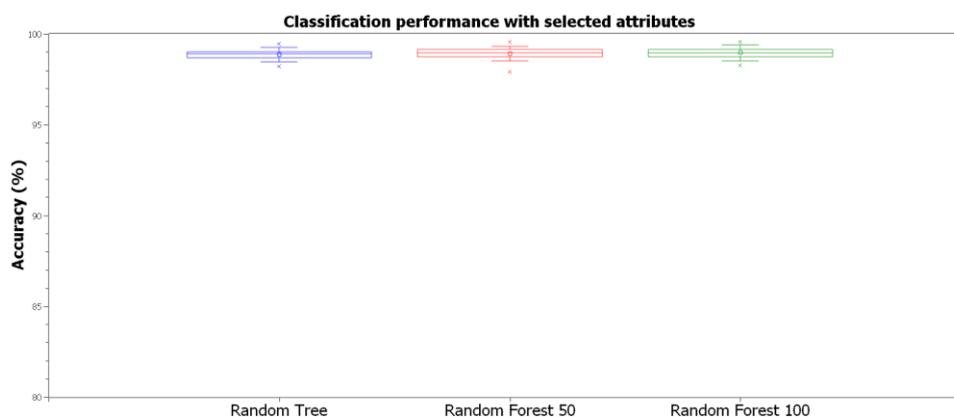
**Figure 3.** Classification performance using all 34 extracted attributes. In (a) Accuracy and (b) Kappa Index. In both metrics, Random forests with 100 trees stood out.

Furthermore, Table 4 shows mean and standard deviation values for five metrics (accuracy, kappa index, sensitivity, specificity, and ROC area). For random forest with 100 trees, the mean accuracy was  $98.8 \pm 0.27$ , while Random forest with 50 trees presented the worst result with mean accuracy of  $92.52 \pm 0.75$ .

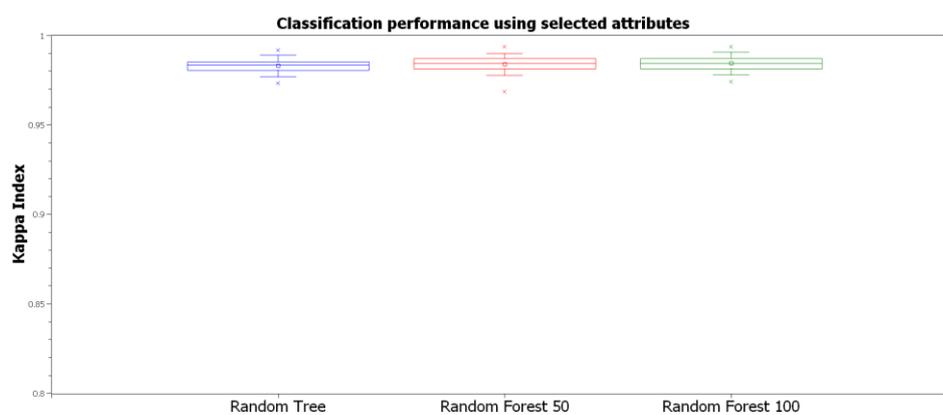
**Table 4.** Accuracy, kappa index, sensibility, specificity, and ROC area for each machine learning classifier, considering all extracted attributes.

Classification performance using all extracted attributes					
Classifier	Accuracy (%)	Kappa Index	Sensibility	Specificity	ROC
Random Tree	$97.27 \pm 0.78$	$0.88 \pm 0.01$	$0.90 \pm 0.01$	$0.95 \pm 0.01$	$0.93 \pm 0.01$
Random Forest 50	$92.52 \pm 0.75$	$0.88 \pm 0.01$	$0.90 \pm 0.01$	$0.96 \pm 0.01$	$0.93 \pm 0.01$
Random Forest 100	$98.86 \pm 0.27$	$0.98 \pm 0.00$	$0.98 \pm 0.00$	$0.99 \pm 0.00$	$0.99 \pm 0.00$

In contrast, the Figure 4 shows boxplots results for classification considering selected attributes with the evolutionary search algorithm. For this dataset, the reduction of attributes was 50%. In this case, all tested classifiers presented similar results. It is also important to highlight that although the number of attributes has decreased, the classification performance is superior.



(a)



(b)

**Figure 4.** Classification performance using selected attributes with Evolutionary Search. In (a) Accuracy and (b) Kappa Index. Visually, the three classifiers had comparable performance in classifying healthy controls, TD and PIGD.

Table 5 shows all five metrics values for classification with selected attributes. Considering the standard deviation, all three classifiers have overlapping results. Random Tree had a mean accuracy of  $98.87 \pm 0.25$ , and Random forest with 50 and 100 trees had a mean accuracy of  $98.93 \pm 0.26$  and  $98.97 \pm 0.25$ , respectively.

**Table 5.** Accuracy, kappa index, sensibility, specificity, and ROC area for each machine learning classifier, considering selected attributes.

Classification performance using selected attributes					
Classifier	Accuracy (%)	Kappa Index	Sensibility	Specificity	ROC
<b>Random Tree</b>	$98.87 \pm 0.25$	$0.98 \pm 0.00$	$0.98 \pm 0.00$	$0.99 \pm 0.00$	$0.99 \pm 0.00$
<b>Random Forest 50</b>	$98.93 \pm 0.26$	$0.98 \pm 0.00$	$0.99 \pm 0.00$	$0.99 \pm 0.00$	$0.99 \pm 0.01$
<b>Random Forest 100</b>	$98.97 \pm 0.25$	$0.98 \pm 0.00$	$0.99 \pm 0.00$	$0.99 \pm 0.00$	$0.99 \pm 0.02$

## DISCUSSION

The present study used quantitative analyses of EEG to investigate the difference of brain activity among DP phenotypes and healthy controls. We found that phenotype may influence spectral activity. The main findings will be discussed in the following.

### *Cortical activity analyses based on phenotypes*

The analyses based on clinical phenotype indicated a “slowing down” of cortical activity in OFF condition, assessed by spectral ratio and power spectrum analysis. Individuals TD phenotype are more propense to this endophenotypic characteristic during resting state. Individuals with PIGD are more propense to this EEG characteristic during the hand movement.

The good classification results using classic machine learning methods evidence that the EEG analysis proposed in this work may be sufficient to guarantee the identification of individuals with PD that present different phenotypes with high

accuracy, sensitivity, specificity, kappa index and ROC area. The Random Forest with 100 trees classifier obtained the best overall performance compared to the Random Tree. In line with our results, a previous study using partial directed coherence to classify PD patients with and without medication and healthy subjects, observed 99.22% of accuracy in random forest method (de Oliveira et al. 2020).

Our machine learning results based on endophenotypic classification through EEG assessment also presented higher specificity compared to a previous study with fMRI (Pang et al. 2021). Taking into consideration that EEG is a cheaper and more portable approach, compared to fMRI, it is reasonable that cortical biomarkers based through EEG could be more reliable in clinical practice.

The “slowing down” of cortical waves at resting state is one biomarker from PD verified in former studies (Beudel et al. 2015; Emek-Savaş et al. 2017; Serizawa et al. 2008). Our study also observed this pattern during the movement of the hand, without medication. It could reinforce the theory of diminished frontal cortex activation in PD, observed in fMRI studies (Niethammer, Feigin, and Eidelberg 2012; Pan et al. 2017). When the phenotypes are considered in analysis, the “slowing down” of motor cortical activity was observed at different states (TD during resting and PIGD during the hand movement). So, further electrophysiological studies should control phenotypic characteristics of included samples.

The lower alpha activity found in TD, could be explained due to a higher corticomotor excitability in these individuals during resting (Khedr et al. 2021). According to previous TMS-EEG studies, there is a significant negative correlation between the amplitude of the motor evoked potential and the power in the high alpha frequency band (Zarkowski et al. 2006). Another study observed that a decrease in relative power of the alpha band could be associated with cognitive impairment (Gu et

al. 2016). Our sample was composed by individuals with MoCA >26 points (without cognitive impairment) reinforcing the relevance to control phenotypic characteristics for explanations to EEG biomarkers even for non motor symptoms.

We also found diminished theta power, only for TD. Theta rhythms between 4–8 Hz are associated with cognitive control and are attenuated in PD (Singh et al. 2020, 2018; Cavanagh and Frank 2014). Lower theta activity is also a characteristic of freezing of gait in PD (Singh et al. 2020). We did not control the freezing in our sample, so we cannot explain if the lower theta PSD were a characteristic really phenotype-dependent. According to a previous study, the freezing of gait is related with higher scores of PIGD and longer disease duration (Lichter et al. 2021; Wang et al. 2021). Once our sample comprised PIGD patients with short time since diagnosis (compared to the TD), the relation between, time- phenotype- and freezing-related characteristics should be more investigated.

#### *Effects of dopaminergic medication on electrophysiological measures*

However, we found that after medication intake, both phenotypes diminished the slowed cortical activity observed without medication. Indeed, individuals with TD presented lower theta at resting and higher beta activity during the hand movement, justifying between phenotype differences in PRI. Lower theta seem to be endophenotypic biomarkers for TD, in ON condition at resting and during the execution of a movement.

Higher beta activity was found in both phenotypes after medication intake. In line with some animal model studies in which beta power is elevated in M1 of hemi parkinsonian rats at rest and during a movement (Brazhnik et al. 2012; Jávora-Duray et

al. 2017). Former studies with individuals with PD found larger beta oscillations in the whole cortex and M1 region at rest and remained higher or did not desynchronise with movement also in line with our results (Stoffers et al. 2008; Pollok et al. 2012; Hall et al. 2014; Boon et al. 2019; Possti et al. 2021; Singh et al. 2020). Higher beta bands at resting are associated with senescence (Ishii et al. 2017). Beta band desynchronization or attenuation during movement is considered an index of normal brain function, differently from PD (Pfurtscheller and Lopes da Silva 1999; Neuper and Pfurtscheller 2001).

Lower beta spectral power was found specifically in early diagnosed PD patients (He, Zhang, Chen, Xie, Gan, Yang, et al. 2017). Our sample was mainly composed by patients diagnosed after 50 years, justifying the difference of results. Moreover, plasticity in PD depends on many factors such as the extent of dopaminergic loss and disease severity, development of medication-induced dyskinesias, dosage of medication (Udupa and Chen 2013). Thus, the investigation of drug therapy issues on spectral analysis is necessary.

#### *Potential biases and future perspectives*

Confounding could be an important issue in any cross-sectional studies and can confuse the association between an exposure and an outcome (Pandis 2014). Our sample differs (in number of individuals per group and mean difference) in sex, time since diagnosis, staging and risk of falls. Moreover, we did not control the presence of freezing of gait in our sample. We could not observe how these clinical characteristics influenced motor cortical activity in our sample. This is a limitation once previous studies reported the influence of these characteristics in neurophysiological pattern of

healthy and PD individuals (Luders et al. 2004; Cheng et al. 2008; Sowell et al. 2007; Awate et al. 2009; Geraedts et al. 2018; Kolmancic et al. 2019; Spagnolo et al. 2013; Cantillo-Negrete et al. 2016; Morita et al. 2009).

Our exploratory analysis suggested that the phenotype of PD might be a clinical characteristic that could influence cortical activity. However, studies with larger (i.e., >10 per subgroup) numbers of patients are needed to confirm this work. Moreover, by using machine learning tools on small datasets, although one can identify a classifier with acceptable performance, there is a high risk of random uncertainty due to high variance and hence the validity of the model remains questionable (Shukla, 2021a). So, there is still a need for more studies with higher sample size to confirm our hypothesis.

One recent study assessed the effect of neuromodulation treatment in different phenotypes of PD (Khedr et al. 2019). They found that PD individuals with an akinetic-rigid phenotype responded better to an excitatory neuromodulation approach than those with tremor-predominant. This result highlights that ‘one-size-fits-all’ approaches could not be the main option for PD treatment. According to our results, both PIGD and TD individuals could be benefited when treated with excitatory stimulation due to a slower activity in the motor cortex. However, clinical studies that assess the effects of neuromodulation techniques on cortical biomarkers in PD are still necessary to confirm our hypothesis.

## **CONCLUSION**

We found that phenotype may influence spectral activity. There is a “slowing down” of cortical activity without medication intake. TD phenotypes are more propense to this endophenotypic characteristic during resting state and PIGD phenotypes during the

hand movement. Our findings suggest that, compared to the random tree, the random forest machine learning provides a slightly more accurate, sensible and specific approach to distinguish different phenotypes in Parkinson's disease, with a classification accuracy superior to 98%.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Shirahige L was supported by the Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE), Brazil. Monte-Silva K receives a grant (308291/2015-8) from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## REFERENCES

- Abos, Alexandra, Hugo C. Baggio, Barbara Segura, Anna Campabadal, Carme Uribe, Darly Milena Giraldo, Alexandra Perez-Soriano, et al. 2019. "Differentiation of Multiple System Atrophy from Parkinson's Disease by Structural Connectivity Derived from Probabilistic Tractography." *Scientific Reports* 9 (1): 16488.
- Apóstolo, João. 2011. "Adaptation into European Portuguese of the Geriatric Depression Scale (GDS-15)." *Rev Referência* 3 (4).
- Awate, Suyash P., Paul Yushkevich, Daniel Licht, and James C. Gee. 2009. "Gender Differences in Cerebral Cortical Folding: Multivariate Complexity-Shape Analysis with Insights into Handling Brain-Volume Differences." *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention: MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* 12 (Pt 2): 200–207.
- Bäumer, T., E. Dammann, F. Bock, S. Klöppel, H. R. Siebner, and A. Münchau. 2007. "Laterality of Interhemispheric Inhibition Depends on Handedness." *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation Cerebrale* 180 (2): 195–203.
- Beudel, M., E. Roosma, O. E. Martinez Manzanera, T. van Laar, N. M. Maurits, and B. M. de Jong. 2015. "Parkinson Bradykinesia Correlates with EEG Background Frequency and Perceptual Forward Projection." *Parkinsonism & Related Disorders* 21 (7): 783–88.
- Boon, Lennard I., Victor J. Geraedts, Arjan Hillebrand, Martijn R. Tannemaat, Maria

- Fiorella Contarino, Cornelis J. Stam, and Henk W. Berendse. 2019. "A Systematic Review of MEG-Based Studies in Parkinson's Disease: The Motor System and beyond." *Human Brain Mapping* 40 (9): 2827–48.
- Brazhnik, Elena, Ana V. Cruz, Irene Avila, Marian I. Wahba, Nikolay Novikov, Neda M. Ilieva, Alex J. McCoy, Colin Gerber, and Judith R. Walters. 2012. "State-Dependent Spike and Local Field Synchronization between Motor Cortex and Substantia Nigra in Hemiparkinsonian Rats." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32 (23): 7869–80.
- Cantillo-Negrete, Jessica, Rubén Isaac Carino-Escobar, Paul Carrillo-Mora, Teodoro Bernardo Flores-Rodríguez, David Elías-Vinas, and Josefina Gutiérrez-Martínez. 2016. "Gender Differences in Quantitative Electroencephalogram During a Simple Hand Movement Task in Young Adults." *Revista de Investigacion Clinica; Organo Del Hospital de Enfermedades de La Nutricion* 68 (5): 245–55.
- Cavanagh, James F., and Michael J. Frank. 2014. "Frontal Theta as a Mechanism for Cognitive Control." *Trends in Cognitive Sciences* 18 (8): 414–21.
- Chaudhuri, K. R., S. Pal, A. DiMarco, C. Whately-Smith, K. Bridgman, R. Mathew, F. R. Pezzela, A. Forbes, B. Högl, and C. Trenkwalder. 2002. "The Parkinson's Disease Sleep Scale: A New Instrument for Assessing Sleep and Nocturnal Disability in Parkinson's Disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 73 (6): 629–35.
- Chawla, N. V., K. W. Bowyer, L. O. Hall, and W. P. Kegelmeyer. 2002. "SMOTE: Synthetic Minority Over-Sampling Technique." *The Journal of Artificial Intelligence Research* 16 (June): 321–57.
- Cheng, Yawei, Po-Lei Lee, Chia-Yen Yang, Ching-Po Lin, Daisy Hung, and Jean Decety. 2008. "Gender Differences in the Mu Rhythm of the Human Mirror-Neuron System." *PloS One* 3 (5): e2113.
- Cozac, Vitalii V., Ute Gschwandtner, Florian Hatz, Martin Hardmeier, Stephan Rüegg, and Peter Fuhr. 2016. "Quantitative EEG and Cognitive Decline in Parkinson's Disease." *Parkinson's Disease* 2016 (April): 9060649.
- Delorme, Arnaud, and Scott Makeig. 2004. "EEGLAB: An Open Source Toolbox for Analysis of Single-Trial EEG Dynamics Including Independent Component Analysis." *Journal of Neuroscience Methods* 134 (1): 9–21.
- Emek-Savaş, Derya Durusu, Gülin Özmüş, Bahar Güntekin, Berril Dönmez Çolakoğlu, Raif Çakmur, Erol Başar, and Görsev G. Yener. 2017. "Decrease of Delta Oscillatory Responses in Cognitively Normal Parkinson's Disease." *Clinical EEG and Neuroscience: Official Journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society* 48 (5): 355–64.
- Espinola, Caroline Wanderley, Juliana Carneiro Gomes, Jessiane Mônica Silva Pereira, and Wellington Pinheiro dos Santos. 2021. "Vocal Acoustic Analysis and Machine Learning for the Identification of Schizophrenia." *Research on Biomedical Engineering* 37 (1): 33–46.
- Freitas Barbosa, Valter Augusto de, Juliana Carneiro Gomes, Maíra Araújo de Santana, Jeniffer E. de A. Albuquerque, Rodrigo Gomes de Souza, Ricardo Emmanuel de Souza, and Wellington Pinheiro dos Santos. 2021. "Heg.IA: An Intelligent System to Support Diagnosis of Covid-19 Based on Blood Tests." *Research on Biomedical Engineering*, January. <https://doi.org/10.1007/s42600-020-00112-5>.
- Geraedts, Victor J., Lennard I. Boon, Johan Marinus, Alida A. Gouw, Jacobus J. van Hilten, Cornelis J. Stam, Martijn R. Tannemaat, and Maria Fiorella Contarino. 2018. "Clinical Correlates of Quantitative EEG in Parkinson Disease: A

- Systematic Review." *Neurology* 91 (19): 871–83.
- Goetz, Christopher G. 2012. "Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Movement Disorder Society Revision of the UPDRS (MDS-UPDRS)." *Rating Scales in Parkinson's Disease*.  
<https://doi.org/10.1093/med/9780199783106.003.0112>.
- Gomes, Juliana Carneiro, Aras Ismael Masood, Leandro Honorato de S. Silva, Janderson Romário B. da Cruz Ferreira, Agostinho Antônio Freire Júnior, Allana Laís Dos Santos Rocha, Letícia Castro Portela de Oliveira, Nathália Regina Cauás da Silva, Bruno José Torres Fernandes, and Wellington Pinheiro Dos Santos. 2021. "Covid-19 Diagnosis by Combining RT-PCR and Pseudo-Convolutional Machines to Characterize Virus Sequences." *Scientific Reports* 11 (1): 11545.
- Gu, Youquan, Jun Chen, Yaqin Lu, and Suyue Pan. 2016. "Integrative Frequency Power of EEG Correlates with Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Parkinson's Disease." *Clinical EEG and Neuroscience: Official Journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society* 47 (2): 113–17.
- Hall, S. D., E. J. Prokic, C. J. McAllister, K. C. Ronnqvist, A. C. Williams, N. Yamawaki, C. Witton, G. L. Woodhall, and I. M. Stanford. 2014. "GABA-Mediated Changes in Inter-Hemispheric Beta Frequency Activity in Early-Stage Parkinson's Disease." *Neuroscience* 281 (December): 68–76.
- He, Xuetao, Yuhu Zhang, Jieling Chen, Chungge Xie, Rong Gan, Limin Wang, and Lijuan Wang. 2017. "Changes in Theta Activities in the Left Posterior Temporal Region, Left Occipital Region and Right Frontal Region Related to Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Patients." *The International Journal of Neuroscience* 127 (1): 66–72.
- He, Xuetao, Yuhu Zhang, Jieling Chen, Chungge Xie, Rong Gan, Rong Yang, Limin Wang, Kun Nie, and Lijuan Wang. 2017. "The Patterns of EEG Changes in Early-Onset Parkinson's Disease Patients." *The International Journal of Neuroscience* 127 (11): 1028–35.
- Hoops, S., S. Nazem, A. D. Siderowf, J. E. Duda, S. X. Xie, M. B. Stern, and D. Weintraub. 2009. "Validity of the MoCA and MMSE in the Detection of MCI and Dementia in Parkinson Disease." *Neurology* 73 (21): 1738–45.
- Ishii, Ryouhei, Leonides Canuet, Yasunori Aoki, Masahiro Hata, Masao Iwase, Shunichiro Ikeda, Keiichiro Nishida, and Manabu Ikeda. 2017. "Healthy and Pathological Brain Aging: From the Perspective of Oscillations, Functional Connectivity, and Signal Complexity." *Neuropsychobiology* 75 (4): 151–61.
- Jávor-Duray, Borbála Nóra, Martin Vinck, Marcel van der Roest, Erwan Bezard, Henk W. Berendse, Thomas Boraud, and Pieter Voorn. 2017. "Alterations in Functional Cortical Hierarchy in Hemiparkinsonian Rats." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 37 (32): 7669–81.
- Khedr, Eman M., Bastawy Al-Fawal, Ahmed Abdel Wraith, Mostafa Saber, Asmaa M. Hasan, Ahmed Bassiony, Ahmed Nasr Eldein, and John C. Rothwell. 2019. "The Effect of 20 Hz versus 1 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Dysfunction in Parkinson's Disease: Which Is More Beneficial?" *Journal of Parkinson's Disease* 9 (2): 379–87.
- Khedr, Eman M., Jean-Pascal Lefaucheur, Asmaa M. Hasan, and Khaled Osama. 2021. "Are There Differences in Cortical Excitability between Akinetic-Rigid and Tremor-Dominant Subtypes of Parkinson's Disease?" *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 51 (5): 443–53.

- KLEM, and G. H. 1999. "The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. the Internanional Federation of Clinical Nenrophysiology." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement 52*: 3–6.
- Kolmancic, Kaja, Ruben Perellón-Alfonso, Zvezdan Pirtosek, John C. Rothwell, Kailash Bhatia, and Maja Kojovic. 2019. "Sex Differences in Parkinson's Disease: A Transcranial Magnetic Stimulation Study." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 34 (12): 1873–81.
- Lang, Anthony E., Shirley Eberly, Christopher G. Goetz, Glenn Stebbins, David Oakes, Ken Marek, Bernard Ravina, Caroline M. Tanner, Ira Shoulson, and LABS-PD investigators. 2013. "Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale Experiences in Daily Living: Longitudinal Changes and Correlation with Other Assessments." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (14): 1980–86.
- Luccas, F. J., R. Anghinah, N. I. Braga, L. C. Fonseca, M. L. Frochtengarten, M. S. Jorge, and P. A. Kanda. 1999. "[Guidelines for recording/analyzing quantitative EEG and evoked potentials. Part II: Clinical aspects]." *Arquivos de neuro-psiquiatria* 57 (1): 132–46.
- Luders, Eileen, Katherine L. Narr, Paul M. Thompson, David E. Rex, Lutz Jancke, Helmuth Steinmetz, and Arthur W. Toga. 2004. "Gender Differences in Cortical Complexity." *Nature Neuroscience* 7 (8): 799–800.
- Meneses, Murilo S. 2003. *Doença de Parkinson*. Guanabara Koogan.
- Morita, Akihiko, Satoshi Kamei, Kan Serizawa, and Tomohiko Mizutani. 2009. "The Relationship Between Slowing EEGs and the Progression of Parkinson's Disease." *Journal of Clinical Neurophysiology*.  
<https://doi.org/10.1097/wnp.0b013e3181c2bce6>.
- Neuper, C., and G. Pfurtscheller. 2001. "Evidence for Distinct Beta Resonance Frequencies in Human EEG Related to Specific Sensorimotor Cortical Areas." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 112 (11): 2084–97.
- Niedermeyer, Ernst, and F. H. Lopes da Silva. 2005. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Niethammer, Martin, Andrew Feigin, and David Eidelberg. 2012. "Functional Neuroimaging in Parkinson's Disease." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2 (5): a009274.
- Oldfield, R. C. 1971. "The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Inventory." *Neuropsychologia* 9 (1): 97–113.
- Oliveira, Ana Paula S. de, Maíra Araújo de Santana, Maria Karoline S. Andrade, Juliana Carneiro Gomes, Marcelo C. A. Rodrigues, and Wellington P. dos Santos. 2020. "Early Diagnosis of Parkinson's Disease Using EEG, Machine Learning and Partial Directed Coherence." *Research on Biomedical Engineering* 36 (3): 311–31.
- Pandis, Nikolaos. 2014. "Cross-Sectional Studies." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics* 146 (1): 127–29.
- Pang, Huize, Ziyang Yu, Hongmei Yu, Jibin Cao, Yingmei Li, Miaoran Guo, Chenghao Cao, and Guoguang Fan. 2021. "Use of Machine Learning Method on Automatic Classification of Motor Subtype of Parkinson's Disease Based on Multilevel Indices of Rs-fMRI." *Parkinsonism & Related Disorders* 90

- (September): 65–72.
- Pan, Pinglei, Yang Zhang, Yi Liu, He Zhang, Dening Guan, and Yun Xu. 2017. “Abnormalities of Regional Brain Function in Parkinson’s Disease: A Meta-Analysis of Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging Studies.” *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/srep40469>.
- Pfurtscheller, G., and F. H. Lopes da Silva. 1999. “Event-Related EEG/MEG Synchronization and Desynchronization: Basic Principles.” *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 110 (11): 1842–57.
- Poewe, Werner, Klaus Seppi, Caroline M. Tanner, Glenda M. Halliday, Patrik Brundin, Jens Volkman, Anette-Eleonore Schrag, and Anthony E. Lang. 2017. “Parkinson Disease.” *Nature Reviews. Disease Primers* 3 (March): 17013.
- Pollok, B., V. Krause, W. Martsch, C. Wach, A. Schnitzler, and M. Südmeyer. 2012. “Motor-Cortical Oscillations in Early Stages of Parkinson’s Disease.” *The Journal of Physiology* 590 (13): 3203–12.
- Possti, Daniel, Firas Fahoum, Ronen Sosnik, Nir Giladi, Jeffrey M. Hausdorff, Anat Mirelman, and Inbal Maidan. 2021. “Changes in the EEG Spectral Power during Dual-Task Walking with Aging and Parkinson’s Disease: Initial Findings Using Event-Related Spectral Perturbation Analysis.” *Journal of Neurology* 268 (1): 161–68.
- Schrag, Anette, Paolo Barone, Richard G. Brown, Albert F. G. Leentjens, William M. McDonald, Sergio Starkstein, Daniel Weintraub, et al. 2007. “Depression Rating Scales in Parkinson’s Disease: Critique and Recommendations.” *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 (8): 1077–92.
- Serizawa, Kan, Satoshi Kamei, Akihiko Morita, Motohiko Hara, Tomohiko Mizutani, Hirokazu Yoshihashi, Mai Yamaguchi, Jun Takeshita, and Kaname Hirayanagi. 2008. “Comparison of Quantitative EEGs between Parkinson Disease and Age-Adjusted Normal Controls.” *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 25 (6): 361–66.
- Singh, Arun, Rachel C. Cole, Arturo I. Espinoza, Darin Brown, James F. Cavanagh, and Nandakumar S. Narayanan. 2020. “Frontal Theta and Beta Oscillations during Lower-Limb Movement in Parkinson’s Disease.” *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 131 (3): 694–702.
- Singh, Arun, Sarah Pirio Richardson, Nandakumar Narayanan, and James F. Cavanagh. 2018. “Mid-Frontal Theta Activity Is Diminished during Cognitive Control in Parkinson’s Disease.” *Neuropsychologia* 117 (August): 113–22.
- Sousa, Rilva Lopes de, José Givaldo Melquíades de Medeiros, Ana Carolina Leite de Moura, Clarissa Lima e. Moura de Souza, and Iramirton Figuerêdo Moreira. 2007. “Validade e fidedignidade da Escala de Depressão Geriátrica na identificação de idosos deprimidos em um hospital geral.” *Jornal brasileiro de psiquiatria* 56 (2): 102–7.
- Souza, Rodrigo Gomes de, Gabriela dos Santos Lucas e Silva, Wellington Pinheiro dos Santos, Manoel Eusébio de Lima, and Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. 2021. “Computer-Aided Diagnosis of Alzheimer’s Disease by MRI Analysis and Evolutionary Computing.” *Research on Biomedical Engineering* 37 (3): 455–83.
- Sowell, Elizabeth R., Bradley S. Peterson, Eric Kan, Roger P. Woods, June Yoshii, Ravi Bansal, Dongrong Xu, Hongtu Zhu, Paul M. Thompson, and Arthur W. Toga. 2007. “Sex Differences in Cortical Thickness Mapped in 176 Healthy

- Individuals between 7 and 87 Years of Age." *Cerebral Cortex* 17 (7): 1550–60.
- Soysal, Aysun, Ismail Sobe, Turan Atay, Aysu Sen, and Baki Arpacı. 2008. "Effect of Therapy on Motor Cortical Excitability in Parkinson's Disease." *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 35 (2): 166–72.
- Spagnolo, Francesca, Elisabetta Coppi, Raffaella Chieffo, Laura Straffi, Mario Fichera, Arturo Nuara, Javier Gonzalez-Rosa, et al. 2013. "Interhemispheric Balance in Parkinson's Disease: A Transcranial Magnetic Stimulation Study." *Brain Stimulation* 6 (6): 892–97.
- Stebbins, Glenn T., Christopher G. Goetz, David J. Burn, Joseph Jankovic, Tien K. Khoo, and Barbara C. Tilley. 2013. "How to Identify Tremor Dominant and Postural Instability/gait Difficulty Groups with the Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Comparison with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (5): 668–70.
- Stoffers, D., J. L. W. Bosboom, J. B. Deijen, E. Ch Wolters, C. J. Stam, and H. W. Berendse. 2008. "Increased Cortico-Cortical Functional Connectivity in Early-Stage Parkinson's Disease: An MEG Study." *NeuroImage* 41 (2): 212–22.
- Tadel, François, Sylvain Baillet, John C. Mosher, Dimitrios Pantazis, and Richard M. Leahy. 2011. "Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis." *Computational Intelligence and Neuroscience* 2011 (April): 879716.
- Tropini, Giorgia, Joyce Chiang, Z. Jane Wang, Edna Ty, and Martin J. McKeown. 2011. "Altered Directional Connectivity in Parkinson's Disease during Performance of a Visually Guided Task." *NeuroImage* 56 (4): 2144–56.
- Udupa, Kaviraja, and Robert Chen. 2013. "Motor Cortical Plasticity in Parkinson's Disease." *Frontiers in Neurology* 4 (September): 128.
- Williams, J. R., E. S. Hirsch, K. Anderson, A. L. Bush, S. R. Goldstein, S. Grill, S. Lehmann, et al. 2012. "A Comparison of Nine Scales to Detect Depression in Parkinson Disease: Which Scale to Use?" *Neurology* 78 (13): 998–1006.
- Winkler, Irene, Stefan Haufe, and Klaus-Robert Mueller. 2015. "Removal of Muscular Artefacts for the Analysis of Brain Oscillations: Comparison between ICA and SSD." In *ICML Workshop on Statistics, Machine Learning and Neuroscience (Stamfins 2015)*. <https://hal.inria.fr/hal-01225250/>.
- Winkler, Irene, Stefan Haufe, and Michael Tangermann. 2011. "Automatic Classification of Artifactual ICA-Components for Artifact Removal in EEG Signals." *Behavioral and Brain Functions: BBF* 7 (August): 30.
- Witten, Ian H., Eibe Frank, Mark A. Hall, C. J. Pal, and Mining Data. 2005. "Practical Machine Learning Tools and Techniques." In *DATA MINING*, 2:4.
- Zarkowski, P., C. J. Shin, T. Dang, J. Russo, and D. Avery. 2006. "EEG and the Variance of Motor Evoked Potential Amplitude." *Clinical EEG and Neuroscience: Official Journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society* 37 (3): 247–51.

### Supplementary material 1:

Attribute	Mathematical expression	Attribute	
Mean ( $\mu$ )	$\mu = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N x_n$	Zero crossings	$ZC = \sum_{n=1}^{N-1} [sgn(x_n \times x_{n+1}) \cap  x_n - x_{n+1}  \geq threshold]$ $sgn(x) = \begin{cases} 1, & \text{if } x \geq threshold \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$
Variance	$var = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N (x_n - \mu)^2$	Slope Sign Change	$SSC = \sum_{n=1}^{N-1} [f(x_n - x_{n-1}) \times (x_n - x_{n+1})]$ $f(x) = \begin{cases} 1, & \text{if } x \geq threshold \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$
Standard deviation ( $\sigma$ )	$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N  x_n - \mu ^2}$	Hjorth parameter activity	$Hjorth_{activity} = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N (x_n - \mu)^2$
Root mean square	$RMS = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (x_n)^2}{N}}$	Hjorth parameter mobility	$Hjorth_{mobility} = \sqrt{\frac{var(\frac{dx(t)}{dt})}{var(x(t))}}$
Average Amplitude Change	$AAC = \frac{1}{N} \left( \sum_{n=1}^N \left  \frac{dx(t)}{dt} \right  \right)$	Hjorth parameter complexity	$Hjorth_{complexity} = \frac{Hjorth_{mobility} \left( \frac{dx(t)}{dt} \right)}{Hjorth_{mobility}(x(t))}$
Difference Absolute Deviation	$DASDV = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \left( \frac{dx(t)}{dt} \right)^2}$	Mean frequency	$MNF = \frac{\sum_{j=1}^M f_j P_j}{\sum_{j=1}^M P_j}$ Where $f_j, P_j$ are the frequencies and power of the spectrum, respectively, and $M$ is the length of the frequencies
Integrated Absolute Value	$IAV = \sum_{n=1}^N x_n$	Median frequency	$MDF = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^M P_j$
Logarithm Detector	$LOGD = e^{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \log( x_n )}$	Mean power	$MNP = \sum_{j=1}^M \frac{P_j}{M}$
Simple Square Integral	$SSI = \sum_{n=1}^N x_n^2$	Peak frequency	$PKF = \max(P_j)$
Mean Absolute Value	$MAV = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N  x_n $	Power Spectrum ratio	$PSR = \frac{PKF}{\sum_{j=1}^M P_j}$
Mean Logarithm Kernel	$MLOGK = \frac{1}{N} \left  \sum_{n=1}^N x_n \right $	Total Power	$TP = \sum_{j=1}^M P_j$
Skewness (s)	$s = \frac{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (x_n - \mu)^3}{\sigma^3}$	First Spectral Moment	$SM1 = \sum_{j=1}^M f_j P_j$
Kurtosis	$kurt = \frac{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (x_n - \mu)^4}{\sigma^4}$	Second Spectral Moment	$SM2 = \sum_{j=1}^M f_j^2 P_j$
Maximum Amplitude	$MAX = \max(x_n)$	Third Spectral Moment	$SM3 = \sum_{j=1}^M f_j^3 P_j$
Third Moment	$M3 = \left  \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (x_n)^3 \right $	Variance of Central Frequency	$VCF = \frac{SM2}{TP} - \left( \frac{SM1}{TP} \right)^2$
Fourth Moment	$M4 = \left  \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (x_n)^4 \right $	Waveform length	$WL = \sum_{n=1}^{N-1}  x_{n+1} - x_n $
Fifth Moment	$M5 = \left  \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (x_n)^5 \right $	Shannon Entropy	$S = \sum_i s_i^2 \log(s_i^2)$

$$Accuracy = \rho_v = \frac{\sum_{i=1}^n t_{i,i}}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n t_{i,j}}$$

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$TNR = \frac{TN}{TN + FP}$$

$$\kappa = \frac{\rho_v - \rho_z}{1 - \rho_z}$$

$$\rho_z = \frac{\sum_{i=1}^m (\sum_{j=1}^m t_{i,j}) (\sum_{j=1}^m t_{j,i})}{(\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m t_{i,j})^2}$$

**APÊNDICE B – ARTIGO ORIGINAL 3****Biomarkers of repetitive transcranial magnetic stimulation response on motor symptoms of Parkinson's disease: a pilot study**

Authors: Lívia Shirahige<sup>a</sup>, Brenda Leimig<sup>b</sup>, Amanda Bezerra<sup>c</sup>, Thayna Moura<sup>d</sup>, André Fonseca<sup>e</sup>, Rodrigo Brito<sup>f</sup>, Kátia Monte-Silva<sup>g\*</sup>.

Affiliation:

<sup>a</sup> Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Postgraduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: livia.shirahige@gmail.com

<sup>b</sup> Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: brendajucenee@gmail.com

<sup>c</sup> Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Postgraduate Program in Physical therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: amandapiscies@gmail.com

<sup>d</sup> Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Postgraduate Program in Physical therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: [thaynamoura15@gmail.com](mailto:thaynamoura15@gmail.com)

<sup>e</sup> Center of Mathematics, computation and cognition, Universidade Federal do ABC, São Paulo, São Paulo, Brazil. Email: [andre.fonseca@ufabc.edu.br](mailto:andre.fonseca@ufabc.edu.br)

<sup>f</sup> Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Postgraduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. Email: [rmbrito1@gmail.com](mailto:rmbrito1@gmail.com)

<sup>g</sup>\*Corresponding author: Katia Monte-Silva; Phone: +55 81-2126 7579. Email: [monte.silvakk@gmail.com](mailto:monte.silvakk@gmail.com)

Present/permanent address: Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco. w/n Jornalista Aníbal Fernandes Avenue, Recife, PE, 50740-560, Brasil.

### **Abstract:**

Substantial effort has been made over the last years to identify biomarkers of therapeutic response in Parkinson Disease (PD). Previous studies showed that

repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves motor symptoms in PwP by using different stimulation protocols with varying degrees of efficacy. In addition evidence points out that people with PD (PwP) with different phenotypes of disease respond differently to the same protocol of rTMS. Development of clinical or electrophysiological useful biomarkers in PD may help to predict rTMS response on motor symptoms in PwP. Here, we aimed to investigate if the phenotypes of disease or altered brain activity might be clinical and electrophysiological biomarkers of frequency-dependent rTMS response in PwP, respectively. Twenty-four PwP received a 2-week intervention (5xper week) with high frequency (HFG; n=10), low frequency (LFG; n=8) or sham (CG; n=6) rTMS associated with physical therapy. All electrophysiological (power spectrum density of EEG at resting and at hand movement) and clinical (UPDRS-III) assessments were performed before and after the dopaminergic medication intake (OFF and ON condition, respectively). For each group, we compared the frequency of PD phenotypes and baseline EEG patterns between rTMS responders (change from baseline > 4.5 UPDRS-III score) and non-responders. Our results demonstrated that the phenotypes of disease were not a clinical biomarker for predicting rTMS responses, however some altered brain activities associated with PD seem to be frequency-dependent electrophysiological biomarkers to predict rTMS effect on motor symptoms in PwP.

**Keywords:** Parkinson's disease. Rehabilitation. Neuromodulation. Transcranial magnetic stimulation. Electroencephalography.

## **Introduction**

Parkinson's Disease (PD) is a progressive neurodegenerative pathology, characterized by the presence of motor symptoms, such as tremor, bradykinesia, rigidity, gait, and balance disorders, in addition to non-motor symptoms, such as depression, apathy and anxiety (Hughes et al. 1992).

Due to the heterogeneity in clinical symptoms observed in people with PD (PwP), very specific phenotypes of disease with distinct clinical characteristics have been studied, including tremor dominant (TD) and postural instability with gait difficulty (PIGD) (Stebbins et al. 2013). Considering the possibility that these phenotypes may present different endophenotypes (Khedr et al. 2021; Pang et al. 2021; Kimiskidis et al. 2018), development of electrophysiological and clinical biomarkers of therapeutic response may be essential for indicating more effective therapy for phenotypes of disease (Shirahige et al. 2020).

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been studied as a therapeutic proposal for this population (Li et al. 2020; Kim et al. 2019). Previous studies showed that rTMS improves motor symptoms in PwP by using different stimulation protocols (Ferrucci et al. 2016; Yokoe et al. 2018; Khedr et al. 2019; Sayin et al. 2014; Chou et al. 2015). However, the clinical benefit of rTMS in PwP is characterized by a high degree of interindividual variability. Indeed, studies using the same protocol have produced distinct effects (Benninger et al. 2012; Flamez et al. 2016). Also, PwP with different phenotypes can respond differently to the same protocol of rTMS (Khedr et al. 2019). Thus, protocol variability may only partially justify the heterogeneous results among studies. A better understanding of individual characteristics for predicting rTMS response should be considered a crucial component for PD rehabilitation.

A previous study with resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) indicated that brain connectivity in PD could be related to the rTMS response (Chang et al. 2019). However, imaging biomarkers are difficult to utilize in clinical settings due to technical complexity or costly equipment (Voetterl et al. 2021). Electroencephalography (EEG), on the other hand, is comparatively cost-effective and easy to implement in diverse treatment settings. The EEG has been previously used to identify rTMS responders in depression, insomnia and disorders of consciousness (Voetterl et al. 2021; Shi et al. 2021; R. He et al. 2020; Prentice et al. 2021). To the best of our knowledge, there are no studies that have explored biomarkers for predicting rTMS response in PwP.

Our aim in this study was to analyze the baseline clinical and electrophysiological biomarkers that could predict the clinical response of rTMS on motor symptoms of PwP.

## **Methods**

### ***Study design and subjects***

A double-blind, sham-controlled clinical trial was conducted, between September 2019 and June 2021. The study was designed according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, was approved to the local ethics committee, and was registered at clinicalTrials.gov (NCT04116216). Thirty PwP were recruited from the local community and participated in the study following institutionally approved informed consent.

After initial screening performed through the telephone, a physical therapist screened subjects based on the following criteria: Inclusion: 1) clinical diagnosis of PD

provided by a neurologist; 2) at least 40 years old, both sexes; 3) stable treatment with dopaminergic medication (during, at least, three months); and (4) modified Hoehn and Yahr (HY) stage IV or less. Exclusion: 1) other neurological disorders; (2) lower limbs dysfunctions that could interfere in locomotion and balance; (3) surgical procedures for PD treatment; (4) transcranial magnetic stimulation (TMS) contraindication (Rossi et al. 2021).

The PwP were discontinued from the research, when: (i) changed their medication dosage during the research period; (ii) are missing more than two consecutive sessions; (iii) have a serious adverse event (i.e., a seizure episode) during the therapeutic sessions. After screening and consent, participants were randomly assigned to the high (HFG), low frequency rTMS group (LFG) or sham-controlled group (CG).

### ***Procedures***

The allocation of the experimental group of included PwP was randomized by a researcher not involved in the research, using a random sequence generated on the Randomization.com website. Randomization was stratified, taking into account two main strata: (1) TD / (2) PIGD. PwP were divided into three groups (in a 3/3/2 proportion): (i) high frequency stimulation over M1; (ii) low frequency stimulation over M1; (iii) sham stimulation. The PwP and outcome assessor were blinded for the protocol allocation.

The allocation information was kept confidential from all researchers including those who will be responsible for applying the rTMS within opaque and sealed envelopes, just opened on the first day of care. Assessments were carried out before

and after drug intake: before (baseline) and immediately after the 10 therapeutic sessions (T10), with five sessions per week.

### ***Clinical outcomes***

All volunteers were asked about the medication intake (type of medication, supporting treatment and dosage). For levodopa equivalent dosage (LED) we used the toolbox *LED Calculator* available in <https://www.parkinsonsmeasurement.org/toolBox/levodopaEquivalentDose.htm>. To assess the clinical repercussions of the application of rTMS sessions in PwP, the following aspects were evaluated:

Primary outcome: (1) Motor impairment, assessed through the third section of Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS-III), in which comprises 14 items with a score of 0-4 each, from best to worst motor performance (Shulman et al. 2010). This measure was assessed without and one hour after the dopaminergic medication intake ("OFF" and "ON" condition, respectively).

Secondary outcome: (1) the section II of UPDRS was also evaluated, referring to the severity of the disease regarding the performance of activities of daily living. Similar to session III, it comprises 13 items with a score of 0-4 each, from the best to the greatest commitment.

### ***Classification in phenotypes***

According to the scores presented in the UPDRS II and III, PwP were classified as: (i) tremor-dominant (TD) or (ii) with postural instability and gait disorders

(PIGD)(Stebbins et al. 2013). For this classification, the ratio between the tremor and PIGD scores was calculated. The volunteers with a ratio  $\leq 1$  were classified as PIGD and greater than or equal to 1.5, as TD. The indeterminate PwP (ratios  $>1.0$  and  $<1.5$ ) should be disconsidered for analysis.

### ***Physiological outcomes***

The assessment of electrical brain activity was performed through electroencephalography (EEG). Electrophysiological assessments were performed by previously trained investigators in on and off condition, to avoid measurement bias. For this, the volunteers were seated comfortably, and were instructed to relax with their eyes closed. EEG data were collected for approximately six minutes using a 19-channel Neuron-Spectrum 4/P EEG system with a 500 Hz sampling rate; electrodes were positioned according to the 10-20 International System of Electrode Placement (KLEM and G. H 1999). EEG records were performed during resting state (2 minutes) and during the flexion/extension of right (1 minute) and left (1 minute). An epoch of 30 seconds free of artifacts were selected in each condition, for offline analysis.

Impedance (below 10 k $\Omega$ ) was checked prior to beginning data collection and monitored throughout (Neuron-Spectrum.NETomega). Reference electrodes, A1 and A2, were placed on the mastoid process bilaterally and the ground electrode was positioned on the right clavicle. The data were processed and analyzed through Matlab v R2014a, for Windows, using the toolbox EEGLab (Delorme and Makeig 2004) and Brainstorm (Tadel et al. 2011). A high pass filter at 0.5 Hz, a low pass filter at 100 Hz and a notch filter at 60 Hz was then used to remove the low frequency component of the signal (using a two-way FIR filter, eegfilt), and re-referenced to the average reference using EEGLab.

Independent Components Analysis was performed using the algorithm RUNICA to separate the biologic and nonbiologic artifacts. The removal of artifact components was made using the Multiple Artefact Rejection Algorithm (Winkler, Haufe, and Tangermann 2011). After, we released a power spectrum density (PSD) analysis in which the relative power was assessed. For EEG analysis, we only consider the data of C3, C4 and Cz channels.

The relative power was considered as the power in a given frequency band divided by the sum of all power measurements of all frequencies. From the relative power, we performed the *power ratio index* (PRI) (sum of the delta and theta powers divided by sum of alpha and beta powers); delta-alpha ratio (DAR) (delta power divided by alpha power) and theta-beta ratio (TBR) (theta power divided by beta power) (Cozac et al. 2016). The frequency bands considered in the analysis were 0.5 to 3.9 Hz for delta waves, 4 to 7.9 Hz for theta waves, 8 to 12.9 Hz for alpha waves and 13 to 30 Hz for beta waves (Niedermeyer and da Silva 2005; Cozac et al. 2016; X. He, Zhang, Chen, Xie, Gan, Wang, et al. 2017). For the CG group, we used the EEG data from the same hemisphere of the PD-matched hemisphere. For the resting and movement state, we used the EEG data from C3, C4 and Cz together.

### ***Intervention***

The participants were randomly allocated to one of the following experimental protocols: (i) high-frequency real rTMS + physical therapy (HFG); (ii) low frequency real rTMS + physical therapy (LFG); (iii) rTMS sham + physical therapy (CG). The sessions had a frequency of five times a week, for two weeks, totaling 10 sessions.

Repetitive TMS was performed using the Rapid<sup>2</sup> magnetic stimulator (Magstim Company Ltd., UK) with a “figure-of-eight” coil.

Individuals allocated to the HFG were submitted to the following protocol: first, the center of the coil was placed on the ideal position for the lower limbs (Cz) for the first 1000 stimulation pulses. Then, the coil was moved to the ideal position for the hand (right hemisphere - C4 - and left - C3), in which 1000 pulses were administered for each region. For each stimulus site, the intensity was adjusted to 100% of the visual motor threshold for each region and the stimulation frequency was 10 Hz, offered in 20 trains of 50 pulses, with intervals between trains of 30 seconds (Khedr et al. 2006). For low frequency stimulation, bilateral stimulation was applied at M1 (right hemispheres – C4 - and left – C3) and at Cz a frequency of 1 Hz. Each region received 1000 stimuli (four trains of 250 pulses) at an intensity of 100% of the rMT with an interval of 5 seconds between trains. These protocols demonstrated therapeutic effects on PD symptoms in previous studies (Lefaucheur et al. 2020, 2014; Khedr et al. 2019).

For sham stimulation, a “figure-of-eight” coil disconnected from the stimulator was placed over the volunteer head (Cz, C3 and C4). To ensure blindness, a computer equipped with speakers played an audio recording with the characteristic sound of rTMS and then no electromagnetic field was induced in the brain.

Immediately after the stimulation, all volunteers answered a questionnaire of adverse effects and were submitted to the physical therapy, during approximately 40 minutes (for details see the supplementary material 1). Individuals with PD and researchers involved in the assessments were not aware about the rTMS protocol applied. The program comprised activities with different levels of complexity of single hand exercises using therapeutic putty (Mateos-Toset et al. 2016), balance training and dual task activities (Wong-Yu and Mak 2015) was performed. The physical therapy

protocol was based on the recommendations of the European physical therapy guideline for Parkinson's disease (Keus et al. 2014).

### ***Data analysis***

Initially, a descriptive analysis was performed to characterize the sample. For this, measures of mean trend and dispersion (mean and standard deviation for continuous variables) were used for quantitative variables and frequency measures for categorical variables. We classified the PwP according to the primary outcome (UPDRS-III) MCID cut-off (Shulman et al. 2010). The individuals that improved more than 4.5 points in each assessment, were classified as a “responder”. Participants who did not improve in either of the primary outcomes were classified as non-responders.

Considering our small sample size, we decided to perform non-parametric tests for all analyses. The inter-group differences were verified using the Kruskal-Wallis test (with Mann-Whitney post hoc). For categorical variables, a chi-square test was performed. For overall analyses of responders, we only consider the HFG and LFG; all groups were considered for analyses considering each experimental protocol (HFG, LFG and CG). We performed the analyses of responders using Mann-Whitney test. Significance level was set to  $\alpha < 5\%$  for all analyses. Data was analyzed using SPSS version 23.0 for Windows.

## **Results**

### ***Participants***

Eighty eligible volunteers were tried to participate in the study. Of these, 39 demonstrated to be unavailable to participate in the research (the main causes of the refusals were: insecurities due to the COVID-19 pandemic, financial and time issues).

After the screening processes, 30 participants were randomized, and 24 completed all sessions of the intervention and all the evaluations (Figure 1).

In HFG, one participant was discontinued in the research due to two consecutive hypertensive peaks after the 8th session. In LFG, four participants were discontinued in the research (one voluntary present a headache crisis due to a fall that occurred after the 9th session; other presented fever and headache due to dengue after the 7th session; one faulted more than two consecutive sessions due to job issues; and one did not attend the last session due to the period of social isolation to combat the COVID-19). In CG, one participant was discontinued from the research because suffered an arm fracture due to a fall after the 7<sup>th</sup> session.

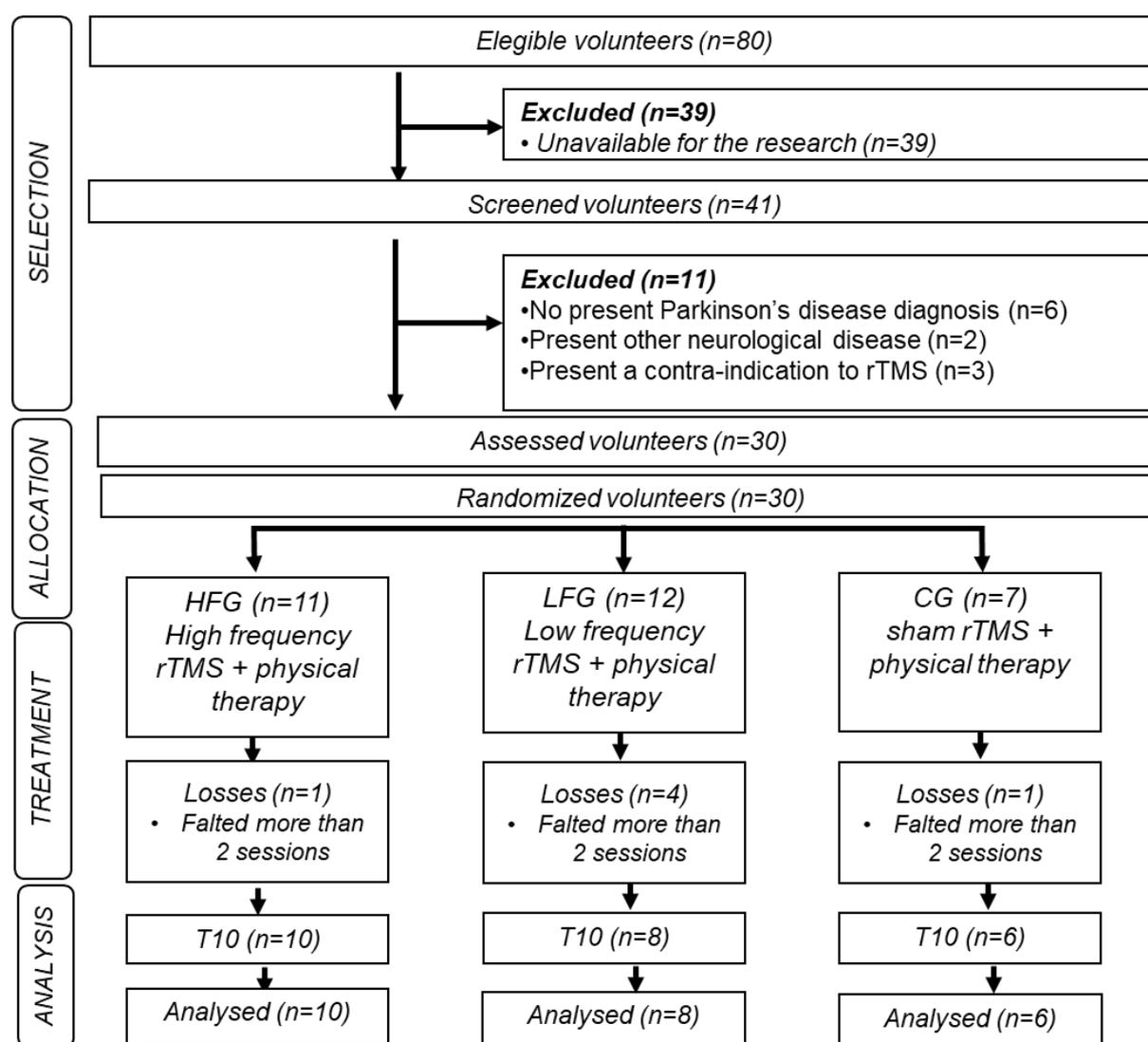
Four volunteers (one in HFG, two in LFG and one in CG) were only assessed during the ON condition in all evaluations, because they could not walk without the dopaminergic medication. One volunteer (in LFG) intook the medication in less than 12 hours before the T10 and was therefore assessed in ON condition. When the participant did not perform OFF evaluation, we did not consider the analysis. All groups were similar in terms of clinical, demographic characteristics and baseline measures (Kruskall-Wallis and chi-square test;  $p > 0.05$ , for more details see Table 1).

### ***Adverse events and rTMS effects***

No severe adverse effect was reported, either during the evaluations or during the interventions. We consider as severe adverse effects faint, seizures, moderate or severe headache, hypertensive peak and incapacitant somnolence, during rTMS or physical therapy. Only one participant in CG reported somnolence during sham rTMS. In HFG, five participants had headache, four reported somnolence and two presented

nauseas during the stimulation. In LFG, four participants reported mild headache, six reported neck ache, four reported somnolence, three participants referred fatigue, one presented nausea, one referred blurry view and one reported dizziness during the stimulation. All adverse effects were transitory and disappear after the stimulation.

**Figure 1.** Flow diagram of the study.



**Legend** – T10: evaluation performed immediately after the 10th therapeutic session; CG: control group; HFG: High frequency group; LFG: Low frequency group; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation.

**Table 1.** Baseline sample characteristics

	<b>HFG</b> (n=10)	<b>LFG</b> (n=8)	<b>CG</b> (n=6)	<b>p-value</b>
<b>Sex</b> (men), n (%)	8 (20.0)	4 (50.0)	6 (100.0)	0.09
<b>Age</b> (years), mean (SD)	60.5 (9.1)	58.4 (9.9)	60.3 (6.9)	0.94
<b>TSD</b> (months), mean (SD)	59.2 (30.7)	81.1 (98.0)	58.8 (42.1)	0.94
<b>LED</b> (mg), mean (SD)	633.6 (267.8)	873.9 (476.3)	762.5 (358.4)	0.54
<b>HY</b> , n (%)				
1.0	1 (10.0)	1 (12.5)	-	0.56
1.5	1 (10.0)	2 (25.0)	1 (16.7)	
2.0	1 (10.0)	2 (25.0)	2 (33.3)	
2.5	4 (40.0)	1 (12.5)	-	
3.0	3 (30.0)	2 (25.0)	2 (33.3)	
4.0	-	-	1 (16.7)	
<b>Handedness</b> (right), n(%)	8 (80.0)	8 (100.0)	6 (100.0)	0.55
<b>Phenotype</b> (TD), n (%)	6 (60.0)	3 (37.5)	3 (50.0)	0.64
<b>UPDRS-III</b> (point), mean (SD)				
OFF	39.3 (19.7)	27.5 (7.0)	39.6 (18.2)	0.19
ON	25.8 (16.9)	21.5 (6.3)	30.7 (13.1)	0.19
<b>UPDRS II</b> (point), mean (SD)	17.0 (8.6)	14.8 (7.1)	18.5 (7.1)	0.57

Legend - %: percent; CG: control group; HFG: high frequency rTMS group; HY: classification through Modified Hoehn & Yahr Staging Scale; LED: levodopa equivalent dosage; LFG: low frequency rTMS group; mg: milligrams; n: number of participants; SD: standard deviation; TD: tremor dominant; TSD:

time since diagnosis; UPDRS-II and III: Unified Parkinson's disease Rating Scale (Section II and III, respectively).

There was no between-group difference after the 10th session for UPDRS-III in ON condition (T10: Kruskal-Wallis test=3.283; p-value: 0.194), neither for UPDRS-II (T10: Kruskal-Wallis test=1.659; p-value: 0.436). For UPDRS-III in OFF condition there were no between-group differences (T10: Kruskal-Wallis test=1.684; p-value: 0.431).

### ***Responders and non-responders***

After the 10<sup>th</sup> session, overall analysis showed that 13 PwP were responders to the rTMS. The LFG presented six responders at ON (75.0%) condition, a higher percentage when compared with the HFG (seven responders – 70.0%) and the CG (four responders – 66.7%). However, the proportion of responders was not significantly different between groups ( $X^2=0.121$ ; p-value=0.941 - Table 2). When we investigated the baseline measures between the responders and non-responders, there was not a baseline clinical characteristic that could differ between responders and not responders (Mann-whitney and chi-square test;  $p>0.05$ , for more details see Table 2). Similar results were found when the sample was divided by HFG and LFG (Mann-whitney and chi-square test;  $p>0.05$ ).

**Table 2.** Baseline characteristics of responders and not responders of rTMS.

	<b>Responders</b> (n=13)	<b>Not responders</b> (n=5)	<b>p-value</b>
<b>Stimulation</b> (high frequency), n (%)	7 (53.8)	3 (60.0)	1.00
<b>Sex</b> (women), n (%)	4 (30.8)	2 (40.0)	1.00
<b>Age</b> (years), mean (SD)	60.0 (10.0)	58.4 (7.8)	0.90
<b>TSD</b> (months), mean (SD)	73.0 (77.7)	58.4 (7.8)	0.47
<b>LED</b> (mg), mean (SD)	756.0 (373.4)	699.8 (448.8)	0.42
<b>HY</b> , n (%)			
1.0	1 (7.7)	1 (20.0)	0.70
1.5	2 (15.4)	1 (10.0)	
2.0	3 (23.1)	0 (0.0)	
2.5	3 (23.1)	2 (40.0)	
3.0	4 (30.8)	1 (10.0)	
4.0	-	-	
<b>UPDRS-III</b> (point), mean (SD)			
Baseline - OFF	36.6 (18.2)	29.0 (11.0)	0.49
Baseline - ON	26.9 (13.1)	16.0 (10.7)	0.09

<b>UPDRS II</b> (point), mean (SD)	17.2 (8.9)	13.0 (2.7)	0.92
<b>Handedness</b> (right), n (%)	11 (84.6)	5 (100.0)	0.65
<b>Phenotype</b> (TD), n (%)	7 (53.8)	2 (40.0)	1.00

Legend - %: percent; CG: control group; HFG: high frequency rTMS group; HY: classification through Modified Hoehn & Yahr Staging Scale; LED: levodopa equivalent dosage; LFG: low frequency rTMS group; mg: milligrams; MoCA: score of Montreal Cognitive Assessment; n: number of participants; SD: standard deviation; TD: tremor dominant; TSD: time since diagnosis; ; UPDRS-II and III: Unified Parkinson's disease Rating Scale (Section II and III, respectively).

### ***Phenotypic characteristics associated with a prognosis of rTMS response***

Both analyses (overall and based in rTMS groups) showed that there was not significantly different between groups when we observe the phenotypic distribution through responders and non-responders (overall: Fisher's Exact test=0.277; p-value=1.000; HFG: Fisher's Exact test=0.079; p-value=1.000; LFG: Fisher's Exact test=1.600; p-value=0.464) (Figure 2).

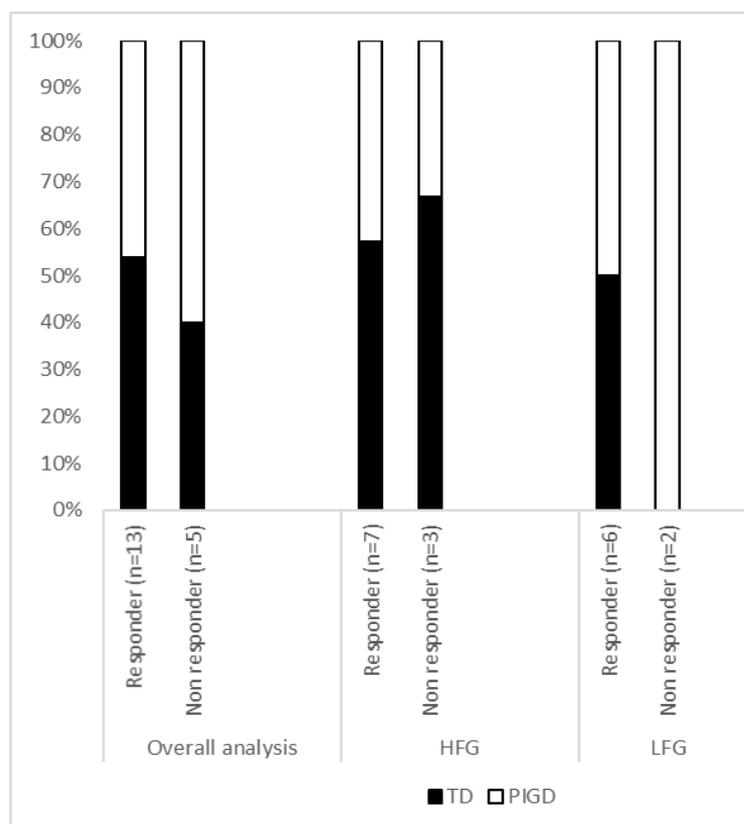
### ***EEG characteristics associated with a prognosis of rTMS response***

Regarding the differences of baseline physiological measures between responders and non-responders, overall analyses showed that responders present higher TBR, due to a lowering in PSD of beta band (at hand movement in OFF condition), when compared with non-responders.

The responders of HFG presented higher PRI and TBR due to an increased PSD in theta band and a lowered PSD in alpha band (at hand movement in ON condition), compared to non-responders. At hand movement in OFF condition, the responders presented higher TBR compared with non-responders, however PSD

analyses were not significant. At resting in ON condition, responders also presented higher TBR due to an increased PSD in theta band (Table 3).

**Figure 2.** Phenotype distribution in responders and non-responders for overall analysis and for each group.



**Legend** – CG: control group; HFG: High frequency group; LFG: Low frequency group; PIGD: postural instability and gait difficulty phenotype; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; TD: tremor-dominant phenotype.

For LFG, there is a lowering of PSD in theta band during the hand movement (in OFF and ON condition) compared with non-responders. During the hand movement in OFF condition, there is also a lowering of PSD in beta band in responders. There is no difference between groups for responders and non-responders in CG (Table 3).

**Table 3.** Electroencephalographic characteristics of responders and non-responders for overall and for analysis in each group.

<b>Overall analysis</b>	<b>Responders</b> (n=13)	<b>Not responders</b> (n=5)	<b>p-value</b>	<b>Statistic Power</b>
<b>PRI at resting</b> (OFF), mean (SD)	1.8 (1.6)	1.8 (1.5)	0.90	<0.01
<b>PRI at resting</b> (ON), mean (SD)	2.2 (1.5)	2.0 (2.2)	0.66	0.11
<b>PRI at hand movement</b> (OFF), mean (SD)	1.9 (1.3)	2.0 (1.3)	0.85	0.08
<b>PRI at hand movement</b> (ON), mean (SD)	2.1 (1.4)	2.2 (2.3)	0.52	0.05
<b>DAR at resting</b> (OFF), mean (SD)	1.4 (1.6)	1.6 (1.5)	0.79	0.13
<b>DAR at resting</b> (ON), mean (SD)	1.6 (1.3)	1.3 (1.0)	0.88	0.26
<b>DAR at hand movement</b> (OFF), mean (SD)	1.5 (1.5)	1.8 (1.6)	0.54	0.19
<b>DAR at hand movement</b> (ON), mean (SD)	1.5 (1.1)	1.3 (1.0)	0.80	0.19
<b>TBR at resting</b> (OFF), mean (SD)	4.9 (5.2)	2.2 (1.5)	0.12	0.71
<b>TBR at resting</b> (ON), mean (SD)	5.4 (3.8)	6.6 (11.0)	0.05	0.15
<b>TBR at hand movement</b> (OFF), mean (SD)	<b>4.7 (3.2)</b>	<b>2.4 (1.0)</b>	<b>0.01</b>	<b>0.97</b>

<b>TBR at hand movement</b> (ON), mean (SD)	5.3 (4.6)	7.8 (12.6)	0.05	0.26
--	-----------	------------	------	------

**PSD at resting (OFF),**  
mean (SD)

Delta	0.34 (0.14)	0.39 (0.21)	0.51	0.28
-------	-------------	-------------	------	------

Theta	0.24 (0.09)	0.17 (0.05)	0.24	0.96
-------	-------------	-------------	------	------

Alpha	0.35 (0.13)	0.32 (0.13)	0.51	0.23
-------	-------------	-------------	------	------

Beta	0.07 (0.04)	0.11 (0.07)	0.24	0.70
------	-------------	-------------	------	------

**PSD at resting (ON), mean**  
(SD)

Delta	0.34 (0.16)	0.33 (0.09)	0.96	0.08
-------	-------------	-------------	------	------

Theta	0.28 (0.10)	0.24 (0.14)	0.30	0.31
-------	-------------	-------------	------	------

Alpha	0.31 (0.14)	0.33 (0.15)	0.96	0.14
-------	-------------	-------------	------	------

Beta	0.07 (0.03)	0.10 (0.07)	0.35	0.56
------	-------------	-------------	------	------

**PSD at hand movement**  
(OFF), mean (SD)

Delta	0.36 (0.18)	0.40 (0.21)	0.71	0.20
-------	-------------	-------------	------	------

Theta	0.25 (0.13)	0.23 (0.14)	0.67	0.19
-------	-------------	-------------	------	------

Alpha	0.33 (0.12)	0.28 (0.09)	0.22	0.47
-------	-------------	-------------	------	------

Beta	<b>0.06 (0.03)</b>	<b>0.09 (0.05)</b>	<b>0.04</b>	<b>0.73</b>
------	--------------------	--------------------	-------------	-------------

**PSD at hand movement**  
(ON), mean (SD)

Delta	0.34 (0.14)	0.31 (0.10)	0.46	0.25
Theta	0.27 (0.14)	0.27 (0.15)	0.94	<0.01
Alpha	0.32 (0.14)	0.33 (0.16)	0.89	0.07
Beta	0.07 (0.04)	0.09 (0.05)	0.19	0.44

<b>HFG</b>	<b>Responders</b> (n=7)	<b>Not responders</b> (n=3)	<b>p-value</b>	<b>Statistic Power</b>
<b><i>PRI at resting</i></b> (OFF), mean (SD)	1.3 (0.6)	1.9 (1.7)	0.80	0.47
<b><i>PRI at resting</i></b> (ON), mean (SD)	2.4 (1.6)	1.1 (0.5)	0.14	1.10
<b><i>PRI at hand movement</i></b> (OFF), mean (SD)	1.5 (0.6)	2.2 (1.5)	0.51	0.61
<b><i>PRI at hand movement</i></b> (ON), mean (SD)	<b>2.4 (1.6)</b>	<b>1.1 (0.6)</b>	<b>0.04</b>	<b>1.08</b>
<b><i>DAR at resting</i></b> (OFF), mean (SD)	0.9 (0.4)	1.8 (1.8)	0.61	0.70
<b><i>DAR at resting</i></b> (ON), mean (SD)	1.6 (1.4)	1.0 (0.6)	0.57	0.56
<b><i>DAR at hand movement</i></b> (OFF), mean (SD)	0.9 (0.6)	2.2 (1.8)	0.09	0.97

<b><i>DAR at hand movement</i></b> (ON), mean (SD)	1.6 (1.2)	1.0 (0.8)	0.32	0.59
<b><i>TBR at resting</i></b> (OFF), mean (SD)	3.1 (1.3)	2.4 (1.8)	0.44	0.45
<b><i>TBR at resting</i></b> (ON), mean (SD)	<b>5.8 (3.7)</b>	<b>1.8 (0.3)</b>	<b>0.02</b>	<b>1.52</b>
<b><i>TBR at hand movement</i></b> (OFF), mean (SD)	<b>4.1 (1.9)</b>	<b>2.0 (0.6)</b>	<b>0.01</b>	<b>1.49</b>
<b><i>TBR at hand movement</i></b> (ON), mean (SD)	<b>6.0 (4.8)</b>	<b>1.9 (0.4)</b>	<b>0.03</b>	<b>1.20</b>
<b><i>PSD at resting</i></b> (OFF), mean (SD)				
Delta	0.28 (0.09)	0.42 (0.25)	0.30	0.75
Theta	<b>0.27 (0.09)</b>	<b>0.15 (0.03)</b>	<b>0.04</b>	<b>1.79</b>
Alpha	0.35 (0.08)	0.33 (0.16)	0.61	0.16
Beta	0.10 (0.04)	0.11 (0.08)	0.80	0.16
<b><i>PSD at resting</i></b> (ON), mean (SD)				
Delta	0.32 (0.16)	0.35 (0.07)	0.91	0.24
Theta	<b>0.33 (0.10)</b>	<b>0.16 (0.03)</b>	<b>0.02</b>	<b>2.30</b>
Alpha	0.28 (0.11)	0.40 (0.13)	0.14	1.00

Beta	0.07 (0.04)	0.09 (0.03)	0.42	0.57
------	-------------	-------------	------	------

**PSD at hand movement**  
(OFF), mean (SD)

Delta	0.28 (0.15)	0.47 (0.20)	0.06	1.07
-------	-------------	-------------	------	------

Theta	0.30 (0.14)	0.16 (0.08)	0.07	1.23
-------	-------------	-------------	------	------

Alpha	0.34 (0.09)	0.28 (0.11)	0.19	0.60
-------	-------------	-------------	------	------

Beta	0.08 (0.02)	0.09 (0.06)	0.40	0.26
------	-------------	-------------	------	------

**PSD at hand movement**  
(ON), mean (SD)

Delta	0.33 (0.16)	0.32 (0.12)	0.87	0.07
-------	-------------	-------------	------	------

Theta	<b>0.33 (0.16)</b>	<b>0.17 (0.05)</b>	<b>0.03</b>	<b>1.35</b>
-------	--------------------	--------------------	-------------	-------------

Alpha	<b>0.27 (0.11)</b>	<b>0.41 (0.13)</b>	<b>0.03</b>	<b>1.16</b>
-------	--------------------	--------------------	-------------	-------------

Beta	0.08 (0.05)	0.09 (0.02)	0.22	0.26
------	-------------	-------------	------	------

<b>LFG</b>	<b>Responders</b> (n=6)	<b>Not responders</b> (n=2)	<b>p-value</b>	<b>Statistic Power</b>
<b>PRI at resting</b> (OFF), mean (SD)	2.4 (2.2)	1.3 (NA)	0.77	NE
<b>PRI at resting</b> (ON), mean (SD)	1.9 (1.4)	3.3 (3.5)	0.32	0.53
<b>PRI at hand movement</b> (OFF), mean (SD)	2.4 (1.8)	1.6 (0.2)	0.83	0.63

<b>PRI at hand movement</b> (ON), mean (SD)	1.7 (1.1)	3.8 (3.1)	0.23	0.90
<b>DAR at resting</b> (OFF), mean (SD)	2.0 (2.3)	1.1 (NA)	0.77	NE
<b>DAR at resting</b> (ON), mean (SD)	1.6 (1.3)	1.8 (1.7)	0.50	0.13
<b>DAR at hand movement</b> (OFF), mean (SD)	2.1 (1.9)	0.7 (0.4)	0.28	1.02
<b>DAR at hand movement</b> (ON), mean (SD)	1.3 (0.9)	1.8 (1.3)	0.40	0.45
<b>TBR at resting</b> (OFF), mean (SD)	7.0 (7.5)	1.7 (NA)	0.14	NE
<b>TBR at resting</b> (ON), mean (SD)	4.9 (4.2)	13.8 (17.8)	1.00	0.69
<b>TBR at hand movement</b> (OFF), mean (SD)	5.5 (4.3)	3.9 (0.1)	1.00	0.53
<b>TBR at hand movement</b> (ON), mean (SD)	4.5 (4.3)	16.8 (17.3)	0.90	0.98
<b>PSD at resting</b> (OFF), mean (SD)				
Delta	0.41 (0.18)	0.33 (NE)	0.77	NE
Theta	0.19 (0.08)	0.24 (NE)	0.38	NE

Alpha	0.35 (0.19)	0.29 (NE)	0.77	NE
Beta	0.04 (0.02)	0.14 (NE)	0.14	NE

**PSD at resting (ON), mean (SD)**

Delta	0.37 (0.16)	0.29 (0.13)	0.50	0.55
Theta	0.22 (0.05)	0.36 (0.15)	0.18	1.25
Alpha	0.36 (0.17)	0.24 (0.15)	0.32	0.75
Beta	0.06 (0.02)	0.11 (0.13)	1.00	0.54

**PSD at hand movement (OFF), mean (SD)**

Delta	0.45 (0.17)	0.20 (0.09)	0.05	1.84
Theta	<b>0.18 (0.06)</b>	<b>0.42 (0.06)</b>	<b>0.03</b>	<b>4.00</b>
Alpha	0.33 (0.16)	0.27 (0.01)	0.67	0.53
Beta	<b>0.04 (0.02)</b>	<b>0.11 (0.02)</b>	<b>0.03</b>	<b>3.50</b>

**PSD at hand movement (ON), mean (SD)**

Delta	0.36 (0.12)	0.28 (0.08)	0.22	0.78
Theta	<b>0.20 (0.07)</b>	<b>0.41 (0.13)</b>	<b>0.01</b>	<b>2.01</b>
Alpha	0.38 (0.16)	0.22 (0.12)	0.11	1.13

Beta	0.06 (0.03)	0.09 (0.09)	1.00	0.45
<b>CG</b>	<b>Responders (n=14)</b>	<b>Not responders (n=5)</b>	<b>p-value</b>	<b>Statistic Power</b>
<b><i>PRI at resting</i></b> (OFF), mean (SD)	3.0 (3.2)	2.4 (1.8)	1.00	0.23
<b><i>PRI at resting</i></b> (ON), mean (SD)	3.9 (3.1)	2.8 (0.8)	1.00	0.49
<b><i>PRI at hand movement</i></b> (OFF), mean (SD)	3.0 (3.5)	2.3 (1.3)	0.52	0.27
<b><i>PRI at hand movement</i></b> (ON), mean (SD)	3.2 (3.6)	1.8 (1.1)	1.00	0.53
<b><i>DAR at resting</i></b> (OFF), mean (SD)	2.3 (1.8)	2.4 (2.6)	0.56	0.04
<b><i>DAR at resting</i></b> (ON), mean (SD)	2.4 (1.8)	2.4 (1.7)	0.64	<0.01
<b><i>DAR at hand movement</i></b> (OFF), mean (SD)	2.3 (2.1)	2.3 (2.3)	0.52	<0.01
<b><i>DAR at hand movement</i></b> (ON), mean (SD)	2.9 (2.5)	1.9 (1.8)	0.31	0.46
<b><i>TBR at resting</i></b> (OFF), mean (SD)	7.0 (10.5)	3.3 (0.8)	0.56	0.50
<b><i>TBR at resting</i></b> (ON), mean (SD)	10.1 (8.7)	3.8 (1.7)	0.35	1.00

<b>TBR at hand movement</b> (OFF), mean (SD)	5.8 (8.2)	2.7 (1.0)	0.39	0.53
---	-----------	-----------	------	------

<b>TBR at hand movement</b> (ON), mean (SD)	5.7 (8.5)	2.2 (0.7)	0.23	0.58
--	-----------	-----------	------	------

**PSD at resting** (OFF),  
mean (SD)

Delta	0.40 (0.08)	0.38 (0.26)	1.00	0.10
-------	-------------	-------------	------	------

Theta	0.25 (0.14)	0.27 (0.08)	1.00	0.18
-------	-------------	-------------	------	------

Alpha	0.22 (0.11)	0.26 (0.18)	0.56	0.27
-------	-------------	-------------	------	------

Beta	0.13 (0.10)	0.08 (0.001)	0.56	0.71
------	-------------	--------------	------	------

**PSD at resting** (ON), mean  
(SD)

Delta	0.36 (0.86)	0.41 (0.19)	1.00	0.08
-------	-------------	-------------	------	------

Theta	0.33 (0.16)	0.31 (0.14)	1.00	0.13
-------	-------------	-------------	------	------

Alpha	0.23 (0.15)	0.19 (0.05)	1.00	0.36
-------	-------------	-------------	------	------

Beta	0.08 (0.08)	0.08 (0.001)	0.35	<0.01
------	-------------	--------------	------	-------

**PSD at hand movement**  
(OFF), mean (SD)

Delta	0.35 (0.12)	0.35 (0.26)	1.00	<0.01
-------	-------------	-------------	------	-------

Theta	0.23 (0.15)	0.30 (0.13)	0.28	0.50
-------	-------------	-------------	------	------

Alpha	0.24 (0.12)	0.23 (0.12)	0.83	0.08
Beta	0.18 (0.15)	0.11 (0.02)	0.39	0.65

**PSD at hand movement**  
(ON), mean (SD)

Delta	0.40 (0.14)	0.33 (0.22)	0.50	0.38
Theta	0.23 (0.11)	0.26 (0.07)	0.50	0.33
Alpha	0.24 (0.15)	0.28 (0.16)	0.50	0.26
Beta	0.13 (0.08)	0.12 (0.02)	0.31	0.17

**Legend** – CG: control group; DAR: delta alpha ratio; HFG: High frequency group; LFG: Low frequency group; NE: not estimated; PRI: power ratio index; PSD: power spectrum density; SD: standard deviation; TBR: theta beta ratio.

## Discussion

The lack of reliable, reproducible, noninvasive, and affordable biomarkers for supporting the therapy response is one of the major unmet needs in PD (Di Lazzaro et al. 2021). However, the identification of reliable, measurable, objective, and noninvasive therapy-response biomarkers is crucial to the efficacy of a therapeutic intervention through rTMS in PwP. Our results demonstrated that the phenotypes of disease were not a clinical biomarker for predicting rTMS responses, however some altered brain activities associated with PD seem to be frequency-dependent electrophysiological biomarkers to predict rTMS effect on motor symptoms in PwP.

In this study, we measured the preliminary efficacy of an intervention, combining rTMS and physical therapy to improve motor function in individuals with PD. The physical therapy intervention was personalized according to each participant's

potential for the execution of exercises. Our results demonstrated that the intervention was safe, with transitory adverse effects and well received by participants. Similar to our results, a previous review cited common adverse effects in individuals with PD after rTMS: transient headaches, scalp pain, tinnitus, nausea, increase in pre-existing pain, and muscle jerks (Vonloh, Chen, and Kluger 2013).

### ***Phenotypic characteristics associated with a prognosis of rTMS response***

We observed that the phenotype of disease could not be a predictor of rTMS response in PwP. In contrast, a previous study revealed that compared to TD, the akinetic PwP should be most benefited by high-frequency rTMS (Khedr et al. 2019).

Cohen et al (2018) have demonstrated that the response rate for rTMS was higher in PwP with higher motor UPDRS scores. Thus, considering that akinetic group from Khedr' study had baseline higher UPDRS scores than the TD group, it is difficult to make a definitive conclusion if differential effects in PwP were due to the phenotypes of disease or to baseline motor severity. Further studies with higher sample size are still needed to clarify these results.

In PwP, there are few studies that investigate the influence of factors related to the disease or the stimulation parameters as predictors to rTMS treatment. A meta-analysis reported that greater number of pulses in rTMS protocol were related to larger effects (Chou et al. 2015), and two clinical studies showed that baseline motor severity (Cohen et al. 2018) and apathy levels could interfere in rTMS effects (Wei et al. 2021). So, there is still a need for more studies that verify the influence of other clinical and sociodemographic baseline characteristics (such as medication use, time since disease diagnosis, severity, age, sex, dominant motor symptom and presence or absence of non-motor symptoms) in the response of rTMS in PwP.

### ***EEG characteristics associated with a prognosis of rTMS response***

According to our results, some baseline altered EEG activities seem to be feasible predictors to identify motor recovery induced by rTMS. Independently of the frequency, slowed brain activity (lower beta PSD) could predict motor improvements after rTMS. However, some altered brain activities in PwP seem to be associated with frequency-dependent rTMS effect. Indeed, higher response rate for high frequency-rTMS was found in PwP with increased theta PSD and lowered alpha PSD, while higher response rate for low frequency-rTMS was in PwP with lower theta and beta PSD (during the hand movement).

Previous studies indicate that the basal ganglia and motor thalamus display beta oscillations that desynchronise with movement (Kühn et al. 2004; Klostermann et al. 2007; AuYong et al. 2018) and that dopamine depletion causes basal ganglia neurons to fire in irregular or beta oscillatory bursts (Hammond, Bergman, and Brown 2007; Underwood and Parr-Brownlie 2021).

Lower beta spectral power was found specifically in early diagnosed PwP (X. He, Zhang, Chen, Xie, Gan, Yang, et al. 2017) and beta power increase in centro-parietal areas seems to be related to a decrease of UPDRS subscores (Rigidity of arms and Bradykinesia) (Melgari et al. 2014). In addition, PwP with freezing of gait (FOG) presented a lower beta-band activity during movement (Singh et al. 2013). In our study we did not control the presence of FOG in our sample. Then, the influence of time since diagnosis, UPDRS subscores and FOG on rTMS response in individuals with PD need to be more explored.

Our electrophysiological biomarkers results indicate that PwP with lower alpha and theta activity at resting seem to be slightly more responsible for HF-rTMS and PD

with lower beta activity at hand movement, seem to be more responsible for HFG. Both alpha and beta band oscillations have been linked to a sensorimotor rhythm (Kühn et al. 2005; Bevan et al. 2002) in the basal ganglia.

In clinical trials that aimed to observe predictive biomarkers for rTMS treatment in depressive adults using EEG, impairment in theta waves is related to better response after the stimulation (Arns et al. 2012; Bailey et al. 2020; Narushima et al. 2010). However, the biomarkers found were heterogeneous due to differences between the methods for data acquisition and analysis. Our exploratory study was the first to identify predictive biomarkers related to impairment in theta activity in PD. Then more studies are required to investigate the confiability and reliability of this hypothesis. In PwP, alterations in theta activity were related to cognitive impairment (Klassen et al. 2011; Saleh et al. 2021; Cozac et al. 2016), so the influence of cognitive levels in the rTMS response still need to be investigated.

According to previous TMS-EEG studies, there is a significant negative correlation between the activity in the high alpha frequency band and motor cortical excitability (Zarkowski et al. 2006; Madrid and Benninger 2021). In our study, PwP that present lowered PSD in alpha band (with possibly higher excitability) were most responsive to HF-rTMS. Perhaps, there is a compensatory motor cortical augmentation of excitability, reinforced through excitatory rTMS, reflecting in greater response. Further clinical trials with higher sample size are needed to test this hypothesis. Previous studies also observed that a decrease in relative power of the alpha band and increased theta power could be associated with cognitive impairment (Gu et al. 2016; Geraedts et al. 2018). It is reasonable to suppose that the cognitive levels of our sample could influence our results.

Important limitations of our study were the small sample size and the high rate of dropout in low-frequency groups. Mainly for LFG, the results of our pilot study may be observed with caution once the distribution of individuals in each group are unequal. Besides the lower sample size in our study, 47.3% of our analyses (53 in a total of 112) presented at least 0.5 of power. Of these, 25 presented power higher than 80%. Moreover, we did not control the presence of FOG in our sample and, according to previous studies, this characteristic could influence the cortical biomarkers in PD (Singh et al. 2013).

In summary, our results suggest that altered brain activity in PwP, but not the phenotypes of disease, could be a biomarker for prediction of the frequency-dependent rTMS response on motor symptoms. It is important to highlight that this pilot study is the first that investigates predictive endophenotypic characteristics using EEG. Further studies, with higher sample size (i.e., >10 per group) should be developed to confirm our main results.

## REFERENCES

- Arns, Martijn, Wilhelmus H. Drinkenburg, Paul B. Fitzgerald, and J. Leon Kenemans. 2012. "Neurophysiological Predictors of Non-Response to rTMS in Depression." *Brain Stimulation* 5 (4): 569–76.
- AuYong, Nicholas, Mahsa Malekmohammadi, Joni Ricks-Oddie, and Nader Pouratian. 2018. "Movement-Modulation of Local Power and Phase Amplitude Coupling in Bilateral Globus Pallidus Interna in Parkinson Disease." *Frontiers in Human Neuroscience* 12 (July): 270.
- Bailey, Neil W., Noralie Krepel, Hanneke van Dijk, Andrew F. Leuchter, Fidel Vila-Rodriguez, Daniel M. Blumberger, Jonathan Downar, et al. 2021. "Resting EEG Theta Connectivity and Alpha Power to Predict Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Response in Depression: A Non-Replication from the ICON-DB Consortium." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 132 (2): 650–59.
- Benninger, David H., Kazumi Iseki, Sarah Kranick, David A. Luckenbaugh, Elise Houdayer, and Mark Hallett. 2012. "Controlled Study of 50-Hz Repetitive Transcranial Magnetic

- Stimulation for the Treatment of Parkinson Disease.” *Neurorehabilitation and Neural Repair* 26 (9): 1096–1105.
- Bevan, Mark D., Peter J. Magill, David Terman, J. Paul Bolam, and Charles J. Wilson. 2002. “Move to the Rhythm: Oscillations in the Subthalamic Nucleus-External Globus Pallidus Network.” *Trends in Neurosciences* 25 (10): 525–31.
- Chang, W., J. Lee, J. Cho, J. Youn, and Y. Kim. 2019. “Network Correlates of rTMS on Freezing of Gait in Parkinson’s Disease.” *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 12 (2): 483.
- Chou, Ying-Hui, Patrick T. Hickey, Mark Sundman, Allen W. Song, and Nan-Kuei Chen. 2015. “Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *JAMA Neurology* 72 (4): 432–40.
- Cohen, Oren S., Amihai Rigbi, Gilad Yahalom, Naama Warman-Alaluf, Zeev Nitsan, Abraham Zangen, and Sharon Hassin-Baer. 2018. “Repetitive Deep TMS for Parkinson Disease: A 3-Month Double-Blind, Randomized Sham-Controlled Study.” *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 35 (2): 159–65.
- Cozac, Vitalii V., Ute Gschwandtner, Florian Hatz, Martin Hardmeier, Stephan Rüegg, and Peter Fuhr. 2016. “Quantitative EEG and Cognitive Decline in Parkinson’s Disease.” *Parkinson’s Disease* 2016 (April): 9060649.
- Delorme, Arnaud, and Scott Makeig. 2004. “EEGLAB: An Open Source Toolbox for Analysis of Single-Trial EEG Dynamics Including Independent Component Analysis.” *Journal of Neuroscience Methods* 134 (1): 9–21.
- Di Lazzaro, Giulia, Mariachiara Ricci, Giovanni Saggio, Giovanni Costantini, Tommaso Schirinzi, Mohammad Alwardat, Luca Pietrosanti, et al. 2021. “Technology-Based Therapy-Response and Prognostic Biomarkers in a Prospective Study of a de Novo Parkinson’s Disease Cohort.” *NPJ Parkinson’s Disease* 7 (1): 82.
- Ferrucci, Roberta, Francesca Cortese, Marta Bianchi, Dario Pittera, Rosanna Turrone, Tommaso Bocci, Barbara Borroni, et al. 2016. “Cerebellar and Motor Cortical Transcranial Stimulation Decrease Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson’s Disease.” *Cerebellum* 15 (1): 43–47.
- Flamez, Anja, Ann Cordenier, Sylvie De Raedt, Véronique Michiels, Sara Smetcoren, Annick Van Merhaegen-Wieleman, Eva Parys, Jacques De Keyser, and Chris Baeken. 2016. “Bilateral Low Frequency rTMS of the Primary Motor Cortex May Not Be a Suitable Treatment for Levodopa-Induced Dyskinesias in Late Stage Parkinson’s Disease.” *Parkinsonism & Related Disorders* 22 (January): 54–61.
- Geraedts, Victor J., Lennard I. Boon, Johan Marinus, Alida A. Gouw, Jacobus J. van Hilten, Cornelis J. Stam, Martijn R. Tannemaat, and Maria Fiorella Contarino. 2018. “Clinical Correlates of Quantitative EEG in Parkinson Disease: A Systematic Review.” *Neurology* 91 (19): 871–83.
- Gu, Youquan, Jun Chen, Yaqin Lu, and Suyue Pan. 2016. “Integrative Frequency Power of EEG Correlates with Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Parkinson’s Disease.” *Clinical EEG and Neuroscience: Official Journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society* 47 (2): 113–17.

- Hammond, Constance, Hagai Bergman, and Peter Brown. 2007. "Pathological Synchronization in Parkinson's Disease: Networks, Models and Treatments." *Trends in Neurosciences* 30 (7): 357–64.
- He, Renhong, Jianzhong Fan, Huijuan Wang, Yuhua Zhong, and Jianhua Ma. 2020. "Differentiating Responders and Non-Responders to rTMS Treatment for Disorder of Consciousness Using EEG After-Effects." *Frontiers in Neurology* 11 (November): 583268.
- He, Xuetao, Yuhu Zhang, Jieling Chen, Chungge Xie, Rong Gan, Limin Wang, and Lijuan Wang. 2017. "Changes in Theta Activities in the Left Posterior Temporal Region, Left Occipital Region and Right Frontal Region Related to Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Patients." *The International Journal of Neuroscience* 127 (1): 66–72.
- He, Xuetao, Yuhu Zhang, Jieling Chen, Chungge Xie, Rong Gan, Rong Yang, Limin Wang, Kun Nie, and Lijuan Wang. 2017. "The Patterns of EEG Changes in Early-Onset Parkinson's Disease Patients." *The International Journal of Neuroscience* 127 (11): 1028–35.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees. 1992. "Accuracy of Clinical Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease: A Clinico-Pathological Study of 100 Cases." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 55 (3): 181–84.
- Keus, Samyra, Marten Munneke, Mariella Graziano, Jaana Paltamaa, Elisa Pelosin, Josefa Domingos, Susanne Brühlmann, et al. 2014. "European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease." The Netherlands: KNGF/ParkinsonNet. [http://fizioterapeitiem.lv/attachments/article/307/4\\_eu\\_guideline\\_parkinson\\_201412-development.pdf](http://fizioterapeitiem.lv/attachments/article/307/4_eu_guideline_parkinson_201412-development.pdf).
- Khedr, Eman M., Bastawy Al-Fawal, Ahmed Abdel Wraith, Mostafa Saber, Asmaa M. Hasan, Ahmed Bassiony, Ahmed Nasr Eldein, and John C. Rothwell. 2019. "The Effect of 20 Hz versus 1 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Dysfunction in Parkinson's Disease: Which Is More Beneficial?" *Journal of Parkinson's Disease* 9 (2): 379–87.
- Khedr, Eman M., Jean-Pascal Lefaucheur, Asmaa M. Hasan, and Khaled Osama. 2021. "Are There Differences in Cortical Excitability between Akinetic-Rigid and Tremor-Dominant Subtypes of Parkinson's Disease?" *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 51 (5): 443–53.
- Khedr, Eman M., John C. Rothwell, Ola A. Shawky, Mohamed A. Ahmed, and Ahmed Hamdy. 2006. "Effect of Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Performance in Parkinson's Disease." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (12): 2201–5.
- Kimiskidis, Vasilios K., Sotirios Papayiannopoulos, Kyriaki Sotirakoglou, Haralambos Karakasis, Zoe Katsarou, Dimitrios A. Kazis, Vasileios Papaliagkas, et al. 2018. "The Cortical Excitability Profile of Patients with the G209A SNCA Mutation versus Patients with Sporadic Parkinson's Disease: A Transcranial Magnetic Stimulation Study." *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 48 (4): 203–6.
- Kim, Yong Wook, In-Soo Shin, Hyun Im Moon, Sang Chul Lee, and Seo Yeon Yoon. 2019. "Effects of Non-Invasive Brain Stimulation on Freezing of Gait in Parkinsonism: A Systematic Review with Meta-Analysis." *Parkinsonism & Related Disorders* 64 (July):

82–89.

- Klassen, B. T., J. G. Hentz, H. A. Shill, E. Driver-Dunckley, V. G. H. Evidente, M. N. Sabbagh, C. H. Adler, and J. N. Caviness. 2011. "Quantitative EEG as a Predictive Biomarker for Parkinson Disease Dementia." *Neurology* 77 (2): 118–24.
- KLEM, and G. H. 1999. "The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. the Internanional Federation of Clinical Nenrophysiology." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Supplement 52: 3–6.
- Klostermann, Fabian, Vadim V. Nikulin, Andrea Annette Kühn, Frank Marzinzik, Michael Wahl, Alek Pogosyan, Andreas Kupsch, Gerd-Helge Schneider, Peter Brown, and Gabriel Curio. 2007. "Task-Related Differential Dynamics of EEG Alpha- and Beta-Band Synchronization in Cortico-Basal Motor Structures." *The European Journal of Neuroscience* 25 (5): 1604–15.
- Kühn, Andrea A., Thomas Trottenberg, Anatol Kivi, Andreas Kupsch, Gerd-Helge Schneider, and Peter Brown. 2005. "The Relationship between Local Field Potential and Neuronal Discharge in the Subthalamic Nucleus of Patients with Parkinson's Disease." *Experimental Neurology* 194 (1): 212–20.
- Kühn, Andrea A., David Williams, Andreas Kupsch, Patricia Limousin, Marwan Hariz, Gerd-helge Schneider, Kielan Yarrow, and Peter Brown. 2004. "Event-related Beta Desynchronization in Human Subthalamic Nucleus Correlates with Motor Performance." *Brain: A Journal of Neurology* 127 (4): 735–46.
- Lefaucheur, Jean-Pascal, André Aleman, Chris Baeken, David H. Benninger, Jérôme Brunelin, Vincenzo Di Lazzaro, Saša R. Filipović, et al. 2020. "Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): An Update (2014-2018)." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 131 (2): 474–528.
- Lefaucheur, Jean-Pascal, Nathalie André-Obadia, Andrea Antal, Samar S. Ayache, Chris Baeken, David H. Benninger, Roberto M. Cantello, et al. 2014. "Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 125 (11): 2150–2206.
- Li, Shuqian, Rui Jiao, Xiaomei Zhou, and Shangjie Chen. 2020. "Motor Recovery and Antidepressant Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Parkinson Disease: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis." *Medicine* 99 (18): e19642.
- Madrid, Julian, and David H. Benninger. 2021. "Non-Invasive Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Clinical Evidence, Latest Concepts and Future Goals: A Systematic Review." *Journal of Neuroscience Methods*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108957>.
- Mateos-Toset, Sara, Irene Cabrera-Martos, Irene Torres-Sánchez, Araceli Ortiz-Rubio, Emilio González-Jiménez, and Marie Carmen Valenza. 2016. "Effects of a Single Hand-Exercise Session on Manual Dexterity and Strength in Persons with Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial." *PM&R* 8 (2): 115–22.
- Melgari, Jean-Marc, Giuseppe Curcio, Francesca Mastrolilli, Gaetano Salomone, Laura Trotta, Mario Tombini, Lazzaro di Biase, et al. 2014. "Alpha and Beta EEG Power Reflects L-Dopa Acute Administration in Parkinsonian Patients." *Frontiers in Aging*

Neuroscience 6 (November): 302.

- Narushima, Kenji, Laurie M. McCormick, Thoru Yamada, Robert W. Thatcher, and Robert G. Robinson. 2010. "Subgenual Cingulate Theta Activity Predicts Treatment Response of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Participants with Vascular Depression." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 22 (1): 75–84.
- Niedermeyer, Ernst, and F. H. Lopes da Silva. 2005. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Pang, Huize, Ziyang Yu, Hongmei Yu, Jibin Cao, Yingmei Li, Miaoran Guo, Chenghao Cao, and Guoguang Fan. 2021. "Use of Machine Learning Method on Automatic Classification of Motor Subtype of Parkinson's Disease Based on Multilevel Indices of Rs-fMRI." *Parkinsonism & Related Disorders* 90 (September): 65–72.
- Prentice, Amourie, Hannah Meijs, Nikita van der Vinne, Guido van Wingen, Daniel Blumberger, Zafiris Daskalakis, Linda Carpenter, Hanneke van Dijk, and Martijn Arns. 2021. "Investigating EEG Biomarker Specificity to Combined rTMS with Psychotherapy: Psychotherapy, rTMS or Sham? A Blinded Prediction Study." *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 14 (6): 1601.
- Rossi, Simone, Andrea Antal, Sven Bestmann, Marom Bikson, Carmen Brewer, Jürgen Brockmüller, Linda L. Carpenter, et al. 2021. "Safety and Recommendations for TMS Use in Healthy Subjects and Patient Populations, with Updates on Training, Ethical and Regulatory Issues: Expert Guidelines." *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 132 (1): 269–306.
- Saleh, Christian, Antonia Meyer, Menorca Chaturvedi, Selina Beltrani, Ute Gschwandtner, and Peter Fuhr. 2021. "Does Quantitative Electroencephalography Refine Preoperative Cognitive Assessment in Parkinson's Disease Patients Treated with Deep Brain Stimulation? A Follow-Up Study." *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 50 (4): 349–56.
- Sayın, Sevgi, Raif Cakmur, Görsev G. Yener, Erdem Yaka, Burcu Uğurel, and Fatma Uzunel. 2014. "Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Dyskinesia and Motor Performance in Parkinson's Disease." *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 21 (8): 1373–76.
- Shirahige, Lívia, Marina Berenguer-Rocha, Sarah Mendonça, Sérgio Rocha, Marcelo Cairrão Rodrigues, and Kátia Monte-Silva. 2020. "Quantitative Electroencephalography Characteristics for Parkinson's Disease: A Systematic Review." *Journal of Parkinson's Disease* 10 (2): 455–70.
- Shi, Xue, Yi Guo, Lin Zhu, Wei Wu, Brenton Hordacre, Xiaolin Su, Qian Wang, Xiaoxia Chen, Xiaoyong Lan, and Ge Dang. 2021. "Electroencephalographic Connectivity Predicts Clinical Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Insomnia Disorder." *Sleep Medicine* 88 (October): 171–79.
- Shulman, Lisa M., Ann L. Gruber-Baldini, Karen E. Anderson, Paul S. Fishman, Stephen G. Reich, and William J. Weiner. 2010. "The Clinically Important Difference on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale." *Archives of Neurology* 67 (1): 64–70.
- Singh, Arun, Annika Plate, Stefan Kammermeier, Jan H. Mehrkens, Josef Ilmberger, and Kai Bötzel. 2013. "Freezing of Gait-Related Oscillatory Activity in the Human Subthalamic

- Nucleus." *Basal Ganglia* 3 (1): 25–32.
- Stebbins, Glenn T., Christopher G. Goetz, David J. Burn, Joseph Jankovic, Tien K. Khoo, and Barbara C. Tilley. 2013. "How to Identify Tremor Dominant and Postural Instability/gait Difficulty Groups with the Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Comparison with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (5): 668–70.
- Tadel, François, Sylvain Baillet, John C. Mosher, Dimitrios Pantazis, and Richard M. Leahy. 2011. "Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis." *Computational Intelligence and Neuroscience* 2011 (April): 879716.
- Underwood, Conor F., and Louise C. Parr-Brownlie. 2021. "Primary Motor Cortex in Parkinson's Disease: Functional Changes and Opportunities for Neurostimulation." *Neurobiology of Disease* 147 (January): 105159.
- Voetterl, Helena, Jean-Philippe Miron, Farrokh Mansouri, Lindsay Fox, Molly Hyde, Daniel M. Blumberger, Zafiris J. Daskalakis, Fidel Vila-Rodriguez, Alexander T. Sack, and Jonathan Downar. 2021. "Investigating EEG Biomarkers of Clinical Response to Low Frequency rTMS in Depression." *Journal of Affective Disorders Reports* 6 (December): 100250.
- Vonloh, Matthew, Robert Chen, and Benzi Kluger. 2013. "Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease: A Review of the Literature." *Parkinsonism & Related Disorders* 19 (6): 573–85.
- Wei, Wei, Xingyang Yi, Jianghai Ruan, Xiaodong Duan, and Hua Luo. 2021. "The Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Emotional Processing in Apathetic Patients with Parkinson's Disease: A Placebo-Controlled ERP Study." *Journal of Affective Disorders* 282 (March): 776–85.
- Winkler, Irene, Stefan Haufe, and Michael Tangermann. 2011. "Automatic Classification of Artifactual ICA-Components for Artifact Removal in EEG Signals." *Behavioral and Brain Functions: BBF* 7 (August): 30.
- Wong-Yu, Irene S. K., and Margaret K. Y. Mak. 2015. "Multi-Dimensional Balance Training Programme Improves Balance and Gait Performance in People with Parkinson's Disease: A Pragmatic Randomized Controlled Trial with 12-Month Follow-Up." *Parkinsonism & Related Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.03.022>.
- Yokoe, Masaru, Tomoo Mano, Tomoyuki Maruo, Koichi Hosomi, Toshio Shimokawa, Haruhiko Kishima, Satoru Oshino, et al. 2018. "The Optimal Stimulation Site for High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease: A Double-Blind Crossover Pilot Study." *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 47 (January): 72–78.
- Zarkowski, P., C. J. Shin, T. Dang, J. Russo, and D. Avery. 2006. "EEG and the Variance of Motor Evoked Potential Amplitude." *Clinical EEG and Neuroscience: Official Journal of the EEG and Clinical Neuroscience Society* 37 (3): 247–51.

## Supplementary Material 1

**FEDERAL UNIVERSITY OF PERNAMBUCO**  
**HEALTH SCIENCES CENTER**  
**APPLIED NEUROSCIENCE LABORATORY**

### PROTOCOL OF KINESIOTHERAPY

**GENERAL ORIENTATION:** Prioritize silence during the sessions; do not forget to provide positive feedback to the patient; try to work at maximum level of functionality.

#### SITTING POSITIONING (FOR ALL PATIENTS):

##### 1. Using the wedge to keep the trunk extended in a seated position

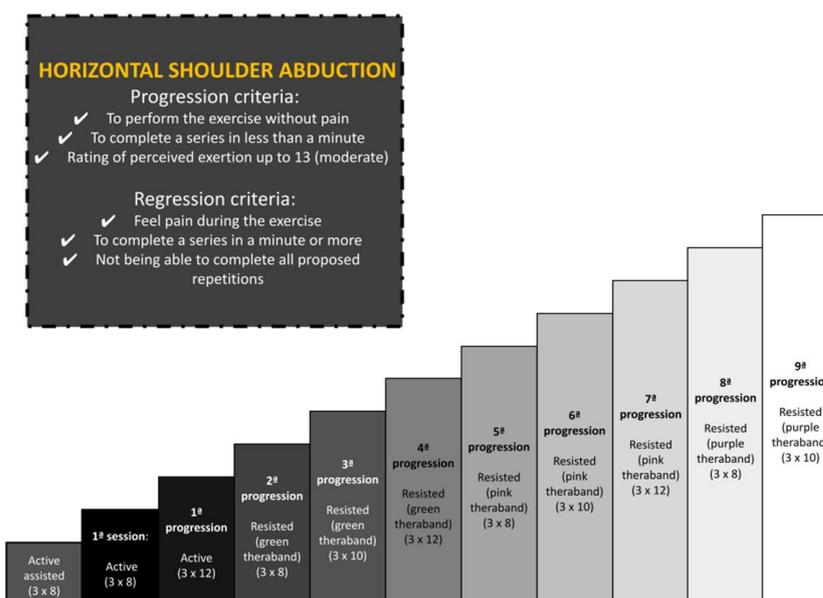
- The feet must be well aligned

#### SUGGESTED EXERCISES:

##### 1. Muscle strengthening:

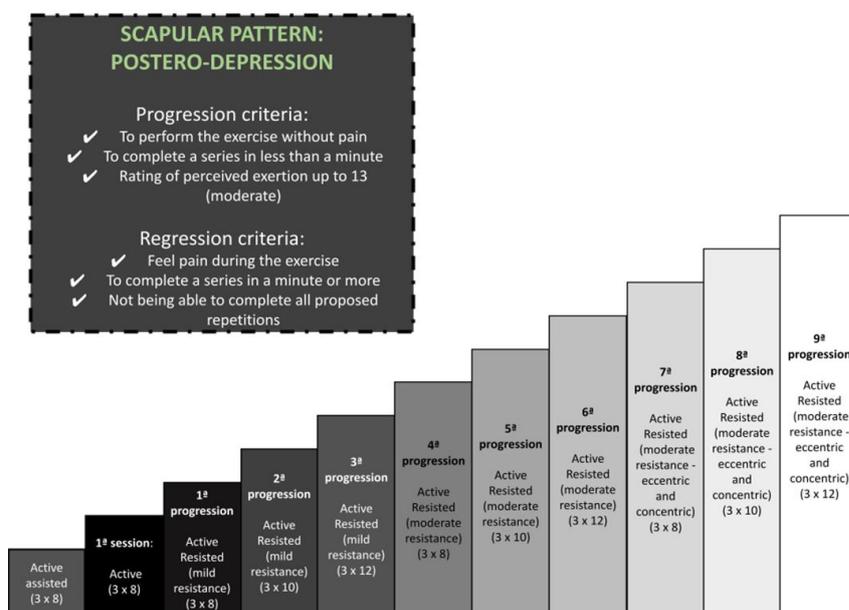
- *Horizontal shoulder abduction (bilateral)*

Patient sitting without support performs the proposed movement, according to the physiotherapist's commands. (resting time ☐ 30 seconds to 1 minute)



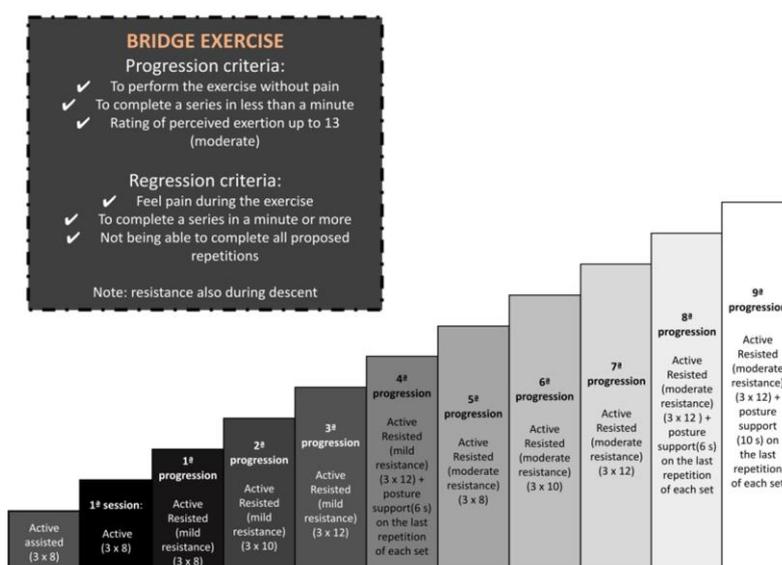
### - Scapular pattern: postero-depression (bilateral)

Patient in lateral decubitus performs the proposed movement, according to the physiotherapist's commands. (resting time  $\approx$  30 seconds to 1 minute)



### - Bridge Exercise

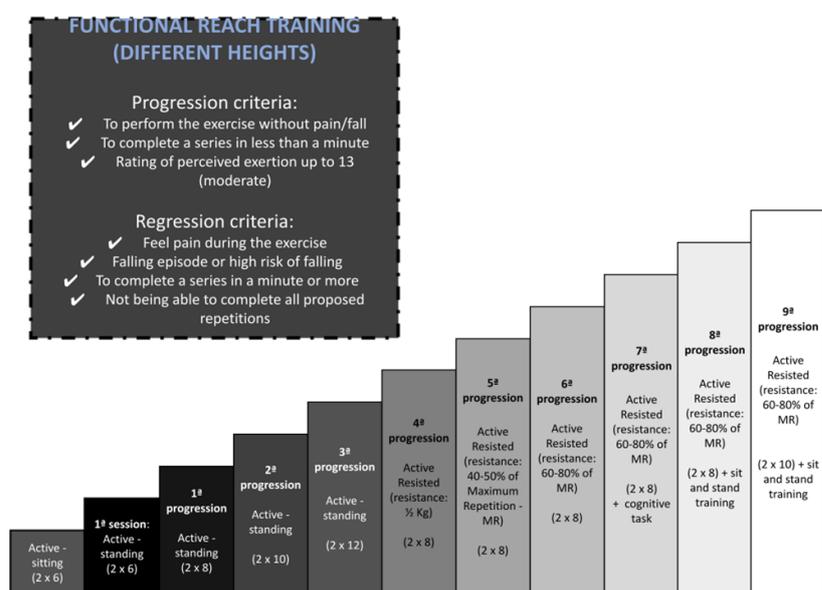
Patient in supine with your feet supported in the platform performs the hip extension, according to the physiotherapist's commands. Return to the starting position “braking” the movement. (resting time  $\approx$  30 seconds to 1 minute)



## 2. Balance training/ dual task exercises

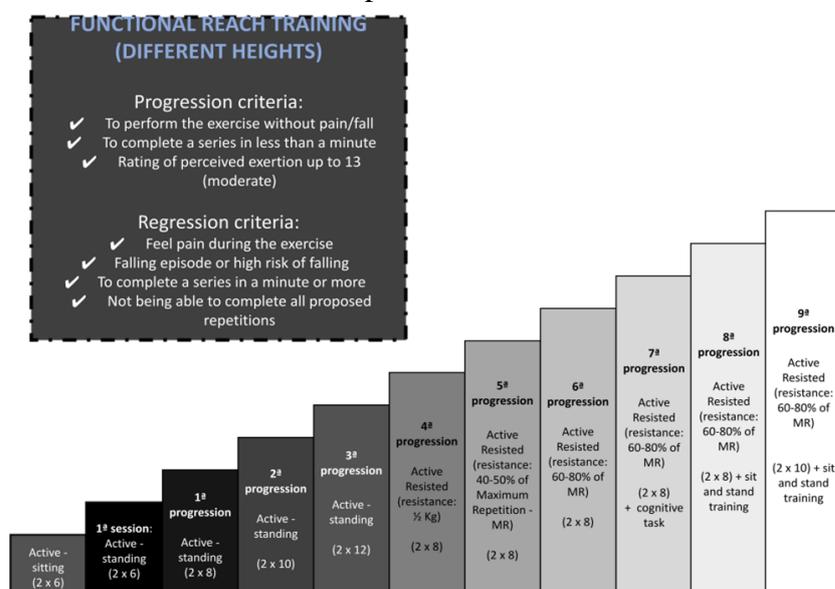
### - Functional reach training (platform)

Standing patient, try to reach the targets in different directions indicated by physiotherapist. OBS.: Encourage flexion, extension and trunk rotation during exercise. (resting time  $\approx$  30 seconds to 1 minute)



### - Go up and down: step training (parallel bar)

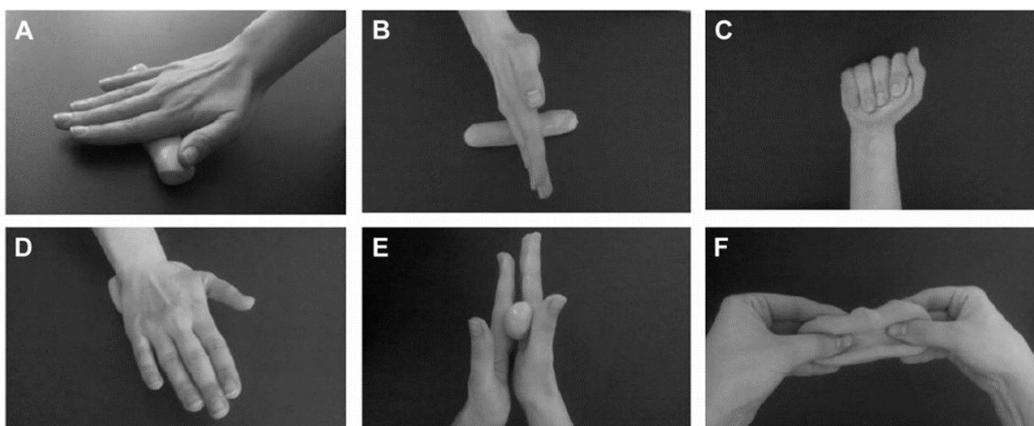
Patient performs the task, without hand's support, in response to the physiotherapist's commands. Obs.: Note the patient in all time tasks, in order to avoid risky and fall situations.



## 3. Strengthening exercise with therapeutic putty (on the table)

- Use a variety of strengthening manual movements to improve a hand's function, including

active exercises of hand and fingers. Time: 15 minutes, approximately.

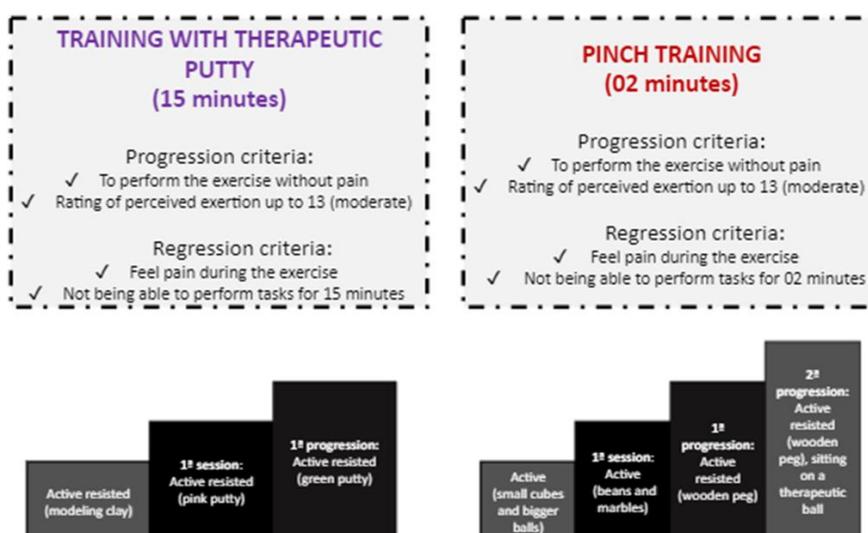


(A) The putty is moved between the wrist and fingertips. (B) The putty is moved with the hand hypothenar region, between the wrist and fingertips; (C) the putty is squeezed in one hand; (D) The putty is flattened with the carpal region; (E) The putty is rolled between the hands; (F) After rolling the putty in a ball, pinch among the thumbs and the all fingers with the two hands at the same time.

### 3. Fine motor coordination training (on the table)

#### - *Pinch training*

Use the pinch movement with the fingers to grasp beans, corn and wooden peg. Approximate time: two minutes



### BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

KEUS, Samyra et al. European physiotherapy guideline for Parkinson's disease. KNGF/ParkinsonNet, 2014.

MATEOS-TOSET, Sara et al. Effects of a single hand–exercise session on manual dexterity and strength in persons with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *PM&R*, v. 8, n. 2, p. 115-122, 2016.

WONG-YU, Irene SK; MAK, Margaret KY. Multi-dimensional balance training programme improves balance and gait performance in people with Parkinson's disease: a pragmatic randomized controlled trial with 12-month follow-up. *Parkinsonism & related disorders*, v. 21, n. 6, p. 615-621, 2015.

[https://www.parkinson.org/sites/default/files/Fitness\\_Counts.pdf](https://www.parkinson.org/sites/default/files/Fitness_Counts.pdf)

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002815.pub2/epdf/full>

[https://pdfs.semanticscholar.org/2580/c8bbcce630bb6fbd7fdc772c1cb592ea3363.pdf?\\_ga=2.260797005.1913991328.1562353890-321089932.1523878245](https://pdfs.semanticscholar.org/2580/c8bbcce630bb6fbd7fdc772c1cb592ea3363.pdf?_ga=2.260797005.1913991328.1562353890-321089932.1523878245)

## APÊNDICE C – FICHA DE TRIAGEM CLÍNICA

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_    [ ] INCLUÍDO    [ ] EXCLUÍDO    IDENTIFICAÇÃO Nº: \_\_\_\_\_

### FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

#### 1. DADOS PESSOAIS

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data de Nasc.: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_    Idade: \_\_\_\_\_    Sexo: [ ] M [ ] F    Peso: \_\_\_\_\_    Altura: \_\_\_\_\_  
 Est. Civil: \_\_\_\_\_    Bairro/Cidade: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_    Nacionalidade: \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: \_\_\_\_\_    Profissão: \_\_\_\_\_  
 Responsáveis/Contatos para emergência: \_\_\_\_\_

#### 2. DADOS TERAPÊUTICOS

Acompanhamento médico: \_\_\_\_\_  
 Encaminhamento: [ ] NÃO; [ ] SIM, quem? \_\_\_\_\_  
 Tempo de diagnóstico clínico (meses): \_\_\_\_\_    Lado mais acometido: E ( ) D ( )  
 Histórico familiar: \_\_\_\_\_  
 Uso de medicação (horário da medicação): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Exame de imagem/achados relevantes: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Realiza fisioterapia: SIM, quantas vezes: \_\_\_\_\_ há quanto tempo: \_\_\_\_\_  
 [ ] NÃO; [ ] JÁ FEZ, há quanto tempo: \_\_\_\_\_;  
 Comorbidades: [ ] HAS; [ ] DIABETES; [ ] LABIRINTITE; [ ] ; [ ] OUTRA (S): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Já foi submetido a alguma técnica de estimulação cerebral não invasiva? [ ] NÃO; [ ] SIM, qual e há quanto tempo:  
 \_\_\_\_\_

#### PROFISSIONAL RESPONSÁVEL

(Assinatura e carimbo)

Observações: \_\_\_\_\_

#### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

( ) Gestação ( ) Implantes metálicos na cabeça ( ) Marcapasso cardíaco/cerebral ( ) Outros distúrbios neurológicos ( ) Epilepsia/crise convulsiva ( ) Cirurgia p/ DP ( ) Alteração recente da medicação ( ) Dor de cabeça frequente/severa ( ) Doenças osteomioarticulares em MMII ( ) AVE/TCE grave ( ) Discinesia induzida por levodopa/freezing ( ) Hipotensão postural, labirintite, visuais, cardiovasculares ou musculoesqueléticos ( ) Nega todos

#### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

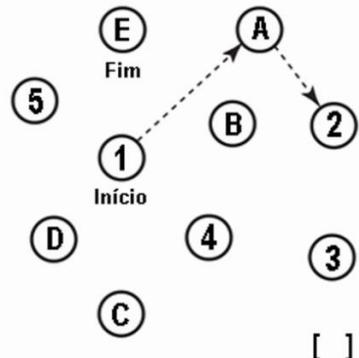
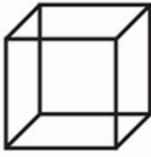
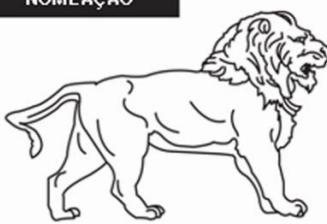
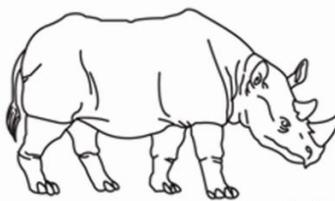
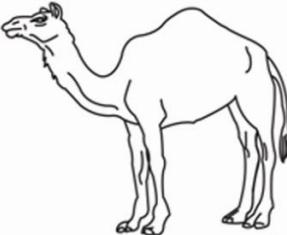
( ) Diagnóstico clínico de DP idiopático pelo neurologista ( ) Faixa etária >40 anos ( ) Tratamento farmacológico regular com levodopa e ou medicações antiparkinsonianas

ESTADIAMENTO DE HOEHN & YAHR MODIFICADA – OFF

ESTADIAMENTO DE HOEHN & YAHR MODIFICADA - ON

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

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT – MoCA = \_\_\_\_\_ pontos

<b>VISUOESPACIAL / EXECUTIVA</b>						<b>Copiar o cubo</b>		<b>Desenhar um RELÓGIO</b> (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		<b>Pontos</b>	
		[ ]		[ ]		[ ] Contorno [ ] Números [ ] Ponteiros		_____/5			
<b>NOMEAÇÃO</b>											
										_____/3	
<b>MEMÓRIA</b>		Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos		Rosto Veludo Igreja Margarida Vermelho		1ª tentativa 2ª tentativa		Sem Pontuação			
<b>ATENÇÃO</b>		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	
<b>LINGUAGEM</b>		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	
<b>ABSTRAÇÃO</b>		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [ ] trem - bicicleta [ ] relógio - régua								_____/2	
<b>EVOCAÇÃO TARDIA</b>		Deve recordar as palavras SEM PISTAS [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]		Rosto Veludo Igreja Margarida Vermelho				Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS		_____/5	
<b>OPCIONAL</b>		Pista de categoria [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Pista de múltipla escolha [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]									
<b>ORIENTAÇÃO</b>		[ ] Dia do mês [ ] Mês [ ] Ano [ ] Dia da semana [ ] Lugar [ ] Cidade								_____/6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Waiman								<b>TOTAL</b> Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade _____/30			

## APÊNDICE D – 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 Livia 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 sintá-se lesado(a), e mediante comprovação de nexa 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 às 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 Livia 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](mailto: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: \_\_\_\_\_



**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 E – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 1 (QUESTIONÁRIOS)

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ AVALIADOR: \_\_\_\_\_ GRUPO: PARKINSON PAC. Nº: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

PA: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

Uso de medicação coadjuvante: (horário da medicação)

\_\_\_\_\_

### ALIMENTAÇÃO (24 horas):

( ) Chocolate ( ) Café ( ) Chá ( ) Refrigerante ( ) Energéticos ( ) Açai ( ) Guaraná do Amazonas ( ) Bebidas alcoólicas ( ) Outros ( ) Quantidade: \_\_\_\_\_

### ALIMENTAÇÃO (1 mês):

( ) Chocolate ( ) Café ( ) Chá ( ) Refrigerante ( ) Energéticos ( ) Açai ( ) Guaraná do Amazonas ( ) Bebidas alcoólicas ( ) Outros ( ) Quantidade: \_\_\_\_\_

Frequência: \_\_\_x/semana (\_\_\_\_) \_\_\_x/semana (\_\_\_\_) \_\_\_x/semana (\_\_\_\_)

## EXAME FÍSICO / AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA

PREFERÊNCIA MANUAL: ( ) D >70 ( ) E ≤-70

QUEIXA DE LADO MAIS ACOMETIDO: ( ) 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.

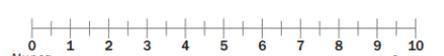
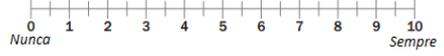
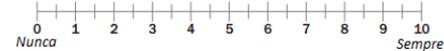
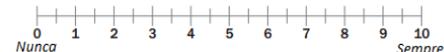
TAREFA	ESQUERDA	DIREITA
Escrever		
Desenhar		
Arremessar		
Uso de tesouras		
Escovar os dentes		
Uso de faca (sem garfo)		
Uso de colher		
Uso de vassoura (mão superior)		
Ascender um fósforo (mão do fósforo)		
Abriu uma caixa (mão da tampa)		

SONO (24 horas): \_\_\_ horas / Qualidade (0 a 10): \_\_\_\_\_ SONO (último mês): \_\_\_ horas / Qualidade (0 a 10): \_\_\_\_\_

### ESCALA DE SONO DA DOENÇA DE PARKINSON

Como você classificaria o que segue baseado na sua experiência na última semana (coloque um X no local apropriado da linha)

1. A QUALIDADE TOTAL DO SEU SONO É:
2. VOCÊ TEM DIFICULDADE DE PEGAR NO SONO A CADA NOITE?
3. VOCÊ TEM DIFICULDADE EM PERMANECER DORMINDO?
4. VOCÊ TEM INQUIETUDE DAS PERNAS OU DOS BRAÇOS À TARDINHA OU À NOITE CAUSANDO INTERRUPTÃO DO SONO?
5. VOCÊ SE MEXE NA CAMA?
6. VOCÊ SOFRE DE SONHOS PERTURBADORES À NOITE?
7. VOCÊ SOFRE DE ALUCINAÇÃO PERTURBADORA À NOITE (VENDO OU OUVINDO COISAS QUE LHE DIZEM NÃO EXISTIREM)?
8. VOCÊ LEVANTA À NOITE PARA URINAR?
9. VOCÊ TEM INCONTINÊNCIA URINÁRIA PORQUE FICA INCAPAZ DE SE MOVER DEVIDO AOS SINTOMAS "OFF" (PERDA DA AÇÃO DOS REMÉDIOS)?
10. VOCÊ SENTE DORMÊNCIA OU FORMIGAMENTO NOS BRAÇOS OU PERNAS QUE LHE ACORDAM À NOITE?
11. VOCÊ TEM CÂIMBRAS MUSCULARES DOLOROSAS EM SEUS BRAÇOS OU PERNAS QUE LHE ACORDAM À NOITE?
12. VOCÊ ACORDA CEDO PELA MANHÃ NUMA POSIÇÃO DOLORIDA DE PERNAS E BRAÇOS?
13. VOCÊ TEM TREMOR QUANDO ACORDA?
14. VOCÊ SE SENTE CANSADO E SONOLENTO APÓS ACORDAR DE MANHÃ?



VOCÊ ADORMECEU INESPERADAMENTE DURANTE O DIA?



**NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA:** ( ) Ativo ( ) Insuficientemente ativo

**Ativo:** pelo menos 30 minutos por dia, na maior parte dos dias da semana, com a somatória de pelo menos 150 minutos por semana de atividade física de intensidade pelo menos moderada.

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana normal/habitual. Para responder às questões lembre que:

- Atividades físicas vigorosas são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar muito mais forte que o normal.
- Atividades físicas moderadas são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar um pouco mais forte que o normal.
- Atividades físicas leves são aquelas em que o esforço físico é normal, fazendo com que a respiração seja normal.

**DAS QUESTÕES 1B a 4C O QUADRO ABAIXO DEVERÁ ESTAR DISPONÍVEL PARA PREENCHIMENTO**

Dia da semana	Tempo horas/Min.			Dia da semana	Tempo horas/Min.		
	manhã	tarde	noite		manhã	tarde	noite
2ª-feira				6ª-feira			
3ª-feira				Sábado			
4ª-feira				Domingo			
5ª-feira				XXXXXX			

**DOMÍNIO 1 – ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO:** Este domínio inclui as atividades que você faz no seu trabalho remunerado ou voluntário, e as atividades na universidade, faculdade ou escola (trabalho intelectual). Não incluir as tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas no Domínio 3.

**1a. Atualmente você tem ocupação remunerada ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?**

( ) Sim ( ) Não – Caso você responda não, **Vá para o Domínio 2: Transporte**

As próximas questões relacionam-se com toda a atividade física que você faz em uma semana **normal/habitual**, como parte do seu trabalho remunerado ou voluntário. **Não inclua** o transporte para o trabalho. Pense apenas naquelas atividades que durem **pelo menos 10 minutos contínuos** dentro de seu trabalho.

**1b. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você realiza atividades VIGOROSAS como: trabalho de construção pesada, levantar e transportar objetos pesados, cortar lenha, serrar madeira, cortar grama, pintar casa, cavar valas ou buracos, subir escadas como parte do seu trabalho remunerado ou voluntário, por pelo menos 10 MINUTOS CONTÍNUOS?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para a questão 1c.**

**1c. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você realiza atividades MODERADAS, como: levantar e transportar pequenos objetos, lavar roupas com as mãos, limpar vidros, varrer ou limpar o chão, carregar crianças no colo, como parte do seu trabalho remunerado ou voluntário, por pelo menos 10 MINUTOS CONTÍNUOS?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para a questão 1d.**

**1d. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você CAMINHA, NO SEU TRABALHO remunerado ou voluntário por pelo menos 10 MINUTOS CONTÍNUOS?** Por favor, não inclua o caminhar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho ou do local que você é voluntário.

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para a Domínio 2 -Transporte.**

**DOMÍNIO 2 – ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE:** Estas questões se referem à forma normal como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu grupo de convivência para idosos, igreja, supermercado, trabalho, cinema, lojas e outros.

**2a. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você ANDA DE ÔNIBUS E CARRO/MOTO?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para questão 2b.**

Agora pense somente em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

**2b. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você ANDA DE BICICLETA para ir de um lugar para outro por pelo menos 10 minutos contínuos?** (Não inclua o pedalar por lazer ou exercício)

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para a questão 2c.**

**2c. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você CAMINHA para ir de um lugar para outro, como: ir ao grupo de convivência para idosos, igreja, supermercado, médico, banco, visita a amigo, vizinho e parentes por pelo menos 10 minutos contínuos?** (NÃO INCLUA as Caminhadas por Lazer ou Exercício Físico)

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para o Domínio 3.**

**DOMÍNIO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA OU APARTAMENTO: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA:** Esta parte inclui as atividades físicas que você faz em uma semana normal/habitual dentro e ao redor da sua casa ou apartamento. Por exemplo: trabalho doméstico, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa e para cuidar da sua família. Novamente pense somente naquelas atividades físicas com duração por pelo menos 10 minutos contínuos.

**3a. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você faz Atividades Físicas VIGOROSAS AO REDOR DE SUA CASA OU APARTAMENTO (QUINTAL OU JARDIM) como: carpir, cortar lenha, serrar madeira, pintar casa, levantar e transportar objetos pesados, cortar grama, por pelo menos 10 MINUTOS CONTÍNUOS?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ min. \_\_\_\_\_ dias por semana ( ) Nenhum. **Vá para a questão 3b.**

**3b. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você faz atividades MODERADAS AO REDOR de sua casa ou apartamento (jardim ou quintal) como: levantar e carregar pequenos objetos, limpar a garagem, serviço de jardinagem em geral, por pelo menos 10 minutos contínuos?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_min. \_\_\_\_\_dias por semana ( ) Nenhum. Vá para questão 3c.

**3c. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal você faz atividades MODERADAS DENTRO da sua casa ou apartamento como: carregar pesos leves, limpar vidros e/ou janelas, lavar roupas a mão, limpar banheiro e o chão, por pelo menos 10 minutos contínuos?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_min. \_\_\_\_\_dias por semana ( ) Nenhum. Vá para o Domínio 4.

**DOMÍNIO 4 – ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER:** Este domínio se refere às atividades físicas que você faz em uma semana normal/habitual unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que você faz por pelo menos 10 minutos contínuos. Por favor, não inclua atividades que você já tenha citado.

**4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal, você CAMINHA (exercício físico) no seu tempo livre por PELO MENOS 10 MINUTOS CONTÍNUOS?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_min. \_\_\_\_\_dias por semana ( ) Nenhum. Vá para questão 4c.

**4b. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal, você faz atividades VIGOROSAS no seu tempo livre como: correr, nadar rápido, musculação, canoagem, remo, enfim, esportes em geral por pelo menos 10 minutos contínuos?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_min. \_\_\_\_\_dias por semana ( ) Nenhum. Vá para questão 4c.

**4c. Quantos dias e qual o tempo (horas e minutos) durante uma semana normal, você faz atividades MODERADAS no seu tempo livre como: pedalar em ritmo moderado, jogar voleibol recreativo, fazer hidroginástica, ginástica para a terceira idade, dançar... Pelo menos 10 minutos contínuos?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_min. \_\_\_\_\_dias por semana ( ) Nenhum. Vá para o Domínio 5.

**DOMÍNIO 5 – TEMPO GASTO SENTADO:** Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado em diferentes locais como exemplo: em casa, no grupo de convivência para idosos, no consultório médico e outros. Isso inclui o tempo sentado, enquanto descansa, assiste a televisão, faz trabalhos manuais, visita amigos e parentes, faz leituras, telefonemas e realiza as refeições. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, carro, trem e metrô.

**5a. Quanto tempo, no total, você gasta sentado durante UM DIA de semana normal?**

UM DIA: \_\_\_\_\_horas \_\_\_\_minutos

Dia da semana Um dia	Tempo horas/Min.		
	manhã	tarde	noite

**5b. Quanto tempo, no total, você gasta sentado durante UM DIA de final de semana normal?**

UM DIA: \_\_\_\_\_horas \_\_\_\_minutos

Final da semana Um dia	Tempo horas/Min.		
	manhã	tarde	noite

#### NÍVEL DE DEPRESSÃO:

Responda **Sim** ou **Não** de acordo com a maneira que você tem se sentido de uma semana para cá:

- |  |   |   |
|--|---|---|
| 1. Você está satisfeito(a) com sua vida?                   | S | N |
| 2. Abandonou muitos dos seus interesses e atividades?      | S | N |
| 3. Sente que a sua vida está vazia?                        | S | N |
| 4. Sente-se frequentemente aborrecido(a)?                  | S | N |
| 5. Você tem muita fé no futuro?                            | S | N |
| 6. Tem pensamentos negativos?                              | S | N |
| 7. Na maioria do tempo está de bom humor?                  | S | N |
| 8. Tem medo de que algo de mal vá lhe acontecer?           | S | N |
| 9. Sente-se feliz na maioria do tempo?                     | S | N |
| 10. Sente-se frequentemente desamparado(a), adoentado (a)? | S | N |
| 11. Sente-se frequentemente intranquilo(a)?                | S | N |

12. Prefere ficar em casa em vez de sair?	<b>S</b>	<b>N</b>
13. Preocupa-se muito com o futuro?	<b>S</b>	<b>N</b>
14. Acha que tem mais problemas de memória do que os outros?	<b>S</b>	<b>N</b>
15. Acha bom estar vivo(a)?	<b>S</b>	<b>N</b>
16. Fica frequentemente triste?	<b>S</b>	<b>N</b>
17. Sente-se inútil?	<b>S</b>	<b>N</b>
18. Preocupa-se muito com o passado?	<b>S</b>	<b>N</b>
19. Acha a vida interessante?	<b>S</b>	<b>N</b>
20. Para você é difícil começar novos projetos?	<b>S</b>	<b>N</b>
21. Sente-se cheio de energia?	<b>S</b>	<b>N</b>
22. Sente-se sem esperança?	<b>S</b>	<b>N</b>
23. Acha que os outros têm mais sorte que você?	<b>S</b>	<b>N</b>
24. Preocupa-se com coisas sem importância?	<b>S</b>	<b>N</b>
25. Sente frequentemente vontade de chorar?	<b>S</b>	<b>N</b>
26. É difícil para você concentrar-se?	<b>S</b>	<b>N</b>
27. Sente-se bem ao despertar?	<b>S</b>	<b>N</b>
28. Prefere evitar as reuniões sociais?	<b>S</b>	<b>N</b>
29. É fácil para você tomar decisões?	<b>S</b>	<b>N</b>
30. O seu raciocínio está tão claro como antigamente?	<b>S</b>	<b>N</b>

**Pontuação da GDS de 30 itens:**

1 ponto para as respostas **Sim** nas questões: 2-4, 6, 8, 10-14, 16-18, 20, 22-26, 28

1 ponto para as respostas **Não** nas questões: 1, 5, 7, 9, 15, 19, 21, 27, 29, 30

0-10 = ausência de depressão 11-20 = depressão ligeira 21-30 = depressão grave

**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:** (    )

**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 advinha de informações inexatas.

Recife, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Voluntário(a)

\_\_\_\_\_  
Testemunha 1

## APÊNDICE F – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 1 (ELETROFISIOLÓGICA)

PACIENTE: \_\_\_\_\_ GRUPO: \_\_\_ DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

AVALIADOR: \_\_\_\_\_ HORÁRIO DA ÚLTIMA MEDICAÇÃO: \_\_\_\_\_

### MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS:

Distância nasion-ínion: \_\_\_\_\_ Distância intertragos: \_\_\_\_\_ Perímetro cefálico total: \_\_\_\_\_

HEMISFÉRIO MAIS ACOMETIDO: ( ) D ( ) E

### AVALIAÇÃO OFF:

HORA DA AVALIAÇÃO: \_\_\_\_\_

	PRIMEIRO INTERÓSSEO DORSAL	
	HEMISFÉRIO MAIS ACOMETIDO	HEMISFÉRIO MENOS ACOMETIDO
LMR (INTENSIDADE)		
PEM (INTENSIDADE)		

OBS.:

MÉDIA DA AMP. DE PEM: \_\_\_\_\_ mV

### AVALIAÇÃO ON:

HORÁRIO DA INGESTA DE LEVODOPA: \_\_\_\_\_

HORA DA AVALIAÇÃO: \_\_\_\_\_

	PRIMEIRO INTERÓSSEO DORSAL	
	HEMISFÉRIO MAIS ACOMETIDO	HEMISFÉRIO MENOS ACOMETIDO
LMR (INTENSIDADE)		
PEM (INTENSIDADE)		

MÉDIA DA AMP. DE PEM: \_\_\_\_\_ mV

### ANÁLISE DO EEG:

	ON	OFF
REPOUSO		
MOVIMENTAR MÃO ESQUERDA		
MOVIMENTAR MÃO DIREITA		

## APÊNDICE G – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 1 (EXAME FÍSICO)

PACIENTE: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 AVALIADOR: \_\_\_\_\_ HORÁRIO DA AVALIAÇÃO: \_\_\_\_\_

HORÁRIO DA INGESTA DO LEVODOPA: \_\_\_\_\_

MOBILIDADE FUNCIONAL: ( ) ON ( ) OFF      DESEMPENHO MOTOR: ( ) ON ( ) OFF  
 EQUILÍBRIO: ( ) ON ( ) OFF

### MOBILIDADE FUNCIONAL:

	1ª TENTATIVA	2ª TENTATIVA	3ª TENTATIVA	MÉDIA
TUG OFF				
TUG ON				

### DESEMPENHO MOTOR (OFF):

#### III - EXAME MOTOR

##### 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) fâcies 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

- 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 denteada) ( ) 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 inicia 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 inicia o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando

**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 espalho 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.

**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) repulsão, 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

**DESEMPENHO FUNCIONAL (ON):**

**III - EXAME MOTOR**

**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

- 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).**

( ) 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 inicia 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 inicia o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando

**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 inicia 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 inicia 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 espalado 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.

**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

**EQUILÍBRIO (PACIENTE OFF):**

- |  |                           |
|--|---------------------------|
| 1 . Posição sentada para posição em pé         | _____                     |
| 2 . Permanecer em pé sem apoio                 | _____                     |
| 3 . Permanecer sentado sem apoio               | _____                     |
| 4 . Posição em pé para posição sentada         | _____                     |
| 5 . Transferências                             | _____                     |
| 6 . Permanecer em pé com os olhos fechados     | _____                     |
| 7 . Permanecer em pé com os pés juntos         | _____                     |
| 8 . Alcançar a frente com os braços estendidos | _____                     |
| 9 . Pegar um objeto do chão                    | _____                     |
| 10. Virar-se para olhar para trás              | _____                     |
| 11. Girar 360 graus                            | _____                     |
| 12. Posicionar os pés alternadamente no degrau | _____                     |
| 13. Permanecer em pé com um pé à frente        | _____                     |
| 14. Permanecer em pé sobre um pé               | _____                     |
|  | Total _____ (Máximo = 56) |

**Instruções gerais**

Por favor, demonstrar cada tarefa e/ou dar as instruções como estão descritas. Ao pontuar, registrar a categoria de resposta mais baixa, que se aplica a cada item. Na maioria dos itens, pede-se ao paciente para manter uma determinada posição durante um tempo específico. Progressivamente mais pontos são deduzidos, se o tempo ou a distância não forem atingidos, se o paciente precisar de supervisão (o examinador necessita ficar bem próximo do paciente) ou fizer uso de apoio externo ou receber ajuda do examinador. Os pacientes devem entender que eles precisam manter o equilíbrio enquanto realizam as tarefas. As escolhas sobre qual perna ficar em pé ou qual distância alcançar ficarão a critério do paciente. Um julgamento pobre irá influenciar adversamente o desempenho e o escore do paciente. Os equipamentos necessários para realizar os testes são um cronômetro ou um relógio com ponteiro de segundos e uma régua ou outro indicador de: 5; 12,5 e 25 cm. As cadeiras utilizadas para o teste devem ter uma altura adequada. Um banquinho ou uma escada (com degraus de altura padrão) podem ser usados para o item 12.

**1. Posição sentada para posição em pé**

Instruções: Por favor, levante-se. Tente não usar suas mãos para se apoiar.

- ( ) 4 capaz de levantar-se sem utilizar as mãos e estabilizar-se independentemente  
 ( ) 3 capaz de levantar-se independentemente utilizando as mãos  
 ( ) 2 capaz de levantar-se utilizando as mãos após diversas tentativas  
 ( ) 1 necessita de ajuda mínima para levantar-se ou estabilizar-se  
 ( ) 0 necessita de ajuda moderada ou máxima para levantar-se

**2. Permanecer em pé sem apoio**

Instruções: Por favor, fique em pé por 2 minutos sem se apoiar.

- ( ) 4 capaz de permanecer em pé com segurança por 2 minutos

- 3 capaz de permanecer em pé por 2 minutos com supervisão
- 2 capaz de permanecer em pé por 30 segundos sem apoio
- 1 necessita de várias tentativas para permanecer em pé por 30 segundos sem apoio
- 0 incapaz de permanecer em pé por 30 segundos sem apoio

Se o paciente for capaz de permanecer em pé por 2 minutos sem apoio, dê o número total de pontos para o item N° 3. Continue com o item N° 4.

### 3. Permanecer sentado sem apoio nas costas, mas com os pés apoiados no chão ou num banquinho

Instruções: Por favor, fique sentado sem apoiar as costas com os braços cruzados por 2 minutos.

- 4 capaz de permanecer sentado com segurança e com firmeza por 2 minutos
- 3 capaz de permanecer sentado por 2 minutos sob supervisão
- 2 capaz de permanecer sentado por 30 segundos
- 1 capaz de permanecer sentado por 10 segundos
- 0 incapaz de permanecer sentado sem apoio durante 10 segundos

### 4. Posição em pé para posição sentada

Instruções: Por favor, sente-se.

- 4 senta-se com segurança com uso mínimo das mãos
- 3 controla a descida utilizando as mãos
- 2 utiliza a parte posterior das pernas contra a cadeira para controlar a descida
- 1 senta-se independentemente, mas tem descida sem controle
- 0 necessita de ajuda para sentar-se

### 5. Transferências

Instruções: Arrume as cadeiras perpendicularmente ou uma de frente para a outra para uma transferência em pivô. Peça ao paciente para transferir-se de uma cadeira com apoio de braço para uma cadeira sem apoio de braço, e vice-versa. Você poderá utilizar duas cadeiras (uma com e outra sem apoio de braço) ou uma cama e uma cadeira.

- 4 capaz de transferir-se com segurança com uso mínimo das mãos
- 3 capaz de transferir-se com segurança com o uso das mãos
- 2 capaz de transferir-se seguindo orientações verbais e/ou supervisão
- 1 necessita de uma pessoa para ajudar
- 0 necessita de duas pessoas para ajudar ou supervisionar para realizar a tarefa com segurança

### 6. Permanecer em pé sem apoio com os olhos fechados

Instruções: Por favor, fique em pé e feche os olhos por 10 segundos.

- 4 capaz de permanecer em pé por 10 segundos com segurança
- 3 capaz de permanecer em pé por 10 segundos com supervisão
- 2 capaz de permanecer em pé por 3 segundos
- 1 incapaz de permanecer com os olhos fechados durante 3 segundos, mas mantém-se em pé
- 0 necessita de ajuda para não cair

### 7. Permanecer em pé sem apoio com os pés juntos

Instruções: Junte seus pés e fique em pé sem se apoiar.

- 4 capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 1 minuto com segurança
- 3 capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 1 minuto com supervisão
- 2 capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 30 segundos
- 1 necessita de ajuda para posicionar-se, mas é capaz de permanecer com os pés juntos durante 15 segundos
- 0 necessita de ajuda para posicionar-se e é incapaz de permanecer nessa posição por 15 segundos

### 8. Alcançar a frente com o braço estendido permanecendo em pé

Instruções: Levante o braço a 90°. Estique os dedos e tente alcançar a frente o mais longe possível. (O examinador posiciona a régua no fim da ponta dos dedos quando o braço estiver a 90°. Ao serem esticados para frente, os dedos não devem tocar a régua. A medida a ser registrada é a distância que os dedos conseguem alcançar quando o paciente se inclina para frente o máximo que ele consegue. Quando possível, peça ao paciente para usar ambos os braços para evitar rotação do tronco).

- 4 pode avançar à frente mais que 25 cm com segurança
- 3 pode avançar à frente mais que 12,5 cm com segurança
- 2 pode avançar à frente mais que 5 cm com segurança
- 1 pode avançar à frente, mas necessita de supervisão
- 0 perde o equilíbrio na tentativa, ou necessita de apoio externo

### 9. Pegar um objeto do chão a partir de uma posição em pé

Instruções: Pegue o sapato/chinelo que está na frente dos seus pés.

- 4 capaz de pegar o chinelo com facilidade e segurança
- 3 capaz de pegar o chinelo, mas necessita de supervisão
- 2 incapaz de pegá-lo, mas se estica até ficar a 2-5 cm do chinelo e mantém o equilíbrio independentemente
- 1 incapaz de pegá-lo, necessitando de supervisão enquanto está tentando
- 0 incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não perder o equilíbrio ou cair

### 10. Virar-se e olhar para trás por cima dos ombros direito e esquerdo enquanto permanece em pé

Instruções: Vire-se para olhar diretamente atrás de você por cima do seu ombro esquerdo sem tirar os pés do chão. Faça o mesmo por cima do ombro direito. (O examinador poderá pegar um objeto e posicioná-lo diretamente atrás do paciente para estimular o movimento)

- 4 olha para trás de ambos os lados com uma boa distribuição do peso
- 3 olha para trás somente de um lado, o lado contrário demonstra menor distribuição do peso
- 2 vira somente para os lados, mas mantém o equilíbrio

- ( ) 1 necessita de supervisão para virar  
 ( ) 0 necessita de ajuda para não perder o equilíbrio ou cair

#### 11. Girar 360 graus

Instruções: Gire-se completamente ao redor de si mesmo. Pausa. Gire-se completamente ao redor de si mesmo em sentido contrário.

- ( ) 4 capaz de girar 360 graus com segurança em 4 segundos ou menos  
 ( ) 3 capaz de girar 360 graus com segurança somente para um lado em 4 segundos ou menos  
 ( ) 2 capaz de girar 360 graus com segurança, mas lentamente  
 ( ) 1 necessita de supervisão próxima ou orientações verbais  
 ( ) 0 necessita de ajuda enquanto gira

#### 12. Posicionar os pés alternadamente no degrau ou banquinho enquanto permanece em pé sem apoio

Instruções: Toque cada pé alternadamente no degrau/banquinho. Continue até que cada pé tenha tocado o degrau/banquinho quatro vezes.

- ( ) 4 capaz de permanecer em pé independentemente e com segurança, completando 8 movimentos em 20 segundos  
 ( ) 3 capaz de permanecer em pé independentemente e completar 8 movimentos em mais que 20 segundos  
 ( ) 2 capaz de completar 4 movimentos sem ajuda  
 ( ) 1 capaz de completar mais que 2 movimentos com o mínimo de ajuda  
 ( ) 0 incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não cair

#### 13. Permanecer em pé sem apoio com um pé à frente

Instruções: (demonstre para o paciente) Coloque um pé diretamente à frente do outro na mesma linha; se você achar que não irá conseguir, coloque o pé um pouco mais à frente do outro pé e levemente para o lado.

- ( ) 4 capaz de colocar um pé imediatamente à frente do outro, independentemente, e permanecer por 30 segundos  
 ( ) 3 capaz de colocar um pé um pouco mais à frente do outro e levemente para o lado, independentemente, e permanecer por 30 segundos  
 ( ) 2 capaz de dar um pequeno passo, independentemente, e permanecer por 30 segundos  
 ( ) 1 necessita de ajuda para dar o passo, porém permanece por 15 segundos  
 ( ) 0 perde o equilíbrio ao tentar dar um passo ou ficar de pé

#### 14. Permanecer em pé sobre uma perna

Instruções: Fique em pé sobre uma perna o máximo que você puder sem se segurar.

- ( ) 4 capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por mais que 10 segundos  
 ( ) 3 capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por 5-10 segundos  
 ( ) 2 capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por mais que 3 segundos  
 ( ) 1 tenta levantar uma perna, mas é incapaz de permanecer por 3 segundos, embora permaneça em pé independentemente  
 ( ) 0 incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não cair

#### EQUILÍBRIO (PACIENTE ON):

- |   |                           |
|---|---------------------------|
| 1 . Posição sentada para posição em pé          | _____                     |
| 2 . Permanecer em pé sem apoio                  | _____                     |
| 3 . Permanecer sentado sem apoio                | _____                     |
| 4 . Posição em pé para posição sentada          | _____                     |
| 5 . Transferências                              | _____                     |
| 6 . Permanecer em pé com os olhos fechados      | _____                     |
| 7 . Permanecer em pé com os pés juntos          | _____                     |
| 8 . Alcançar a frente com os braços estendidos  | _____                     |
| 9 . Pegar um objeto do chão                     | _____                     |
| 10 . Virar-se para olhar para trás              | _____                     |
| 11 . Girar 360 graus                            | _____                     |
| 12 . Posicionar os pés alternadamente no degrau | _____                     |
| 13 . Permanecer em pé com um pé à frente        | _____                     |
| 14 . Permanecer em pé sobre um pé               | _____                     |
|   | Total _____ (Máximo = 56) |

#### Instruções gerais

Por favor, demonstrar cada tarefa e/ou dar as instruções como estão descritas. Ao pontuar, registrar a categoria de resposta mais baixa, que se aplica a cada item. Na maioria dos itens, pede-se ao paciente para manter uma determinada posição durante um tempo específico. Progressivamente mais pontos são deduzidos, se o tempo ou a distância não forem atingidos, se o paciente precisar de supervisão (o examinador necessita ficar bem próximo do paciente) ou fizer uso de apoio externo ou receber ajuda do examinador. Os pacientes devem entender que eles precisam manter o equilíbrio enquanto realizam as tarefas. As escolhas sobre qual perna ficar em pé ou qual distância alcançar ficarão a critério do paciente. Um julgamento pobre irá influenciar adversamente o desempenho e o score do paciente. Os equipamentos necessários para realizar os testes são um cronômetro ou um relógio com ponteiro de segundos e uma régua ou outro indicador de: 5; 12,5 e 25 cm. As cadeiras utilizadas para o teste

devem ter uma altura adequada. Um banquinho ou uma escada (com degraus de altura padrão) podem ser usados para o item 12.

### 1. Posição sentada para posição em pé

Instruções: Por favor, levante-se. Tente não usar suas mãos para se apoiar.

- 4 capaz de levantar-se sem utilizar as mãos e estabilizar-se independentemente
- 3 capaz de levantar-se independentemente utilizando as mãos
- 2 capaz de levantar-se utilizando as mãos após diversas tentativas
- 1 necessita de ajuda mínima para levantar-se ou estabilizar-se
- 0 necessita de ajuda moderada ou máxima para levantar-se

### 2. Permanecer em pé sem apoio

Instruções: Por favor, fique em pé por 2 minutos sem se apoiar.

- 4 capaz de permanecer em pé com segurança por 2 minutos
- 3 capaz de permanecer em pé por 2 minutos com supervisão
- 2 capaz de permanecer em pé por 30 segundos sem apoio
- 1 necessita de várias tentativas para permanecer em pé por 30 segundos sem apoio
- 0 incapaz de permanecer em pé por 30 segundos sem apoio

Se o paciente for capaz de permanecer em pé por 2 minutos sem apoio, dê o número total de pontos para o item N° 3. Continue com o item N° 4.

### 3. Permanecer sentado sem apoio nas costas, mas com os pés apoiados no chão ou num banquinho

Instruções: Por favor, fique sentado sem apoiar as costas com os braços cruzados por 2 minutos.

- 4 capaz de permanecer sentado com segurança e com firmeza por 2 minutos
- 3 capaz de permanecer sentado por 2 minutos sob supervisão
- 2 capaz de permanecer sentado por 30 segundos
- 1 capaz de permanecer sentado por 10 segundos
- 0 incapaz de permanecer sentado sem apoio durante 10 segundos

### 4. Posição em pé para posição sentada

Instruções: Por favor, sente-se.

- 4 senta-se com segurança com uso mínimo das mãos
- 3 controla a descida utilizando as mãos
- 2 utiliza a parte posterior das pernas contra a cadeira para controlar a descida
- 1 senta-se independentemente, mas tem descida sem controle
- 0 necessita de ajuda para sentar-se

### 5. Transferências

Instruções: Arrume as cadeiras perpendicularmente ou uma de frente para a outra para uma transferência em pivô. Peça ao paciente para transferir-se de uma cadeira com apoio de braço para uma cadeira sem apoio de braço, e vice-versa. Você poderá utilizar duas cadeiras (uma com e outra sem apoio de braço) ou uma cama e uma cadeira.

- 4 capaz de transferir-se com segurança com uso mínimo das mãos
- 3 capaz de transferir-se com segurança com o uso das mãos
- 2 capaz de transferir-se seguindo orientações verbais e/ou supervisão
- 1 necessita de uma pessoa para ajudar
- 0 necessita de duas pessoas para ajudar ou supervisionar para realizar a tarefa com segurança

### 6. Permanecer em pé sem apoio com os olhos fechados

Instruções: Por favor, fique em pé e feche os olhos por 10 segundos.

- 4 capaz de permanecer em pé por 10 segundos com segurança
- 3 capaz de permanecer em pé por 10 segundos com supervisão
- 2 capaz de permanecer em pé por 3 segundos
- 1 incapaz de permanecer com os olhos fechados durante 3 segundos, mas mantém-se em pé
- 0 necessita de ajuda para não cair

### 7. Permanecer em pé sem apoio com os pés juntos

Instruções: Junte seus pés e fique em pé sem se apoiar.

- 4 capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 1 minuto com segurança
- 3 capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 1 minuto com supervisão
- 2 capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 30 segundos
- 1 necessita de ajuda para posicionar-se, mas é capaz de permanecer com os pés juntos durante 15 segundos
- 0 necessita de ajuda para posicionar-se e é incapaz de permanecer nessa posição por 15 segundos

### 8. Alcançar a frente com o braço estendido permanecendo em pé

Instruções: Levante o braço a 90°. Estique os dedos e tente alcançar a frente o mais longe possível. (O examinador posiciona a régua no fim da ponta dos dedos quando o braço estiver a 90°. Ao serem esticados para frente, os dedos não devem tocar a régua. A medida a ser registrada é a distância que os dedos conseguem alcançar quando o paciente se inclina para frente o máximo que ele consegue. Quando possível, peça ao paciente para usar ambos os braços para evitar rotação do tronco).

- 4 pode avançar à frente mais que 25 cm com segurança
- 3 pode avançar à frente mais que 12,5 cm com segurança
- 2 pode avançar à frente mais que 5 cm com segurança
- 1 pode avançar à frente, mas necessita de supervisão
- 0 perde o equilíbrio na tentativa, ou necessita de apoio externo

### 9. Pegar um objeto do chão a partir de uma posição em pé

Instruções: Pegue o sapato/chinelo que está na frente dos seus pés.

- 4 capaz de pegar o chinelo com facilidade e segurança
- 3 capaz de pegar o chinelo, mas necessita de supervisão
- 2 incapaz de pegá-lo, mas se estica até ficar a 2-5 cm do chinelo e mantém o equilíbrio independentemente
- 1 incapaz de pegá-lo, necessitando de supervisão enquanto está tentando
- 0 incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não perder o equilíbrio ou cair

#### 10. Virar-se e olhar para trás por cima dos ombros direito e esquerdo enquanto permanece em pé

Instruções: Vire-se para olhar diretamente atrás de você por cima do seu ombro esquerdo sem tirar os pés do chão. Faça o mesmo por cima do ombro direito. (O examinador poderá pegar um objeto e posicioná-lo diretamente atrás do paciente para estimular o movimento)

- 4 olha para trás de ambos os lados com uma boa distribuição do peso
- 3 olha para trás somente de um lado, o lado contrário demonstra menor distribuição do peso
- 2 vira somente para os lados, mas mantém o equilíbrio
- 1 necessita de supervisão para virar
- 0 necessita de ajuda para não perder o equilíbrio ou cair

#### 11. Girar 360 graus

Instruções: Gire-se completamente ao redor de si mesmo. Pausa. Gire-se completamente ao redor de si mesmo em sentido contrário.

- 4 capaz de girar 360 graus com segurança em 4 segundos ou menos
- 3 capaz de girar 360 graus com segurança somente para um lado em 4 segundos ou menos
- 2 capaz de girar 360 graus com segurança, mas lentamente
- 1 necessita de supervisão próxima ou orientações verbais
- 0 necessita de ajuda enquanto gira

#### 12. Posicionar os pés alternadamente no degrau ou banquinho enquanto permanece em pé sem apoio

Instruções: Toque cada pé alternadamente no degrau/banquinho. Continue até que cada pé tenha tocado o degrau/banquinho quatro vezes.

- 4 capaz de permanecer em pé independentemente e com segurança, completando 8 movimentos em 20 segundos
- 3 capaz de permanecer em pé independentemente e completar 8 movimentos em mais que 20 segundos
- 2 capaz de completar 4 movimentos sem ajuda
- 1 capaz de completar mais que 2 movimentos com o mínimo de ajuda
- 0 incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não cair

#### 13. Permanecer em pé sem apoio com um pé à frente

Instruções: (demonstre para o paciente) Coloque um pé diretamente à frente do outro na mesma linha; se você achar que não irá conseguir, coloque o pé um pouco mais à frente do outro pé e levemente para o lado.

- 4 capaz de colocar um pé imediatamente à frente do outro, independentemente, e permanecer por 30 segundos
- 3 capaz de colocar um pé um pouco mais à frente do outro e levemente para o lado, independentemente, e permanecer por 30 segundos
- 2 capaz de dar um pequeno passo, independentemente, e permanecer por 30 segundos
- 1 necessita de ajuda para dar o passo, porém permanece por 15 segundos
- 0 perde o equilíbrio ao tentar dar um passo ou ficar de pé

#### 14. Permanecer em pé sobre uma perna

Instruções: Fique em pé sobre uma perna o máximo que você puder sem se segurar.

- 4 capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por mais que 10 segundos
- 3 capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por 5-10 segundos
- 2 capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por mais que 3 segundos
- 1 tenta levantar uma perna, mas é incapaz de permanecer por 3 segundos, embora permaneça em pé independentemente
- 0 incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não cair

## APÊNDICE H – PROTOCOLO E USO E MANUSEIO DO EEG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA  
LABORATÓRIO DE NEUROCIÊNCIA APLICADA

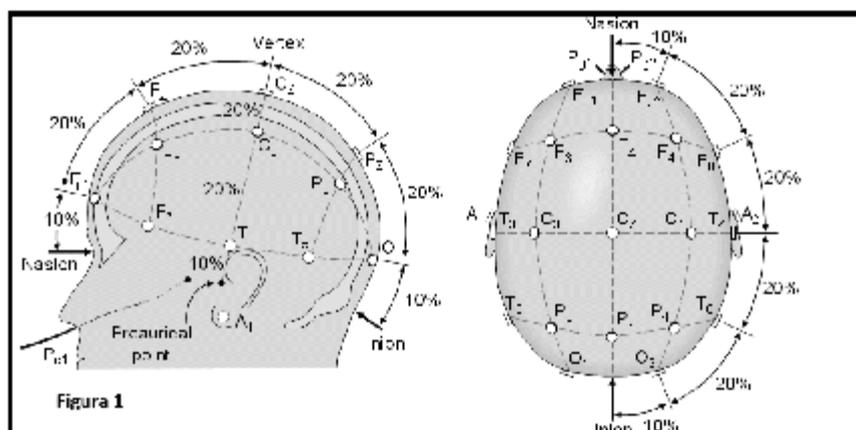
### PROTOCOLO DE USO E MANUSEIO DO EEG

#### ÍNDICE:

1. Imagem ilustrativa do sistema de colocação dos eletrodos do EEG (Sistema 10/20);
2. Distâncias que devem ser medidas;
3. Pontos que devem ser marcados;
4. Siglas;
5. Observações e cautelas;
6. Protocolo dos diferentes registros de EEG.

#### CONTEÚDO:

1. *Imagem ilustrativa do sistema de colocação dos eletrodos do EEG (sistema 10/20)*



2. *Distâncias que devem ser medidas*

- Distância total (DT): distância entre o naso e a protuberância occipital;
- Distância lateral (DL): distância entre FPZ e OZ;
- Distância entre os tragos (DET).

3. *Pontos que devem ser marcados*

OBS: pontos ímpares referem-se ao lado esquerdo e pontos pares ao direito.



- 
- Lembrar que na marcação pontos ímpares são esquerdos e pares são direitos;
  - O EEG deverá estar conectado ao HUB e este, por sua vez, deverá estar conectado a CPU.
  - Ao colocar o Eletrodo Terra, dar preferência a clavícula direita a fim de tentar evitar artefatos provocados pela atividade do coração;
  - Para realização do EEG completo deve-se colocar todos os pontos acima mencionados;
  - Para realização do EEG no ponto motor deve-se colocar os seguintes pontos: C3, C4, F3, F4, A1, eletrodo terra (na clavícula);
  - Lembrar de selecionar o tipo de coleta que será feita, afinal a montagem é alterada quando for EEG Completo ou EEG no ponto motor;
  - Se possível apagar as luzes do ambiente e manter o maior silêncio possível a fim de evitar ruídos;
  - Durante a realização dos registros, os braços e mãos do pacientes devem estar confortavelmente acomodados de maneira tal que deve realizar somente o movimento solicitado pelo terapeuta, sem ajuda de qualquer articulação.

#### **6. Protocolo dos diferentes registros do EEG:**

*OBS: durante as coletas o sujeito deverá ficar SEMPRE DE OLHOS FECHADOS para evitar artefatos na coleta.*

##### **- REGISTRO 1 - BASAL (2min)**

No dia do experimento, será coletado um registro basal (2min), ficando o sujeito 20s com olhos abertos e 40s com olhos fechados. Tal procedimento induzirá uma oscilação alfa na região occipital (ritmo *idle*, de espera), e será também analisada com PDC.

##### **- REGISTRO 2 - MOVER MÃO ESQUERDA (1min)**

Com os olhos fechados, será solicitado que o sujeito faça movimentos de apertar uma bolinha e flexionar e estender o braço, tomando cuidado para ver se está sendo induzido ruído de motricidade. Em caso positivo, apenas pressionar a bolinha, e manter dessa forma para todos os outros sujeitos. Fazê-lo, tão somente com a mão esquerda neste momento.

##### **- REGISTRO 3 - PENSAR EM MOVER MÃO ESQUERDA (1min)**

Com os olhos fechados, o sujeito imaginará que continua realizando o movimento (não realizará contrações musculares).

---

- REGISTRO 4 – MOVER MÃO DIREITA (1min)

Com os olhos fechados, será solicitado que o sujeito faça movimentos de apertar uma bolinha e flexionar e estender o braço, tomando cuidado para ver se está sendo induzido ruído de motricidade. Em caso positivo, apenas pressionar a bolinha, e manter dessa forma para todos os outros sujeitos. Fazê-lo, tão somente com a mão direita neste momento.

- REGISTRO 5 – PENSAR EM MOVER MÃO DIREITA (1min)

Com os olhos fechados, o sujeito imaginará que continua realizando o movimento (não realizará contrações musculares). Agora, o sujeito pensará que está movendo a outra mão.

### **7. Referências Bibliográficas**

- Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1958;10:370-375.

- Garzon, Eliana. Conventional EEG – The 10/20 system and the rationale for the use of the 10/10 system in:  
[http://lasse.med.br/mat\\_didatico/lasse1/textos/eliana03.html](http://lasse.med.br/mat_didatico/lasse1/textos/eliana03.html)

## APÊNDICE I – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 2 (INICIAL)

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ AVALIADOR: \_\_\_\_\_ GRUPO: \_\_\_\_\_ PAC. Nº: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

PA: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ HORÁRIO DA INGESTÃO MEDICAMENTOSA: \_\_\_\_\_

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)

### EXAME FÍSICO

TUG: ( ) OFF ( ) ON → TSL5: ( ) OFF ( ) ON → MINIBEST: ( ) OFF ( ) ON → UPDRS: ( ) OFF ( ) ON

MOBILIDADE FUNCIONAL:	1ª TENTATIVA	2ª TENTATIVA	3ª TENTATIVA	MÉDIA
TUG OFF				
TUG ON				
TESTE DE SENTAR E LEVANTAR CINCO VEZES:	1ª TENTATIVA	2ª TENTATIVA	3ª TENTATIVA	MÉDIA
TSL5 OFF				
TSL5 ON				

#### MINIBesTest

1. SENTADO PARA DE PÉ – OFF ( ) ON ( )

2. FICAR NA PONTA DOS PÉS – OFF ( ) ON ( )

#### 3. DE PÉ EM UMA PERNA

##### OFF

Esquerdo - Tempo (em segundos)

Tentativa 1: \_\_\_\_ Tentativa 2: \_\_\_\_

Direito - Tempo (em segundos)

Tentativa 1: \_\_\_\_ Tentativa 2: \_\_\_\_

##### ON

Esquerdo - Tempo (em segundos)

Tentativa 1: \_\_\_\_ Tentativa 2: \_\_\_\_

Direito - Tempo (em segundos)

Tentativa 1: \_\_\_\_ Tentativa 2: \_\_\_\_

OFF → ( ) MID ( ) MIE

ON → ( ) MID ( ) MIE

4. CORREÇÃO COM PASSO COMPENSATÓRIO – PARA FRENTE – OFF ( ) ON ( )

5. CORREÇÃO COM PASSO COMPENSATÓRIO – PARA TRÁS – OFF ( ) ON ( )

#### 6. CORREÇÃO COM PASSO COMPENSATÓRIO - LATERAL

OFF → ( ) MID ( ) MIE

ON → ( ) MID ( ) MIE

7. OLHOS ABERTOS, SUPERFÍCIE FIRME (PÉS JUNTOS) - Tempo (s) OFF: \_\_\_\_\_ Tempo (s) ON: \_\_\_\_\_

OFF ( ) ON ( )

8. OLHOS FECHADOS, SUPERFÍCIE DE ESPUMA (PÉS JUNTOS) - Tempo (s) OFF: \_\_\_\_\_ Tempo (s) ON: \_\_\_\_\_

OFF ( ) ON ( )

9. INCLINAÇÃO – OLHOS FECHADOS - Tempo (s) OFF: \_\_\_\_\_ Tempo (s) ON: \_\_\_\_\_

OFF ( ) ON ( )

10. MUDANÇA NA VELOCIDADE DA MARCHA – OFF ( ) ON ( )

11. ANDAR COM VIRADAS DE CABEÇA – HORIZONTAL – OFF ( ) ON ( )

12. ANDAR E GIRAR SOBRE O EIXO – OFF ( ) ON ( )

13. PASSAR SOBRE OBSTÁCULOS – OFF ( ) ON ( )

14. “GET UP & GO” CRONOMETRADO (ITUG) COM DUPLA TAREFA

OFF → TUG: \_\_\_\_\_s; TUG dupla tarefa \_\_\_\_\_s

ON → TUG: \_\_\_\_\_s; TUG dupla tarefa \_\_\_\_\_s

**UPDRS: sessão III**

18) Fala – OFF ( ) ON ( )

19) expressão facial – OFF ( ) ON ( )

20) tremor de repouso

OFF → ( )MSD ( )MSE ( )MID ( )MIE ( )FACE

ON → ( )MSD ( )MSE ( )MID ( )MIE ( )FACE

21) tremor postural ou de ação das mãos

OFF → ( )MSD ( )MSE

ON → ( )MSD ( )MSE

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

OFF → ( )MSD ( )MSE ( )MID ( )MIE ( )CABEÇA

ON → ( )MSD ( )MSE ( )MID ( )MIE ( )CABEÇA

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)

OFF → ( )MSD ( )MSE

ON → ( )MSD ( )MSE

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

OFF → ( )MSD ( )MSE

ON → ( )MSD ( )MSE

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

OFF → ( )MSD ( )MSE

ON → ( )MSD ( )MSE

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)

OFF → ( )MID ( )MIE

ON → ( )MID ( )MIE

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) – OFF ( ) ON ( )

28) postura – OFF ( ) ON ( )

29) marcha – OFF ( ) ON ( )

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)

OFF ( ) ON ( )

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

OFF → ( )MSD ( )MSE

ON → ( )MSD ( )MSE

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

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

**AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA**

Distância nasion-ínion: \_\_\_\_\_ Distância intertragos: \_\_\_\_\_ Perímetro cefálico total: \_\_\_\_\_

HEMISFÉRIO MAIS ACOMETIDO: ( ) D ( ) E

HORA DA AVALIAÇÃO OFF: \_\_\_\_\_

HORA DA AVALIAÇÃO ON: \_\_\_\_\_

	PRIMEIRO INTEROSSEIO DORSAL	
	HEMISFÉRIO MAIS ACOMETIDO	HEMISFÉRIO MENOS ACOMETIDO
LMR OFF		
LMR ON		

OBS.:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

	EEG OFF	EEG ON
REPOUSO		
MOVIMENTAR MÃO ESQUERDA		
IMAGINAR MÃO ESQUERDA		
MOVIMENTAR MÃO DIREITA		
IMAGINAR MÃO DIREITA		

### QUESTIONÁRIOS

PREFERÊNCIA MANUAL: ( ) D &gt;70 ( ) E ≤-70

QUEIXA DE LADO MAIS ACOMETIDO: ( ) 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)		

SONO (24 horas): \_\_\_\_ horas / Qualidade (0 a 10): \_\_\_\_ SONO (último mês): \_\_\_\_ horas / Qualidade (0 a 10): \_\_\_\_

ALIMENTAÇÃO (24 horas):

( ) Chocolate ( ) Café ( ) Chá ( ) Refrigerante ( ) Energéticos ( ) Açaí ( ) Guaraná do Amazonas

( ) Bebidas alcoólicas ( ) Outros ( ) Quantidade: \_\_\_\_\_

ALIMENTAÇÃO (1 mês):

( ) Chocolate ( ) Café ( ) Chá ( ) Refrigerante ( ) Energéticos ( ) Açaí ( ) Guaraná do Amazonas

( ) Bebidas alcoólicas ( ) Outros ( ) Quantidade: \_\_\_\_\_

Frequência: \_\_x/semana (\_\_\_\_) \_\_x/semana (\_\_\_\_) \_\_x/semana (\_\_\_\_) \_\_x/semana (\_\_\_\_)

UPDRS: SESSÃO II

5) fala ( )

6) salivação ( )

7) deglutição ( )

8) escrita ( )

9) cortando alimentos ( )

- 10) vestir ( )  
 11) higiene ( )  
 12) girar no leito e colocar roupas de cama ( )  
 13) quedas (não relacionadas ao freezing) ( )  
 14) freezing quando anda ( )  
 15) marcha ( )  
 16) tremor ( )  
 17) queixas sensitivas relacionadas ao parkinsonismo ( )  
**TOTAL:** ( )

**PDQ-39:**

Estamos procurando compreender melhor como a Doença de Parkinson pode interferir nas atividades de vida diária. Por favor, responda a todas as questões baseadas nas suas percepções. Não existem perguntas certas ou erradas.

**Assinale com um X como você se percebe no dia a dia. Marque somente uma opção por pergunta.**

Devido ter a doença de Parkinson durante o último mês com que frequência você:

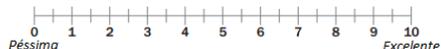
Mobilidade:	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
1) Teve dificuldade para realizar atividades de lazer as quais gosta?					
2) Teve dificuldade para cuidar da casa?					
3) Teve dificuldade para carregar sacolas?					
4) Teve problemas para andar aproximadamente 1 km?					
5) Teve problemas para andar aproximadamente 100 m?					
6) Teve problemas para andar pela casa com a facilidade que gostaria?					
7) Teve dificuldade para andar em lugares públicos?					
8) Preciou de alguma pessoa para acompanhá-lo ao sair de casa?					
9) Teve medo ou preocupação de cair em público?					
10) Ficou em casa mais tempo que gostaria?					
Atividade de vida diária:	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
11) Teve dificuldade para tomar banho?					
12) Teve dificuldade para vestir-se?					
13) Teve dificuldade com botões ou cadarços?					
14) Teve dificuldade para escrever claramente?					
15) Teve dificuldade para cortar a comida?					
16) Teve dificuldade para beber sem derramar?					
Bem-estar emocional:	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
17) Sentiu-se depressivo?					
18) Sentiu-se isolado e sozinho?					
19) Sentiu-se triste ou chorou?					
20) Sentiu-se magoado?					
21) Sentiu-se ansioso?					
22) Sentiu-se preocupado com o futuro?					
Estigma:	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Sempre
23) Sentiu que tinha que esconder a doença para outras pessoas?					
24) Evitou situações que envolviam comer ou beber em público?					
25) Sentiu-se envergonhado em público?					

26) Sentiu-se preocupado com a reação de outras pessoas em relação a você?					
<b>Suporte social:</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Frequentemente</b>	<b>Sempre</b>
27) Teve problemas no relacionamento com pessoas próximas?					
28) Recebeu apoio que precisava do seu conjugue ou parceiro?					
29) Recebeu apoio que precisava da família e amigos íntimos?					
<b>Cognição:</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Frequentemente</b>	<b>Sempre</b>
30) Adormeceu inesperadamente durante o dia?					
31) Teve problemas de concentração?					
32) Teve falta de memória?					
33) Teve pesadelos ou alucinações?					
<b>Comunicação:</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Frequentemente</b>	<b>Sempre</b>
34) Teve dificuldade para falar?					
35) Sentiu que não podia comunicar-se efetivamente?					
36) Sentiu-se ignorado pelas pessoas?					
<b>Desconforto corporal:</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Frequentemente</b>	<b>Sempre</b>
37) Teve câibras musculares doloridas ou espasmos?					
38) Teve dores nas articulações ou no corpo?					
39) Sentiu-se desconfortável no frio ou no calor?					
<b>Considerações:</b> A pontuação para cada questão varia de 0 (zero) a 4 (quatro), sendo que a resposta "nunca" equivale ao escore 0 (zero), "raramente" ao escore 1 (um), "algumas vezes" ao escore 2 (dois), "frequentemente" ao escore 3 (três) e "sempre" ao escore 4 (quatro). A pontuação do paciente para cada domínio é o resultado da seguinte equação: a soma dos escores para cada questão dividida pelo resultado da multiplicação de 4 (que é o escore máximo para cada questão) pelo número total de questões em cada domínio. Este resultado, por sua vez, é multiplicado por 100. O valor para cada domínio varia então em uma escala linear que vai de 0 (zero) a 100 (cem), onde o zero, significa melhor e cem uma pior qualidade de vida.					
<b>Resultado:</b>					

### **PDSS: ESCALA DE SONO DA DOENÇA DE PARKINSON**

Como você classificaria o que segue baseado na sua experiência na última semana (coloque um X no local apropriado da linha)

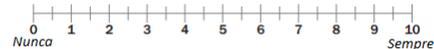
1. A QUALIDADE TOTAL DO SEU SONO É:



2. VOCÊ TEM DIFICULDADE DE PEGAR NO SONO A CADA NOITE?



3. VOCÊ TEM DIFICULDADE EM PERMANECER DORMINDO?



4. VOCÊ TEM INQUIETUDE DAS PERNAS OU DOS BRAÇOS À TARDINHA OU À NOITE CAUSANDO INTERRUPTÃO DO SONO?



5. VOCÊ SE MEXE NA CAMA?



6. VOCÊ SOFRE DE SONHOS PERTURBADORES À NOITE?



7. VOCÊ SOFRE DE ALUCINAÇÃO PERTURBADORA À NOITE (VENDO OU OUVINDO COISAS QUE LHE DIZEM NÃO EXISTIREM)?



1. VOCÊ LEVANTA À NOITE PARA URINAR?
2. VOCÊ TEM INCONTINÊNCIA URINÁRIA PORQUE FICA INCAPAZ DE SE MOVER DEVIDO AOS SINTOMAS "OFF" (PERDA DA AÇÃO DOS REMÉDIOS)?
3. VOCÊ SENTE DORMÊNCIA OU FORMIGAMENTO NOS BRAÇOS OU PERNAS QUE LHE ACORDAM À NOITE?
4. VOCÊ TEM CÂIMBRAS MUSCULARES DOLOROSAS EM SEUS BRAÇOS OU PERNAS QUE LHE ACORDAM À NOITE?
5. VOCÊ ACORDA CEDO PELA MANHÃ NUMA POSIÇÃO DOLORIDA DE PERNAS E BRAÇOS?
6. VOCÊ TEM TREMOR QUANDO ACORDA?
7. VOCÊ SE SENTE CANSADO E SONOLENTO APÓS ACORDAR DE MANHÃ?
8. VOCÊ ADORMECEU INESPERADAMENTE DURANTE O DIA?



### NÍVEL DE DEPRESSÃO:

Responda **Sim** ou **Não** de acordo com a maneira que você tem se sentido de uma semana para cá:

- |  |   |   |
|--|---|---|
| 1. Você está satisfeito(a) com sua vida?                     | S | N |
| 2. Abandonou muitos dos seus interesses e atividades?        | S | N |
| 3. Sente que a sua vida está vazia?                          | S | N |
| 4. Sente-se frequentemente aborrecido(a)?                    | S | N |
| 5. Você tem muita fé no futuro?                              | S | N |
| 6. Tem pensamentos negativos?                                | S | N |
| 7. Na maioria do tempo está de bom humor?                    | S | N |
| 8. Tem medo de que algo de mal vá lhe acontecer?             | S | N |
| 9. Sente-se feliz na maioria do tempo?                       | S | N |
| 10. Sente-se frequentemente desamparado(a), adoentado (a)?   | S | N |
| 11. Sente-se frequentemente inquieto(a)?                     | S | N |
| 12. Prefere ficar em casa em vez de sair?                    | S | N |
| 13. Preocupa-se muito com o futuro?                          | S | N |
| 14. Acha que tem mais problemas de memória do que os outros? | S | N |
| 15. Acha bom estar vivo(a)?                                  | S | N |
| 16. Fica frequentemente triste?                              | S | N |
| 17. Sente-se inútil?   | S | N |
| 18. Preocupa-se muito com o passado?                         | S | N |
| 19. Acha a vida interessante?                                | S | N |
| 20. Para você é difícil começar novos projetos?              | S | N |
| 21. Sente-se cheio de energia?                               | S | N |
| 22. Sente-se sem esperança?                                  | S | N |
| 23. Acha que os outros têm mais sorte que você?              | S | N |
| 24. Preocupa-se com coisas sem importância?                  | S | N |
| 25. Sente frequentemente vontade de chorar?                  | S | N |
| 26. É difícil para você concentrar-se?                       | S | N |
| 27. Sente-se bem ao despertar?                               | S | N |
| 28. Prefere evitar as reuniões sociais?                      | S | N |
| 29. É fácil para você tomar decisões?                        | S | N |
| 30. O seu raciocínio está tão claro como antigamente?        | S | N |

## APÊNDICE J – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 2 (T5)

### FICHA DE AVALIAÇÃO - II

TO

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ AVALIADOR: \_\_\_\_\_  
 PA: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ HORÁRIO DA INGESTÃO MEDICAMENTOSA: \_\_\_\_\_  
 HORÁRIO DA AV. ON: \_\_\_\_\_

Alterou o uso de medicação para a doença de Parkinson? ( ) SIM ( ) NÃO \_\_\_\_\_  
 Alterou o uso de medicação coadjuvante? ( ) SIM ( ) NÃO \_\_\_\_\_

### EXAME FÍSICO

TUG: ( ) ON → TSL5: ( ) ON → UPDRS: ( ) ON

MOBILIDADE FUNCIONAL:	1ª TENTATIVA	2ª TENTATIVA	3ª TENTATIVA	MÉDIA
<b>TUG</b>				
<b>TESTE DE SENTAR E LEVANTAR CINCO VEZES:</b>	1ª TENTATIVA	2ª TENTATIVA	3ª TENTATIVA	MÉDIA
<b>TSL5</b>				

#### UPDRS: Sessão III

18) Fala ( )

19) expressão facial ( )

20) tremor de repouso

( ) MSD ( ) MSE ( ) MID ( ) MIE ( ) FACE

21) tremor postural ou de ação das mãos

( ) MSD ( ) MSE

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

( ) MSD ( ) MSE ( ) MID ( ) MIE ( ) CABEÇA

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

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

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

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

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) ( )

28) postura ( )

29) marcha ( )

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) ( )

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

( ) MSD ( ) MSE

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

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

	PRIMEIRO INTERÔSSEO DORSAL	
	HEMISFÉRIO MAIS ACOMETIDO	HEMISFÉRIO MENOS ACOMETIDO
LMR		

OBS.:

	EEG
REPOUSO	
MOVIMENTAR MÃO ESQUERDA	
IMAGINAR MÃO ESQUERDA	
MOVIMENTAR MÃO DIREITA	
IMAGINAR MÃO DIREITA	

#### QUESTIONÁRIOS

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

SONO (24 horas): \_\_\_ horas / Qualidade (0 a 10): \_\_\_\_\_ SONO (último mês): \_\_\_ horas / Qualidade (0 a 10): \_\_\_\_\_

#### ALIMENTAÇÃO (24 horas):

( ) Chocolate ( ) Café ( ) Chá ( ) Refrigerante ( ) Energéticos ( ) Açai ( ) Guaraná do Amazonas

( ) Bebidas alcoólicas ( ) Outros ( ) Quantidade: \_\_\_\_\_

#### UPDRS: SESSÃO II

5) fala ( )

6) salivação ( )

7) deglutição ( )

8) escrita ( )

9) cortando alimentos ( )

10) vestir ( )

11) higiene ( )

12) girar no leito e colocar roupas de cama ( )

13) quedas (não relacionadas ao freezing) ( )

14) freezing quando anda ( )

15) marcha ( )

16) tremor ( )

17) queixas sensitivas relacionadas ao parkinsonismo ( )

TOTAL: ( )

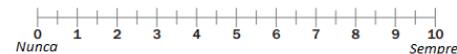
#### PDSS: ESCALA DE SONO DA DOENÇA DE PARKINSON

Como você classificaria o que segue baseado na sua experiência na última semana (coloque um X no local apropriado da linha)

1. A QUALIDADE TOTAL DO SEU SONO É:



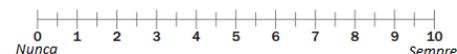
2. VOCÊ TEM DIFICULDADE DE PEGAR NO SONO A CADA NOITE?



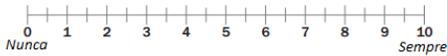
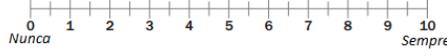
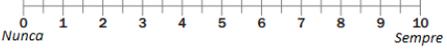
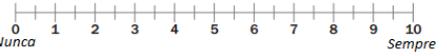
3. VOCÊ TEM DIFICULDADE EM PERMANECER DORMINDO?



4. VOCÊ TEM INQUIETUDE DAS PERNAS OU DOS BRAÇOS



À TARDINHA OU À NOITE CAUSANDO INTERRUPTÃO DO SONO?

1. VOCÊ SE MEXE NA CAMA? 
2. VOCÊ SOFRE DE SONHOS PERTURBADORES À NOITE? 
3. VOCÊ SOFRE DE ALUCINAÇÃO PERTURBADORA À NOITE (VENDO OU OUVINDO COISAS QUE LHE DIZEM NÃO EXISTIREM)? 
4. VOCÊ LEVANTA À NOITE PARA URINAR? 
5. VOCÊ TEM INCONTINÊNCIA URINÁRIA PORQUE FICA INCAPAZ DE SE MOVER DEVIDO AOS SINTOMAS "OFF" (PERDA DA AÇÃO DOS REMÉDIOS)? 
6. VOCÊ SENTE DORMÊNCIA OU FORMIGAMENTO NOS BRAÇOS OU PERNAS QUE LHE ACORDAM À NOITE? 
7. VOCÊ TEM CÂIMBRAS MUSCULARES DOLOROSAS EM SEUS BRAÇOS OU PERNAS QUE LHE ACORDAM À NOITE? 
8. VOCÊ ACORDA CEDO PELA MANHÃ NUMA POSIÇÃO DOLORIDA DE PERNAS E BRAÇOS? 
9. VOCÊ TEM TREMOR QUANDO ACORDA? 
10. VOCÊ SE SENTE CANSADO E SONOLENTO APÓS ACORDAR DE MANHÃ? 
11. VOCÊ ADORMECEU INESPERADAMENTE DURANTE O DIA? 

**NÍVEL DE DEPRESSÃO:**

Responda **Sim** ou **Não** de acordo com a maneira que você tem se sentido de uma semana para cá:

- |  |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
| 1. Você está satisfeito(a) com sua vida?                     | S | N | 15. Acha bom estar vivo(a)?                           | S | N |
| 2. Abandonou muitos dos seus interesses e atividades?        | S | N | 16. Fica frequentemente triste?                       | S | N |
| 3. Sente que a sua vida está vazia?                          | S | N | 17. Sente-se inútil?                                  | S | N |
| 4. Sente-se frequentemente aborrecido(a)?                    | S | N | 18. Preocupa-se muito com o passado?                  | S | N |
| 5. Você tem muita fé no futuro?                              | S | N | 19. Acha a vida interessante?                         | S | N |
| 6. Tem pensamentos negativos?                                | S | N | 20. Para você é difícil começar novos projetos?       | S | N |
| 7. Na maioria do tempo está de bom humor?                    | S | N | 21. Sente-se cheio de energia?                        | S | N |
| 8. Tem medo de que algo de mal vá lhe acontecer?             | S | N | 22. Sente-se sem esperança?                           | S | N |
| 9. Sente-se feliz na maioria do tempo?                       | S | N | 23. Acha que os outros têm mais sorte que você?       | S | N |
| 10. Sente-se frequentemente desamparado(a), adoentado (a)?   | S | N | 24. Preocupa-se com coisas sem importância?           | S | N |
| 11. Sente-se frequentemente intranquilo(a)?                  | S | N | 25. Sente frequentemente vontade de chorar?           | S | N |
| 12. Prefere ficar em casa em vez de sair?                    | S | N | 26. É difícil para você concentrar-se?                | S | N |
| 13. Preocupa-se muito com o futuro?                          | S | N | 27. Sente-se bem ao despertar?                        | S | N |
| 14. Acha que tem mais problemas de memória do que os outros? | S | N | 28. Prefere evitar as reuniões sociais?               | S | N |
|  |   |   | 29. É fácil para você tomar decisões?                 | S | N |
|  |   |   | 30. O seu raciocínio está tão claro como antigamente? | S | N |

## APÊNDICE K – FICHA DE AVALIAÇÃO DA FASE 2 (T10)

### FICHA DE AVALIAÇÃO

T1

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ AVALIADOR: \_\_\_\_\_

PA: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ HORÁRIO DA INGESTÃO MEDICAMENTOSA: \_\_\_\_\_

HORÁRIO DA AV. OFF: \_\_\_\_\_ HORÁRIO DA AV. ON: \_\_\_\_\_

Alterou o uso de medicação para a doença de Parkinson? ( ) SIM ( ) NÃO \_\_\_\_\_

Alterou o uso de medicação coadjuvante? ( ) SIM ( ) NÃO \_\_\_\_\_

#### EXAME FÍSICO

TUG: ( ) OFF ( ) ON → TSL5: ( ) OFF ( ) ON → MINIBEST: ( ) OFF ( ) ON → UPDRS: ( ) OFF ( ) ON

MOBILIDADE FUNCIONAL:	1ª TENTATIVA	2ª TENTATIVA	3ª TENTATIVA	MÉDIA
TUG OFF				
TUG ON				
TESTE DE SENTAR E LEVANTAR CINCO VEZES:	1ª TENTATIVA	2ª TENTATIVA	3ª TENTATIVA	MÉDIA
TSL5 OFF				
TSL5 ON				

#### **MINIBesTest**

1. SENTADO PARA DE PÉ – OFF ( ) ON ( )

2. FICAR NA PONTA DOS PÉS – OFF ( ) ON ( )

#### 3. DE PÉ EM UMA PERNA

##### OFF

Esquerdo - Tempo (em segundos)

Tentativa 1: \_\_\_\_ Tentativa 2: \_\_\_\_

Direito - Tempo (em segundos)

Tentativa 1: \_\_\_\_ Tentativa 2: \_\_\_\_

##### ON

Esquerdo - Tempo (em segundos)

Tentativa 1: \_\_\_\_ Tentativa 2: \_\_\_\_

Direito - Tempo (em segundos)

Tentativa 1: \_\_\_\_ Tentativa 2: \_\_\_\_

OFF → ( ) MID ( ) MIE

ON → ( ) MID ( ) MIE

4. CORREÇÃO COM PASSO COMPENSATÓRIO – PARA FRENTE – OFF ( ) ON ( )

5. CORREÇÃO COM PASSO COMPENSATÓRIO – PARA TRÁS – OFF ( ) ON ( )

#### 6. CORREÇÃO COM PASSO COMPENSATÓRIO - LATERAL

OFF → ( ) MID ( ) MIE

ON → ( ) MID ( ) MIE

7. OLHOS ABERTOS, SUPERFÍCIE FIRME (PÉS JUNTOS) - Tempo (s) OFF: \_\_\_\_\_ Tempo (s) ON: \_\_\_\_\_

OFF ( ) ON ( )

8. OLHOS FECHADOS, SUPERFÍCIE DE ESPUMA (PÉS JUNTOS) - Tempo (s) OFF: \_\_\_\_\_ Tempo (s) ON: \_\_\_\_\_

OFF ( ) ON ( )

9. INCLINAÇÃO – OLHOS FECHADOS - Tempo (s) OFF: \_\_\_\_\_ Tempo (s) ON: \_\_\_\_\_

OFF ( ) ON ( )

10. MUDANÇA NA VELOCIDADE DA MARCHA – OFF ( ) ON ( )

11. ANDAR COM VIRADAS DE CABEÇA – HORIZONTAL – OFF ( ) ON ( )

12. ANDAR E GIRAR SOBRE O EIXO – OFF ( ) ON ( )

13. PASSAR SOBRE OBSTÁCULOS – OFF ( ) ON ( )

14. “GET UP & GO” CRONOMETRADO (ITUG) COM DUPLA TAREFA

OFF → TUG: \_\_\_\_\_s; TUG dupla tarefa \_\_\_\_\_s

ON → TUG: \_\_\_\_\_s; TUG dupla tarefa \_\_\_\_\_s

**UPDRS: sessão III**

18) Fala – OFF ( ) ON ( )

19) expressão facial – OFF ( ) ON ( )

20) tremor de repouso

OFF → ( )MSD ( )MSE ( )MID ( )MIE ( )FACE

ON → ( )MSD ( )MSE ( )MID ( )MIE ( )FACE

21) tremor postural ou de ação das mãos

OFF → ( )MSD ( )MSE

ON → ( )MSD ( )MSE

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

OFF → ( )MSD ( )MSE ( )MID ( )MIE ( )CABEÇA

ON → ( )MSD ( )MSE ( )MID ( )MIE ( )CABEÇA

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

OFF → ( )MSD ( )MSE

ON → ( )MSD ( )MSE

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

OFF → ( )MSD ( )MSE

ON → ( )MSD ( )MSE

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

OFF → ( )MSD ( )MSE

ON → ( )MSD ( )MSE

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)

OFF → ( )MID ( )MIE

ON → ( )MID ( )MIE

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) – OFF ( ) ON ( )

28) postura – OFF ( ) ON ( )

29) marcha – OFF ( ) ON ( )

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)

OFF ( ) ON ( )

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

OFF → ( ) MSD ( ) MSE

ON → ( ) MSD ( ) MSE

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

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

### AVALIAÇÃO ELETROFISIOLÓGICA

**HEMISFÉRIO MAIS ACOMETIDO:** ( ) D ( ) E

**HORA DA AVALIAÇÃO OFF:** \_\_\_\_\_ **HORA DA AVALIAÇÃO ON:** \_\_\_\_\_

		PRIMEIRO INTEROSSEIO DORSAL		OBS.:
		HEMISFÉRIO MAIS ACOMETIDO	HEMISFÉRIO MENOS ACOMETIDO	
LMR OFF				_____
LMR ON				_____

	EEG OFF	EEG ON
REPOUSO		
MOVIMENTAR MÃO ESQUERDA		
IMAGINAR MÃO ESQUERDA		
MOVIMENTAR MÃO DIREITA		
IMAGINAR MÃO DIREITA		

### QUESTIONÁRIOS

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

**SONO (24 horas):** \_\_\_ horas / Qualidade (0 a 10): \_\_\_\_\_ **SONO (último mês):** \_\_\_ horas / Qualidade (0 a 10): \_\_\_\_\_

**ALIMENTAÇÃO (24 horas):**

( ) Chocolate ( ) Café ( ) Chá ( ) Refrigerante ( ) Energéticos ( ) Açai ( ) Guaraná do Amazonas

( ) Bebidas alcoólicas ( ) Outros ( ) Quantidade: \_\_\_\_\_

#### UPDRS: SESSÃO II

5) fala ( )

6) salivação ( )

7) deglutição ( )

8) escrita ( )

9) cortando alimentos ( )

10) vestir ( )

11) higiene ( )

12) girar no leito e colocar roupas de cama ( )

13) quedas (não relacionadas ao freezing) ( )

14) freezing quando anda ( )

15) marcha ( )

16) tremor ( )

17) queixas sensitivas relacionadas ao parkinsonismo ( )

**TOTAL:** ( )

**PDQ-39:**

Estamos procurando compreender melhor como a Doença de Parkinson pode interferir nas atividades de vida diária. Por favor, responda a todas as questões baseadas nas suas percepções. Não existem perguntas certas ou erradas.

**Assinale com um X como você se percebe no dia a dia. Marque somente uma opção por pergunta.**

Devido ter a doença de Parkinson durante o último mês com que frequência você:

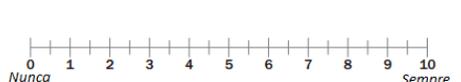
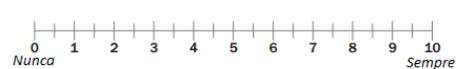
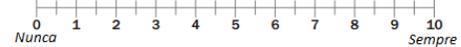
<b>Mobilidade:</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Frequentemente</b>	<b>Sempre</b>
1) Teve dificuldade para realizar atividades de lazer as quais gosta?					
2) Teve dificuldade para cuidar da casa?					
3) Teve dificuldade para carregar sacolas?					
4) Teve problemas para andar aproximadamente 1 km?					
5) Teve problemas para andar aproximadamente 100 m?					
6) Teve problemas para andar pela casa com a facilidade que gostaria?					
7) Teve dificuldade para andar em lugares públicos?					
8) Precisou de alguma pessoa para acompanhá-lo ao sair de casa?					
9) Teve medo ou preocupação de cair em público?					
10) Ficou em casa mais tempo que gostaria?					
<b>Atividade de vida diária:</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Frequentemente</b>	<b>Sempre</b>
11) Teve dificuldade para tomar banho?					
12) Teve dificuldade para vestir-se?					
13) Teve dificuldade com botões ou cadarços?					
14) Teve dificuldade para escrever claramente?					
15) Teve dificuldade para cortar a comida?					
16) Teve dificuldade para beber sem derramar?					
<b>Bem-estar emocional:</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Frequentemente</b>	<b>Sempre</b>
17) Sentiu-se depressivo?					
18) Sentiu-se isolado e sozinho?					
19) Sentiu-se triste ou chorou?					
20) Sentiu-se magoado?					
21) Sentiu-se ansioso?					
22) Sentiu-se preocupado com o futuro?					
<b>Estigma:</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Frequentemente</b>	<b>Sempre</b>
23) Sentiu que tinha que esconder a doença para outras pessoas?					
24) Evitou situações que envolviam comer ou beber em público?					

1) Teve problemas de concentração?					
2) Teve falta de memória?					
3) Teve pesadelos ou alucinações?					
<b>Comunicação:</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Frequentemente</b>	<b>Sempre</b>
4) Teve dificuldade para falar?					
5) Sentiu que não podia comunicar-se efetivamente?					
6) Sentiu-se ignorado pelas pessoas?					
<b>Desconforto corporal:</b>	<b>Nunca</b>	<b>Raramente</b>	<b>Algumas vezes</b>	<b>Frequentemente</b>	<b>Sempre</b>
7) Teve câibras musculares doloridas ou espasmos?					
8) Teve dores nas articulações ou no corpo?					
9) Sentiu-se desconfortável no frio ou no calor?					
<b>Considerações:</b> A pontuação para cada questão varia de 0 (zero) a 4 (quatro), sendo que a resposta "nunca" equivale ao escore 0 (zero), "raramente" ao escore 1 (um), "algumas vezes" ao escore 2 (dois), "frequentemente" ao escore 3 (três) e "sempre" ao escore 4 (quatro). A pontuação do paciente para cada domínio é o resultado da seguinte equação: a soma dos escores para cada questão dividida pelo resultado da multiplicação de 4 (que é o escore máximo para cada questão) pelo número total de questões em cada domínio. Este resultado, por sua vez, é multiplicado por 100. O valor para cada domínio varia então em uma escala linear que vai de 0 (zero) a 100 (cem), onde o zero, significa melhor e cem uma pior qualidade de vida.					
<b>Resultado:</b>					

### **PDSS: ESCALA DE SONO DA DOENÇA DE PARKINSON**

Como você classificaria o que segue baseado na sua experiência na última semana (coloque um X no local apropriado da linha)

1. A QUALIDADE TOTAL DO SEU SONO É:
2. VOCÊ TEM DIFICULDADE DE PEGAR NO SONO A CADA NOITE?
3. VOCÊ TEM DIFICULDADE EM PERMANECER DORMINDO?
4. VOCÊ TEM INQUIETUDE DAS PERNAS OU DOS BRAÇOS À TARDINHA OU À NOITE CAUSANDO INTERRUPTÃO DO SONO?
5. VOCÊ SE MEXE NA CAMA?
6. VOCÊ SOFRE DE SONHOS PERTURBADORES À NOITE?
7. VOCÊ SOFRE DE ALUCINAÇÃO PERTURBADORA À NOITE (VENDO OU OUVINDO COISAS QUE LHE DIZEM NÃO EXISTIREM)?
8. VOCÊ LEVANTA À NOITE PARA URINAR?
9. VOCÊ TEM INCONTINÊNCIA URINÁRIA PORQUE FICA INCAPAZ DE SE MOVER DEVIDO AOS SINTOMAS "OFF" (PERDA DA AÇÃO DOS REMÉDIOS)?
10. VOCÊ SENTE DORMÊNCIA OU FORMIGAMENTO NOS BRAÇOS OU PERNAS QUE LHE ACORDAM À NOITE?



1. VOCÊ TEM TREMOR QUANDO ACORDA?
2. VOCÊ SE SENTE CANSADO E SONOLENTO APÓS ACORDAR DE MANHÃ?
3. VOCÊ ADORMECEU INESPERADAMENTE DURANTE O DIA?



### NÍVEL DE DEPRESSÃO:

Responda **Sim** ou **Não** de acordo com a maneira que você tem se sentido de uma semana para cá:

- |  |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
| 1. Você está satisfeito(a) com sua vida?                     | S | N | 15. Acha bom estar vivo(a)?                           | S | N |
| 2. Abandonou muitos dos seus interesses e atividades?        | S | N | 16. Fica frequentemente triste?                       | S | N |
| 3. Sente que a sua vida está vazia?                          | S | N | 17. Sente-se inútil?                                  | S | N |
| 4. Sente-se frequentemente aborrecido(a)?                    | S | N | 18. Preocupa-se muito com o passado?                  | S | N |
| 5. Você tem muita fé no futuro?                              | S | N | 19. Acha a vida interessante?                         | S | N |
| 6. Tem pensamentos negativos?                                | S | N | 20. Para você é difícil começar novos projetos?       | S | N |
| 7. Na maioria do tempo está de bom humor?                    | S | N | 21. Sente-se cheio de energia?                        | S | N |
| 8. Tem medo de que algo de mal vá lhe acontecer?             | S | N | 22. Sente-se sem esperança?                           | S | N |
| 9. Sente-se feliz na maioria do tempo?                       | S | N | 23. Acha que os outros têm mais sorte que você?       | S | N |
| 10. Sente-se frequentemente desamparado(a), adoentado (a)?   | S | N | 24. Preocupa-se com coisas sem importância?           | S | N |
| 11. Sente-se frequentemente intranquilo(a)?                  | S | N | 25. Sente frequentemente vontade de chorar?           | S | N |
| 12. Prefere ficar em casa em vez de sair?                    | S | N | 26. É difícil para você concentrar-se?                | S | N |
| 13. Preocupa-se muito com o futuro?                          | S | N | 27. Sente-se bem ao despertar?                        | S | N |
| 14. Acha que tem mais problemas de memória do que os outros? | S | N | 28. Prefere evitar as reuniões sociais?               | S | N |
|  |   |   | 29. É fácil para você tomar decisões?                 | S | N |
|  |   |   | 30. O seu raciocínio está tão claro como antigamente? | S | N |

### PGIC:

Desde o início do tratamento nesta instituição, como é que você descreve a mudança (se houve) nas suas limitações físicas, sintomas, emoções e qualidade de vida de maneira geral, em relação à sua saúde? (Selecione UMA opção):

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

## APÊNDICE L – FICHA DE EVOLUÇÃO DIÁRIA

VOLUNTÁRIO:

IDENTIFICAÇÃO Nº:

### FICHA DE EVOLUÇÃO DIÁRIA – TMS

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sessão nº: \_\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_\_

Horas de sono: \_\_\_\_\_ Qualidade do sono (0-10): \_\_\_\_\_

Nível de cansaço (0-10): \_\_\_\_\_ Motivação (0-10): \_\_\_\_\_

Mudanças na alimentação nas últimas 24 horas? [ ] NÃO;

[ ] SIM, qual (is)? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### PA / FC:

Pré: \_\_\_x\_\_\_ mmHg; \_\_\_ bpm

Pós: \_\_\_x\_\_\_ mmHg; \_\_\_ bpm

#### TUG (seg,milisseg):

Pré: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_

Pós: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_

### PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO - rTMS

Local (is) de estimulação: **Cz, C4 e C3** LMR Cz: \_\_\_\_\_ LMR C3: \_\_\_\_\_ LMR C4: \_\_\_\_\_

Protocolo A ( )

Protocolo B ( )

Protocolo C ( )

Obs: \_\_\_\_\_

Você acredita que foi estimulado de maneira real ou fictícia? ( ) real ( ) fictícia

Efeito adverso: ( ) Dor de cabeça ( ) Dor no couro cabeludo ( ) Dor no pescoço ( )  
Rubor ( ) Convulsão ( ) Tontura ( ) Outro: \_\_\_\_\_

### PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

Abdução horizontal do ombro: \_\_\_<sup>a</sup> Progressão → Progredir na próx. sessão? ( ) Sim ( ) NãoPósterio-depressão escapular: \_\_\_<sup>a</sup> Progressão → Progredir na próx. sessão? ( ) Sim ( ) NãoPonte: \_\_\_<sup>a</sup> Progressão → Progredir na próx. sessão? ( ) Sim ( ) NãoTreino de alcance funcional: \_\_\_<sup>a</sup> Progressão → Progredir na próx. sessão? ( ) Sim ( ) NãoTreino com massa terapêutica: \_\_\_<sup>a</sup> Progressão → Progredir na próx. sessão? ( ) Sim ( ) NãoTreino de pinças: \_\_\_<sup>a</sup> Progressão → Progredir na próx. sessão? ( ) Sim ( ) NãoSubir e descer um *step*: \_\_\_<sup>a</sup> Progressão → Progredir na próx. sessão? ( ) Sim ( ) Não

Obs: \_\_\_\_\_ 1 RM: \_\_\_\_\_

Responsável pela estimulação: \_\_\_\_\_

Responsável pelo atendimento: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
PROFISSIONAL RESPONSÁVEL - Assinatura e carimbo

## APÊNDICE M – PROTOCOLO DE FISIOTERAPIA

**ORIENTAÇÕES GERAIS:** Preconize o silêncio durante as sessões; não se esqueça de fornecer *feedbacks* positivos ao paciente; procurar trabalhar em nível máximo de funcionalidade.

**ESTRATÉGIA DE POSICIONAMENTO SENTADO (PARA TODOS OS PACIENTES):** Uso da cunha para manter o tronco em extensão na posição sentada (Os pés devem estar bem alinhados)

### SUGESTÃO DE EXERCÍCIOS:

#### 1. Fortalecimento muscular (tablado):

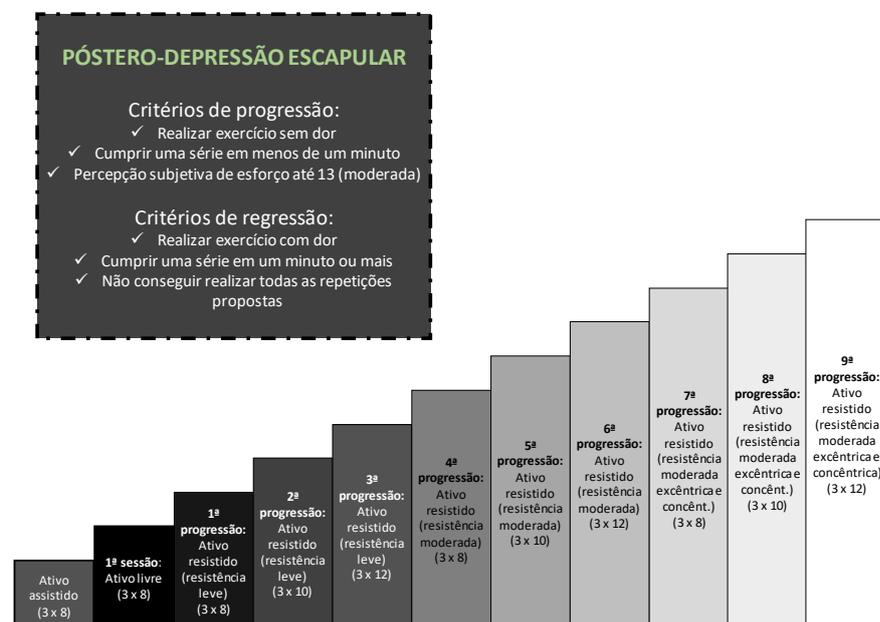
- *Abdução horizontal de ombro (bilateral)* - Paciente sentado sem apoio realiza o movimento proposto, de acordo com os comandos do fisioterapeuta. (tempo de descanso → 30 segundos a 1 minuto)

#### Evolução:

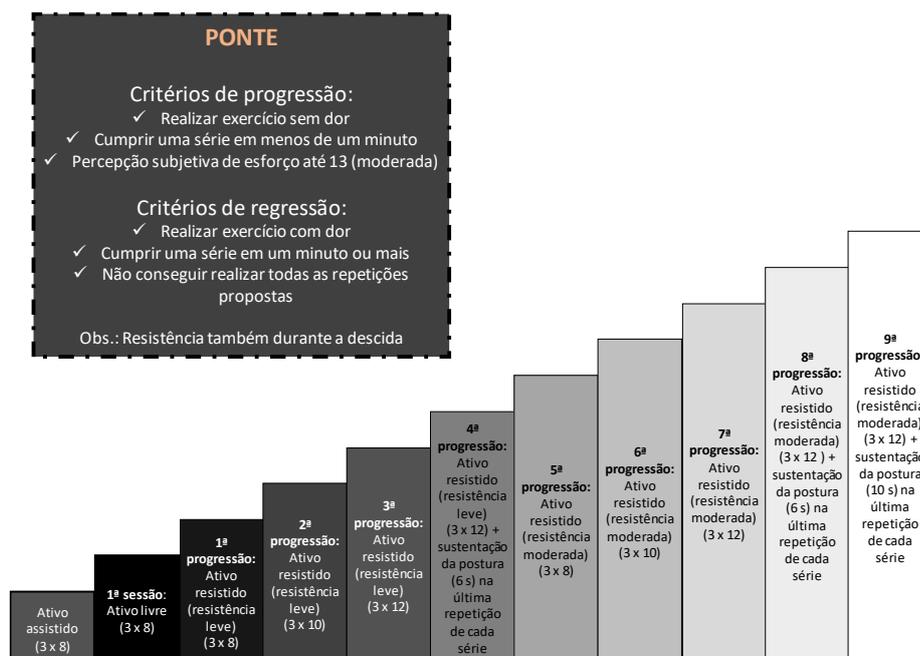


- *Padrão escapular: póstero-depressão (bilateral)* - Paciente em decúbito lateral realiza o movimento proposto, de acordo com os comandos do fisioterapeuta. (tempo de descanso → 30 segundos a 1 minuto)

#### Evolução:



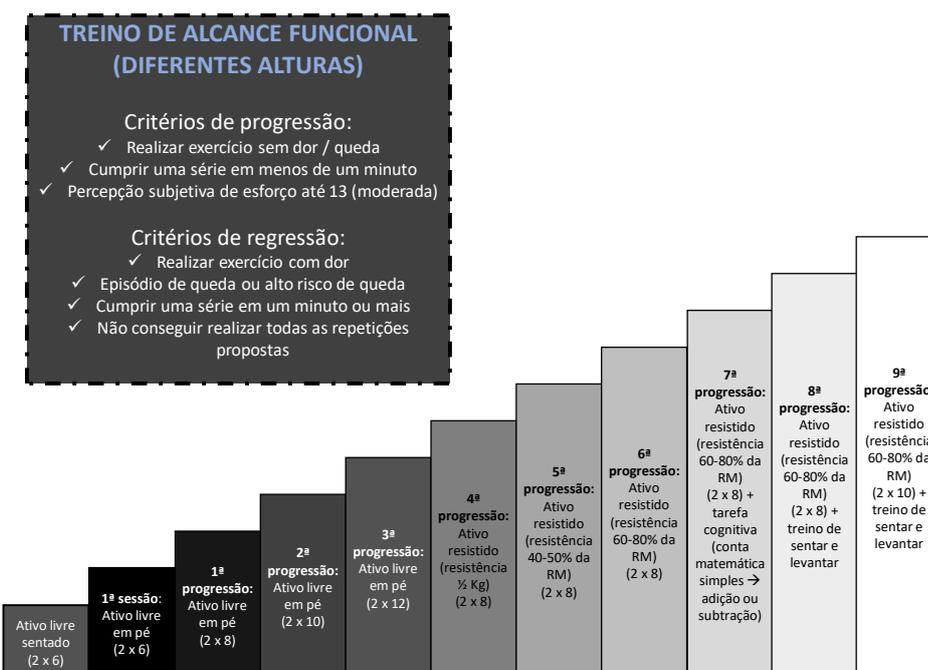
- *Ponte* - Paciente em decúbito dorsal, com os pés apoiados no tablado realiza a extensão do quadril, de acordo com os comandos do fisioterapeuta. Descer “freando”. (tempo de descanso → 30 segundos a 1 minuto)

**Evolução:****2. Treino de equilíbrio/ exercícios de dupla-tarefa:**

- *Treino de alcance funcional (tablado)* - Paciente em pé, tenta alcançar em diferentes direções os alvos indicados pelo fisioterapeuta. Obs: estimular flexão, extensão e rotação de tronco durante o exercício. (tempo de descanso → 30 segundos a 1 minuto).

**Evolução:**

1. Caso o paciente não consiga realizar o exercício em pé, realizar com o paciente sentado sobre a cunha.



- *Treino de subir e descer um step (barra paralela)* - Paciente deve realizar a tarefa, sem apoio das mãos, em resposta ao comando do fisioterapeuta. Obs: acompanhar o paciente em todo o decorrer da tarefa, a fim de evitar situações de risco ou quedas.

**Evolução:**

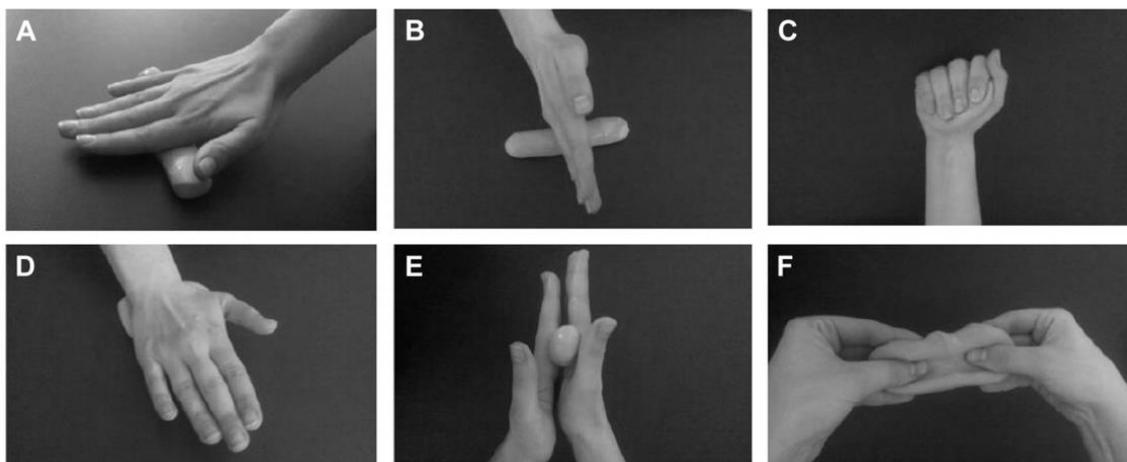


### 3. Exercício resistido com massa terapêutica (mesa)

- Usar variedade de movimentos de fortalecimento manual destinados a melhorar a função da mão, incluindo exercícios ativos de mão e de dedos.

**Tempo:** aproximadamente 15 minutos.

**Evolução:** Os exercícios evoluem de global para específico, terminando com movimentos de dedos e com ambas as mãos.



(A) A massa é movida entre o punho e as pontas dos dedos. (B) A massa é movida com a região hipotenar da mão, entre o punho e as pontas dos dedos. (C) A massa é pressionada em uma mão. (D) A massa é achatada com a região do carpo. (E) A massa é enrolada entre as duas mãos. (F) Depois de rolar a massa em uma bola, esta é comprimida entre os polegares e todos os dedos com as duas mãos ao mesmo tempo.

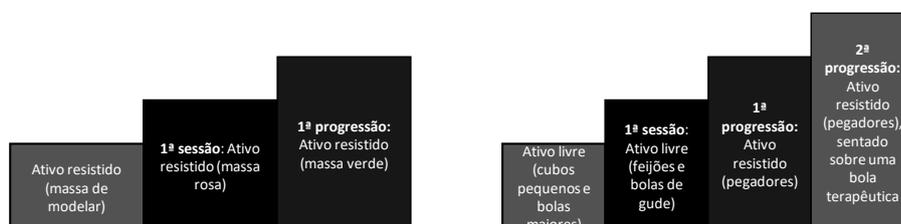
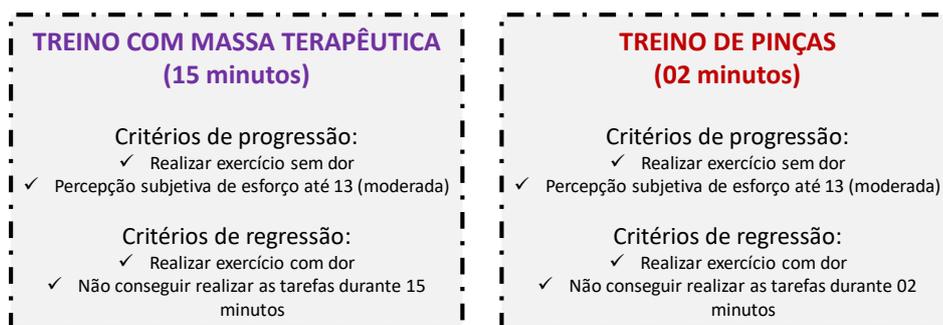
### 3. Treino de coordenação motora fina (mesa)

- *Treino de pinças* - Aprender com pinça fina feijão, milho e pregador de madeira. Ida e volta

**Tempo aproximado:** 2 minutos

**Evolução:**

1. Pode-se usar os objetos propostos num prato na linha média e pedir para o paciente levar uma por vez até três copos que estarão em diferentes distâncias.
2. Solicitar que o paciente realize a mesma tarefa com ambos os membros, alternadamente.
3. O paciente pode estar sentado sobre uma bola terapêutica durante a tarefa.



## REFERÊNCIAS

KEUS, Samyra et al. European physiotherapy guideline for Parkinson's disease. **KNGF/ParkinsonNet**, 2014.

MATEOS-TOSET, Sara et al. Effects of a single hand-exercise session on manual dexterity and strength in persons with Parkinson disease: a randomized controlled trial. **PM&R**, v. 8, n. 2, p. 115-122, 2016.

WONG-YU, Irene SK; MAK, Margaret KY. Multi-dimensional balance training programme improves balance and gait performance in people with Parkinson's disease: a pragmatic randomized controlled trial with 12-month follow-up. **Parkinsonism & related disorders**, v. 21, n. 6, p. 615-621, 2015.

[https://www.parkinson.org/sites/default/files/Fitness\\_Counts.pdf](https://www.parkinson.org/sites/default/files/Fitness_Counts.pdf)

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002815.pub2/epdf/full>

[https://pdfs.semanticscholar.org/2580/c8bbcce630bb6fbd7fdc772c1cb592ea3363.pdf?\\_ga=2.260797005.1913991328.1562353890-321089932.1523878245](https://pdfs.semanticscholar.org/2580/c8bbcce630bb6fbd7fdc772c1cb592ea3363.pdf?_ga=2.260797005.1913991328.1562353890-321089932.1523878245)

**APÊNDICE N – PERGUNTAS PARA O TREINO COGNITIVO****Contas simples:**

$4 \times 6 =$

$2 + 9 =$

$11 - 3 =$

$9 \times 8 =$

$2 - 2 =$

$6 + 7 =$

$13 - 5 =$

$3 + 9 =$

$4 \times 3 =$

$5 - 4 =$

$8 \times 9 =$

$8 - 5 =$

$7 + 8 =$

$1 + 6 =$

$13 - 9 =$

$3 \times 6 =$

**Exercícios de evocação:**

Cite o nome de cinco animais:

Cite o nome de cinco profissões:

Cite o nome de cinco meios de transporte:

Cite o nome de cinco frutas:

Cite o nome de cinco parentes seus:

Cite o nome de cinco cidades de Pernambuco:

Cite o nome de cinco estados do Brasil:

Cite o nome de cinco países da América:

**Perguntas gerais:**

Qual o seu nome completo?

Quantos anos você tem?

Qual o seu número de telefone?

Quantos filhos/netos você tem?

Quais os nomes dos seus filhos/netos?

Quantos irmãos você tem?

Cite o nome de cinco lugares que você já visitou.

Cite o nome de cinco cantores que você gosta.

## APÊNDICE O – MODELO DE CARTA DE ACOMPANHAMENTO DO VOLUNTÁRIO

Caro Sra. XXXXXXXXXXXXXXX,

Agradecemos imensamente pela sua participação no projeto de pesquisa intitulado “*Neuromodulação guiada por análise de biomarcadores corticais em pacientes com doença de Parkinson*”. Gostaríamos de sumarizar alguns dos resultados dos testes que a senhora realizou durante a sua participação. Quaisquer dúvidas, pode entrar em contato conosco.

Dado	Seu resultado	Média da população	Observação
<b>Índice de massa corporal</b>	34,2 kg/cm <sup>2</sup>	26,08 kg/cm <sup>2</sup>	A senhora está um pouco acima do peso ideal para a sua altura, mas não se preocupe. Atividade física regular supervisionada e dieta acompanhada por um nutricionista podem ajudar o senhor. Importante ressaltar que hábitos de vida saudáveis podem contribuir para um bom envelhecimento.
<b>Subtipo da doença de Parkinson</b>	Instabilidade postural e dificuldade de marcha	-	A instabilidade postural pode alterar o seu equilíbrio mesmo durante a execução de tarefas simples. Pode fazer com que a senhora tenha mais dificuldade em andar e aumentar o seu risco de quedas. Por isso, toda a atenção é necessária. Além disso, é importante realizar tratamentos fisioterapêuticos regularmente para evitar agravos em problemas posturais e dores articulares.
<b>Dosagem equivalente de levodopa</b>	600 mg	727 mg	A senhora está ingerindo uma dosagem de levodopa menor do que a população, em geral. Isso é ótimo, uma vez que o uso prolongado, em conjunto com altas dosagens de levodopa podem gerar problemas motores, como discinesias.
<b>Estadiamento da doença</b>	2,5	-	A senhora apresenta sintomas motores em ambos os lados do corpo e algum déficit de equilíbrio.
<b>Avaliação cognitiva</b>	24	27	A senhora tem uma diminuição leve da cognição. Exercícios como Luminosity, jogo da memória, jogos de tabuleiro e palavras cruzadas podem ajudar a senhora a evocar mais rapidamente a memória, melhorando o seu resultado.
<b>Lateralidade</b>	Destra	-	-
<b>Qualidade do sono</b>	73	52,23	Apesar da doença de Parkinson afetar a qualidade do sono dos pacientes, felizmente a senhora não apresenta alterações neste aspecto.

<b>Nível de depressão</b>	8	7	Felizmente a senhora também não apresenta sintomatologias depressivas.
<b>UPDRS - II</b>	10	11,8	A doença de Parkinson atrapalha o senhor de realizar suas atividades cotidianas apenas parcialmente.
<b>UPDRS - III</b>	30	32	Nível da doença leve.

Sumarizamos também alguns resultados que mostraram sua evolução em resposta ao protocolo de tratamento.

<b>Dado</b>	<b>Resultado pré intervenção</b>	<b>Resultado pós intervenção</b>	<b>Observação</b>
<b>Mobilidade, avaliada pelo teste timed up and go</b>	14	11,9	Este resultado quer dizer que a senhora melhorou sua mobilidade ao caminhar.
<b>Mobilidade, avaliada pelo teste sentar e levantar 5 vezes</b>	18,5	17,6	Este resultado quer dizer que a senhora melhorou sua mobilidade ao levantar-se e sentar-se.
<b>Qualidade de vida, avaliada pelo PDQ-39</b>	241,3	214,6	Quanto menor o escore nesta escala, melhor a percepção da qualidade de vida do indivíduo. Neste caso, a senhora melhorou sua qualidade de vida após as sessões.
<b>Nível de depressão, avaliado pelo questionário GDS-30</b>	6	7	A senhora não alterou os seus níveis de depressão após as sessões.

Mais uma vez, agradecemos à colaboração do senhor e esperamos vê-la em breve, em outras pesquisas da nossa equipe.

Caso sinta necessidade, entre contato conosco: [лана.ufpe@gmail.com](mailto:лана.ufpe@gmail.com)

Atenciosamente,

*Livia Shirakige*

## APÊNDICE P – CARTILHA SOBRE A DOENÇA DE PARKINSON



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA  
LABORATÓRIO DE NEUROCIÊNCIA APLICADA



LANA  
Laboratório de Neurociência Aplicada



VIRTUS IMPAVIDA  
UFPE



LANA  
Laboratório de Neurociência Aplicada

# MANUAL DO PARKINSON



**As informações contidas nesta cartilha se encontram em:**  
<http://www.medtronicbrasil.com.br/yourhealth/parkinsons-diseases/ind-ex.htm>; <http://www.vivabemcomparkinson.com.br/noticias/terapias-ocupacionais-sao-beneficas-para-o-paciente-com-mal-de-parkinson/>; <http://www.parkinson.org.br/reflex/ind-ex.htm>; <http://www.vivabemcomparkinson.com.br/informacoes/ausas/>; <http://www.revisitaneurociencias.com.br/edicoes/2007/PVNS2011%20002/Pages/2011from%20BRNS2011%2002-9.pdf>; PORTARIA Nº 3.916, DE 30 DE OUTUBRO DE 1998; PORTARIA Nº 2.981, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2009; PORTARIA Nº 4.217, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2010; Activa Therapy Clinical Summary, 2003; Dados nos Arquivos da Medtronic, Inc.; <http://www.medtronicbrasil.com.br/your-health/parkinsons-diseases/d-evice/benefits-riska/ind-ex.htm>; <http://www.medtronicbrasil.com.br/your-health/parkinsons-diseases/d-evice/benefits-riska/ind-ex.htm>.

**Autores:** Lívia Shirahige Gomes do Nascimento; Brenda Jucene Leimig; Marina de Freitas Berenguer // **Orientação:** Kátia Karina do Monte-Silva; Maria das Graças Rodrigues de Araújo.

### ROTEIRO DA CARTILHA

- ✓ O QUE É A DOENÇA DE PARKINSON?
- ✓ QUAIS OS SINTOMAS?
- ✓ SINTOMAS PRIMÁRIOS
- ✓ SAIBA MAIS SOBRE O PARKINSON E DIAGNÓSTICO
- ✓ QUAIS INTERVENÇÕES?
  - MEDICAMENTOS
  - ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA
  - FONOAUDIOLOGIA
  - TERAPIA OCUCIONAL
  - FISIOTERAPIA
- ✓ PORQUE FAZER EXERCÍCIOS?
- ✓ QUAIS EXERCÍCIOS SÃO INDICADOS?

### O QUE É A DOENÇA DE PARKINSON?

A doença de Parkinson (DP) acontece por conta da degeneração das células da região do cérebro chamada substância negra. Essas células produzem uma substância chamada dopamina, que conduz as correntes nervosas (neurotransmissões) ao corpo. Não é uma doença fatal ou contagiosa. Porém, acontecem alterações dos movimentos do paciente, provocando os sintomas abaixo:

#### OS SINTOMAS

- Tremores
- Cabeça inclinada para a frente
- Rigidez da expressão facial
- Rigidez nas articulações
- Postura inclinada
- Perda de equilíbrio
- Salivação excessiva
- Andar arrastado
- Fraqueza óssea

1

Fontes: Neurologista Nassar Alan e neurocirurgião Luis Claudio Modesto

2

## SINAIS PRIMÁRIOS DA DP

**Tremor** (*agitação involuntária e rítmica de um membro, da cabeça ou do corpo todo*) – É o sintoma mais conhecido da DP, (entretanto, nem todas as pessoas com a doença apresentam tremores) frequentemente começa com um tremor ocasional em um dedo, que eventualmente se espalha para o braço todo.



3

## SINAIS PRIMÁRIOS DA DP

**Bradicinesia** (*lentidão de movimento*) – Com o tempo, uma pessoa com a DP pode desenvolver um andar lento e arrastado. Pode eventualmente perder sua capacidade de começar e continuar a se mover. Após alguns anos, pode experimentar acinesia, ou "congelamento".

**Rigidez** (*dureza ou inflexibilidade dos membros ou juntas*) – Frequentemente começa nas pernas e no pescoço. Afeta a maior parte das pessoas e os músculos podem se tornar mais tensos e contraídos.

**Instabilidade Postural** (*equilíbrio e coordenação prejudicada*) – Uma pessoa com instabilidade postural pode ter uma posição curvada, com a cabeça inclinada e os ombros caídos. Essas pessoas podem desenvolver uma inclinação para frente ou para trás, podendo ter problemas de equilíbrio.



4

## SAIBA + SOBRE A DP

A doença de Parkinson acomete homens e mulheres e atinge todas as raças e classes socioeconômicas.

O Parkinson é uma das doenças neurodegenerativas mais incidentes nos idosos. Aproximadamente 0,1% da população em geral possuem a doença e 1% em pessoas acima de 65 anos.

Os sintomas geralmente se iniciam após os 50 anos, com média aos 60 anos. Algumas pessoas podem iniciar os sintomas antes dos 40 anos e então chamamos de doença de Parkinson de início precoce.

### DIAGNÓSTICO

DP

Se dá por achados da história clínica, exclusão de outras doenças e exames de imagens e neurológicos.

5

## TRATAMENTO

Não existe ainda cura para o Parkinson, porém existe o tratamento para aliviar os sintomas e proporcionar uma melhor qualidade de vida.

-  Medicamentos
-  Estimulação profunda do cérebro
-  Fonoaudiologia
-  Terapia Ocupacional
-  Fisioterapia



### LEMBRE-SE:

SEMPRE CONSULTE O SEU MÉDICO! ELE SERÁ RESPONSÁVEL PELA MELHOR(ES) INTERVENÇÃO (ÕES) A SER(EM) INDICADA(S) PARA VOCÊ!

6

## MEDICAMENTOS

### Principais Medicamentos Para A Doença De Parkinson

DROGA (PRINCÍPIO ATIVO)	NOME COMERCIAL®
LEVODOPA OU L-DOPA	SINEMET/CRONOMET/ PROLOPA
BROMOCRIPTINA	PARLODEL/BAGREN
LISURIDE	DOPERGIN
PRAMIPEXOL	MIRAPEX
PRAMIPEXOL	SIFROL
PERGOLIDA	CELANCE
ROPINIROL	REQUIP
BIPERIDENO	AKINETON
TRIHEXIFENIDIL	ARTANE
AMANTADINA	MANTIDAN
SELEGILINA/L-DEPRENIL	NIAR -DEPRILAN -JUMEXIL - ELEPRIL
TOLCAPONE	TASMAR
ENTACAPONE	COMTAN

(\*) MAO-B= monoamino-oxidase B - (\*\*\*) COMT- catecol-O-metil-transferase

A levodopa ou l-dopa ainda é o medicamento mais importante para amenizar os sintomas da doença. Ela se transforma em dopamina no cérebro e supre parcialmente a falta deste neurotransmissor. Infelizmente, o uso prolongado por muitos anos pode causar reações secundárias bastante severas, como os movimentos involuntários anormais.

7

## MEDICAMENTOS

Através Do **SUS** Pode Ser Adquiridos Os Seguintes Medicamentos Divididos Em Dois Grupos:

- Disponibilizados pela Secretarias Estaduais de Saúde:
  - Amantadina 100 mg
  - Bromocriptina 2,5 mg e 5 mg
  - Cabergolina 0,5 mg
  - Entacapona 200 mg
  - Pramipexol 0,125 mg, 0,25 mg e 1 mg
  - Selegilina 5 mg e 10 mg
  - Tolcapona 100 mg
- Disponibilizado através dos postos municipais de saúde:
  - Biperideno 2 mg
  - Biperideno 4 mg
  - Levodopa + benserazida 200/50 mg
  - Levodopa + benserazida 100/25 mg
  - Levodopa + carbidopa 250/25 mg
  - Levodopa + carbidopa 200/50 mg

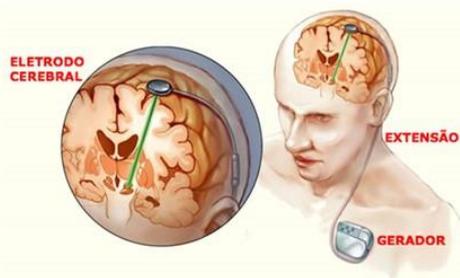


**LEMBRE-SE  
A MEDICAÇÃO PRESCRITA PELO SEU  
MÉDICO DEVE SER USADA  
CORRETAMENTE, RESPEITANDO OS  
HORÁRIOS E AS DOSES DIÁRIAS!**

8

## ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA (DBS)

- É um tratamento cirúrgico que pode reduzir alguns dos sintomas associados à DP
- Trata-se da estimulação do cérebro através de um dispositivo semelhante a um marca-passo cardíaco, bloqueia os sinais que causam os sintomas motores incapacitantes da doença de Parkinson.
- O resultado disso é que muitas pessoas conseguem ter maior controle sobre seus movimentos corporais.



9

## FONOAUDIOLOGIA

- A ação dos fonoaudiólogos se faz necessária devido aos problemas com a fala, os quais ocorrem devido à falta de coordenação e redução do movimento dos músculos que controlam os órgãos responsáveis pela produção dos sons da fala.
- O treinamento da fala pode evitar alterações e melhorar a qualidade da fala para uma forma compreensível e bem modulada.



**ORIENTE-SE SEMPRE COM UM PROFISSIONAL EM FONOAUDIOLOGIA PARA CORRIGIR SEUS PROBLEMAS COM A FALA E A VOZ!**

10

## TERAPIA OCUPACIONAL

- O terapeuta ocupacional é o profissional que melhor poderá orientar o paciente com o objetivo de facilitar as atividades da vida diária, indicar condutas que propiciem independência para a higiene pessoal e sua reinserção em sua atividade profissional.
- Ajuda os pacientes no tratamento das funções motoras e musculares dos indivíduos com doença de Parkinson.



11

## FISIOTERAPIA E EXERCÍCIOS

- A fisioterapia é um complemento indispensável ao tratamento da doença de Parkinson, e é tão importante quanto os remédios.
- Permite que o tratamento tenha melhor eficácia, inclusive para melhorar o estado psicológico do paciente.
- Ajuda a conservar a atividade muscular e flexibilidade articular. Pois, os músculos inativos têm tendência a se atrofiar, se contrair e sua força diminui. A rigidez resultante limita a amplitude dos gestos.



12



ACONSELHE-SE SEMPRE COM UM FISIOTERAPEUTA SOBRE OS PRINCIPAIS EXERCÍCIOS RECOMENDADOS PARA O SEU CASO EM PARTICULAR.

13

## FISIOTERAPIA E EXERCÍCIOS

- **Porque fazer exercícios?**
- **Porque eles:**
  - Atuam no combate ao sedentarismo
  - Melhoram o trabalho cardiovascular e respiratório
  - Estimulam a execução de movimentos
  - Melhoram o bem-estar



14

## FISIOTERAPIA E EXERCÍCIOS

Uma das atividades físicas mais indicadas para quem tem DP é a **HIDROTERAPIA!**

Os exercícios realizados dentro da água ajudam na redução da rigidez dos músculos, melhoram a mobilidade das articulações, colaboram com a postura, equilíbrio e também com o caminhar.



15

## FISIOTERAPIA E EXERCÍCIOS

Aqui estão alguns exercícios para você fazer em casa...

**Lembre-se! Antes de realizar os exercícios, você deve:**

- ✓ Se sentir seguro do exercício proposto
- ✓ Seguir as instruções e observar as ilustrações
- ✓ Repetir cada movimento cerca de 10 vezes
- ✓ Respirar e se concentrar durante o exercício
- ✓ Realizar os movimentos diariamente
- ✓ Caso sintam-se cansado, diminuir o número de repetições

16

## EXERCÍCIOS GERAIS



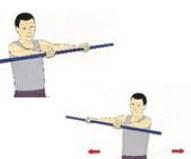
DEITADO EM UMA SUPERFÍCIE LISA E COM OS JOELHOS FLEXIONADOS E OS PÉS APOIADOS, DEVE-SE LEVANTAR O QUADRIL (BACIA) NO SENTIDO DO TETO.



SENTADO EM UMA CADEIRA COM AS COSTAS APOIADAS E OS PÉS NO CHÃO, DEVE-SE GIRAR O TRONCO PARA UM LADO, SEGUINDO O MOVIMENTO COM A CABEÇA.



EM PÉ, SEGURAR UM CABO DE VASSOURA OU UM GUARDA-CHUVA COM OS COTOVELOS ESTICADOS, DEVE-SE LEVANTAR OS BRAÇOS NO SENTIDO DO TETO.



SEGUINDO AS ORIENTAÇÕES DO EXERCÍCIO ACIMA, COM OS COTOVELOS ESTICADOS E COLOCADOS NA ALTURA DOS OMBROS, DEVE-SE GIRAR O TRONCO.

17

## EXERCÍCIOS GERAIS



EM PÉ E APOIADO NO ENCOSTO DA CADEIRA OU NA GRADE DE CASA, DEVE-SE FAZER MOVIMENTOS DE FICAR SOBRE A PONTA DOS PÉS.



SEGUINDO AS ORIENTAÇÕES NO EXERCÍCIO ACIMA, DEVE-SE APOIAR EM UMA PERNA E LEVAR A OUTRA PARA TRÁS.



SEGUINDO AS ORIENTAÇÕES NO EXERCÍCIO ACIMA, DEVE-SE APOIAR EM UMA PERNA E A OUTRA PERNA DEVE DOBRAR O QUADRIL E O JOELHO.

18

## EXERCÍCIOS GERAIS



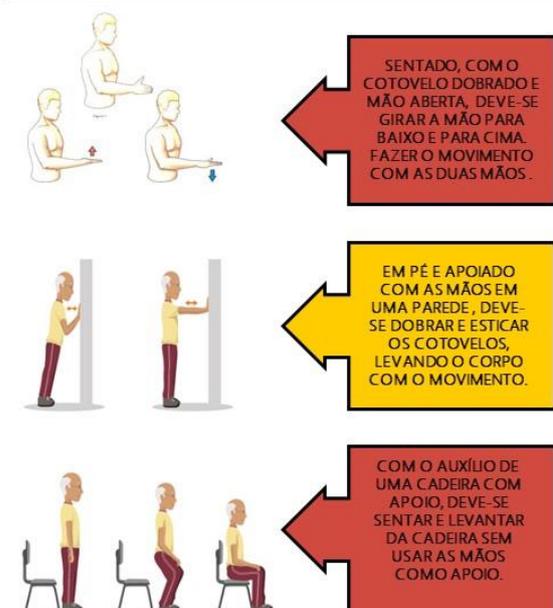
19

## EXERCÍCIOS GERAIS



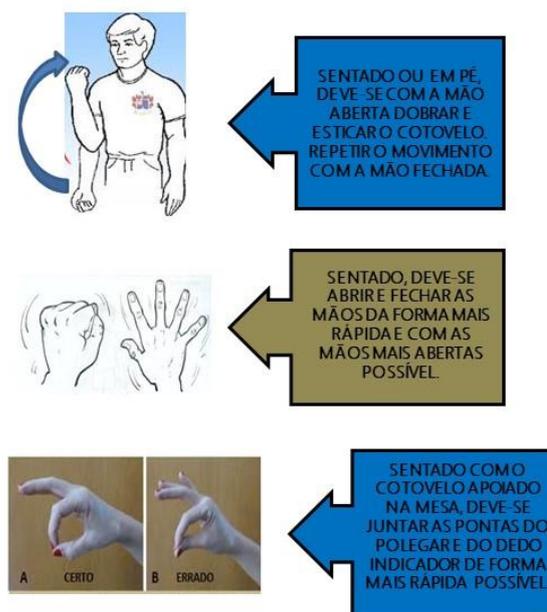
20

## EXERCÍCIOS GERAIS



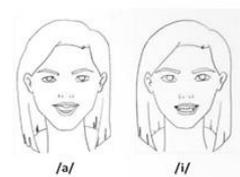
21

## EXERCÍCIOS GERAIS



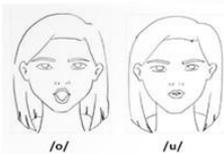
22

## EXERCÍCIOS - MÍMICA



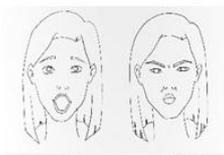
/a/

/i/



/o/

/u/



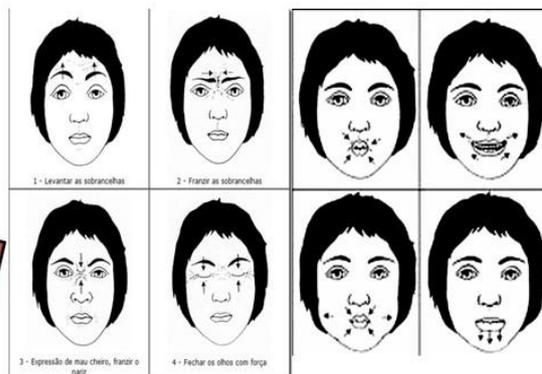
PARA REALIZAR OS EXERCÍCIOS DE MÍMICA, VOCÊ DEVE FALAR AS VOGAIS "A" "I" "O" e "U"

Para fazer os exercícios de mímica, basta imitar as figuras

23

## EXERCÍCIOS - MÍMICA

Para fazer os exercícios de mímica, basta imitar as figuras



1 - Levantar as sobrancelhas

2 - Fruncir as sobrancelhas

3 - Expressão de mau cheiro, fruncir o nariz

4 - Ficar os olhos com força

24

## APÊNDICE Q – CARTILHA SOBRE RISCO DE QUEDAS EM IDOSOS



UFPE



# RISCO

# DE

# QUEDAS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA  
LABORATÓRIO DE NEUROCIÊNCIA APLICADA



As informações contidas nesta cartilha se encontram em: SESC – FORTALEZA - Infográficos: Luciana Pimenta/ Ilustração: Guabira // Dicas de Saúde: BVS – Biblioteca Virtual em Saúde [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/184queda\\_idosos.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/184queda_idosos.html)  
Autores: Marina de Freitas Berenguer; Livia Shirahige Gomes do Nascimento // Orientação: Kátia Karina do Monte-Silva.

1

## RISCO DE QUEDAS

PRINCIPAIS CAUSAS:

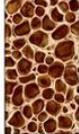
- ✓ Dificuldade de visão ou auditiva
- ✓ Uso inadequado de medicamentos
- ✓ Dificuldade de equilíbrio
- ✓ Perda progressiva de força nos membros
- ✓ Osteoporose




Osso Normal



Osteoporose






6

## COMO PREVENIR?

VESTUÁRIO E ACESSÓRIOS:

Verifique se a ponta de borracha da bengala está desgastada. Troque se for necessário.



Procure se sentar quando for vestir e tirar roupas e sapatos.



Use sapatos leves, confortáveis, antiderrapantes, sem saltos, com solado de borracha e ajustados ao tamanho do pé.



Use bolsas com alças transpassadas ao corpo para dividir o peso melhor. Deixe as mãos livres para se apoiar.



Fonte: Sesc Fortaleza

INFOGRÁFICO: LUCIANA PIMENTA / ILUSTRAÇÃO: GUABIRAS

5

## COMO PREVENIR?

### SAÚDE PESSOAL:

Pratique atividades físicas.



A BOA VISÃO É FUNDAMENTAL PARA EVITAR QUEDAS. VÁ SEMPRE AO MÉDICO;

Faça exames de rotina regularmente.



Meça a densidade óssea. Quedas têm consequências maiores em ossos fracos.



INFOGRÁFICO: LUCIANA PIMENTA / ILUSTRAÇÃO: GUABIRAS

Fonte: Sesc Fortaleza

2

## RISCO DE QUEDAS

### CONSEQUÊNCIAS DA QUEDA:

- ✓ Maior dependência
- ✓ Hospitalizações
- ✓ Medo de cair novamente
- ✓ Restrição das atividades cotidianas e sociais
- ✓ Diminuição da capacidade funcional
- ✓ Perda de qualidade de vida
- ✓ Estresse pós-traumático
- ✓ Dores
- ✓ Novas quedas

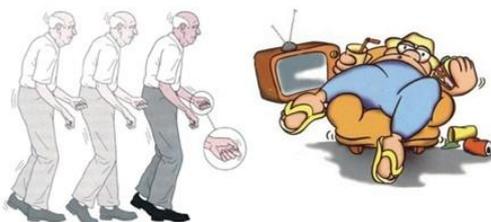


3

## RISCO DE QUEDAS

### FATORES DE RISCO:

- ✓ Idade avançada (80 anos ou mais)
- ✓ Sexo feminino
- ✓ História prévia de quedas
- ✓ Imobilidade
- ✓ Sedentarismo
- ✓ Fraqueza muscular
- ✓ Equilíbrio diminuído
- ✓ Marcha lenta com passos curtos
- ✓ Doença de Parkinson

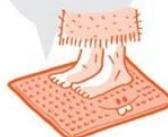


4

## COMO PREVENIR?

### CASA:

No banheiro, retire prateleiras de vidro e superfícies cortantes e troque o piso por um antiderrapante.



MANTENHA A CASA BEM ILUMINADA. EVITAR O USO DE VELAS NA FALTA DE ENERGIA. PREFERIR UMA LANTERNA.

Elimine móveis e passagens com quinas vivas.



MANTER O CHÃO SEMPRE SECO.

Não deixe fios cruzando cômodos da casa.



Fonte: Sesc Fortaleza

INFOGRÁFICO: LUCIANA PIMENTA / ILUSTRAÇÃO: GUABIRAS

## ANEXO A – ARTIGO ORIGINAL DIRETAMENTE RELACIONADO À TESE

Journal of Parkinson's Disease 2 (2020) 1–16  
DOI 10.3233/JPD-191840  
IOS Press

1

Review

---

# Quantitative Electroencephalography Characteristics for Parkinson's Disease: A Systematic Review

Lívia Shirahige<sup>a,b</sup>, Marina Berenguer-Rocha<sup>a</sup>, Sarah Mendonça<sup>b</sup>, Sérgio Rocha<sup>a</sup>, Marcelo Cairrão Rodrigues<sup>c</sup> and Kátia Monte-Silva<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>*Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil*

<sup>b</sup>*Postgraduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil*

<sup>c</sup>*Neurodynamics Laboratory, Department of Physiology, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil*

Accepted 22 January 2020

## ANEXO B – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 1

Cerebellum  
DOI 10.1007/s12311-017-0863-8



SHORT REPORT

## Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS) Impairs Balance Control in Healthy Individuals

Águida Foerster<sup>1,2</sup> · Lorena Melo<sup>1</sup> · Marina Mello<sup>1</sup> · Rebeca Castro<sup>1</sup> · Lívia Shirahige<sup>1</sup> ·  
Sérgio Rocha<sup>1</sup> · Kátia Monte-Silva<sup>1</sup>

© Springer Science+Business Media New York 2017

## ANEXO C – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 2

DOI:10.5585/ConsSaude.v16n2.6936

Recebido em 22 nov. 2016 / aprovado em 12 mai. 2017

# Efeito da hidroterapia no condicionamento cardiovascular e na qualidade de vida de pacientes após acidente vascular encefálico

*Effects of hydrotherapy on the endurance and quality of life in stroke survivors*

Marília Ramos Dantas Vieira da Costa<sup>1</sup>; Regina Celi de Lima<sup>1</sup>; Clarissa Pessoa Lopes<sup>2</sup>; Livia Shirahige<sup>3</sup>; Plínio Luna Albuquerque<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Fisioterapeuta graduada pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida - ASCES/UNITA. Caruaru, PE - Brasil.

<sup>2</sup> Fisioterapeuta pós-graduada em Fisioterapia Aquática pelo Centro de Estudos e Pesquisas Rogério Antunes -CEPRA, preceptora da Clínica Escola de Fisioterapia do Centro Universitário Tabosa de Almeida - ASCES/UNITA. Caruaru, PE - Brasil.

<sup>3</sup> Fisioterapeuta, Mestre em Fisioterapia pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE e doutoranda em Neurociências pelo Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. Recife, PE - Brasil.

<sup>4</sup> Fisioterapeuta, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE; doutorando em Neurociências pelo Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da UFPE. Docente do departamento de Fisioterapia do Centro Universitário Tabosa de Almeida - ASCES/UNITA. Caruaru, PE - Brasil.

## ANEXO D – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 3



Manual Therapy, Posturology  
& Rehabilitation Journal

formerly REVISTA TERAPIA MANUAL

<http://dx.doi.org/10.17784/mtprehabjournal.2017.15.523>

RESEARCH ARTICLES

## Maitland in chronic lumbar pain of young adults improves pain and functionality

Marcela da Gama e Silva Ferreira<sup>1</sup>, Luiz Carlos de Mèlo<sup>1</sup>, Horianna Cristina Silva de Mendonça<sup>1</sup>, Krysly Danielle de Amorim Cabral<sup>1</sup>, François Talles Medeiros Rodrigues<sup>2</sup>, Lívia Shirahige Gomes do Nascimento<sup>3</sup>, Marcelo Renato Guerino<sup>4</sup>, Ana Paula de Lima Ferreira<sup>4</sup>, Maria das Graças Rodrigues de Araújo<sup>4</sup>

**ANEXO E – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 4**

Spinal Cord  
<https://doi.org/10.1038/s41393-018-0149-0>



REVIEW ARTICLE



## Does trans-spinal direct current stimulation modulate the Hoffmann reflexes of healthy individuals? A systematic review and meta-analysis

Plínio Luna Albuquerque<sup>1,2,3</sup> · Thyciane Mendonça<sup>1</sup> · Mayara Campêlo<sup>1,2</sup> · Lívia Shirahige<sup>1,2</sup> · Kátia Monte-Silva<sup>1,2</sup>

Received: 11 October 2017 / Revised: 23 March 2018 / Accepted: 29 March 2018  
© International Spinal Cord Society 2018

**ANEXO F – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 5**

Journal of Diabetes & Metabolic Disorders  
<https://doi.org/10.1007/s40200-019-00392-4>

RESEARCH ARTICLE

**A single whole body vibration session influences quadriceps muscle strength, functional mobility and balance of elderly with osteopenia and/or osteoporosis? Pragmatic clinical trial**

Luanda Alves Xavier Ramos<sup>1</sup> · François Talles Medeiros Rodrigues<sup>2</sup> · Lívia Shirahige<sup>3</sup> · Maria de Fátima Alcântara Barros<sup>4</sup> · Antônio Geraldo Cidrão de Carvalho<sup>4</sup> · Marcelo Renato Guerino<sup>5</sup> · Ana Paula de Lima Ferreira<sup>6</sup> · Ricardo Oliveira Guerra<sup>7</sup> · Maria das Graças Rodrigues de Araújo<sup>6,8</sup>

Received: 5 October 2018 / Accepted: 5 February 2019  
© Springer Nature Switzerland AG 2019

**ANEXO G – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 6**

Neurological Sciences

<https://doi.org/10.1007/s10072-020-04350-4>

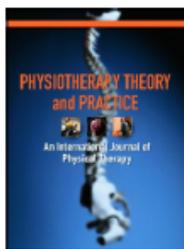
ORIGINAL ARTICLE

**Interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability in stroke: relationship with sensory-motor impairment and injury chronicity**Marina Berenguer-Rocha<sup>1</sup> • Adriana Baltar<sup>1</sup> • Sérgio Rocha<sup>1</sup> • Livia Shirahige<sup>1</sup> • Rodrigo Brito<sup>1</sup> • Kátia Monte-Silva<sup>1</sup>

Received: 26 June 2019 / Accepted: 16 March 2020

© Fondazione Società Italiana di Neurologia 2020

## ANEXO H – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 7



**Physiotherapy Theory and Practice**  
An International Journal of Physical Therapy



ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ijtp20>

## Independent community walking after a short protocol of repetitive transcranial magnetic stimulation associated with body weight-support treadmill training in a patient with chronic spinal cord injury: a case report

Fernanda Nogueira , Lívia Shirahige , Rodrigo Brito & Katia Monte-Silva

To cite this article: Fernanda Nogueira , Lívia Shirahige , Rodrigo Brito & Katia Monte-Silva (2020): Independent community walking after a short protocol of repetitive transcranial magnetic stimulation associated with body weight-support treadmill training in a patient with chronic spinal cord injury: a case report, *Physiotherapy Theory and Practice*, DOI: [10.1080/09593985.2020.1802797](https://doi.org/10.1080/09593985.2020.1802797)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09593985.2020.1802797>

## ANEXO I – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 8

Hindawi  
Neural Plasticity  
Volume 2020, Article ID 8859394, 8 pages  
<https://doi.org/10.1155/2020/8859394>

*Research Article***Baseline Motor Impairment Predicts Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Physical Therapy-Induced Improvement in Individuals with Chronic Stroke**

**Adriana Baltar <sup>1</sup>, Daniele Piscitelli <sup>2,3</sup>, Déborah Marques <sup>1</sup>, Lívia Shirahige <sup>1</sup>  
and Kátia Monte-Silva <sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Applied Neuroscience Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

<sup>2</sup>School of Medicine and Surgery, University of Milano Bicocca, Milano, Italy

<sup>3</sup>School of Physical and Occupational Therapy, McGill University, Montreal, Canada

Correspondence should be addressed to Daniele Piscitelli; [daniele.piscitelli@unimib.it](mailto:daniele.piscitelli@unimib.it)

Received 14 June 2020; Revised 10 November 2020; Accepted 11 November 2020; Published 25 November 2020

## ANEXO J – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 9



Brazilian Journal of Development | 32875  
ISSN: 2525-8761

**Quality of Life, Sleep and Fatigue in Parkinson's Disease: A Correlation Study**

**Qualidade de vida, sono e fadiga na doença de Parkinson: um estudo de correlação**

DOI:10.34117/bjdv7n3-826

Recebimento dos originais: 08/02/2021

Aceitação para publicação: 31/03/2021

**Livia Shirahige Gomes do Nascimento**

Doctoral Student Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife - PE, Brazil.

E-mail: livinha.sgn@gmail.com

**Shirley Lima Campos**

Professor, Department of Physiotherapy, Federal University of Pernambuco, Recife - PE, Brazil.

E-mail: shirleylcampos@uol.com.br

**Ana Paula de Lima Ferreira**

Professor, Department of Physiotherapy, Federal University of Pernambuco, Recife - PE, Brazil.

E-mail: applima@yahoo.com.br

**Adriana Baltar Maciel**

Researcher at the Physiotherapy Department, Federal University of Pernambuco, Recife - PE, Brazil.

E-mail: adrianabaltarmaciel@gmail.com

## ANEXO K – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 10

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<sup>a</sup>, Rodrigo Brito<sup>a,b</sup>, Plínio Luna<sup>a</sup>, Mayara Campêlo<sup>a</sup>, Lívia Shirahige<sup>a,b</sup>, Luís Fontes<sup>a</sup>, Rebeca Dias<sup>a</sup>, Daniele Piscitelli<sup>c,d,\*</sup> and Kátia Monte-Silva<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>*Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife – PE – Brazil*

<sup>b</sup>*NAPeN Network (Núcleo de Assistência e Pesquisa em Neuromodulação), Brazil*

<sup>c</sup>*School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milano, Italy*

<sup>d</sup>*School of Physical and Occupational Therapy, McGill University, Montreal, Canada*

## ANEXO L – ARTIGO ORIGINAL NÃO RELACIONADO À TESE 11

Hindawi  
Neural Plasticity  
Volume 2021, Article ID 5664647, 8 pages  
<https://doi.org/10.1155/2021/5664647>

*Research Article***Intrahemispheric EEG: A New Perspective for Quantitative EEG Assessment in Poststroke Individuals**

**Rodrigo Brito** <sup>1,2</sup> **Adriana Baltar** <sup>1,2</sup> **Marina Berenguer-Rocha** <sup>1</sup> **Lívia Shirahige** <sup>1,2</sup>  
**Sérgio Rocha** <sup>1</sup> **André Fonseca** <sup>3</sup> **Daniele Piscitelli** <sup>4,5</sup> and **Kátia Monte-Silva** <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Applied Neuroscience Laboratory, Department of Physical Therapy, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

<sup>2</sup>NAPeN Network (Núcleo de Assistência e Pesquisa em Neuromodulação), Brazil

<sup>3</sup>Center of Mathematics, Computation and Cognition, Universidade Federal do ABC, Sao Paulo, Brazil

<sup>4</sup>School of Medicine and Surgery, University of Milano Bicocca, Milano, Italy

<sup>5</sup>School of Physical and Occupational Therapy, McGill University, Montreal, Canada

Correspondence should be addressed to Daniele Piscitelli; [daniele.piscitelli@unimib.it](mailto:daniele.piscitelli@unimib.it)

Received 27 May 2021; Revised 18 August 2021; Accepted 6 September 2021; Published 22 September 2021

## ANEXO M – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 1



## BIOMARCADORES CORTICAIS NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

**Autores:** Livia Shirahige, Marina Berenguer, Sarah Mendonça, Sérgio Rocha, Marcelo Cairrão, Kátia Monte-Silva

## ANEXO N – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 2



ANAIS DO 11º CONGRESSO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA  
 REVISTA BRASILEIRA DE CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO HUMANO - 2019  
 SOCIEDADE BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA | [www.sbf.org.br](http://www.sbf.org.br)  
 Salvador, Bahia, BRASIL, de 19 a 22.09.2019  
 ISSN: 2175-3598 ON-LINE [SUPLEMENTO 2019]

**Resumo 6577**

**EXCITABILIDADE CORTICAL EM DIFERENTES SUBTIPOS CLÍNICOS DA DOENÇA DE PARKINSON**  
 Thaynã Moura de Santana, Lívia Shirahige, Brenda Jucene Leimig Valença, Aurine Emmanuelle Araújo de Oliveira, Kátia Monte-Silva  
 UFPE, Recife, PE, Brasil

## ANEXO O – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 3



**16- CORRELAÇÃO ENTRE O DESEQUILÍBRIO INTER-HEMISFÉRICO E OS SINAIS CLÍNICOS NA DOENÇA DE PARKINSON**

Brenda Jucene Leimig Valença<sup>1\*</sup>, Livia Shirahige<sup>2</sup>, Thayná Moura<sup>3</sup>, Amanda Bezerra<sup>4</sup>, João Victor Fabricio<sup>5</sup>, Aléxia Perruci<sup>6</sup>, Aurine Emmanuelle<sup>7</sup>, Sérgio Rocha<sup>8</sup>, Rebeca Dias<sup>9</sup>, Kátia Monte-Silva<sup>10</sup>

## ANEXO P – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 4



### XII SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO



Certificamos que

Amanda Bezerra da Silva, Brenda Jucene, Rebeca Dias, Rodrigo Brito, Adriana Baltar, Lívia Shirahige, Kátia Monte-Silva

Participaram da apresentação do trabalho "Effects of the association a neuromodulation protocol and motor training protocol on motor impairment in different Parkinson's Disease phenotypes.", no **XII Simpósio Internacional em Neuromodulação**, na modalidade apresentação de pôster, realizado entre os dias 08 e 11 de novembro de 2020, em São

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

20/11/2020

Abstract 33 | Principles and Practice of Clinical Research

## Abstract 33

Effects of the association a neuromodulation protocol and motor training protocol on motor impairment in different Parkinson's Disease phenotypes.

Amanda Bezerra da Silva<sup>1</sup>, Brenda Jucene<sup>2</sup>, Rebeca Dias<sup>3</sup>, Rodrigo Brito<sup>4</sup>, Adriana Baltar<sup>5</sup>, Lívia Shirahige<sup>6</sup>, Kátia Monte-Silva<sup>7</sup>

## ANEXO Q – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 5



Congresso on line de Fisioterapia Neurofuncional - NEURO ADVANCE.  
 REVISTA BRASILEIRA DE CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO HUMANO - 2020  
 SOCIEDADE BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA | www.sbf.org.br  
 ISSN: 2175-3598 ON-LINE [SUPLEMENTO 01/2020]



### Resumo 265

#### ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE A EXCITABILIDADE CORTICAL E O DESEMPENHO MOTOR EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Marília Austregésilo Saraiva Da Silva , Amanda Bezerra Da Silva, Lívia Shirahige Gomes Do Nascimento, Maíra Izzadora Souza Carneiro, Kátia Monte- Silva

## ANEXO R – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 6

rtifique o código de autenticidade 4870738.254041.838130.6.0363872948410801898 em <https://www.even3.com.br/ldpc/verifica>



Núcleo de Assistência e Pesquisa em  
Neuromodulação

### 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, Lívia Shirahige Gomes Do Nascimento, Sérgio Rocha, **MARÍLIA AUSTREGÉSILO SARAIVA DA SILVA**, Amanda Bezerra Da Silva, Thayná 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



Expanded Summary



**Correlation between corticospinal excitability and rigidity in individuals with parkinson's disease**

**Correlação entre excitabilidade corticoespinal e rigidez em indivíduos com doença de parkinson**

Alexia de Deus Perruci<sup>1</sup>

Rebeca Gomes Dias da Costa<sup>2</sup>

Lívia Shirahige Gomes do Nascimento<sup>3</sup>

Sérgio Rocha<sup>4</sup>

Marília Austregésilo Saraiva da Silva<sup>5</sup>

Amanda Bezerra da Silva<sup>6</sup>

Thayná Moura de Santana<sup>7</sup>

Kátia Monte-Silva<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Corresponding author. Centro de Ciências da Saúde, Graduanda em Fisioterapia, Laboratório de Neurociência Aplicada, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco (Recife), Pernambuco, Brazil. [alexia.perruci@gmail.com](mailto:alexia.perruci@gmail.com)

<sup>2-3-4</sup>Centro de Ciências da Saúde. Laboratório de Neurociência Aplicada, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco (Recife). Pernambuco, Brazil. [rebecagdiascosta@gmail.com](mailto:rebecagdiascosta@gmail.com), [livia.shirahige@gmail.com](mailto:livia.shirahige@gmail.com), [mariliap997@gmail.com](mailto:mariliap997@gmail.com), [amanda.piscies@gmail.com](mailto:amanda.piscies@gmail.com), [thaynamoura15@gmail.com](mailto:thaynamoura15@gmail.com), [monte.silvakk@gmail.com](mailto:monte.silvakk@gmail.com)

<sup>5-6-7-8</sup>Centro de Ciências da Saúde. Laboratório de Neurociência Aplicada, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco (Recife). Pernambuco, Brazil. [rebecagdiascosta@gmail.com](mailto:rebecagdiascosta@gmail.com), [livia.shirahige@gmail.com](mailto:livia.shirahige@gmail.com), [mariliap997@gmail.com](mailto:mariliap997@gmail.com), [amanda.piscies@gmail.com](mailto:amanda.piscies@gmail.com), [thaynamoura15@gmail.com](mailto:thaynamoura15@gmail.com), [monte.silvakk@gmail.com](mailto:monte.silvakk@gmail.com)

**ANEXO S – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 7**Coordenação do Curso  
de Fisioterapia**dFISIO**Departamento  
de FisioterapiaDECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que **LÍVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO** orientou no semestre 2020.3 o Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) do(a) acadêmico(a) **BRENDA JUCENE LEIMIG VALENÇA** intitulado **“ATIVIDADE CORTICAL EM DIFERENTES FENÓTIPOS DA DOENÇA DE PARKINSON”**, defendido em 22 de outubro de 2020.

Recife, 24 de outubro de 2020.



Universidade Federal de Pernambuco - UFPE  
Centro de Ciências da Saúde  
Prof. Ana Paula de Lima Ferreira  
Coordenadora do Curso de Fisioterapia  
SIAPE: 2283033

## ANEXO T – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS RELACIONADAS À TESE 8

Coordenação do Curso  
de Fisioterapia

**dFISIO** | Departamento  
de Fisioterapia



### DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que **LÍVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO** orientou no semestre 2020.3 o Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) do(a) acadêmico(a) **AMANDA BEZERRA DA SILVA** intitulado **“RELAÇÃO ENTRE EXCITABILIDADE CORTICOESPINHAL E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DOENÇA DE PARKINSON”**, defendido em 21 de outubro de 2020.

Recife, 21 de outubro de 2020.

  
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE  
Centro de Ciências da Saúde  
Prof. Ana Paula de Lima Femeira  
Coordenadora do Curso de Fisioterapia  
SIAPE: 2283033

## ANEXO U – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 1



26 a 29 de julho de 2017

Porto de Galinhas

Ipojuca - PE

### **EFEITOS DA REEDUCAÇÃO POSTURAL GLOBAL EM PARKINSONIANOS: ESTUDO DE CASOS**

ARTHUR FELIPE FREIRE DA SILVA, VIVIANNE CAMILA SOUZA BASTOS, LETÍCIA SANTANA DE OLIVEIRA, LÍVIA SHIRAHIGE GOMES NASCIMENTO, ANA PAULA LIMA FERREIRA, SHIRLEY LIMA CAMPOS, MARCELO RENATO GUERINO, MARIA GRAÇAS RODRIGUES ARAÚJO  
UFPE - Universidade Federal de Pernambuco  
*arthurfelipe.ufpe@gmail.com*

## ANEXO V – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 2



# CERTIFICADO

Certificamos que

**IV Congresso Internacional  
Multiprofissional em Saúde**

**IV Congresso em Práticas para  
Educação em Saúde**

**IV Mostra Científica-Cultural**

**01 a 03 de dezembro de 2017  
Recife Antigo - Recife - Pernambuco**

**CAROLINE MELO GONÇALVES**

Apresentou o trabalho: “A HIDROTERAPIA NA REABILITAÇÃO DE PACIENTES COM OSTEOARTROSE NO JOELHO: UMA REVISÃO DE LITERATURA” de autoria Caroline Melo Gonçalves; Thathiane de Menezes Cabral; Kaltiane Maria Gomes da Silva; Lívia Shirahige Gomes do Nascimento, categoria: **Pôster** no **IV CONGRESSO INTERNACIONAL MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE** - “Doenças Crônicas e Degenerativas” - realizado em Recife, Pernambuco, no período de 01 a 03 de Dezembro de 2017.

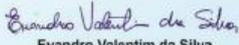
Recife, 03 de Dezembro de 2017

**REALIZAÇÃO**



UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE  
HISTOLOGIA E EMBRIOLOGIA

  
**Fálba Bernadete Ramos dos Anjos**  
Presidente do Congresso

  
**Evandro Valentim da Silva**  
Vice Presidente do Congresso

## ANEXO W – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 3



Promovendo a Troca de Conhecimento em Medicina e Saúde Pública

São Paulo, 25 de setembro de 2017

### IX Simpósio Internacional em Neuromodulação

#### CERTIFICADO

Certifico que o resumo intitulado:

*“Efeitos de diferentes protocolos de estimulação magnética transcraniana repetitiva na excitabilidade cortical de indivíduos saudáveis”*

foi aceito e apresentado sob a forma de PÔSTER durante o *IX Simpósio Internacional em Neuromodulação*, ocorrido nos dias 18 a 20 de Setembro de 2017 em São Paulo/SP, tendo como autores:

Rebeca Dias  
Marina Berenguer  
Camila Boudoux  
Livia Shirahige  
Adriana Baltar  
Kátia Monte-Silva

Co-Diretor do Simpósio:

**Felipe Fregni, MD, PhD, MPH**

Diretor do Spaulding Neuromodulation Center,  
Spaulding Rehabilitation Hospital/MGH/Harvard Medical School - Boston  
Fundador e Conselheiro Educacional, Instituto Scala

## ANEXO X – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 4

### C e r t i f i c a d o

Certificamos que Livia Shirahige Gomes do Nascimento participou como colaboradora do 'I Fórum sobre Atualidades em Dependência Química', promovido pelo Departamento de Neuropsiquiatria do Centro de Ciências da Saúde, no dia 24 de novembro de 2017, com carga horária total de 10 (dez) horas, registrado no SIGPROJ - Sistema de Informação e Gestão de Projetos sob o n° 88183.284254.1384.254466.29012018.

Recife, 01 de fevereiro de 2018.

  
Maria Christina de Medeiros Nunes  
Pró - Reitora da PROExC

  
Murilo Duarte da Costa Lima  
Coordenador do Evento

**PROExC**  
PRÓ-REITORIA  
DE EXTENSÃO E CULTURA



### C e r t i f i c a d o

Certificamos que Livia Shirahige Gomes do Nascimento participou do 'I Fórum sobre Atualidades em Dependência Química', promovido pelo Departamento de Neuropsiquiatria do Centro de Ciências da Saúde, no dia 24 de novembro de 2017, com carga horária total de 10 (dez) horas, registrado no SIGPROJ - Sistema de Informação e Gestão de Projetos sob o n° 88183.284254.1384.254466.29012018.

Recife, 01 de fevereiro de 2018.

  
Maria Christina de Medeiros Nunes  
Pró - Reitora da PROExC

  
Murilo Duarte da Costa Lima  
Coordenador do Evento

**PROExC**  
PRÓ-REITORIA  
DE EXTENSÃO E CULTURA



## ANEXO Y – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 5



**10º CONGRESSO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA**

**20 a 23 Setembro 2018**

**3ª Feira Internacional de Fisioterapia**  
Centro de Eventos do Ceará  
Fortaleza - Ceará - Brasil

# Certificado

Certificamos que HAMABLY BEZERRA PEREIRA LIMA participou do 10º Congresso Internacional de Fisioterapia, realizado em Fortaleza (CE), de 20 a 23 de setembro de 2018, no Centro de Eventos do Ceará, promovido pela **SBF - Sociedade Brasileira de Fisioterapia**, como apresentador(a) do tema-livre **“Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva associada ao treino de marcha em esteira com suspensão do peso corporal na recuperação da independência na marcha de pacientes com lesão medular: relato de casos”** Fernanda Natacha Rufino Nogueira, Lívia Shirahige Gomes do Nascimento e Kátia Monte-Silva.

  
 Dr. Julius Queiroz  
 Presidente do 10º Congresso Internacional de Fisioterapia

  
 Dr. Oséas Florêncio de Moura Filho  
 Presidente da Sociedade Brasileira de Fisioterapia

  
 Dr. Wiron Correia Lima Filho  
 Coordenador Científico da Sociedade Brasileira de Fisioterapia

  
 SBF  
 SOCIEDADE BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA

ANAIS DO 10º CONGRESSO INTERNACIONAL DE FISIOTERAPIA  
 REVISTA BRASILEIRA DE CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO HUMANO - 2018  
 SOCIEDADE BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA | [www.sbf.org.br](http://www.sbf.org.br)  
 Fortaleza (CE), BRASIL, de 20 a 23.09.2018  
 ISSN: 2175-3598 ON-LINE [SUPLEMENTO 01/2018]



### Resumo 5017

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA ASSOCIADA AO TREINO DE MARCHA EM ESTEIRA COM SUSPENSÃO DO PESO CORPORAL NA RECUPERAÇÃO DA INDEPENDÊNCIA NA MARCHA DE PACIENTES COM LESÃO MEDULAR: RELATO DE CASOS.**

HAMABLY BEZERRA PEREIRA LIMA, Fernanda Natacha Rufino Nogueira, Lívia Shirahige Gomes do Nascimento, Kátia Monte-Silva

Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

## ANEXO Z – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE

6



## EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS A ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA MAGNÉTICA REPETITIVA.

**Autores:** Livia Shirahige Gomes do Nascimento, Rebeca Gomes Dias da Costa, Hamably Bezerra Pereira Lima, Fernanda Natacha Rufino Nogueira, Rodrigo de Mattos Brito, Kátia Monte-Silva

**Palavras-chave:** Efeitos adversos, estimulação transcraniana magnética, segurança de equipamentos

## ANEXO AA – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 7

ANAIS DO I CONGRESSO INTERNACIONAL DE TERAPIA MANUAL E POSTUROLOGIA  
REVISTA BRASILEIRA DE CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO HUMANO - 2018  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA | www.sbf.org.br  
Recife (PE), BRASIL, de 04 a 06.05.2018  
ISSN: 2175-3598 ON-LINE [SUPLEMENTO 01/2018]



### Resumo 3893

---

**EFICÁCIA DE UM PROTOCOLO FISIOTERAPÊUTICO SOBRE O EQUILÍBRIO E MOBILIDADE  
FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS: SÉRIE DE CASOS**

Kennedy Freitas Pereira Alves, Luiz Carlos de Mélo, Maria das Graças Rodrigues de Araújo, Lúvia Shirahige Gomes do Nascimento, Ana Paula de Lima Ferreira

## ANEXO AB – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 8

ANAIS DO I CONGRESSO INTERNACIONAL DE TERAPIA MANUAL E POSTUROLOGIA  
REVISTA BRASILEIRA DE CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO HUMANO - 2018  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA | www.sbf.org.br  
Recife (PE), BRASIL, de 04 a 06.05.2018  
ISSN: 2175-3598 ON-LINE [SUPLEMENTO 01/2018]



### Resumo 3925

---

**EFEITOS DO MÉTODO PILATES SOLO NA DOR, FUNCIONALIDADE E EQUILÍBRIO DINÂMICO EM MULHERES COM OSTEOARTROSE BILATERAL DE JOELHO**

ANDERSON BRASIL XAVIER, Tiago Albuquerque Maranhão Rêgo, Maria das Graças Rodrigues Araújo, Ana Paula de Lima Ferreira, Livia Shirahige Gomes do Nascimento

## ANEXO AC – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 9

### CAPÍTULO 3

#### ANÁLISE DA POSTURA SEMI-ESTÁTICA EM IDOSAS COM OSTEOPOROSE E OSTEOPENIA

**François Talles Medeiros Rodrigues**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia. Recife –  
Pernambuco.

**Maria Eduarda Lima Silva**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia. Recife –  
Pernambuco

**João Victor Torres Duarte**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia. Recife –  
Pernambuco

**Kennedy Freitas Pereira Alves**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia. Recife –  
Pernambuco

**Gabriel Barreto Antonino**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia. Recife –  
Pernambuco

**Livia Shirahige**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia. Recife –  
Pernambuco

**Maria de Fátima Alcântara Barros**

Universidade Federal da Paraíba, Departamento  
de Fisioterapia. João Pessoa – Paraíba

**Antônio Geraldo Cidrão de Carvalho**

Universidade Federal da Paraíba, Departamento  
de Fisioterapia. João Pessoa – Paraíba

**Marcelo Renato Guerino**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia. Recife –

Pernambuco

**Maria das Graças Rodrigues de Araújo**

Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia. Recife –  
Pernambuco

**RESUMO:** *O presente trabalho tem como objetivo analisar a postura semi-estática de idosas com Osteoporose (OP) e Osteopenia (OPN). Trata-se de um estudo transversal observacional, com 24 mulheres, sendo 12 com OP e 12 com OPN. Para a avaliação das alterações posturais foi realizada a Fotogrametria utilizando o Software de Análise Postural (SAPO), analisando-se seis medidas [ângulo de protrusão da cabeça (APC), alinhamento horizontal entre a espinha ilíaca ântero-superior e a espinha ilíaca póstero-superior (AHEASPS), ângulo entre acrômio, maléolo lateral e linha vertical (AAMV), alinhamento horizontal dos acrômios (AHA), alinhamento horizontal das espinhas ilíacas ântero-superiores (AHEIAS) e centro de gravidade (CG)]. Os dados foram inseridos no programa Microsoft Excel 2010, analisados usando estatística descritiva. A amostra foi composta por idosas com idade média de  $69,12 \pm 5,95$  e índice de massa corpórea de  $27,53 \pm 4,28$ . No que diz respeito às variáveis posturais analisadas, quando comparadas aos valores de referência, foi visto que nos AHA, AHEIAS e APC apresentaram valores alterados em 21*

## ANEXO AD – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 10

### CAPÍTULO 13

#### EFICÁCIA DE UM PROTOCOLO FISIOTERAPÊUTICO SOBRE O EQUILÍBRIO E MOBILIDADE FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS: SÉRIE DE CASOS

**Kennedy Freitas Pereira Alves**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia  
Recife-PE

**Luiz Carlos de Mélo**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia  
Recife-PE

**José Lião de Souza Júnior**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia  
Recife-PE

**Thais Vitorino Marques**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia  
Recife-PE

**Breno de França Chagas**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia  
Recife-PE

**Daniel Florentino de Lima**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia  
Recife-PE

**Livia Shirahige**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia  
Recife-PE

**Gabriel Barreto Antonino**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia

Recife-PE

**François Talles Medeiros Rodrigues**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia  
Recife-PE

**Maria das Graças Paiva**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia  
Recife-PE

**Marcelo Renato Guerino**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia  
Recife-PE

**Maria das Graças Rodrigues de Araújo**  
Universidade Federal de Pernambuco,  
Departamento de Fisioterapia  
Recife-PE

**RESUMO:** A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de 170 milhões de pessoas têm DM no mundo e este número será provavelmente maior que o dobro em 2030 (OMS, 2018). A fisioterapia atua visando reduzir a intensidade dos sinais e sintomas de perda de força muscular, equilíbrio, o risco de quedas e melhorar qualidade de vida, dos portadores de DM (BARROS et al., 2012; KARINKANTA, 2010). **Objetivo:** Avaliar a resposta de um protocolo fisioterapêutico sobre o equilíbrio e mobilidade funcional em

## ANEXO AE – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 11



### 26 - ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE MEDIDAS CINEMÁTICAS E SINAIS CLÍNICOS DE PACIENTE COM ATAXIA CEREBELAR

Aurine Emmanuelle<sup>1\*</sup>, Amanda Bezerra<sup>1</sup>, Alexia Perruci<sup>1</sup>, Brenda Jucene<sup>1</sup>, João Victor<sup>1</sup>, Thayná Moura<sup>1</sup>, Lívia Shirahige<sup>2</sup>, Rodrigo Brito<sup>3</sup>, Sérgio Rocha<sup>4</sup>, Kátia Monte-Silva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Discentes do curso de fisioterapia, UFPE

<sup>2</sup> Doutoranda da Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, UFPE

<sup>3</sup> Mestrando da Pós-Graduação em Fisioterapia, UFPE

<sup>4</sup> Docente do Departamento de Fisioterapia, UFPE

## ANEXO AF – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 12



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA Fone - fax 2126.8491

### DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que a fisioterapeuta **Livia Shirahige Gomes do Nascimento**, portadora do SIAPE no. 3044340, exerce o cargo de professora substituta desta instituição desde abril de 2018, ministrando aulas nas seguintes disciplinas:

#### SEMESTRE 2018.2:

FT030 - Fisioterapia Aplicada à Pacientes em UTI - 08 horas/semanais

FT029 - Fisioterapia Aplicada à Cardiologia - 02 horas/semanais

FT033 - Trabalho de Conclusão de Curso - 02 horas/semanais

Sem mais para o momento, ponho-me à disposição para qualquer esclarecimento que se faça necessário.

Recife, 14 de setembro de 2018.

Prof. Dra. Etiene O. S. Fittipaldi  
Chefe de Departamento de Fisioterapia  
SIAPE: 304413 - CNEF/TO: 8801 - F

## ANEXO AG – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 13

EVENT ABSTRACT

[« Back to Event](#)

### Effects of transcranial magnetic stimulation associated to sensory therapy on motor function of patients after stroke

Aristela D. Zanona<sup>1\*</sup>, Adriana B. Maciel<sup>1</sup>, Livia S. Nascimento<sup>1</sup>, Andressa C. Silva<sup>1</sup>, Amanda B. Silva<sup>1</sup> and Kátia K. Monte-Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal University of Pernambuco, Brazil

**Conference:** XVI Meeting of the Portuguese Society for Neuroscience (SPN2019), Lisboa, Portugal, 30 May - 1 Jun, 2019.

**Presentation Type:** Poster presentation **Topic:** Sensory Processing

**Citation:** Zanona AD, Maciel AB, Nascimento LS, Silva AC, Silva AB and Monte-Silva KK (2019). Effects of transcranial magnetic stimulation associated to sensory therapy on motor function of patients after stroke. *Front. Cell. Neurosci. Conference Abstract: XVI Meeting of the Portuguese Society for Neuroscience (SPN2019)*. doi: 10.3389/conf.fncel.2019.01.00014

**Copyright:** The abstracts in this collection have not been subject to any Frontiers peer review or checks, and are not endorsed by Frontiers. They are made available through the Frontiers publishing platform as a service to conference organizers and presenters.

The copyright in the individual abstracts is owned by the author of each abstract or his/her employer unless otherwise stated.

Each abstract, as well as the collection of abstracts, are published under a Creative Commons CC-BY 4.0 (attribution) licence (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) and may thus be reproduced, translated, adapted and be the subject of derivative works provided the authors and Frontiers are attributed.

For Frontiers' terms and conditions please see <https://www.frontiersin.org/legal/terms-and-conditions>.

**Received:** 01 Mar 2019; **Published Online:** 27 Sep 2019.

\* **Correspondence:** Prof. Aristela D Zanona, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil, [arisz\\_to@yahoo.com.br](mailto:arisz_to@yahoo.com.br)

ANEXO AH – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À  
TESE 14



### Certificado

Certificamos que Brenda Jucene Leimig Valença participou do II Congresso Internacional De Terapia Manual E Posturologia, realizado em Recife(PE), de 3 a 5 de maio de 2019, no Centro De Convenções Do Mar Hotel Recife, PE - Brasil, promovido pela **SBF - Sociedade Brasileira de Fisioterapia**, como apresentador(a) do tema livre **"Variabilidade dos efeitos da cinesioterapia com diferentes níveis de função motora de membro superior em pacientes pós-AVE: uma série de casos"** em coautoria com Lívia Shirahige Nascimento, Adriana Baltar do Rêgo Maciel, Marina de Freitas Berenguer Rocha e Kátia Monte-Silva.

Dr. Paulo Henrique Veiga  
Presidente

Dr. Wiron Correia Lima  
Coordenador

## ANEXO AI – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 15



### Certificado

Certificamos que Thaís Vitorino Marques participou do II Congresso Internacional De Terapia Manual E Posturologia, realizado em Recife(PE), de 3 a 5 de maio de 2019, no Centro De Convenções Do Mar Hotel Recife, PE – Brasil, promovido pela **SBF - Sociedade Brasileira de Fisioterapia**, como apresentador(a) do tema livre "EFEITO DE UMA ÚNICA SESSÃO DE VIBRAÇÃO DE CORPO INTEIRO SOBRE O FLUXO SANGUÍNEO DE UM PACIENTE COM DIABETES TIPO 2: ESTUDO DE CASO" em coautoria com Kennedy Freitas Pereira Alves, Livia Shirahige Gomes do Nascimento, Horianna Cristina Silva de Mendonça e Maria das Graças Rodrigues de Araújo.

Dr. Paulo Henrique Veiga  
Presidente

Dr. Wiron Correia Lima  
Coordenador

ANEXO AJ – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À  
TESE 16



CERTIFICADO

Certificamos que **Vitor de Carvalho Hazin** apresentou o trabalho intitulado "**Terapia baseada em Interface Cérebro Máquina associada com Estimulação Magnética Transcraniana na recuperação da função do membro superior de um paciente com AVE crônico – Estudo de Caso**" dos autores **Talita Verona, Marcelo Cairrão, Kátia Monte-Silva, Vitor Hazin, Júlio Dantas, José Menezes, Geraldo Gomes, Júlia Xavier, Bruno Vieira, Rebeca Costa, Lívia Nascimento, Maíra Silva, Geraldo Barros, Dayvid Almeida e Lucas Moreira** sob a forma de comunicação oral, no V Simpósio de Neuroengenharia do Instituto Santos Dumont (ISD), realizado no dia 29 de novembro de 2018, no Campus do Cérebro – Instituto Internacional de Neurociências Edmond e Lily Safra (IIN-ELS/ISD), em Macaíba/RN.

*Renan Cipriano Morioli*

Renan Cipriano Morioli  
Comissão organizadora

REALIZAÇÃO:



## ANEXO AK – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 17



### XII SIMPÓSIO INTERNACIONAL EM NEUROMODULAÇÃO



Certificamos que

**Félix, V., Brito, R., Baltar, A., Shirahige, L., Monte-Silva, K**

Participaram da apresentação do trabalho “Repercussions of transcranial direct current stimulation associated with neurofunctional physiotherapy in the electrical brain activity in stroke”, no **XII Simpósio Internacional em Neuromodulação**, na modalidade apresentação de pôster, realizado entre os dias 08 e 11 de novembro de 2020, em São



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

20/11/2020

Abstract 32 | Principles and Practice of Clinical Research

## Abstract 32

Repercussions of transcranial direct current stimulation associated with neurofunctional physiotherapy in the electrical brain activity in stroke

Félix, V.1, Brito, R.1, Baltar, A. 1, Shirahige, L. 1, Monte-Silva, K1

1 Laboratório de Neurociência Aplicada – LANA, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

## ANEXO AL – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 18

Verifique o código de autenticidade 2038684.0204217.6.8.038684020421768 em <https://www.even3.com.br/documentos>



### CERTIFICADO DE COMISSÃO ORGANIZADORA

Certificamos que **Livia Shirahige Gomes Do Nascimento**, participou do evento **III Simpósio de Neuromodulação Não-Invasiva**, realizado entre os dias **27/11/2020** e **29/11/2020**, como **COMISSÃO ORGANIZADORA**.

Presidente

III Simpósio de Neuromodulação Não-Invasiva

Verifique o código de autenticidade 2038683.0204217.6.8.038683020421768 em <https://www.even3.com.br/documentos>



### CERTIFICADO DE COMISSÃO CIENTÍFICA

Certificamos que **Livia Shirahige Gomes Do Nascimento**, participou do evento **III Simpósio de Neuromodulação Não-Invasiva**, realizado entre os dias **27/11/2020** e **29/11/2020**, como **COMISSÃO CIENTÍFICA**.

Presidente

III Simpósio de Neuromodulação Não-Invasiva

## ANEXO AM – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 19



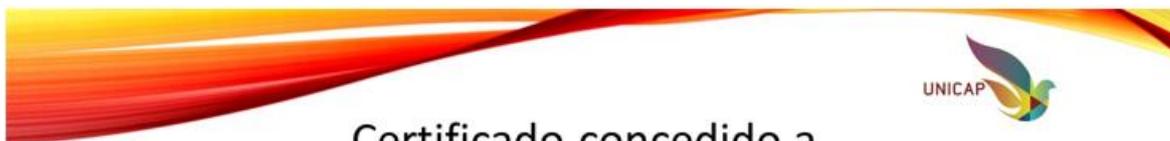
### DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que os membros **SHIRLEY LIMA CAMPOS**, **LIVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO** e **THIAGO DE MENEZES CHAVES** participaram da banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso do(a) acadêmico(a) **THAYNÃ MOURA DE SANTANA** intitulado "DESENVOLVIMENTO DE UM SOFTWARE DE APOIO A TOMADA DE DECISÃO EM NEUROMODULAÇÃO" no curso de Graduação em Fisioterapia em 23 de outubro de 2020.

Recife, 23 de outubro de 2020.

  
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE  
Centro de Ciências da Saúde  
Prof. Ana Paula de Lima Ferreira  
Coordenadora do Curso de Fisioterapia  
UFPE  
SIAPE: 2283033

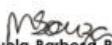
ANEXO AN – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À  
TESE 20



Certificado concedido a

LIVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO

Participou da **X JORNADA ACADÊMICA DE METODOLOGIA CIENTÍFICA EM SAÚDE**, realizada on-line, nos dias 06 e 07 de julho de 2020, na qualidade de *Palestrante* com o tema: ESTIMULAÇÕES CEREBRAIS NÃO INVASIVAS NA AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA MIGRÂNEA: REVISÃO SISTEMÁTICA.

  
Prof. Dra. Manuela Barbosa Rodrigues de Souza  
Coordenadora do Evento

## ANEXO AO – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 21



### 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

ANAIS II SIMPÓSIO DA PÓS FISIOTERAPIA UFPE  
I MEET INTERNACIONAL DA PÓS-FISIOTERAPIA UFPE



### ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA E CINESIOTERAPIA NA FUNÇÃO MOTORA DE PACIENTES PÓS ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

ALEXIA DE DEUS PERRUCCI<sup>1</sup>, REBECA GOMES DIAS DA COSTA<sup>1</sup>, MARÍLIA AUSTREGÉSILO SARAIVA DA SILVA<sup>1</sup>, RODRIGO DE MATTOS BRITO<sup>1</sup>, CAMILLA BOUDOUX<sup>1</sup>, LÍVIA SHIRAHIGE GOMES DO NASCIMENTO<sup>1</sup>, ADRIANA BALTAR DO RÊGO MACIEL<sup>1</sup>, ALBERTO GALVÃO DE MOURA FILHO<sup>1</sup>, KÁTIA MONTE SILVA<sup>1</sup>

## ANEXO AP – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 22

### DECLARAÇÃO

Declaramos que

**Livia Shirahige**

participou da trilha Catalisa ICT – Aprender e Estruturar, oferecida pelo Sebrae exclusivamente para os membros das equipes selecionadas no Edital Catalisa ICT de Seleção de Pesquisas com Potencial de Inovação.

Junho/2021



## ANEXO AQ – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 23



### DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que Lúvia Shirahige Gomes do Nascimento participou como Palestrante da prestação de serviços de extensão "AÇÕES ESTRATÉGICAS JUNTO AOS DISCENTES E PROFISSIONAIS DA ÁREA DE TERAPIA OCUPACIONAL DURANTE A PANDEMIA DO COVID-19", com carga horária de 2 (duas) horas.

Outrossim, informamos que o referido projeto está registrado no SIGPROJ – Sistema de Informação e Gestão de Projetos sob o nº: 356525.1958.238922.09072020, foi realizado no período de 24 de agosto de 2020 a 31 de dezembro de 2020, com carga horária total de 330 (trezentas e trinta) horas e coordenado por Marina Araújo Rosas, professor(a) lotado(a) no Departamento de Terapia Ocupacional, do Centro de Ciências da Saúde da UFPE.

Recife, 08 de setembro de 2021.

Oussama Naouar  
Pró-Reitor de Extensão e Cultura  
SIAPE: 1971764

## ANEXO AR – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS À TESE 24


[A ABRAFIN](#)
[ACHE UM ASSOCIADO](#)
[NOTÍCIAS](#)
[PUBLICAÇÕES](#)
[EVENTOS](#)
[SERVIÇOS](#)
[FALE COM A ABRAFIN](#)
[ASSOCIE-SE](#)

- Normas para Trabalhos
- Realização e Comissões
- Trabalhos Oraís e Pósteres
- Trabalhos Premiados
- Patrocínio

Vol 1 – 2018 (ISSN 2448-0258)

### **A CINEMETRIA PODE SER USADA PARA AVALIAÇÃO DA SIMETRIA FACIAL?**

AUTORES: Beatriz Viana e Silva, Clarissa Cardoso dos Santos Couto-Paz

PALAVRAS-CHAVE: sintomas motores, Fisioterapia, Paralisia Facial Periférica, Avaliação da deficiência

### **A DANÇA E A TERAPIA ASSISTIDA POR CAVALOS NO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO**

AUTORES: Beatriz Menezes de Jesus, Carolina Guimarães Santos, Caroline Souza Santos, Josefa Franciane dos Santos, Lavinia Teixeira-Machado

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno do Espectro do Autismo, Dança, Terapia Assistida por Cavalos

### **A DISTROFIA MUSCULAR NA PERSPECTIVA DA FISIOTERAPIA AQUÁTICA**

AUTORES: Daniela Ferreira Leite, Ariádme Raiane Sarraff Almeida, Brenda Beatriz Silva Monteiro, Ana Júlia Cunha Brito, Ediléa Monteiro de Oliveira

PALAVRAS-CHAVE: Fisioterapia, Hidroterapia, Distrofias Musculares

### **Neuromodulação e marcha na Qualidade de Vida na Doença de Parkinson**

AUTORES: Adriana Costa-Ribeiro, Mayane Laís Veloso Férrer, Livia Shirahige Gomes Nascimento, José Jamacy de Almeida Ferreira, Katia Monte-Silva

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson, qualidade de vida, Estimulação transcraniana por corrente continua

### **Neuroplasticidade dependente de atividade após treino motor em modelo de lesão medular**

AUTORES: Adriana Costa-Ribeiro, Mayane Laís Veloso Férrer, Livia Shirahige Gomes Nascimento, José Jamacy de Almeida Ferreira, Katia Monte-Silva.

PALAVRAS-CHAVE: Plasticidade Neuronal, Traumatismos da medula espinal, destreza motora, reabilitação neurológica, Avaliar os efeitos do treino de marcha e de equilíbrio e coordenação sobre a plasticidade dendrítica e sináptica no córtex motor em modelo animal de paraplegia.