

Efeito cumulativo da Levodopa ao transpor obstáculo: Estudo de caso de paciente com doença de Parkinson

Lilian T. B. Gobbi¹, Frederico Pieruccini-Faria¹, Rodrigo Vitória¹, Florindo Stella^{1,2}, Sebastião Gobbi¹, Maria D. T. de Oliveira-Ferreira¹, Kátia Tanaka¹

¹ Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Rio Claro, SP, Brasil 13506-900

² Universidade Estadual de Campinas, Ambulatório de Neuropsiquiatria e Saúde Mental do Idoso, Hospital das Clínicas, Campinas, SP, Brasil 13083-970

Cumulative effect of Levodopa in obstacle crossing: Case study of a Parkinson disease patient

Abstract: The locomotor behavior of individuals with Parkinson's disease (PD) is strongly affected by the Levodopa kinetics. Patients on advanced stage of the PD can show absorption problems of this substance. However, this issue is little discussed on the literature. Then, our aim was to analyze indirectly the Levodopa kinetics on the locomotor behavior during one day by means of the gait kinematic analyses during obstacle avoidance of one PD patient in advanced stage. WM, man, 72 years of age, 18 years with PD, stage IV of the disease, participated in this study. WM presented the following history: PD initiated by tremors of the right hand followed by tremors on the left hand, rigidity in the right lower limb first and on the left lower limb latter and then the cervical region; palidotomy 10 years ago decreasing the tremors. WM came into the lab for testing twice in the same day. During the afternoon, the patient presented larger improvements in his motor functions. The spatial and temporal parameters of the free walking and the obstacle avoidance revealed a cumulative effect of the motor responses to the Levodopa. This effect was observed by improvements in all variables and their variability. WM used adaptive locomotor strategies during obstacle avoidance. The Levodopa was efficient to normalize the gait pattern during the day.

Key Words: Parkinson's disease, Levodopa, gait, complex environment.

Introdução

Para manter o equilíbrio dinâmico na ultrapassagem de obstáculo é necessário que as funções que controlam a atividade motora estejam enviando sinais adequados para os órgãos efetores (Patla, Prentice & Gobbi, 1996). Na DP, o comprometimento no circuito que controla a produção de impulsos motores voluntários e involuntários perturba a capacidade de ajustar a postura para manter o equilíbrio dinâmico durante a locomoção e às exigências do contexto (Takakusaki, Saito, Harada & Kashiwayanagi, 2004). Esta deficiência aumenta a necessidade do uso da área motora suplementar e do córtex pré-motor, sobrecarregando a capacidade cognitiva do paciente com DP (Heyder, Suchan & Daum, 2004), gerando desestabilização do corpo e aumentando o risco de quedas. As alterações nos padrões cinemáticos do andar, característicos da DP, podem ser consideradas como uma estratégia, desenvolvida pelo próprio paciente, para manter o

controle de seu centro de massa durante a locomoção (Morris & Ianseck, 1996). O entendimento das estratégias desenvolvidas pelos pacientes pode ser considerado como um componente para o planejamento da reabilitação. Além disso, terrenos irregulares como buracos e degraus estão presentes durante as atividades locomotoras diárias e devem ser considerados na prática clínica em pacientes com DP.

Em pacientes com DP, a ultrapassagem do obstáculo é uma tarefa complexa para ser planejada e executada (Pieruccini-Faria et al., 2006; Vitória et al., 2010). A hipoatividade dopaminérgica dificulta a produção de impulsos motores para contrabalançar as forças passivas e ativas do movimento. A Levodopa é o medicamento mais utilizado para a redução dos sintomas da DP (Hauser et al., 2009, Katezenchlager & Lees, 2002), pois aumenta os níveis de dopamina no cérebro. A ingestão da Levodopa é feita com administração de inibidores da dopa-descarboxilase, aumentando a biodisponibilidade

deste medicamento no sistema nervoso central. O uso da Levodopa produz melhoras significativas nos sintomas motores como rigidez e bradicinesia (lentidão dos movimentos) (Sethi, 2008) e na marcha (Devos, Defebvre & Bordet, 2010). Por outro lado, este medicamento pode provocar efeitos colaterais tais como, deterioração do fim da dose (sintomas motores voltam a aparecer antes da próxima ingestão da medicação) e discinesia (movimentos involuntários) (Jankovic & Stacy, 2007). Flutuações deste medicamento entre os estados "OFF" (reaparecimento dos sintomas devido à perda do efeito da Levodopa após algumas horas da ingestão) e "ON" (melhoras consideráveis na performance motora dos pacientes) são vivenciadas pelos pacientes (Nutt, 2001). A terapia de longa duração com Levodopa produz vários efeitos colaterais. As discinesias são as mais comuns e dependem tanto da dosagem e da frequência diária como também dos hábitos de vida, como estresse e alimentação (Keijsers et al., 2003). O programa diário de ingestão da Levodopa, em pacientes em estado avançado da DP, deve ser considerado tanto na avaliação da condição motora (Brown & Manson, 1999) como na intervenção, que tem sido recomendada como aliada à terapia medicamentosa. A terapia motora aliada à terapia medicamentosa deve ser empregada quando o paciente está em estado "ON" da medicação (Gobbi et al., 2009). Clinicamente, intervenções motoras com tarefas complexas devem ser recomendadas em função da cinética de atuação do medicamento.

O comportamento locomotor de indivíduos com a DP é fortemente influenciado pela cinética de atuação da Levodopa, podendo gerar respostas que variam de pessoa para pessoa, podem ser de curta (pico da dose) e longa duração (somatória das respostas de curta duração) e/ou respostas negativas ou inibitórias gerando estados "OFF" intensos (Nutt, 2001). Pessoas em estágio avançado da DP podem apresentar problemas na absorção da Levodopa; entretanto, o assunto é pouco discutido na literatura (Chaná, Kuntsmann, Reyes-Parada & Saez, 2004). Idosos com DP mostraram alterações nas variáveis espaço-temporais de negociação com o obstáculo, evidenciando um efeito positivo da Levodopa nas estratégias locomotoras para a ultrapassagem segura e bem sucedida (Pieruccini-Faria et al., 2006). Entretanto, não há evidências que comprovem o efeito cumulativo da Levodopa na realização de tarefas complexas.

Estudos de caso de paciente com DP têm sido apresentados na literatura para auxiliar o entendimento dos efeitos da medicação em tarefa dupla envolvendo o andar e a fala (Kwon & Verghese, 2005), nos parâmetros cinéticos e

cinemáticos do andar e atenção (Morris et al., 1999), na estimulação sub-talâmica crônica (Nielsen et al., 2007) e na intervenção (Sidaway et al., 2006). Pacientes em estágio leve e moderado de evolução da DP têm sido selecionados em estudos que avaliam o andar (Pieruccini-Faria et al., 2006; Morris et al., 1999) e os efeitos da intervenção (Miyai et al., 2000); enquanto que pacientes em estágios mais avançados da DP têm sido incluídos em estudos relacionados com palidotomia (Lee et al., 2007) e com discinesia (Manson et al., 2000). Considerando a cinética de atuação da Levodopa, o comprometimento motor que acompanha o avanço da doença e a ausência de pesquisas observando a interação destes aspectos, o caso apresentado neste estudo permite que estratégias terapêuticas sejam elaboradas e aplicadas.

Um paciente, homem, em estágio IV de evolução da DP (Escala de Hoehn & Yahr), com sintomas que demonstravam grande avanço da doença (congelamentos, bradicinesia, hipocinesia, rigidez acentuada), mesmo estando sob efeito da Levodopa, foi encaminhado para análise do andar no período matutino. Pacientes neste estágio de evolução da doença, normalmente apresentam comprometimentos no andar, provavelmente decorrentes da instabilidade postural (Salarian et al., 2004). O paciente relatou apresentar melhoras nas funções motoras no período vespertino. Considerando que os melhores efeitos da Levodopa na atividade motora são evidenciados pela manhã e não à tarde (Nutt, 2001), duas questões foram formuladas: Como este paciente ajusta seu sistema locomotor para vencer perturbações ambientais, como na tarefa de ultrapassar um obstáculo? De que forma a Levodopa atua sobre esse comportamento durante o dia? Assim, seu comportamento locomotor foi analisado em dois momentos do dia (10h30min e 16h00min), com dois objetivos: conhecer a adaptabilidade locomotora do paciente e analisar a cinética da Levodopa neste comportamento locomotor, durante o dia e de forma indireta, por meio da análise cinemática do andar na ultrapassagem de um obstáculo. Considerando o efeito passageiro do medicamento, esperava-se que, estando sob efeito da Levodopa em ambos os momentos do dia, o comportamento locomotor na ultrapassagem de obstáculos não se modificasse.

Método

Este estudo de caso utilizou o método descritivo com seleção intencional do participante. WM estava com 72 anos de idade, início da DP há 18 anos com tremores da mão direita, passando para a

mão esquerda, seguido por rigidez no membro inferior direito e depois no esquerdo e afetando, posteriormente, a região cervical; palidotomia há 10 anos com melhora dos tremores; experiência de, em média, duas quedas por semana nos últimos dois anos; e, no último ano, diminuição da acuidade visual. Os medicamentos ingeridos diariamente por WM são apresentados na Tabela 1. WM foi clinicamente avaliado, nos períodos matutino (M) e vespertino (V), por um médico psiquiatra onde foram mensurados: a) os estados de ansiedade (M=9 e V=6) e depressão (M=17 e V=17) por meio da *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD - Zigmond & Snaith, 1983); o estado cognitivo (M=19 e V=19) por meio do *Mini-Exame do Estado Mental* (Almeida, 1998; Brucki et al., 2003); a condição motora e a capacidade funcional por meio da *Unifying Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) (Fahn & Elton, 1987); e o estagiamento da gravidade da doença por meio da *Escala de Hoehn & Yahr* (Hoehn & Yahr, 1967). A pontuação obtida no Mini-Mental é aceitável para afirmar que o participante possuía as funções cognitivas preservadas (Brucki et al., 2003). A pontuação obtida por WM na UPDRS (M=101 e V=90) foi fragmentada em subescalas sendo UPDRS I – psíquica (M=8 e V=8), UPDRS II – funcional (M=24 e V=23) e UPDRS III – motora (M=37 e V=28).

Tabela 1: Medicamentos (horários e dosagens) ingeridos por WM diariamente.

Medicamentos relacionados à DP	HORÁRIOS				
	06:30	09:30	12:00	15:00	18:00
Prolopa (200mg de levodopa + 50 mg de benserazida)	½	½	¼	¼	½
Cronomet (200mg de levodopa + 50mg de carbidopa)	½	½	½	½	½
Mirapex (Pramipexol 1 mg)	1	1	½	½	½
Medicamentos não relacionados à DP	PERÍODO				
	MATUTINO		NOTURNO		
Espuondactone	12,5 mg				
Hidroclorotrizazide	25 mg				
Finasterida			5 mg		
Fluoxetina			20 mg		

Observações clínicas também revelaram que, quanto ao estado físico geral, WM se apresentava, pela manhã, em bem-estar geral, corado, hidratado, eufônico, com edema no membro inferior esquerdo e sem o edema à tarde (frequência cardíaca: M=68 bpm bem regular e V=76 bpm; pressão arterial: M=130 x 90 mmHg e V=100 x 70 mmHg). Em relação ao estado neurológico, WM apresentava lentidão de movimentos nos membros superiores, inferiores e da região cervical e rigidez no andar pela manhã, com discreta diminuição da rigidez nos membros inferiores e região cervical e manutenção dos demais sintomas à tarde. A análise do estado

psíquico que WM se encontrava revelou sintomas depressivos e cognitivos importantes, com critérios clínicos para transtornos depressivos e demência em fase inicial na DP, com estado ansioso, pela manhã, e manutenção do estado depressivo e discreta diminuição do nível de ansiedade à tarde.

WM foi convidado a andar, na velocidade preferida, sobre um tapete de borracha de 8m de comprimento por 1,40m de largura e 0,5cm de espessura. Um obstáculo de espuma (10cm de altura) foi posicionado no meio da passarela em 5 de 10 tentativas, em cada período do estudo. Para registro cinematográfico dos dados, 8 marcadores passivos (esferas de isopor de 1cm de diâmetro recobertas com papel reflexivo) foram afixados bilateralmente nos seguintes pontos anatômicos: quinto metatarso, face lateral do calcâneo, maléolo lateral e epicôndilo lateral do joelho. As tentativas foram registradas a 60 Hz por 4 câmeras digitais (marca JVC®, modelo GR-DVL 9800), gerando dados tridimensionais. A digitalização das imagens foi realizada em placa de captura de vídeo (Pinnacle, Studio DV, 1.05.307) e o procedimento fotogramétrico foi realizado em software Dvideow 5.1 (Figueroa et al., 2003). Os dados foram filtrados pelo filtro digital de Butterworth de 4ª ordem, frequência de corte de 5 Hz, em Matlab 6.5 (The Mathworks Inc., 1998). As variáveis dependentes foram coletadas uma passada antes do obstáculo, iniciada pela perna de abordagem ao obstáculo (Fig. 1B). As seguintes variáveis dependentes foram calculadas (Pieruccini-Faria et al., 2006): comprimento de 2 passos antes do obstáculo (Passo1, Passo2), o passo de ultrapassagem (Ultrap) e 1 passo após o obstáculo (Passo3), distância horizontal pé-obstáculo (DHPO), distância vertical pé-obstáculo (DVPO), distância horizontal obstáculo-pé (DHOP), velocidade de abordagem (VAB), largura do passo 2 (LP2). Os comprimentos dos passos, a LP2 e a DHOP foram calculados pelas distâncias horizontais dos marcadores fixados nos calcâneos e a DHPO e a DVPO pelos marcadores fixados nos metatarsos. A VAB foi calculada a partir do momento em que o pé deixa o solo até a borda superior do obstáculo por meio da divisão da distância percorrida pelo tempo.

Resultados e Discussão

WM apresentou pela manhã um andar arrastado com apoio predominante na parte anterior dos pés e ausência de balanço dos braços. Muitos episódios de congelamento foram observados, principalmente na eminência de ultrapassar o obstáculo. À tarde, o participante realizou apoio pelo calcanhar, manteve

ausência de balanço dos braços e o andar ainda era festinado, mesmo na ultrapassagem do obstáculo.

Os comprimentos dos passos 1 e 2 no período matutino foram 26,47% menores que os vespertinos, apesar da tendência em diminuir os ao se aproximar do obstáculo, aumentando com o passo de ultrapassagem e voltando ao normal no passo 3 (Fig.1). O aumento dos passos no período vespertino mostra que houve melhora em relação à adaptação e ao planejamento do passo de ultrapassagem, que se mostrou menos discrepante em relação ao comprimento dos demais passos, como observado no período matutino. O obstáculo desencadeou aumento do comprimento do passo. Estes resultados revelam que a diminuição dos passos pode ser uma estratégia para facilitar o controle locomotor e que o desafio a esta sequência de passos pode ser resolvido com aumento da amplitude de movimento. Este comportamento pode trazer maior risco à estabilidade postural para o indivíduo; entretanto, WM não tropeçou ou caiu durante as coletas. Comparativamente, a média geral dos passos na marcha livre foi semelhante, em magnitude, aos dados com o obstáculo.

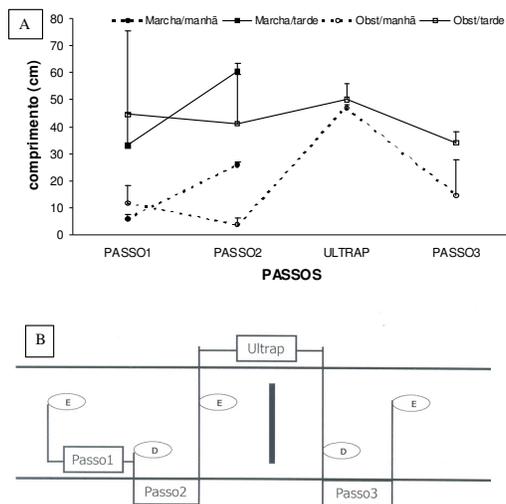


Figura1: Médias e desvios-padrão dos comprimentos dos passos na marcha livre e na ultrapassagem do obstáculo por período de coleta (A). Representação gráfica das variáveis dependentes relativas ao comprimento dos passos: Passo1, Passo2, Ultrap e Passo3 (B).

Os resultados da largura do passo 2 mostram ligeiro aumento dos valores médios da base de suporte à tarde e aumento acentuado do desvio padrão, expressando maior variabilidade ($23,05 \pm 2,42$ cm e $29,90 \pm 9,38$ cm, respectivamente). Estes aumentos demonstram a necessidade do paciente em realizar ajustes no sentido médio-

lateral do movimento para manter a projeção do centro de massa dentro dos limites da base de suporte e favorecer o controle do equilíbrio corporal, fato não observado pela manhã. O ajuste da base de suporte é um importante fator de controle do centro de massa em função da meta e do posicionamento do pé para a progressão do movimento (Winter, 1991).

A DHPO (Fig.2A) da perna de abordagem (PA) foi mais influenciada pelo medicamento do que a da perna de suporte (PS). No entanto, a DHOP (Fig.2C) da PS e da PA foram proporcionais às DHPO correspondentes, ou seja, quando a DHPO foi mais distante a DHOP foi mais próxima. A magnitude da DHOP foi maior no período vespertino. Provavelmente, a DHPO da PA tenha sido mais influenciada pela Levodopa, por possuir maior responsabilidade na realização do ajuste final ou da última tomada de decisão do sistema locomotor e que é refletida pela distância do pé para transpor a perturbação a uma distância considerada segura pelo indivíduo (Patla, Prentice & Gobbi, 1996; Vítório et al., 2010).

Houve aumento da DVPO (Fig.2B) no período vespertino para ambas as pernas. A variabilidade da DVPO das duas pernas foi maior no período matutino, podendo refletir a maior dificuldade de WM em modular *online* o sistema efetor e aumentando o risco de contato do pé com a borda do obstáculo (Patla, Prentice & Gobbi, 1996; Pieruccini-Faria et al., 2006). A diminuição da variabilidade da DVPO no período vespertino, tanto da PS quanto da PA, mostra que a Levodopa conseguiu promover maior consistência ou robustez no controle da margem de segurança sobre o obstáculo. O risco de erro neste momento crítico da ultrapassagem foi minimizado com o efeito cumulativo do medicamento. Estes resultados estão de acordo com a hipótese de que a diminuição do comprimento do passo não está apenas relacionada à rigidez muscular ou à aumentada atividade colinérgica da placa motora desencadeada pela hipoatividade dopaminérgica. Esta diminuição pode estar ligada a uma estratégia criada pelo paciente de trocar amplitude por precisão (Morris & Iansek, 1996). Em comparação com estudos que observaram o comportamento locomotor de pacientes com DP na ultrapassagem de obstáculos (Pieruccini-Faria et al., 2006), WM se aproximou mais do obstáculo antes da ultrapassagem, elevou mais as pernas na ultrapassagem e aterrissou mais longe do obstáculo, independente do período de coleta. Idosos saudáveis, por outro lado, preferem aumentar a distância antes da ultrapassagem, o que permite elevar menos a perna durante a ultrapassagem, e aterrissar mais próximo ao

obstáculo (Moraes & Gobbi, 2008). Entretanto, quando se observa o comprimento do passo de ultrapassagem, os valores dos pacientes com DP são próximos aos valores dos idosos saudáveis.

A velocidade de abordagem (Fig.2D) da PA aumentou no período vespertino. Com o aumento da velocidade da PA há diminuição do tempo em que o corpo fica em suporte simples, diminuindo o risco de desestabilização postural. Este resultado, aliado aos resultados do desvio padrão da DVPO, mostram que o aumento da velocidade da PA não prejudicou a precisão e a consistência da margem de segurança sobre o obstáculo. O aumento da velocidade pode ser uma estratégia de manutenção da robustez da DVPO, mas que prejudica a precisão do posicionamento do pé na aterrissagem após a ultrapassagem (DHOP). Ainda, o aumento da velocidade média da PA e a redução na pontuação da UPDRS motora refletem melhora na bradicinesia (Berardelli, Rothwell, Thompson & Hallet, 2001).

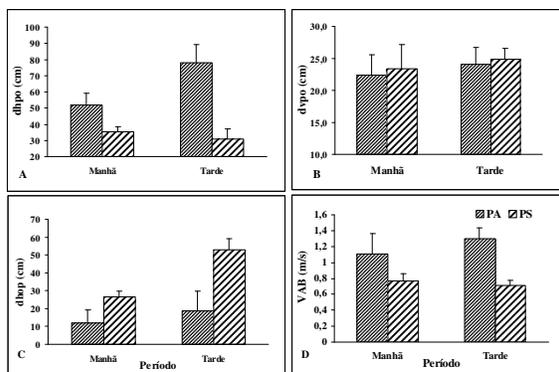


Figura 2: Médias e desvios-padrão das variáveis DHPO (A), DVPO (B), DHOP (C) e VAB (D) para as pernas de abordagem (PA) e suporte (PS) em função do período de coleta.

Todos os resultados evidenciam um efeito cumulativo da Levodopa nas respostas motoras e nas variáveis clínicas de WM, facilitando a produção e o ajuste das respostas motoras. Os mecanismos *feedforward* de controle motor foram facilitados no período vespertino, constatando que no período matutino havia provável sobrecarga cortical gerada pela hipoatividade dopaminérgica. Com o passar do dia, ocorreu facilitação no planejamento e execução das ações motoras necessárias para uma ultrapassagem segura. A redução na pontuação na UPDRS motora no período vespertino reflete a atuação da Levodopa nesta facilitação por aumentar a biodisponibilidade da dopamina no sistema nervoso central e melhorar os sintomas motores, especialmente, a rigidez e a

bradicinesia (Sethi, 2008) e a marcha (Devos, Defebvre & Bordet, 2010). Respostas cumulativas desta ordem (Nutt, 2001), entretanto, são vistas ao longo de períodos maiores de tempo (dias). Este caso desencadeia a necessidade de investigar os fatores farmacocinéticos, de forma direta, da absorção orgânica da Levodopa. Problemas relacionados ao esvaziamento gástrico, e não à absorção intestinal, poderiam estar influenciando o atraso matinal da condição “ON” à Levodopa e interferindo negativamente nas funções motoras de indivíduos em estágio avançado da DP (Chaná, Kuntsmann, Reyes-Parada & Saez, 2004).

Estes resultados permitem sugerir que intervenções motoras sejam aplicadas em associação às melhores respostas farmacológicas, ou seja, quando os pacientes com DP estejam nas melhores condições motoras. Da mesma forma, ressalta-se a importância da inclusão na prática clínica de tarefas complexas, como a ultrapassagem de obstáculos, que requerem planejamento no sequenciamento e ajustes no decorrer da ação.

Conclusão

WM usou de estratégias locomotoras adaptativas para facilitar o controle da ação. A Levodopa se mostrou eficiente em normalizar o ciclo de passos dando maior amplitude e consistência para esta ação motora ao longo do dia, comprovando seu efeito cumulativo e revelando o melhor momento para intervenção motora.

Referências

- Almeida, O. (1998). Miniexame do estado mental e o diagnóstico de demência. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 56, 605-612.
- Berardelli, A., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., & Hallet, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124, 2131-2146.
- Brown, P. & Manson, A. (1999). Dyskinesia assessment and ambulatory devices. *Movement Disorders*, 14(Suppl 1), 67-68.
- Brucki, S.M.D., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P.H.F., & Okamoto, I.H. (2003). Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 61, 777-781.
- Chaná, P., Kuntsmann, C., Reyes-Parada, M., & Saez, P. (2004). Delayed early morning turn “on” in response to a single dose of levodopa in advance Parkinson's disease: pharmacokinetics should be considered. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, 1782-1790.

- Devos, D., Defebvre, L., & Bordet, R. (2010). Dopaminergic and non-dopaminergic pharmacological hypotheses for gait disorders in Parkinson's disease. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 24, 407-421.
- Fahn, S. & Elton, R. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. In: S. Fahn, C.D. Marsden, D. Calne & M. Goldstein (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease* (p. 153-163). Florham Park, NJ: Macmillan.
- Figuroa, P.J., Leite, N.J., & Barros, R.M.L. (2003). A flexible software for tracking of markers used in human motion analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 72, 155-165.
- Gobbi, L.T.B., Oliveira-Ferreira, M.D.T., Caetano, M.J.D., Lirani-Silva, E., Barbieri, F.A., Stella, F., & Gobbi, S. (2009). Exercise programs improve mobility and balance in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15, 49 - 52.
- Hauser, R.A., Panisset, M., Abbruzzese, G., Mancione, L., Dronamraju, N., & Kakarieka, A. (2009). Double-Blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24, 541-550.
- Heyder, K., Suchan, B., & Daum, I. (2004). Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychologica*, 115, 271-289.
- Hoehn, M.M. & Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 573-581.
- Jankovic, J. & Stacy, M. (2007). Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 21, 677-692.
- Katzenschlager, R. & Lees, A.J. (2002). Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *Journal of Neurology*, 249, 19-24.
- Keijsers, N.L., Horstink, M.W., & Gielen, S.C. (2003). Online monitoring of dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 22, 96-103.
- Kwon, P.S. & Verghese, J. (2005). Walking while talking: a dopamineresponsive task in early Parkinson's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 735-737.
- Lee, J.I., Verhagen Metman, L., Ohara, S., Dougherty, P.M., Kim, J.H., & Lenz, F.A. (2007). Internal pallidal neuronal activity during mild drug-related dyskinesias in Parkinson's disease: decreased firing rates and altered firing patterns. *Journal of Neurophysiology*, 97, 2627-2641.
- Manson, A.J., Brown, P., O'Sullivan, J.D., Asselman, P., Buckwell, D., & Lees, A.J. (2000). An ambulatory dyskinesia monitor. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 68, 196-201.
- Miyai, I., Fujimoto, Y., Ueda, Y., Yamamoto, H., Nozaki, S., Saito, T., et al. (2000). Treadmill training with body weight support: its effect on Parkinson's disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81, 849-852.
- Moraes, R. & Gobbi, L.T.B. (2008). Controle visual da locomoção adaptativa e mobilidade em indivíduos idosos. In: U. Corrêa (Ed.), *Pesquisa em comportamento motor: a intervenção profissional em perspectiva* (p. 42-60). São Paulo: EFP/EEFEUSP.
- Morris, M.E. & Ianssek, R. (1996). Characteristics of motor disturbance in Parkinson's disease and strategies for movement rehabilitation. *Human Movement Science*, 15, 649-669.
- Morris, M.E., McGinley, J., Huxsham, F., Collier, J., & Ianssek, R. (1999). Constraints on the kinetic, kinematic and spatiotemporal parameters of gait in Parkinson's disease. *Human Movement Science*, 18, 461-483.
- Nielsen, M.S., Bjarkam, C.R., Sorensen, J.C., Bojsen-Moller, M., Sunde, N.A., & Ostergaard, K. (2007). Chronic subthalamic high-frequency deep brain stimulation in Parkinson's disease: a histopathological study. *European Journal of Neurology*, 14, 132-138.
- Nutt, G.J. (2001). Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 8, 101-108.
- Patla, A.E., Prentice, S.D., & Gobbi, L.T.B. (1996). Visual control of obstacle avoidance during locomotion: strategies in young children, young and older adults. In: A-M. Ferrandez & N. Teasdale (Eds.), *Changes in sensory motor behavior in aging* (p. 257-277). Amsterdam: Elsevier.
- Pieruccini-Faria, F., Menuchi, M.R.T.P., Vitória, R., Gobbi, L.T.B., Stella, F., & Gobbi S. (2006). Parâmetros cinemáticos da marcha com obstáculos em idosos com doença de Parkinson, com e sem efeito da Levodopa: um estudo piloto. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 10, 233-239.
- Salarian, A., Russmann, H., Vingerhoets, F.J.G., Dehollain, C., Blanc, Y., Burkhard, P.R., et al. (2004). Gait assessment in Parkinson's disease: toward an ambulatory system for long-term monitoring. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51, 1434-1443.

- Sethi, K. (2008). Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, 521-533.
- Sidaway, B., Anderson, J., Danielson, G., Martin, L., & Smith, G. (2006). Effects of long-term gait training using visual cues in an individual with Parkinson's disease. *Physical Therapy*, 86, 186-194.
- Takakusaki, K., Saito, H.K., Harada, H., & Kashiwayanagi, M. (2004). Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neuroscience Research*, 50, 137-151.
- Vitório, R., Pieruccini-Faria, F., Stella, F., Gobbi, S., & Gobbi, L.T.B. (2010). Effects of obstacle height on obstacle crossing in mild Parkinson's disease. *Gait and Posture*, 31, 143-146.
- Winter, D.A. (1991). *The biomechanics and motor control of human gait: elderly and pathological*. Waterloo, ON: University of Waterloo Press.
- Zigmond, A.S. & Snaith, R.P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 61-70.

Endereço para correspondência:

Lilian Teresa Bucken Gobbi
Av. 24-A, 1515, Bela Vista
Rio Claro, SP, Brasil
13.506-900,
E-mail: ltbgobbi@rc.unesp.br

Submetido: 27 de setembro de 2010.

Revisado: 25 de fevereiro de 2011.

Aceito: 30 de março de 2011.