



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A música como terapia adjuvante no tratamento da doença de Parkinson

Luís Filipe Almeida Teles

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Graça Baltazar

Covilhã, Maio de 2016

Dedicatória

Aos meus Pais, à minha irmã e à minha avó

Agradecimentos

Aos meus pais, por todo o apoio, dedicação, força, ajuda e amor que me deram não só durante a realização desta dissertação mas também ao longo de toda a minha vida.

À minha irmã, Ana Elisa, por toda a paciência que demonstrou ao longo deste tempo e pelo apoio incondicional que me dá todos os dias.

Ao Gil, por toda a amizade e parceria que partilhou comigo durante estes anos e por todos os conselhos e conversas que tivemos que me ajudaram muito na conclusão deste curso.

À Dra. Graça Baltazar, pela disponibilidade, simpatia, profissionalismo e paciência. E pela preciosa ajuda na elaboração desta dissertação.

A todos os meus amigos que de alguma forma contribuíram para a minha formação enquanto estudante, profissional e pessoa, pelo apoio prestado neste percurso.

Prefácio

“Every disease is a musical problem: every cure is a musical solution”
Novalis

Resumo

As doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson, têm um profundo impacto na qualidade de vida dos doentes, afetando as atividades de vida diárias, as relações sociais e familiares, e de forma geral o bem-estar físico e psicológico dos doentes. Este impacto deve-se às alterações motoras (bradicinesia, tremor, rigidez postural e dificuldade em andar) e não motoras (ansiedade e depressão), características da disfunção dopaminérgica associada à doença de Parkinson e que acarretam perdas significativas para o doente.

O tratamento da doença de Parkinson é feito maioritariamente com abordagens farmacológicas, sendo o tratamento “gold standard” a levodopa. Este fármaco, assim como os outros usados na doença de Parkinson, ajudam ao controlo dos sintomas motores mas não modificam as alterações não motoras e não alteram o curso da doença.

A terapia musical, desde os anos 90, tem sido experimentada como um auxiliar terapêutico na doença de Parkinson. Surgiu inicialmente como uma estratégia para controlar alterações emocionais e psicológicas associadas à doença, tendo posteriormente sido apontada como benéfica também para os sintomas físicos.

A terapia musical, através das diversas técnicas, aparece como uma abordagem complementar à terapêutica farmacológica na doença do Parkinson. Os exercícios praticados nas intervenções musicais permitem que através da estimulação rítmica, e devido ao fenómeno de arrastamento, se obtenham resultados a nível dos sintomas motores. Os doentes com doença de Parkinson, após treino rítmico, conseguem ter um caminhar mais simétrico, reduzindo o risco de queda e melhorando a sua postura. A nível dos distúrbios de humor a terapia musical apresentou também resultados positivos.

O trabalho aqui apresentado pretende fazer uma revisão crítica dos estudos publicados sobre o uso das terapias musicais na doença de Parkinson, e o seu impacto nos sintomas motores e não-motores e na qualidade de vida global dos doentes.

Palavras-chave

Doença de Parkinson; Terapia musical; Sintomas motores; Sintomas não motores

Abstract

Neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, have a deep impact on quality of life of patients, affecting their personal life negatively in activities of daily life, in their social and family life, interpersonal relationships and their well-being physical and psychological. This impact is due to the motor changes (bradykinesia, tremor, postural rigidity and difficulty in walking) and non motor (anxiety and depression), characteristics of dopaminergic dysfunction in Parkinson's disease that cause injury to the patient.

The treatment of Parkinson's disease is mostly done with pharmacological approaches, which the "gold standard" is levodopa. This drug, as well as others used in Parkinson's disease, help in control the motor symptoms but do not modify the non motor change and does not alter the course of disease.

Music therapy has, since the 90s, been tried as a therapeutic aid in Parkinson's disease. First appeared as a strategy to control emotional and psychological changes in the disease, but it was subsequently identified as beneficial also for the physical symptoms.

The music therapy, through various techniques, appears as a complementary approach to pharmacologic therapy in Parkinson's disease. The exercises practiced in musical performances allow through rhythmic stimulation, due to the phenomenon of entrainment, obtained results at the level of motor symptoms. Patients with Parkinson's disease, after rhythmic training, can have a more symmetrical walking, reducing the risk of falling and improve their balance. The level of mood disorders music therapy also showed positive results.

The work presented here aims to make a critical review of published studies on the use of music therapy in Parkinson's disease, and its impact on motor symptoms and non motor symptoms and the overall quality of life of patients.

Keywords

Parkinson's disease; music therapy; Motor symptoms; Non-motor symptoms

Índice

Dedicatória	III
Agradecimentos	V
Prefácio	VII
Resumo	IX
Abstract	XI
Lista de Figuras	XV
1- Introdução	1
2- Metodologia	3
3- Doença de Parkinson	5
3.1- Epidemiologia	6
3.2- Etiologia e fatores de risco	6
3.3- Manifestações clínicas	6
3.4- Progressão da doença - Escala de Hoehn e Yahr	8
3.5- Terapêuticas farmacológicas na doença de Parkinson	8
3.6- Outro tipo de abordagens terapêuticas	9
4- Terapia Musical	11
4.1- Componente medicinal da terapia musical	11
4.2- Efeito do ritmo no sistema auditivo	11
4.3- Fenómeno de arrastamento	12
4.4- Como é percebida a estimulação auditiva	12
4.5- Vantagens da terapia musical	13
4.6- Terapias musicais neurológicas	14
4.7- Tipos de exercícios de terapia musical	14
5-	
5.1- Terapia musical aplicada à doença de Parkinson	15
5.2- Terapia musical para auxiliar a marcha na doença de Parkinson	16
5.3- O papel da dança	17
5.4- Efeito da terapia musical nos sintomas depressivos de doentes com Parkinson	18
5.5- Tipos de abordagem usados nas atividades de terapia musical	18
5.6- Limitações da terapia musical	19
6- Conclusões e perspectivas futuras	21
Referências bibliográficas	23

Lista de Figuras

Figura 1 – Progressão dos sintomas clínicos da doença de Parkinson

Figura 2 - Comparação da passada dos pacientes com doença de Parkinson antes e depois das sessões de terapia musical

Capítulo 1

Introdução

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, afetando 1,5-2% da população com mais de 60 anos. Uma vez que a incidência da doença de Parkinson aumenta com a idade é esperado que, em paralelo com o envelhecimento da sociedade, ocorra um aumento gradual do número de casos, ampliando o impacto social e económico desta patologia para os doentes e para o sistema de saúde. No entanto, o seu impacto tem sido subestimado relativamente ao de outras doenças crónicas comuns como, por exemplo, Diabetes, Hipertensão ou Cancro.

A doença de Parkinson caracteriza-se pelas alterações motoras resultantes da degeneração nigroestriatal (bradicinesia, tremor e rigidez postural). No entanto, esta patologia envolve a degeneração de outras áreas cerebrais associadas aos sintomas não-motores da doença (depressão, ansiedade, declínio cognitivo, alterações do sistema nervoso autónomo), igualmente debilitantes e com forte impacto na qualidade de vida dos doentes. A qualidade de vida destes doentes é prejudicada pelas alterações físicas, estado psicológico e impacto nas relações sociais e atividades quotidiana.

O impacto na vida dos doentes com doença de Parkinson é progressivo e irreversível, sendo da maior relevância o desenvolvimento de estratégias que travem o declínio das faculdades motoras e não motoras dos doentes. Com este objetivo têm sido propostas diversas abordagens não farmacológicas. Uma destas abordagens centra-se no uso da música e de atividades associadas à música.

Com o presente trabalho pretende-se explorar a informação existente sobre as terapias musicais que podem ser aplicadas a doentes com doença de Parkinson, fazer uma revisão de como é que elas influenciam o sistema neurológico, e explorar os efeitos nos sintomas motores (marcha) e não motores (depressão e ansiedade).

O objetivo principal desta dissertação é o de analisar a informação e estudos sobre o impacto das terapias musicais no tratamento da doença de Parkinson. Para atingir este objetivo é feita uma revisão sobre as terapias musicais existentes para a doença de Parkinson, sobre o modo de ação destas terapias e efeitos nos sintomas da doença.

Para um melhor enquadramento do tema, esta dissertação está organizada em 3 secções: na primeira é descrita a doença de Parkinson, patofisiologia, forma de diagnóstico e abordagens terapêuticas; na segunda parte é abordado o modo de acção da terapia musical. Na terceira

A música como terapia adjuvante no tratamento da doença de Parkinson

parte é analisado o impacto da terapia musical nos sintomas motores e não motores da doença de Parkinson.

Capítulo 2

Metodologia

Para a elaboração desta dissertação foi realizada uma revisão da literatura médica referente ao tema, publicada em livros de referência e na base de dados PubMed.

Para esta pesquisa foram usados os seguintes termos de pesquisa: “Parkinson’s disease” e “music therapy” e deste universo de 49 artigos foram considerados apenas 38 que eram escritos em Inglês, e ainda foram excluídos alguns por não terem resumo, restando um total de 28 artigos. Destes artigos verificou-se que a maioria era artigos de revisão. Inicialmente foram revistos artigos publicados entre 2011 e 2015, contudo outros artigos publicados anteriormente foram também consultados devido à sua relevância no âmbito do tema.

Capítulo 3:

3 Doença de Parkinson

No campo das doenças neurodegenerativas a doença de Parkinson emerge como a segunda mais prevalente.(1)

A doença de Parkinson é caracterizada por uma disfunção progressiva, levando a uma descoordenação motora, em que os indivíduos apresentam tremores em repouso, uma maior rigidez, aumento da bradicinesia (lentidão anormal dos movimentos voluntários) e alterações posturais. (2)

As duas principais características da doença de Parkinson são a degeneração neuronal seletiva e a presença de corpos de Lewy. A degeneração neuronal resulta na perda de células dopaminérgicas da substância negra e consequente redução de dopamina no núcleo caudado e putamen. Outros circuitos neuronais no cérebro também são afetados, mas num menor grau que as projeções nigroestriatais. Os corpos de Lewy, são inclusões citoplasmáticas compostas, principalmente, pela proteína α -sinucleína. Estas inclusões são encontradas maioritariamente na substância negra, locus coeruleus, hipotálamo e córtex cerebral.(3)

Alguns estudos referem a associação de várias mutações à doença de Parkinson. Estas mutações encontram-se em genes que codificam, por exemplo, para as proteínas α -sinucleína, parkina, PINK-1 e DJ-1. Em relação às mutações, estas têm em comum o facto de todas afetarem os processos bioquímicos envolvidos na génese da doença de Parkinson, como a atividade mitocondrial (DJ-1 e PINK-1), sinalização intracelular (DJ-1), stress oxidativo (α -sinucleína e DJ-1) e, principalmente, a agregação proteica (parkina e α -sinucleína).(4)

Os neurónios dopaminérgicos da substância negra estão particularmente expostos ao stress oxidativo, devido ao facto do metabolismo de dopamina levar à formação de variadas moléculas, que atuam como toxinas endógenas. A dopamina sofre autooxidação formando quinonas e peróxido de hidrogénio, os quais são metabolizadas com produção de radicais citotóxicos. Esta reação é facilitada pela presença de ferro, que está presente na substância negra em concentrações mais elevadas que em outras regiões do cérebro, o que também contribui para a maior suscetibilidade desta região à neurotoxicidade.

Pelo exposto verifica-se que a presença da proteína α -sinucleína nos corpos de Lewy e a perda dos transportadores de dopamina são característicos da doença de Parkinson. Estes transportadores, presentes maioritariamente nos terminais pré-sinápticos nervosos, estão envolvidos na recaptação da dopamina. Em suma, as várias mutações na doença de Parkinson têm um efeito sinérgico em toda a patogenia desta doença.(5)

3.1 Epidemiologia

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa, sem cura e cuja prevalência tem vindo a aumentar ao longo dos anos. Estima-se que na Europa, afete 571 em cada 100.000 pessoas.(6) Numa análise à sua incidência por género verifica-se que afeta mais o sexo masculino sendo o rácio de aproximadamente 3 homens para cada 2 mulheres com diagnóstico desta doença.(7)

A idade é o principal fator de risco para a doença de Parkinson, atingindo 2,4% da população com mais de 65 anos.Com o crescente envelhecimento da população é previsível que até ao ano 2030 esta incidência duplique.(7)

3.2 Etiologia e fatores de risco

A doença de Parkinson divide-se em duas formas: a esporádica e a familiar. A forma esporádica é a mais comum e tem uma origem multifactorial. Por seu lado, a forma familiar apresenta-se como uma doença autossómica, podendo ser dominante ou recessiva e caracteriza-se pela influência que os fatores ambientais exercem sobre os indivíduos predispostos geneticamente.(8)

Os fatores de risco são de grande relevância nas investigações em curso sobre esta doença neurodegenerativa. Relativamente a este ponto considera-se que os fatores de risco para o desenvolvimento da doença de Parkinson podem ser divididos em fatores de risco ambientais e os fatores de risco genéticos.(9)

3.3 Manifestações Clínicas

A doença de Parkinson é uma doença de evolução progressiva, manifestando tanto características não motoras como motoras. A progressão das manifestações clínicas é mostrada na figura 1.

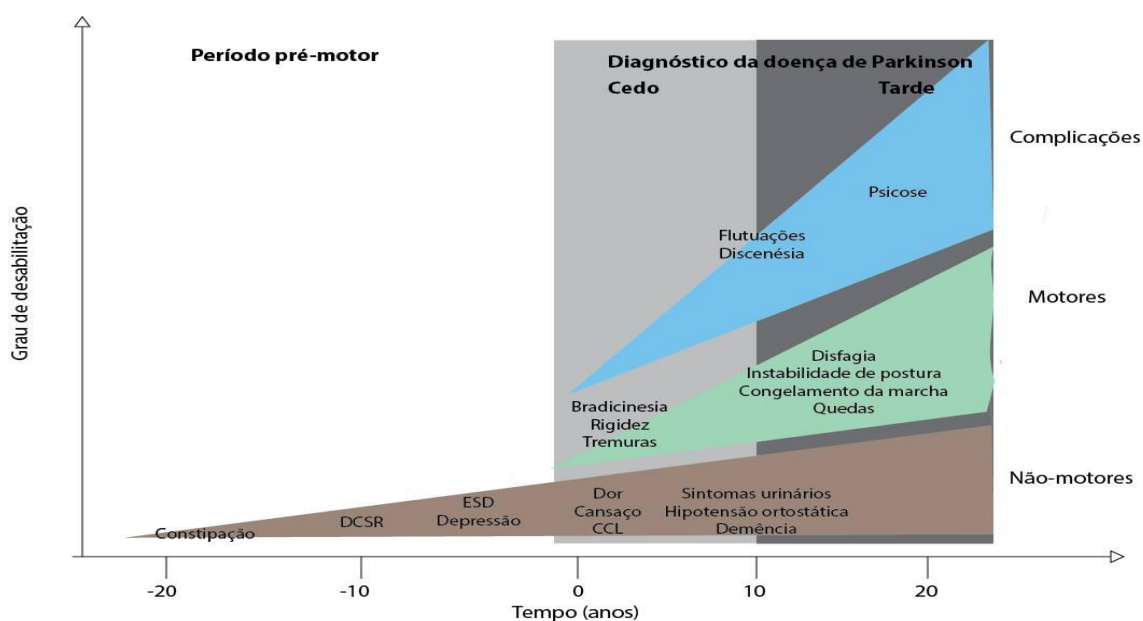


Figura 1: Progressão dos sintomas clínicos da doença de Parkinson, adaptado de Kalia e Lang (2015). DCSR - distúrbio comportamental do sono REM; ESD - excessivo sono diurno; CCL - comprometimento leve (10)

Dentro das manifestações não motoras incluem-se a disfunção olfativa, a perda cognitiva, os distúrbios de humor, os distúrbios do sono, a dor e a fadiga.(11) Genericamente, estes distúrbios aparecem em todas as fases da doença mas, geralmente, aparecem antes dos sintomas motores. A título de exemplo, referimos que o distúrbio de comportamento do sono REM em média aparece 12 a 24 anos antes dos sintomas motores.(12) Focando especificamente os distúrbios de humor verificamos que os mais prevalentes nesta doença são a depressão (que atinge 35% destes doentes)(13) e a ansiedade (com incidência de 40%).(14) O risco de depressão está diretamente relacionado com o desenvolvimento da doença de Parkinson. Nesta perspetiva, é de extrema importância reconhecer e tratar a ansiedade e depressão pois têm grande impacto na eficiência do tratamento, uma vez que estas disfunções emocionais podem levar a uma diminuição da aderência terapêutica e podem aumentar o risco de suicídio.

Por outro lado, temos as manifestações mais visíveis, ou seja, as manifestações motoras, em que os doentes com Parkinson têm como um dos sintomas mais incapacitantes a diminuição da habilidade de caminhar. Nestes indivíduos, verifica-se a existência de uma passada caracterizada pela sua assimetria, pelo comprimento mais curto, pela diminuição da cadência e redução da velocidade. A dificuldade em iniciar os movimentos voluntários acentua-se ao longo da doença de Parkinson podendo o paciente atingir um estado de “congelamento” dos movimentos.(15) Este tipo de marcha apresenta ainda mais inconvenientes pois não permite ao portador da doença ter uma postura estável, o que aumenta consideravelmente o risco de queda que afetam significativamente a qualidade de vida dos doentes. Dentro das disfunções motora os doentes de Parkinson apresentam ainda tremores em repouso, rigidez, bradicinesia, disfagia e disfunção na fala.(10)

3.4 Progressão da doença - Escala de Hoehn and Yahr

Para a avaliação das manifestações clínicas na doença de Parkinson são usadas diversas escalas, sendo uma das mais usadas a escala Hoehn e Yahr modificada. Esta escala foi originalmente criada em 1967 (16) e sofreu a sua última alteração em 2004 (17) a qual se mantém até aos dias de hoje sendo usada para a avaliação da progressão dos sintomas de um doente com doença de Parkinson.

Esta classificação permite classificar a evolução da doença. No estágio 1 os sintomas são suaves e o comprometimento motor é unilateral. No estágio 1,5 são registadas alterações unilaterais e axiais. No estágio 2 as manifestações são bilaterais, mas sem evidenciar alterações no equilíbrio. No estágio 2,5 os sintomas são bilaterais e leves, com recuperação no teste de tração. No estágio 3 a doença é suave a moderada, tem instabilidade postural mas os doentes são fisicamente independente nas atividades de vida diárias. No estágio 4 o doente ainda é capaz de andar ou ficar de pé sem assistência mas a incapacidade é grave. O estágio 5 corresponde à fase em que o doente já necessita do uso de cadeira de rodas ou se encontra acamado.(17)

A progressão entre estas fases da doença é variável, mas, de acordo com um ensaio clínico envolvendo 695 participantes, a transição do estágio 1 para o 2 demora em média 20 meses, a evolução do estágio 2 para o 2,5 é a mais lenta e envolve aproximadamente 62 meses. A progressão entre as fases seguintes é feita a ritmos semelhantes (2,5 para 3 - 25 meses; 3 para 4 - 24 meses; 4 para 5 - 26 meses).(18)

3.5 Terapêuticas farmacológicas na doença de Parkinson

A terapêutica farmacológica mais utilizada no tratamento da doença de Parkinson, sem alterações significativas nas últimas décadas, é a medicação à base de levodopa (3,4 dihidroxi-L-fenilalanina).

Com este tratamento procura-se proceder à reposição dos níveis do neurotransmissor dopamina, através do seu precursor levodopa. A levodopa é transformada em dopamina pela enzima dopa-descarboxilase. Essa reposição é feita com o objetivo de diminuir o impacto que a doença tem a nível do sistema motor (bradicinesia, tremores e rigidez) e assim conseguir controlar estes sintomas. Este tratamento deve ser iniciado quando o doente começa a sentir algum desconforto físico.(10)

A levodopa diminui a sua eficácia ao longo dos anos. Para além disso este fármaco tem efeitos adversos conhecidos como alucinações, reações cutâneas alérgicas, desorientação temporal, sonolência diurna náuseas, vômitos, diarreia, agitação, ansiedade e edemas.(19)

No tratamento da doença de Parkinson são também usados com frequência, conjuntamente com a Levodopa, inibidores da MAO-B e /ou inibidores da COMT. Outras abordagens farmacológicas incluem agonistas dopaminérgicos, a amantadina ou a clozapina (usada quando o tremor é muito intenso).(10)

Assim, estes fármacos ajudam nas manifestações dos sistemas motores mas não modificam as alterações não motoras e não alteram o curso da doença.

3.6 Outro tipo de abordagens terapêuticas

As terapêuticas farmacológicas utilizadas na doença de Parkinson, às quais nos referimos no capítulo anterior, vão perdendo a sua eficácia com o decorrer do tempo. Por outro lado estas terapêuticas têm efeitos adversos que resultam da sobrestimulação da via mesolímbica, que resultam em acentuadas alterações de comportamento (agitação, confusão, alucinações, euforia). Esta realidade leva a que os pacientes, na procura constante por uma melhor qualidade de vida, procurem outras alternativas terapêuticas.

Estudos recentes sugerem que a prática de atividade física e o exercício vigoroso possa ser benéfica nesta patologia, uma vez que a sua prática atrasa a evolução da doença. Todavia, não podemos deixar de registar que para os pacientes com doença de Parkinson esta via nem sempre é fácil, uma vez que lhes é difícil ser fisicamente ativo devido aos seus problemas físicos, à fadiga que manifestam e à apatia de que são portadores.(20)

Existe ainda uma alternativa cirúrgica para a doença de Parkinson que envolve a estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico. Contudo nem todos os doentes podem ser sujeitos a este tipo de terapia. De salientar que terapia genética e o transplante de células podem consistir uma opção para o futuro pois estão a ser testadas em ensaios clínicos.(10)

Para além das abordagens terapêuticas que acabamos de identificar, há um novo grupo que começa a emergir como potencializador de melhoria da qualidade de vida destes doentes. Cada vez mais se destacam neste campo as atitudes terapêuticas não invasivas que ajudam os pacientes com doença de Parkinson. Assim, começam a surgir intervenções tão diversas como a terapia musical, a dança, o Tai Chi, Qigong, Yoga, terapias de *mindfulness*, relaxamento e massagens, acupuntura, teatro ou tratamentos à base de produtos naturais.(21)

Capítulo 4:

Terapia musical

4.1 Componente medicinal da terapia musical

A humanidade desde sempre tentou arranjar terapêuticas para solucionar as mais diversas patologias, no sentido de as curar ou, simplesmente, no sentido de aliviar ou de melhorar os sintomas associados. Na sequência das descobertas efetuadas, registadas nos inícios da década de 90, começou a ser usada a terapia musical com fins terapêuticos.(22)

A terapia musical coloca ênfase nos fatores emocionais e psicológicos. Neste sentido, na prática clínica, uma intervenção no âmbito da terapia musical contribui para criar um bom ambiente para o paciente. Isto é, através desta ferramenta de suporte procura-se melhorar a ligação pessoal que o paciente estabelece com o terapeuta e, simultaneamente, desencadeia-se um processo de desenvolvimento de uma componente social visível nas relações produzidas entre o paciente e os diversos elementos que constituem o grupo onde está inserido. Acresce também o facto de que as características intrínsecas à terapia musical contribuirão para criar e para manter o relaxamento, o bem-estar e o conforto do paciente.(23)

O facto da terapia musical não possuir efeitos adversos tem grande relevância. Para além deste facto, a terapia musical possui a vantagem de ser bem tolerada por quase todos os pacientes. Nesta perspetiva, pode-se considerar que esta técnica pode ser utilizada noutras doenças em que os pacientes tenham distúrbios do humor, pois, as evidências demonstram resultados positivos em aspetos como a elevação da autoestima, da ansiedade e da depressão. Reportando aos sintomas motores, a terapia musical apresenta vantagens para algumas doenças com distúrbios de locomoção como, por exemplo, após um acidente vascular cerebral, na doença de Parkinson e na esclerose múltipla.(12)

4.2 Efeito do ritmo no sistema auditivo

No sentido de clarificar a ação da terapia musical torna-se imperativo perceber o efeito do ritmo no sistema neurológico e, deste modo, compreender o funcionamento da estimulação rítmica. O sistema auditivo é o primeiro aparelho de contacto com os sons exteriores e este é extremamente importante pois, para exercer a sua função, ele possui uma grande rede de conexões fibrosas para os centros motores através da medula espinhal, tronco cerebral, e córtex. A estimulação rítmica é percebida pelo sistema auditivo e, logo, este atua influenciando o sistema motor, através do fenómeno de arrastamento.(24)

A estrutura anatômica do sistema auditivo, através de padrões temporais, permite detetar sinais auditivos com mais precisão e velocidade que o sistema visual ou somatossensitivo (táctil). Isto deve-se a duas razões. Primeiro, os tempos de reação para o sistema auditivo são 20-50 milissegundos mais curtos que os visuais ou tácteis. Segundo, o sistema auditivo tem um forte viés para detetar padrões temporais de periodicidade e estrutura como uma música em comparação com os outros sistemas.(25)

4.3 Fenómeno de arrastamento

O efeito de “arrastamento” é o fenómeno que ocorre quando diferentes cargas de energia, que se encontram em movimento dessincronizado e que estando em interação transferem energia de uma para a outra, exercendo um feedback negativo, chegam a uma sincronização. Ou seja, este feedback leva a um processo de ajustamento no qual a energia é gradualmente eliminada até zero, ponto em que os dois corpos se movem na mesma frequência, ou seja, estão sincronizados. Normalmente existe um corpo que é mais forte e que prende o mais fraco na sua frequência, quando estas se encontram equalizadas, o sistema mais forte abranda e o sistema mais lento aumenta de velocidade até estarem os dois com o mesmo período de movimento.(26) Dito de outro modo, quando introduzimos um sinal externo rítmico (música), este irá ser usado como corpo mais forte. Este sinal externo, ao interagir com o outro corpo, um corpo mais fraco, o indivíduo com uma alteração motora, contribuirá para sincronizar a frequência para que possa surgir uma alteração no padrão motor desse indivíduo.(27)

De registar a existência de dois fatores a ter em conta no efeito de arrastamento: o primeiro é que a estimulação auditiva deixa o sistema motor pronto para se mover; o segundo, mais específico do fenómeno de arrastamento, refere-se às alterações na execução e no planeamento motor. Ou seja, as mudanças em padrões motores só são possíveis devido às projeções no sistema motor e aos modelos antecipatórios que o cérebro tem para executar e planejar a ação através de um sinal externo rítmico. Portanto, a antecipação é um elemento fundamental para melhorar o movimento com qualidade, já o ritmo fornece as pistas temporais de antecipação precisas para o cérebro planejar com antecedência e estar pronto.(28)

4.4 Como é percebida a estimulação auditiva

Pelo que temos vindo a expor, consideramos que o sistema auditivo ajuda no movimento uma vez que desinibe o tempo de ativação dos músculos, necessários para o “caminhar”, ao sincronizá-los com a estrutura temporal externa (por exemplo, a marcação das batidas numa música). Assim, os sons podem exercer uma influência no trajeto motor, pelas conexões do trato retículo-espinhal em que é primordial o tempo de atividade do neurónio motor espinhal. (28) Nesta perspetiva, o som pode aumentar diretamente a excitabilidade dos neurónios

motores espinhais e reduzir o tempo necessário para que o músculo responda quando lhe é dado um comando motor.

Os padrões temporais dados pela música são necessários para a coordenação precisa do movimento. A sensibilidade temporal do sistema auditivo em combinação com as fortes características sequenciais da música pode potencializar a regulação temporal para o sistema motor. As terapias musicais na maioria das vezes usam uma batida intensa para ajudar a iniciar o movimento. Depois de memorizada essa batida, e este processo estar treinado e assimilado, o ritmo fica guardado no subconsciente como um padrão, permitindo assim ao paciente conseguir caminhar mesmo na ausência de estímulo.(29)

Pelo exposto percebemos que, fixando o tempo de movimento através de um intervalo rítmico, o cronómetro interno do cérebro tem uma referência de tempo precisa para executar o movimento. Assim, o cérebro sabe em qualquer ponto do movimento quanto tempo já decorreu e quanto tempo é que falta possibilitando um melhor mapeamento dos parâmetros de velocidade e aceleração ideais do movimento. Este processo irá resultar não apenas em modificações na velocidade de movimento, mas também em trajetórias mais suaves e menos variáveis. Podemos concluir que o ritmo auditivo, via fisiológica do arrastamento do sistema motor, atua como uma função de força para otimizar todos os aspetos do controlo motor. O ritmo influencia o movimento e, também, modula os padrões de ativação muscular e o controlo do movimento no espaço.(25)

4.5 Vantagens da terapia musical

Da prática clínica emergem evidências positivas decorrentes de diversas intervenções musicais (cantar, ouvir música ou quaisquer outras atividades relacionadas com a música) e das terapias musicais. A terapia musical mobiliza uma grande variedade de áreas cerebrais que estão relacionadas com a emoção, a cognição, as funções motoras e, assim, estas intervenções musicais aumentam a socialização, a cognição e o funcionamento do sistema neuro-motor.(30)

A terapia musical tem vindo a demonstrar benefícios a 3 níveis. Primeiro, a nível neuroquímico, pois, a terapia musical ativa as estruturas límbicas e paralímbicas como a amígdala, o hipocampo, o núcleo acumbens e outras em que a função está alterada. A ativação destas zonas leva à libertação de mediadores como endorfinas, endocanabinóides, dopamina e óxido nítrico que se encontram reduzidas em pacientes com sintomas depressivos.(31) A nível psicológico a música interfere nas funções sociais e aumenta a comunicação, a coesão social e a empatia em novas relações. Do ponto de vista de reabilitação a terapia musical influencia a regulação e o funcionamento das áreas motoras.(32)

4.6 Terapias musicais neurológicas

A terapêutica musical neurológica compreende as diversas técnicas que existem como abordagens terapêuticas, com o intuito de reabilitar as pessoas a adquirirem competências que devido a situações patológicas ou traumáticas foram perdendo. Dentro das terapias que existem uma das terapêuticas musicais neurológicas mais usadas é a estimulação auditiva rítmica (RAS, *rhythmic auditory stimulation*) que é uma terapia que está desenhada para a reabilitação dos distúrbios de movimento.(33) Outras terapêuticas musicais neurológicas utilizadas para vários tipos de reabilitação são o programa de reabilitação física (PRP, *physical rehabilitation program*), a terapia musical ativa (AMT, *active music therapy*) e o programa de gestão de integridade técnica (TIMP, *technical integrity management programme*). (34)

4.7 Tipos de exercícios de terapia musical

A terapia musical pode variar quanto ao objetivo e/ou técnica utilizada mas, quase todos os exercícios usados na prática clínica, obedecem a regras gerais. Destas, destacamos o facto de que se deve ouvir música suave e, com aproximadamente 60 a 80 batidas por minuto, sem letra, até um volume máximo de 60 dB. Neste processo, podem ser os pacientes a escolher mas, sempre, sob orientação do terapeuta. Acresce ainda que se deve escolher o equipamento mediante a situação específica. As sessões devem ter uma duração mínima de 30 minutos, sendo imperioso monitorizar os resultados obtidos.(23)

Durante a realização dos exercícios o terapeuta precisa ter especial cuidado pois, como temos vindo a afirmar, esta terapia é usado em pessoas com debilidade física, o que implica por parte do técnico que a aplica a salvaguarda de todos os procedimentos necessários para tornar hegemónica a segurança do paciente durante a realização destes exercícios. Nestas sessões, e devido ao facto de as pessoas com doença de Parkinson terem instabilidade postural, o risco de queda é muito elevado e, acontecendo, pode originar lesões severas. É também de salientar o facto de as sessões terem intervalos entre os exercícios e, nestes momentos, as pessoas aproveitam para comunicarem com os outros elementos do grupo, o que reforça a componente social.(35)

Capítulo 5:

5.1 Terapia musical aplicada à doença de Parkinson

A aplicação da terapia musical tem vindo a ganhar ênfase pelo facto de, até ao momento, as terapias farmacológicas não revelarem sucessos na resolução dos problemas motores e não motores a longo prazo nestes indivíduos.(36)

Para se perceber melhor os benefícios da terapia musical aplicada à doença de Parkinson torna-se pertinente questionar o modo como são afetados os mecanismos de tempo nos indivíduos com doença de Parkinson. Nesta doença, os pacientes têm dificuldade em executar movimentos automáticos, como andar e isso deve-se à disfunção dopaminérgica. Durante uma ação motora sem alterações, os gânglios da base e a área motora suplementar estabelecem uma ligação funcional que mantém adequada a preparação para cada movimento. Compete à área motora suplementar prever o movimento, permanecendo num estado de prontidão. Uma vez começado o movimento a atividade da área motora suplementar estanca. Durante cada movimento os gânglios da base vão recebendo as descargas da área motora suplementar. Na doença de Parkinson esta interação encontra-se comprometida.(22)

Neste sentido, visando os propósitos da reabilitação, nas terapias musicais, é usada a capacidade do sistema auditivo para melhorar a interação entre a área motora suplementar e os gânglios da base e, deste modo, aumentar o desempenho motor.(37) Assim, diferentes sinais auditivos são estruturados num ritmo para enfatizar as batidas no sistema auditivo. Estes sinais bem definidos regulam o tempo e a cadência da passada ao caminhar.(38) São estes mesmos sinais que podem funcionar como relógio interno e ajudar a regular o tempo e o ritmo da passada, fatores que estão em falta nos pacientes com doença de Parkinson.

As áreas cerebrais envolvidas no processamento do ritmo estão relacionadas com as áreas que participam no controlo do movimento, como o córtex pré-motor, a área motora suplementar, o cerebelo e os gânglios da base.(39) O cerebelo está envolvido em associações sensoriomotoras, e é também esta estrutura que controla a sincronização rítmica auditiva-motora por processar os padrões rítmicos e ajustar o seu comportamento às trocas nas batidas.(40) Os gânglios da base, particularmente, o putamen é a estrutura responsável por responder ao estímulo rítmico e por introduzir a sensação de batida. Contudo, na doença de Parkinson, o putamen é uma das regiões mais afetadas. Ou seja, para estimular o putamen é necessário um sinal rítmico forte (corpo externo mais forte que está referido no fenómeno de arrastamento), e assim, com esta programação externa, consegue facilitar a sincronização dos movimentos. Deste modo, a musicalidade rítmica pode conduzir a uma ativação da rede

sensoriomotora, facilitando a conexão dos gânglios da base à área motora suplementar, auxiliando a execução da tarefa motora.(41)

5.2 Terapia musical para auxiliar a marcha na doença de Parkinson

A irregularidade observada durante a marcha num paciente com doença de Parkinson sugere um distúrbio de coordenação rítmica durante a locomoção.(42) O programa de reabilitação através da música faz-se com um estímulo acústico que aumenta a conexão entre a percepção rítmica auditiva e o comportamento motor.(43)

Nos quatro ensaios clínicos analisados, a técnica de terapia musical usada no tratamento da doença de Parkinson foi a RAS (44-49). Nestes ensaios a amostra de doentes com doença de Parkinson nunca foi superior a 55. Os participantes tinham uma média de idades 65 anos, encontravam-se nos estágios 2 e 3 da escala de Hoehn e Yahr , e foram divididos em grupos com o mesmo número de indivíduos de cada género. Foram efetuadas avaliações antes das intervenções musicais e após a conclusão do ciclo. Os resultados obtidos sugerem que quatro a cinco semanas de treino com um plano semanal de 4 intervenções por semana durante um mês com a técnica RAS resultam numa melhoria da velocidade, cadência e comprimento da passada, quando comparada com a avaliação feita antes do início do treino.(50) Segundo os autores os efeitos observados devem-se ao aumento da atividade do cerebelo para tentar compensar a disfunção na interação dos gânglios da base com as regiões do córtex pré-motor. Esta técnica é mais efetiva em pacientes que estão sob medicação dopaminérgica do que os que não estão, daí reforçar a relevância de esta ser uma terapia complementar à terapêutica farmacológica e não a substituir. Com esta técnica consegue-se aumentar a simetria dos movimentos, diminuindo a variabilidade do tempo na ativação dos braços e pernas. Pacientes com doença de Parkinson têm mais dificuldade em detetar a batida quando comparados com grupos de controlo saudáveis. Todos têm dificuldade no início em sincronizar as batidas com as passadas e isto deve-se ao baixo contacto com a música.(51) A eficácia da RAS depende das características individuais de cada paciente.(24) Esta técnica demonstrou que pacientes com doença de Parkinson de nível 3 depois da estimulação ficaram com menos e mais curtos episódios de congelamento da marcha. Esta técnica mostrou mais benefícios nas fases mais tardias da doença do que nas fases mais iniciais.(52) A figura seguinte demonstra os ganhos na marcha de um doente com doença de Parkinson antes de ser treinado com estimulação rítmica e após esse treino.

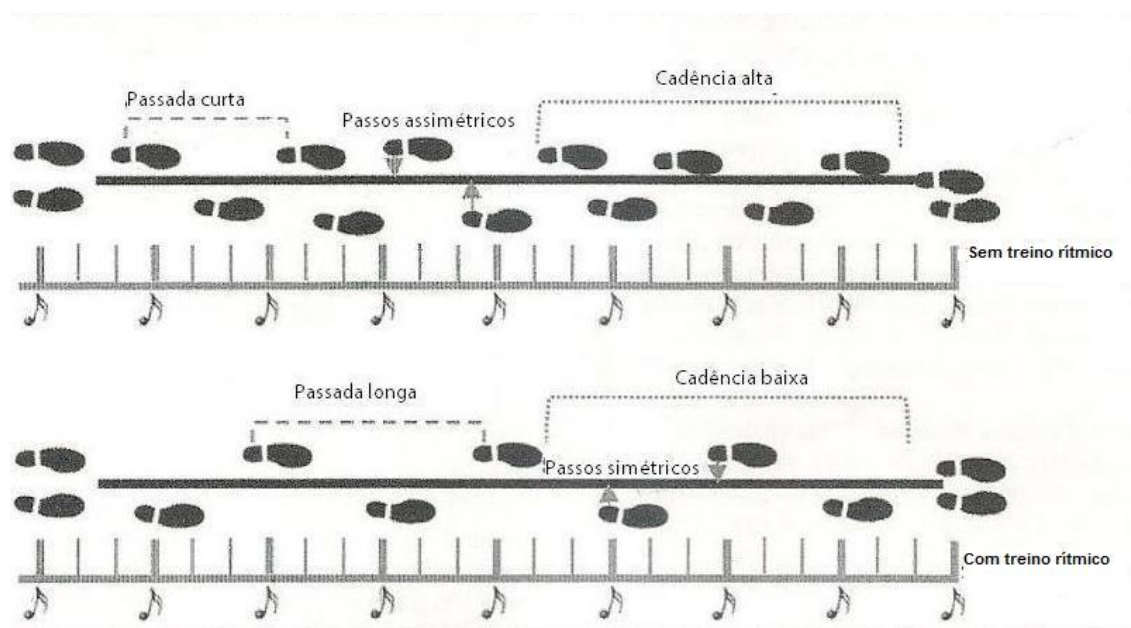


Figura 2: Comparação da passada dos pacientes com doença de Parkinson antes e depois das sessões de terapia musical, adaptado de Nombela et al (2013) (15)

Em resumo, as terapias musicais têm efeitos positivos no equilíbrio, na velocidade, na cadência e no comprimento da passada, resultam numa melhor simetria e estabilidade da passada, melhor mobilidade e no fortalecimento da unidade motora.(53)

As terapias com base na dança também têm significativos efeitos positivos nos problemas motores, no equilíbrio, na velocidade da marcha e no ganho de qualidade de vida.(54) Os diferentes tipos de dança têm efeitos positivos nos problemas motores, equilíbrio e resistência.(55)

5.3 O papel da dança

A música é parte essencial e integral nas danças em grupo, assim ela dá o ritmo e interfere também no contexto emocional.(56) O ritmo na música ajudam a execução dos movimentos por estimular, através dos sinais auditivos, os pacientes com doença de Parkinson a reconhecer o ritmo. Assim, foram efetuados ensaios em que testaram, por exemplo, as melhorias a nível dos sintomas motores induzidas por vários tipos de música. Hackney and Earhart estudaram o efeito de danças de diferentes ritmos (tango e valsa) numa população de 75 pessoas com doença de Parkinson com a doença num estágio igual ou inferior a II. Esta população, com a mesma idade, foi dividida em três grupos: um grupo com 14 pessoas e rácio entre homens e mulheres (11/3) foi sujeito a sessões de tango, um grupo com 19 pessoas e rácio de (11/6) foi sujeito a sessões de valsa e finalmente o grupo controlo com 17 elementos e rácio 12/5. A frequência de aulas foi de 2 por semana até completar as 20 sessões (cerca de 13 semanas). Os resultados mostraram que a dança aumentou a resistência e o equilíbrio e induziram melhorias na mobilidade e na qualidade de vida.(57)

5.4 Efeito da Terapia musical nos sintomas depressivos de doentes com Parkinson

As terapias e intervenções musicais podem melhorar o humor e o bem-estar nos pacientes neurológicos. A música tem efeitos nas estruturas cerebrais que participam no controlo emocional, nos sistemas neuroquímicos e na plasticidade neuronal.(58)

Um dos distúrbios de humor mais prevalentes na doença de Parkinson é a depressão. Estes distúrbios aparecem em todas as fases da doença e, por vezes, aparecem antes dos sintomas motores. As pessoas que sofrem deste problema vão perdendo qualidade de vida, aumentando a morbidade e piorando as funções cognitivas.(59)

A nível dos sintomas psiquiátricos (ansiedade, depressão e fadiga), a terapia musical induz melhorias nas alterações do humor e na qualidade de vida através da ativação pela música das áreas límbicas. Os pacientes também relatam benefícios a nível do relaxamento, sono, evocação de memórias e pensamentos reflexivos. De referir que o universo deste estudo foi de 32 pessoas que realizaram durante 3 meses sessões de 2 horas por semana. Para a obtenção deste resultado foram avaliados parâmetros constantes do questionário sobre a qualidade de vida na doença de Parkinson.(49, 60)

No tratamento da doença de Parkinson é crucial a abordagem centrada no paciente com a integração da sua personalidade, o que leva a uma regulação constante que combina a integração dos aspetos motores e psicológicos.(61)

As intervenções entre o terapeuta e o paciente devem criar uma relação empática e emocional forte para mostrarem resultados mais satisfatórios a nível da melhoria psicológica. De referir que é este o principal objetivo do terapeuta.(62)

5.5 Tipos de abordagem usados nas atividades de terapia musical

A estimulação de doentes com doença de Parkinson envolve três abordagens. A abordagem de relação, como por exemplo cantar, aumenta a relação entre o paciente e o terapeuta, o que induz benefícios psicológicos através do processamento de emoções e pensamentos. A abordagem da reabilitação estimula a perceção ativa e melhora as disfunções motoras resultantes de défices neurológicos através da realização de exercícios específicos que aumentam o ganho dos movimentos nos pacientes com Parkinson. A terceira abordagem é realizada através da simples audição de música, que não necessita de um terapeuta pois os efeitos pretendidos são fornecidos pela estimulação musical sem necessidade de exercícios.(63)

No que diz respeito às doenças neurológicas as terapias musicais promovem a recuperação funcional e mostram resultados positivos a nível social e psicológico como a socialização, a motivação e a melhoria do humor na depressão. Os estudos verificados mostram que a

maioria das intervenções musicais usadas na prática clínica são uma combinação de abordagens de reabilitação e de abordagens de relação.(63)

5.6 Limitações da terapia musical

Apesar de haver provas clínicas e de neuroimagem que a estimulação musical tem efeitos benéficos, pacientes que sofrem de doença de Parkinson suave a moderada não parecem obter os mesmos efeitos positivos para a função motora.(64) Este resultado pode ser devido à forma de avaliação dos benefícios, à formulação dos questionários usados ou aos benefícios subjetivos que os pacientes com doença de Parkinson não notam devido à sua falta de memória ou falta de consciência do seu estado, motivo pelo qual referem não ter alterações nos sintomas enquanto ouvem música, referindo apenas que se sentem mais calmos.(65)

Capítulo 6

Conclusão

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. É progressiva, debilitante e não tem cura. Uma vez que o principal fator de risco desta doença é a idade, o aumento da incidência desta doença tem acompanhado o envelhecimento da sociedade, o que paralelamente amplia o impacto social e económico para os doentes, familiares e para o sistema de saúde.

Desde a descoberta da ação da Levodopa nos anos 60, esta mantém-se como o tratamento mais efetivo para o controlo dos sintomas motores da doença de Parkinson. No entanto, os efeitos adversos da Levodopa, a sua perda de eficácia com a progressão da doença, assim como a falta de ação a nível dos sintomas não motores tem estimulado a procura de abordagens terapêuticas alternativas. Uma das abordagens proposta baseia-se na terapia musical. Os dados disponíveis sobre os estudos em que se avaliou o efeito da terapia musical no controlo dos sintomas da doença de Parkinson sugerem melhorias nas alterações motoras, nomeadamente o aumento da mobilidade, melhoria na velocidade, cadência, comprimento, simetria e estabilidade da passada. A nível dos sintomas não motores foram registadas melhorias em parâmetros como a depressão, ansiedade, relaxamento, sono, evocação de memórias e pensamentos reflexivos.

Apesar destas conclusões, retiradas a partir dos trabalhos existentes sobre esta temática, é crucial ressaltar que os estudos sobre a ação da terapia musical na doença de Parkinson são muito escassos. Uma pesquisa na Pubmed usando a combinação “terapia musical” e “Doença de Parkinson”, sem restrição temporal, resulta em apenas 49 artigos. Destes 49 artigos só 28 correspondem a artigos originais em língua inglesa. Por outro lado da análise destes artigos originais sobressai o facto de as amostras em estudo serem bastante reduzidas (\leq a 20 elementos/grupo de estudo). A clara escassez de estudos e dados sobre os efeitos da terapia musical na doença de Parkinson limitam de forma significativa as conclusões sobre o impacto destas terapias na doença.

Uma vez que as intervenções baseadas na música podem ser ferramentas importantes para o controlo e/ou reabilitação motora e não-motora dos doentes de Parkinson, e de modo global para a melhoria da qualidade de vida dos doentes, é essencial aumentar o número de estudos baseados em estratégias bem definidas, com metodologias adequadas, que permitam avaliar os resultados motores e psicológicos de forma precisa e objetiva, e que envolvam amostras numericamente significativas.

Referências bibliográficas

1. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384-6.
2. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.
3. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:57-87.
4. Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine. Parkinson's--divergent causes, convergent mechanisms. *Science*. 2004;304(5674):1120-2.
5. Rachakonda V, Pan TH, LE WD. Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? *Cell Res*. 2004;14(5):347-58.
6. de Dreu MJ, Kwakkel G, van Wegen EE. Partnered Dancing to Improve Mobility for People With Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2015;9:444.
7. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-35.
8. Siegel G, Albers RW, Brady S, Price D. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects In: Elsevier, editor. 7 ed2006. p. 657-9, 747-8.
9. Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology*. 2009;72(5):432-8.
10. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912.
11. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(3):276-81.
12. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(5):617-26.
13. Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(1):35-47.
14. Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol*. 2005;96:42-55.
15. Nombela C, Hughes LE, Owen AM, Grahn JA. Into the groove: can rhythm influence Parkinson's disease? *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(10 Pt 2):2564-70.
16. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
17. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020-8.
18. Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, Seah SH, Au WL, Lau PN, et al. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Mov Disord*. 2010;25(6):710-6.
19. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20(2):190-9.
20. Hirsch MA, Farley BG. Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009;45(2):215-29.

21. Bega D, Gonzalez-Latapi P, Zadikoff C, Simuni T. A review of the clinical evidence for complementary and alternative therapies in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(10):314.
22. Mushiake H, Inase M, Tanji J. Selective coding of motor sequence in the supplementary motor area of the monkey cerebral cortex. *Exp Brain Res.* 1990;82(1):208-10.
23. Nilsson U. The anxiety- and pain-reducing effects of music interventions: a systematic review. *AORN J.* 2008;87(4):780-807.
24. Arias P, Cudeiro J. Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson's disease patients. *Exp Brain Res.* 2008;186(4):589-601.
25. Thaut MH, Kenyon GP, Schauer ML, McIntosh GC. The connection between rhythmicity and brain function. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 1999;18(2):101-8.
26. Thaut MH. The discovery of human auditory-motor entrainment and its role in the development of neurologic music therapy. *Prog Brain Res.* 2015;217:253-66.
27. Thaut MH, Kenyon GP. Rapid motor adaptations to subliminal frequency shifts during syncopated rhythmic sensorimotor synchronization. *Hum Mov Sci.* 2003;22(3):321-38.
28. Felix RA, Fridberger A, Leijon S, Berrebi AS, Magnusson AK. Sound rhythms are encoded by postinhibitory rebound spiking in the superior paraolivary nucleus. *J Neurosci.* 2011;31(35):12566-78.
29. Schaefer RS, Morcom AM, Roberts N, Overy K. Moving to music: effects of heard and imagined musical cues on movement-related brain activity. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:774.
30. Maratos AS, Gold C, Wang X, Crawford MJ. Music therapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD004517.
31. Boso M, Politi P, Barale F, Enzo E. Neurophysiology and neurobiology of the musical experience. *Funct Neurol.* 2006;21(4):187-91.
32. Chanda ML, Levitin DJ. The neurochemistry of music. *Trends Cogn Sci.* 2013;17(4):179-93.
33. Lewis PA, Miall RC. Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol.* 2003;13(2):250-5.
34. Rochester L, Burn DJ, Woods G, Godwin J, Nieuwboer A. Does auditory rhythmical cueing improve gait in people with Parkinson's disease and cognitive impairment? A feasibility study. *Mov Disord.* 2009;24(6):839-45.
35. Blandy LM, Beevers WA, Fitzmaurice K, Morris ME. Therapeutic Argentine Tango Dancing for People with Mild Parkinson's Disease: A Feasibility Study. *Front Neurol.* 2015;6:122.
36. Fernandez del Olmo M, Cudeiro J. A simple procedure using auditory stimuli to improve movement in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurol Clin Neurophysiol.* 2003;2003(2):1-7.
37. de Bruin N, Doan JB, Turnbull G, Suchowersky O, Bonfield S, Hu B, et al. Walking with music is a safe and viable tool for gait training in Parkinson's disease: the effect of a 13-week feasibility study on single and dual task walking. *Parkinsons Dis.* 2010;2010:483530.
38. Thaut MH, McIntosh KW, McIntosh GC, Hoemberg V. Auditory rhythmicity enhances movement and speech motor control in patients with Parkinson's disease. *Funct Neurol.* 2001;16(2):163-72.
39. Chen JL, Penhune VB, Zatorre RJ. Listening to musical rhythms recruits motor regions of the brain. *Cereb Cortex.* 2008;18(12):2844-54.

40. Bijsterbosch JD, Lee KH, Hunter MD, Tsoi DT, Lankappa S, Wilkinson ID, et al. The role of the cerebellum in sub- and supraliminal error correction during sensorimotor synchronization: evidence from fMRI and TMS. *J Cogn Neurosci*. 2011;23(5):1100-12.
41. Hallett M. The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait. *Mov Disord*. 2008;23 Suppl 2:S439-43.
42. Ebersbach G, Heijmenberg M, Kindermann L, Trottenberg T, Wissel J, Poewe W. Interference of rhythmic constraint on gait in healthy subjects and patients with early Parkinson's disease: evidence for impaired locomotor pattern generation in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1999;14(4):619-25.
43. Thaut MH. The future of music in therapy and medicine. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1060:303-8.
44. Archibald N, Miller N, Rochester L. Neurorehabilitation in Parkinson disease. *Handb Clin Neurol*. 2013;110:435-42.
45. Dietz V. Gait disorders. *Handb Clin Neurol*. 2013;110:133-43.
46. Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 1996;11(2):193-200.
47. Benoit CE, Dalla Bella S, Farrugia N, Obrig H, Mainka S, Kotz SA. Musically cued gait-training improves both perceptual and motor timing in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:494.
48. Bukowska AA, Krężałek P, Mirek E, Bujas P, Marchewka A. Neurologic Music Therapy Training for Mobility and Stability Rehabilitation with Parkinson's Disease - A Pilot Study. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:710.
49. Pacchetti C, Mancini F, Aglieri R, Fundarò C, Martignoni E, Nappi G. Active music therapy in Parkinson's disease: an integrative method for motor and emotional rehabilitation. *Psychosom Med*. 2000;62(3):386-93.
50. McIntosh GC, Brown SH, Rice RR, Thaut MH. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(1):22-6.
51. Grahn JA. The role of the basal ganglia in beat perception: neuroimaging and neuropsychological investigations. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1169:35-45.
52. Arias P, Cudeiro J. Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait. *PLoS One*. 2010;5(3):e9675.
53. de Dreu MJ, van der Wilk AS, Poppe E, Kwakkel G, van Wegen EE. Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18 Suppl 1:S114-9.
54. Sharp K, Hewitt J. Dance as an intervention for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:445-56.
55. Shanahan J, Morris ME, Bhriain ON, Saunders J, Clifford AM. Dance for people with Parkinson disease: what is the evidence telling us? *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(1):141-53.
56. Krumhansl CL. Rhythm and pitch in music cognition. *Psychol Bull*. 2000;126(1):159-79.
57. Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom. *J Rehabil Med*. 2009;41(6):475-81.
58. Koelsch S. Towards a neural basis of music-evoked emotions. *Trends Cogn Sci*. 2010;14(3):131-7.

59. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202(1):14-21.
60. François C, Grau-Sánchez J, Duarte E, Rodriguez-Fornells A. Musical training as an alternative and effective method for neuro-education and neuro-rehabilitation. *Front Psychol*. 2015;6:475.
61. Raglio A. Music Therapy Interventions in Parkinson's Disease: The State-of-the-Art. *Front Neurol*. 2015;6:185.
62. Gold C, Solli HP, Krüger V, Lie SA. Dose-response relationship in music therapy for people with serious mental disorders: systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2009;29(3):193-207.
63. Raglio A, Attardo L, Gontero G, Rollino S, Groppo E, Granieri E. Effects of music and music therapy on mood in neurological patients. *World J Psychiatry*. 2015;5(1):68-78.
64. Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci*. 2003;23(15):6351-6.
65. Martens KA, Almeida QJ. Dissociating between sensory and perceptual deficits in PD: more than simply a motor deficit. *Mov Disord*. 2012;27(3):387-92.