



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Karina Kelly Borges

**Avaliação Neuropsicológica Pré e Pós *Deep
Brain Stimulation* (DBS) em Pacientes com
Doença de Parkinson**

**São José do Rio Preto
2016**

Karina Kelly Borges

**Avaliação Neuropsicológica Pré e Pós *Deep
Brain Stimulation* (DBS) em Pacientes com
Doença de Parkinson**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Doutor no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina e Ciência Correlatas.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina O. Santos Miyazaki

São José do Rio Preto
2016

Borges, Karina Kelly

Avaliação Neuropsicológica Pré e Pós *Deep Brain Stimulation*
(DPS) em Pacientes com Doença de Parkinson

São José do Rio Preto, 2016

111 p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio
Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Oliveira Santos Miyazaki

1. Avaliação Neuropsicológica; 2. Doença de Parkinson; 3.
Estimulação Encefálica Profunda (DBS).

Karina Kelly Borges

**Avaliação Neuropsicológica Pré e Pós *Deep
Brain Stimulation* (DPS) em Pacientes com
Doença de Parkinson**

Banca Examinadora

Tese para Obtenção do Grau de Doutor

Presidente e Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina O. S. Miyazaki

2º Examinador: Profa. Dra. Nely Silvia Aragão de Marchi

3º Examinador: Profa. Dra. Maria Aparecida Junqueira Zampieri

4º Examinador: Prof. Dr. Waldir Antonio Tognola

5º Examinador: Profa. Dra. Neide Aparecida Micelli Domingos

Suplentes: Profa. Dra. Priscila Silveira Duarte

Profa. Dra. Clarisse Ramirez

São José do Rio Preto, 19/07/2016

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Quadros e Tabelas	iv
Lista de Abreviaturas	vi
Resumo.....	viii
Abstract.....	x
1. Introdução	1
1.1. Histórico e Características da DP.....	3
1.2. Diagnóstico e Tratamento Cirúrgico	6
1.3. Bases Cognitivas e Redes Neurais Envolvidas na DP	10
1.4. Bases Cognitivas e Redes Neuroquímicas Envolvidas na DP	11
1.5. Neuropsicologia na Doença de Parkinson.....	12
1.6. Avaliação Neuropsicológica na DP.....	14
1.7. DP e Alterações Neuropsiquiátricas.....	18
2. Casuística e Método	21
2.1. Casuística	22
2.2. Método	22
2.3. Critérios de Inclusão.....	23
2.4. Critérios de Exclusão	23
2.5. Instrumentos Utilizados na Avaliação Clínica dos Pacientes	23

2.6. Avaliação Neuropsicológica (AN) dos Pacientes	25
2.7. Procedimentos	28
2.8. Dados Estatísticos.....	29
2.9. Aspectos Éticos.....	30
3. Resultados	31
3.1. Caracterização da Amostra.....	32
3.1.1. Caracterização Demográfica	32
3.1.2. Caracterização Clínica.....	33
3.2. Resultados Padrão Cognitivo Global.....	34
3.2.1. Atenção	36
3.2.2. Função Executiva	36
3.2.3. Funções Visuo-perceptiva e Visuo-construtiva.....	37
3.2.4. Memória.....	38
3.2.5. Linguagem.....	40
3.2.6. Humor.....	41
4. Discussão.....	42
4.1. Caracterização da Amostra	43
4.1.1. Características Clínicas	43
4.1.2. Caracterização Demográfica	45
4.1.3. Características Cognitivas	49
4.2. Atenção	53
4.3. Funções executivas (FE).....	55
4.4. Visuo-percepção e Visuo-construção.....	59
4.5. Memória	62

4.6. Linguagem	65
4.7. Questões Relativas às Variáveis da Avaliação Neuropsicológica na DP	67
4.8. Transtornos mentais e DP.....	69
5. Conclusões	71
6. Referências Bibliográficas.....	73
7. Apêndice	106
8. Anexo.....	109

À minha família

Agradecimentos

- ✓ A **Deus**, por me dar a vida e iluminar meus passos.

- ✓ À **Profa. Dra. Maria Cristina Oliveira Santos Miyasaki**, por ter sido muito mais que uma orientadora, ter sido a grande mestra que olhou com cuidado e atenção a minha pesquisa e minha formação profissional.

- ✓ Ao **Serviço de Psicologia do Hospital de Base**, em especial, as **Professoras Dra. Neide Aparecida Micelli Domingos e Dra. Leda Maria Branco** pelo carinho e incentivo ao longo da minha trajetória e por mostrar a beleza e o fascínio da pesquisa na trajetória de um profissional.

- ✓ Aos **pacientes e familiares** que participaram desta pesquisa, por terem dado vida ao meu projeto, tirando-o do papel.

- ✓ Agradeço aos **Docentes do Departamento de Neurologia e Psiquiatria e Psicologia**, principalmente ao **Dr. Carlos Eduardo Dall Aglio Rocha e Dr. Fabio de Nazaré Oliveira** pela colaboração no estudo e incentivo.

- ✓ À **Profa. Dra. Lilian Castiglione** pela análise estatística dos dados da pesquisa.

- ✓ A **todos** que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta pesquisa.

Lista de Figuras

Figura 1.	Fluxograma da inclusão/exclusão de pacientes com DP no estudo.....	22
Figura 2.	Curvas de aprendizagem do teste RAVLT.....	40

Lista de Tabelas e Quadros

Quadro 1.	Estágios da DP, segundo a Escala de Hoehn-Yahr (modificada).....	24
Quadro 2.	Instrumentos utilizados na AN correspondente à avaliação de rastreio cognitivo.....	25
Quadro 3.	Instrumentos utilizados na AN correspondente à avaliação do Quociente Intelectual.....	26
Quadro 4.	Instrumentos utilizados na AN correspondente à avaliação cognitiva específica.....	27
Quadro 5.	Descrição das escalas comportamentais utilizadas na pesquisa.	28
Tabela 1.	Caracterização da Amostra Estudada.....	32
Tabela 2.	Características clínicas dos pacientes (N=29).....	33
Tabela 3.	Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS</i>).....	34
Tabela 4.	Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) no rastreio cognitivo utilizando o MEEM e MDRS.....	35
Tabela 5.	Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) na Escala Weschler de Inteligência para adultos – Índices de Desempenho (WAIS III).....	35
Tabela 6.	Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) de atividades atencionais no paciente com DP.....	36

Tabela 7.	Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) de função executiva no paciente com DP.....	37
Tabela 8.	Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) de função visuo-perceptiva e visuo-construtiva nos pacientes com DP.....	38
Tabela 9.	Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) de memória no paciente com DP.....	39
Tabela 10.	Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) de linguagem no paciente com DP.....	41
Tabela 11.	Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) sintomas de Depressão, Ansiedade e Apatia no paciente com DP.....	41

Lista de Abreviaturas

AN	-	Avaliação neuropsicológica
AVD	-	Atividades de vida diária
BAI	-	Inventário Beck de Ansiedade
BDI	-	Inventário Beck de Depressão
BNT	-	<i>Boston Naming Test</i>
CF	-	Completar figuras
DBS	-	<i>Deep Brain Stimulation</i>
DE	-	Disfunções executivas
DOD	-	Digitos Ordem Direta
DOI	-	Digitos Ordem Inversa
DP	-	Doença de Parkinson
ECP	-	Estimulação cerebral profunda
FAS	-	Fluência Verbal Fonética
FE	-	Funções executivas
HY	-	Escala de Hoehn Yahr
MDRS	-	<i>Dementia Rating Scale</i>
MMSE	-	Mini Exame do Estado Mental
NPI	-	<i>Neuropsychiatric Inventory</i>
NST	-	Nucleo subtalâmico
RAVLT	-	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
SNL	-	Sequencia de Números e Letras
TMT	-	<i>Trail Making Test</i>
UPDRS	-	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
WAIS III	-	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>

WCST – *Wisconsin Cards Sorting Test*

WMS-R – *Wechsler Memory Scale-Revised*

Introdução: Doença de Parkinson (DP) é uma doença crônica progressiva, que compromete aspectos físicos, cognitivos e emocionais.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência de alterações na cognição e nos sintomas de transtornos mentais pré e pós implante de DBS (Deep Brain Stimulation) por meio de uma avaliação neuropsicológica (AN).

Casuística e Método: Estudo descritivo, no qual participaram pacientes com DP, candidatos e submetidos ao implante de DBS. Foi realizada AN nos pacientes pré e pós implante de DBS com os seguintes instrumentos: Wechsler Adult Intelligence Scale; Trail Making Test - Forma A e B; Stroop Test; Boston Naming Test; Hooper Visual Organization Test; Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R); Figura Complexa de Rey; Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT); Wisconsin Cards Sorting Test (WCST) e Escalas de Depressão e de Ansiedade de Beck.

Resultados: Dos 29 pacientes avaliados, a média de idade foi 60,2 (\pm 9,35) anos, eram principalmente do sexo masculino (n=19), casados (n=21), com ensino fundamental completo (n=22) e aposentados (n=24). O tempo médio de diagnóstico da doença foi 11,37 anos (\pm 5,47), a média de idade de início 48,63 (\pm 7,36). O estágio da DP era leve a moderado. A avaliação clínica indicou diferença significativa pré e pós DBS, com melhora dos sintomas. A AN identificou melhora pós DBS no quociente intelectual geral (p=0,0022), nas atividades relacionadas à velocidade de processamento, e nos sintomas de transtornos mentais: depressão (p<0,0001), ansiedade (p=0,0038) e apatia (p<0,001). Identificou piora pós DBS na função executiva, memória e fluência verbal.

Conclusões: Após o implante de DBS houve melhora dos

sintomas de depressão, ansiedade e apatia. Não houve melhora da função cognitiva em geral.

Palavras-Chave: 1. Doença de Parkinson; 2. Estimulação Encefálica Profunda;
3. Avaliação Neuropsicológica.

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive disease that affects physical, cognitive and emotional aspects. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the occurrence of changes in cognition and symptoms of mental disorders pre and post implant DBS (Deep Brain Stimulation) through a Neuropsychological Assessment (NA). **Casuistics and Method:** This is a descriptive study in which patients with PD, candidates and submitted to implantation of DBS have participated. NA was performed in these patients before and after implantation of DBS with the following instruments: Wechsler Adult Intelligence Scale; Trail Making Test - Form A and B; Stroop Test; Boston Naming Test; Hooper Visual Organization Test; Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R); Rey Complex Figure; Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT); Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Beck's Depression and Anxiety Inventory . **Results:** From the 29 patients evaluated; the mean age was 60.2 (\pm 9.35) years , mainly males (n = 19), married (n = 21), with complete primary education (n = 22) and retired (n = 24). The average time of diagnosis was 11.37 years (\pm 5.47), the mean age of onset 48.63 (\pm 7.36). The stage of PD was light to moderate. Clinical evaluation showed significant differences pre and post DBS, with improvement in symptoms. The NA has identified improvement after DBS overall intelligence quotient (p = 0.0022), in activities related to processing speed, and symptoms of mental disorders: depression (p <0.0001), anxiety (p = 0.0038) and apathy (p <0.001). Worsening after DBS was Identified in executive function, memory and verbal fluency. **Conclusions:** After DBS implantation, there was

improvement in symptoms of depression, anxiety and apathy. In general, there was no improvement in cognitive function.

Key-words: 1. Parkinson Disease; 2. Deep Brain Stimulation;

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta 0,3% da população.⁽¹⁾ Contribui para a sobrecarga econômica e social à medida que o padrão demográfico mundial vem se modificando em razão do aumento substancial na população de idosos. A incidência média encontrada é de 16 a 19 casos por 100 mil habitantes por ano. A prevalência é de cerca de 80 a 300 casos por 100 mil habitantes, considerando-se em geral que 1% da população acima dos 65 anos terá DP. Aproximadamente, 10% da população com 50 anos apresentam DP e 5% da população com 40 anos têm DP. Em relação ao gênero acomete mais homens (cerca de 3:2) e o pico de incidência situa-se entre os 60 e os 65 anos. Estudo brasileiro⁽²⁾ mostrou que 3,4% dos brasileiros acima de 64 anos de idade têm DP.

Apesar da predominância em indivíduos idosos, esta doença manifesta-se também em pacientes mais jovens, principalmente, nas formas com herança familiar, contribuindo com 15% do total de casos.⁽³⁾ Há projeções de aumento da prevalência da DP para o dobro entre 2005 e 2030 nos 10 países mais povoados do mundo, na população acima dos 50 anos.⁽⁴⁻⁶⁾

Classicamente, a DP caracteriza-se por rigidez, hipertonia plástica (tônus muscular muito elevado e exerce uma resistência que cede de uma vez), bradicinesia (lentidão anormal dos movimentos) e instabilidade postural. Porém, os sintomas não motores da doença, tais como, hiposmia (redução da sensibilidade olfativa), constipação intestinal, depressão e transtorno do

comportamento do sono REM¹, podem preceder em vários anos o início da disfunção motora.⁽⁷⁻¹⁶⁾ Além disso, os sintomas motores clássicos coexistem com prejuízo nos domínios cognitivos, variando de déficits sutis de memória e atenção, à evidente quadro demencial. Trata-se de uma doença progressiva, de evolução crônica, de etiologia idiopática e altamente incapacitante.⁽¹⁷⁾

Na DP, o prejuízo cognitivo está relacionado à perda da habilidade para manipular conhecimentos previamente adquiridos, resolução de problemas e uso de estratégias. Com a evolução da doença, ocorre déficit moderado de memória recente e lento processamento de informações, que prejudica a memória de trabalho, as decisões rápidas e a flexibilidade cognitiva. Outras funções são acometidas, como as visuoespaciais (execução de cópia de modelos geométricos com grafia tremula e descordenada) e a linguagem (oral e escrita), que sofrem, principalmente, em consequência das demais dificuldades.^(16,18,19)

1.1. Histórico e Características da DP

Foi o médico inglês James Parkinson quem, pela primeira vez, descreveu a doença, em 1817.⁽²⁰⁾ A enfermidade, intitulada “paralisia agitante”, foi definida como doença caracterizada pela presença de movimentos involuntários tremulantes, com diminuição da força muscular, com tendência para inclinação do tronco para frente e com alteração da marcha (festinação), sem alteração

¹ O sono R.E.M., ou *Rapid Eye Movement* (“movimento rápido dos olhos”), é a fase do sono na qual ocorrem os sonhos mais vívidos. Durante esta fase, os olhos movem-se rapidamente e a atividade cerebral é similar àquela que se passa nas horas em que se está acordado. As pessoas acordadas durante o sono REM, normalmente, sentem-se alertas, com maior índice de atenção, ou mais dispostas e prontas para a atividade normal.

dos sentidos e do intelecto. A evolução da doença foi caracterizada pela presença de tremores (principalmente das mãos e posteriormente mais difusos), com piora da marcha (passos curtos), quedas frequentes, disartria (perturbação neurológica caracterizada pela dificuldade em articular as palavras de maneira correta), dificuldades para deglutição, sialorréia constante (salivação excessiva), incontinência urinária e, finalmente, anartria (perda da articulação das palavras em virtude de lesão central).⁽²¹⁾

James Parkinson, na sua clássica descrição, ainda interrogou a possibilidade da medula espinhal cervical, na junção com a medula, ser a possível causa da doença, secundariamente, a traumatismos locais. Apesar da publicação e da divulgação do ensaio sobre a paralisia agitante por Parkinson, a doença só foi definida cerca de 100 anos depois. Seu tratamento sofreu uma revolução nos anos 60, com a introdução do fármaco Levodopa (fármaco do grupo dos antiparkinsonícos, que é usado no tratamento das síndromes parkinsonianas).⁽²²⁾

De acordo com Teive,⁽²³⁾ do ponto de vista etiológico, apontam-se várias hipóteses de estudo sobre a origem da DP, entre outras: a predisposição de alterações genéticas; anomalias mitocondriais; neuroinflamação; a ação de neurotoxinas ambientais; a produção de radicais livres; o envelhecimento cerebral; estresse oxidativo. Porém nenhum dos fatores anteriores foi considerado determinante para o surgimento da doença, por isso e, por causa do desconhecimento da sua verdadeira origem, a DP, é ainda considerada idiopática ou primária.^(24,25)

O aspecto clínico central clássico da DP é o fenótipo motor. A DP é a causa mais frequente de “parkinsonismo”, termo que designa um conjunto de alterações: rigidez, hipertonia plástica, bradicinesia, alterações posturais e da marcha.⁽²⁶⁾

A rigidez presente na DP é sensação de resistência na movimentação passiva de um determinado segmento do corpo em repouso (um membro ou pescoço relaxado). Manifesta-se ao longo de todo o movimento, na flexão e na extensão, e não é alterada pela velocidade da movimentação. Tende a aumentar com a movimentação ativa de outro membro, isto é, não o examinado.^(24,26)

A hipertonia plástica (tremor de repouso) ocorre com os membros relaxados e suportados, sem a ação da gravidade. Na DP pode haver vários tipos de tremor, mas o mais típico envolve os dedos das mãos (“tremor ao contar moedas”). Um tremor semelhante ao de repouso pode surgir ao fim de alguns segundos pelos membros estarem em postura fletida (“re-emergente”). Na DP pode haver também um tremor postural de frequência mais rápida que no de repouso.^(2,27)

Bradicinesia caracteriza-se pela dificuldade em iniciar o movimento, mas existe, sobretudo, uma diminuição progressiva da velocidade e da amplitude de movimentos repetidos. A bradicinesia grave pode culminar numa interrupção completa do movimento (bloqueios motores, ou “freezing”). A hipomimia (face inexpressiva), a hipofonese (voz com menor volume) e a micrografia (caligrafia menor, por vezes imperceptível) são manifestações de acinésia.⁽²⁸⁾

Alterações posturais e da marcha com a postura fletida, por vezes de forma acentuada e a diminuição de reflexos posturais podem resultar em quedas na DP. A marcha é lenta, os passos pequenos, há redução do balanceio dos membros superiores e pode surgir festinação (os passos sucedem-se como se o paciente corresse constantemente atrás do próprio centro de gravidade). As voltas são lentas e feitas a custo de múltiplos pequenos passos e durante a marcha, sobretudo, no início da mesma, ao passar em locais com menos espaço, ou nas voltas, os pés podem ficar “colados” ao chão (bloqueios da marcha).^(29,30)

1.2. Diagnóstico e Tratamento Cirúrgico

O diagnóstico da DP é clínico, uma vez que não existem biomarcadores ou achados de neuroimagem específicos. É realizado a partir da presença de quatro sinais cardinais: tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Dois critérios diagnósticos são reconhecidamente importantes na avaliação da DP: de Gelb e do Banco de Cérebro do Reino Unido.⁽³¹⁻³³⁾ Ambos definem que dois, dos quatro sinais cardinais, devem estar presentes para que o diagnóstico seja realizado.

O auxílio do diagnóstico pode ser obtido através da utilização de escalas que medem o grau de evolução da doença, nomeadamente a escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS)⁽³⁴⁾ na qual está também inserida a Escala de Hoehn e Yahr.⁽³⁵⁾ Outro meio de diagnóstico usado é o Questionário de Qualidade de Vida PDQ-39.⁽³⁶⁾

O controle medicamentoso produz bons resultados na DP, mas torna-se ineficaz ao longo dos anos de tratamento. Como alternativa, resta a estes pacientes cirurgias paliativas, cujos resultados ainda se encontram em investigação. Em anos recentes, tem-se desenvolvido métodos específicos para definição de resultados em tratamentos clínicos ou cirúrgicos. No Brasil, os grandes centros de especialidades passaram a participar destes procedimentos, tendo a Avaliação Neuropsicológica (AN) como parte integrante destes protocolos.⁽³⁷⁾

O tratamento medicamentoso visa controlar os sintomas da DP. Embora a resposta dos pacientes à terapia com uma ou mais drogas seja positiva, os efeitos colaterais são importantes e, com o tempo, complicações como flutuações motoras, discinesias (movimentos repetitivos involuntários) e problemas neuropsiquiátricos são frequentes.^(10,26,38)

A indicação dos procedimentos terapêuticos em pacientes com DP é baseada na condição clínica do paciente e na expressão da doença diante dos tratamentos medicamentosos e de reabilitação. O tratamento neurocirúrgico deve ser considerado quando a terapia medicamentosa é ineficaz, não tolerada ou gera adversidades. Além disso, pode ser indicada para pacientes em que as manifestações da DP são incapacitantes, as condições físicas estejam normalizadas e as condições cognitivas e mentais não sejam comprometidas a ponto de capacitá-los a participar de programas educacionais.^(39,40)

Os primórdios do tratamento cirúrgico para os distúrbios do movimento iniciaram-se com Victor Horsley, em 1908, que juntamente com o engenheiro

Clarke, desenvolveu o conceito da Estereotaxia, um sistema feito de coordenadas que guiava a inserção de eletrodos em animais.⁽²⁴⁾

Estimulação cerebral profunda ou DBS (Deep Brain Stimulation) é um procedimento cirúrgico utilizado no tratamento de pacientes cujos sintomas não podem ser adequadamente controlados com medicação. Consiste na implantação de eletrodos em um alvo cerebral profundo que atuam exercendo, na região alocada, estimulação de alta frequência contínua, modulada por meio de um gerador de pulsos similar a um marcapasso cardíaco.⁽⁴¹⁾ Foi realizada pela primeira vez no núcleo subtalâmico (NST), bilateralmente, em 1993, pelo grupo de Benabid, que considerou o método seguro ao paciente.⁽⁴²⁾ Seu caráter reversível e ajustável caracteriza o DBS como uma importante estratégia terapêutica para reduzir os sintomas da doença.^(39,43)

O NST é o alvo preferencialmente escolhido para a diminuição das complicações motoras.⁽⁴⁴⁾ Em relação ao funcionamento do NST,⁽⁴⁵⁾ dois terços do NST interagem com o sistema límbico e áreas associativas e um terço com o circuito motor. Há indícios para considerar o NST como uma estrutura que recebe diretamente projeções do lobo frontal, também importante para controle dos impulsos.

Sua utilização, entretanto, requer um centro capacitado no uso da técnica⁽¹⁹⁾ e só são elegíveis para DBS, pacientes que apresentaram alguma melhora com medicação. A seleção de pacientes adequados é de particular importância e riscos versus benefícios devem ser cuidadosamente avaliados.⁽⁴⁶⁻⁵³⁾ Para se obter êxito nesta seleção, diversos centros atuam com equipes multidisciplinares, das quais fazem parte: o neurologista clínico,

neurocirurgião e neuropsicólogos. Abrange duas esferas distintas, mas indissociáveis: a compreensão do funcionamento global do paciente e do seu contexto sócio familiar.^(52,54,55)

Para que um paciente seja candidato ao tratamento com DBS, deve possuir algumas características: (a) diagnóstico preciso de DP; (b) sintomas que respondem à Levodopa; (c) idade inferior a 70 anos; (d) ausência de déficit cognitivo grave ou que impeça a tomada de decisões; (e) ausência de alteração psiquiátrica grave ou inadequadamente controlada; (f) ausência de atrofia cerebral marcada ou de alteração cerebral estrutural que impeça a correta colocação dos eletrodos; (g) estar informado, motivado, ter expectativas realistas em relação aos resultados da cirurgia; (h) estar disposto a cumprir o programa de seguimento pós-operatório.^(56,57)

O procedimento cirúrgico não modifica a evolução da doença, ou seja, ao longo dos anos os pacientes podem desenvolver sintomas refratários.⁽⁵⁸⁾

A AN é um procedimento fundamental no diagnóstico diferencial das demências, na investigação da natureza, grau e extensão de vários quadros neurológicos e psiquiátricos.^(59,60) Avaliar os déficits cognitivos é essencial para dimensionar os danos e estabelecer um acompanhamento adequado dos pacientes, permitindo-lhes um tratamento mais específico.⁽⁶¹⁾

A avaliação pré-operatória é conduzida, essencialmente, com o propósito de determinar se os critérios de inclusão estão presentes. Assim, a AN visa averiguar o grau de comprometimento cognitivo do paciente, uma vez que a presença de alterações significativas e/ou de demência contra indicam a intervenção cirúrgica.^(52,56,62-64)

1.3. Bases Cognitivas e Redes Neurais Envolvidas na DP

As principais estruturas cerebrais envolvidas no controle dos movimentos voluntários consistem, basicamente, no córtex frontal, núcleos basais, núcleos talâmicos ventrolaterais e cerebelo, coordenados em um programa motor continuamente articulado às informações sensoriais. No lobo frontal, a área motora suplementar relaciona-se à programação das sequencias motoras já aprendidas e a área motora pré-suplementar está envolvida na aprendizagem destas sequencias.^(18,65) No cerebelo, o núcleo denteado associa-se à aquisição e codificação de informações necessárias à aprendizagem de ações motoras complexas e sequenciais. Os núcleos da base são as principais estruturas subcorticais de reentrada tálamo-cortical e estão envolvidos no controle dos movimentos e em várias funções cognitivas.⁽⁶⁶⁾

O estriado, o globo pálido, a substância negra e o núcleo subtalâmico são considerados os principais núcleos da base. São responsáveis pelas funções motoras complexas e planejamento de estratégias motoras.⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾

Os transtornos que envolvem o comportamento motor são distinguidos em transtorno do sistema periférico e do sistema nervoso central. A origem deste último, que interessa no estudo da DP pode estar, segundo Fuentes *et al.*,⁽⁷⁰⁾:

- a) No sistema piramidal ou corticoespinhal, cujo papel é fundamental no controle de habilidades motoras;
- b) No sistema extrapiramidal, importante na monitoração da postura e do equilíbrio;
- c) No sistema cerebelar, que apresenta varias funções no controle do movimento, variando desde movimentos reflexos até habilidades motoras complexas.

1.4. Bases Cognitivas e Redes Neuroquímicas Envolvidas na DP

O papel da Dopamina nas alterações cognitivas da DP foi sugerido a partir da observação de que a Bradicinsia, sintoma motor mais diretamente relacionado com a perda neuronal dopaminérgica, é aquele que melhor se relaciona com as alterações cognitivas.^(18,71)

Em 1998, Growdon *et al.*⁽⁷²⁾ estudaram os efeitos da administração de Dopamina por um período de seis meses, no desempenho motor e cognitivo de pacientes de Parkinson não demenciados, com doença leve a moderada. Estes pacientes demonstraram, como esperado, uma melhoria na sintomatologia motora e uma pequena melhora nos testes das funções executivas e da sintomatologia depressiva. Kulisevsky *et al.*⁽⁷³⁾ demonstraram alterações positivas em vários registros neuropsicológicos, após terapêutica com dopamina (a longo-prazo). Contudo, o seu efeito foi pouco duradouro, com redução no desempenho, após alguns meses.

Avaliações cognitivas realizadas em pacientes com DP, com e sem terapêutica de suplementação dopaminérgica, demonstraram que aspectos do funcionamento não-motor da doença estão mais relacionados com a transmissão nervosa não-dopaminérgica.^(40,74,75)

Outros sistemas monoaminérgicos foram implicados na fisiopatologia da disfunção cognitiva e comportamental da DP. As vias serotoninérgicas e colinérgicas foram implicadas nos componentes não-motores da doença. O sistema serotoninérgico está igualmente afetado na DP e foi relacionado com alterações do comportamento e do controle inibitório. Esta observação é

corroborada pelo fato de se observar diminuição dos sítios de ligação da serotonina no córtex frontal e nos gânglios da base.⁽⁷⁶⁾

A função colinérgica é amplamente reconhecida, no papel central no processo cognitivo humano. É relativamente forte a evidência de que os défices colinérgicos, consequência da degenerescência das vias colinérgicas ascendentes, contribuem de forma significativa para as alterações cognitivas e para a demência nos pacientes com DP.⁽⁷¹⁾ Em outros estudos, demonstrou-se que a gravidade dos défices da acetilcolina e a perda neuronal são maiores em pacientes demenciados, correlacionando-se com o nível de disfunção cognitiva.⁽⁷⁷⁾

Portanto, no que diz respeito às bases neuroquímicas das alterações cognitivas e comportamentais da DP, sugere-se que os déficits das várias vias de neurotransmissores descritas devem contribuir, de uma forma mais ou menos ponderada, nos vários aspectos clínicos. Os déficits dopaminérgicos estarão implicados em parte da disfunção executiva; os déficits de serotonina nas alterações comportamentais e do humor; os déficits noradrenérgicos nos distúrbios de atenção; e os déficits colinérgicos nas alterações da memória.⁽⁷⁸⁾

1.5. Neuropsicologia na Doença de Parkinson

Os sintomas cognitivos permaneceram, por muito tempo, subvalorizados na DP. Acreditava-se que as funções neuropsicológicas não se alteravam na DP, o que foi contradito por Charcot, no fim do século XIX.^(79,80)

Existem várias alterações neuropsicológicas nos pacientes com DP. Cerca de 15 a 20% dos pacientes apresentam prejuízos cognitivos das funções executivas, da memória de trabalho e do processamento interno de informação, que é importante para a iniciação e execução motora. Também associam a preservação da memória, praxia e linguagem e déficit em bradifrenia (lentidão psíquica).^(81,82)

A incidência de alterações neuropsicológicas é de 40 a 90% entre pacientes com DP.⁽⁸³⁾ Em estudo brasileiro realizado com 64 pacientes,⁽⁸⁴⁾ a AN mostrou que 37 (57,8%), o desempenho situou-se na faixa de normalidade, mas em 27 casos (42,2%) o desempenho ficou abaixo do normal.⁽⁵⁷⁾ Verificou que, num coorte populacional representativo de pacientes recém diagnosticados com DP, 36% já apresentavam algum grau de disfunção cognitiva.

Estudo utilizando uma bateria de testes neuropsicológicos, incluindo o Mini Exame do Estado Mental (MMSE) e a *Dementia Rating Scale* (DRS), a uma amostra populacional de 103 pacientes diagnosticados com DP, entre os indivíduos não demenciados, 55% apresentavam algum grau de disfunção cognitiva. Os domínios cognitivos mais frequentemente afetados na DP sem demência incluem funções executivas, funções visuo-espaciais, memória, atenção e linguagem.⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾

Os sintomas clínicos característicos de bradicinesia, rigidez e tremor de repouso estão frequentemente acompanhados por deficiências na função cognitiva. A prevalência da demência na DP é de 31% em estudos transversais;^(89,90) alterações cognitivas menos graves são comuns mesmo nas

fases iniciais da doença e preditoras importantes da qualidade de vida.⁽¹⁵⁾ O padrão de prejuízos cognitivos observados em pacientes nas fases iniciais da DP consiste em déficits na função frontal, assim como, ocorre em pacientes com lesões nesta estrutura cerebral.⁽⁹¹⁾ Estes déficits podem ser na função executiva, atenção⁽⁴⁶⁾ e memória.⁽⁹²⁾

1.6. Avaliação Neuropsicológica na DP

A AN na DP tem diferentes objetivos. Pode ser realizada para avaliar quadros demenciais e pré e pós-cirurgia em pacientes candidatos a estimulação cerebral profunda (ECP). A avaliação pré-operatória é conduzida, essencialmente, com o propósito de determinar se são ou não cumpridos critérios de inclusão (ex. resposta à levodopa, ausência de demência). Além disso, permite estabelecer uma linha de base do funcionamento cognitivo com a qual é possível, no pós-operatório, efetuar comparações e avaliar resultados, bem como, o diagnóstico diferencial do tipo de compromisso cognitivo observado.^(56,85,93,94)

A AN permite também avaliar capacidade de decisão, vontade e expectativas sobre a cirurgia, bem como a compreensão dos riscos e seus benefícios.⁽⁸⁾

A AN inclui instrumentos que permitem avaliar as funções corticais superiores: atenção, função executiva, funções visuo-espaciais, memória e linguagem. Pode ainda rastrear sintomas de transtornos mentais (ex.

ansiedade, depressão) e comportamentos associados a esses transtornos (ex. apatia).⁽⁶⁰⁾

A seguir será analisada cada função cognitiva e suas respectivas implicações na DP.

Déficit de atenção presente na DP afeta de forma significativa as atividades de vida diária (AVD). Além de ser importante preditor do desempenho de atividades motoras cotidianas (AVD), a atenção deficitária acarreta prejuízos nas habilidades de interação social (ex. participar de uma conversa) e em atividades cognitivas (ex. leitura). A disfunção da atenção, portanto, é um dos principais aspectos cognitivos envolvidos nos déficits funcionais e na qualidade de vida de pacientes com DP.⁽⁹⁵⁾

O déficit de atenção é generalizado, mas aumenta na proporção da demanda de atenção seletiva que a tarefa ou o teste exige, bem como quando há maior demanda por recrutamento de processos visoespaciais e executivos.⁽⁹⁶⁾

Prejuízos nas funções atencionais têm sido atribuídos aos danos nas regiões frontais, embora outras áreas do cérebro possam estar envolvidas, tais como, o lobo parietal, áreas de associação e áreas subcorticais, incluindo as áreas límbicas. Em geral, a parte anterior dos lobos frontais está envolvida com os aspectos de autorregulação, tais como, inibição e autoconsciência, ao passo que a parte dorsal se relaciona a processos de raciocínio e atenção.⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾

Prejuízos nas funções executivas (FE) estão entre os prejuízos cognitivos mais comuns na DP. Na maioria dos casos, estão presentes desde os primeiros estágios da doença e tendem a se agravar, podendo evoluir para

demência.^(99,100) Há dificuldades com o planejamento, a formação de conceitos, a inibição de respostas, a realização de tarefas simultâneas e a fluência verbal. Isso pode ser evidenciado por um desempenho comprometido em testes de fluência verbal, resolução de problemas, ações sequenciais lógicas, dedução de regras e mudança de ação, bem como, em testes de atenção sustentada e de memória de trabalho, como no Teste de Span de Dígitos.⁽⁶⁵⁾

Processos cognitivos que compõem as FE incluem planejamento, tomada de decisões, memória de trabalho (memória operacional), sequenciação, controle inibitório, flexibilidade cognitiva, categorização, resolução de problemas, raciocínio verbal, atenção e fluência.^(101,102)

As disfunções executivas (DE), isto é, o comprometimento das funções executivas, estão relacionadas a muitas das manifestações cognitivas comprometidas em pacientes com DP, principalmente em pacientes que apresentam maior idade e tempo de doença.⁽¹⁰³⁾ Estes pacientes apresentam dificuldades na tomada de decisões, impulsividade, desatenção, diminuição da motivação, insensibilidade e dificuldades de planejamento. Além disso, traçam metas irrealistas, não avaliam as consequências de seus atos e buscam soluções via tentativa-e-erro.⁽¹⁰⁴⁾ O lobo frontal, mais especificamente, o Córtex Pré Frontal, está associado a estas funções.^(30,105)

As funções visuo-espaciais encontram-se frequentemente comprometidas na DP.⁽¹⁰⁶⁾ Os pacientes apresentam dificuldade em tarefas que requerem orientação visuo-espacial, percepção e capacidades construtivas, que podem ser moduladas pela memória de trabalho (ou operacional) e pela exigência das tarefas.^(34,107) As disfunções visuo-espaciais correlacionam-se melhor com a

gravidade dos sintomas motores, independentemente, do grau do declínio cognitivo.⁽⁸³⁾

Pacientes com DP parecem manter preservada a memória explícita (memória relacionada a fatos e eventos), porém apresentam prejuízos na memória implícita (memória relacionada à aprendizagem) que pode comprometer não só a aprendizagem e o desempenho de respostas motoras, mas também as capacidades cognitivas perceptuais.^(108,109)

Por outro lado, há evidências científicas de que os pacientes com DP têm a aprendizagem implícita prejudicada e a aprendizagem explícita ileso. Os prejuízos na aprendizagem explícita resultam em tarefas de aprendizagem altamente complexas e envolvem a organização da informação a ser apreendida.⁽¹¹⁰⁾ Pacientes com DP podem apresentar desempenho normal em tarefas de reconhecimento de desenhos e de faces não familiares, ao mesmo tempo que têm dificuldades em tarefas que envolvem organização semântica e lembrança de palavras depois de um intervalo de tempo.⁽¹¹¹⁾

A linguagem está comprometida, geralmente, desde os estágios iniciais da DP.⁽¹¹²⁾ As principais alterações da linguagem estão relacionadas à fluência do discurso. Mesmo na ausência de demência o discurso tende a ser pouco fluente e é composto por frases curtas e gramaticalmente simples.⁽¹¹³⁾ Os pacientes possuem dificuldades em encontrar e nomear palavras e a compreender ordens escritas e verbais complexas, podendo inclusive evoluir para quadros afásicos.^(34,114)

1.7. DP e Alterações Neuropsiquiátricas

A DP pode estar associada às várias alterações neuropsiquiátricas ou comportamentais. A prevalência e os sintomas neuropsiquiátricos na DP foram alvo de um estudo realizado por Aarsland *et al.*,⁽⁹⁰⁾ com 139 pacientes da comunidade. Os autores utilizaram o *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) e identificaram pelo menos um sintoma psiquiátrico em 61% dos pacientes (16% com um, 20% com dois e 25% com três ou mais sintomas). Os sintomas mais comuns foram depressão (38%), alucinações (27%) e ansiedade (20%).⁽⁹⁰⁾

Entre as disfunções comportamentais associadas à DP, depressão e apatia são as mais comuns. As taxas de prevalência de depressão são da ordem de 40%, podendo variar entre 4% e 90%.⁽¹¹⁵⁾

Um quadro depressivo pode-se iniciar antes mesmo do início da sintomatologia motora.^(116,117) A maioria dos pacientes com DP, eventualmente, desenvolvem quadros depressivos em algum ponto da sua evolução. Embora em estágios iniciais, o quadro depressivo possa estar associado à localização da manifestação dos sintomas (pacientes com parkinsonismo no lado esquerdo mostram uma frequência de depressão maior que pacientes cujos sintomas surgem inicialmente no lado direito) e a dose de Levodopa utilizada. Em estágios tardios, a depressão está significativamente associada às alterações das atividades da vida diária.⁽¹¹⁸⁾

A depressão é vista, muitas vezes, como uma reação de enfrentamento esperada entre pacientes que recebem o diagnóstico de uma doença neurodegenerativa crônica e debilitante. Contudo, pacientes que têm

diagnósticos tardios apresentam risco aumentado de depressão (2.4 vezes maior), mesmo antes do diagnóstico ser realizado.^(119,120)

Fatores de risco para a depressão em pacientes com DP incluem sexo feminino, idade avançada, história pessoal ou familiar de episódios depressivos e comorbidades somáticas.⁽¹²¹⁾ Existem evidências de que outros fatores de risco, específicos da DP, podem contribuir para aumentar a probabilidade de depressão: início precoce da doença, problemas funcionais, presença de flutuações on/off, doses mais altas de Levodopa e história familiar de DP.⁽¹¹⁹⁾ Alguns sintomas motores, como a bradicinésia axial e as alterações do equilíbrio e da marcha, constituem igualmente fatores fortemente preditivos de depressão.^(122,123)

Na DP, apatia é a segunda condição neuropsiquiátrica mais comum, depois da sintomatologia depressiva, e o seu estudo teve grande desenvolvimento na última década. Assim, a apatia representa uma perda primária de motivação que envolve alterações nas esferas afetiva, comportamental e cognitiva do comportamento orientado para determinados objetivos.⁽⁷⁶⁾

A dificuldade no diagnóstico diferencial da depressão passa, não só pela sua diferenciação das características clínicas do parkinsonismo já referidas, mas também pela sua diferenciação da apatia e do fenômeno relacionado de abulia (incapacidade relativa ou temporária de tomar decisões). Ao contrário da depressão, a apatia e a abulia não são acompanhadas pela anedonia, desesperança ou humor deprimido, mas caracterizam-se pela falta de motivação e de iniciativa isoladas.⁽¹²⁴⁾

As perturbações da ansiedade, como ansiedade generalizada, agorafobia, pânico e a fobia social estão presentes em 20 a 40% dos pacientes com DP.^(90,125) Ocorrem frequentemente em comorbidade com a depressão.⁽¹²⁶⁾

Considerando o impacto que a DP tem sobre os pacientes, este estudo foi realizado com os seguintes objetivos:

- Avaliar a ocorrência de alterações na cognição por meio de uma AN extensa em pacientes com DP submetidos ao DBS pré e pós;
- Verificar se ocorreram alterações no humor, após DBS.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1. Casuística

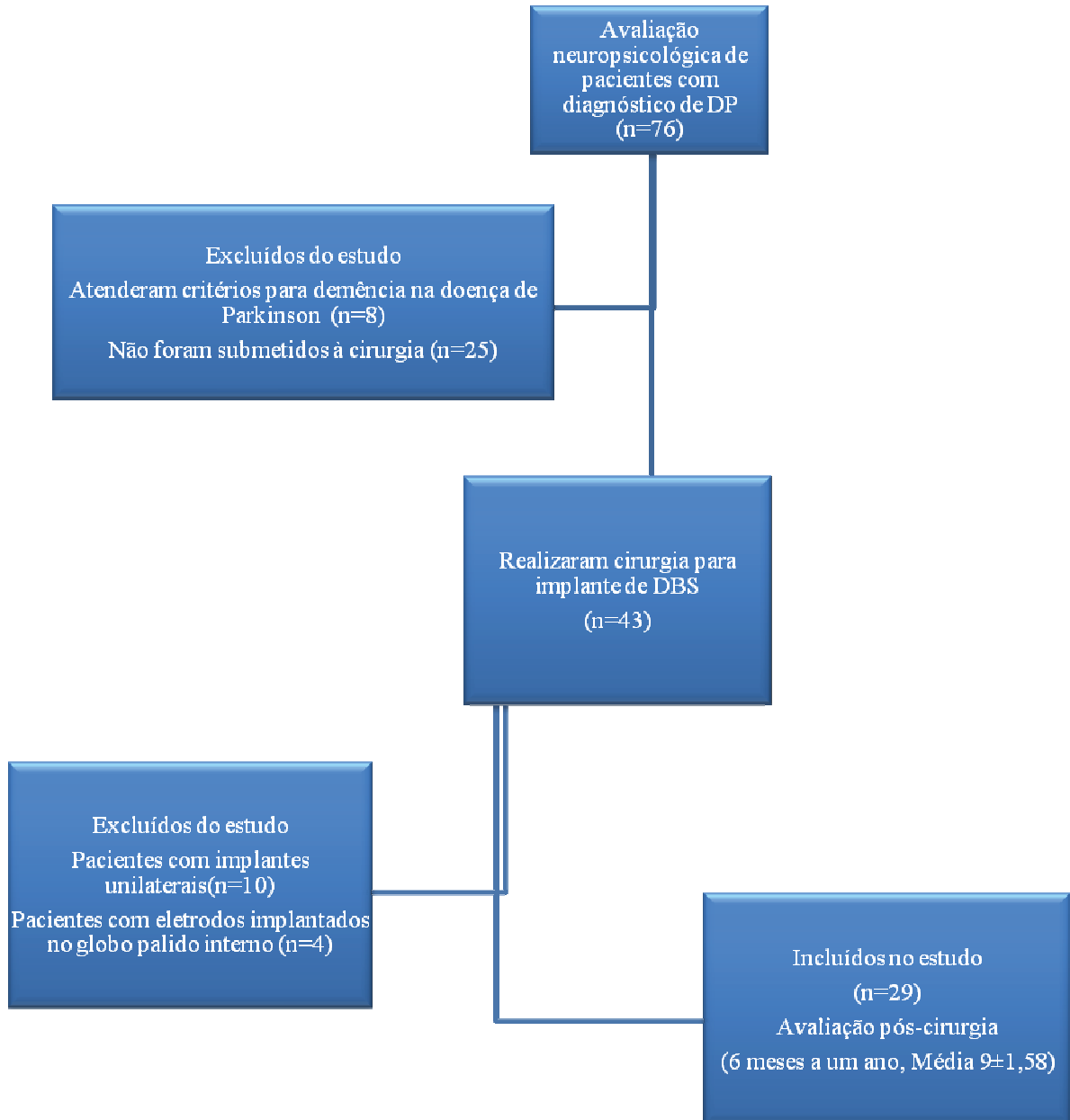


Figura 1. Fluxograma da inclusão/exclusão de pacientes com DP no estudo.

2.2. Método

Trata-se de um estudo descritivo, de abordagem quantitativa. Do tipo delineamento quase-experimental.

A amostra da pesquisa foi constituída por pacientes candidatos à cirurgia para implante de DBS no Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP. (Figura 1)

2.3. Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de Doença de Parkinson há cinco anos ou mais, em estágio intermediário-avançado, segundo critérios do Banco de Cérebro do Reino Unido.⁽³¹⁻³³⁾ e indicação para implante de DBS bilateral no sistema subtalâmico.
- Responsividade prévia a Levodopa.

2.4. Critérios de Exclusão

- Cirurgias ablativas e de neuromodulação prévias;
- Presença de transtornos mentais incapacitantes (ex.: demência, esquizofrenia);
- Cirurgia unilateral e implante do DBS no globo pálido interno.

2.5. Instrumentos Utilizados na Avaliação Clínica dos Pacientes

A avaliação foi realizada no pré-cirúrgico pela Escala de Hoehn Yahr (HY) – *Degree of Disability Scale*, que é uma escala de avaliação de incapacidades dos indivíduos com DP capaz de indicar seu estado geral de forma rápida e prática.⁽¹²⁷⁾

Realizada pela equipe médica, os pacientes foram avaliados nos períodos *on* (sob efeito da medicação, capacidade funcional máxima). O Quadro 1 demonstra os estágios da DP, segundo a Escala Hoehn-Yahr.

Quadro 1. Estágios da DP, segundo a Escala de Hoehn-Yahr (modificada).

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

Fonte: Haase, *et al.*⁽¹²⁷⁾

O grau de acometimento da DP foi avaliado através da Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).^(5,6) Essa escala avalia os sinais, sintomas e determinadas atividades dos pacientes por meio do auto relato e da

observação clínica. É composta por 42 itens, divididos em quatro partes: atividade mental, comportamento e humor; atividades de vida diária (AVDs); exploração motora e complicações da terapia medicamentosa. A pontuação em cada item varia de 0 a 4, sendo que o valor máximo indica maior comprometimento pela doença e o mínimo, normalidade.

2.6. Avaliação Neuropsicológica (AN) dos Pacientes

A AN incluiu instrumentos do protocolo elaborado pela *Movement Disorder Society Task Force on Dementia* e diagnóstico de Doença de Parkinson, baseado nos critérios *Queen's Square Brain Bank para DP*⁽³⁴⁾ (Quadro 2). Do protocolo básico de AN constam os dados de identificação do paciente como idade, sexo, escolaridade e trabalho.

Quadro 2. Instrumentos utilizados na AN correspondente à avaliação de rastreio cognitivo.

Instrumento	Descrição
Mini Exame do Estado Mental (MEEM) ^(128,129)	Constituído por onze tarefas agrupadas em sete categorias: orientação espacial e temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem, nomeação, repetição, compreensão e atenção. O escore pode variar de 0 a 30 pontos e é considerada demência o escore de até 24 pontos para nível de escolaridade acima de 4 anos e 17 pontos para nível de escolaridade de até 4 anos.
Escala para avaliação de Demência Mattis (MDRS) ⁽¹³⁰⁻¹³²⁾	É composta por 36 itens, distribuídos em cinco subescalas – Atenção (escore máximo: 37 pontos), Iniciação/perseveração (escore máximo: 37 pontos), Construção (escore máximo: 6 pontos), Conceituação (6 itens, escore máximo: 39 pontos) e Memória (5 itens, escore máximo: 25 pontos). A soma das cinco subescalas proporciona um total de 144 pontos, com nota de corte de ≤ 128 , que representa o grau de comprometimento cognitivo e/ou da gravidade do quadro demencial. Quanto maior a pontuação, melhor o desempenho.

Quadro 3. Instrumentos utilizados na AN correspondente à avaliação do Quociente Intelectual.

Instrumento	Descrição
Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III) ⁽¹³³⁻¹³⁵⁾	Composto por 14 subtestes - 1) Dígitos (Ordem direta e inversa): Avalia memória de trabalho e atenção auditiva. Nas análises foi considerada a pontuação da ordem direta, da ordem inversa e do total de pontos. 2) Vocabulário: avalia derivação de significado de palavras, inteligência cristalizada e memória semântica. Códigos: avalia velocidade de coordenação visuo-motora ou de processamento de informação, atenção sustentada. Semelhanças: analogias, abstração, formação de conceitos. Compreensão: julgamento social, compreensão de padrões sociais. Completar figuras: análise e síntese visuo-perceptiva. Sequencia de números e letras: memória de trabalho verbal. Cubos: praxia visuo construtiva ou visuo construção.

Quadro 4. Instrumentos utilizados na AN correspondente à avaliação cognitiva específica pré e pós DBS.

Instrumento	Descrição
Teste de Fluência Verbal Semântica e Fluência Verbal Fonética ^(128,136)	Avalia a produção espontânea de palavras que começam com uma determinada letra ou de uma determinada classe, num período limitado de tempo.
Boston Naming Test (BNT) ^(137,138)	Utilizada a versão de nomeação de objetos por confronto visual.
*Hooper Visual Organization Test ^(139,140)	Mede a habilidade de organizar estímulos visuais e desta forma, explorar a existência de qualquer dificuldade na discriminação visual.
Rey Complex Figure- RCFT Cópia e Memória ^(141,142)	Avaliação das praxias construtivas como memória imediata e tardia.
Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) ^(143,144)	É uma medida de avaliação da memória verbal declarativa e aprendizagem verbal. Para o presente estudo, as análises foram baseadas na aprendizagem verbal (A1 a A5), interferência, evocação imediata (A6) e evocação tardia (A7) (30 minutos). O score é o número de palavras evocadas corretamente.
Trail Making Test (Part A and B) ^(145,146)	Estes são testes de velocidade para a atenção, sequenciação, flexibilidade mental e de busca visual e função motora.
*Stroop Test ⁽¹⁴⁷⁾	Consiste na nomeação de cores e leitura de palavras e tem por objetivo avaliar o controle inibitório.
Wisconsin Cards Sorting Test- WCST: ⁽¹⁴⁸⁾	Avaliar funções executivas. Investiga o comportamento executivo, especificamente: flexibilidade e planejamento, capacidade de raciocínio abstrato, capacidade de alterar estratégias cognitivas como reação a mudanças do meio externo e desenvolver e manter uma estratégia apropriada da solução de problemas.

(*Instrumento não possui validação nacional)

Quadro 5. Descrição das escalas comportamentais utilizadas na pesquisa.

Instrumento	Descrição
Inventário Beck de Depressão (BDI) ⁽¹⁴⁹⁾	Escala de auto-relato, composta de 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3. Os itens referem-se à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, auto depreciação, autoacusações, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição de libido. Escore classificação de intensidade da depressão varia entre depressão mínima (0-9), depressão leve (10-16), depressão moderada (17-29) e depressão severa (30-63).
Inventário Beck de Ansiedade (BAI) ⁽¹⁴⁹⁾	Escala de auto-relato que visa medir a presença e intensidade de sintomas de ansiedade. É composta por 21 sintomas característicos de ansiedade, com quatro alternativas cada. O escore varia de 0 a 63. A soma dos escores identifica o nível de ansiedade. Esse instrumento foi validado no Brasil, com a seguinte classificação: zero a 10 – Mínimo; 11 a 19 – Leve; 20 a 30 – Moderado e 31 a 63 – Grave.
Escala de Apatia ⁽¹⁵⁰⁾	Consiste de 14 questões que se propõem a investigar diversos aspectos da sintomatologia apática. Cada item da escala permite um escore de 0 a 3, de maneira que a pontuação total possível varia de 0 a 42 pontos, com escores mais elevados sugerindo maior gravidade de sintomas. Em iniciativa prévia com este instrumento propôs-se um ponto de corte de 14 pontos para o diagnóstico de Apatia clinicamente relevante.

2.7. Procedimentos

Durante o ambulatório semanal de Distúrbios do Movimento e pacientes encaminhados do consultório médico particular, a pesquisadora convidou os pacientes para participar do estudo. Àqueles que concordaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a Ficha de Dados Gerais. Ficou destacado o caráter voluntário da participação da pesquisa, bem como a garantia de sigilo e anonimato. Também foi assegurado ao participante o direito de desligar-se da pesquisa a qualquer momento que julgar conveniente sem prejuízo algum.

Foram realizadas quatro sessões de 50 minutos para aplicação do protocolo completo de AN em cada paciente. A avaliação pré-operatória foi realizada três meses antes da cirurgia em período “ON” no pré-operatório, ou seja, sob o efeito da medicação antiparkinsoniana de acordo com o neurologista responsável. A avaliação pós-operatória foi realizada entre o sexto e 12º mês ($M=9\pm 1,58$), e, também os pacientes estavam com o gerador em funcionamento e em uso de medicação habitual (estado “ON”).

Os participantes receberam todo suporte emocional necessário durante a aplicação da pesquisa, e os com necessidades maiores, foram encaminhados para psicoterapia individual.

2.8. Dados Estatísticos

Após a coleta, os dados foram inseridos em planilhas no Excel. Para as análises estatísticas dos instrumentos cognitivos foram usados os resultados padrão obtidos ou o tempo em segundos, de acordo com as normas de cada instrumento.

A análise descritiva foi realizada a partir dos cálculos de medidas de tendência central e dispersão, frequências e intervalo de confiança (95%). Após a aplicação do teste de normalidade de Kolmogorov – Smirnov, a análise inferencial foi realizada aplicando-se o teste de Wilcoxon para amostras pareadas. Em todas as análises foi utilizado o alfa de 5% e o programa utilizado foi o Graphpad InStat.

2.9. Aspectos Éticos

Projeto submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto de acordo com o parecer nº 095184/2013 (Anexo 1).

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1. Caracterização da Amostra

3.1.1. Caracterização Demográfica

A amostra foi formada por 29 participantes adultos; 10 do sexo feminino e 19 do sexo masculino. A idade da amostra variou entre 36 e 70 anos ($M=60,20\pm 9,35$) e escolaridade ($M=8,65\pm 3,76$), equivalente ao ensino fundamental completo. Quanto ao estado civil, 72,41% eram casados e 82,75% não trabalhavam (57% aposentados, 25,75% afastados em função da doença). A Tabela 1 apresenta a caracterização das variáveis dos participantes.

Tabela 1. Caracterização da Amostra Estudada.

Descrição	Participantes N=29	%
Gênero Feminino	10	34,49%
Gênero Masculino	19	65,51%
Casados	21	72,41
Separados	6	20,68
Solteiros	2	6,89
Ensino 0-8 anos	22	75,86
Ensino 8-16 anos	7	24,14
Não Trabalham	24	82,75
Trabalham	5	17,24

N=número de sujeitos

3.1.2. Caracterização Clínica

As características clínicas dos pacientes, bem como, o intervalo entre as avaliações neuropsicológicas pré e pós implante do DBS estão apresentadas na Tabela 2. Verifica-se que o tempo médio de doença, associado à idade de início do diagnóstico evidencia indivíduos jovens e muitos anos com a doença.

A escala HOEN & YAHR mostrou mínimo de três que corresponde à doença bilateral leve a moderada; alguma instabilidade postural e capacidade para viver independente; o máximo de cinco, com dificuldade importante em uso de cadeira de rodas.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes (N=29).

	Mínimo	Máximo	Média	DP
Tempo Doença (anos)	5	20	11,37	5,47
Idade na época do diagnóstico	32	64	48,63	7,36
Intervalo AN pré e pós DBS	6	12	9,9	3,6
HOEN & YAHR	3	5	3,82*	0,71

DP=Desvio Padrão; *Média da pontuação obtida pelos pacientes indica grau de comprometimento das capacidades para viver de forma independente.

Dados da gravidade da doença, mensurada, segundo o setor I, II, e III da UPDRS² no período *on* na avaliação neurológica pré e pós, estão apresentados na Tabela 3.

² Quanto maior o escore, pior o desempenho do paciente

Tabela 3. Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale -UPDRS*)

	Pré Operatório ON		Pós Operatório ON		p=
	M ±DP	95% IC	M ±DP	95% IC	
I	M=2,68±0,89	[2,35;3,02]	M=1,86±0,85	[1,5;2,22]	0,0013*
II	M=21,86±5,16	[19,89;23,82]	M=5,86±10,58	[4,35;7,36]	<0,0001*
III	M=17,13±5,34	[15,10;19,17]	M=10,58±4,3	[8,92;12,24]	<0,0001*

*p<0,05 95%IC = Intervalo Confiança I (Estado Mental, Comportamento e Estado Emocional); II (Atividades da Vida Diária); III (Motora).

Houve diferença significativa na comparação da avaliação clínica pré e pós nos três domínios avaliados (estado mental, comportamental e emocional, atividades de vida diária e atividade motora). Isso significa que uma melhora significativa foi observada em todos os domínios avaliados.

3.2. Resultados Padrão Cognitivo Global

A comparação dos escores do MEEM pré e pós implante de DBS indicou melhora significativa do desempenho cognitivo, após a cirurgia. Na avaliação com a MDRS houve piora dos resultados, após o implante. Apesar dessa piora, os escores pós não atingiram o nível de corte para demência (<128) (Tabela 4).

Tabela 4. Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) no rastreo cognitivo utilizando o MEEM e MDRS.

	Pré Operatório		Pós Operatório		p
	M \pm	95% IC	M \pm	95% IC	
MEEM	23,17 \pm 3,76	[21,74; 24,60]	23,93 \pm 3,90	[22,44; 25,41]	0,0062*
MDRS	135,06 \pm 6,49	[132,6; 137,54]	131,55 \pm 5,62	[129,41; 133,69]	0,0022*

*p<0,05 MDRS = Escala para avaliação de Demência Mattis MEEM = Mini Exame do Estado Mental.

Houve diferença significativa para os resultados do Quociente Intelectual no desempenho pré e pós (Tabela 5). Essa diferença ocorreu tanto para o Quociente Intelectual total, como para os Quocientes Intelectuais verbal e executivo, com melhor desempenho no pós-operatório. O pior desempenho observado, tanto no pré como no pós, foi no QI execução.

Tabela 5. Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) na Escala Weschler de Inteligência para adultos – Índices de Desempenho (WAIS III).

	Pré Operatório		Pós Operatório		p
	M \pm	95% IC	M \pm	95% IC	
QI Total	87,62 \pm 10,79	[83,51; 91,72]	91,89 \pm 10,48	[87,90; 95,88]	0,0022*
QI Verbal	90,82 \pm 9,46	[87,22 \pm 94,42]	94,03 \pm 9,24	[90,51; 97,55]	0,0112*
QI Execução	83,34 \pm 11,67	[78,90 \pm 87,78]	87,37 \pm 12,12	[82,77; 91,98]	0,0041*

*p<0,05 QI Total=Quociente Intelectual Total; QI Verbal=Quociente Intelectual Verbal; QI Execução=Quociente Intelectual Execução.

3.2.1. Atenção

Dados da avaliação relativos à atenção no pré e pós estão apresentados na Tabela 6. Houve diferença significativa, com piora do desempenho em dígitos e trilhas (TMT B) e melhora significativa em DOD.

Tabela 6. Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) de atividades atencionais no paciente com DP.

	Pré Operatório		Pós Operatório		p
	M \pm	95% IC	M \pm	95% IC	
Dígitos	7,79 \pm 2,78	[6,73; 8,85]	6,13 \pm 2,15	[5,32; 6,95]	<0,0001*
DOD	4,34 \pm 1,58	[3,74; 4,94]	4,75 \pm 1,70	[4,11; 5,40]	0,0234*
TMT A	68,17 \pm 56,90	[46,53; 89,81]	66,86 \pm 46,63	[49,12; 84,59]	0,4547
TMT B	116,24 \pm 63,5	[92,07; 140,41]	130,03 \pm 70,5	[103,22; 156,85]	0,0260*

Dígitos (WAIS III); DOD: Dígitos ordem direta; TMT: Trail Making Test, avaliado em relação ao tempo em segundos.

3.2.2. Função Executiva

Houve piora no pós dos escores relativos à função executiva referentes à memória operacional evidenciada pelos subtestes dígitos ordem indireta e sequencia de números e letras. A flexibilidade mental obteve desempenho significativo inferior verificada pelo número de categorias completadas pelo WCST. Verificou-se também piora no tempo de execução na prancha três do Stroop Test (Tabela 7).

Tabela 7. Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) de função executiva no paciente com DP.

	Pré Operatório		Pós Operatório		p
	M \pm	95% IC	M \pm	95% IC	
DOI	3 \pm 1,36	[2,48; 3,51]	1,86 \pm 0,95	[1,5; 2,22]	<0,0001*
SNL	7,65 \pm 2,34	[6,76; 8,54]	7,24 \pm 2,06	[6,45; 8,02]	0,0308*
WCST C	3,31 \pm 1,60	[2,7; 3,92]	2,62 \pm 1,44	[2,06; 3,17]	0,0013*
WCST EP	48,31 \pm 22,39	[39,79; 56,82]	52,37 \pm 21,46	[44,21; 60,54]	0,1213
Stroop 1	20,41 \pm 5,76	[18,22; 22,60]	20,96 \pm 4,93	[19,09; 22,84]	0,1948
Stroop 2	25,68 \pm 6,82	[23,09; 28,28]	28,17 \pm 6,18	[25,81; 30,52]	0,1055
Stroop 3	40,82 \pm 17,92	[34,01; 47,64]	43,44 \pm 16,70	[37,09; 49,80]	0,0059*

DOI: Dígitos ordem indireta (WAIS III); SNL: Sequencia de Números e Letras (WAIS III); WCST C: Teste de Classificação de Cartas – Número de categorias completadas; WCST C: Teste de Classificação de Cartas – erros perseverativos.

3.2.3. Funções Visuo-perceptiva e Visuo-construtiva

A avaliação das funções visuo-perceptiva e construtiva evidenciou piora significativa do desempenho pós em completar figuras (CF) e Hooper e melhora significativa em cubos (Tabela 8).

Tabela 8. Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) de função visuo-perceptiva e visuo-construtiva nos pacientes com DP.

	Pré Operatório		Pós Operatório		p
	M \pm	95% IC	M \pm	95% IC	
CF	8,03 \pm 1,29	[7,54; 8,52]	8,44 \pm 1,66	[7,81; 9,08]	0,04569
Cubos	7,89 \pm 2,25	[7,03; 8,75]	8,96 \pm 1,18	[8,51; 9,41]	0,0131*
Código	6,89 \pm 1,47	[6,33; 7,45]	7,34 \pm 1,37	[6,58; 7,86]	0,0789
Rey C	19,79 \pm 6,33	[17,88; 22,20]	19,51 \pm 6,20	[17,15; 21,87]	0,4394
Hooper	15,93 \pm 4,98	[14,03; 17,82]	14,82 \pm 4,63	[13,06; 16,58]	0,0206*

*p<0,05 CF:Completar Figuras (WAIS III); Rey C: Figura Complexa de Rey copia.

3.2.4. Memória

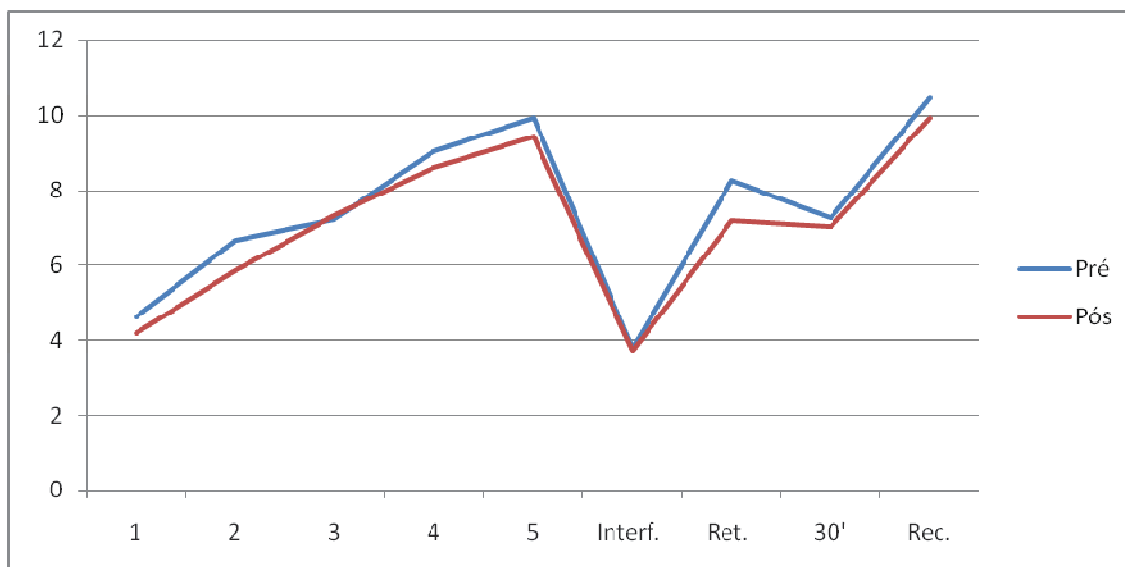
A avaliação da memória evidenciou piora dos escores pós, com nível de significância para as apresentações 2, 5 e 7 do RAVLT e Figura Complexa de Rey Memória Tardia (Tabela 9).

Tabela 9. Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) de memória no paciente com DP.

	Pré Operatório		Pós Operatório		p
	M \pm	95% IC	M \pm	95% IC	
RAVLT 1	4,62 \pm 1,86	[3,91; 5,32]	4,20 \pm 1,69	[3,56; 4,85]	0,0626
RAVLT 2	6,65 \pm 1,93	[5,92; 7,39]	5,86 \pm 7,16	[5,19; 6,53]	0,0040*
RAVLT 3	7,25 \pm 2,34	[6,86; 8,64]	7,31 \pm 2,12	[6,50; 8,11]	0,0559
RAVLT 4	9,03 \pm 2,99	[7,89; 10,17]	8,58 \pm 2,99	[7,44; 9,72]	0,1117
RAVLT 5	9,96 \pm 3,09	[8,78; 11,14]	9,44 \pm 3,16	[8,24; 10,65]	0,0442*
RAVLT 6	3,79 \pm 1,63	[3,17; 4,91]	3,72 \pm 1,86	[3,01; 4,43]	0,3738
RAVLT 7	8,27 \pm 3,61	[6,90; 9,65]	7,20 \pm 2,48	[6,26; 8,15]	0,0376*
RAVLT 30'	7,98 \pm 3,12	[5,30; 8,65]	7,01 \pm 2,98	[5,36; 8,54]	0,0674
RAVLT Rec	10,48 \pm 3,43	[9,17; 11,79]	9,93 \pm 3,32	[8,66; 11,19]	0,0656
Rey M	13,93 \pm 4,37	[12,26; 15,59]	9,79; 3,50	[8,45; 11,12]	0,0005*

*p<0,05 RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; RAVLT Rec: Rey Auditory Verbal Learning Test Reconhecimento; Rey M: Figura Complexa de Rey memória tardia.

O treinamento da aprendizagem verbal, através da repetição de lista de palavras (RAVLT), pode ser melhor visualizado na Figura 2.



1-5 = apresentação oral lista de 15 palavras a serem evocadas aleatoriamente; Interf.= lista de 15 palavras como interferência; Ret.= respostas evocadas após apresentação da lista B (interferência); 30'= respostas obtidas na evocação tardia; Rec.= reconhecimento dos itens da lista A através da apresentação por múltipla escolha.

Figura 2. Curvas de aprendizagem do teste RAVLT.

3.2.5. Linguagem

A linguagem esteve comprometida com pior desempenho no pós operatório em vocabulário e compreensão do WAIS III e em fluência fonética (FAS) e fluência semântica, com valor de significância (Tabela 10).

Tabela 10. Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) de linguagem no paciente com DP.

	Pré Operatório		Pós Operatório		p
	M \pm	95% IC	M \pm	95% IC	
Vocabulário	8,51 \pm 2,16	[7,69; 9,34]	9,31 \pm 2,49	[8,36; 10,25]	0,0016*
Semelhança	9,03 \pm 1,65	[8,40; 9,66]	8,72 \pm 1,43	[8,17; 9,27]	0,0583
Compreensão	8,89 \pm 1,42	[8,35; 9,43]	8,20 \pm 1,44	[7,65; 8,75]	0,0009*
BTN	49,58 \pm 5,77	[47,39; 51,78]	48,10; 7,69	[45,17; 51,03]	0,0820
FAS	24,13 \pm 10,00	[20,33; 27,94]	17,34 \pm 7,62	[14,44; 20,24]	0,0002*
Fluência S	13,31 \pm 5,18	[11,33; 15,28]	9,27 \pm 4,22	[7,66; 10,88]	0,0005*

*p<0,05 BTN: Boston Naming Test; FAS: Fluência Verbal Fonética; Fluência S: Fluência Semântica

3.2.6. Humor

O humor evidenciou melhora significativa nos sintomas de Depressão, Ansiedade e Apatia (Tabela 11).

Tabela 11. Média (M), Desvio Padrão (\pm), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (p) sintomas de Depressão, Ansiedade e Apatia no paciente com DP.

	Pré Operatório		Pós Operatório		p
	M \pm	95% IC	M \pm	95% IC	
BDI	17,41 \pm 5,11	[15,46; 19,36]	9,48 \pm 5,44	[7,41; 11,55]	<0,0001*
BAI	14,51 \pm 7,13	[11,80; 17,23]	10,10 \pm 5,94	[7,84; 12,36]	0,0038*
Apatia	23,06 \pm 10,04	[19,25; 26,88]	13,41 \pm 7,66	[10,49; 16,32]	<0,0001*

*p<0,05 BDI=Inventário Beck de Depressão; BAI = Inventário Beck de Ansiedade

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

4.1 Caracterização da Amostra

4.1.1. Caracterização Demográfica

As características sociodemográficas da amostra geral de pacientes com DP atendidos no referido ambulatório e consultório representadas por este estudo retratam uma população formada na grande maioria por homens, casados, com escolaridade compatível com o ensino fundamental completo e que não trabalhavam. A idade dos pacientes variou entre 36 e 70 anos e houve maior prevalência para o sexo masculino. A idade tem sido relatada como um dos fatores de risco mais consistentes para DP. Os primeiros sintomas da doença surgem entre 40 e 70 anos, com pico de início na sexta década de vida, dado encontrado neste estudo.⁽¹⁵¹⁾

Embora a literatura aponte igual distribuição entre os sexos, existe uma tendência a maior acometimento entre os homens.⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾ Os dados dessa pesquisa corroboram com outros estudos, onde foi observada maior prevalência de DP no sexo masculino.⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾

A maioria dos pacientes deste estudo eram casados, possivelmente indicando que o início tardio da doença não interfere no estado conjugal. Estudo também refere maioria de pacientes casados.⁽¹⁵⁸⁾

Os pacientes deste estudo tinham escolaridade média equivalente ao ensino fundamental. O grau de escolaridade está relacionado à aquisição de

conhecimentos e habilidades específicas, desenvolvimento de atitudes, aumento da eficiência no processamento das informações e aumento da reserva cerebral. Assim, a educação pode mudar a organização cognitiva, estabelecendo uma associação positiva entre nível de escolaridade e resultados obtidos em uma avaliação cognitiva.⁽¹⁵⁶⁾

No entanto, somente a alfabetização não responde pelos efeitos sobre a cognição. Deve ser incluído nesta avaliação o tempo de estudo, associado às variáveis socioculturais e à doença. Meguro *et al.*⁽¹⁵⁹⁾ encontraram correlações entre atrofia do lobo frontal e idade, em indivíduos com baixa escolaridade. Os autores afirmam que o tempo de escolaridade modifica a estrutura cerebral, aumentando o número de sinapses e a vascularização cerebral. No presente estudo, a amostra de pacientes nos estágios mais avançados da DP tinha menor escolaridade.

A atividade ocupacional mostrou-se diminuída na amostra estudada. A literatura evidencia que pacientes com DP trabalham menos ao longo da vida em comparação com grupos controle. Além disso, a complexidade ocupacional está associada ao risco diminuído de DP entre as mulheres.⁽¹⁶⁰⁾

A disfunção motora é a fonte mais comum de dificuldade para realizar determinadas tarefas. Atividades como a gestão financeira, entretanto, estão relacionadas à disfunção cognitiva, que aparece mais tardiamente na DP.^(124,161) A interrupção da vida ocupacional nesses pacientes causa sofrimento e frustração, o que sugere que o acesso a uma terapia focada na ocupação poderia melhorar significativamente a qualidade de vida das pessoas com DP.⁽¹⁶²⁾

4.1.2. Características Clínicas

Os pacientes deste estudo conviviam com a doença há cerca de uma década. O tempo com a doença e a idade de início são fatores de risco para déficits cognitivos.⁽¹⁶³⁾ Estudo que estimou a prevalência acumulada de déficit cognitivo em pacientes com doença de DP por um período de oito anos, apontou que foi de 78%, portanto, alta.

Foram acompanhados 224 pacientes recrutados de um estudo epidemiológico de DP e indivíduos com piora cognitiva no início da doença foram excluídos. Quando comparados a uma amostra populacional de 3.295 pessoas, examinadas, após dois e cinco anos, a prevalência de déficit cognitivo em quatro anos foi quase três vezes maior no grupo com DP. Este estudo pode ter resultado em uma prevalência inesperadamente alta, fruto talvez do grande número de pacientes que já apresentavam déficit cognitivo no início do estudo (26% da amostra) e da faixa etária relativamente alta desses pacientes.^(89,90)

A média de idade dos pacientes deste estudo, no momento do diagnóstico da doença, foi abaixo de 60 anos. Observa-se que os pacientes com início precoce da doença (< 40 anos) apresentam gravidade maior dos sinais e sintomas cognitivos do que os pacientes acima dos 50 anos.⁽⁴⁸⁾

Vários estudos demonstram que os pacientes com DP que exibem distúrbios cognitivos são habitualmente mais idosos no início da doença e são mais gravemente acometidos. Os efeitos que a idade do paciente e o tempo de início da doença exercem sobre a cognição não podem ser considerados como independentes, pois pode haver uma associação entre o declínio cognitivo e a

idade. Apesar disso, vários estudos indicam que o início tardio da doença pode representar fator preditivo para o declínio cognitivo subsequente.^(106,164)

O intervalo de tempo utilizado neste estudo para avaliar os paciente pré e pós implante de DBS foi escolhido de acordo com a literatura, pela média geral dos estudos. As variações nos resultados descritos na literatura devem-se a heterogeneidade da população estudada, tais como, diferentes idades, tempo de doença, uso de medicação, instrumentos neuropsicológicos utilizados, tempo de seguimento e de reavaliação. É importante destacar que a DP possui declínio cognitivo progressivo, um importante fator de risco na DP.⁽¹⁶⁵⁾

No trabalho clínico desenvolvido por Khealani⁽¹⁶⁶⁾ no Paquistão, com 101 sujeitos com DP, foi verificado que a idade média de início da doença era de 54 anos, e 59% dos sujeitos tiveram início da doença durante a sexta ou sétima década de vida. A duração média entre o tempo de apresentação da doença foi de cinco anos até o diagnóstico. Os resultados mostraram que 15% dos sujeitos tinham comprometimento cognitivo e o declínio cognitivo era mais comum nos sujeitos mais idosos e com a duração da doença de mais de dez anos. Isso revela que o declínio cognitivo está relacionado com a duração e os sintomas motores apresentados no início da doença. Assim, declínio cognitivo está diretamente relacionado ao avanço e à severidade da DP.⁽¹⁶⁷⁾

Os dados obtidos na Escala Hoehn & Yahr indicaram doença bilateral leve a moderada, com alguma instabilidade postural e capacidade para viver independente. Observações similares foram observadas em outros estudos que indicam ser esse o período adequado para o implante do DBS, de acordo com os critérios para a realização do procedimento.⁽⁵⁷⁾ A cirurgia é usualmente

indicada para pacientes com DP moderada ou avançada. No entanto, a progressão natural da doença e o declínio cognitivo progressivo tornam-se complicadores para estudos longitudinais.

A avaliação após o implante do DBS com o UPDRS evidenciou melhora significativa nos domínios avaliados pelo instrumento: estado mental, comportamental e emocional, atividades de vida diária e atividade motora. Mais de setenta mil pacientes foram submetidos às cirurgias de DBS como um tratamento para os sintomas motores em pacientes com DP inicialmente responsivos á Levodopa, desde a sua aprovação pela FDA (Food and Drug Administration), em 2002.^(10,52) Existem estudos documentando a efetiva melhora na sintomatologia motora da doença^(12,168) e consequente melhora em outros domínios, como atividades de vida diária.

Merello ⁽¹⁶⁹⁾ compara três grupos de implante cirúrgico: bilateral DBS - STN, subtalamiotomia bilateral e unilateral DBS- STN com contralateral subtalamiotomia. Os três grupos evidenciaram melhora dos sintomas motores no UPDRS III. No entanto, o tamanho da amostra, composto por apenas 16 pacientes, não evidenciou diferenças significantes no desempenho neuropsicológico.

Ao contrário dos procedimentos ablativos, o DBS é um procedimento reversível.⁽¹⁷⁰⁾ A escolha do NST como alvo, como realizado neste estudo, leva em conta sua localização espacial bem como a otimização do tratamento farmacológico.⁽¹⁷¹⁾ O NST é preferencialmente escolhido para o procedimento principalmente para o controle das flutuações motoras.^(50,172,173)

Apesar de haver importante melhora nos sintomas cardinais da DP, o processo de funcionamento do DBS ainda não está claro. Seu efeito parece não se restringir à semelhança da ablação, inibindo a atividade exagerada do NST, mas também incluir efeito liberador de neurotransmissores, local e à distância, seja no estriado, na substância negra, bem como no núcleo pedúnculo. A estimulação bilateral do NST melhora as funções motoras, como mostra esta casuística em concordância com a literatura.^(22,37)

Segundo Limousin⁽¹⁷⁴⁾, estudos de imagem funcional permitiram observar ativação aumentada da área motora suplementar do córtex, do cíngulo e do córtex pré-frontal dorsolateral, após o funcionamento adequado do DBS. É possível prever que as funções cognitivas estejam sendo também beneficiadas, como apontam estudos de Neuropsicologia.⁽¹⁷⁵⁾

Diferenças em relação ao posicionamento do eletrodo podem levar a diferentes resultados cognitivos. York et al.⁽¹⁷⁶⁾ realizaram calculos a partir do ponto médio da comissura anterior e posterior e o angulo de inserção do eletrodo, para avaliar possíveis mudanças na cognição de pacientes com DBS-NST bilateral, após seis meses de cirurgia. Observaram que os piores resultados no MEEM e na linguagem foram encontrados quando o eletrodo estava posicionado mais lateralmente no lobo frontal esquerdo. Pior desempenho na aprendizagem verbal, por sua vez, foi observado nos casos em que o eletrodo estava posicionado proximo ao NST.

O mecanismo associado ao posicionamento do DBS ainda não é bem compreendido. Recentemente, tem sido considerada a existência de uma porção límbica e outra associativa ao NST. Um gradiente anatômico tem sido

proposto, em que porções mais dorsolaterais do NST estão mais relacionadas às funções motoras, enquanto que as porções intermediária e antero-medial parecem estar associadas aos processos cognitivos e emocionais, respectivamente. Mesmo com uma estimulação seletiva em porções dorsais, a corrente poderia se estender para as proximidades da porção ventral, afetando processos cognitivos e comportamentais.⁽⁵⁴⁾

4.1.3. Características Cognitivas

Existem ainda diversas controvérsias em relação aos efeitos cognitivos do DBS. As diversas variáveis relacionadas ao procedimento (alvo, trajetória), a redução de dosagem de Levodopa, a idade, o tempo de doença, entre outras variáveis, dificultam ainda mais esta análise. Galhardo et al.⁽¹⁸⁾ realizaram um levantamento bibliográfico revelando que a DP apresenta uma gama variada de sintomas, tanto motores quanto cognitivos. No entanto, as alterações de ordem motora ganham um amplo destaque no meio científico em detrimento das alterações de ordem cognitiva. Estudos que relacionam as funções cognitivas e a DP demonstram alterações na memória, linguagem, capacidade visuo-espacial e funções executivas, caracterizando a DP como uma demência, que muitas vezes irá manifestar os seus sintomas alguns anos, após o diagnóstico.

Neste estudo foi observada uma diferença significativa nos testes de rastreio cognitivo, com melhora no resultado do MEEM no pós-cirúrgico. Diferente deste estudo, 19 pacientes com DBS-NST e 18 pacientes com DP não operados (grupo controle), observou que não houve modificação no status

cognitivo dos mesmos no teste de rastreio. Entretanto, com AN mais detalhada, diferenças em relação ao estado inicial e, após o DBS, os pacientes tiveram piora do perfil cognitivo.⁽³⁷⁾

Estudo longitudinal, que acompanhou pacientes com DP e implante de DBS-SNT, verificou que cerca de um terço (28%) desenvolveu demência, após 10 anos. O número real poderia ter sido maior, uma vez que muitos desistiram após o sétimo ano de follow-up. No MMSE não houve diminuição estatisticamente significativa na pontuação. No entanto, sete dos 25 pacientes (28%) tinham demência clínica no follow-up; um após cinco anos, três após aos sete anos e três após 10 anos.⁽⁵⁸⁾

Onze pacientes com doença de Parkinson tratados com DBS bilateral do STN foram submetidos às avaliações cognitivas e comportamentais antes da implantação, e um e cinco anos, após a cirurgia. Um ano após a cirurgia, houve um declínio significativo no teste de Fluência Verbal ($p = 0,045$) e uma melhoria significativa no Mini-Exame do Estado Mental ($p = 0,009$); dados que corroboram com os achados dessa pesquisa.⁽¹⁷⁷⁾

A literatura, portanto, não é unânime em relação ao impacto do DBS sobre a cognição. A maior dificuldade em estabelecer o impacto da cirurgia DBS em relação aos aspectos cognitivos está relacionada à diversidade dos instrumentos utilizados pelas diferentes áreas, dificultando a comparação entre estudos. Tomando o exemplo da melhora motora em que vários estudos utilizam o UPDRS III,⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾ a unificação de ferramentas para funções cognitivas na DP pode ser uma forma vantajosa e eficaz para comparar os resultados para essa população.⁽²²⁾

Segundo Stella,⁽¹⁸¹⁾ as desordens cognitivas na DP estão relacionadas com disfunções no circuito cortical-subcortical. A redução da atividade dopaminérgica afeta a via estriatal e suas conexões com a região pré-frontal o que resulta em déficits cognitivos.

Pesquisa sobre a satisfação dos pacientes, após implantação do DBS mostrou que estes percebem o resultado do procedimento como negativo (25%), misto (32,1%) e positivo (42,9%). Os pacientes satisfeitos referiram melhora da qualidade de vida e redução da medicação, enquanto que os insatisfeitos relataram piora do estado mental e da interação social.⁽¹⁸²⁾ Assim, estudos são ainda necessários para que conclusões mais precisas possam ser obtidas.

A MDRS é um dos instrumentos mais apropriados para avaliar a perda das capacidades intelectuais globais. É especialmente utilizada para doenças degenerativas subcorticais, pois inclui avaliação da atenção e das funções executivas e fornece escore de corte que permite identificar pacientes com demência.⁽¹⁸³⁾ Neste estudo, houve piora do desempenho na Escala MDRS no pós-cirúrgico, porém sem evidenciar critérios clínicos.

Ao contrário dos resultados encontrados, estudo realizado no Centro de Neurologia de Cuba com 15 pacientes submetidos à DBS-NTS bilateral (M=59,6 anos de idade e M=11,8 de doença), evidenciou melhora significativa nos escores do MDRS ($p < 0,002$) no pós-operatório. Melhorias na pontuação MDRS foram principalmente atribuídas a um melhor desempenho na iniciação e perseveração e subtestes de atenção. Avaliação das pontuações individuais

revelou melhora em todos os pacientes com DP submetidos à subtalamotomia bilateral.⁽¹⁸³⁾

Outro estudo que também utilizou a MDRS; por sua vez, não revelou nenhuma mudança significativa pré e pós cirurgia de DBS-NTS bilateral.⁽¹⁸⁴⁾ Assim, a importância da avaliação cognitiva ser realizada ao longo do tempo, com instrumentos mais sensíveis à piora cognitiva, em relação à aplicação somente de instrumentos de rastreio, deve ser considerada.

Houve leve aumento dos QIs dos pacientes, após a cirurgia. Esse dado é compatível com a literatura, que aponta não haver declínio intelectual e das habilidades de raciocínio na DP.^(76,110,185)

A experiência intelectual nas atividades laborais ou de outra natureza pode compensar a falta de acesso à educação formal e minimizar as dificuldades na execução dos testes neuropsicológicos daqueles com pouca escolaridade.⁽⁹¹⁾ A doença acomete qualquer indivíduo, independente de sua composição étnica, econômica, cultural, social e cognitivos.^(91,186)

Houve piores resultados para o Quociente Intelectual executivo, quando comparado ao QI Total e QI Verbal. Alguns estudos utilizando o WAIS III em idosos indicam que a idade exerce influência significativa nos desempenhos executivos, atenção e memória de trabalho, sendo a velocidade de processamento da informação a mais prejudicada. Pessoas mais idosas, portanto, necessitam mais tempo para alcançar o mesmo nível de acurácia no desempenho da tarefa. Os resultados obtidos neste estudo são, portanto, similares aos encontrados tanto em estudos longitudinais⁽¹⁸⁷⁾ quanto transversais.⁽¹⁸⁸⁾

Uma das principais características do envelhecimento é a lentificação do processamento cognitivo, ou a diminuição da velocidade com que se executam tarefas perceptivas, motoras e de tomada de decisão.⁽¹⁸⁹⁾ Para ser eficiente (rápido e preciso), o processamento mental depende da integridade da função inibitória, da capacidade para concentrar os recursos cognitivos apenas na informação relevante para o objetivo em questão, ignorando estímulos irrelevantes. A função inibitória está geralmente diminuída nos adultos mais velhos, faixa etária que apresenta maior dificuldade para atender a informação principal, uma vez que a atenção difusa inclui também os estímulos irrelevantes.⁽¹⁹⁰⁾

A seguir será descrito cada função neuropsicológica avaliada nos pacientes com DP que implantaram DBS-NTS.

4.2. Atenção

No fator atencivo, mensurado pelo escore global do subteste dígitos do WAIS III (verifica processamento verbal auditivo), houve piora no pós-operatório. Na avaliação de Dígitos ordem direta (DOD), que mede memória auditiva sequencial e é bastante sensível à capacidade de escuta e às flutuações da atenção, houve melhora do desempenho no pós-operatório. Esse dado sugere que os padrões atencionais não pioram na DP, aspecto observado também em outros estudos, que apontam que a atenção mantém-se preservada nesses pacientes.^(61,76,79) Parece que o problema, nesses casos, não está relacionado à atenção propriamente dita, mas à lentidão do

processamento, que prejudica a alocação dos recursos neuronais necessários à realização da tarefa. Esse dado confirma a maior lentidão do paciente para executar tarefas de forma eficiente, corroborado também com o resultado inferior no subteste Código do WAIS III (avalia atenção e velocidade de processamento) tanto no pré como no pós-operatório.

Houve prejuízo significativo no escore do Trail Making Test B, após o DBS. Estudo de caso único, após DBS-NTS também revelou dificuldades cognitivas leves no Trail Making Test A e uma incapacidade para completar Trail Making Test B, além de vários erros.⁽¹⁹¹⁾

Estudo com 50 pacientes com DP, comparados a um grupo controle (adultos normais pareados por idade, sexo e nível educacional), evidenciou que o desempenho de pacientes com DP no Trail Making Teste A e B foi significativamente inferior em comparação aos controles. Os pacientes com DP foram mais lentos, indicando reduzida velocidade psicomotora e flexibilidade mental e atenção dividida.^(192,193)

No geral, os resultados sugerem que um desempenho inferior no Trail Making Test B não está associado apenas ao desempenho motor lento, mas é também resultado de uma diminuição da capacidade de alternar entre conjuntos, um processo considerado fundamental para a flexibilidade mental.⁽¹⁹³⁻¹⁹⁵⁾

O desempenho de pacientes com DP em ambas as partes (A e B) do Trail Making Test indica que a disfunção motora e flexibilidade mental são dois déficits distintos, mas que podem coexistir. A utilização do Trail Making Test, bem como, os escores derivados (tempo e erros), podem ajudar a diferenciar

se as dificuldades no desempenho pós-operatório devem-se à lentidão ou à flexibilidade cognitiva. Isso proporciona uma oportunidade para avaliar o curso da doença nos seus aspectos motores e cognitivos.⁽¹⁹³⁾

Os resultados deste estudo sugerem que a lentidão motora e a disfunção cognitiva, responsáveis pela flexibilidade mental, podem ser dissociadas com base no desempenho do Trail Making Test. Portanto, DBS-NST parece melhorar a função motora, mas é muitas vezes relacionada com diminuição cognitiva em domínios como a função executiva.

4.3. Funções executivas (FE)

Em geral, a AN demonstrou nesse estudo piores resultados na avaliação pré e pós em FE. As alterações executivas ocorrem de modo gradual em idosos saudáveis até os 60 anos, acelerando-se a partir dos 70 anos.⁽¹⁹⁶⁾ Um estudo randomizado com 123 pacientes, 50 deles submetidos ao DBS-NST e 63 recebendo o tratamento medicamentoso, indicaram que, seis meses após a cirurgia para implante do DBS, houve piora da função executiva, principalmente naqueles com idade mais avançada, que apresentavam sintomas axiais mais graves e que usaram doses mais elevadas de Levodopa. Os autores consideraram que a trajetória do eletrodo para o implante pode ter lesionado regiões frontais e que a alta frequência de estimulação nas áreas associativas do NST possa estar associada à esta piora, sugerindo que tais questões devam ser mais profundamente investigadas.⁽¹⁹⁷⁾

Estudo de Campos-Sousa⁽²⁷⁾ avaliou as FE e sintomas motores em pacientes com DP (45 a 75 anos) e os comparou a um grupo controle de pessoas saudáveis, evidenciando diferença na FE entre os dois grupos. Os pacientes com DP obtiveram baixos escores nos testes que avaliaram FE pré e pós implante do DBS, sem diferença significativa nos escores nesses dois momentos. Isso indica que desde o início da DP os pacientes já demonstram prejuízos destas funções. Os resultados não indicaram evidências de associação entre os sinais motores (tremor, rigidez e bradicinesia) e FE; sugerindo que as alterações motoras não são preditivas de prejuízos cognitivos, resultado também encontrado em outros estudos.^(99,198,199)

Como as FE são amplamente discutidas na literatura sobre pacientes com DP, daremos ênfase subdividindo em sub-funções:

Déficit de Memória de Trabalho: Os subtestes Dígitos ordem indireta e sequencia de numero e letras (WAIS III), que avaliam memória de trabalho, indicaram prejuízos significantes, após o implante do DBS neste estudo. Achados similares foram reportados em estudo de 2007.⁽²⁰⁰⁾ Afirmaram que pacientes com DP apresentaram alteração na memória de trabalho, evidenciadas em tarefas que exigem memória de curto prazo, inibição da interferência de um estímulo, sequenciamento digital ou organização espacial. Esses achados estão de acordo também com diversos estudos, que demonstraram os déficits de memória de trabalho na DP, sendo a maioria das evidências em testes que requerem uma correta coordenação de tarefas simultâneas.⁽²⁰¹⁻²⁰⁴⁾

A existência de um comprometimento global na memória de trabalho em pacientes com DP não está relacionada à gravidade da disfunção motora, idade e nível de escolaridade. O déficit na memória de trabalho pode resultar diretamente da perda dopaminérgica nigroestriatal que, posteriormente, perturba vias dorsolaterais pré-frontais e núcleo caudado. Conforme a doença progride, outros sistemas neurais são mais afetados e podem ser responsáveis pelo déficit de memória de trabalho. Este estudo sugere também que o déficit na memória de trabalho pode estar relacionado a uma diminuição da memória de curto prazo, independentemente da natureza da informação a ser processada ou do nível de processamento.⁽²⁰¹⁾

Flexibilidade Cognitiva: Para Malloy-Diniz, *et al.*,⁽⁶⁰⁾ a flexibilidade cognitiva implica capacidade de mudar (alternar) o curso das ações ou dos pensamentos, de acordo com as exigências do ambiente. O teste WSCT, originalmente desenvolvido para avaliar habilidade de abstração e de mudar de uma linha de pensamento para outra, é citado como sensível para memória de trabalho e flexibilidade cognitiva. Na investigação da flexibilidade cognitiva utilizando o WSCT (categoria completada e resposta perseverativa), houve diferença significativa no desempenho pré e pós em relação ao número de categorias completadas, com piores resultados no pós.

Categorias que devem ser combinadas no decorrer do teste evidenciou resultados significantes. Houve demora em identificar a primeira categoria de tarefa a ser realizada, o que sugere uma menor habilidade dos pacientes com DP para elaborar um plano de ação frente a uma tarefa.⁽²⁰⁵⁾ Achados similares são citados na literatura que avaliam as funções executivas na DP, com

escores abaixo da média no WCST, comprovando um comprometimento das funções executivas nesses pacientes.⁽⁴⁴⁾

Fasano *et al.*,⁽²⁰⁶⁾ realizaram uma investigação longitudinal (oito anos de seguimento) com 20 pacientes com DBS-NST avaliados pelo WCST. Houve declínio significativo do desempenho, com piora gradativa ao longo dos anos, que poderia se relacionar à história natural da doença.

Déficits em nível da formação de conceitos, na alternância e na manutenção de conceitos, na resolução de problemas, no estabelecimento de regras e no planejamento também foram identificados entre pacientes com DP que realizaram implante de DBS. Esses déficits ocorrem não só em função do córtex frontal, mas também de alterações de estruturas sub-corticais, como os gânglios da base.⁽³⁷⁾

Controle inibitório: A atenção engloba, ao mesmo tempo, a orientação e a concentração mental dirigidas para uma tarefa e a inibição de atividades concorrentes. A distração e as contaminações por estímulos vindos do meio ambiente acrescentam dificuldades de atenção aos sujeitos com disfunção frontal. No presente estudo, a avaliação do controle inibitório realizado pelo teste Stroop apontou baixos escores para os pacientes de DP. No estudo de Osternack-Pinto,⁽⁹¹⁾ foram obtidos achados similares. Pacientes com DP obtêm baixos escores em tarefas de controle atencional que exigem bom funcionamento da memória de trabalho e do controle inibitório para resistir a interferência de estímulos concorrentes da atenção.

O córtex cingulado anterior desempenha um papel importante no desempenho de monitorar a detecção de respostas erradas. O implante do

DBS no STN altera o fluxo sanguíneo cerebral no córtex cingulado anterior⁽²⁰⁷⁾ e essa mudança está correlacionada a prejuízos no controle inibitório.⁽²⁰⁸⁾ Os dados deste estudo, portanto, corroboram a hipótese de que a estimulação da parte ventral límbica no STN prejudica a função do circuito córtex cingulado anterior e provoca efeitos negativos sobre a condição de interferência do teste Stroop.

Planejamento: Planejar exige capacidade para avaliar alternativas, fazer escolhas e estudar ideias necessárias para o direcionamento da realização do plano. A análise qualitativa do desempenho dos pacientes com DP da amostra no teste Figura Complexa de Rey, identificou que a maioria apresentou dificuldades na organização perceptual e visual. Também dificuldades para iniciar uma sequência na execução da cópia, rejeitar e adotar cursos alternativos de conduta e pensamento. Esses dados são compatíveis com a literatura, que aponta que pacientes com DP apresentam prejuízos em atividades que envolvam planejamento e sequenciação motora.⁽²²⁾

4.4. Visuo-percepção e Visuo-construção

Resultados dos subtestes completar figuras (avalia discriminação visual), cubos (avalia capacidade de organização e processamento visuo-espacial/ não verbal) e código (avalia capacidade de associar números a símbolos e de memorizar corretamente essas associações), do WAIS III, evidenciaram melhora, após implantação do DBS.

A percepção visual está dividida em capacidade discriminativa (capacidade de analisar um estímulo novo) e capacidade de reconhecer (capacidade de identificar estímulo visual familiar). A tarefa de reconhecimento visual exige memória preservada para informação visual previamente aprendida e percepção visual acurada para a interpretação. O reconhecimento visual encontra-se preservado nos pacientes com DP, e estes não costumam apresentar déficits de reconhecimento como agnosias, prosopagnosia ou agnosia do ambiente.⁽²⁰⁹⁾

Rapidez e destreza motora, organização visuoespacial e planejamento são habilidades avaliadas pelo subtteste Cubos do WAIS III. Embora essas habilidades possam estar comprometidas em pacientes com DP,⁽⁷⁶⁾ este resultado não foi identificado neste estudo. Os pacientes apresentaram melhora do desempenho no subtteste cubos, após a implantação do DBS. É possível que esse progresso esteja associado ao melhor desempenho motor, após o DBS, uma vez que as tarefas requeridas pelo subtteste Cubos exigem habilidade motora. Após implantação do eletrodo bilateral no núcleo subtalâmico, estudos indicam melhora significativa na aprendizagem de informação verbal e nas habilidades visuo-construtivas.^(210,211)

Resultados positivos no subtteste código, após o DBS foram observados neste estudo. Esse dado é compatível com o do estudo de Funkiewiez *et al.*,⁽²¹²⁾ no qual os pacientes com DP (n=299) foram submetidos aleatoriamente a estimulação do globo pálido bilateral (152 pacientes) ou à estimulação subtalâmico bilateral (147 pacientes). Nos 24 meses de follow-up, pacientes dos dois grupos tiveram decréscimos em todas as medidas de função

neurocognitiva, exceto para o índice de velocidade de processamento. Isso significa que a melhora motora obtida pelos pacientes, após o DBS parece associada a um melhor desempenho no subteste código.

Outro estudo sobre velocidade de processamento, avaliado pelo subteste código, investigou nove pacientes com doença de Parkinson, selecionados para implantação do STN. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação neuropsicológica um mês antes e três meses, após a cirurgia. Seis deles foram examinados novamente um ano, após a cirurgia. Antes da cirurgia, nenhum paciente apresentava declínio cognitivo. Três meses, após a cirurgia, não foi observada nenhuma modificação para a maioria das tarefas e a velocidade de processamento tendeu a melhorar com o tempo.⁽²¹³⁾

Como já foi abordado anteriormente, a resposta à Levodopa é um bom preditor de prognóstico. Assim, é natural que pacientes com piores valores de UPDRS III no estado sem medicação e os melhores valores no estado com medicação, sejam os que têm maior vantagem e melhores resultados com a cirurgia. Neste estudo houve melhora da coordenação motora com a estimulação on, o que pressupõe alterações positivas a nível da execução bidimensional precisa e coordenação de movimentos manuais com a visão. Estes processos estão relacionados não só com a visão, mas também com a atenção e cognição.⁽²¹⁴⁾

Na reprodução da Figura Complexa de Rey, não houve diferença entre desempenho pré e pós, embora a média do escore tenha evidenciado uma pontuação inferior, tanto pré quanto pós DBS. A avaliação das habilidades visuoespaciais na DP está associada às dificuldades técnicas de difícil

solução, pois envolvem, necessariamente, o componente motor em sua realização. A praxia construtiva é referida como comprometida em pacientes com DP.^(69,215,216) Nesse aspecto, as dificuldades no desempenho de tarefas visuo-espaciais e lentificação do processamento mental poderiam corroborar a dificuldade apresentada pelos pacientes na memória não verbal, principalmente no que concerne à reprodução de desenhos complexos e localização de lugares em mapa.⁽²¹⁷⁾

Na Figura Complexa de Rey a habilidade de construção é um fator importante, pois após 30 minutos avalia-se a memória episódica e a construção inadequada da figura compromete a adequada evocação do material aprendido. Memória visual e habilidades visuoespaciais têm seu comprometimento correlacionado na DP com instabilidade postural e dificuldades de marcha.⁽⁷⁹⁾

No teste de Hooper observou-se piora significativa no pós cirúrgico. Capacidades visuoespaciais encontram-se comprometidas na DP, embora possam ser moduladas pela memória do trabalho e pela exigência das tarefas.⁽¹⁰⁷⁾ As alterações corticais advindas da DP podem acarretar comprometimentos visuais e levar a déficits visuoespaciais. Os déficits estão atribuídos à disfunção executiva, motivados por interrupção dos sistemas frontoparietal e frontobasal, e não a uma genuína deficiência visual.^(211,218)

4.5. Memória

Nas fases mais precoces da DP a memória está preservada. À medida que a doença avança podem surgir alterações, relacionadas, sobretudo, com a

capacidade de armazenamento da informação. Na avaliação de Memória e Aprendizagem realizada pelo teste RAVLT, o estudo evidenciou desempenho significativamente abaixo do esperado na avaliação pré, com declínio na avaliação pós. Esta função seria secundariamente comprometida e o armazenamento de novas informações relativamente preservado, notando-se que os pacientes têm melhor desempenho em reconhecimento do que na lembrança sem pistas.⁽¹⁸⁾ Caixeta⁽⁸⁰⁾ afirma que pacientes com DP apresentam queixas de memória e de orientação espacial. Para diversos autores,^(218,219) a dificuldade estaria na organização mental necessária para a evocação do material aprendido por disfunção do processamento executivo.⁽²²⁰⁾ Um estudo avaliando a implantação do DBS-NST bilateral em 15 pacientes com DP demonstrou uma diminuição na capacidade de aprendizagem no pós-operatório. Por outro lado, a memória de reconhecimento não se alterou. O declínio de aprendizagem verbal pode ser devido a uma incapacidade de obter recursos de informação e planejamento.⁽²²¹⁾

Uma ideia generalizada sobre as alterações de memória na DP é que esta estaria mais relacionada a um déficit de recuperação do que a um déficit de codificação ou de armazenamento. Os pacientes apresentam, por exemplo, alterações desproporcionadas na capacidade de sequenciar e ordenar novas informações. Assim, a questão está mais relacionada à disfunção executiva do que à patologia do sistema límbico. Portanto, estas alterações devem refletir uma disfunção nas estratégias (espontâneas) dos pacientes para codificar, armazenar e recuperar a informação decorrente de uma disfunção executiva na DP.^(85,113,222)

Os pacientes com disfunções nos gânglios da base exibem memória explícita preservada e prejuízo da memória implícita. Esse prejuízo pode envolver tanto aprendizagem e desempenho de respostas motoras como perceptuais (pacientes com Parkinson, por exemplo, exibem prejuízo na aprendizagem da habilidade de leitura de palavras invertidas).⁽²²³⁾ A memória de curta duração, preservada em amnésicos e parkinsonianos, usada corriqueiramente para guardar, por exemplo, um número de telefone obtido numa lista (e quando terminamos de teclá-lo já não somos mais capazes de declará-lo), está associada ao funcionamento dos córtices frontal e parietal.⁽²²⁴⁾

De acordo com Carlesimo,⁽²²⁵⁾ o Teste da Figura Complexa de Rey pode ser utilizado para investigar a memória visual, as habilidades viso-espaciais, bem como algumas funções de planejamento e execução de ações, que se mostraram prejudicadas nos pacientes deste estudo, após o implante do DBS.

O desempenho inferior dos pacientes para as tarefas de evocação, após o implante do DBS pode ser explicado pela relação entre disfunções executivas e o envelhecimento dos sistemas de memória. O principal modelo que defende essa teoria determina que o envelhecimento da memória pode ser entendido pelo comprometimento das funções frontais, especialmente pelo decréscimo nos processos atencionais. Importante também considerar a presença de intrusões no processo de memória, seja na evocação ou no reconhecimento, indício de falhas na organização executiva, possivelmente decorrente da pouca organização mental para encontrar as informações retidas e não pela perda de dados por falhas de codificação.^(91,226)

4.6. Linguagem

Nos subtestes verbais do WAIS III, houve melhora significativa dos pacientes no subteste vocabulário, após o DBS. Vocabulário mede a competência linguística, os conhecimentos léxicos e, sobretudo, a facilidade de elaboração no discurso. É possível que essa melhora esteja relacionada à melhora motora e conseqüente melhora do estado de humor do paciente, que torna-se mais sociável e propenso a comunicar-se.

O subteste compreensão, por sua vez, evidenciou piora significativa após o DBS. Compreensão avalia a capacidade de argumentação, juízo social e flexibilidade mental. Um resultado inferior pode sugerir certa forma de inércia frontal. A linguagem pragmática (que requer adequação social) é muitas vezes deficitária na DP, provavelmente porque requer linguagem de alto nível e habilidades cognitivas que estão prejudicadas em função da doença.⁽²²⁷⁻²²⁹⁾

Estudo concluiu que não há prejuízo da linguagem após implantação do DBS⁽⁹⁹⁾ e não observou nenhum efeito significativo do implante bilateral STN-DBS três meses, após a cirurgia em quase todas as habilidades linguísticas avaliadas, incluindo compreensão. Na mesma linha,⁽²³⁰⁾ não observaram significativa mudanças na linguagem, seis e 12 meses pós-DBS em comparação com linha de base.

A principal alteração observada na linguagem é a deficiência na fluência do discurso (o paciente passa a utilizar frases curtas e gramaticalmente simples). A fluência verbal é a capacidade de produzir uma fala espontaneamente fluída, sem pausas excessivas nem falhas na busca das

palavras e está associada ao ritmo, à velocidade, à entonação e às intenções comunicativas.⁽²³¹⁾ Neste estudo houve piora no pós-operatório no teste de fluência verbal semântica e fonética, dificuldade frequentemente apontada na literatura entre pacientes com enfermidades subcorticais.⁽²³²⁻²³⁷⁾ A perda apresentada residiu na dificuldade de associação espontânea entre o estímulo visual e o arsenal léxico. Outros fatores de dificuldade incluem disartria, bradicinesia ou o próprio comprometimento das funções executivas, frequentemente observados nos pacientes com DP. Estudos sobre fluência verbal em pacientes com DP permanecem conflitantes, apesar dos achados apontarem déficit na fluência verbal como fator de risco para o desenvolvimento de demência na DP.⁽¹⁸⁾

O bom desempenho em tarefas de fluência verbal depende da capacidade do sujeito para organizar o pensamento por categorias de palavras relacionadas. Na fluência verbal fonética (ex., produzir palavras com a letra F), essa estratégia pode passar por determinar uma sílaba inicial (ex., faca, fábula, felicidade), por adotar famílias de palavras (ex., faca, facão, faqueiro) ou por explorar categorias semânticas (ex., foca, faisão, frango). Já no caso da fluência verbal semântica (ex., produzir palavras pertencentes à categoria animal), a estratégia pode passar por criar subcategorias (ex., animais domésticos, animais selvagens, animais aquáticos).^(236,237)

Ainda em relação à fluência verbal, a flexibilidade mental e a iniciativa constituem atividades importantes, na medida em que se encontram associadas à capacidade de passar para a categoria seguinte quando a anterior se esgota. Em síntese, a fluência verbal é determinada por fatores

verbais, dependentes do hemisfério esquerdo, por fatores mnésicos e por fatores executivos, como a espontaneidade e a iniciativa que são dependentes dos lobos frontais.^(237,238)

Azuma *et al.*,⁽²³⁰⁾ administraram 10 testes neuropsicológicos para identificar as alterações cognitivas em pacientes com DP sem implante de DBS ao longo de dois anos. Os resultados mostraram não só que estes pacientes tinham um baixo desempenho nas provas de fluência verbal comparativamente ao grupo controle, como também um declínio significativo apenas neste tipo de prova. Os autores concluíram, portanto, que as provas de fluência verbal são instrumentos sensíveis às alterações na DP.

Borden *et al.*,⁽²³⁸⁾ estudaram 24 pacientes com DP pré e pós DBS. Os resultados dos testes de fluência semântica e fonêmica diminuíram significativamente no período pós-operatório, mantendo-se baixos aos seis meses em relação aos níveis pré-operatórios.

Os resultados deste estudo enfatizam a ideia de que o teste de fluência verbal pode ser útil como um indicador suplementar para a avaliação das funções executivas.

4.7. Questões Relativas às Variáveis da Avaliação Neuropsicológica na DP

Ainda existem variáveis importantes a serem controladas em relação ao impacto do DBS nas funções cognitivas de pacientes com DP. A variação nos resultados de estudos comparativos pré e pós-implante de DBS encontrados na literatura, pode decorrer da heterogeneidade das populações estudadas

para variáveis como idade, tempo da doença, medicamentos utilizados, instrumentos neuropsicológicos e tempo de acompanhamento e reavaliação. A avaliação pós-operatória, realizada no período entre seis e 12 meses, após a intervenção cirúrgica, parece auxiliar a não confundir as alterações cognitivas já instaladas com a progressão da doença.

Green⁽²³⁹⁾ estudou os déficits cognitivos em pacientes com DP avançada sem demência. Documentou piores desempenhos nos testes neuropsicológicos relacionados a: maiores déficits motores (conforme medido pelo UPDRS), idade mais avançada, maior duração da doença e níveis educacionais mais baixos. Estes déficits são mais acentuados nos testes sensíveis para as alterações nas regiões pré-frontais dorso-laterais, associadas aos circuitos gânglio-tálamo-corticais.

A AN deve ser detalhada, já que alterações cognitivas que fazem parte da patologia podem existir mesmo nos estados iniciais da doença.⁽⁸⁹⁾ Alterações cognitivas de intensidade leve são encontradas entre 20 e 57% dos pacientes com DP no período de três a cinco anos de diagnóstico.⁽¹⁶³⁾ A utilização, sempre que possível, de testes normatizados, favorece uma melhor acurácia na testagem neuropsicológica, bem como incorpora maior fidedignidade em relação aos dados obtidos e à interpretação mais adequada aos casos.⁽⁵²⁾

A ausência de um consenso sobre quais testes ou escalas deveriam ser utilizados para se obter dados sobre o impacto na cognição dos pacientes com DP submetidos ao DBS foi também notada pelo estudo de Machado et al.,⁽³⁷⁾ Os autores apontaram a inexistência da uniformidade sobre quais funções cognitivas poderiam ser avaliadas e mencionaram que as funções de

linguagem, memória, atenção e funções executivas foram as mais documentadas na literatura.

A intensidade de tais alterações e os domínios em que estas ocorrem devem ser levados em consideração para a indicação cirúrgica. Entretanto, diretrizes mais detalhadas sobre os pontos de corte dos instrumentos não foram ainda claramente definidas. Limitações também encontradas nesse estudo.

Além dos prejuízos nas funções cognitivas, a DP tem também importante impacto sobre a qualidade de vida.

4.8. Transtornos mentais e DP

Após o implante do DBS, houve melhora importante nos sintomas de depressão, ansiedade e apatia dos pacientes deste estudo, provavelmente em função da melhora da qualidade de vida e dos sintomas motores.⁽¹²²⁾ Estudo realizado por Funkiewiez⁽²¹²⁾ identificou que, três anos após a implantação do DBS, houve melhora do humor e das funções cognitivas. Neste caso, o impacto positivo que a cirurgia trouxe na vida dos pacientes repercutiu sobre a família.

Estudo que avaliou sintomas de depressão (utilizando o BDI) no pós-operatório de pacientes com DP submetidos ao DBS identificou melhora estatisticamente significativa em um ano, com redução para níveis basais nos próximos cinco anos. É preciso considerar, entretanto, que muitos pacientes utilizavam maior dose de antidepressivos do que nos anos anteriores durante as avaliações.^(58,240,241,242,243)

A ansiedade pode se relacionar ao quadro clínico da DP, estando presente durante as flutuações motoras, principalmente no período off ou durante as discinesias, principalmente crises de pânico e transtorno de ansiedade generalizado. Alguns pacientes desenvolvem fobia social relacionada à exposição pública dos sintomas motores, resultando numa ansiedade incapacitante, pelo medo de que os sintomas motores prejudiquem a sua função.⁽¹¹⁸⁾

Pagonabarraga *et al.*,⁽¹⁵⁰⁾ avaliaram sintomas de apatia e de depressão em um estudo longitudinal de pacientes com DP que realizaram DBS. A hipótese dos autores foi de que a apatia aumentaria, após o procedimento de implante do DBS no STN. Os sintomas de apatia aumentaram e não houve associação entre apatia e local de implante do DBS. Estes dados são contrários aos obtidos neste estudo. É possível que isso tenha ocorrido pela conduta relacionada à administração da medicação pós DBS, uma vez que a retirada da Levodopa está associada a maior apatia e depressão.^(14,95)

Os sintomas não motores na DP, como as complicações neuropsiquiátricas podem estar relacionadas a alterações neurobiológicas próprias da doença ou resultam do efeito de fármacos utilizados em seu tratamento. Na avaliação pós DBS, os cuidados com os sintomas mentais devem continuar proporcionando um prognóstico melhor, minimizando sentimentos de desesperança.⁽²⁶⁾

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

- As características da amostra estudada foram: principalmente, homens, casados, com idade superior a 60 anos, ensino fundamental completo, aposentados em função da doença.
- Apresentavam sintomas da doença em estágio leve a moderado. O tempo médio de doença foi 11 anos e a idade em média de início da doença aos 48 anos.
- A avaliação clínica evidenciou diferenças entre os sintomas motores pré e pós DBS, com melhora significativa no pós nos domínios estado mental, comportamento, estado emocional, atividades de vida diária e motora.
- A avaliação neuropsicológica identificou melhora pós DBS no quociente intelectual geral, nas atividades relacionadas à velocidade de processamento e nos sintomas de transtornos mentais (depressão, ansiedade e apatia).
- Identificou-se pela avaliação neuropsicológica piora pós DBS na função executiva, memória e fluência verbal.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Lau, Lonneke ML, Monique MBB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2006; 5(6):525-35.
2. Barbosa MT, Caramelli P, Cunningham MCQ, Maia DP, Lima-Costa MFF, Cardoso F. Prevalence and clinical classification of tremor in elderly. A community based survey in Brazil. *Mov Disord* 2013; 28(5):640-6.
3. Carr W, Stephen K. *Becoming critical: education knowledge and action research*. Routledge 2003. Londres: Editora Taylor & Francis Group; 2004.
4. Elbaz A, Moisan F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease. *Cur Opin Neurol* 2008; 21:454-460.
5. Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahns S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editores. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p.153-64.
6. Fahn S. Classification of Movement Disorders. *Movement Disord* 2011; 26:947-57.
7. Schapira AH, Tolosa E. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:309-17.
8. Okun MS, Rodriguez RL, Mikos A, Miller K, Kellison I, Kirsch-Darrow L. Deep brain stimulation and the role of the neuropsychologist. *Clin Neuropsychol* 2007; 21:162-189.

9. Okun MS, Wu SS, Foote KD, Bowers D, Gogna PC, Malaty I, *et al.* Do Stable Patients With a Premorbid Depression History Have a Worse Outcome After Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease? *Neurosurgery* 2011; 69(2):357-61.
10. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(16):1529-38.
11. Massano J. Doença de Parkinson. *Acta Med Port* 2011; 24(4):827-34.
12. Navarro-Peternella FM, Marcon SS. Qualidade de vida de indivíduos com Parkinson e sua relação com tempo de evolução e gravidade da doença. *Rev Latin Am Enf* 2012; 20(2). http://www.scielo.br/pdf/rlae/v20n2/pt_23.pdf.
13. Driver JA, Kurth T, Buring JE, Graziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology* 2008; 70:1423-1430.
14. Paixão AO, Jesus AVF, Silva FS, Messias GMS, Nunes TLGM, Santos TB, *et al.* Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa. *Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde*. Aracaju 2013; 1(16):57-65.
15. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69:308-12.
16. Chaudhuri KR, Per O. The challenge of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Progress Brain Res* 2010; 184:325-41.
17. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 2008; 23(6):837-44.

18. Galhardo MMAMC, Amaral AKFJ, Vieira ACC. Caracterização dos distúrbios cognitivos na doença de Parkinson. Rev CEFAC 2010; 11(2): 251-7.
19. Andrade LAF, Barbosa ER, Cardoso F, Ghizoni HA. Doença de Parkinson: Estratégias Atuais de Tratamento. São Paulo: Segmento Farma; 2006.
20. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, *et al.* The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Movement Disorders 2011; 26(S3):S42-S80.
21. Miller IN, Cronin-Golomb A. Gender differences in Parkinson's disease: Clinical characteristics and cognition. Movem Dis 2010; 25(16):2695-2703.
22. Machado FA, Reppold CT. Avaliação neuropsicológica de pacientes com doença de parkinson candidatos à cirurgia de estimulação cerebral profundo. Extramuros - Rev Ext Univasf 2015; 3:3.
23. Teive HAG. Etiopathogenesis of Parkinson Disease. Rev Neuroc 2005; 13(4):201-214.
24. Angel RW, Alston W, Higgins JR. Control of movement in Parkinson's disease. Brain 2015; 93(1):1-14.
25. da Silva Correia MDG, da Paixão AO, de Jesus AVF, Silva FS, Messias GMS, Nunes TLGM, *et al.* Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa. Cad Grad Ciênc Biol Saúde UNIT 2013; 1(2):57-65.
26. Munhoz RP. Características demográficas e motoras associadas com a ocorrência de complicações neuropsiquiátricas e do sono em pacientes com Doença de Parkinson. [tese] Curitiba: Programa de Pós Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da UFPR; 2014.

27. Stone J, Hoeritzauer I, Brown K, Carson A. Therapeutic sedation for functional (psychogenic) neurological symptoms. *J Psychosomatic Res* 2014; 76(2):165-8.
28. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol* 2011; 10(8):734-44.
29. Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, Silveira-Moriyama L, Azulay JP, Gershanik OS, *et al.* Postural deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2011; 10(6):538-49.
30. Kolk NM, King LA. Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease. *Mov Dis* 2013; 28(11):1587-96.
31. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56:33-39.
32. Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, Schrader B, Herzog J, Weinert D, *et al.* Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(8):1036-46.
33. Escamilla-Sevilla F, Minguez-Castellanos A. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 363(10):987.
34. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, *et al.* Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Dis* 2007; 22(12):1689-707.
35. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset progression and mortality. *Neurology* 1967; 17(5):427-42.

-
36. Jenkinson C, Fitzpatrick RAY, Peto VIV, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997; 26(5):353-57.
 37. Machado FA, Reppold CT. The effect of deep brain stimulation on motor and cognitive symptoms of Parkinson's disease: A literature review. *Dem & Neuropsychol* 2015; 9(1):24-31.
 38. Ministério da Saúde, Portaria Nº 228, de 10 de maio de 2010. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Doença de Parkinson. 2010. Disponível em: <http://www.saudeidoso.iciict.fiocruz.br/pdf/ProtocoloClinicodoencadeParkinson.pdf>
 39. Teixeira L. Tratamento Cirúrgico para Doença de Parkinson Informações Básicas. 2012 Disponível em: <http://www.luzimarteixeira.com.br/wp-content/uploads/2010/12/tapoioparkinson8.pdf>. Acessado em: 05/02/2014.
 40. Olanow CW, Schapira AHV. Doença de Parkinson e Outros Distúrbios dos Movimentos. *Neurol Clín Harrison* 2015; 3:259.
 41. Pizzolato G, Mandat T. Deep brain stimulation for movement disorders. The development of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders: clinical, societal and ethical issues. *Frontiers Res Topics Rev* 2012; 6(2):10-14.
 42. Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurgical Focus* 2010; 29(2):E1.

43. Heluani AS, de Gobbi Porto FH, Listik S, de Campos AW, Machado AAC, Cukiert A, *et al.* Neuropsychological and quality of life assessment in patients with Parkinson's disease submitted to bilateral deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Dement Neuropsychol* 2012; 6(4):260-6.
44. Simões F, Guimarães ILC. Efeitos a longo prazo da estimulação cerebral profunda no tratamento da doença de Parkinson. [dissertação]. Portugal: Universidade de Porto; 2015.
45. Koziol LF, Budding DE. Subcortical structures and cognition: Implications for neuropsychological assessment. Nova York: Springer Science & Business Media; 2009.
46. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, *et al.* Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66(7):983-95.
47. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21:S290-S304
48. Basto MA, Linhares P, Sousa AN, Rosas MJ, Garrett C, Mendes A, *et al.* A imagem na cirurgia da doença de Parkinson. *Acta Med Port* 2003; 16(3):135-40.
49. Welter ML, Houeto JL, Tezenas S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, *et al.* Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125:575-83.

-
50. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, Benabid AL, *et al.* Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002; 59(6):932-4.
 51. Rieder CRM, Silva DJ, Andrade MC, Godeiro Jr. CO, Gomes SMCASMM, Bezerra JMF. Indicações de tratamento cirúrgico na doença de Parkinson. In: Dias-Tosta E, Rieder CRM, Borges V, Correa Neto Y, editores. *Doença de Parkinson: Recomendações* São Paulo: Omnifarma; 2010. p.129-138.
 52. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, *et al.* Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease – An Expert Consensus and Review of Key Issues. *Arch Neurol* 2011; 68(2):165.
 53. Duker AP, Espay AJ. Surgical treatment of Parkinson disease: past, present, and future. *Neurologic clinics* 2013; 31(3):799-808.
 54. Massano J, Garrett C. Deep brain stimulation and cognitive decline in Parkinson's disease: a clinical review. *Cognitive Impairment Dementia An update. Frontier Neurology* 2012; 3:64-67.
 55. de la Peña C, Fernández-Medina JM, Parra-Bolaños N, Martínez-Restrepo OA. Estudio neuropsicológico en pacientes parkinsonianos: efectos de la estimulación cerebral profunda. *Rev Neurología* 2016; 62(4):152-56.
 56. Saint-Cyr JA, Trépanier L, Kumar R, Lozano A, Lang A. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123:2091-2108.
 57. Mahlknecht P, Limousin P, Foltynie T. Deep brain stimulation for movement disorders: update on recent discoveries and outlook on future developments. *J Neurology* 2015; 262(11):2583-95.

58. Krishnan S, Prasad S, Pisharady KK, Sarma G, Sarma SP, Kishore A. The decade after subthalamic stimulation in advanced Parkinson's disease: A balancing act. *Neurology India* 2016; 64(1):81.
59. Adda CC. Avaliação neuropsicológica na Doença de Parkinson. In: Miotto E, de Lucia MCS, Scaff M, editores. *Neuropsicologia e as interfaces com as neurociências*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2007. p.98-106.
60. Malloy-Diniz LF, Mattos P, Abreu N, Fuentes D. *Neuropsicologia: Aplicações clínicas*. Porto Alegre: Artmed Editora; 2015.
61. Ikuta YM, Reis CRM, Ramos MMAB, Borges MMG, Araújo MC. Avaliação da Função Cognitiva em Pacientes com Doença de Parkinson. *UEPA Ver Para Med* 2012; 26(1):54-81.
62. Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, Crivelli B, Morabito U, Lanotte M, *et al.* Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *Eur Neurol* 2006; 55:136-44.
63. Castelli L, Tonello D, Rizzi L, Zibetti M, Lanotte M, Lopiano L. Alexithymia in patients with Parkinson's disease treated with DBS of the subthalamic nucleus: a case-control study. Published online 2014; doi: 10.3389/fpsyg.2014.01168.
64. Montel S, Bungener C. What relation is there between Deep Brain Stimulation and coping strategies in Parkinson's disease? *Movement Disorders* 2008; 3:1780-84.

65. Rodrigues DM. Correlação entre alterações cognitivas e alteração de deglutição nos indivíduos portadores da doença de parkinson. [dissertação]. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
66. Souza CP, Oliveira GN, Foss MP, Tumas V. The interlocking finger test in patients with Parkinson's disease and healthy subjects. *J Clin Neurosc* 2016; 25(4):34-61.
67. Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 2003; 119(1):293-308.
68. Limongi JCP. Conhecendo melhor a doença de Parkinson uma abordagem multidisciplinar, com orientações práticas do dia a dia. 2ed. São Paulo: Plexus; 2001.
69. Caland LMQ. Correlação entre a avaliação motora do MDS-UPDRS e o movimento rítmico em indivíduos acometidos pela doença de Parkinson. [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2015.
70. Fuentes D, Malloy-Diniz LF, de Camargo CHP, Cosenza RM. Neuropsicologia: Teoria e Prática. Porto Alegre: Artmed Editora; 2014.
71. Emre M. Dementia in Parkinson's disease: etiology and treatment. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:399-404.
72. Irizarry MC, Growdon W, Gomez-Isla T, Newell K, George JM, Clayton DF, et al. Nigral and Cortical Lewy Bodies and Dystrophic Nigral Neurites in Parkinson's Disease and Cortical Lewy Body Disease Contain [alpha]-synuclein Immunoreactivity. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57(4):334-7.

-
73. Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Berthier ML, Barbanj M, Pascual-Sedano B, Gironell A, *et al.* Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Movement Dis* 2000; 15(4):613-26.
 74. Santos VL. Perfil epidemiológico da doença de Parkinson no Brasil. [trabalho de conclusão de curso] Brasília: UniCEUB; 2015.
 75. Vitório R. Comportamento locomotor, quadro clínico, incidência de quedas e nível de atividade física em pacientes com doença de Parkinson: um estudo longitudinal de dois anos. [tese] Rio Claro: Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista; 2015.
 76. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: Relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol* 2003;16:193-210.
 77. Sobreira E, Pena-Pereira MA, Eckeli AL, Sobreira-Neto MA, Chagas MH, Foss MP, *et al.* Screening of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnostic validity of the Brazilian versions of the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Arq Neuro Psiquiatr* 2015; 73(11):929-33.
 78. Quagliato EB. Sintomas Neuropsiquiátricos da Doença de Parkinson. *BIUS-Boletim Informativo Unimotrisaude em Sociogerontologia* 2015; 6(2):15-22.
 79. Melo LM, Barbosa ER, Caramelli P. Declínio cognitivo e demência associados á doença de Parkinson: característica clinicas e tratamento. *Rev Psiq Clín* 2007; 34(4):176-83.
 80. Caixeta L. *Psiquiatria Geriatrica*. Porto Alegre. Artmed; 2016.

81. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, *et al.* Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the german study on epidemiology of Parkinson's disease with dementia (GEPAD). *J Neurology* 2008; 255(2):255-64.
82. Petrova M, Mehrabian-Spasova S, Aarsland D, Raycheva M, Traykov L. Clinical and neuropsychological differences between mild Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015; 5(2):212-20.
83. Hindle JV, Hurt CS, Burn DJ, Brown RG, Samuel M, Wilson KC, *et al.* The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease - a longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psych* 2016; 31(1):13-23.
84. Melo LM, Barbosa ER, Caramelli P. Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento. *Rev Psiquiatr Clín SP* 2010; 34:176-183.
85. Pillon B. Neuropsychological assessment for management of patients with deep brain stimulation. *Movement Disorders* 2002; 17(3):S116- S122.
86. Pinto KO. Análise comparativa das funções neuropsicológicas de portadores de doença de Parkinson em estágios inicial e avançado: uma determinação de padrões para diagnóstico em população brasileira. [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005.
87. Piovezan MR, Teive HAG, Piovesan EJ, Mader MJ, Werneck LC. Cognitive function assessment in idiopathic Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(4-A):942-46.

-
88. Tessitore A, Santangelo G, De Micco R, Vitale C, Giordano A, Raimo S, *et al.* Cortical thickness changes in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Parkinsonism Rel Dis* 2015; (24):119-25.
 89. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60(3):387-92.
 90. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18:937-941.
 91. Osternack-Pinto K. Análise comparativa das funções neuropsicológicas de portadores de doença de Parkinson em estágios inicial e avançado: uma determinação de padrões para diagnóstico em população brasileira. [tese] São Paulo: Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade de São Paulo; 2005.
 92. Silva AS, Nakamura NS. A doença de Parkinson na Visão da Neuropsicologia. *Psicologia, portal dos psicólogos* 2013; ISSM:1646-6977. <http://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0737.pdf>
 93. Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, *et al.* Deep brain stimulation: pre-operative issues. *Mov Dis* 2006; 21(14):S171-S196.
 94. Castelli L, Tonello D, Rizzi L, Zibetti M, Lanotte M, Lopiano L. Alexithymia in patients with Parkinson's disease treated with DBS of the subthalamic nucleus: a case-control study. Published online 2014; Oct 13. Doi:10.3389/fpsyg.2014.01168.

95. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, *et al.* Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; 7:605-14.
96. Bradshaw JM, Saling M, Anderson V, Hopwood M, Brodtmann A. Higher cortical deficits influence attentional processing in dementia with Lewy bodies, relative to patients with dementia of the Alzheimer's type and controls. *J Neurol Neurosurg Psych* 2006; 77(10):1129-35.
97. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Dis* 2008; 23(3):329-42.
98. Wu T, Long X, Zang Y, Wang L, Hallett M, Li K, *et al.* Regional homogeneity changes in patients with Parkinson's disease. *Human Brain Mapping* 2009; 30(5):1502-10.
99. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Roger D. Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16(2):268-77.
100. Antonini A, Barone P, Marconi R, Morgante L, Zappulla S, Pontieri FE, *et al.* The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life. *J Neurol* 2012; 259(12):2621-31.
101. Chan RCK, Shun D, Touloupoulou T, Chen EVH. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23:201-216.

-
102. Malloy-Diniz LF, Paula JJ, Loschiavo-Alvares FQ, Fuentes D, Leite WB. Exame das funções executivas. In: Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, editores. Avaliação neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed; 2010.
103. Macuglia GR, de Mello Rieder CR, Trentini LB, Hauck Filho N, Moraes AL, de Almeida, R MM. Comprometimento Executivo nas Fases Leve à Grave da Doença de Parkinson. *Psico* 2015; 46(2):198-207.
104. Campos-Sousa IS, Campos-Sousa RN, Ataíde Jr. L, Soares MMB, Almeida KJ. Executive dysfunction and motor symptoms in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiq* 2010; 68(2):246-251.
105. Chakravarty MM, Hamani C, Martinez-Canabal A, Ellegood J, Laliberté C, Nobrega JN, *et al.* Deep brain stimulation of the ventromedial prefrontal cortex causes reorganization of neuronal processes and vasculature. *NeuroImage* 2016; 125:422-7.
106. Rocha MSG. Doença de Parkinson: aspectos neurpsicológicos. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA, organizadores. *Neuropsicologia hoje*. São Paulo: Artes Médicas; 2004 p. 349-70.
107. Kerai JH, Bracewell RM, Hindle JV, Leek EC. Visuospatial transformation impairments in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34(10):1053-64.
108. Meza M. Trastornos cognitivos en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neuro-Psiquiatria* 2013; 61(5):S27-S33.
109. Eysenck MW, Keane MT. Attention and performance. In: Eysenck MW, Keane MT, editors. *Cognitive psychology: a student's handbook* New York: Psychology Press; 2010. p.153-202.

110. Vingerhoets G, Vermeule E, Santens P. Impaired intentional content learning but spared incidental retention of contextual information in non-demented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005; 43(5):675-81.
111. Finn AS, Kalra PB, Goetz C, Leonard JA, Sheridan MA, Gabrieli JD. Developmental dissociation between the maturation of procedural memory and declarative memory. *J Exp Child Psychol* 2016; 142:212-20.
112. Zanini S, Tavano A, Fabbro F. Spontaneous language production in bilingual Parkinson's disease patients: Evidence of greater phonological, morphological and syntactic impairments in native language. *Brain and Language* 2010; 113(2):84-9.
113. Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: Boller F, Cappa SF, editors. *Handbook of neuropsychology*. 2ed. New York: Elsevier Science; 2001. p.311-7.
114. Copeland JN, Lieberman A, Oravivattanakul S, Tröster AI. Accuracy of Patient and Care Partner Identification of Cognitive Impairments in Parkinson's Disease - Mild Cognitive Impairment. *Movement Disorders* 2016.
115. Lamberti VM, Pereira B, Lhommée E, Bichon A, Schmitt E, Pelissier P, *et al.* Profile of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease: Surgical Candidates Compared to Controls. *J Parkinson's Disease Preprint* 2016; 1-10.
116. Starkstein SE, Merello M. *Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease*. Reino Unido: Cambridge University Press; 2002.

-
117. Camargo ACR, Copio FCQ, Souza TRR, Goulart F. O impacto da Doença de Parkinson na qualidade de vida: uma revisão de literatura. *Rev Bras Fisioter* 2004; 8(3):267-72.
 118. Bari AA, King NKK, Lipsman N, Lozano AM. Deep Brain Stimulation for Neuropsychiatric Disorders. *Translational Neurosc Springer US* 2016; 499-516.
 119. Leentjens AFG. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatric Psych Neurol* 2004; 17(3):120-6.
 120. Cooney JW, Stacy M. Neuropsychiatric Issues in Parkinson's Disease. *Current Neurol Neurosc Reports* 2016; 16(5):1-13.
 121. Leentjens AFG, Lousberg R, Verhey FRJ. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(3):196-201.
 122. Couto MI, Monteiro A, Oliveira A, Lunet N, Massano J. Depression and anxiety following DBS in Parkinson's disease. *Acta Med Port* 2014; 27(3):372-382.
 123. Renfroe JB, Bradley MM, Okun MS, Bowers D. Motivational engagement in Parkinson's disease: Preparation for motivated action. *Int J Psychophysiol* 2016; 99:24-32.
 124. Ruzafa-Valiente E, *et al.* Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale across different conditions and degrees of cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2016, 361:66-71.
 125. Landau S, Harris V, Burn DJ, Hindle JV, Hurt CS, Samuel M, *et al.* Anxiety and anxious-depression in Parkinson's disease over a 4-year period: a latent transition analysis. *Psychol Med* 2016; 46(3):657-67.

-
126. Choudhury T, Crist K, Harris C, Satterwhite T, Treece B, York, M. Neurological and Neuropsychiatric Disorders: Treatment and Rehabilitation-80 Comparative Patient Satisfaction and Efficacy of a Parkinson's Disease Enrichment Program (PEP). *Arch Clin Neuropsychol* 2015; 30(6):515.
127. Haase DCBV, Machado DC, Oliveira JGD. Atuação da Fisioterapia no paciente com doença de Parkinson. *Rev Fisioterapia Mov* 2008; 21(1):79-85.
128. Brucki SMD, Rocha MSG. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37:1771-7.
129. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3-B):777-81.
130. Porto I, Carvalho FAH, Neves VT, Novo MS, Castelli CM. Correlação entre níveis de autoestima, performance cognitiva e de memória em idosos: uma visão ecológica. *Rev Amb Educação* 2010; 15(1):187-206.
131. Summerfield C, Junqué C, Tolosa E, Salgado-Pineda P, Gómez-Ansón B, Martí MJ, *et al.* Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol* 2005; 62:281-5.
132. Porto CS, Caramelli P, Nitrini R. The influence of schooling on performance of the Mattis Dementia Rating Scale (DRS). *Dementia Neuropsychol* 2010; 4(2):126-30.
133. Nascimento E. Manual para administração e avaliação do Wais-III adaptado para a população brasileira. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.

134. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, D.C: Copyright; 2013.
135. Wechsler D. Wechsler Memory Scale. 40ed. San Antonio, TX: Pearson Assessment; 2009.
136. Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press; 2004.
137. Miotto EC, Sato J, Lucia MC, Camargo CH, Scaff M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32(3):279-82.
138. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. 2ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
139. Hooper HE. Hooper visual organization test (VOT). Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1983.
140. Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological tests - administration, norms, and commentary. 2ed. New York: Oxford University Press; 1998. p.213-218 e 477-499.
141. Oliveira MRM. Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na População Brasileira. *Avaliação Psicológica* 2004; 1(3):33-8.
142. Rey A. Teste de copia e de recuperação de memória de figuras geométricas complexas: manual. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1999.
143. De Paula JJ, Melo LPC, Nicolato R, de Bicalho MA, Hamdan AC, Malloy-Diniz LF. Reliability and construct validity of the Rey-Auditory Verbal Learning Test in Brazilian elders. *Rev Psiquiatr Clín* 2012; 39(1):19-23.

144. Salgado JV, Malloy-Diniz LF, Abrantes SSC, Moreira L, Schlottfeldt CG, Guimarães W, *et al.* Applicability of the Rey Auditory-Verbal Learning Test to an adult sample in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2011; 33(3): doi.org/10.1590/S1516-44462011005000007.
145. Ostrosky-Sollis F. Neuropsychological characteristics of Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2000; 30(8):788-96.
146. Hamdan AC, Hamdan EM. Effects of age and education level on the Trail Making Test in a healthy Brazilian Sample. *Psychol Neuroc* 2009; 2(2):199-203.
147. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18:643-662.
148. Cunha JA, Trentini CM, Argimon IL, Oliveira MS, Werlang BG, Prieb RG. Teste Wisconsin de classificação de cartas - adaptação e padronização brasileira. São Paulo, SP: Casa do Psicólogo; 2005.
149. Cunha JA. Manual da versão em português das escalas Beck. Tradução e adaptação brasileira. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
150. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurology* 2015; 14(5):518-31.
151. Vasconcelos KC, Santos JNG, Rocha RSB, Oliveira LS. Percepção da qualidade de vida na doença de Parkinson após fisioterapia aquática. *Saúde em Revista* 2015; 15(39):17-23.

-
152. Damiano AM, McGrath MM, Willian MK, Snyder CF, LeWitt PA, Reyes PF, *et al*. Evolution of a measurement strategy for Parkinson's disease: Assessing patient health-related quality of life. *Qual Life Res* 2000; 9:87-100.
153. Arango AG, Bernal MTB, Magaña ED. Trastorno del control de impulsos asociado a agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. A propósito de un caso. *Ver Esp Geriatria y Gerontol* 2016; 41(50):128-34.
154. Behari M, Srivastava AK, Pandey RM. Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 2005;11:221-6.
155. Christofolletti G, Cândido ER, Olmedo L, Miziara SRB, Beinotti F. Efeito de uma intervenção cognitivo-motora sobre os sintomas depressivos de pacientes com doença de Parkinson. *J Bras Psiquiatr* 2012; 61(2):78-83.
156. Lima IMdaS, Miranda-Gonzalez ECde. Effects of age, schooling and hearing loss on temporal processing in elderly. *Revista CEFAC* 2016; 18(1):33-9.
157. Bertucci Filho DC. Estudo das características clínicas de pacientes com doença de Parkinson de início precoce e depressão [Dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2006.
158. Morley D, Selai C, Schrag A, Jahanshahi M, Thompson A. Impact of Parkinson's disease on patients' adolescent and adult children. *Parkinsonism Rel Dis* 2004; 10(7):391-7.
159. Meguro K, Shimada M, Yamaguchi S, Ishizaki J, Ishii H, Shimada Y, *et al* Cognitive function and frontal lobe atrophy in normal elderly adults: Implications for dementia not as aging-related disorders and the reserve hypothesis. *Psych Clin Neurosc* 2001; 55(6):565-72.

160. Sullivan KL, Mortimer JA, Wang W, Zesiewicz TA, Brownlee HJ, Borenstein AR. Occupational Characteristics and Patterns as Risk Factors for Parkinson's Disease: A Case Control Study. *J Parkinson's Dis* 2015; 5(4):813.
161. Benge JF, Steve B. Informant Perceptions of the Cause of Activities of Daily Living Difficulties in Parkinson's Disease. *Clin Neuropsychol* 2016; 1-13.
162. Murdock C, Wendy C, Kernohan WG. Running Water Won't Freeze: How people with advanced Parkinson's disease experience occupation. *Palliative Supp Care* 2015; 13(5):1363-72.
163. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2010; 9(12):1200-13.
164. da Paixão AO; de Jesus AVF, Silva FS, Messias GMS, Nunes TLGM, Santos TB, *et al.* Doença de Parkinson : uma desordem neurodegenerativa. *Cad Grad Ciênc Biol Saúde - Aracaju* 2013; 1(16):57-65.
165. Rothlind JC, York MK, Carlson K, Luo P, Marks WJ, Weaver FM, *et al.* Cognition following bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *Int J Geriatric Psychiatry* 2009; 24(5):443-51.
166. Khealani BA, Baig SM. Clinical spectrum of Parkinson's disease from Pakistan. *Singapore Med J* 2006; 47(12):1075-9.

167. Medeiros JSde. Análise dos distúrbios cognitivos em sujeitos portadores de doença de Parkinson em estágios distintos. [Tese] Pernambuco: Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco; 2013.
168. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V *et al.* Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Rel Dis* 2006; 12(5):265-72.
169. Merello M, Tenca E, Pérez Lloret S, Martín ME, Bruno V, Cavanagh S, *et al.* Prospective randomized 1-year follow-up comparison of bilateral subthalamotomy versus bilateral subthalamic stimulation and the combination of both in Parkinson's disease patients: a pilot study. *Br J Neurosurg* 2008; 22:415-22.
170. NIH / National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Deep Brain Stimulation for Parkinson's disease. 2014. Disponível em: http://www.ninds.nih.gov/disorders/deep_brain_stimulation/deep_brain_stimulation.htm.
171. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England J Med* 2003; 349(20):1925-34.
172. Rouaud T, Dondaine S, Drapier C, Haegelen F, Lallement J, Péron S, *et al.* Pallidal stimulation in advanced Parkinson's patients with contraindications for subthalamic stimulation. *Movement Disorders* 2010; 25(12):1839-46.

173. Hernando-Requejo V, Luengo-Dos Santos A, Pedrosa-Sanchez M, Sola RG. Estimulación subtalámica unilateral en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada. *Rev Neurol* 2008; 46(1):18-23.
174. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England J Med* 1998; 339(16):1105-1111.
175. Nasser JA, Parigi AD, Merhige K, Wolper C, Geliebter A, Hashim SA. Estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico para doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(1):86-90.
176. York MK, Wilde EA, Simpson R, Jankovic J. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. *J Neurol Sci* 2009; 287(1):159-171.
177. Contarino MF, Daniele A, Sibilgia AH, Romito LM, Bentivoglio AR, Gainotti G. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(3):248-52.
178. Witt K, Granert O, Daniels C, Volkmann J, Falk D, van Eimeren T, *et al.* Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. *Brain* 2013; 136:2109-19.
179. Dorval AD, Grill WM. Deep Brain Stimulation for Early Stage Parkinson's Disease: An Illustrative Case. *Neuromodulation* 2011; 14:515-22.

180. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, *et al.* Randomized trial for deep brain stimulation for Parkinson's disease: 36 month outcomes. *Neurology* 2012; 79:55-65.
181. Stella F, Banzato CE, Barasnevicius-Quagliato EM, Viana MA. Depression in patients with Parkinson's disease: impact on functioning. *J Neurol Sci* 2008; 272(1-2):158-63.
182. Maier F, Lewis CJ, Horstkoetter N, Eggers C, Dembek TA, Visser-Vandewalle V, *et al.* Subjective perceived outcome of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease one year after surgery. *Parkinsonism Rel Dis* 2016; 24:41-7.
183. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, *et al.* Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain* 2005; 128(3):570-83.
184. Thobois S, Ballanger B, Poisson A, Broussolle E. Globus pallidus stimulation reduces frontal hyperactivity in tardive dystonia. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2008; 28(6):1127-38.
185. Figueiredo VLM, Nascimento E. WISC e WAIS alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para o uso no Brasil. *Psicologia Reflexões e Crítica* 2002; 15(3):603-12.
186. Roca M, Manes F, Chade A, Gleichgerrcht E, Gershanik O, Arévalo GG, *et al.* The relationship between executive functions and fluid intelligence in Parkinson's disease. *Psychol Med* 2012; 42(11):2445-52.
187. Schaie KW. Intellectual development in adulthood: The Seattle longitudinal study. New York: Cambridge University Press; 1996.

188. Wecker NS, Kramer JH, Wisniewski A, Delis DC, **Kaplan E**. Age effects on executive ability. *Neuropsychology* 2000; 14(3):409-14.
189. Eckert MA, Keren NI, Roberts DR, Calhoun VD, Harris KC. Age-related changes in processing speed: Unique contributions of cerebellar and prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci* 2010; 4(10):1-14.
190. Puccioni O, Vallesi A. High cognitive reserve is associated with a reduced age-related deficit in spatial conflict resolution. *Front Hum Neurosci* 2012; 6:1-6.
191. Kyrtos CR, Stahl MC, Eslinger P, Subramanian T, Lucassen EB. Capgras Syndrome in a Patient with Parkinson's Disease after Bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: A Case Report. *Case Reports Neurol* 2015; 7(2):127-33.
192. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbrini G, Brusa L, Lenzi GL, *et al.* Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol*. 2001; 248(5):399-402.
193. Kourtidou P, Kasselimis D, Potagas C, Zalonis I, Evdokimidis I. Effects of mental flexibility and motor dysfunction on cognitive performance in patients with parkinson's disease. *Arch Neurosci* 2015; 2:3.
194. Zamarian L, Visani P, Delazer M, Seppi K, Mair KJ, Diem A, *et al.* Parkinson's disease and arithmetics: the role of executive functions. *J Neurol Sci* 2006; 248(1-2):124-30.
195. Anderson V, Jacobs R, Anderson PJ. *Executive Functions and the Frontal Lobes: A Lifespan Perspective (Studies on Neuropsychology, Neurology and Cognition)*. London: Psychology Press; 2008.

196. Papalia DE, Feldman RD. *Desenvolvimento Humano*. 12ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
197. Daniels C, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, *et al*. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2010; 25(11):1583-9.
198. McKinlay A. A review of cognitive and other non-motor problems in Parkinson's disease. *Aging Health* 2013; 9(1):89-102.
199. Macuglia GR, Rieder CRdeM, de Almeida RMM. Funções executivas na doença de Parkinson: revisão da literatura. *Psico* 2012; 43:4.
200. Dubois B, Pillon B, McKeith IG. Parkinson's disease with and without dementia and Lewy body dementia. *The human frontal lobes. Functions and disorders*. 2ed. New York: Guilford; 2007.
201. Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, Tumas V, Souza CP, Oliveira GND, *et al*. Working memory in Parkinson's disease patients: clinical features and response to levodopa. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2008; 66(2a):147-151.
202. Frankemolle AMM, Wu J, Noecker AM, Voelcker-Rehage C, Ho JC, Vitek JL, *et al*. Reversing cognitive-motor impairments in Parkinson's disease patients using a computational modelling approach to deep brain stimulation programming. *Brain* 2010; 133(3):746-61
203. Alessandro S, Ceravolo R, Brusa L, Pierantozzi M, Costa A, Galati S, *et al*. Non-motor functions in parkinsonian patients implanted in the pedunculopontine nucleus: focus on sleep and cognitive domains. *J Neurol Sci* 2010; 289(1):44-8.

204. Leiguarda R, Lees AJ, Merello M, Starkstein S, Marsden CD. Disruption of spatial organization and interjoint coordination in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, and multiple system atrophy. *Movement Dis* 2000; 15(4):627-640.
205. Piovezan MR. Avaliação cognitiva em pacientes portadores de doença de Parkinson idiopática. [dissertação] Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2006.
206. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, *et al.* Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010; 133(9):2664-76.
207. Jahanshahi M, Obeso I, Baunez C, Alegre M, Krack P. Parkinson's disease, the subthalamic nucleus, inhibition, and impulsivity. *Mov Dis* 2015; 30(2):128-40.
208. Jahanshahi M. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on inhibitory and executive control over prepotent responses in Parkinson's disease. *Basal ganglia: physiological, behavioral, and computational studies. Revista Frontiers in Systems Neuroscience* 2015; 7. (118): 443-458.
209. Goldman JG, Aggarwal NT, Schroeder CD. Mild cognitive impairment: an update in Parkinson's disease and lessons learned from Alzheimer's disease. *Neurodegen Dis Manag* 2015; 5(5):425-43.
210. Dias MBS. Estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico no tratamento da doença de parkison. [dissertação] Portugal: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2011.

211. Cosgrove J, Jamieson S, Smith S, Alty J. Visuospatial Tests to Screen for Impaired Cognition in Parkinson's. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2015; 86(11): e4.
212. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, *et al.* Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75(6):834-9.
213. Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Blond S, Destee A. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurology* 2001; 248(7):603-11.
214. Ellrichman G, Harati A, Muller T. Deep brain stimulation improves performance of complex instrumental paradigms. *Eur Neurol* 2008; 32-38.
215. Presotto M. Avaliação das habilidades de praxia não verbal e verbal em pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson. [dissertação] Grande do Sul: UFRGS; 2014.
216. Kieburtz K, Tilley BC, Elm JJ, Babcock D, Hauser R, Ross GW, *et al.* Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313(6):584-93.
217. Moreno S, Buriticá O, Franco A, Pineda N, Arias W, Sepúlveda D, *et al.* Cognitive alterations in juvenile Parkinson's disease caused by the C212Y mutation in the Parkin gene. *International J Psychol Res* 2015; 3(2):55-62.
218. Ding W, Ding LJ, Li FF, Han Y, Mu L. Neurodegeneration and cognition in Parkinson's disease: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(12):2275-81.

219. Morishita T, Okun MS, Jones JD, Foote KD, Bowers D. Cognitive declines after deep brain stimulation are likely to be attributable to more than caudate penetration and lead location. *Brain* 2014; (2):1-2.
220. Selzler K, Burack M, Bender R, Mapstone M. Neurophysiological correlates of motor and working memory performance following subthalamic nucleus stimulation. *J Cognitive Neurosc* 2013; 25(1):37-48.
221. Suthana N, Itzhak F. Deep brain stimulation for enhancement of learning and memory. *Neuroimage* 2014; 85:996-1002.
222. Sankar T, Lipsman N, Lozano AM. Deep brain stimulation for disorders of memory and cognition. *Neurotherapeutics* 2014; 11(3):527-534.
223. Perretta JG, Pari G, Beninger RJ. Effects of Parkinson disease on two putative nondeclarative learning tasks: probabilistic classification and gambling. *Cognitive Behavioral Neurol* 2005; 18(4):185-192.
224. Roy S, Park NW, Roy EA, Almeida QJ. Interaction of memory systems during acquisition of tool knowledge and skills in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2015; 66:55-66.
225. Carlesimo GA, Piras F, Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal abnormalities and memory deficits in Parkinson disease A multimodal imaging study. *Neurology* 2012; 78(24):1939-45.
226. Swenson R, Bettcher BM, Barr W, Marsh MC, Libon DJ. Visuoconstructional Test Performance and Process Approach Application: Block Design, Object Assembly, and the Rey-Osterrieth Complex Figure. *The Boston Process Approach to Neuropsychological Assessment: A Practitioner's Guide*. New York: Oxford University Press; 2013.

227. Hanna-Pladdy B, Jones K, Cabanban R, Pahwa R, Lyons KE. Predictors of mild cognitive impairment in early-stage Parkinson's disease. *Dementia Geriatric Cognitive Dis* 2013; 3(1):168-78.
228. Pell MD, Monetta L, Rothermich K, Kotz SA, Cheang HS, McDonald S. Social perception in adults with Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2014; 28(6):905.
229. Tremblay C, Monetta L, Langlois M, Schneider C. Intermittent Theta-Burst Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex to Promote Metaphor Comprehension in Parkinson Disease: A Case Study. *Arch Physical Med Rehabil* 2016; 97(1):74-83.
230. Azuma T, Cruz RF, Bayles KA, Tomoeda CK, Montgomery Jr. EB. A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *Int J Geriatric Psychiatry* 2003; 18:1115-20.
231. De Souza RL, Cardoso MCAF. Perfil da fluência verbal em indivíduos com a Doença de Parkinson. *Rev Bras Ciênc Envelhecimento Humano* 2014; 11(1):21-32.
232. Radanovic M, Azambuja M, Mansur LL, Porto CS, Scaff M. Thalamus and language: Interface with attention, memory and executive functions. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2003; 61(1):34-42.
233. Radanovic M, Mansur LL, Scaff M. Normative data for the Brazilian population in the Boston Diagnostic Aphasia Examination: influence of schooling. *Brazilian J Med Biol Res* 2004; 37(11):1731-38.

-
234. Rodrigues JL, Ferreira FO, Haase VG. Perfil do Desempenho Motor e Cognitivo na Idade Adulta e Velhice Gerais: Rev Interinstitucional Psicol 2008; 1(1):20-33.
235. Rodrigues IT, Ferreira JJ, Coelho M, Rosa MM, Castro-Caldas A. Action verbal fluency in Parkinson's patients. Arq neuro-psiquiatr 2015; 73(6):520-5.
236. Cozac V, Schwarz N, Chaturvedi M, Bousleiman H, Hatz F, Taub E, *et al.* ID 77-Confounding effect of age on verbal fluency after deep brain stimulation to the subthalamic nucleus (DBS-STN) in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 2016; 127(3):e79-e80.
237. Cozac VV, Schwarz N, Bousleiman H, Chaturvedi M, Ehrensperger MM, Gschwandtner U, *et al.* The Verbal Fluency Decline After Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Is There an Influence of Age? Mov Dis Clin Prac 2016; 3(1):48-52.
238. Borden A, Wallon D, Lefaucheur R, Derrey S, Fetter D, Verin M, *et al.* Does early verbal fluency decline after STN implantation predict long-term cognitive outcome after STN-DBS in Parkinson's disease? J Neurol Sci 2014; 346(1):299-302.
239. Green J. Neuropsychological evaluation of the older adult: A clinician's guidebook. San Diego, CA: Academic Press; 2000.
240. Kummer A, Teixeira AL. Neuropsychiatry of Parkinson's disease. Arq Neuro-Psiquiatr 2009; 67:930-9.
241. Filkowski MM, Mayberg HS, Holtzheimer PE. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 2005; 45(5):651-60.

242. Leentjens AFG, Lozano AM, Giacogge P, Hamani C, Rizvi SJ, Kennedy SH, *et al.* A multicenter pilot study of subcallosal cingulated area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg* 2012; 116:315-22.
243. Leentjens AF, Van den AM, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003;18(4):414-8.

7. APÊNDICES

7. APÊNDICE

Apêndice 1. Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE utilizado no estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome:.....
Documento de Identidade n.º:.....Sexo:.....
Data Nascimento:...../...../.....
Endereço:.....n.º.....apto:.....
Bairro:.....Cidade:.....CEP:.....
Telefone: (.....).....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do projeto: Avaliação Neuropsicológica na doença de Parkinson.
2. Pesquisador: Karina Kelly Borges
Cargo/Função: Psicóloga
Endereço: Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416. São José do Rio Preto - SP
CEP: 15090-000 FONE: (017) 3201-5000
3. Aprovação do protocolo de pesquisa em:
4. Parecer nº: Protocolo nº:
5. Telefone Comitê de ética FAMERP: 3201-5813

III – EXPLICAÇÃO

Esta pesquisa tem como objetivo relacionar o perfil neuropsicológico à percepção de falhas de memória e capacidade funcional em idosos com doença de Parkinson. Objetivos específicos: avaliar, analisar e caracterizar os déficits cognitivos de pacientes com doença de Parkinson. Descrevendo as características dos comprometimentos cognitivos (memória, linguagem, função

executiva e capacidade visuo espacial) dos pacientes atendidos em um Ambulatório de Especialidades de um Hospital Escola do interior de São Paulo.

O risco em participar desta pesquisa é mínimo e refere-se à provável dificuldade em realizar os testes. Os resultados da pesquisa fornecerão subsídios para intervenções mais eficazes para a população envolvida no estudo. Após publicação científica, os resultados também poderão beneficiar intervenções com outras populações.

Você poderá no decorrer da pesquisa, solicitar esclarecimentos sobre a forma de aplicação do questionário, riscos, benefícios ou outros assuntos relacionados com a pesquisa.

Os dados coletados nesta pesquisa serão utilizados para apresentação de trabalhos em eventos e publicações científicas.


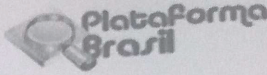
Você tem toda liberdade para recusar a participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem que isto lhe traga prejuízo. A sua identidade será preservada.

Pesquisador: Karina Kelly Borges
Fone (17) 32015000 ramal 1215

Participante

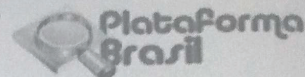
8. ANEXO

Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

	FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSE DO RIO PRETO- FAMERP - SP	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA NA DOENÇA DE PARKINSON		
Pesquisador: KARINA KELLY BORGES		
Área Temática:		
Versão: 3		
CAAE: 22954113.5.0000.5415		
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto- FAMERP - SP		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 704.606		
Data da Relatoria: 08/07/2014		
Apresentação do Projeto: Projeto de pesquisa com boa redação e racionalidade elaborado por pesquisador com experiencia na area.		
Objetivo da Pesquisa: estudo do padrao cognitivo de pacientes com síndrome de parkinson em 50 individuos do AMBULATORIO DE NEUROLOGIA DO HOSPITAL DE BASE DE SJRP, utilizando-se de varios testes neuropsicologicos com o objetivo de caracterizar esta amostra.		
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Sem riscos.		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Pesquisa relevante		
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: De acordo.		
Recomendações: Sem recomendações.		
Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416		
Bairro: VILA SAO JOAO CEP: 15.090-000		
UF: SP Município: SAO JOSE DO RIO PRETO		
Telefone: (17)3201-5813 Fax: (17)3201-5813 E-mail: cepfamerp@famerp.br		



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSE DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 704.606

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado.

SAO JOSE DO RIO PRETO, 01 de Julho de 2014

Assinado por:
Fernando Batigália
(Coordenador)

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO JOAO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: cepfamerp@famerp.br