

**MAURO ROBERTO PIOVEZAN**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES PORTADORES DE  
DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA**

Curitiba  
2006

**MAURO ROBERTO PIOVEZAN**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES PORTADORES DE  
DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive.

Curitiba  
2006

Dedico este trabalho ao Prof. Dr. Lineu César Werneck e ao Prof. Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive que, com suas preciosas orientações, em muito contribuíram para minha formação acadêmica.

Dedico também este trabalho à minha esposa Elizabeth e à minha filha Izabela, que em todos os momentos estiveram a meu lado na concretização deste sonho.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor Lineu César Werneck, pela orientação e apoio.

Ao Professor Doutor Hélio Afonso Ghizoni Teive, que não poupou esforços em colaborar e orientar este trabalho.

À Professora Doutora Maria Joana Mader, pela elaboração do protocolo da avaliação neuropsicológica do estudo.

Ao Professor Edison de Matos Novak, chefe do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Universidade Federal do Paraná, pelo apoio e incentivo nesta jornada.

Ao Dr. Elcio Juliato Piovezan, que com sua experiência acadêmica nos auxiliou na correção desta dissertação.

Ao Professor José Gastão Rocha de Carvalho, pelo apoio e incentivo.

A todos os médicos e professores do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela amizade e apoio constante.

Aos médicos residentes da Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR, pelo encaminhamento dos pacientes.

À Sra. Dulce Correa, pela contribuição na formatação desta dissertação.

A todos os pacientes que contribuíram para a realização desta pesquisa.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	v
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
<b><u>INTRODUÇÃO</u></b> .....	<b>01</b>
<b><u>1 REVISÃO DA LITERATURA</u></b> .....	<b>03</b>
1.1 <u>DOENÇA DE PARKINSON – FISIOPATOLOGIA</u> .....	03
1.2 <u>TRANSTORNOS COGNITIVOS ESPECÍFICOS EM DP</u> .....	09
1.2.1 <u>Funções Executivas</u> .....	10
1.2.2 <u>Funções Visuoespaciais</u> .....	11
1.2.3 <u>Memória e Atenção</u> .....	12
1.2.4 <u>Bradifrenia</u> .....	14
1.2.5 <u>Depressão na DPI</u> .....	15
<b><u>2 OBJETIVOS</u></b> .....	<b>19</b>
<b><u>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS</u></b> .....	<b>20</b>
3.1 <u>CASUÍSTICA</u> .....	20
3.2 <u>MÉTODOS</u> .....	21
3.3 <u>ANÁLISE ESTATÍSTICA</u> .....	23
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>25</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>48</b>
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>53</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>58</b>
<b>APÊNDICE A - TABELA DOS PACIENTES PARTICIPANTES DO ESTUDO</b> .....	<b>59</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>61</b>
<b>ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	<b>62</b>
<b>ANEXO 2 - TERMO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR</b> .....	<b>64</b>
<b>ANEXO 3 - ESCALA DE AVALIAÇÃO PARA DOENÇA DE PARKINSON - UPDRS</b> .....	<b>65</b>
<b>ANEXO 4 - ESCALA DE AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO - MADRS</b> .....	<b>68</b>
<b>ANEXO 5 - PROTOCOLO BÁSICO PARA AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA</b> .....	<b>72</b>

<b>ANEXO 6 - MINI EXAME DO ESTADO MENTAL - MEEM .....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO 7 - FUNÇÕES VISUOESPACIAIS.....</b>	<b>74</b>

### **LISTA DE ABREVIATURAS**

- BDI – Beck Depression Inventory
- CA2 – Segundo Setor do Corno de Amon
- CL – Corpúsculo de Lewy
- DPI – Doença de Parkinson Idiopática
- DSM IV – Diagnostic and Statistic Manual IV – American Psychiatric Association
- FAR – Teste de fluência verbal com as letras F-A-R
- GC – Grupo Controle
- GP – Grupo Parkinson
- GPCA – Grupo Parkinson em uso de anticolinérgico
- GPCD – Grupo Parkinson com depressão
- GPSA – Grupo Parkinson sem uso de anticolinérgico
- GPSD – Grupo Parkinson sem depressão
- HAM-D – Hamilton Depression Scale
- HC-UFPR – Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
- MADRS – Montgomery-Asberg Depression Scale
- MEEM – Mini Exame do Estado Mental
- NL – Neurito de Lewy
- PET - Positron Emission Tomography
- REM – Rapid Eyes Movements
- SN – Substância Negra
- TSH – Hormônio Tireotrófico
- UPDRS – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Circuitos Córtico-Subcortiais .....	07
Gráfico 1 – MADRS – Comparação entre os grupos .....	27
Gráfico 2 – Análise dos diversos grupos (MADRS) .....	28
Gráfico 3 – MEEM – Comparação entre os grupos .....	29
Gráfico 4 – Análise dos diversos grupos (MEEM) .....	30
Gráfico 5 – FAR - Comparação entre os grupos .....	31
Gráfico 6 – Análise dos diversos grupos (FAR).....	32
Gráfico 7 – ANIMAIS- Comparação entre os grupos .....	33
Gráfico 8 - Análise dos diversos grupos (ANIMAIS).....	34
Gráfico 9 – ERROS (ATENÇÃO) – Comparação entre os grupos.....	35
Gráfico10 - Análise dos diversos grupos ( ERROS ATENÇÃO).....	36
Gráfico 11- CASA – Comparação entre os grupos.....	37
Gráfico 12- Análise dos diversos grupos (CASA).....	38
Gráfico 13- RELÓGIO – Comparação entre os grupos .....	39
Gráfico 14- Análise dos diversos grupos (RELÓGIO) .....	40
Tabela 1 –Dados descritivos do GP e GC.....	41
Tabela 2 -Análise descritiva dos testes cognitivos para o GP e GC .....	42
Tabela 3 –Dados referentes a MADRS para os diferentes grupos e intergrupos.....	43
Tabela 4 - Dados referentes ao MEEM para os diferentes grupos e intergrupos.....	44
Tabela 5 - Associação entre variáveis no GP .....	45
Tabela 6 - Associação entre as variáveis no GC .....	46
Tabela 7 - Associação entre o tempo de evolução da DPI e variáveis de avaliação.....	47

## RESUMO

A Doença de Parkinson Idiopática (DPI) caracteriza-se pela perda do tônus dopaminérgico nigroestriatal e cortical, produzindo clinicamente distúrbios do movimento, comportamentais e cognitivos. O objetivo do estudo foi determinar o grau de comprometimento cognitivo em pacientes portadores de DPI. Em um período de 25 meses, 60 pacientes foram estudados em dois grupos: Grupo Parkinson (GP-grupo 1) (n=30) com idade média de 64,23 ( $\pm$ 11,24) anos e Grupo Controle (GC-grupo 2) (n=30) com 64,13 ( $\pm$ 11,27) anos. Os pacientes foram submetidos a: (a) avaliação motora, utilizando-se a escala de UPDRS e a escala de estadiamento de Hoehn-Yahr modificada; (b) avaliação de depressão utilizando-se da escala de depressão de Montgomery-Asberg ( $p=0.0013$ ); (c) avaliação do comprometimento da atenção, ( $p=0.0003$ ); (d) testes de fluência verbal (FAR) ( $p=0.0093$ ), animais ( $p=0.0121$ ); (e) função cognitiva, utilizando-se o Mini Exame do Estado Mental ( $p=0.0001$ ); (f) avaliação de funções visuoespaciais e executivas, ( $p=0,0015$ ); (g) teste do desenho do relógio, ( $p=0,0002$ ). Concluiu-se que na DPI os pacientes apresentam, além de alterações motoras, um maior comprometimento cognitivo, na função verbal, nas funções executivas e visuoespaciais, distúrbios de atenção e um maior grau de sintomas depressivos que em indivíduos normais.

**Palavras-chaves:** Depressão; Doença de Parkinson Idiopática; Função Cognitiva.



## ABSTRACT

In Idiopathic Parkinson disease (IPD) occurs the lost dopaminergic tonus of the nigrostriatal and cortical brain regions. These structural changes generally produce movement disorders and latter on, behavior and cognitive disturbs. Our aim was to determine the cognitive behavior of the IPD patients. We study 30 patients with IPD, with mean age  $64.23 \pm 11.24$  years old and compare with a control group (CG) of 30 patients, mean age  $64.13 \pm 11.27$  years old. All patients were had to: motor assessment utilizing the UPDRS scale and Hoehn-Yahr modified for the IPD; depression assessment by the Montgomery Asberg depression scale ( $p=0.0013$ ); assessment of attention compromising ( $p=0.0003$ ); verbal influence tests (FAR) ( $p=0.0093$ ) and (animals) ( $p=0.0121$ ); cognitive function utilizing the Mini Mental State (MMS) ( $p=0.0001$ ); assessment of visuospatial and executive functions ( $p=0,0015$ ); ( $p=0,0002$ ). IPD patients showed motor and cognitive disabilities, furthermore executive and verbal functions, visuospatial and attention disturbs. Depression is more significant in IPD than control group.

**Key Words:** Depression; Idiopathic Parkinson Disease; Cognitive Function.



## INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson Idiopática (DPI) constitui-se em uma doença degenerativa do Sistema Nervoso Central, descrita inicialmente por James Parkinson, em 1817.

Os primeiros relatos a respeito da DPI descreveram principalmente os distúrbios de movimento a ela associados. Na descrição original de James Parkinson as alterações mentais, como sintoma da doença, não constituíram-se em objeto dos relatos. Posteriormente, revendo-se as descrições originais de tais pacientes demonstrou-se que os mesmos já apresentavam indícios de transtornos neuropsicológicos (TEIVE & MENESES, 2003). Charcot e Vulpian (1861) foram os primeiros autores a descrever as alterações mentais associadas à patologia, enfatizando que “em um determinado momento a mente tornava-se nublada e a memória era perdida”. Ball (1882 *apud* LEES & SMITH, 1983) relatou os casos de sete pacientes com sintomas psiquiátricos, um dos quais provavelmente demenciado, e Walshe (1955) também concordava que vários pacientes com DP tornavam-se intelectualmente alterados. Posteriormente, com a publicação de vários trabalhos (LEWIS et. al., 2003) que descreviam desde alterações cognitivas específicas até quadros demenciais confirmou-se que os transtornos cognitivos fazem parte da sintomatologia da DPI (OSTROKY-SOLIS, 2000).

Vale mencionar que, neste estudo, entende-se cognição como um complexo conjunto de funções mentais que incluem atenção, percepção, compreensão, aprendizagem, memória, raciocínio, entre outras. Tais atributos mentais permitem que o indivíduo compreenda e relacione-se com o mundo e com seus elementos (PARENTÉ, 1996). Ou seja, a cognição diz respeito a todos os processos mentais que permitem ao homem reconhecer, aprender, lembrar e trocar informações no ambiente em que vive. Cognição refere-se também à capacidade de planejamento, de solução de problemas e de julgamento, consideradas funções cognitivas de alto nível.

É necessário ressaltar ainda que o estudo das funções cognitivas e suas disfunções é, hoje, uma área em franco desenvolvimento no campo da neurociência, sendo também, de interesse geral. Estudos e pesquisas têm procurado exaustivamente caracterizar os problemas cognitivos e diferenciar o normal do

patológico, com especial ênfase às enfermidades degenerativas como a Doença de Parkinson.

Atualmente considera-se a avaliação dos déficits cognitivos como fator de especial interesse para o dimensionamento dos danos e estabelecimento de um acompanhamento mais adequado aos pacientes portadores da patologia, cuja mensuração permite um tratamento clínico mais específico e individualizado.

Fundamentado nesta premissa, no presente estudo teve-se por objetivo estimar o comprometimento da função cognitiva em pacientes portadores de Doença de Parkinson Idiopática. Para tal, tomou-se por amostra pacientes do Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Disciplina de Neurologia do HC/UFPr, os quais foram clinicamente comparados a um grupo controle constituído por indivíduos normais.

Pretendeu-se, com isso, fornecer algumas bases iniciais e dados clínicos e estatísticos de relevância como contribuição para o aprofundamento do tema por profissionais da área em pesquisas clínicas que buscam respostas ao desafio que a DPI ainda representa.

# 1 REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1 DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA – FISIOPATOLOGIA

A DPI é um transtorno neurológico freqüente, com prevalência de 85-187 casos por 100.000 indivíduos (STARKSTEIN & MERELLO, 2002) e uma incidência anual de 12,4 casos por 100.000 mulheres e 16,2 casos por 100.000 homens, com progressivo aumento destas taxas com o envelhecimento em ambos os sexos. A etiologia permanece desconhecida, sendo que vários mecanismos têm sido propostos como fatores desencadeantes como dano oxidativo, genética ou fatores ambientais, entre outros.

A fisiopatologia repousa na perda neuronal e na despigmentação da zona compacta da substância nigra e em outros núcleos subcorticais. Sendo que a zona compacta da substância nigra contém a maior parte dos corpos dopaminérgicos do cérebro, isto sugere que a via dopaminérgica nigro-estriatal se encontra lesada na DPI. (OSTROSKY-SOLIS, 2000) e, em menor extensão, a via mesocortical (projeções neuronais da área tegmental ventral e substância nigra pars compacta) (OWEN, 2004).

A via mesolímbicocortical se projeta para áreas corticais (frontal medial) e áreas límbicas (núcleo acumbens, amígdala, córtex cingulado, hipocampo, circunvolução paraolfatória e septo).

Do ponto de vista neuroanatômico a denervação do estriado afeta a saída do mesmo para as regiões corticais através dos sistemas estriado-pálido-tálamo-cortical (córtex motor) e do sistema nigro (pars reticulata) tálamo-cortical (córtex pré-motor e pré-frontal).

A fisiopatologia dos transtornos cognitivos na DPI é controversa, porém vários fatores indicam que a deficiência dopaminérgica contribui para o comprometimento cognitivo. Na DPI, a redução dopaminérgica máxima ocorre na região anterodorsal da cabeça do núcleo caudado, que é área que recebe projeções maciças do córtex pré-frontal e particularmente da convexidade lateral. Lesões experimentais em animais na região anterodorsal do núcleo caudado resultam em dificuldades na realização de tarefas que requerem inibição da resposta e formação e organização de planos; em contraste, lesões na cauda do caudado produzem

transtornos de discriminação visual. Portanto, a manutenção de uma concentração normal de dopamina dentro do estriado (principalmente no caudado) assegura que os processos cognitivos se mantenham intactos.

A deficiência de dopamina no núcleo caudado afeta as tarefas que dependem destes complexos circuitos e os pacientes apresentam, desde os estágios iniciais da doença, um padrão de déficits cognitivos semelhantes àqueles produzidos por lesões frontais e incluem déficits da função executiva.

A sintomatologia do tipo frontal se traduz na incapacidade de ordenar e manter programas cognitivos (atividades dirigidas a um objetivo) e pela presença de sinais motores do tipo frontal como a incapacidade de manter e organizar seqüências de ações. Na exploração de estímulos visuais se observa segmentação e perda da perspectiva figura-fundo (OSTROSKY-SOLIS, 2000).

A perda dopaminérgica na via mesolímbicocortical em lesões produzidas em animais produz transtornos na inibição e em programas de alternância espacial (OSTROSKY-SOLIS, 2000).

Recentes estudos de neuroimagem funcional explorando os déficits executivos na DPI sugerem evidências quanto ao comprometimento de ambos os sistemas descritos anteriormente (OWEN, 2004).

Apesar de ser a deficiência dopaminérgica a principal alteração constatada (na DPI, outros sistemas de neurotransmissores também estão afetados, como as células noradrenérgicas no Locus Coeruleus, neurônios serotoninérgicos no núcleo da rafe e alterações de acetilcolina no sistema septo-hipocampal, na substância innominada e no núcleo basal de Meynert (OSTROSKI-SOLIS, 2000).

Com base em estudos realizados em animais, sugere-se que as deficiências noradrenérgicas poderiam estar envolvidas nos déficits de atenção; a redução do metabolismo serotoninérgico, por sua vez, estaria associada à depressão e à redução de acetilcolina aos transtornos demenciais (OSTROSKY-SOLIS, 2000).

O envolvimento dos vários sistemas neuronais na DPI é corroborado pelos estudos de BRAAK et. al. (2003), os quais demonstraram que a lesão inicial ocorre nos núcleos motores dos nervos vago, glossofaríngeo e núcleo olfatório anterior e, a partir destes locais, por via ascendente, até o envolvimento de áreas corticais.

O pré-requisito para o diagnóstico post-mortem, tanto em fases pré-sintomáticas quanto sintomáticas, é a existência dos neuritos de Lewy (NL) e corpos de Lewy (CL) que são constituídos de uma forma agregada de uma proteína pré-

sináptica chamada alfa-sinucleína. Permanece desconhecido a causa desta proteína hidrofílica deixar os sítios de ligação dentro dos botões sinápticos e junto com outros componentes, tais como neurofilamentos fosforilados e ubiquitina, gradualmente transformar-se em NL e CL insolúveis. Os achados do estudo de BRAAK et al. (2003), corroboram o pressuposto que as lesões próprias da DPI iniciam seu desenvolvimento em um tempo consideravelmente anterior ao aparecimento da disfunção motora.

De acordo com BRAAK et al. (2003), o dano neuronal não se desenvolve de maneira aleatória, mas segue uma seqüência pré-determinada .

Nos estágios 1 e 2, o envolvimento está confinado à medula oblonga. No estágio 1 os corpúsculos de inclusão apresentam-se apenas dentro projeções neuronais dos núcleos motores do IX / X nervos cranianos (glossofaríngeo e vago) e em alguns casos, na projeção celular da zona reticular intermediária.

A patologia está confinada a somente uma pequena porção da substância cinzenta que estende-se da ala cinérea da face inferior da linha ependidimal do quarto ventrículo à superfície ventrolateral do tronco cerebral inferior entre o sulco dorsolateral e o limite superior da oliva. Tipicamente, as primeiras alterações observadas são de LN. No estágio 1 também ocorre degeneração do bulbo olfatório e do núcleo olfatório anterior.

Um maior comprometimento dos núcleos motores do IX / X nervos cranianos e da zona reticular intermediária é observado no estágio 2 . Um achado importante nesta fase é o aparecimento de LN e LB nas projeções neuronais (com lipofucsina) dos núcleos da rafe caudal (núcleo *magnus*, *obscurus* e *pallidus*) serotoninérgicos e na formação reticular.

As projeções neuronais do complexo coeruleos-subcoeruleos são as primeiras células nervosas (com neuromelanina) do cérebro a desenvolver as lesões características da DPI. Estas áreas podem estar relacionadas à origem das alucinações visuais e desordens comportamentais do sono REM, tendo a dopamina um papel modulador no ciclo sono-vigília e nos circuitos do tronco cerebral que controlam a atonia e os movimentos periódicos dos membros durante o sono REM. Núcleos medulares também têm papel importante no controle autonômico central. Nestas fases, os núcleos cinzentos do mesencéfalo, em particular a substância negra, permanecem não comprometidos.

Nos estágios 3 e 4 ocorre o envolvimento, principalmente confinado às

porções superior e inferior do tronco cerebral na ausência de lesões corticais (estágio 3) ou com comprometimento inicial do meso-córtex temporal ântero-medial (estágio 4). A principal característica do estágio 3 é o envolvimento de melano-neurônios da substância negra.

Não existe indicação de despigmentação detectável na substância negra neste estágio e o dano é restrito inicialmente às projeções melanizadas dos sub-núcleos póstero-lateral e póstero-medial. No estágio 4, além das lesões vistas no estágio anteriormente descrito, existem lesões prosencefálicas. O envolvimento cortical está confinado o mesocórtex temporal (região transentorhinal) e allocórtex (camada CA2 do hipocampo). O neocórtex não está envolvido. O envolvimento visto nesta fase, no núcleo olfatório anterior geralmente é severo. Neste estágio é quando a DPI cruza o limite entre uma doença pré-motora para uma desordem motora e é clinicamente diagnosticada.

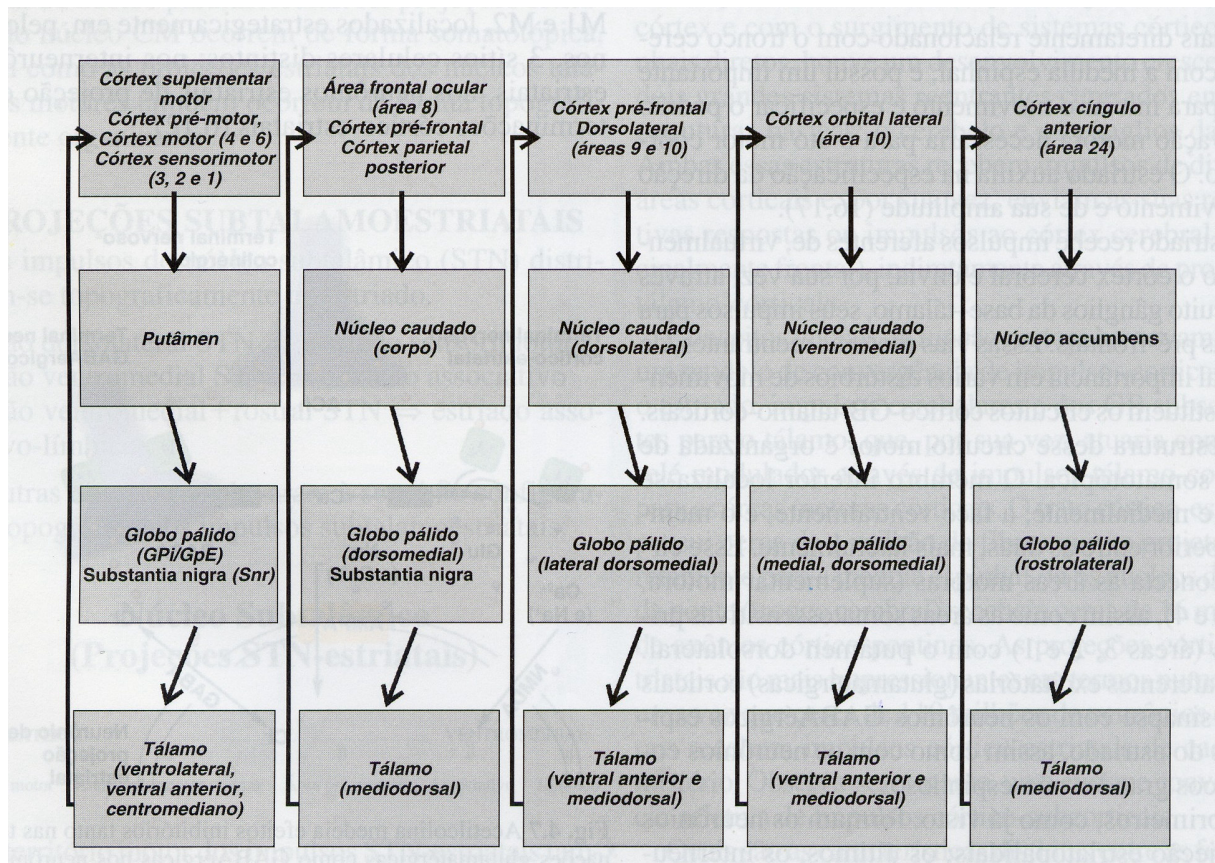
Os estágio 5 e 6 caracterizam-se por envolvimento do cérebro, incluindo área neo-corticais (áreas de associação sensorial e pré-frontal), áreas pré-motoras, ocasionalmente leve alterações em áreas sensoriais primárias e motoras primárias.

A degeneração neuronal nigrostriatal dopaminérgica é o maior componente neuropatológico na DP. A dopamina estriatal está envolvida no controle das funções relacionadas às áreas corticais frontais. O comprometimento dos estímulos do núcleo caudado para áreas frontais, determinado pelo déficit dopaminérgico e por alterações da via mesocortical, oferecem uma base anatômica significativa para o envolvimento cognitivo na DPI.

Existem 5 modelos de circuitos córtico-subcorticais ( figura 1 ) que estariam envolvidos tanto nas funções motoras quanto cognitivas dos gânglios da base (ALEXANDER; LONG; STRICK, 1986).



**Figura 1 – Circuitos Córtico-Subcorticiais**



Fonte: TEIVE & MENESES, 2003, p.28.

Anatomicamente, cinco circuitos fronto-subcorticiais paralelos unem os lobos frontais à estruturas subcorticiais. Dois destes circuitos originam-se fora do córtex pré-frontal, primariamente em áreas motoras. O primeiro é um circuito motor que origina-se no córtex sensório-motor primário, córtex pré-motor e área motora suplementar. O segundo, oculomotor, origina-se nos campos visuais frontais (bem como córtex parietal e pré-frontal). Os outros três circuitos (frontal dorso-lateral, orbitofrontal lateral) e frontal medial) originam-se no córtex pré-frontal e projetam-se para estruturas estriatais, que por sua vez projetam-se para o globo pálido e substância nigra e a partir daí para o tálamo e então completa-se a alça, retornando para o córtex pré-frontal.

O circuito frontal dorso-lateral origina-se na convexidade dos lobos frontais, especificamente nas áreas 9, 46 e 10 de Brodmann. Esta região projeta-se para a cabeça dorsolateral do núcleo caudado, para o globo pálido dorso-medial interno e substância nigra e a partir desta região para o núcleo talâmico dorsal medial e

anterior ventral após retornando para o córtex pré-frontal lateral. Lesões nestas áreas desencadeiam alterações nas funções executivas, causando inflexibilidade do pensamento na geração de soluções para novos problemas, planejamento e regulação adaptativa a um comportamento objetivo direcionado.

O circuito órbita-frontal origina-se tanto no córtex pré-frontal ínfero-lateral heteromodal (áreas 10 e 11 de Brodmann) e córtex orbital médio-caudal límbico (áreas 11 e 12 de Brodmann) dando origem a dois sub-circuitos, lateral e medial. O sub-circuito lateral projeta-se para a cabeça ventromedial do núcleo caudado e o medial para o estriado ventral. Ambos os sub-circuitos, então, enviam fibras para o globo pálido dorsomedial interno e substância negra, que a partir daí projetam-se para os núcleos talâmicos dorsal-medial e anterior ventral após retornando para o córtex órbita-frontal medial e lateral. Lesões neste circuito causam alterações sociais e afetivas importantes (desinibição da atividade motora, hiperatividade) e comportamentos instintivos, falha em avaliar as conseqüências de suas ações, labilidade emocional com euforia e disforia e aumento da agressividade. Pacientes com lesão neste circuito são freqüentemente impulsivos, hiperativos, lábeis, apesar de apresentarem desempenho razoável em tarefas cognitivas tipicamente alteradas em pacientes com lesões no córtex pré-frontal lateral.

O circuito frontal medial origina-se no córtex do cíngulo anterior e projeta-se para o estriado ventral (núcleo accumbens e tubérculo olfatório). Neurônios amigdalianos e hipocampais também projetam-se para o estriado ventral, e então para o globo pálido rostralateral e substância negra. Estas regiões projetam-se para as porções paramedianas do núcleo dorsal medial do tálamo após retornando para o córtex do cíngulo anterior. Dano bilateral deste circuito pode causar a síndrome de mutismo acinético.

A íntima relação entre os lobos frontais, gânglios da base e tálamo explicam porque danos seletivos no estriado ou tálamo podem causar déficits cognitivos e comportamentais similar aos observados em pacientes com lesões dos lobos frontais.

Estudos com PET em correlação com provas neuropsicológicas que avaliam déficits frontais têm providenciado suporte para duas visões alternativas ou complementares para explicar os déficits na DPI: uma síndrome de desconexão parcial de origem subcortical com processamento anormal da área pré-frontal através do mal funcionamento dos circuitos dos gânglios da base e um maior papel

do sistema mesocortical, causando disfunção pré-frontal intrínseca (KULISEVSKY, 2000).

Segundo Pirozzolo et al (1982), 93% dos pacientes com DPI quando comparados a um grupo controle apresentam déficits cognitivos.

O comprometimento cognitivo exibido em DPI não demenciados lembram uma síndrome desexecutiva, com dificuldades no processamento da memória e visuoespaciais (ZGALJARDIC et al, 2003).

## 1.2 TRANSTORNOS COGNITIVOS ESPECÍFICOS EM DPI

Um grande variedade de déficits cognitivos foram descritos em pacientes com DPI não demenciados com relativa maior severidade nas funções executivas e visuoespacial e relativamente um menor comprometimento na memória e na fala. (STARKSTEIN & MERELLO, 2002, p.69).

Contudo, dada a progressão dos déficits cognitivos ao longo da doença, o questionamento que se faz é se estes déficits cognitivos específicos são achados isolados ou podem constituir-se nos sintomas iniciais de um quadro demencial. Goldman et al (1998) compararam o funcionamento motor e cognitivo em pacientes não demenciados com DPI, pacientes com DPI e provável demência e um grupo de indivíduos normais. Como esperado, o grupo de DPI com provável demência tem significativamente déficits cognitivos mais severos que os outros dois grupos; porém, o achado mais importante é que o grupo de DPI não demenciado mostrou significativamente um maior número de déficits cognitivos que o grupo controle nas tarefas de memória verbal, praxia construcional, nomeação, sequenciamento e função visuoespacial. Baseado nestes achados, os autores sugerem que a DPI pode estar associada a leves déficits cognitivos que podem predispor a um declínio cognitivo maior.

Achados similares também foram reportados por Mohr et al. (1990) em um estudo que incluiu um grupo de pacientes de alto nível profissional que continuaram a trabalhar normalmente após o diagnóstico e que negavam qualquer alteração cognitiva. O principal resultado foi que neste grupo foram encontrados mais déficits relacionados à função visuoespacial e tarefas de memória episódica quando

comparados com indivíduos normais.

### 1.2.1 Funções Executivas

As funções executivas referem-se aos processos mentais envolvidos na realização de um comportamento dirigido a um determinado objetivo, tais como pensamento abstrato, planejamento, julgamento e iniciativa (STARKSTEIN & MERELLO, 2002, p.69).

Um número cada vez maior de estudos tem avaliado a função executiva em paciente não demenciados com DP (OWEN et. al., 2004). O modelo central para a maioria destes estudos tem sido o conceito dos circuitos córtico-estriatais (ALEXANDER; DE LONG; STRICK, 1986), que enfatiza as inter-relações funcionais entre o neocórtex e o estriado. De particular interesse é o fato que o principal alvo dos estímulos dos núcleos da base parece ser os lobos frontais. Diferentes setores do estriado projetam-se para regiões pré-motores específicas, tais como a área suplementar motora ou para discretas regiões dentro das regiões dorsal e ventral do córtex frontal, que têm sido implicadas em importantes funções cognitivas específicas.

Embora diferenças metodológicas dificultem comparações diretas entre os estudos, em geral os resultados oferecem suporte para a noção de que a deterioração dos processos executivos na DPI progride em paralelo com a degeneração motora que caracteriza a doença (OSTROSKY-SOLIS, 2000).

Estes estudos têm sugerido que os déficits cognitivos na DPI não refletem problemas no funcionamento dos gânglios da base, mas sim uma desconexão com o lobo frontal. Taylor, Saint-Cyr e Lang (1987), utilizando-se do Wisconsin Card Sorting Test, compararam 40 pacientes com DPI com 40 indivíduos normais e encontraram diferenças significativas entre os números de categorias: a realização do teste por pacientes com DPI se caracterizou por um predomínio de respostas perseverantes e um maior número de erros para se chegar à primeira categoria, o que sugere uma menor habilidade para elaborar um plano de ação frente a uma tarefa.

A execução de tarefas que requerem a geração de palavras dentro de uma categoria semântica específica também fica alterada nos pacientes com DPI.

Dubois e Pillon (1997) sugerem que a disfunção cognitiva na DPI pode

resultar de vários fatores, tais como déficits na regulação e controle comportamental, incapacidade de elaborar um comportamento internamente elaborado e déficits no processamento de recursos e controle interno da atenção. Estes autores sugerem haver um importante papel do estriado nas funções executivas, desde que estas estruturas participam na manutenção do “planejamento pré estabelecido” e focar a atenção em eventos. Em recente estudo, Owen et al. (1998) avaliaram alterações no fluxo sanguíneo em pacientes com DPI comparados a controles normais usando o teste da Torre de Londres modificado, encontrando uma ativação frontal similar nos dois grupos, mas o grupo controle também apresentava ativação no globo pálido interno e o grupo DPI igualmente apresentava uma diminuição significativa na mesma região. Os autores sugerem que a depleção dopaminérgica pode comprometer as funções de planejamento por modificação do padrão de saída estriatal do pálido interno para áreas corticais frontais.

### 1.2.2 Funções Visuoespaciais

Existem diversos estudos que sugerem a presença de déficits visuoespaciais em pacientes com DPI. Alguns pesquisadores afirmam ser esta a função mais afetada (OSTROSKY-SOLIS, 2000). A real prevalência do referido déficit permanece ainda como tema de debates devido à discrepância de resultados obtidos em diferentes estudos. Uma explicação para estes achados discrepantes é que uma grande variedade de tarefas cognitivas (discriminação visual, reconhecimento visual, atenção visual, memória espacial, planejamento espacial) com, eventualmente, diferentes mecanismos, tem sido agrupadas sob a denominação de funções visuoespaciais, e esta heterogeneidade dificulta a sua avaliação (STARKSTEIN & MERELLO, 2002).

A maioria das tarefas visuoespaciais que foram avaliadas em pacientes com DPI são tempo-dependentes e requerem altas demandas de destreza manual, o que pode desviar os resultados em direção a uma pior performance entre pacientes com déficits motores mais severos (MONTGOMERY; SILVERSTEIN; WICHMANN, 1993).

O resultado de vários estudos sugere que os pacientes com DPI têm um déficit visuoespacial tanto em tarefas que requerem ou não respostas motoras. Os déficits mais claramente observados envolvem tarefas de orientação espacial e

corporal, porém não de rotação mental (OSTROSKY-SOLIS, 2000). Ainda não está claro se existe, de fato, um déficit específico na orientação espacial mediada pelos GB ou, como mencionam Brown e Marsden (1990, *apud* OSTROSKY-SOLIS, 2000) e outros autores, se isso decorre da dificuldade na flexibilidade mental que, por sua vez, talvez reflita uma diminuição da estimulação dos GB para o córtex frontal .

### 1.2.3 Memória e Atenção

Diversos estudos têm revelado alterações nos processos de memória nos pacientes com DPI, ainda que existam controvérsias a respeito em decorrência dos testes utilizados, população estudada e diversas hipóteses que explicariam tais alterações (OSTROSKY-SOLIS, 2000).

Em um dos mais completos estudos sobre déficits de memória em DPI, Ivory et al. (1999), compararam 20 pacientes não demenciados com DPI e 20 pacientes-controle com nível similar de incapacidade física usando testes de recordação imediata, aprendizado de listas de palavras num contexto intencional e não intencional de memória remota, metamemória e habilidades mnemônicas. Os pacientes com DPI apresentaram déficits significantes nas tarefas de aprendizado de novo material verbal sob condições de aprendizagem não intencional, bem como déficits na memória remota e metamemória. Por outro lado, não foram encontradas diferenças entre os grupos com relação ao restante das tarefas de memória. Baseado nestes achados, os autores sugerem que os déficits de memória podem ser atribuídos à possível comprometimento na alocação da atenção, na formulação de estratégias de recuperação e de esforços de aprendizagem. Desde que a disfunção nos lobos frontais tenha papel importante no controle destas habilidades, os autores sugerem que os déficits de memória na DPI possam ser parcialmente explicados por déficits nas funções executivas.

Dados similares foram relatados por Pillon et al. (1993), os quais demonstraram uma significativa correlação entre escores de memória explícita e performance nos testes de funções executivas em um grupo de pacientes com DPI. Eles sugerem ainda que os déficits de memória podem estar mais relacionados a uma disfunção frontal com um defeito funcional no uso dos estoques de memória mas com uma capacidade preservada de registrar, armazenar e consolidar.

Já Brown e Marsden (1990) propuseram a existência de um padrão patológico de memória na DPI, sugerindo que os pacientes apresentam mais falhas, principalmente na memória ativa, que requer que o paciente manipule o material. Mas em tarefas que avaliam a memória passiva, na qual se necessita que o indivíduo manipule o material mentalmente, não são observadas diferenças. Estes dados sugerem que a alteração não se localiza na recepção da informação, mas sim na consolidação da mesma.

A Memória de Trabalho consiste em uma série de processos de informação utilizados para estocar, integrar e atualizar informações, especialmente quando da realização de múltiplas tarefas cognitivas (DALRYMPLE-ALFORD et al., 1994). Vários estudos demonstraram os déficits de memória de trabalho em DPI (STARKSTEIN & MERELLO, 2002), sendo que a maioria das evidências em testes que requerem uma correta coordenação de duas tarefas simultâneas.

Owen et al. (1997 *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002), avaliando uma série de pacientes com DPI medicados com agonistas dopaminérgicos e outro grupo de pacientes não medicados, sugerem que o desempenho nas tarefas de memória de trabalho espacial podem depender da integridade das estruturas frontal e temporal medial; entretanto, também sugerem que a memória de trabalho visual pode depender da estrutura temporal e não das frontais. Os autores propõem que a seqüência dos déficits de memória de trabalho podem estar relacionados à “progressão têmporo-espacial da depleção dopaminérgica dentro do estriado em relação à distribuição terminal de seus aferentes corticais”.

Hodgson et al. (1999, *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002) também sugerem que a disfunção dos circuitos córtico-gânglios da base-frontal tenha papel importante nas alterações da memória de trabalho.

Outra função específica do estriado pode estar relacionada à integração sensorial, desde que pacientes com DPI apresentam comprometimento na discriminação de dois estímulos sensoriais simultâneos, sugerindo que o estriado deve interferir no foco de atenção em um evento, entretanto, suprimindo todos os outros, conforme postulado por Hassler (1978, *apud* DUBOIS & PILLON, 1997).

Já Pascual-Leone e Press (1999) afirmam que a relação entre memória de trabalho e disfunção do córtex pré-frontal dorsolateral é difícil de ser comprovada devido a fatores diversos, tais como:

- muitas tarefas de memória de trabalho utilizam respostas motoras, sendo



difícil distinguir se as deficiências na DPI são devidas a problemas motores ou cognitivos;

- as deficiências na memória de trabalho geralmente não melhoram com o tratamento dopaminérgico;
- os transtornos do córtex pré-frontal dorsolateral e memória de trabalho podem ser secundárias à comorbidades entre DPI e depressão maior, doença de Alzheimer e doença de corpos de Lewy.

Em conclusão, déficits de memória em DPI podem estar relacionados a alterações nos mecanismos de evocação; entretanto, mecanismos de reconhecimento tendem a ser preservados.

Recentes estudos sugerem o importante papel da disfunção executiva nos mecanismos de memória explícita em DPI. O desempenho em tarefas de memória implícita e aprendizagem de procedimentos podem estar relacionados às tarefas avaliadas. A presença de déficits na memória de trabalho pode estar relacionada à severidade na DPI.

#### 1.2.4 Bradifrenia

O termo Bradifrenia é usado para designar um alentecimento dos processos de pensamento ou um aumento no tempo normal de processamento da informação que acompanha o alentecimento motor na DPI (BROWN & MARSDEN, 1990 *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002). Vários estudos demonstraram tal situação (MAYEUX et al., 1987) e sugerem que a bradifrenia possa ser uma manifestação da deficiência dopaminérgica. Entretanto, Pillon et al. (1989, *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002) não constataram melhora significativa com o tratamento com levodopa.

Outros estudos sugerem que a bradifrenia na DPI pode estar relacionada a desordens do humor e comprometimento cognitivo global (ROGERS et al., 1987 *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002).

Já Smith et al. (1998, *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002) sugerem que tal quadro reportado em alguns estudos possa estar relacionado com a potencial inclusão de pacientes com DPI e depressão.



### 1.2.5 Depressão na DPI

Entre as disfunções comportamentais associadas à DPI, a depressão e a apatia são as mais comuns. As taxas de prevalência de depressão são da ordem de 40%, podendo este percentual variar, segundo alguns estudos, entre 4% e 90% (CUMMINGS, 1992).

Hantz et al. (1994) reportou que a prevalência de depressão num grupo de pacientes com DPI não foi diferente daquela encontrada em um grupo de pacientes fisicamente incapacitados. Entretanto, Menza e Mark (1994) reportaram uma maior prevalência de depressão em pacientes com DP em relação a um grupo controle demograficamente pareado com correspondentes níveis de incapacidade. Tais inconsistências epidemiológicas relatadas na literatura podem ser atribuídas, em parte, à reduzida validade e confiabilidade das medidas clínicas psiquiátricas utilizadas na avaliação da depressão em pacientes com DPI. Em vários casos, resultados falso-positivos são obtidos devido à tendência dos sintomas na DPI em confundir-se com a sintomatologia depressiva (ex.: retardo motor, insônia, falta de energia, despertar precoce, fadiga, perda de peso, ou ainda de serem mascarados por déficits no processamento emocional), (ZGALJARDIC et al. 2003).

Starkstein et al. (1989) sugerem que anergia, retardo motor e despertar precoce não devem ser incluídos como critérios usados no diagnóstico de depressão em DPI e não deveriam, também, ser pontuados nas escalas utilizadas nesta população.

As escalas de Hamilton (HAM-D) (HAMILTON, 1960), Beck Depression Inventory (BDI) (BECK et al., 1961) e a Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS) (MONTGOMERY & ASBERG, 1979) têm sido largamente utilizadas como instrumentos de screening e avaliação da severidade da sintomatologia depressiva em pacientes com DPI.

Leentjens et al. (2000) relatam que os pontos de corte da escala de Beck atualmente utilizadas não foram suficientes para separar pacientes depressivos dos não depressivos com DPI com adequada sensibilidade e especificidade.

Quadros depressivos podem iniciar-se antes do início da sintomatologia motora e podem ocorrer entre pacientes que apresentam início precoce do quadro. (STARKSTEIN & MERELLO, 2002). Depressão maior pode evoluir em períodos superiores a 1 ano; entretanto, depressão menor é de curta duração.

A maioria dos pacientes com DPI pode, eventualmente, desenvolver quadros depressivos em algum ponto na sua evolução longitudinal. Embora em estágios iniciais o quadro depressivo possa estar associado à localização da manifestação dos sintomas (pacientes com parkinsonismo no lado direito mostram uma frequência de depressão maior do que os pacientes cujos sintomas surgem inicialmente no lado esquerdo e com a dose de levodopa utilizada). Em estágios tardios, a depressão está significativamente associada às alterações das atividades da vida diária.

A associação entre depressão e parkinsonismo não tem sido frequentemente estudada. Starkstein et al. (1998) examinaram a associação entre depressão e os sintomas motores cardinais da DPI (tremor, rigidez e bradicinesia, instabilidade postural), comparando 78 pacientes com achados clássicos de DPI e 34 pacientes com a variante rígido-acinética (rigidez e bradicinesia, sem tremor). O principal achado foi que pacientes com DPI rígido-acinética têm significativamente maior prevalência de depressão maior que pacientes com a forma clássica (38% VS 15%, respectivamente;  $p < 0,01$ ), porém sem diferenças na prevalência de depressão menor.

Kuhn et al (1996, *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002) reportaram maiores déficits em tarefas motoras finas, o que sugere a interação entre os mecanismos de depressão e sinais motores específicos na DPI.

Pacientes depressivos com DPI tem significativamente déficits cognitivos mais severos que pacientes não depressivos, e esta associação parece ser específica para depressão maior. Déficit cognitivos relacionados à depressão em DPI foram primariamente encontrados em funções executivas.

Starkstein et al (1989) avaliaram um grupo de 15 pacientes com DPI e depressão maior, comparando-os com 15 pacientes com DPI sem depressão por meio de testes que avaliam funções executivas (wisconsin card sorting test, controlled oral word association test, testes de fluência verbal e digit span). O principal achado do estudo foi a pior performance dos pacientes depressivos com DPI nestas tarefas, resultados não encontrados em pacientes com depressão menor; estes dados foram também encontrados por outros autores (BOLLER et al., 1998 *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002).

Pacientes com DPI e depressão maior apresentam déficits cognitivos mais severos que pacientes com depressão primária (sem disfunção cerebral

comprovada) e também demonstram um declínio cognitivo maior que pacientes com depressão menor ou não deprimidos. Estes dados sugerem duas formas de depressão: uma, com depressão maior seguida de um rápido declínio cognitivo e outra com depressão menor ou sem depressão, com um declínio cognitivo mais gradual (STARKSTEINS et al, 1992).

Problemas de sono, disfunção sexual e dor são achados freqüentes entre pacientes com DPI. A depressão parece ter um papel importante na gênese destes sintomas e tem uma co-relação importante com a qualidade de vida destes pacientes (BROWN et al., 1990; LIPE et al., 1990, p. 104; KUOPIO et al., 2000 *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002)

A causa da depressão em DPI permanece desconhecida. Um fator que deve ser considerado é se a depressão complica a DPI mais comumente que outras doenças incapacitantes.

A depressão pode não ser somente uma reação à DPI, mas pode ser biologicamente ou endogenamente determinada (BURN, 2002). No entanto, Brown e Jahanshasi (1995, *apud* BURN, 2002) referem que não existem dados fidedignos que comprovem efetivamente estas afirmativas. Em um grande estudo comparativo nenhuma diferença na freqüência de depressão foi encontrada comparativamente entre pacientes com DPI e artrite reumatóide (BURN, 2002, p.45).

MacCarthy e Brown (1989, *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002), por sua vez, sugerem que o grau de comprometimento em DPI pode estar relacionado às circunstâncias de vida do indivíduo, seus recursos sociais, pessoais e idade, e propõem que a associação entre fatores bioquímicos e aos acima descritos possam ser considerados como os maiores fatores determinantes dos estados depressivos na DPI. Estes dados são subsidiados pelos estudos de Serra Mestre e Ring (1999, *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002), os quais sugerem que as alterações fisiopatológicas na DPI podem levar a um aumento da vulnerabilidade para o desenvolvimento de depressão reativa.

A questão que se impõe é se existe uma vulnerabilidade genética para o desenvolvimento de depressão na DPI. Starkstein et al. (1990b) referem que 23% dos pacientes com DPI que apresentavam depressão maior possuíam uma história familiar positiva para distúrbios psiquiátricos, comparados com 33% dos pacientes com DPI e depressão menor, e 24% dos pacientes com DPI sem depressão, dados estes contrários ao pressuposto relacionado a um importante papel para os fatores

genéticos na depressão na DPI.

O achado de déficits mais severos nas funções executivas em pacientes com DPI e depressão maior sugere o papel da disfunção do lobo frontal nos mecanismos de depressão, desde que as funções executivas correlacionam-se significativamente com a atividade metabólica dos lobos frontais (OWEN et al., 1996).

Evidências de estudos com neuroimagem (MAYBERG et al., 1999 *apud* STARKSTEIN & MERELLO, 2002), sugerem um importante papel da disfunção dos lobos frontais nos mecanismos de depressão na DPI. Áreas frontais dorsais mostram uma reduzida atividade metabólica durante a depressão, e demonstram um aumento desta atividade a níveis normais após tratamento antidepressivo medicamentoso. Outros estudos sugerem o papel da disfunção dopaminérgica mesolímbica e setotoninérgica nos mecanismos de depressão em DPI. Eventualmente estas anormalidades podem convergir para um simples mecanismo, desde que as áreas frontais dorsais são ricamente enervadas por terminais dopaminérgicos que originam-se na área tegmental ventral e, dada à importante relação entre os sistemas dopaminérgicos e setononérgicos, a degeneração dopaminérgica na área tegmental ventral pode indiretamente resultar em disfunção serotoninérgica. Fibras serotoninérgicas oriundas na rafe dorsal projetam-se fortemente para áreas frontais dorsais; portanto, anormalidades serotoninérgicas podem comprometer a atividade da região frontal dorsal (STARKSTEIN & MERELLO, 2002).

## **2- OBJETIVOS**

Avaliar a presença de disfunção cognitiva em pacientes portadores de DPI, e comparar os resultados obtidos no grupo com DPI com um grupo controle constituído de indivíduos normais.

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 CASUÍSTICA

A amostra da pesquisa foi constituída por 60 indivíduos que foram divididos em dois grupos de 30 indivíduos cada. Um grupo, denominado Grupo Parkinson (GP – grupo 1), foi composto por indivíduos recrutados de forma aleatória no ambulatório de Distúrbios do Movimento da disciplina de Neurologia do HC-UFPR, de acordo com as consultas agendadas neste serviço e sem distinção de sexo, faixa etária ou tratamento medicamentoso para inclusão no grupo. Outro grupo, denominado Grupo Controle (GC – grupo 2), foi constituído por indivíduos sem o diagnóstico de DPI ou qualquer outra doença do SNC recrutados na comunidade. O GP foi subdividido em outros quatro subgrupos: 1- Parkinson com depressão (n=7); 2- Parkinson sem depressão (n=23); 3- Parkinson com uso de anticolinérgicos (n=11) e 4- Parkinson sem uso de anticolinérgicos (n=19). A dose média, utilizada pelos pacientes do GP em uso de drogas anticolinérgicas foi de 25 mg de amitriptilina (n=7) e 4 mg de biperideno (n=4). Sendo que apenas sete pacientes no GP (23,33%) e três pacientes no GC (10%) apresentavam escores que os incluíam no diagnóstico de depressão que foram excluídos para fins de comparação com os subgrupos GP com depressão (GPCD) e GP sem depressão (GPSD) durante as análises cognitivas.

Com relação ao item escolaridade dos indivíduos, os analfabetos (1) correspondiam a 10%; aqueles que cursaram da 1<sup>a</sup>. a 4<sup>a</sup>. série constituíram um percentual de cerca de 73,33%; da 5<sup>a</sup>. a 8<sup>a</sup>. séries do Ensino Fundamental, 10%; indivíduos que concluíram o Ensino Médio 3,33%; os graduados no Ensino Médio em Curso Técnico representaram 3,33% do total, sendo estes resultados obtidos em ambos os grupos (tabela 1).

Utilizou-se para a inclusão de pacientes no GP os critérios diagnósticos para Doença de Parkinson Idiopática, segundo o Banco de Cérebro de Londres (British Brain Bank Criteria), como: bradicinesia, rigidez, tremor, instabilidade postural, assimetria e resposta positiva ao uso de levodopa (HUGHES et al., 1992).

Foram adotados como critérios de exclusão no presente estudo outras formas de Parkinsonismo (atípico ou plus, secundário e hereditário);

pacientes submetidos à talamotomia e palidotomia e aqueles que apresentavam critérios diagnósticos para quadro demencial, segundo o DSM IV.

Inicialmente os pacientes foram devidamente informados sobre os objetivos e metodologia adotados na presente pesquisa, bem como sobre as condições de sua participação na mesma conforme consta no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em Anexo 1.

O projeto de pesquisa foi apresentado e, após, aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 2).

Para uma melhor sistematização do estudo os grupos foram pareados por sexo, idade e escolaridade.

### 3.2 MÉTODOS

Os pacientes do denominado GP, após avaliação clínica e neurológica, foram submetidos à escala de avaliação para doença de Parkinson – UPDRS (Anexo 3) – exame motor, com escores que variam de 0 (ótimo escore) a 108 (pior escore), quando foram avaliados itens como fala, expressão facial, tremor de repouso, tremor postural ou de ação das mãos, rigidez, bater os dedos continuamente, movimentos das mãos (abrir e fechar rápido), movimentos rápidos alternados das mãos, agilidade da perna (calcanhar no chão), levantar de uma cadeira, postura, marcha, estabilidade postural, bradicinesia e hipocinesia corporal. Conforme a avaliação realizada eram atribuídos a cada item valores de 0 a 4.

Também foram submetidos à escala de estadiamento de HOEHN-YAHR modificada, que avalia a severidade da patologia a partir de escores que variam de: 0 (nenhum sinal da doença); 1 (doença unilateral); 1,5 envolvimento unilateral e axial; 2 doença bilateral, sem comprometimento do equilíbrio; 2,5 doença bilateral leve, recuperando no teste de puxar o paciente pelas costas; 3 doença bilateral de leve a moderada, indivíduo com alguma instabilidade postural e fisicamente independente; 4 incapacidade grave, indivíduo ainda capaz de andar e ficar ereto sem ajuda; e 5, indivíduo preso à cadeira de rodas ou leito, necessitando de ajuda.

Os indivíduos do Grupo Controle também foram submetidos à avaliação clínica e neurológica.

Ambos os grupos foram submetidos a um exame básico para avaliação

neuropsicológica elaborada em conjunto com o serviço de Neuropsicologia da disciplina de Neurologia do HC-UFPR, e a Escala de Avaliação da Depressão – MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) que se encontra no Anexo 4.

Do protocolo básico de avaliação neuropsicológica (Anexo 5) constam os dados de identificação do paciente como idade, sexo, data de nascimento, dominância manual, escolaridade (1 – analfabeto; 2- 1ª. a 4ª. série; 3 - 5ª. a 8ª. série; 4 -2º. grau; 5 – técnico; 6 – superior; 7 - escola especial), ocupação (1 – assalariado-trabalho com salário fixo com ou sem registro; 2 – autônomo (trabalho estável, prestação de serviços, lavrador, comércio); 3 – afazeres domésticos no próprio lar (dona de casa); 4 – aposentado por idade ou invalidez; 5 – licença saúde (temporariamente sem trabalhar); 6 – desempregado há mais de 6 meses; 7 – desempregado há menos de 6 meses; 8 – nunca trabalhou; 9 – outros). A atenção foi avaliada através de seqüências diretas (números de 20 até 01), seqüências alternadas (2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 – 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30) e seqüências inversas (repetir dias da semana e meses do ano em ordem correta e inversa), sendo observada a incapacidade ou não do indivíduo em inverter estas seqüências. As funções verbais foram analisadas através da fluência verbal com o uso do FAR (fonêmica) e animais (categórica), momento em que era solicitado ao examinado que dissesse o maior número de palavras iniciadas com as letras F, A e R e nome de animais em 60 segundos.

Também foi aplicado o teste do Mini Exame do Estado Mental (FOLSTEIN et al, 1975; BERTOLUCCI, et al 1994), constituído por orientação temporal, orientação espacial, memória imediata, atenção e cálculo, memória de evocação, linguagem, praxia, escrita e habilidade construtiva, com número máximo de pontos em 30 (Anexo 6). As funções visuoespaciais (Anexo 7) foram avaliadas através da cópia do desenho de uma casa (LEZAK, 2004) na qual foram atribuídos pontos para cada elemento da estrutura da casa desenhada (chão, paredes, telhado, porta, janela) com o máximo de 5 pontos; desenho de um relógio com os números e ponteiros indicando vinte para as quatro ou quatro e meia (SPREEN E STRAUSS,1991,1998), sendo atribuída a seguinte pontuação de acordo com o relógio desenhado: 10 – desenho normal, números e ponteiros na posição correta e nas proporções corretas; 9 – pequenos erros na colocação dos ponteiros e omissão de um números; 8 – falhas no espaçamento dos números e erros na colocação dos ponteiros (um



número); 7 – espaçamento dos números muito alterados (tudo de um lado); erros nos ponteiros (mais de um número); 6 – acúmulo de números ou inversão, erros importantes nos ponteiros (uso de digital); 5 – substituição dos números por pontos, ponteiros pouco definidos; 4 – ausência de números, fora do relógio ou em seqüência distorcida; 3 – face do relógio e números não coerentes; 2 – desenho revela alguma compreensão das instruções mas representação de relógio é muito vaga; 1 – figura não interpretável.

Foi também aplicada a escala de avaliação de depressão de Montgomery-Åsberg – MADRS (LEENTJENS et.al., 2000), a qual consiste de 10 itens com pontuação de 0-2-4-6- pontos para cada um. Os itens avaliados nesta escala são: 1 - tristeza aparente; 2 - tristeza relatada; 3 - tensão interior; 4 – alteração do sono; 5 – diminuição do apetite; 6 – dificuldade de concentração; 7 – inibição motora; 8 – incapacidade de sentir; 9 pensamentos pessimistas; 10 - pensamentos suicidas. Foram utilizados os valores de 17/18 pontos, nesta escala, para o diagnóstico de depressão (LEENTJENS et al, 2000).

Também foram levantados, através de análise dos prontuários, os valores dos níveis séricos do TSH, sendo que todos os valores encontrados estavam dentro da variação normal para o teste em ambos os grupos.

Apenas 17 pacientes realizaram tomografia computadorizada de crânio (15 no GP e 2 no GC). Estes dados no GP foram compilados através da análise de prontuários e no GC isso foi feito durante a entrevista (solicitação de um eventual resultado). Somente em dois pacientes do GP foi encontrada calcificação em região de tálamo esquerdo e um infarto lacunar subinsular direito, sendo que nestes pacientes a pontuação nos testes foram normais, excluindo-se a possibilidade da interferência destas lesões nos resultados.

### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis do estudo foram expressas por medianas, valores mínimos e máximos, médias e desvios padrões. Para a comparação entre grupos foi aplicado o teste não paramétrico de Wilcoxon para avaliar a existência de associação entre variáveis, foram estimados os coeficientes de correlação de

Spearman.

Foi utilizado, para fins de comparação entre os pacientes dos subgrupos GP e entre os pacientes dos subgrupos GP e GC, o teste t-Student, para avaliar a existência de associação entre as variáveis.

Em todos os testes, valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

## 4 RESULTADOS

Neste estudo os pacientes do denominado Grupo Parkinson (GP) apresentaram um tempo médio de evolução da doença de 7,33 anos ( $\pm 4,76$  anos) (tabela 1).

Os escores médios obtidos na Escala UPDRS – Exame Motor foi de 21,43 ( $\pm 7,20$ ) e na Escala de Estadiamento de Hoehn-Yahr (modificada) foi de 2,43 ( $\pm 0,92$ ). Os pacientes do grupo controle não foram submetidos a tais escalas (tabela 1).

Na escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS – gráfico 1 – tabela 1) foi encontrado um valor médio de  $12,80 \pm 6,86$  pontos no GP, com um escore mínimo de 4 pontos e um máximo de 28 pontos. No grupo controle foi detectado um escore médio de  $6,27 \pm 6,45$ , com os valores variando de 0 a 22 pontos (gráfico 1). As relações estatísticas entre os grupos GP versus GC, GPSD versus GC, GPCD versus GC, GPCD versus GPSD, GPCA versus GC, GPSA versus GC e GPCA versus GPSA foram descritas no gráfico 2.

Na avaliação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM – gráfico 3 – tabela 2) foram encontrados valores médios no GP de 23,10 pontos  $\pm 4,89$ ; para a o GC o escore médio foi de 27,80  $\pm 2,01$  pontos (gráfico 3). Apenas uma paciente pontuou com valores de MEEM abaixo dos pontos de corte para sua escolaridade, mas não apresentando, porém, critérios diagnósticos para demência segundo o DSM-IV. As relações estatísticas entre os grupos GP versus GC, GPSD versus GC, GPCD versus GC, GPCD versus GPSD, GPCA versus GC, GPSA versus GC e GPCA versus GPSA foram descritas no gráfico 4.

A avaliação entre GP com uso anticolinérgicos (GPCA) e GP sem o uso de anticolinérgicos (GPSA) com o grupo controle mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0.0001$  e  $p < 0.0001$  respectivamente). A diferença intragrupos (GPCA versus GPSA) não foi estatisticamente significativa ( $p = 0.700$ ).

Nos testes de Fluência Verbal os valores encontrados no GP foram de 15,40  $\pm 11,06$  palavras geradas, e para o GC foi de 23,50  $\pm 11,15$  (gráfico 5). As relações estatísticas entre os grupos GP versus GC, GPSD versus GC, GPCD versus GC, GPCD versus GPSD, GPCA versus GC, GPSA versus GC e GPCA versus GPSA foram descritas no gráfico 6.

Já na avaliação dos testes de Fluência Verbal (categoria animais) (gráfico 7) os valores médios para GP foram de  $9,43 \pm 4,25$  palavras geradas, e para o GC de  $11,97 \pm 3,01$  palavras geradas. As relações estatísticas entre os grupos GP versus GC, GPSD versus GC, GPCD versus GC, GPCD versus GPSD, GPCA versus GC, GPSA versus GC e GPCA versus GPSA foram descritas no gráfico 8.

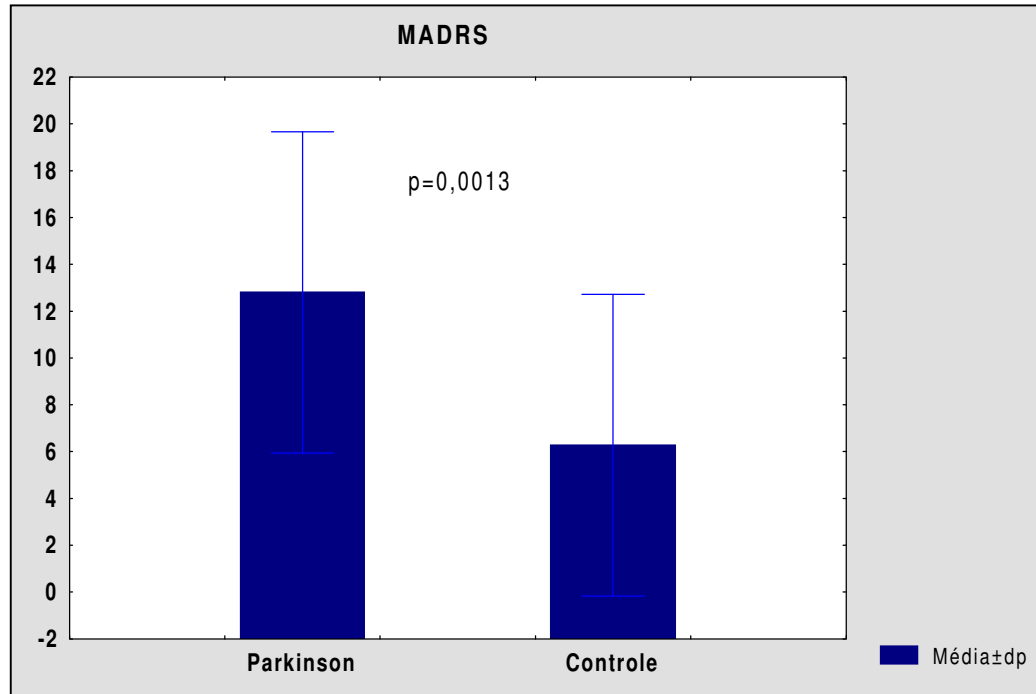
No item Atenção-ERROS (seqüências diretas e inversas) o GP apresentou uma média de  $4,83 \pm 10,11$  e o GC média de  $0,53 \pm 2,0$ . As relações estatísticas entre os grupos GP versus GC, GPSD versus GC, GPCD versus GC, GPCD versus GPSD, GPCA versus GC, GPSA versus GC e GPCA versus GPSA foram descritas no gráfico 9.

Na avaliação das funções visuoespaciais (CASA) e executivas (RELÓGIO) os pacientes do GP pontuaram valores médios no desenho da casa (gráfico 7) de  $4,17 \pm 1,26$  pontos e para o GC valores de  $4,97 \pm 0,18$  pontos. No teste do desenho do relógio (gráfico 7) o GP apresentou valores de  $6,07 \pm 2,99$  pontos e o GC de  $4,97 \pm 0,18$ . As relações estatísticas para os teste RELÓGIO e CASA entre os grupos GP versus GC, GPSD versus GC, GPCD versus GC, GPCD versus GPSD, GPCA versus GC, GPSA versus GC e GPCA versus GPSA foram descritas nos gráficos 10 e 11.

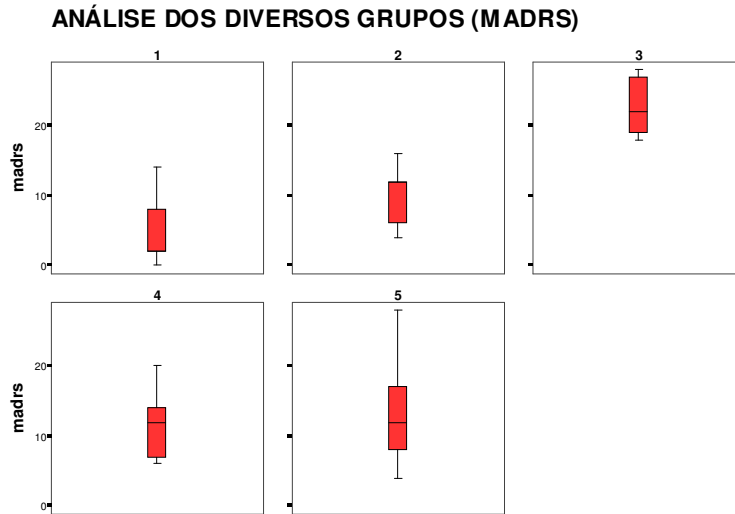
No GP foram estimadas as correlações entre as diversas variáveis, tendo sido encontrados os seguintes resultados com significância estatística (tabela 5):

- uma correlação direta entre Hoehn-Yahr e MADRS ( $p=0,0044$ );
- uma correlação inversa entre MADRS e o desenho do relógio ( $p=0,0497$ ) e uma correlação direta com o UPDRS ( $p=0,0007$ );
- uma correlação direta entre MEEM e FAR ( $p<0,0001$ ) e com desenho do relógio ( $p<0,0001$ );
- correlação inversa entre o FAR e o teste de atenção ( $p=0,0339$ ) e uma correlação direta com o desenho do relógio ( $p=0,0003$ );
- correlação inversa entre o teste de atenção e o relógio ( $p=0,0237$ );
- correlação direta entre o desenho do relógio e o desenho da casa ( $p=0,0020$ ).

O tempo de evolução da DPI, correlacionou-se, com significância estatística, com a escala MADRS ( $p=0,009$ ) (tabela 7).

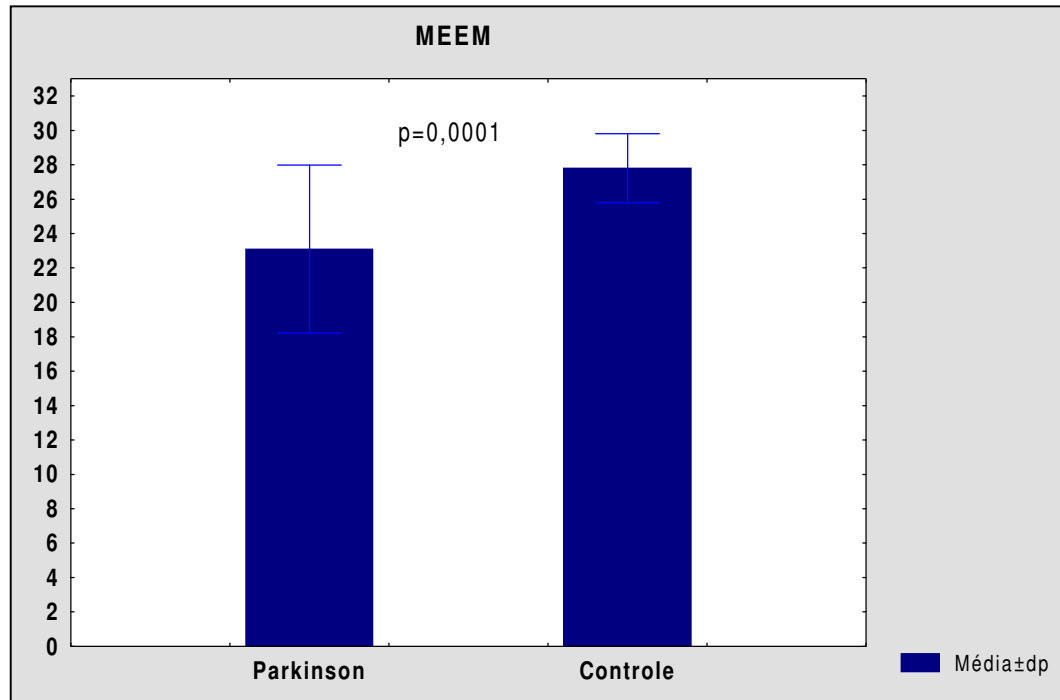
**Gráfico 1 – MADRS – Comparação entre os grupos**

## Gráfico 2 – Análise dos diversos grupos (MADRS)

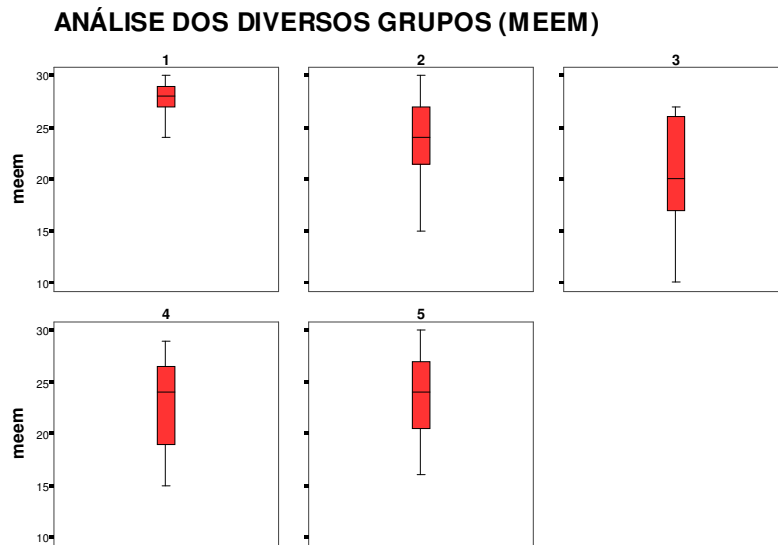


Grupo 1 (Controle); Grupo 2 (Parkinson Sem Depressão); Grupo 3 (Parkinson Com Depressão); Grupo 4 (Parkinson Com Anticolinérgico); Grupo 5 (Parkinson Sem Anticolinérgico).  
 Grupo 1 versus 2 ( $p < 0.0001$ ), Grupo 1 versus Grupo 3 ( $p < 0.0001$ ), Grupo 2 versus Grupo 3 ( $p < 0.0001$ ),  
 Grupo 4 versus Grupo 1 ( $p < 0.0001$ ), Grupo 5 versus Grupo 1 ( $p < 0.0001$ ), Grupo 4 versus Grupo 5 ( $p = 0.635$ )

\* t-Student

**Gráfico 3 – MEEM – Comparação entre os grupos**

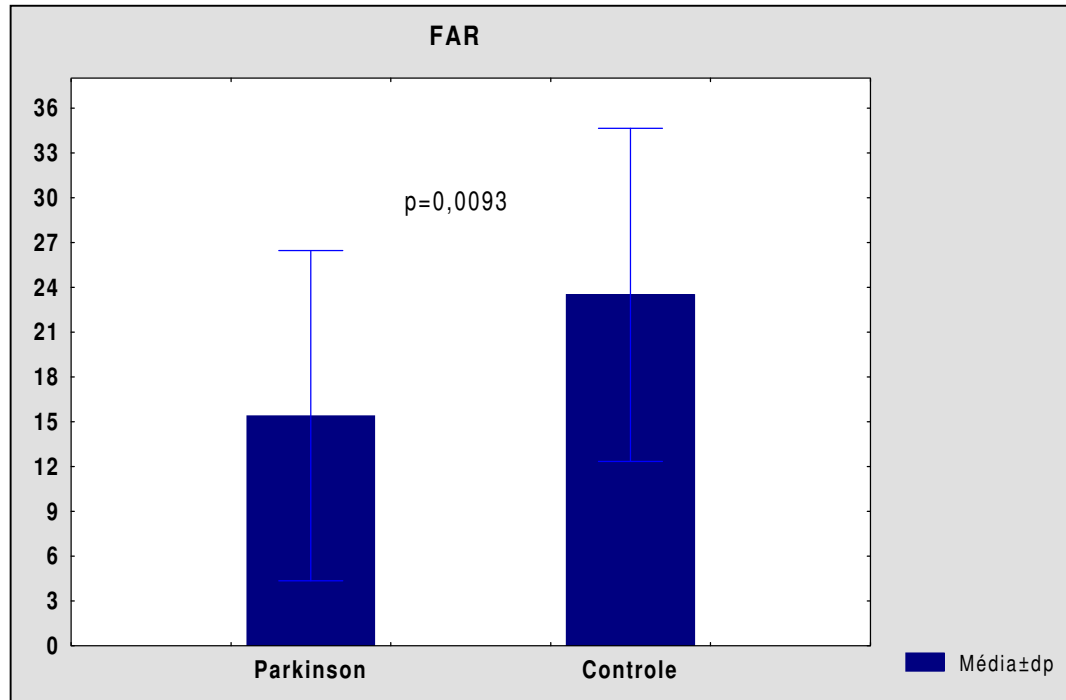
## Gráfico 4 – Análise dos diversos grupos (MEEM)



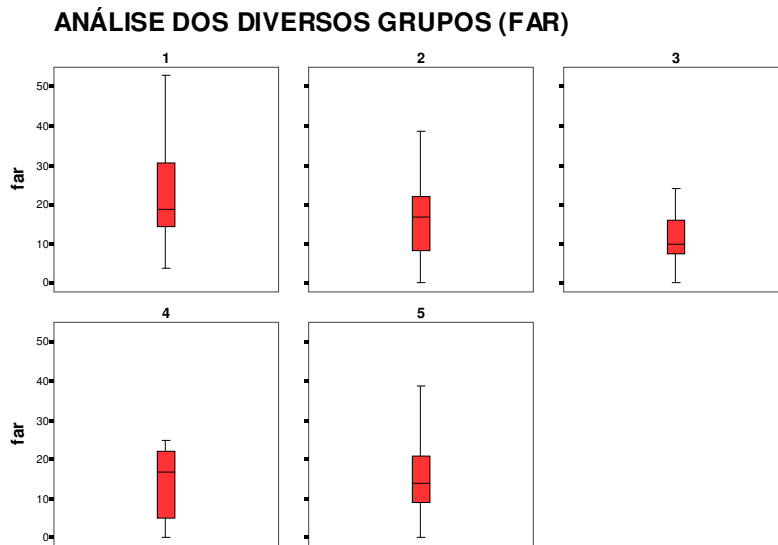
Grupo 1 (Controle); Grupo 2 (Parkinson Sem Depressão); Grupo 3 (Parkinson Com Depressão); Grupo 4 (Parkinson Com Anticolinérgico); Grupo 5 (Parkinson Sem Anticolinérgico).  
 Grupo 1 versus 2 ( $p < 0.0001$ ), Grupo 1 versus Grupo 3 ( $p < 0.0001$ ), Grupo 2 versus Grupo 3 ( $p = 0.1$ )  
 Grupo 4 versus Grupo 1 ( $p < 0.0001$ ) Grupo 5 versus Grupo 1 ( $p < 0.0001$ )  
 Grupo 4 versus Grupo 5 ( $p = 0.700$ )

\* t-Student



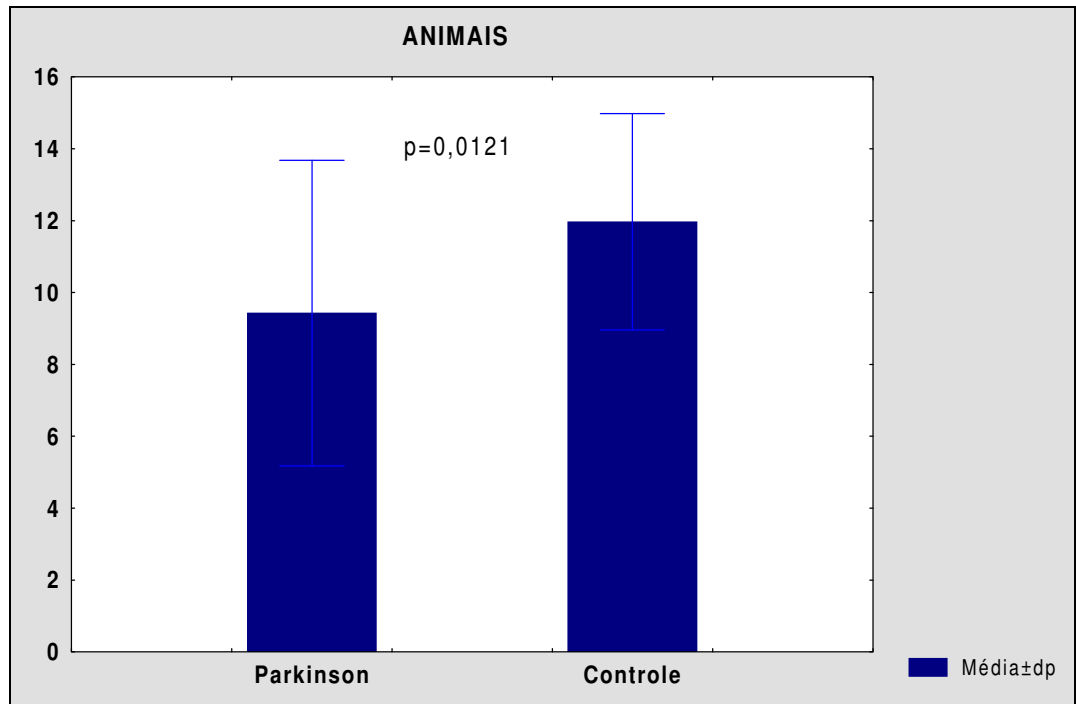
**Gráfico 5 – FAR – Comparação entre os grupos**

## Gráfico 6 – Análise dos diversos grupos (FAR)

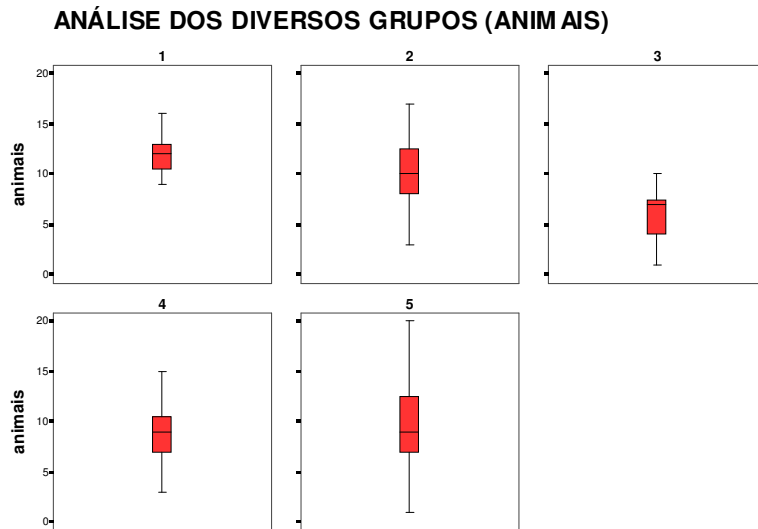


Grupo 1 (Controle); Grupo 2 (Parkinson Sem Depressão); Grupo 3 (Parkinson Com Depressão); Grupo 4 (Parkinson Com Anticolinérgico); Grupo 5 (Parkinson Sem Anticolinérgico).  
 Grupo 1 versus 2 ( $p=0.07$ ), Grupo 1 versus Grupo 3 ( $p=0.022$ ), Grupo 2 versus Grupo 3 ( $p=0.304$ )  
 Grupo 1 versus Grupo 4 ( $p=0.03$ ), Grupo 1 versus Grupo 5 ( $p=0.08$ ), Grupo 4 versus Grupo 5 ( $p=0.56$ )

\* t-Student

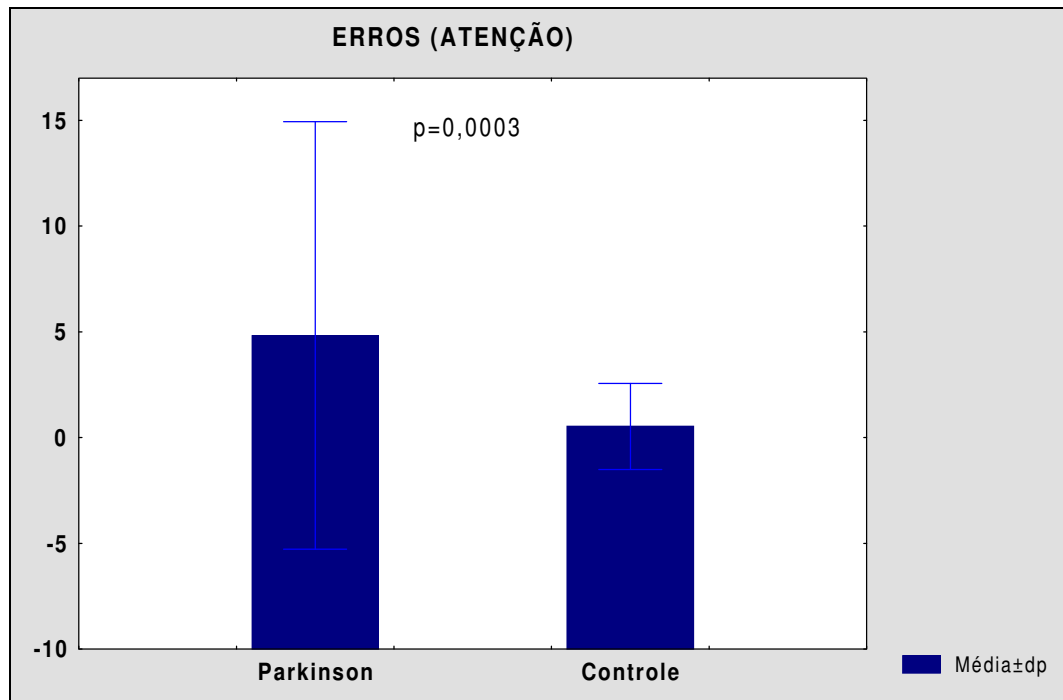
**Gráfico 7 – ANIMAIS – Comparação entre os grupos**

## Gráfico 8 – Análise dos diversos grupos (ANIMAIS)

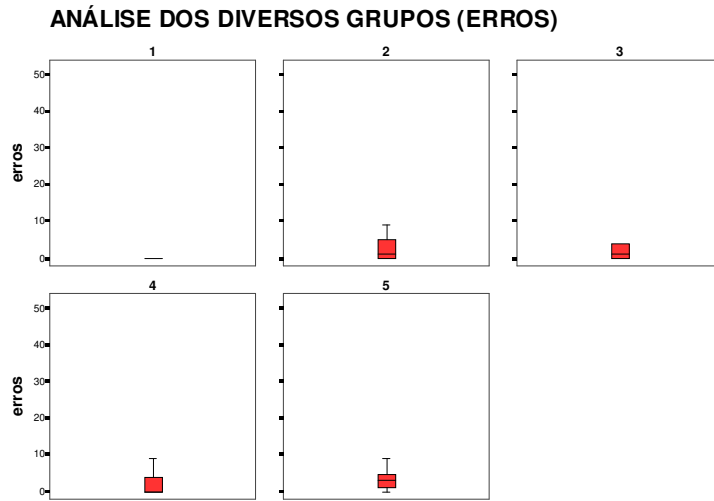


Grupo 1 (Controle); Grupo 2 (Parkinson Sem Depressão); Grupo 3 (Parkinson Com Depressão); Grupo 4 (Parkinson Com Anticolinérgico); Grupo 5 (Parkinson Sem Anticolinérgico)  
Grupo 1 versus 2 ( $p=0,23$ ) Grupo 1 versus 3 ( $p<0.0001$ ), Grupo 2 versus 3 ( $p<0.008$ ),  
Grupo 1 versus Grupo 4 ( $p=0.019$ ) Grupo 1 versus Grupo 5 ( $p=0.087$ ) Grupo 4 versus Grupo 5 ( $p=0.678$ ).

\* t-Student

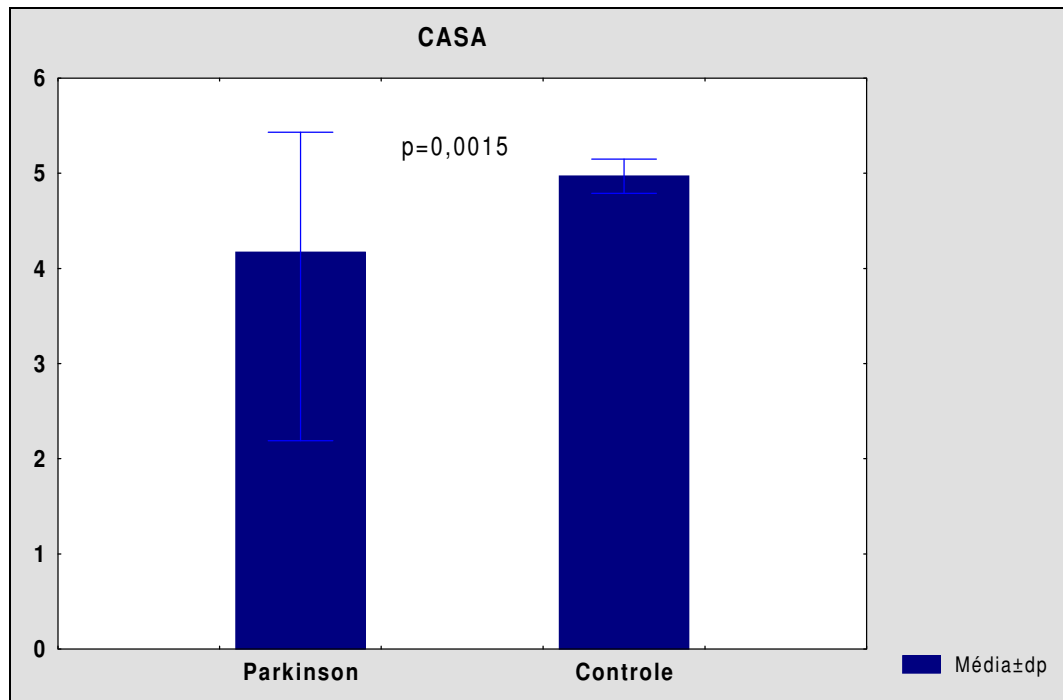
**GRÁFICO 9 – ERROS (ATENÇÃO) – Comparação entre os grupos**

## Gráfico 10 – Análise dos diversos grupos (ERROS ATENÇÃO)

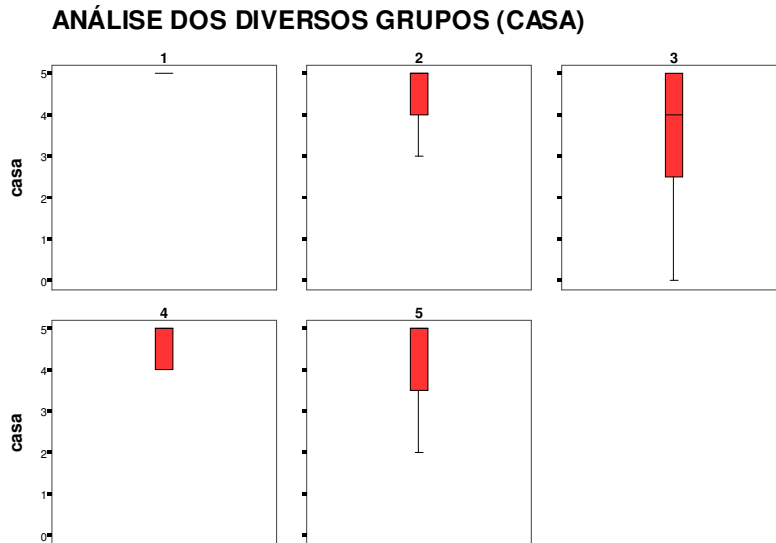


Grupo 1 (Controle); Grupo 2 (Parkinson Sem Depressão); Grupo 3 (Parkinson com Depressão); Grupo 4 (Parkinson Com Anticolinérgico); Grupo 5 (Parkinson Sem Anticolinérgico). Grupo 1 versus 2 ( $p=0.009$ )  
 Grupo 1 versus Grupo 3 ( $p=0.032$ ), Grupo 2 versus Grupo 3 ( $p=0.25$ ), Grupo 1 versus Grupo 4 ( $p=0.047$ ),  
 Grupo 1 versus Grupo 5 ( $p=0.086$ ), Grupo 4 versus Grupo 5 (0.604).

\* t-Student

**GRÁFICO 11 – CASA – Comparação entre os grupos**

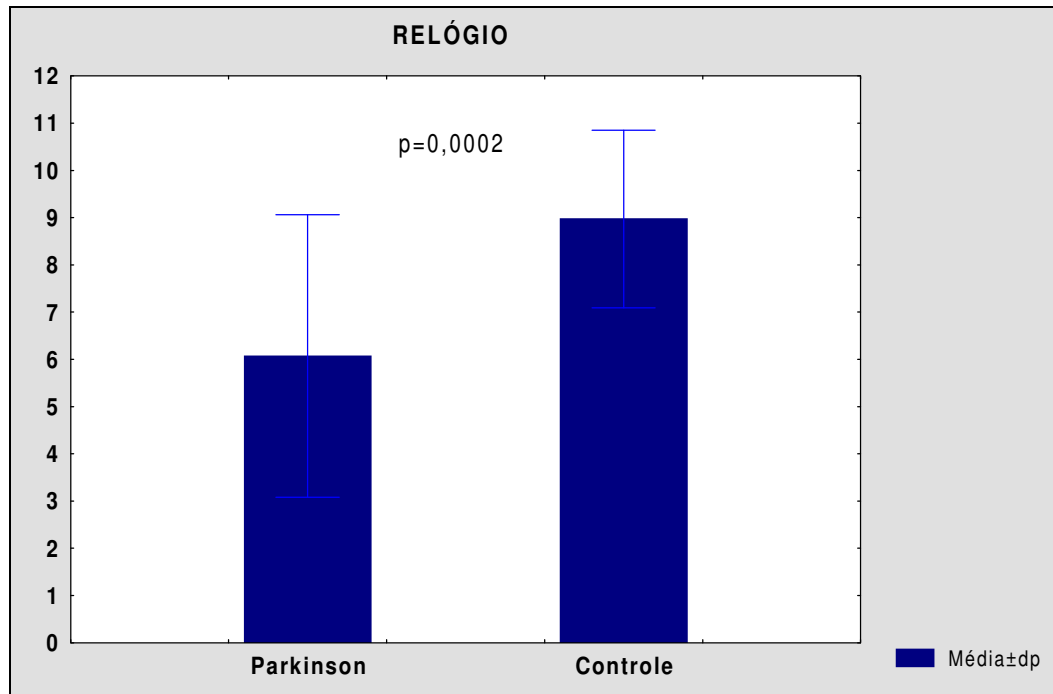
## Gráfico 12 – Análise dos diversos grupos (CASA)



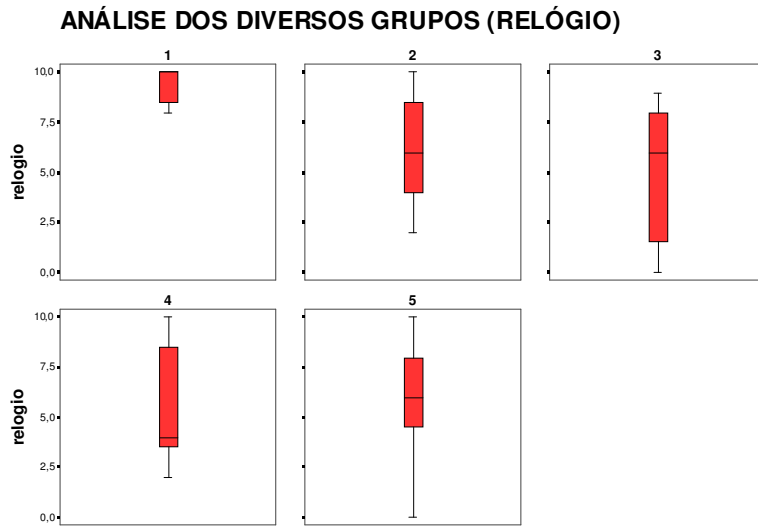
Grupo 1 (Controle); Grupo 2 (Parkinson Sem Depressão); Grupo 3 (Parkinson Com Depressão); Grupo 4 (Parkinson Com Anticolinérgico); Grupo 5 (Parkinson Sem Anticolinérgico).  
 Grupo 1 versus 2 ( $p=0.003$ ), Grupo 1 versus Grupo 3 ( $p<0.0001$ ), Grupo 2 versus Grupo 3 ( $p=0.07$ ),  
 Grupo 1 versus 4 ( $p=0.01$ ), grupo 1 versus Grupo 5 ( $p=0.001$ ), Grupo 4 versus Grupo 5 ( $p=0.35$ ).

\* t-Student



**GRÁFICO 13 – RELÓGIO - Comparação entre os grupos**

## Gráfico 14 – Análise dos diversos grupos (Relógio)



Grupo 1 (Controle); Grupo 2 (Parkinson Sem Depressão); Grupo 3 (Parkinson Com Depressão); Grupo 4 (Parkinson Com Anticolinérgico); Grupo 5 (Parkinson Sem Anticolinérgico).  
 Grupo 1 versus Grupo 2 ( $p=0.001$ ), Grupo 1 versus Grupo 3 ( $p<0.0001$ ), Grupo 2 versus Grupo 3 ( $p=0.22$ )  
 Grupo 1 versus Grupo 4 ( $p=0.001$ ), Grupo 1 versus Grupo 5 ( $p=0.001$ ), Grupo 4 versus Grupo 5 ( $p=0.73$ ).

\* t-Student

**Tabela 1 – Dados Descritivos dos GP e GC**

VARIÁVEIS	GRUPO PARKINSON	GRUPO CONTROLE
IDADE	64,23 ± 11,24	64,13 ± 11,27
SEXO		
M	43,33 %(n=13)	43,33% (n=13)
F	56,67%(n=17)	56,67% (n=17)
ESCOLARIDADE		
Analfabeto	10% (n=3)	10% (n=3)
1 <sup>a</sup> . a 4 <sup>a</sup> . série	73,33% (n=22)	73,33%(n=22)
5 <sup>a</sup> . a 8 <sup>a</sup> . série	10%(n=3)	10% (n=3)
2 <sup>o</sup> . grau	3,33 % (n=1)	3,33 %(n=1)
Técnico	3,33 (n=1)	3,33% (n=1)
UPDRS	21,43 ± 7,20	
HOEHN-YAHR	2,43 ± 0,92	
TEMPO DE EVOLUÇÃO	7,33 ± 4,75	

**Tabela 2 – Análise Descritiva dos Testes Cognitivos para o GP e GC**

Variável	Grupo Parkinson (n=30)			Grupo Controle (n=30)			Valor de p*
	Mediana	Mín-Máx	Média±DP	Mediana	Mín-Máx	Média±DP	
MADRS	12	4-28	12,80±6,86	4	0-22	6,27±6,45	<b>0,0013</b>
MEEM	24	10-30	23,10±4,89	28	23-30	27,80±2,01	<b>0,0001</b>
FAR	15	0-47	15,40±11,06	20	4-53	23,50±11,15	<b>0,0093</b>
ANIMAIS	9	1-20	9,43±4,25	12	0-16	11,97±3,01	<b>0,0121</b>
ERROS (ATENÇÃO)	1	0-52	4,83±10,11	0	0-11	0,53±2,03	<b>0,0003</b>
RELÓGIO	6	0-10	6,07±2,99	10	2-10	8,97±1,88	<b>0,0002</b>
CASA	5	0-5	4,17±1,26	5	4-5	4,97±0,18	<b>0,0015</b>

(\*) Teste não-paramétrico de Wilcoxon

**TABELA 3 - Dados referentes a MADRS para os diferentes grupos e intragrupos.**

Grupos	(n=)	Media	Desvio Padrão	Significância
● GC	30	6,27	6,45	-
● GP	30	12,80	6,86	-
● GC <i>versus</i> GP	-	-	-	p=0.0013
● GPCD	7	22,86	4,45	-
● GPSD	23	9,74	3,82	-
● GPCD <i>versus</i> GPSD	-	-	-	p<0.0001
● GCSD	27	4,67	4,40	-
● GCSD <i>versus</i> GPSD	-	-	-	p<0.0001
● GCSD <i>versus</i> GPCD	-	-	-	p<0.0001
● GPCA	11	12,00	6,38	-
● GPSA	19	13,26	7,24	-
● GPCC <i>versus</i> GPSC	-	-	-	p=0.635
● GPCC <i>versus</i> GCSD	-	-	-	p<0.0001
● GPSC <i>versus</i> GCSD	-	-	-	p<0.0001

\* t-Student

**Tabela 4 - Dados referentes a MEEM para os diferentes grupos e intragrupos.**

<b>Grupos</b>	<b>(n=)</b>	<b>Media</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Significância</b>
● GC	30	27,80	2,01	-
● GP	30	23,10	4,89	-
● GP <i>versus</i> GC	-	-	-	<b>p=0.0001</b>
● GPCD	7	20,43	6,34	-
● GPSD	23	23,91	4,19	-
● GPCD <i>versus</i> GPSD	-	-	-	p=0.100
● GCSD	27	27,56	1,96	-
● GCSD <i>versus</i> GPSD	-	-	-	<b>p&lt;0.0001</b>
● GCSD <i>versus</i> GPCD	-	-	-	<b>p&lt;0.0001</b>
● GPCA	11	22,64	4,84	-
● GPSA	19	23,37	5,036	-
● GPCA <i>versus</i> GPSA	-	-	-	p=0.700
● GPCA <i>versus</i> GCSD	-	-	-	<b>p&lt;0.0001</b>
● GPSA <i>versus</i> GCSD	-	-	-	<b>p&lt;0.0001</b>

\* t-Student

Tabela 5 – Correlação entre as Variáveis no GP

Variável	Variável	Coefficiente de correlação de Spearman	Valor de p
HOEHN E YAHR <i>versus</i>	MADRS	0,5056	<b>0,0044</b>
	MEEM	-0,1185	0,5327
	FAR	-0,1107	0,5602
	ANIMAIS	-0,1362	0,4730
	ERROS (ATENÇÃO)	0,1968	0,2974
	RELÓGIO	-0,1970	0,2968
	CASA	0,0186	0,9224
	UPDRS	0,5966	<b>0,0005</b>
MADRS <i>versus</i>	MEEM	-0,3540	0,0550
	FAR	-0,2354	0,2104
	ANIMAIS	-0,2108	0,2635
	ERROS (ATENÇÃO)	0,0219	0,9086
	RELÓGIO	-0,3615	<b>0,0497</b>
	CASA	-0,1021	0,5913
	UPDRS	0,5865	<b>0,0007</b>
MEEM <i>versus</i>	FAR	0,7820	<b>&lt;0,0001</b>
	ANIMAIS	0,2941	0,1147
	ERROS (ATENÇÃO)	-0,3289	0,0760
	RELÓGIO	0,7134	<b>&lt;0,0001</b>
	CASA	0,3082	0,0975
	UPDRS	-0,0970	0,6103
FAR <i>versus</i>	ANIMAIS	0,1758	0,3529
	ERROS (ATENÇÃO)	-0,3884	<b>0,0339</b>
	RELÓGIO	0,6162	<b>0,0003</b>
	CASA	0,3535	0,0553
	UPDRS	-0,1292	0,4963
ANIMAIS <i>versus</i>	ERROS (ATENÇÃO)	-0,0891	0,6396
	RELÓGIO	0,1214	0,5229
	CASA	0,2036	0,2804
	UPDRS	0,0297	0,8763
ERROS (ATENÇÃO) <i>versus</i>	RELÓGIO	-0,4118	<b>0,0237</b>
	CASA	-0,1690	0,3719
	UPDRS	-0,1062	0,5764
RELÓGIO <i>versus</i>	CASA	0,5419	<b>0,0020</b>
	UPDRS	-0,2278	0,2261
CASA <i>versus</i>	UPDRS	-0,0360	0,8500

Tabela 6 – Associação entre as Variáveis no GC

Variável	Variável	Coefficiente de correlação de Spearman	Valor de p
MADRS <i>versus</i>	MEEM	0,2137	0,2568
	FAR	0,0825	0,6649
	ANIMAIS	0,1057	0,5782
	ERROS (ATENÇÃO)	-0,1762	0,3517
	RELÓGIO	-0,0140	0,9416
	CASA	0,1089	0,5668
MEEM <i>versus</i>	FAR	0,3463	0,0608
	ANIMAIS	0,3943	<b>0,0311</b>
	ERROS (ATENÇÃO)	-0,3442	0,0626
	RELÓGIO	0,4268	<b>0,0187</b>
	CASA	0,3172	0,0876
FAR <i>versus</i>			
	ANIMAIS	0,2088	0,2682
	ERROS (ATENÇÃO)	-0,1419	0,4544
	RELÓGIO	0,3432	0,0633
ANIMAIS <i>versus</i>	CASA	0,3116	0,0937
	ERROS (ATENÇÃO)	-0,1648	0,3843
ERROS (ATENÇÃO) <i>versus</i>	RELÓGIO	0,2815	0,1318
	CASA	0,1413	0,4563
RELÓGIO <i>versus</i>	ERROS (ATENÇÃO)	-0,0704	0,7116
	CASA	0,0827	0,6640
	CASA	0,3528	0,0558



**Tabela 7 – Correlação entre o tempo de doença (GP) e variáveis de avaliação**

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>Coefficiente de correlação*</b>	<b>Valor de p</b>
Tempo x HOEHN e YAHR	30	0,7023	<b>&lt;0,0001</b>
Tempo x MADRS	30	0,4689	<b>0,0090</b>
Tempo x MEEM	30	-0,3446	0,0622
Tempo x FAR	30	-0,2604	0,1645
Tempo x Animais	30	-0,1849	0,3279
Tempo x (Erros)	30	0,2486	0,1852
Tempo x Relógio	30	-0,2240	0,2340
Tempo x Casa	30	0,0608	0,7496
Tempo x UPDRS	30	0,3981	<b>0,0294</b>

(\*) Coeficiente de correlação de Spearman

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo, os dados obtidos revelaram que os pacientes no GP, quando comparados ao GC, apresentaram diferenças estatisticamente significativas nos testes da bateria neuropsicológica proposta para o estudo nos itens MADRS, MEEM, testes de atenção, fluência verbal e funções executivas e visuoespaciais.

Menza e Mark (*apud* ZGALJARDIC et al., 2003) demonstraram haver uma maior prevalência de quadros depressivos em DPI quando comparados a indivíduos sadios. A discrepância de dados entre os vários estudos pode ser conseqüência dos instrumentos de avaliação utilizados e da concomitância de sintomas comuns às duas patologias (TAYLOR & SAINT-CYR, 1990). Taylor et al. (*apud* CUMMINGS, 1992) refere que pacientes com DPI e depressão apresentam uma pior performance em vários testes mediados pelos lobos frontais.

Leentjens et al (2000) encontraram em seus estudos que tanto a escala de HAMILTON (HAMD) quanto a de Montgomery-Asberg (MADRS) são instrumentos adequados para diagnóstico de quadros depressivos em DPI.

Este estudo demonstrou que a presença de sintomatologia depressiva é maior no GP em relação ao GC e que a relação com os déficits executivos (principalmente o desenho do relógio) com a severidade da doença é um dado relevante nesta análise. Porém, quando se comparou, dentro do GP, os indivíduos com e sem depressão, não foram encontrados dados estatisticamente significativos, que demonstrassem que a depressão pudesse exercer alguma influência na função cognitiva neste grupo, indicando que a DPI por si só possa levar ao aparecimento de tais déficits, sendo a depressão um fator de exacerbação do quadro cognitivo. Outrossim, quando da comparação entre o GP com depressão e o GC sem depressão encontramos um maior comprometimento cognitivo no GP, principalmente nos testes que avaliam funções executivas. Starkstein et al (2002) concluem que pacientes com DPI e depressão apresentam déficits cognitivos mais significativos que indivíduos sem DPI sem depressão e que esta associação é mais específica para os quadros de depressão maior, salientando ainda que tais déficits são primeiramente encontrados nas funções executivas, , dados estes encontrados no presente trabalho.. Em nosso estudo, como descrito na literatura, observamos que pacientes do GPCD apresentaram alterações nas funções executivas (ANIMAIS) quando comparados com o GPSD e GC, demonstrando claramente que

a depressão influencia os resultados neste teste cognitivo. Em todos os outros testes de função executivas não encontramos diferenças significativas (Gráfico 6,7,8,10). O fator que influenciou os resultados para a função executiva, somente no teste ANIMAIS e não para o testes CASA e FAR , segundo Lezak et al. (pg. 521) seria a maior dificuldade com a fluência verbal categórica do que com a fonética quando comparados ao controle, nos pacientes portadores de DPI.

Devido ao fato de que em ambos os grupos existiam indivíduos em uso de medicação com potencial efeito anticolinérgico, foi feita a análise no GP entre os que tomavam ou não tais medicamentos. Porém os dados estatísticos não demonstraram qualquer influência neste grupo de que uso de tais medicações pudesse comprometer os testes realizados, contrariando os achados na literatura (STARKSTEIN et al, 2002, pg 140).

Na comparação entre o GP em uso de anticolinérgico e o grupo controle, no primeiro grupo foi encontrado um maior comprometimento cognitivo, principalmente nas funções executivas.

Não foi encontrada, no presente trabalho, uma correlação estatisticamente significativa entre a escala MADRS e os testes de fluência verbal fonológico ou categórico, mas somente no teste do desenho do relógio ( $p < 0,05$ ), não confirmando os achados do Starkstein et al (2002) em relação aos testes de fluência verbal, e que ainda tal alteração pode estar relacionada às alterações neuropatológicas próprias da DPI (KUZIS et al., 1997).

Os resultados da pesquisa demonstraram também que o grupo DPI como um todo, considerando-se não apenas aqueles indivíduos cujos escores os caracterizavam como depressivos, apresentaram déficits cognitivos mais evidentes quando comparados ao GC, contrariando ao achados de Starkstein et al. (2002) onde afirmam que os pacientes com depressão maior teriam maiores comprometimentos cognitivos que aqueles com depressão menor.

Segundo a literatura, existe uma interação entre severidade da doença e presença de depressão. Pacientes deprimidos com DPI severa, demonstram maiores comprometimentos neuropsicológicos, principalmente em testes de funções executivas. No presente estudo, conseguimos demonstrar a relação entre a escala de Hoehn-Yahr e MADRS e apenas uma significância estatística limítrofe no teste do relógio.

Uma das tarefas utilizadas na avaliação das funções executivas são os

testes de fluência verbal (BENTON et al., 1989) e o desenho do relógio (SPREEN & STRAUSS, 1991,1998). Este estudo demonstrou, de acordo com a literatura, que as tarefas envolvidas na avaliação das funções executivas, tanto nos testes de fluência verbal quanto no do desenho do relógio, encontram-se alteradas quando comparadas ao GC, confirmando assim os dados relatados por Dubois e Pillon (1996).

O teste de fluência verbal (fonética) também se correlacionou com o MEEM ( $p=0,0001$ ) e com os testes de atenção, demonstrando a influência dos processos atencionais nos déficits cognitivos na DPI que, segundo Hassler (*apud* DUBOIS & PILLON, 1996) o estríado seria de primordial importância nos processos de atenção. IVORY et al,(1999), sugerem que os déficits de memória na DPI sejam parcialmente explicados por déficits nas funções executivas, relacionadas à disfunção frontal encontradas nesta doença.

Também foi demonstrado neste estudo, a diferença estatística existente na comparação entre os grupos em relação aos testes de atenção (LEZAK, 2004; STARKSTEIN, 2002). Não foi encontrada uma correlação entre os déficits executivos e escores de Hoehn-Yahr e UPDRS, indicando que, em conformidade com a literatura (GRAHAM & SAGAR, 1999; MOHR et al., 1990), tais déficits são parte de um declínio cognitivo mais extenso, ou que alternativamente possam estar restritos a um subgrupo de pacientes e/ou não ocorreram nos estágios iniciais da doença no grupo estudado.

Os déficits visuoespaciais, permanecem como objeto de discussão nos pacientes com DPI, devido a discrepância entre os dados nos diferentes estudos que avaliaram tal alteração, isto pode ser devido à uma variedade de tarefas cognitivas com diferentes mecanismos que foram agrupadas como funções visuoespaciais. O presente trabalho mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, porém não demonstraram correlação com os escores do UPDRS E HOEHN-YAHR, ou seja, com a severidade da doença, concordando com os achados de Crucian, Barret e Schwartz (1999, p. 71). A relação entre as funções visuoespaciais e funções executivas, decorrentes do comprometimento frontal na DPI, poderia ser explicada pela correlação com o desenho do relógio, neste estudo.

Também foi encontrada uma correlação significativa entre o MEEM e os testes de função executiva (relógio e FAR), o que permitiu inferir que existe a

existência de outros déficits além daqueles relacionados à disfunção frontal dopaminérgica na DPI.

O tempo de evolução da DPI apenas correlacionou-se, com significância estatística, com a escala de MADRS, demonstrando que a disfunção cognitiva pode ocorrer em qualquer estágio da doença.

Os resultados obtidos pelo presente trabalho indicam que as alterações da função cognitiva são freqüentemente encontradas nos pacientes com DPI e sua gênese está estreitamente relacionada com os processos de disfunção pré-frontal encontrados nesta doença.

## 6 CONCLUSÕES:

1- O grupo de pacientes portadores de DPI apresentou disfunção cognitiva estatisticamente significativa.

1.1- A disfunção cognitiva encontrada nos pacientes com DPI relaciona-se com os processos de disfunção do lobo frontal.

1.2 - Nos pacientes com DPI, o quadro de depressão apresentou somente influência sobre a função executiva no teste ANIMAIS não existindo correlação com as variáveis CASA, FAR e RELÓGIO.

1.3 – O uso concomitante de drogas anticolinérgicas no GP, quando comparados a pacientes com DPI sem o uso de tais medicamentos, não demonstrou qualquer influência no comprometimento da função cognitiva.

2- Os pacientes com DPI apresentaram comprometimento cognitivo significativo em todos os testes neuropsicológicos realizados quando comparados com os indivíduos do grupo controle.

## REFERÊNCIAS

- AGID, Y.; JAVOY-AGID F.; RUBERG, M. Biochemistry os neurotransmitters in Parkinson's disease. *In: MARS DEN C.D., FAHN S., (eds) Movement disorders. 2, Neurology*, v. 7, Buterworths, London, 166-230, 1987.
- ALEXANDER, G.E.; DE LONG, M.R.; STRICK, P.L. Parallel organizations of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9; 357-381. 1986.
- BECK. A.T.; WARD, C.M.; MANDELSON, M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 551-71. 1961.
- BENTON, A.L.; HAMSHER, K.S. **Multilingual aphasia examinations**. Iowa City: AJA Associates, 1989.
- BERTOLUCCI, P.H.F; BRUCKI, S.M., CAMPACCI, SR., & JULIANO, Y.- O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: Impacto da Escolaridade. *Arq. de Neuropsiquiatr.*, 52:, 1-7., 1994.
- BRAAK H.; DEL TREDICI K.; RUB U.; DE VOS R.A.I.; STEUR E.N.H.J.; BRAAK E. Staging of brain pathology related do sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24, 197-211. 2003.
- BROWN, R.G.; MARS DEN, C.D. Cognitive functions in Parkinson's disease: from description to theory. *TINS* 13,21-29. 1990.
- BURN, D.J. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 9 (suppl 3): 44-54, 2002.
- CHARCOT J. M.; VULPIAN. De la paralysie. *Gazette Hebdomadaine de Médecine et de Chirurgia*, 8,765-767, 1861.
- CRUCIAN, G.P.; BARRET, A.M.; SCHWARTZ, R.L. Cognitive and vestibulo-proprioceptive components of ability in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 38, 757-767, 1999.
- CUMMINGS, J. L. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 149:443-454, 1992.
- DALRYMPLE-ALFORD, J.C.; KALDERS, A.S.; JONES, R.D.; WATSON, R.W. A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 360-7. 1994.

DUBOIS, B.; PILLON, B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. **J Neurol**, 244 (1) 2-8. 1997.

EHMANN, T.S.; BENINGER, R.J.; GAWEL, M.J.; RIOPELLE, R.J. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. **J Geriatr Psychiatry Neurol** 2: 3-9. 1990.

EMRE, M., What Causes mental dysfunction in Parkinson's disease? **Mov Disord**, 18(6), S63-S71. 2003.

FAHN S.; ELTON R.L. Members of the UPDRS - Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: FAHN S., MARSDEN C.D., CALNE D.B., GOLSTEINS M (eds). **Recent Developments in Parkinson's Disease**, vol 2, Florham Park, NJ, Macmillan Health Care Informations, 1987; 153-164.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; McHUGH, P.R. The Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, 12:189-198, 1975.

GOLDMAN, W.P.; BATY, J.D.; BUCKLES, V.D.; SAHRMANN, S.; MORRIS, J.C. Cognitive and motor functioning in Parkinson disease. **Arch Neurol**, 55, 674-80. 1998.

GRAHAM, J.M.; SAGAR, H.J., A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes. **Mov Disord**, 14.10-20. 1999.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J Neurol, Neurosurg Psychiatry**, 23, 56-62. 1960.

HANTZ, P.; CARADOC-DAVIES G.; CARADOC-DAVIES T.; WEATHERALL M.; DIXON, G. Depression in Parkinson's disease. **Am J Psychiatry**, 151, 1010-14. 1994.

HASSLER, R. Striatal control of locomotion, intentional actions and of integrating and perceptive activity. **J Neurol Sci** 36: 186-224. 1978.

HOEHN, M.M.; YAHR, M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, 17:427-442. 1967.

HUBER, S.J.; PAULSON, G.W.; SHUTTLEWORTH, E.C. Depression in Parkinson's disease. **Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology** 1: 47-51. 1988.



HUGHES, A.J.; DANIEL, S.E.; KILFORD, L.; LEES, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 55: 1009-1013.1992.

IVORY, S.J.; KNIGHT, R.G.; LONGMORE, B.E.; CARADOC-DAVIES T. Verbal memory in non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease. **Neuropsychologia** 37, 817-828. 1999.

KULISEVSKY, J. Role of dopamine in learning and memory. **Drugs Aging**, 16(5) 365-379. 2000.

KUZIS, G.; SABE, L.; TIBERTI, C.; LEIGUARDA, R.; STARKSTEIN, S. E. Cognitive functions in major depression and Parkinson's disease. **Arch Neurol**, 54, 982-986. 1997.

LEENTJENS, A. F.; VERHE, F. R.; LOUSBERG, R.; SPITSGERGEN, H.; WILMINK, F. W. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. **Int J Geriatr Psychiatry**, 15, 644-649. 2000.

LEES, A. J.; SMITH, E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. **Brain**, 106:257-70. 1983.

LEZAK, M. D.; HOWIESON D. B.; LORING D. W. Neuropsychological Assessment. **Oxford University Press Inc**, 2004.

LEWIS, S.J.G.; DOVE, A.; ROBBINS, T.W.; BARKER, R. A.; OWEN, A.M. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity of Frontostriatal neural circuitry. **J Neurosci** 23(15) 6351-6356. 2003.

MAHIEUX, F.; FENELON, G.; FLAHAULT, A.; MANIFACER, M. J.; MICHELET, D.; BOLLER, F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 64; 178-183. 1998.

MAYEUX, R.; STERN, Y.; SANO, M.; COTE, L.; WILLIAMS, J. B. W. Clinical and biochemical correlates of bradyphrenia in Parkinson's disease. **Neurology**, 37, 1130-4. 1987.

MENESES, M.; TEIVE, H.A.G. Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: **Guanabara-Koogan**. 129-136, 2003.

MENZA, M. A.; MARK, M. H. Parkinson's disease and depression:the relationship to disability and personality. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, 6: 165-169. 1994.

MOHR, E.; JUNCOS, J.; COX, C.; LITVAN, I.; FEDIO, P.; CHASE, T.N. Selective deficits in cognitions and memory in high-functioning Parkinsonian patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 53, 603-606. 1990.

MONTGOMERY, P.; SILVERSTEIN, P.; WICHMANN, R. Spatial updating in Parkinson's disease. **Brain Cogn**, 23, 113-26. 1993

MONTGOMERY, S. A.; ASBERG, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. **Br J Psychiatry**, 134, 382-389. 1979.

OSTROSKY-SOLIS, F. Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. **Rev Neurol** 30(8): 788-796. 2000.

OWEN A. M. Cognitive Dysfunctions in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. **The Neuroscientist**, 10 (6): 525-537. 2004.

PARENTÉ, R. **Retraining cognition: techniques and applications**. Maryland: Aspen Publishers, 1996.

PARKINSON, J. On essay on the shaking palsy. **London Sherwood, Nelly & Jones**. 1887.

PASCUAL-LEONE, A.; PRESS, D. Cognitive and behavioral disorders in Parkinson disease. **Rev Neurol** 29(2), 152-7. 1999.

PILLON, B.; CZERNECKI, V.; DUBOIS, B. Dopamine and cognitive function. **Curr Opin Neurol** 16 (suppl 2): S17-S22. 2003.

PILLON, B.; DEWEER, B.; AGID, Y.; DUBOIS, B. Explicitmemory in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases. **Arch Neurol**, 50. 374-379. 1993.

PIROZZOLO, F.J.; HANSCH, E.C.; MORTIMER, J.A.; WEBSTER, D.D.; KUSKOWSKI, M.A. Dementia in Parkinson's disease.: a neuropsychological analysis. **Brain Cogn** 1: 71-83. 1982.

SOLIS, F.O. Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. **Neurol**; 30(8): 788-796. 2000.

SPREEN, O.; STRAUSS, E. **A compendium of neuropsychological tests**. New York: Oxford University Press, 1991.

SPREEN, O.; STRAUSS,E.. **A compendium of neuropsychological tests**. 2ed. New York: Oxford University Press, 1998.

STARKSTEIN, S. E.; MERELLO, M. Psychiatry and cognitive disorders in Parkinson's disease. **Cambridge University Press** 88-113. 2002.

STARKSTEIN, S.E.; PETRACCA, G.; CHEMERINSKI, E. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. **Mov Disord**, 13, 29-33. 1998.

STARKSTEIN, S.E.; PREZIOSI, T.J.; BERTHIER, M.L.; BOLDUC, P.L.; MAYBERG, H.S.; ROBINSON, R.G. Depression and cognitive impairment in Parkinson Disease. **Brain**, 112; 1141-1153. 1989.

STARKSTEIN,S.E.; MAYBERG, H.S.; PREZIOSI, T.J.; ROBINSON, R.G. A prospective longitudinal study of depression. Cognitive decline and physical impairments in patients with Parkinson's Disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 55, 377-82. 1992.

TAILOR, A.E.; SAINT-CYR, J.A.;LANG,A. Parkinson's disease: cognitive changes in relation to treatment response.**Brain** 110:35-51.1987.

TAYLOR, A.E.; SAINT-CYR, J.A. Depression in Parkinson's disease: reconciling physiological and psychological perspectives. **J. Neuropsychiatry Clin Neurosci** 2:92-98. 1990.

TAYLOR, A.E.; SAINT-CYR, J.A. The neuropsychology of Parkinson's disease. **Brain Cogn**, 28; 281-296. 1995.

TROSTER, A. I.; STALP, L. D.; PAOLO, A. M.; FIELDS, J. A.; KOLLER, W. C. Neuropsychological impairment in Parkinson's Disease with and without depression. **Arch Neurol**; 5; 1164-1169. 1995.

ZGALJARDIC, D. J.; FOLDI, N. S.; BOROD, J. C. Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. **J Neural Transm**, 11: 1287-1301. 2004.

ZGALJARDIC, J.D.; PHIL, M.; BOROD, J. C.; FOLDI, S. N.; MATTIS, P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's Disease: Relationship to Frontostriatal circuitry. **Cogn Behav Neurol** 16(4), 193-210. 2003.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - TABELA DOS PACIENTES PARTICIPANTES DO ESTUDO

Grupo	Nome	Tempo	Idade	Escolar	Sexo	HOEHN E YAHR	MADRS	MEEM	FAR	Animais	(erros*)	Relógio	Casa	UPDRS	TSH	TC
1	J.S.	10	45	3	M	3	14	30	47	20	3	10	5	25	nl	*1
2	P.G.		44	3	M	-	0	30	28	15	1	10	5		nr	nr
1	P.F.	1	76	2	M	1,5	4	26	21.	5	5	8	5	11	nr	nr
2	A.E.P.		76	2	M		10	26	8	14	0	8	5		0,83	nr
1	S.S.	20	65	2	M	5	22	16	14	7	4	1	2	37	1,03	nr
2	E.M.		64	2	M	-	0	27	30	12	0	10	5		nr	nr
1	A.S	5	72	2	F	1,5	14	15	3.	12	3	4	5	14	1,66	nr
2	J.G.		73	2	F	-	2	29	31	11	0	8	5		1,21	nl
1	H.S.	8	69	1	F	2,5	8	16	0	9.	22	2	2	14	1,22	nl
2	M.P		67	1	F	-	12	24	13	9	11	9	5		nr	nr
1	E.M.	2	42	2	F	1	4	29	39	12	1	10	5	16	nr	nr
2	E.G.		41	2	F	-	2	29	19	12	0	10	5		nr	nr
1	V.S.	3	69	2	F	1,5	6	20	3	10	9	7	4	14	0,9	*2
2	M.F.		69	2	F	-	18	30	28	12	0	10	5		2,31	nr
1	D.J.	7	85	1	F	2,5	28	10	0	1	52	0	0	24	1,31	nl
2	M.E.		84	1	F	-	2	23	4	11	0	2	4		nr	nr
1	A.D.	12	73	2	M	2,5	12	24	9	15	9	3	5	17	nr	nl
2	A.M.		72	2	M	-	8	27	32	9	0	9	5		nr	nr
1	A.A.	4	53	2	M	2	14	22	25	11	0	4	5	22	0,16	nr
2	L.K.		54	2	M	-	4	28	14	10	0	10	5		nr	nr
1	C.P.	3	49	4	F	1,5	6	29	22	10	0	9	5	23	1,29	nl
2	N.W.		47	4	F	-	6	27	39	16	0	10	5		nr	nr
1	A.F.	6	78	2	M	2,5	4	27	17	12	0	8	4	21	1,08	*3
2	J.G.		79	2	M	-	2	25	11.	12	0	10	5		22,02	nr
1	T.F.	6	68	2	F	1	6	24	22	6	0	10	4	5	nr	nr
2	A.K.		70	2	F		2	30	18	12	0	5	5		0,59	nr
1	J.D.	7	71	2	M	3	12	20	4	3	5	4	5	28?	1,55	nl
2	J.A.		73	2	M		14	28	15	14	0	5	5		nr	nr
1	O.B.	6	55	3	M	2,5	20	27	24	10	0	8	5	27	3,52	nl
2	O.G.		54	3	M		22	30	32	15	0	10	5		nr	nr

1	S.A.	5	71	2	M	2	12	24	12	9	0	6	5	21	1,68	nr
2	A.S.		70	2	M		2	29	53	16	0	10	5		1,16	*4
1	A.V.	4	44	3	F	2,5	12	29	28	15	3	10	5	15	1,23	*5
2	A.O.		46	3	F		0	27	31	12	0	10	5		nr	nr
1	A.M.	4	69	2	M	2,5	28	25	9	8	1	6	3	23	1,35	nr
2	J.M		70	2	M		0	24	13	12	2	9	5		nr	nr
1	J.T	4	58	2	M	3	12	26	16	17	1	3	3	32	7,37	nr
2	G.D.		60	2	M		10	30	13	13	0	10	5		nr	nr
1	G.S.	7	72	2	M	2	12	27	21	7	5	3	2	18	0,39	nr
2	O.P.		71	2	M		22	30	36	16	0	10	5		nr	nr
1	R.P.	13	72	2	F	5	16	23	9	8	1	8	5	38	nr	nl
2	J.R.		71	2	F		10	29	19	10	0	10	5		nr	nr
1	D.S.	7	60	1.	F	2,5	26	18	6	7	0	2	4	24	2,83	nr
2	L.M.		59	1.	F		12	28	35	14	0	9	5		nr	nr
1	S.P.	12	69	2	F	3	12	22	24	8	3	6	5	21	2,04	nl
2	I.S.		71	2	F		0	30	21	13	0	10	5		nr	nr
1	J.L.	18	60	2	F	3	18	20	10	5	0	8	5	20	0,26	nr
2	A.M.S.		62	2	F		4	27	28	12	1	10	5		nr	nr
1	J.B.	9	75	5	F	3	18	27	18	3	4	9	5	23	2,45	nr
2	N.A.		72	5	F		8	27	16	10	0	8	5		0,91	nr
1	N.F.	4	63	2	F	2,5	6	24	12	10	1	4	4	17	1,89	nl
2	T.C.		63	2	F		4	30	15	13	0	10	5		nr	nr
1	F.B.B.	8	52	2	F	2,5	8	28	17	9	0	10	5	21	4,39	nl
2	G.R.F.		50	2	F		8	29	39	0	0	10	5		nr	nr
1	A.L.S	17	48	2	M	2,5	10	18	2	13	13	5	5	26	3,77	nr
2	H.F		49	2	M		2	26	30	10	1	9	5		NR	nr
1	J.C.L	3	70	2	F	2	6	26	20	7	0	8	4	17	4,18	nl
2	L.B		69	2	F		0	27	18	11	0	8	5	0	nr	nr
1	A.R.S	5	74	2	F	1,5	14	21	8	14	0	6	4	29	2,79	nr
2	R.R		74	2	F		2	28	16	13	0	10	5	0	4,39	nr

\* erros atenção; nl – normal; nr – não realizado.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- 1) Você está sendo convidado a participar de um estudo intitulado "AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA". É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina e sua participação é de fundamental importância.
- 2) O objetivo desta pesquisa é verificar a presença de disfunção cognitiva em pacientes portadores de Doença de Parkinson Idiopático, em tratamento no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da UFPR.
- 3) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer 01 (uma) entrevista, que constará da aplicação da ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO (MADRS), MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL, UPDRS, HOEHN e YAHR, TESTES PARA ATENÇÃO, FUNÇÕES VERBAIS E FUNÇÕES VISUO-ESPACIAIS.
- 4) Como neste estudo você não participará de qualquer tratamento, você não experimentará nenhum desconforto ou dor.
- 5) A sua participação neste estudo não envolverá riscos.
- 6) Você deverá comparecer, como de rotina, à sua consulta já marcada no Ambulatório de Distúrbios do Movimento, SAM 6, no Hospital de Clínicas da UFPR. Após a sua consulta com o especialista, você será submetido a uma entrevista, que constará das escalas citadas anteriormente.
- 7) Estão garantidas todas as informações que você queira: antes, durante e depois do estudo.
- 8) A sua participação neste estudo é VOLUNTÁRIA. Você tem a liberdade de recusar-se a participar do estudo. Caso aceite, poderá a qualquer momento retirar o seu consentimento. Este fato não implicará na interrupção do seu atendimento, que está assegurado.
- 9) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelo médico que executa a pesquisa e pelas autoridades locais; no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicada, isto será feito sob forma codificada, para que a CONFIDENCIALIDADE seja mantida.
- 10) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa serão de responsabilidade do médico pesquisador.
- 11) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro.
- 12) O médico responsável por este estudo será o Dr. Mauro Roberto Piovezan, que poderá ser contatado através do fone (41)322-2374, para quaisquer dúvidas e/ou esclarecimentos.



Eu, \_\_\_\_\_, li o texto acima e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual fui convidado (a) a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e os benefícios do estudo, não havendo necessidade de tratamento. Eu entendi que sou livre para interromper a minha participação no estudo a qualquer momento, sem a necessidade de justificar a minha decisão e sem que essa decisão afete o meu tratamento com o meu médico. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
**Assinatura do paciente  
(ou representante legal)**

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Dr. Mauro Roberto Piovezan  
CRM 8974**

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_