UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

Flavia Amaral Machado

PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON CANDIDATOS A CIRURGIA DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA.

Porto Alegre
2014

Flavia Amaral Machado

PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON CANDIDATOS A CIRURGIA DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA.

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Caroline Tozzi Reppold

Porto Alegre
2014

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família;
meu bem mais precioso.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à professora **Doutora Caroline Reppold**, orientadora deste trabalho, que confiou nas minhas habilidades e acreditou que seria possível reconstruir uma trajetória acadêmica. Sou grata por ter compartilhado seu saber sempre com muita generosidade e guiado meus passos com sua tranquilidade. Permitiu que eu fizesse parte deste grupo "família" de forma acolhedora e me ofereceu sua amizade. Desejo que esta relação nos acompanhe ao longo da vida.

Aos professores **Doutores Arlete Hilbig e Carlos Roberto de Melo Rieder**, colaboradores desta dissertação, que me auxiliaram na realização da pesquisa e com quem eu muito aprendi.

Aos colegas do Laboratório de Avaliação Neuropsicológica, especialmente à querida **Léia Gonçalves Gurgel**, incansável na tarefa de ajudar os outros, sempre disponível nos momentos em que mais precisei, com quem compartilhei muitas alegrias e angústias, dias difíceis e risadas revitalizantes. Espero que nossa amizade possa perdurar por muitos anos.

Por fim, agradeço aos meus familiares: a meus pais **Raul e Neila** por terem me incentivado e colaborado de forma contínua neste processo. Ao meu irmão **Maurício** que contribuiu de maneira fundamental para execução desta pesquisa. Ao meu esposo **Laureano**, pelo apoio e por me encorajar a seguir buscando novos caminhos. E aos meus filhos **Ana Laura e Francisco**, a quem sou grata por existirem, e pela compreensão dispensada ao longo desses anos. Amo vocês!

Muito obrigada por me permitirem realizar um sonho! Sem vocês nada disso seria possível!

RESUMO

A Doença de Parkinson é um dos distúrbios do movimento mais frequentes na população e é conhecida pelo seu conjunto de sintomas motores, que incluem bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e alterações posturais, decorrentes de alterações progressivas neurológicas de causa desconhecida. Além disso, alterações cognitivas, antes consideradas secundárias, tem se mostrado como um fator preponderante para o agravamento da doença e da qualidade de vida dos pacientes. Esses déficits cognitivos podem aparecer já na fase inicial da doença, os quais só podem ser detectados através de testes específicos. A estimulação encefálica profunda (DBS) é uma das formas de tratamento disponíveis no sistema de saúde e a testagem neuropsicológica é um requisito pré-operatório de pacientes candidatos à cirurgia. Esse estudo teve a proposta de realizar a avaliação neuropsicológica dos pacientes atendidos pelo ambulatório de Distúrbios do Movimento da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, candidatos à cirurgia DBS, traçando o perfil neuropsicológico destes pacientes. A coleta de dados foi realizada no referido ambulatório no período de um ano, totalizando 30 sujeitos e os instrumentos utilizados foram: para avaliação cognitiva, Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Bateria de Avaliação Frontal (FAB) e Teste de Fluência Verbal; para avaliação de humor, Escala Beck- BDI; Questionário de Qualidade de Vida (PDQ-39) e do Sono (PDSS) e estadiamento clínico por meio da escalas de Hoehn e Yahr e a avaliação funcional através da escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS-MDS). A média de idade da amostra foi de 59,7 anos (dp 10,60) com tempo médio de doença de 9,3 anos (dp 4,08) e os resultados encontrados demonstraram que 56,7% dos pacientes apresentam comprometimento cognitivo segundo os escores do FAB e 76,7% segundo o MoCA. Mesmo em fases mais iniciais da doença, percebe-se a incidência de sintomas não motores, principalmente naqueles sujeitos que tiveram um início de doença precoce. Esse fato foi constatado por meio de correlações significativas entre os sintomas cognitivos e idade de início da doença, verificado através dos resultados dos instrumentos FAB no escore total (r= -,463, p≤0,01,) e seus subitens referentes a fluência verbal fonêmica (r= -,511, p≤0,00), programação motora (r=-,404, p≤0,02), controle inibitório (r=-,429, p≤0,01); MoCA no escore total (r=-,437, p≤0,01) e seu subitem referente a funções executivas e visoespaciais (r= -,435, p≤0,01) ; fluência verbal semântica (r= -,505, p≤ 0,00). Conclui-se que, no perfil do paciente com DP, candidato a cirurgia de DBS, há presença de comprometimento cognitivo, mesmo em fases iniciais da doença. É evidente o crescente interesse nos estudos dos sintomas não motores da DP, de critérios específicos quanto à fase de doença ideal para realização da cirurgia de DBS e os efeitos pós-cirúrgicos sobre os sintomas neuropsicológicos, tornando este estudo relevante na busca de diferentes estratégias de tratamento terapêutico e de avaliação prognóstica.

Palavras-chave: Avaliação Neuropsicológica; Funções Executivas; Distúrbios do Movimento; Doença de Parkinson; Neurocirurgia.

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is one of the most common movement disorders in the population and is known for its range of motor symptoms that include bradykinesia, resting tremor, rigidity and postural changes, resulting from neurological progressive disorders of unknown cause. In addition, cognitive, previously considered secondary, has been seen as a major factor in the worsening of the disease and quality of life of patients. Such neurocognitive deficits may appear already at the initial stage of the disease, which can only be detected by specific test. Deep brain stimulation (DBS) is one of the forms of treatment available in the health system and neuropsychological testing is a preoperative condition of patients eligible for surgery. This study proposed to avaluate neuropsychological assessment of patients seen in the Movement Disorders Center from Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, candidates for DBS surgery, by tracing their neuropsychological profile. Data collection was performed at the Center within one year, totaling 30 subjects and the instruments used were: for cognitive assessment, Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB) and Verbal Fluency Test; to evaluate humor, Beck Scale-BDI; Quality of Life Questionnaire (PDQ-39) and Sleep Questionnaire (PDSS); for clinical staging by Hoehn and Yahr scales and functional assessment through the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Scale (UPDRS). The average age of the sample was 59.7 years (SD 10.60) with a mean of 9.3 years disease (SD 4.08) and the results showed that 56.7% of patients have cognitive impairment by through the FAB and 76.7% through the MoCA. Even in the earliest stages of the disease, we see the incidence of non-motor symptoms, especially in those subjects who had an early onset disease. This fact was observed by significant correlations between cognitive symptoms and age of onset, verified by the results of the FAB instruments in the total score (r = -, 463, p = 0.01) and its sub-items related to fluency phonemic verbal (r = - 511, p = 0.00), motor programming (r = - 404, p = 0.02), inhibitory control (r =- 429, p = 0.01); MoCA total score (r = -, 437, p = 0.01) and its sub-item relating to executive functions and visospatial (r = -, 435, p = 0.01); Semantic Verbal Fluency (p = - 505, p = 0.00). It is concluded that the patient's profile with PD candidate DBS surgery presents cognitive impairment, even at early stages of the disease. It is evident that the growing interest in the studies of PD non-motors symptoms and of specific criteria as to the optimal phase of illness to perform the DBS and post-surgical effects on neuropsychological symptoms, makes this study relevant in search of different therapeutic strategies and prognostic evaluation.

Key words: Neuropsychology Assessment; Executive Function; Movement Disorders; Parkinson Disease; Neurosurgery.

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

Figura 1- Gráfico1- Correlação entre o escore total do Montreal Cognitive Assessment (MoCa) e a idade de início da doença. 53

Figura 2- Gráfico 2- Gráfico 2- Correlação entre o escore total da Bateria de Avaliação Frontal (FAB) e a idade de início da doença. 54

Artigo 2

Figura 1- Gráfico 1- Correlação entre o tempo de complicações motoras e a idade de início da doença. 70

Figura 2 - Gráfico 2- Correlação entre o tempo de complicações motoras e o tempo de doença. 71

Artigo 3

Figura 1– Fluxograma dos Estudos Incluídos na Revisão-Artigo 3 85

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 - Caracterização da Amostra 51

Tabela 2 - Resultados da Avaliação Cognitiva 52

Artigo 2

Tabela 1 - Caracterização da Amostra por Grupos 68

Tabela 2 - Comparação entre os grupos quanto aos escores da avaliação cognitiva. 69

Artigo 3

Tabela 1– Resultados dos Estudos. 86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDI Inventário de Depressão de Beck

DBS *Deep Brain Stimulation*

DP Doença de Parkinson

FAB Bateria de Avaliação Frontal

HY Escala de Hoen-Yahr

ISCMPA Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

MEEM Mini Exame do Estado Mental

MoCA *Montreal Cognitive Assessment*

PDQ-39 Questionário de Qualidade de Vida para Doença de Parkinson

PDSS Escala do Sono para Doença de Parkinson

SPECT *Single photon computerized tomography*

TDA Transportador de dopamina

UPDRS- MDS *Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

SUMÁRIO

CAPÍTULO I 10

1 INTRODUÇÃO 10

2 REVISÃO DE LITERATURA – CONTEXTUALIZAÇÃO 12

2.1 DOENÇA DE PARKINSON 12
2.1.1 Tratamento Cirúrgico da Doença De Parkinson 16

2.2 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON 18

2.3 FUNÇÕES EXECUTIVAS 22
2.3.1 Componentes das Funções Executivas 25
2.3.1.1 Memória de trabalho 25
2.3.1.2 Atenção seletiva e controle inibitório 26
2.3.1.3 Planejamento e seleção de uma determinada ação 27
2.3.1.4 Flexibilidade cognitiva 28

2.4 AVALIAÇAO NEUROPSICOLÓGICA DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS 29

3 REFERENCIAS DA REVISÃO 31

4 ARTIGOS 38

4.1 ARTIGO 1- PERIÓDICO PARKINSONIM & RELATED DISORDERS - IMPRESSO 38
4.2 ARTIGO 2- PERIÓDICO ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA - IMPRESSO 55
4.3 ARTIGO 3- PERIÓDICO DEMENTIA & NEUROPSYCHOLOGIA - IMPRESSO 72

5 CONCLUSÃO GERAL 87

ANEXOS 89

ANEXO A - Normas de formatação do periódico PARKINSONIM & RELATED DISORDERS 89
ANEXO B - Normas de formatação do periódico ARQUIVOS DE NEURO-PSIQUIATRIA 94
ANEXO C - Normas de formatação do periódico DEMENTIA & NEUROPSYCHOLOGIA 99
ANEXO D - Parecer de Aprovação do CEP 104
ANEXO E -Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 108

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença do envelhecimento, com uma prevalência gradualmente maior a partir dos cinquenta anos de idade. A doença atinge, aproximadamente, 1% da população mundial com idade superior a 65 anos e prevê-se que os valores da incidência e da prevalência tendam a aumentar significativamente nas próximas décadas, com o envelhecimento da população [1]. Destacam-se os resultados que indicam um incremento no risco de perda de funcionalidade, autonomia e até morte de pacientes com Doença de Parkinson, em decorrência do não tratamento dos sintomas motores e da consequente diminuição do bem-estar [2].

Clinicamente, o Parkinson é definido por sinais motores; especificamente bradicinesia, rigidez muscular, tremor de repouso e instabilidade postural. Entretanto, sintomas não motores são muito frequentes e, por vezes, mais incapacitantes do que o quadro motor. Entre esses sintomas, destacam-se as alterações cognitivas decorrentes do próprio processo degenerativo e do uso de medicação dopaminérgica. Tais alterações envolvem prejuízos de memória, linguagem, fluência verbal, funções executivas e capacidade visoespacial, que pioram a qualidade de vida, dificultam o tratamento do quadro motor e são sinais de mau prognóstico [3].

Uma das formas de tratamento para a Doença de Parkinson é a neurocirurgia, preconizada em casos específicos e para aqueles que não apresentam declínios cognitivos severos. O propósito desse procedimento é o implante de um estimulador cerebral profundo para controle de sintomas motores [4]. Embora esse já seja um procedimento possível no sistema de saúde, são poucos ainda os estudos avaliando os efeitos neuropsicológicos desse tratamento e os indicadores neuropsicológicos que podem levar a um melhor prognóstico clínico.

Diante dessa constatação, o objetivo principal desse estudo foi avaliar a frequência e a gravidade de disfunções neuropsicológicas dos pacientes com DP atendidos no Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), listados para procedimento neurocirúrgico. Esses resultados permitiram a descrição do perfil psicológico e

neuropsicológico da população pré-cirúrgica de pacientes com Parkinson atendida no referido ambulatório. Os dados da presente pesquisa contribuem também para que a equipe clínica possa avaliar, em situação pré-cirúrgica, o melhor procedimento clínico a ser adotado para tratamento da doença de cada paciente avaliado.

Além disso, o estudo teve como propósito relacionar os resultados neuropsicológicos com o tempo de flutuação motora e/ou discinesias, que são complicações motoras decorrentes da DP e servem como critérios de indicação cirúrgica. Foram incluídos na amostra todos pacientes assistidos pelo ambulatório no período de agosto de 2013 a agosto de 2014, que atenderam aos critérios de inclusão. Os instrumentos utilizados foram Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Bateria de Testes Frontal (FAB), a Escala Beck para Avaliação de Humor, Teste de Fluência Verbal Semântica (Categoria Animais), além dos teste de Qualidade de Vida em Doença de Parkinson (PDQ-39) e Qualidade do Sono (PDSS); e as escalas de avaliação funcional UPDRS-MDS e estadiamento da doença de Hoenh-Yahr. A coleta dos dados psicológicos e neuropsicológicos foi realizada no referido Ambulatório e os dados foram analisados por meio de técnicas descritivas e inferenciais, discutidos à luz da neuropsicologia cognitiva.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (DP) é um dos distúrbios do movimento mais frequente entre os idosos, embora ocorra entre indivíduos jovens e adultos. Está presente em uma em cada 1000 pessoas acima de 65 anos e uma em cada 100 pessoas acima de 75 anos [5] e representa até 2/3 dos pacientes que consultam os centros de distúrbios do movimento em todo o mundo. A prevalência da DP tem sido estimada entre 85 e 187 casos por 100000 pessoas (sendo um pouco maior entre os homens) e a incapacidade funcional produzida pela doença é comparável à causada pelos acidentes vasculares encefálicos [6]. O diagnóstico clínico desta enfermidade neurodegenerativa é estabelecido basicamente pelos sintomas e sinais característicos, por meio de uma avaliação clínica e interdisciplinar. Isso é, sem que haja um exame ou teste que determine tal diagnóstico em definitivo [7].

Os principais indicadores diagnósticos referem-se a sinais/sintomas que podem envolver quatro distúrbios motores: tremor, sobretudo em repouso, bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural. No entanto, a presença de dois destes sintomas/sinais já é um indicador de Parkinsonismo. [8]

Em geral, os primeiros sintomas da DP são a rigidez muscular e/ou o tremor em repouso, relativamente amplo e lento, principalmente nos dedos, que diminui ou desaparece quando se inicia o movimento ou o sono e se exacerba durante a marcha ou quando há esforço mental ou situações de tensão emocional. A rigidez da musculatura está ligada à instabilidade postural, que geralmente leva o sujeito a adotar uma postura curvada e uma marcha com passos curtos, rápidos e arrastados, sem o balançar de braços. Contudo, como a rigidez caracteriza-se como uma resistência aumentada ao movimento passivo, pode mais tarde, inclusive, comprometer a musculatura de órgãos internos como fígado, estômago e intestino. Ainda inicialmente, pode haver a postura fletida do pescoço, tronco e membros e a presença de bloqueio motor (*freezing*) [8]. Na evolução, os movimentos automáticos tendem a ser muito prejudicados, ficando mais lentos e pobres. O rosto dos pacientes pode ficar inexpressivo (com diminuição da mímica e olhar fixo), a fala monótona e sem melodia, podendo haver problemas de deglutição (disfagia) e alterações da voz

associados à doença. As alterações vocais mais frequentes são rouquidão e soprosidade, com redução da intensidade vocal [9,10]. Outro sintoma típico da doença de Parkinson e, diretamente relacionado à bradicinesia e à acinesia, é a micrografia, isto é, o desenvolvimento de caligrafia com letras pequenas, podendo haver redução progressiva do tamanho à medida que a escrita progride. Embora seja de evolução lenta, na fase avançada, a doença apresenta também comprometimento intelectual, sobretudo nos casos de Parkinsonismo primário ou idiopático, reduzindo a capacidade física e funcional dos pacientes, bem como sua qualidade de vida [2, 11,12,13]

Ressalte-se que Parkinsonismo e Doença de Parkinson não são sinônimos. Parkinsonismo refere-se a um conjunto de doenças que podem ter causas definidas e que apresentam em comum os sintomas descritos acima em combinações variáveis, associados ou não a outras manifestações neurológicas. Ocorre que diversas alterações podem levar ao aparecimento de sintomas semelhantes aos da Doença de Parkinson, como acidentes vasculares cerebrais, envenenamento por metais, asfixia por monóxido de carbono, além de outras doenças degenerativas. Contudo, a Doença de Parkinson, também chamada de Parkinsonismo primário ou idiopático, ocorre quando nenhuma causa da doença pode ser identificada e normalmente acomete apenas um lado do corpo inicialmente. Esse tipo corresponde acerca de 80% de todas as formas de Parkinsonismo. A DP apresenta dois subgrupos clínicos distintos: um inclui indivíduos cujos sintomas dominantes são instabilidade postural e distúrbios da marcha; no outro, o tremor é a principal característica (tremor predominante) [14,15]. Já o Parkinsonismo secundário, em geral, está associado ao uso de drogas, intoxicações exógenas, infecções, doença vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico, processos expansivos do SNC, hidrocefalia e distúrbios metabólicos, hipóxia, tumores ou pelo uso de medicações que bloqueiam os receptores dopaminérgicos, como os neurolépticos e os antivertiginosos (bloqueadores de canais de cálcio).

Historicamente, foi James Parkinson, médico inglês, que fez, em 1817, a primeira descrição da Doença de Parkinson, já identificando sintomas acima. Nesse ensaio, Parkinson definiu de forma geral a doença, apresentou casos ilustrativos, determinou critérios diagnósticos e indicações de tratamento dessa

doença, que intitulou, à época, de “paralisia agitante”. Caracterizou o distúrbio pela presença de movimentos involuntários tremulantes, com diminuição da força muscular, tendência para a inclinação do tronco para frente e com alteração da marcha, sem que houvesse alteração de sentidos ou do intelecto. Depois de Parkinson, uma das principais contribuições neurológicas para semiologia da doença foi dada por Charcot, que definiu a presença do tremor como um sintoma cardinal, destacando o fato de o tremor ter um início unilateral e durante repouso, e geralmente ser de um membro superior (tremor característico das mãos). Dentre outros interesses no tema, Charcot investigou e descreveu a diferença entre o tremor parkinsoniano dos tremores e o de outras etiologias, como o da esclerose múltipla (do tipo cerebelar) e o chamado tremor senil [16,17].

A doença de Parkinson é uma doença crônica e degenerativa do sistema nervoso central que acomete os gânglios da base. É caracterizada pela redução de dopamina na via nigroestriatal, resultante da destruição de neurônios da substância negra cerebral (destruição da via nigroestriatal e subsequente perda da dopamina estriatal) [15,18]. Essa degeneração do sistema nervoso central é particularmente importante porque leva à falência de dispositivos neuronais, que, além de serem incapazes de se renovar, são particularmente sensíveis ao envelhecimento.

Especificamente, a DP é definida patologicamente pela perda progressiva dos neurônios dopaminérgicos na *pars compacta* da substância negra e por acúmulo de agregados proteicos citoplasmáticos, composto especialmente por alfa-sinucleína, conhecidos por corpos de Lewy nos neurônios remanescentes [19]. Existe uma redução na densidade de transporte dopaminérgico (TDA) no neoestriado devido à perda dos terminais dopaminérgicos. A redução na densidade de TDA ocorre mesmo antes do início dos sintomas da DP, pois se evidencia uma redução de 40 a 60% na atividade dopaminérgica (captação de traçadores de TDA) quando do aparecimento dos primeiros sintomas e, com a evolução da doença, os níveis de captação diminuem em até 90%. Entretanto, outras estruturas cerebrais também são comumente afetadas, como *locus ceruleus*, área tegmentar ventral e núcleo dorsal do vago [20,21].

Por envolver alterações dopaminérgicas, clinicamente, a DP é caracterizada pelos sinais motores de bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular e instabilidade postural. Contudo manifestações não motoras também podem ocorrer, tais como comprometimento da memória e da fluência verbal, alterações do humor ou do sono e distúrbios do sistema nervoso autônomo [22,23,24]. Assim sendo, os tratamentos que indicam boa resposta às drogas dopaminérgicas reforçam o diagnóstico de DP.

Diversas abordagens já foram propostas e continuam a ser desenvolvidas para o tratamento da DP. Citem-se orientações educativas, exercícios e tratamentos fisioterapêuticos e nutricionais, tratamento medicamentoso (sobretudo com levodopa, agonistas dopaminérgicos ergolínicos e não ergolínicos, entre outros) e os procedimentos cirúrgicos [6]. O tratamento clínico-farmacológico da doença visa, principalmente, à reposição da dopamina estriatal e à neuroproteção, sendo utilizados para este fim drogas anticolinérgicas, antidepressivas, amantadina, piribedil, agonistas dopaminérgicos e a levodopa. A doença de Parkinson pode ser tratada com a administração do composto dopa (L-di-hidroxifenil-alanina), um precursor da dopamina. O tratamento com dopa, no entanto, não altera o curso da doença ou o ritmo no qual os neurônios da substância nigra degeneram [25]. Apesar de ser a droga mais eficaz na terapêutica sintomática da doença de Parkinson, recomenda-se adiar o uso da levodopa nas fases iniciais da doença. Isso porque seu uso, em longo prazo, potencializa o desenvolvimento de complicações motoras, como discinesias e flutuações motoras [25,26]. Atualmente, é preconizado o início do tratamento sempre com agonistas dopaminérgicos; após atingir doses adequadas, se não houver boa resposta, associa-se L-Dopa.

Para a eleição do tratamento, a determinação do estágio e grau de limitação funcional pela doença de Parkinson é fundamental, uma vez que impacta no planejamento na terapia antiparkinsoniana, no acompanhamento da evolução da doença e na avaliação da qualidade da resposta à terapia instituída. Isso é especialmente importante nos casos em que é preconizada a abordagem cirúrgica, um tratamento menos usual, mas não recente.

2.1.1 Tratamento Cirúrgico da Doença De Parkinson

O tratamento cirúrgico da doença de Parkinson tem quase um século. Portanto, muito antes da introdução de medicação dopaminérgica, cirurgias já eram realizadas para tratar tremor, rigidez e alterações de movimento, com graus variáveis de eficácia. No entanto, a partir da década de 90, surgiram os métodos de neuroimagem molecular como forma de diagnóstico precoce da DP. Assim, vários estudos com traçadores de transporte dopaminérgicos (TDA) começaram a ser desenvolvidos. Estes radiotraçadores, derivados de compostos com afinidade pelo TDA, tais como cocaína e metilfenidato, possibilitam uma avaliação da densidade do TDA in vivo em humanos através da tomografia por emissão de fóton único (*single photon emission computed tomography* - SPECT) ou da tomografia por emissão de pósitrons (*posiron emission tomography*- PET). Estudos com SPECT utilizando traçadores para TDA permitem discriminar pacientes com DP de controles saudáveis com alta sensibilidade e especificidade. Estas técnicas de neuroimagem molecular passaram então a ter papel de grande importância na avaliação da densidade de TDA na DP, com utilidade clínica para o diagnóstico diferencial entre síndromes parkinsonianas, diagnóstico precoce e estadiamento da doença. O TRODAT-1 é um derivado tropano que, quando marcado com Tecnécio99 metaestável (99mTc), cruza a barreira hematoencefálica, possui elevada afinidade pelo TDA e é captado pela cintilografia em modo SPECT, produzindo imagem sítio específica do TDA [27] (Shih et al, 2006a). O TRODAT-1 é apontado nos estudos atuais como um provável marcador biológico para DP [28,29].

Nessa linha de estudos, o tratamento cirúrgico do parkinsonismo pela talamotomia (cujo alvo é o núcleo ventral intermediário) ou palidotomia (cujo alvo é a parte póstero-lateral do globo pálido interno) com frequência é útil quando os pacientes não são responsivos às abordagens farmacológicas ou desenvolvem reações adversas intoleráveis a drogas antiparkinsonismo [25,30]. A cirurgia geralmente é útil em pacientes relativamente jovens, com tremor e rigidez predominantemente unilateral e que não respondem à medicação. A talatomia é mais indicada para tratamento de tremor e a palidotomia mais eficaz no tratamento da distonia e coreia [30]. Assim, as

técnicas cirúrgicas mais utilizadas são as ablativas, especialmente as talamotomias e palidotomias estereotáxicas realizadas por radiofrequência. Mais recentemente, a técnica de estimulação cerebral profunda conhecida como DBS, do inglês *Deep Brain Stimulation,* é um tratamento preconizado em casos refratários.

A estimulação cerebral profunda (DBS), nos últimos anos, tem sido considerada um tratamento vantajoso por ser seguro e eficaz para um grupo determinado de pacientes com a doença de Parkinson [4,31]. Tem como objetivos principais: buscar um benefício terapêutico mais constante com uma redução da gravidade das flutuações motoras dos períodos *on-off*[1]*,* aumento do tempo em *on;* redução de discinesias, supressão do tremor refratário ao tratamento medicamentoso, melhora na qualidade de vida através de aperfeiçoamento do desempenho das atividades de vida diária. O DBS pode causar uma redução significativa dos sintomas parkinsonianos e incrementar a qualidade de vida dos pacientes adequadamente selecionados.

O fator de maior relevância para que se tenha êxito no tratamento cirúrgico é a seleção correta dos pacientes. A correta identificação dos pacientes que poderiam se beneficiar de DBS é de extrema importância, considerado como o primeiro passo para o sucesso da cirurgia. Esse procedimento cirúrgico é direcionado ao tratamento dos sintomas motores da DP [28,32].

Várias publicações têm dado recomendações para indicação cirúrgica na DP [4,31,33,34]. Segundo a Academia Brasileira de Neurologia (2010), a avaliação pré-operatória de pacientes candidatos à cirurgia de implante de DBS inclui idade, alterações neuropsicológicas e neuropsiquiátricas e presença de outras comorbidades. Além disso, outros critérios determinados que devem ser considerados na seleção dos pacientes: diagnóstico estabelecido da DP e resposta à levodopa no pré-operatório. Esse último indicador é o melhor preditor para resposta positiva da cirurgia. São candidatos à cirurgia pacientes com presença de flutuações motoras ao tratamento dopaminérgico; discinesias e/ou tremor não controlados com esquema medicamentoso. O paciente deve

[1] Oscilações da função motora caracterizadas pela alternância, muitas vezes imprevisível, entre um estado de boa função motora, geralmente associada a discinesias (período "on"), e um estado de profunda imobilidade (período "off"). Geralmente ocorrem após anos de resposta estável à medicação.

possuir indicadores há pelo menos 5 anos da doença. Pacientes com menor tempo de doença podem ser portadores de parkinsonismo atípico sem as manifestações ainda claras no início do curso da doença e este tipo de doença não apresenta boa resposta cirúrgica. Pacientes que têm intolerância à medicação também devem ser considerados candidatos para cirurgia [32].

Contudo, a cirurgia é contraindicada nos casos de comprometimento cognitivo severo, pois os efeitos da estimulação cerebral crônica em relação às funções cognitivas, comportamentais e humor não estão ainda esclarecidos e os resultados de experimentos já realizados estão fundamentados em estudos de curto prazo, com amostras pequenas e aspectos contraditórios [2,18,32]. Cabe ressaltar que, além dos distúrbios do movimento, a DP tem uma série de alterações cognitivas e emocionais, que agravam o quadro geral do paciente e sua qualidade de vida. Citem-se como exemplos, as alterações da memória [35,36], linguagem [31,37], humor [38,39], capacidade visoespacial e funções executivas [36, 40, 41]. Entretanto, considerando-se que a Doença de Parkinson é uma patologia neurodegenarativa muito comum na população acima de 50 anos, muitas vezes subdiagnosticada e subtratada em razão da dificuldade dos pacientes de terem acesso a uma avaliação de caráter interdisciplinar, fazem-se importantes as pesquisas sobre o tema que buscam investigar os déficits neuropsicológicos associados à doença e quais desses indicadores podem ser melhor preditores do sucesso de tratamentos preconizados a esses pacientes.

2.2. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Atividade intelectual, percepção, memória, fala e ação são processos psicológicos e fazem parte da estrutura funcional na atividade humana. Durante muito tempo foram descritos de maneira abstrata, em termos puramente mentais, sendo descrições baseadas na percepção. No entanto, estudos sobre o funcionamento do cérebro propiciaram a construção de novas teorias sobre a relação de função cerebral e atividade mental. Considerando essa perspectiva, a neuropsicologia é a ciência que estuda a relação entre o cérebro e o comportamento humano. Sua fundamentação científica é resultante de várias

décadas de conhecimento e investigação; entretanto, como área específica de conhecimento, tem um desenvolvimento ainda considerado recente [42].

A avaliação neuropsicológica inicialmente pretendia chegar à identificação e localização de lesões cerebrais focais. Atualmente, consiste no método de investigar as funções cognitivas e o comportamento, através de aplicação de técnicas de entrevistas, do uso de instrumentos validados e de tarefas quantitativas e qualitativas das funções que avaliam a cognição e que abrangem processos de atenção, percepção, memória, linguagem e raciocínio e de instrumentos validados [42,43]. Capovilla (2007) acrescenta que a avaliação neuropsicológica é uma prática fundamental para a tomada de decisões diagnósticas e também para o desenvolvimento de programas de reabilitação. Sua contribuição identifica os diferentes tipos de distúrbios neuropsicológicos, mapeia as principais áreas lesadas, auxilia a direcionar intervenções medicamentosas ou processos de reabilitação, auxilia a direcionar a reabilitação ou intervenção medicamentosa e documenta o estado neuropsicológico atual, permitindo analisar a melhora ou a piora da função no decorrer das intervenções [44].

A neuropsicologia entende a participação do cérebro como um todo, o desempenho de uma função é resultado da integração de componentes cerebrais e suas relações, de maneira interdependente. O principal enfoque da neuropsicologia é o desenvolvimento de uma ciência do comportamento humano baseada no funcionamento do cérebro. A partir do conhecimento do desenvolvimento e funcionamento normal do cérebro, é possível compreender as alterações cognitivas e comportamentais encontradas na decorrência de lesões, desenvolvimento atípico e doenças, como no caso da Doença de Parkinson [45].

Como descrito anteriormente, a Doença de Parkinson é considerada uma doença neurodegenerativa e já foram descritas alterações cognitivas nos portadores de DP mesmo em estágios iniciais da doença, isto é, em pacientes sem presença de demência e com sintomas motores leves. Os domínios cognitivos mais frequentemente acometidos são funções executivas, linguagem, memória e habilidades visoespaciais [36,38,40,41]. Cita-se o estudo de Muslimovic, 2009, para confirmar a ideia de que déficits cognitivos

proeminentes nos domínios da atenção, memória e das funções executivas são encontrados em pessoas com DP sem demência e ainda nas fases iniciais da enfermidade. As pesquisas desse autor também demonstraram o acometimento de alguma função cognitiva em mais de 50% dos pacientes com DP sem demência sendo que 20% exibem predominantemente déficits de memória, 30% sofrem de disfunções executivas e 50% têm desempenho cognitivo globalmente prejudicado [46]. Esses dados que mostram o comprometimento das funções executivas na DP concordam com os resultados de outras pesquisas que evidenciam os prejuízos das funções executivas em casos de doenças neurodegenerativas e o potencial dessas funções enquanto indicador de funcionalidade cognitiva, como o caso da Doença de Alzheimer [47].

Nos pacientes com DP sem demência estabelecida, a capacidade de abstração e simulação pode estar alterada. Visto que esse construto é relacionado ao funcionamento do lobo frontal, alterações nessa capacidade possivelmente são referentes a déficits no circuito fronto-estriato-talâmico [48]. Outro aspecto bastante investigado em pacientes com DP é a atenção. Sobre esse construto, estudos indicam que algumas áreas seletivas da atenção estão mais bem preservadas nesses pacientes que outras. Geralmente, os pacientes demonstram normalidade na atenção sustentada e o desempenho no teste de extensão de dígitos (*digit span*). No entanto, encontra-se prejudicado o desempenho nos instrumentos que avaliam a atenção que depende da velocidade de processamento cognitivo ou que exijam que o paciente guie seus próprios recursos de atenção [6,40].

Ainda em 2003, um estudo de Grosmann et al com ressonância magnética funcional demonstrou que, ao responderem a questões escritas, esses pacientes apresentam menor atividade neural nas regiões do lobo temporal direito, do estriado e da área pré-frontal ântero-medial. Algumas dessas regiões fazem parte do circuito fronto-estriato-talâmico e a deficiência de neurotransmissores (cite-se a dopamina) diminui a atividade desse circuito. São regiões encefálicas responsáveis por integrar processos cognitivos como velocidade de processamento de informação e memória operacional, imprescindíveis para o entendimento de frases com complexidade gramatical.

Assim, a interrupção nesse circuito leva a uma dificuldade de compreensão das frases mais complexas [6]. Entretanto, em estudo recente [49], sugere-se que o desempenho executivo também dependa da integridade da rede de modo padrão (o córtex pré-frontal medial, córtex cingulado posterior, precuneus, córtex parietal lateral e medial e córtex temporal). Comparados com os controles, os pacientes com DP não só apresentaram menor desativação do córtex, mas demonstraram ainda um padrão inverso de ativação e desativação, descrevendo o mau funcionamento específico da rede de modo padrão durante uma tarefa de função executiva.

Nos indivíduos com DP não medicados, além de um aumento de duas vezes na proporção com comprometimento cognitivo em indivíduos no início da doença quando comparados com sujeitos saudáveis, encontra-se frequentemente um comprometimento na ativação frontal exercida pelos núcleos da base, através de emissão dopaminérgica. Em decorrência disso, os pacientes demonstram dificuldade em mudar o foco de atenção quando submetidos a diferentes estímulos visuais. Conforme escrito acima, há uma alteração no controle voluntário da atenção. No entanto, drogas antiparkinsonianas reduzem esse déficit. Ocorre que o tempo para iniciar movimentos simples em resposta aos estímulos visuais está aumentado em pacientes com DP, quando esses estímulos surgem entre outros que os distraem [6,50].

A deficiência dopaminérgica também pode afetar a visão de pacientes com DP, pois ocasiona na retina uma redução na percepção de contraste espacial. As alterações corticais podem provocar deficiência visual; ressaltam-se déficits visoespaciais que podem ser diagnosticados em pacientes sem demência. No estudo de Sawamoto et al, 2008, os dados sugerem que os déficits executivos em pacientes com DP primeiros estão associados com a função dopaminérgica nigroestriatal prejudicada resultando em um processamento anormal no circuito gânglios córtico-basal [51]. Esse tipo de comprometimento pode ser atribuído à disfunção executiva, decorrentes de transtornos nos sistemas frontobasal e fronto parietal, e não a uma genuína deficiência visual, embora dentre os possíveis distúrbios autonômicos da DP estejam alterações pupilares, como o tempo de contração pupilar prolongado, a blefaroclonia (tremor das pálpebras

fechadas) leve e, algumas vezes, blefaroespasmo (fechamento involuntário das pálpebras) [30]. As alucinações visuais e limitação da convergência ocular também são disfunções que podem ocorrer na DP [52]. Além das disfunções executivas, alterações de humor (depressão) e dificuldades de sono costumam acontecer em pacientes parkisonianos [2] e são associados a alterações noradrenérgicas.

2.3 FUNÇÕES EXECUTIVAS

A neuropsicologia tem como um dos seus principais objetos de estudo a organização cerebral para realizar uma atividade cognitiva; a execução dessas atividades e a forma como as diversas áreas do cérebro estão envolvidas no processo neurocognitivo são muito importantes para identificar funções consideradas essenciais e diretamente ligadas ao comportamento social do ser humano, como a linguagem e as diferentes funções executivas [44]. As funções executivas podem ser definidas como processos que levam o indivíduo a realizar, de maneira eficaz, uma conduta independente, intencional e proveitosa [53].

Processos cognitivos complexos influenciam diretamente os comportamentos de interação do ser humano com o mundo. Segundo Gazzaniga (2006), esses comportamentos podem ser denominados *comportamentos orientados para um objetivo* e compreendem a elaboração pelo indivíduo, de um plano de ação com características de flexibilidade e adaptação, organizado em suas experiências passadas de vida e que possa adequar-se às situações atuais [54]. O conceito de *funções executivas* caracteriza um conjunto de habilidades cognitivas que controlam e regulam outras capacidades mais básicas (como a atenção, a memória e as habilidades motoras), e que planejam guiar condutas dirigidas a um objetivo ou resolução de problemas [55]. Englobam uma série de processos com a função principal de facilitar a adaptação do indivíduo a situações novas e pouco habituais, principalmente quando as rotinas de ação não são suficientes para realizar uma tarefa. Estão presentes em todas as atividades não automáticas e têm influência importante na regulação do comportamento.

Para Drake (2007), as funções executivas possuiriam quatro componentes fundamentais: a volição, o planejamento, uma ação com

propósito definido e um desempenho eficiente sendo assim a base para uma conduta adulta autossuficiente, apropriada e socialmente responsável [55]. No modelo de Diamond, 2013, as funções executivas estão intimamente ligadas ao funcionamento do córtex pré-frontal [56,57,58]; todavia, seu correto funcionamento depende também de outras regiões cerebrais em conexão com o lobo frontal [45,53]. Como já descrito, a análise do papel que as regiões pré-frontais do cérebro desempenham na atividade cognitiva e comportamental constitui uma das áreas de trabalho que mais se sobressaem na neuropsicologia contemporânea. Nesse sentido, destaca-se o grande progresso nas pesquisas desenvolvidas nessa área nas últimas décadas. No entanto, ainda existe um longo caminho a avançar para compreensão definitiva acerca de como os lobos frontais permitem uma organização planejada do comportamento.

Em termos anatômicos, o córtex pré-frontal representa entre um quarto e um terço da massa do córtex, estando em uma posição privilegiada para coordenar o processamento cerebral através das amplas regiões do sistema nervoso central. Os seres humanos possuem um sistema neurológico complexo, constituído de uma rede maciça que se liga a regiões motoras, perceptivas e límbicas do cérebro [42,54]. Quase todas as regiões dos córtices parietal, temporal e regiões pré-estriatais do córtex occipital, em suas áreas associativas e não primárias, projetam-se para o córtex pré-frontal, indicando que as aferências frontais têm relação com as informações já elaboradas, sejam elas sensitivas, auditivas ou visuais.

As conexões talâmicas fazem a ligação de estruturas subcorticais, incluindo os núcleos da base, cerebelo e vários núcleos do tronco encefálico para o córtex pré-frontal. Além disso, pode-se afirmar que o córtex pré-frontal comporta-se como uma interface entre a cognição e os sentimentos, já que é a única localização neocortical das informações que circulam pelos circuitos límbicos e mantém conexões com o hipocampo, com a amígdala, com o tálamo (especialmente núcleo dorsomedial), com o córtex límbico para-hipocampal e cingular, com o hipotálamo e com o tegmento mesencefálico. Está implicado na memória, por intermédio do sistema límbico, e nos processos da atenção pelo tálamo. Envia conexões recíprocas a quase todas as áreas que se projetam a

ele e para áreas motoras e pré-motoras. O córtex pré-frontal apresenta muitas projeções para o hemisfério contralateral – projeções para áreas pré-frontais homólogas, por meio do corpo caloso, e projeções bilaterais para regiões pré-motoras e subcorticais. Também recebe aferências provenientes das áreas olfativas da base do cérebro e está ligado, através do tálamo e suas conexões descendentes, ao sistema nervoso autônomo. Portanto, quase todas as áreas corticais e subcorticais influenciam o córtex pré-frontal diretamente ou através de algumas sinapses [54,57].

Existe um consenso, nos estudos e pesquisas desenvolvidas, de que as funções executivas são dependentes de áreas pré-frontais e que as disfunções nessas áreas rompem a organização e o controle do comportamento, especialmente em tarefas novas ou desafiantes [59,60]. Gazzaniga (2006) comenta que as funções executivas são o resultado de interações entre diversos sistemas neurais corticais e subcorticais, e não de apenas uma estrutura [54]. Existe discordância também em relação aos aspectos que envolvem as funções executivas, mas podem-se citar possíveis funções como habilidades organizacionais, autorregulação, planejamento, comportamento orientado para o futuro, manutenção de disposição, atenção seletiva, manutenção de atenção ou vigilância, inibição (quando é selecionada a resposta comportamental mais adequada à situação, inibindo outras) e até mesmo criatividade. O papel central dos lobos frontais é liberar o organismo de repertórios e reações fixas, permitindo a representação mental de alternativas, imaginação, liberdade, intencionalidade (julgamento, empatia, identidade).

Além disso, para que haja um comportamento orientado para um objetivo é necessária existência de outros componentes implicados. Esses componentes das funções executivas relacionam-se, resumidamente, à memória de trabalho (essencial na representação e no acesso de informações que não estão imediatamente presentes no ambiente), ao controle inibitório, à atenção seletiva, ao planejamento e à flexibilidade cognitiva [42,54]. Outro modelo teórico bastante utilizado é o de Diamond, 2013, que aponta como três grandes componentes das funções executivas: a) inibição, que envolve controle inibitório, incluindo autocontrole (inibição comportamental) e controle de interferência (atenção seletiva e inibição cognitiva), b) memória de trabalho,

dividida em verbal e não verbal (visoespacial) e c) flexibilidade cognitiva, também chamada de flexibilidade mental. Embora possa existir alguma divergência de nomenclatura, permanece a concordância sobre a importância destas sofisticadas habilidades cerebrais no desempenho do raciocínio, resolução de problemas e planejamento de ações. [56]

2.3.1. Componentes das Funções Executivas

2.3.1.1 Memória de trabalho

É definida como um sistema com capacidade limitada com a função de adaptar, estocar e manipular as informações; atua como um armazenamento temporário, disponibilizando os dados para realização de tarefas cognitivas, como o raciocínio, resolução de problemas e a compreensão [42]. Baddeley introduziu o conceito de memória de trabalho e após alguns anos inclui outro componente ao modelo: o *buffer* episódico (retentor episódico), com o objetivo de estabelecer as relações entre a memória operacional e a memória de longo prazo [61,62].

Segundo o autor, o funcionamento desse sistema permite a separação de recursos da atenção, supervisionada por um sistema de controle da atenção denominado “executivo central”, coordenando dois subsistemas especializados, denominados auxiliares que armazenam quantidades limitadas de informações em dois domínios específicos: o circuito fonológico (armazena material baseado na fala) e o esboço visoespacial (arquiva propriedades visuais e espaciais dos objetos) [61,62]. Para que haja um sistema de memória de trabalho, é preciso que duas condições estejam presentes: um mecanismo capaz de acessar a informação armazenada para iniciar a função e, posteriormente, uma forma de manter essa informação ativa, tarefas que podem ser realizadas pelo córtex pré-frontal.

Stuss e Knight (2013) citam Miller e colaboradores como autores de pesquisas relevantes envolvendo associações entre o córtex pré-frontal e as bases neurais da memória de trabalho. Eles conduziram experimentos científicos com primatas, treinando tarefa de memória de trabalho. Os resultados sugerem que as células do córtex pré-frontal exibem seletividade em termos de atributo de estímulo, sendo específica para cada tarefa. Além disso,

a resposta dessas células é flexível: se as condições da tarefa mudam, as mesmas células se tornam responsivas a um novo conjunto de estímulos [63]

Outras pesquisas sugerem envolvimento do córtex pré-frontal com memória de trabalho [64,65]; cite-se um estudo realizado com pacientes com lesão frontal, no qual foi solicitado que traçassem um caminho direcionado à saída de um labirinto desenhado num papel. Apesar de compreenderem a tarefa, os pacientes cometiam os mesmos erros sucessivamente. Esses indivíduos pareciam incapazes de aprender com a experiência recente devido ao comprometimento da memória de trabalho [66].

Ainda, Owen (2004) avaliou uma série de pacientes com DP medicados com agonistas dopaminérgicos e um grupo controle de pacientes com DP não medicados. Os resultados sugeriram que o desempenho nas tarefas de memória de trabalho podem depender da integridade das estruturas frontal e temporal medial, propondo que a sequência dos déficits de memória de trabalho se relacionam à "progressão têmporo-espacial da depleção dopaminérgica dentro do estriado em relação à distribuição terminal de seus aferentes corticais" (Owen, 2004, p. 528). [67]

2.3.1.2 Atenção seletiva e controle inibitório

O conceito de atenção seletiva reporta-se à capacidade de seleção do cérebro em escolher os estímulos que são relevantes para serem processados em um determinado momento. É a competência de priorizar algo entre uma grande quantidade de estímulos simultâneos. Esses processos atencionais auxiliam, aperfeiçoam ou inibem outros processos neuropsicológicos (como a memória, a percepção e a linguagem) para permitir que uma tarefa possa ser cumprida de maneira eficaz [42,55,56].

Para realização de tarefa específica, necessita-se de orientação e concentração mental simultaneamente, além de inibição de atividades concorrentes. É dessa forma que atenção comanda o fluxo do processamento de substratos cognitivos [58].

Gazzaniga (2006) elucida que qualquer comportamento orientado para um objetivo requer a seleção de informação relevante à tarefa e que este processo de seleção é uma característica primordialmente de tarefas

associadas ao córtex pré-frontal lateral. Ainda dentro desse contexto, cita que o córtex pré-frontal assume muitas funções e, poderia ser atribuída, também a ele, a capacidade de filtrar as informações mais relevantes para solicitação que está sendo feita. Essa filtragem dinâmica é capaz de atuar no conteúdo do processamento de informação através do destaque da informação relevante e de uma atenção seletiva, descartando outras informações irrelevantes. Diante disso, verifica-se que a função pré-frontal altera sua atuação na memória e passa a envolver-se também com os aspectos atencionais [54].

Portanto, a atenção corresponde a um conjunto de processos que leva à seleção ou priorização no processamento de certas categorias de informação, isto é, atenção é o termo que se refere aos mecanismos pelos quais se dá a seleção [68]. Segundo Poliakoff, 2008, na DP, os pacientes tendem a experimentar maior dificuldade em suas atividades de vida diária, devido à diminuição da atenção seletiva e provável redução da informação gerada internamente [69].

2.3.1.3 Planejamento e seleção de uma determinada ação

O planejamento envolve a organização de tarefas para alcançar um objetivo. É utilizado em atividades de vida diária e também é considerado uma função executiva [42]. Abrange componentes para execução de um plano de ação e para isso, é necessário haver uma hierarquia no desenvolvimento do processo. Para tanto, em primeiro lugar, deve-se identificar o objetivo e secundariamente prever quais as consequências estão relacionadas a ele. Por último, é fundamental escolher estratégias para alcançar o objetivo determinando como ele será atingido [54].

A habilidade de estabelecer um plano coerente, com metas definidas capazes de atingir objetivos complexo, exige organização e planejamento em diversos níveis de comportamento, para tanto a integridade dos lobos frontais é fator fundamental para conseguir sucesso nessa função. No entanto, pessoas portadoras de doenças neurodegenerativas que afetem essas estruturas tem dificuldade em manter a meta estabelecida e incapacidade de realizar a seleção da ação mais adequada. A distração é uma disfunção associada ao lobo frontal e está presente em diversas doenças neurológicas e psiquiátricas [42,57]. Nos pacientes com DP, o comprometimento no planejamento e seleção

de ações é comum mesmo em pacientes recém-diagnosticados e com sintomas iniciais da doença, como evidenciado em testes que requerem a correta escolha de estratégia de tarefa para alcançar o objetivo. A hipótese é que isso se deva à redução dopaminérgica, já que a terapia com levodopa demonstra algum efeito positivo sobre as funções executivas em geral [70].

2.3.1.4 Flexibilidade cognitiva

A flexibilidade cognitiva está relacionada com a capacidade alterar a estratégia de acordo com a demanda do ambiente. É a adaptação das escolhas ao que está sendo exigido [44]. Essa flexibilidade mental está intimamente ligada ao controle inibitório que tem a competência de realizar a inibição de respostas não adaptadas. Além disso, está associada à capacidade de abstração, produtividade cognitiva e potencial criativo do indivíduo [42,55,57]. Pessoas consideradas de comportamento mais rígido, ditas inflexíveis, podem ser consideradas como apresentando uma variação individual dentro da normalidade do funcionamento dos lobos frontais.

Segundo Malloy-Diniz (2008), a flexibilidade mental está relacionada com a habilidade do indivíduo de oscilar a atenção de um aspecto do estímulo a outro durante uma tarefa em andamento, de acordo com as demandas reforçadoras do momento. Esse sistema de modulação do nível de ativação dos esquemas de ação que são selecionados como parte de um plano diretor são controlados pelo o lobo frontal, impedindo a distração por sistemas considerados parasitas e a perseveração ao inibir os esquemas dominantes [45].

Por isso, os casos de lesão frontal provocam uma desinibição acarretando em distratibilidade e a falha no processo de seleção que leva à insistência dos erros. Essa falta de flexibilidade em encontrar alternativas de respostas a determinado desafio e a dificuldade de concentração podem ser consideradas rigidez mental, característica que é comumente encontrada em doenças neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson. Em um estudo com portadores de DP, na população brasileira, os autores realizaram avaliação das funções executivas nas modalidades: raciocínio indutivo, memória operacional, controle inibitório, planejamento e flexibilidade cognitiva. Os resultados apontaram diferenças significantes entre os grupos experimental

(composto por 44 sujeitos, divididos em 2 grupos de acordo com o tempo de doença) e controle (composto por 25 sujeitos) nas modalidades analisadas. Cite-se o fator controle inibitório com médias dos escores do teste Stoop para o Grupo Controle de 35,83 e Grupo DP1 de 24,20, construção visoespacial com médias de 30,84 para Grupo Controle e 26,20 para Grupo DP2, nos escores do teste Figura Complexa de Rey e flexibilidade cognitiva, que apresentou diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos por meio do Teste Wisconsin de Cartas (GC= 27,50, GPD1= 46,57 e GPD2= 44,14). Os autores concluíram que os pacientes com DP, mesmo nas fases iniciais da doença, apresentam comprometimento cognitivo executivo [71]. Corroborando resultados encontrados em outros países, cite-se o estudo de Elgh, 2009, em que o prejuízo foi robusto em pacientes na fase mais precoce da doença, nos quais 30 % dos sujeitos apresentaram déficits cognitivos em um domínio das funções executivas e 16% em dois domínios ou mais. [72].

2.4 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS

As funções executivas são um conjunto de habilidades consideradas das mais complexas do funcionamento da mente humana. Como descrito, são diversas funções que apresentam uma variedade de subdomínios.

A avaliação das funções executivas é um propósito de extrema importância para a neuropsicologia; todavia, faz-se necessária a utilização de inúmeras técnicas para que seja possível avaliar o funcionamento executivo de um indivíduo, com evidências dos componentes que atuam nessas funções. Os instrumentos de avaliação precisam conter elementos capazes de avaliar as competências cognitivas comportamentais, que incluem o raciocínio verbal, resolução de problemas, planejamento, sequenciamento, a capacidade de manter a atenção, a resistência a interferências, utilização de feedback, multitarefa, flexibilidade cognitiva e capacidade de lidar com a novidade. Uma alteração em um ou mais de seus domínios pode afetar todos os processos executivos [55,56,57].

Para tanto, não é possível que apenas um instrumento consiga englobar tais aspectos. A avaliação neuropsicológica pode ser realizada através de uma bateria de instrumentos visando a abranger todas as funções e avaliar especificamente cada domínio cognitivo, em geral é organizada pelo

examinador de acordo com os critérios definidos pelo mesmo [45].

Todos os instrumentos que visam a avaliar as funções executivas devem ter como princípio ser uma novidade, pois o principal ponto referente a essas funções é o fato da tarefa a ser resolvida não ser habitual ao sujeito. Também deve demandar esforço cognitivo e memória de trabalho através de atividades com um grau de complexidade capaz de levar o indivíduo a realizar planejamento para atingir os objetivos e inibição de respostas automáticas [56].

O objetivo principal dos testes é evitar o automatismo na realização das tarefas para que ocorra um processo de esforço cognitivo, a fim de avaliar as funções executivas. Por isso os instrumentos que demonstram ser agradáveis e de fácil resolução não são considerados adequados para verificar a maneira como o indivíduo responde frente a situações desafiadoras, pois não exigem grandes dificuldades.

Um bom teste visa a colocar o sujeito frente a uma situação nova, exigir esforço cognitivo e evitar a automatização na realização das tarefas. Portanto, são preconizados os instrumentos que levam em consideração a capacidade do indivíduo de adequar suas estratégias para resolução de problemas frente a novas situações [42,55]. Na maior parte dos estudos, utiliza-se um conjunto de testes com o intuito de compreender todas as habilidades que estão envolvidas.

No foco da presente pesquisa, ressalte-se que embora os procedimentos cirúrgicos para tratamento de casos específicos de DP sejam um procedimento usual no sistema de saúde, são poucos ainda os estudos avaliando quais déficits neuropsicológicos são preditores de melhor prognóstico, indicação terapêutica e tratamento cirúrgico. Diante dessa constatação, o objetivo principal deste projeto de pesquisa é avaliar a frequência e a gravidade de disfunções neuropsicológicas dos pacientes com DP atendidos no Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), listados para procedimento neurocirúrgico. Esses resultados permitiram a descrição do perfil psicológico e neuropsicológico da população pré-cirúrgica de pacientes com Parkinson atendida no referido ambulatório e futuramente, a avaliação da efetividade neuropsicológica do tratamento proposto. Em adicional, a pesquisa visa, no

presente, estudar a relação estabelecida entre os resultados da avaliação neuropsicológica e o tempo de flutuação motora e/ou discinesias, que são complicações motoras decorrentes da DP e servem como critérios de indicação cirúrgica.

3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO

[1] Rito M. Doença de Parkinson: instrumentos avaliativos. Arq Fisioter. 2006; 2 (1): 27-45.

[2] Silberman CD, Laks J, Rodrigues CS, Engelhardt E. The impact of depression on survival of Parkinson's disease patients: a five-year study. J. bras. Psiquiatr. 2013; 62(10): 8-12.

[3] Muslimović D, Post B, Speelman J D, De Haan R.J, Schmand B. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. Journal of the International Neuropsychological Society. 2009; 15 (3): 426-37.

[4] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006; 355 (9): 896-908.

[5] De Lau LML, Breteler M. Epidemiology of Parkinson's disease. The Lancet Neurology. 2006; 5 (6): 525-35.

[6] Melo LM, Barbosa ER, Caramelli P. Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento. Revista de psiquiatria clínica. 2007; 34 (4): 176-83.

[7] Fernandes RCL, Rosso ALZ de, Vincent, MB, Bahia PRV, Resende CMC, Araujo NC. Achados de ultrassonografia transcraniana na doença de Parkinson e no tremor essencial: relato de casos. Radiologia Bras. 2012; 45 (6): 356-8.

[8] Rowland LP. Merrit- Tratado de Neurologia. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2007.

[9] Andrade CRF de, Martins VO. Variação da fluência da fala em idosos. Pró-Fono R. Atual. Cient.. 2010; 22 (1): 13-8.

[10] Andrade LA, Amaro Jr E. Levodopa versus non-levodopa brain language fMRI in Parkinson's disease. Einstein (São Paulo). 2012; 10 (2):171-9.

[11] Lim S, Lang AE. The non motor symptoms of Parkinson's disease - an overview. Mov Disord. 2010; 25 (1): 123-30.

[12] Kummer A, Teixeira AL. Neuropsychiatry of Parkinson's disease. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2009; 67(3b): 930-9.

[13] Bonnet AM, Jutras M F, Czernecki V, Corvol JC, Vidailhet M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects. Parkinson's disease.2012; 2012.

[14] Munhoz RP, Werneck LC, Teive HAG. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. ClinNeurolNeurosur.2010; 112: 431-5.

[15] Bohlhalter S, Kaegi G. Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome. Swiss medical weekly. 2011; 141 (November). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052571 >.

[16] Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. Journal of Clinical Investigation. 2006; 116(7): 1744-54.

[17] Teive HAG. O Papel de Charcot na Doença de Parkinson. Arq.Neuropsiquiatria.1998; 56(1): 141-5.

[18] Tedrus GMA, Fonseca, LC, Letro, GH, Bossoni, AS, Samara, AB. Dementia and mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2009; 67(2b): 423-7.

[19] Jankovic J, Tolosa E (Eds). Parkinson's disease and movement disorders. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

[20] Kung HF, Kung MP, Wey SP, Lin K.J, Yen TC. Clinical acceptance of a molecular imaging agent: a long march with [< sup> 99m</sup> Tc] TRODAT. Nuclear medicine and biology. 2007; 34 (7): 787-9.

[21] Vasconcellos LFR, Novis SAP, Moreira DM, Rosso ALZ, Leite ACC. Neuroimaging in Parkinsonism: a study with magnetic resonance and spectroscopy as tools in the differential diagnosis. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2009; 67 (1): 1-6.

[22] Peternella N, Magalhães F, Marcon SS. Quality of life of a person with Parkinson's disease and the relationship between the time of evolution and the severity of the disease. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2012; 20 (2): 384-91.

[23] Silva JAM, Dibai Filho AV, Faganello FR. Mensuração da qualidade de vida de indivíduos com a doença de Parkinson por meio do questionário PDQ-39. Fisioterapia em movimento (Impr.) 2011; 24 (1): 141-6.

[24] Silva TBL da, Yassuda MS, Guimarães VV, Florindo AA. Fluência verbal e variáveis sociodemográficas no processo de envelhecimento: um estudo epidemiológico. Psicologia: Reflexão Critíca. 2011; 24 (4): 739-46.

[25] Pahwa R. Factor SA., Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.Neurology. 2006; 66(7): 983-95.

[26] Hauser, RA. Shulman LM, Trugman, JM, Roberts JW, Mori A, Ballerini R et al. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. Movement Disorders. 2008; 23 (15): 2177-85.

[27] Shih MC, Edson A, Jr Ferraz HB, Hoexter MQ, Goulart FO, Wagner J et al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson: primeiro estudo com [^{99m}Tc]-TRODAT-1 e SPECT no Brasil. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2006; 64 (3ª): 628-34.

[28]Shih MC, Hoexter MQ, Andrade LAF de, Bressan RA. Parkinson's disease and dopamine transporter neuroimaging: a critical review. Sao Paulo Med. J. 2006;124 (3): 168-75.

[29] Utiumi M, Felício A, Borges C, Braatz V, Rezende S, Munhoz R, Bressan, et al. Dopamine transporter imaging in clinically unclear cases of parkinsonism and the importance of Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDDs). Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2012; 70(9), 667-73.

[30] Factor S, Weiner W, Factor S, Weiner W. Parkinson's Disease: Diagnosis & Clinical Management. Demos Medical Publishing; 2007.

[31] Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks Jr WJ, et al. Bilateral deep brain stimulation versus best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized clinical trial. JAMA. 2009; 301: 63–73.

[32] Tosta ED, Rieder CRM, Borges V, Neto, CY e col. Doença de Parkinson: Recomendações. Academia Brasileira de Neurologia. São Paulo, 2010,1ªed.

[33] Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, Pinsker M, Cornu P, Rau J, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: Concept and standards of the EARLYSTIM-study. Parkinsonism Relat Disord. 2013; 19: 56-61

[34]Zahodne LB, Okun M S, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. J Neurol. 2009; 256 (8): 1321-29.

[35] Pirogovsky, E. The profile of prospective memory impairment in Parkinson's disease and implications for everyday functioning.(PhD These). San Diego: https://escholarship.org/uc/ucsd_etd. 2012.

[36] Morris ME, Watts JJ, Iansek R, Jolley D, Campbell D, Murphy AT, Martin CL. Quantifying the profile and progression of impairments, activity, participation, and quality of life in people with Parkinson's disease: a protocol for a prospective cohort study. BMC Geriatrics; 2009; 9:1-6.

[37] Spencer K, Sanchez J, McAllen A., Weir P et al. Speech and cognitive-linguistic function in Parkinson's disease. Perspectives on Neurophysiology and Neurogenic. Speech and Language Disorders. 2010; 20 (2): 31-8.

[38] Aarsland D, Påhlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. Nature Reviews Neurology. 2011; 8 (1): 35-47.

[39] Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. Neurology. 2009; 72 (10): 886-92.

[40] Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease A multicenter pooled analysis. Neurology. 2010; 75 (12): 1062-69.

[41] Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HAM et al. Cognitive impairment in Parkinson' disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78:1182-7.

[42] Lesak MD, Howieson DB, Loring DW. Neurophysichological Assesment. 4ªed. New York: Oxford University Press, 2004.

[43] Malloy-Diniz L, et al. Avaliação Psicológica. Porto Alegre: Artmed, 2010.

[44] Capovilla ASG, Assef, ECDS, Cozza, HFP. Avaliação Neuropsicológica da Funções Executivas e Relação com Desatenção e hiperatividade. Avaliação Psicológica. 2007; 6(1): 51-60.

[45] Malloy-Diniz L, Sedo M, Fuentes D, Leite W. Neuropsicologia das Funções Executivas. Em: Fuentes D, Malloy-Diniz L, Camargo C, Consenza R. & cols. Neuropsicologia: teoria e prática. Porto Alegre: Artmed, 2008

[46] Muslimović DI, Post B, Speelman JD, De Haan R J, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. Neurology. 2005; 65 (8): 1239-45.

[47] Paula JJ de, Malloy-Diniz, LF(2013). Executive functions as predictors of functional performance in mild Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment elderly. Estud. psicol. 2013; 18 (1): 117-24.

[48] Mcnamara P, Durso R. Neuropharmacological treatment of mental dysfunction in Parkinson's disease. Behavioural neurology. 2006; 17 (1): 43-51.

[49] van Eimeren T, Monchi O, Ballanger B, Strafella, A P (2009). Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. Archives of Neurology. 2009; 66(7): 877-83.

[50] Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease The Norwegian ParkWest Study. Neurology. 2009; 72 (13): 1121-6.

[51] Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, Pavese N, Thielemans K., Brooks DJ. Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. Brain. 2008; 131 (5): 1294-302.

[52] Grossi D, Carotenuto A, Trojano L, Manzo V, Fasanaro AM. Do frontal dysfunctions play a role in visual hallucinations in Alzheimer's disease as in Parkinson's diseaseas comparative study. Psychology & Neuroscience. 2011; 4 (3): 385-9.

[53] Schneider W, Schumann-Hengsteler R, Sodian B (Ed.). Young children's cognitive development: Interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability, and theory of mind. Psychology Press, 2014.

[54] Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. Neurociência Cognitiva. A Biologia da Mente. 2ªed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

[55] Drake, M. Evaluación de las Funciones Ejecutivas. In: Burin, D., Drake, M., Harris, P. Evaluación Neuropsicológica en adultos.Buenos Aires: Paidós, 2007.

[56] Diamond A. Executive functions. Annual review of psychology. 2013; 64: 135-68.

[57] Fuster JM. Cortex and memory: emergence of a new paradigm. Journal of Cognitive Neuroscience. 2009; 21 (11): 2047-72.

[58] Gil R. Neuropsicologia. 4ª ed. São Paulo: Santos; 2010.

[59] Kristensen CH, Parente MAMP, Kaszniak AW. Transtorno de estresse pós-traumático e funções cognitivas. Psico-USF. 2006; 11 (1): 17-23.

[60] Holmes A, Wellman CL. Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2009; 33 (6): 773-83.

[61] Baddeley A. Working memory, thought, and action. Oxford University Press; 2007.

[62] Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies.Annual review of psychology. 2012; 63: 1-29.

[63] Stuss DT, Knight RT. (Ed.). Principles of frontal lobe function. Oxford University Press; 2013.

[64] Mcnab F, Klingberg T. Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. Nature neuroscience. 2007; 11 (1): 103-7.

[65] Junior CAM, Melo LBR. Integração de três conceitos: função executiva, memória de trabalho e aprendizado. Psicologia: Teoria e Pesquisa. 2011; 27 (3): 309-14.

[66] Andrade A. Validade de Instrumentos para Avaliar Funções Executivas em Alunos de 5ª a 8ª séries. Projeto de dissertação apresentado à Universidade São Francisco para exame de qualificação do Mestrado. Itatiba. São Paulo; 2008.

[67] Owen AM. Cognitive Dysfunctions in Parkinson"s disease: the role of frontostriatal circuitry. The Neuroscientist. 2004; 10 (6): 525-37.

[68] Almeida Júnior, CR. Orientação da atenção em pacientes portadores de tumor do lobo parietal. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo; 2012.

[69] Poliakoff E, Smith-Spark JH. Everyday Cognitive Failures And memory problems in Parkinson's patients without dementia. Brain and cognition. 2008; 67 (3): 340-50.

[70] Cools R, D'esposito M. Inverted-U–Shaped Dopamine actions on human working memory and cognitive control. Biological psychiatry. 2011; 69 (12): 113-25.

][71] Campos-Souza IS, Campos-Sousa RN, Ataíde Jr L, Soares MMDB, Almeida KJ. Executive dysfunction and motor symptoms in Parkinson's disease. Arquivos de neuro-psiquiatria. 2010; 68 (2): 246-51.

[72] Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. European Journal of Neurology. 2009; 16 (12): 1278-84.

4. ARTIGOS

4.1 ARTIGO 1 – Submetido ao periódico Parkinsonism & Related Disorders – ISSN 1353-8020 *versão impressa*

NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE OF PARKINSON´S DISEASE PATIENT CANDIDATES FOR DEEP BRAIN STIMULATION SURGERY

Authors: MACHADO, FA

HILBIG, A

RIEDER, CRM

REPPOLD, TC

Institution: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/UFCSPA. Porto Alegre. Brasil

FLAVIA AMARAL MACHADO: Physiotherapist, master's student of Master´s Program of Rehabilitation Sciences – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-UFCSPA/ Brazil

ARLETE HILBIG: Neurologist, professor of medicine department – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-UFCSPA/ Brazil

CARLOS ROBERTO DE MELLO RIEDER Neurologist, professor of medicine department – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-UFCSPA/ Brazil

CAROLINE TOZZI REPPOLD: PhD, Psychologist, Neuropsychological Assessment Unit, Master's Program of Rehabilitation Sciences and Health Sciences. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-UFCSPA/ Brazil

Correspondence:
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
Rua Sarmento Leite, 245, sala 117, anexo II. Zip Code : 90050-170
Porto Alegre, RS, Brazil
Phone: 55 51 33038839
E-mail : flaviamaral@ufcspa.edu.br; flamaral2@hotmail.com (Flavia Amaral Machado).

Funding Agency: CAPES/Cnpq

ABSTRACT:

Introduction: Parkinson's Disease (PD) shows symptoms involving motor and non-motor complications, including cognitive and behavioral changes. The aim of study was to investigate the neuropsychological profile of patients with PD candidates for deep brain stimulation surgery (DBS).

Methods: This was a cross-sectional study. The neuropsychological evaluation was held in 30 patients of the ISCMPA Movement Disorders Clinic, with surgical indication based on the criteria of the responsible neurologists, in the period of 12 months. Instruments used: MMSE, FAB, MoCA, BDI, Semantic Verbal Fluency, PDQ-39, PDSS; and the UPDRS and Hoenh-Yahr scale.

Results: The patients were mostly male (66.7%) with a mean age of 59.37 (SD 10.60) and disease duration 9.33 (SD 4.08). There was cognitive impairment in 56.7% of patients by FAB and 76.7% by MoCA. The correlation between age of disease onset and neuropsychological assessment showed significant statistical results for the FAB tests in terms of total score ($r= -0.463$, $p\leq0.01$) and of the sub-items relating to phonemic verbal fluency ($r= -0.511$, $p\leq0.00$), motor programming ($r=-0.404$, $p\leq0.02$) and inhibitory control ($r=-0.429$, $p\leq0.01$). There was a significant correlation between the variables cited above in the results for the MoCA total score ($r=-0.437$, $p\leq0.01$) and its sub-items referring to executive and visuo-spatial functions ($r= -0.435$, $p\leq0.01$) as well as the semantic verbal fluency score ($r= -0.505$, $p\leq 0.00$).

Conclusion: Even in the earliest stages of the disease, there is the incidence of non-motor symptoms, especially in those subjects who had an early onset of the disease.

Key words: Neuropsychology; Parkinson´s Disease; Neurosurgery; Deep Brain Stimulation.

Introduction

Parkinson's Disease (PD) is a movement disorder characterized by its main motor symptoms: bradykinesia, rigidity, resting tremor and postural instability [1]. However, it is essential to emphasize that PD is considered a systemic disease and thus presents a variety of non-motor symptoms involving aspects such as memory loss, language/verbal fluency changes and executive function and visual-spatial ability deficits, among others. Such cognitive and behavioral impairments negatively impact one's quality of life, can complicate treatment and represent signs of poor prognosis [2].

Recommended treatments include surgery, in which one of the techniques used is deep brain stimulation (DBS), which is available through the Brazilian public health system and is considered a good alternative in refractory cases. In addition to improving PD's cardinal motor symptoms, DBS surgery reduces the complications that accompany dopaminergic therapies, such as motor fluctuations and dyskinesia [3, 4]. Indication is thorough and includes an established PD diagnosis for at least five years; absence of severe cognitive impairment or dementia; absence of other comorbidities and response to preoperative levodopa, which is considered a good prognosis for postoperative results [5, 6].

The purpose of this procedure is to implant a deep brain stimulator to control motor symptoms. It has shown good results for the disease's motor complications. However, the effects of DBS on non-motor symptoms (mainly cognition and psychological functioning) are inconsistent [7]. Given the importance of conducting neuropsychological assessments on PD patients who are candidates for DBS surgery, this study aimed mainly to verify the neuropsychological profiles (NP) of patients treated at the outpatient movement disorder clinic at the ISCMPA in Porto Alegre, Brazil.

Methods

This was a cross-sectional study. We invited all literate Parkinson's patients receiving treatment at the Movement Disorder Clinic at the ISCMPA in Porto Alegre between August 2013 and August 2014 to participate in the

research project. The inclusion criteria encompassed PD patients who had initially been ruled out for dementia diagnosis through an MMSE assessment using mean scores by education level: 25 points for individuals with 1-4 years of schooling; 26.5 points for 5-8 years of schooling; 28 points for 9-11 years of schooling; and 29 points for more than 11 years of schooling [8]. The sample was composed of 30 patients being monitored at the same outpatient clinic that had PD, were candidates for DBS surgery and had been screened by the neurology department.

Instruments

The patients were assessed using the following instruments:

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [9]: This instrument assesses eight different cognitive domains. Included in the set of items that constitute this tool are five of the six tasks most frequently used to screen for dementia. The Brazilian version of the MoCA is a valid and reliable instrument for screening for mild cognitive impairment among older individuals, validated by Memoria, 2012 [10].

Frontal Assessment Battery (FAB) [11]: This is a screening tool to assess frontal executive functions (both executive and motor components) in a single instrument. The test has good psychometric properties and construct/criteria validity, according to a study by De Paula, 2013 [12].

Beck Depression Inventory (BDI) [13]: A self-assessment measurement of mood widely used both in reasearch and in clinical settings. The depression intensity classification ranges between: minimal depression (0-9), mild depression (10-16), moderate depression (17-29) and severe depression (30-63). Validated in Brazil by Cunha, 2001.

Verbal Fluency Test (Semantic Category) [14]: Checks for the existence of semantic memory loss and impairment of search strategies related to executive function. The test was validated for the Brazilian population by Brucki, 2004.

Parkinson’s Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) [15]: This has been indicated as the most appropriate instrument for assessing the VQ of PD patients and is sufficiently robust to be used in trans-cultural studies. It assesses eight different

domains: mobility, daily activities, emotional well-being, stigma, social support, cognition, communication and bodily discomfort. It was adapted for Brazilian Portuguese by the Health Services Research Unit (Department of Public Health and Primary Care -University of Oxford) in 2005.

Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) [16]: This is a scale of 15 items assessing a variety of sleep disorders commonly associated with PD. The instrument has been translated and validated internationally and its validation was performed in Brazil by Margis, 2010.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale revised by the Movement Disorder Society (UPDRS- MDS/2008): The UPDRS was created in 1987 [17]. Revised and expanded in 2008, the UPDRS- MDS/2008 has demonstrated high consistency both internally and correlated with the original UPDRS (ρ = 0, 96) [18]. It is a gold-standard tool for assessing the disease's symptoms as well as its impairments in research and clinical environments.

Hoehn-Yahr Degree of Disability Scale [19]: This scale was developed in 1967. It is fast and practical for indicating a patient's general state. A modified version of the HY scale was developed more recently to include intermediate stages, and was used in this study. The HY scale is widely used and accepted to assess the stages of PD [20].

Procedures

Patients who met the inclusion criteria were invited to participate in the study after consulting with a neurologist at the outpatient clinic. Neuropsychological data was collected at the ISCMPA Movement Disorder Clinic in a single session. All patients were assessed in the morning while they were in their optimal "on" state. The tests were performed in a spiraled order to avoid response bias and by researchers from the research group who had been previously trained for this assessment. The assessments performed indicated the neuropsychological profiles of the clinic patients and enabled the professionals involved to monitor the clinical evolution and surgical indication for each case. All individuals who participated in the study signed an informed consent form developed according to the criteria of the Research Ethics

Committees of UFCSPA and ISCMPA, where the research project was approved under CAAE 17123013.6.0000.5335.

Statistical Analysis

Descriptive and inferential statistical analyses were performed to characterize the sample. The descriptive analyses were presented by mean, standard deviation (SD) and absolute and relative frequencies. The tests that presented normal distributions were analyzed using Pearson correlation and the results were presented by mean (SD). Those with non-normal distributions were analyzed using Spearman correlation and their results were presented by median (25^{th} and 75^{th} percentiles). To compare means, the t-test was used to assess whether or not symptoms characteristic of that dimension were present. We used the SPSS v.21.0 statistical program and the significance level for all tests was $p \leq 0.05$.

Results

Thirty PD patients were assessed at the ISCMPA Movement Disorder Clinic: 20 males (66.7%) and 10 females (33.3%) aged 28-77. Other sample characterization data are shown in Table1.

Insert Table 1

Among the disease's first symptom, tremor was the most frequent (80% of the cases) while rigidity or bradykinesia were reported in 20% of the cases. Resting tremor was reported at the current symptom by 53.3% of the patients while rigidity or bradykinesia were reported by 46.7%. The mean staging of the disease using the HY scale was 2.17 (SD 0.46), with scores ranging from 1 to 3 (mild to moderate).

Section III of the MDS-UPDRS was concluded with 26 of the 30 patients and the median score for the 26 assessed patients was 29 points (25^{th} to 75^{th} percentiles: 22 to 50).

In an index ranging from 0 to 100, the median (mean of 35.33%, SD 17.06) perception of quality of life by the patients was 31.5 (21.5 to 46.5) with higher scores being related to the mobility (23%) and AVD (28%) domains,

indicating greater discomfort in these domains. Mean sleep perception was 99.3 (SD 31.11) on a scale ranging from 0 to 150, indicating moderate-to-good sleep.

The frequency and severity in the neuropsychological tests revealed impairment of frontal functions in 56.7% of the patients using the FAB and cognitive deficits in 76.7% of the patients using the MoCA. The patients demonstrated low semantic verbal fluency in 30% of the BDI scores. In the mood assessments, 53.3% of the patients had no depression or minimal depression, 30% had mild to moderate depression, 13.3% had moderate to severe depression and 3.3% had severe depression. Data for each sub-item are shown in Table 2.

Insert Table 2

The correlation between age of disease onset and neuropsychological assessment showed significant statistical results for the FAB tests in terms of total score ($r= -0.463$, $p\leq0.01$) and of the sub-items relating to phonemic verbal fluency ($r= -0.511$, $p\leq0.00$), motor programming ($r=-0.404$, $p\leq0.02$) and inhibitory control ($r=-0.429$, $p\leq0.01$). Similarly, there was a significant correlation between the variables cited above in the results for the MoCA total score ($r=-0.437$, $p\leq0.01$) and its sub-items referring to executive and visuo-spatial functions ($r= -0.435$, $p\leq0.01$) as well as the semantic verbal fluency score ($r= -0.505$, $p\leq 0.00$).

Insert Figures 1 and 2

The disease's timing and staging only showed significant results for the MoCA naming sub-item, with $r= -0.469$, $p\leq 0.00$ for timing and $r_s= -0.584$, $p\leq0.00$ for severity on the HY scale. The quality of life questionnaire's mobility domain showed a negative correlation with total FAB ($r_s= -0.393$, $p\leq0.03$), the FAB inhibitory control sub-item ($r_s= -0.395$, $p\leq0.03$), total MoCA ($r_s=-0.448$, $p\leq0.01$) and the MoCA attention sub-item ($r_s= -0.509$, $p\leq0.00$). In the stigma domain, there was a correlation with the FAB motor programming sub-item ($r_s=-0.424$, $p\leq0.02$). In the communication domain, there was a correlation with the MoCA executive and visual-spatial functions sub-item ($r_s= -0.363$, $p\leq0.04$).

All of the results described above demonstrate a moderately strong correlation among the variables. Statistically significant results were not

obtained for correlations between the NP findings and sleep quality, current rigid or tremor symptom, or initial tremor symptom.

Discussion

DBS surgery is indicated in specific cases and can benefit a small percentage of PD patients. Many studies have shown that this type of surgical treatment can significantly improve the motor condition of individuals with fluctuations and dyskinesia [21, 22, 23].

Selection criteria include: an established PD diagnosis for at least five years; motor complications; unsatisfactory control or intolerance to medication treatment; age (since younger patients and those who have had the disease for less time show the most beneficial effects); and absence of dementia and severe depression [6, 24]. The subjects who comprised this study's sample had demographic characteristics that were compatible with these criteria. They were patients in the initial stages of the disease, as shown by the HY scale; they had motor symptoms that impaired their mobility and daily activities, as noted in the PDQ-39; and most of them had minimal or no depression.

However, cognitive symptoms appeared in more than half of the patients assessed (with both the FAB and the MoCA). The MoCA scores indicated cognitive impairment in 76.7% of the subjects. The most affected constructs were related to the executive functions, supporting the findings of international studies [25, 26] in which people with PD had impaired executive functions even in the initial stages of the disease. In the Elgh, 2009 study, 30% of the subjects had cognitive deficits in the executive function domain and 16% had them in two or more domains. All of these patients were in the disease's initial stage [25]. As for Brazil, Campos-Souza compared PD patients with subjects who did not have the disease. The results showed worse performance for the experimental group compared to the control group. According to the Stroop test for inhibitory control, the control group had a mean score of 35.83 compared to 24.2 for the PD1 group. For visual-spatial construction, the control group had an average score of 30.84 while the PD2 group scored 26.2, according to the Rey Complex Figure Test. The Wisconsin Card Sorting Test showed statistically significant differences between the group mean scores for cognitive flexibility (CG= 27.50,

PD1= 46.57 and PD2= 44.14). Nevertheless, few studies have investigated PD's executive dysfunctions in Brazil [27].

It has been suggested that executive performance depends on the integrity of the prefrontal cortex and other related structures. Individuals with PD have less deactivation of the cortex and have shown an inverse pattern of activation and deactivation, accounting for their poor functioning specifically during executive function tasks. They had low scores for attention and inhibitory control (which are included in these functions) especially for the FAB, which measures competency in prioritizing something among a large number of simultaneous stimuli. These attention processes assist, enhance or inhibit other neuropsychological processes (such as memory, perception and language) to enable a task to be performed efficiently [28].

The fact that this study's results demonstrated such a high percentage of cognitive dysfunction points to the need for comprehensive and discerning assessments in the preoperative period, as subjects screened for surgical assessment using tools such as the MMSE may present impairment in their executive functions, language and memory that are not detected by the test. In addition, interventions can be developed to maintain or improve this situation—namely neuropsychological rehabilitation and training tasks, which have only been studied recently and have received little attention nationally [29].

Also in relation to this study's results, the moderate correlation found between the neuropsychological scores and age of disease onset points to the important discussion about the ideal time for performing the surgical procedure. As this study has shown, cognitive changes occur in older individuals. Missing the right time could contraindicate the procedure because of the appearance of cognitive complications, as cognitive impairment is one of the exclusion criteria and it is not well-established whether it is a predictor of dementia in the postoperative period.

It is currently being discussed whether to move up the time for indicating DBS surgery in order to target younger patients with earlier disease onset and less time with the disease. The main goal would be to maintain the patient's quality of life before motor and cognitive complications interfere with social aspects and activities in their daily lives or even contraindicate the surgery (in

cases of cognitive impairment) [5, 30]. One limitation of this study is the small number of subjects who comprise the sample, as the surgical indication is meticulous and includes specific cases. Another limitation is the absence of a control group paired by age and time with PD. This was considered but was deemed unfeasible.

Conclusion

In recent years, interest in PD's non-motor symptoms has been evidenced by a growing body of research on the subject. In specific regard to neuropsychological factors, questions remain about which domains are most affected, whether there are better prognosis predictors and what effect DBS has on cognitive symptoms. In this context, the present study contributes to expanding results based on scientific evidence.

Furthermore, this study has described the neuropsychological profile of patients who are candidates for DBS surgery and has collaborated so that the clinical staff can assess the best clinical procedure to use to treat the disease in the pre-surgical period. This information will also serve as a control for monitoring the disease's evolution and cognitive deterioration. This information is especially relevant for patients who will undergo the surgical procedure, as they will have a baseline against which to assess their postoperative condition.

Finally, we emphasize that this study points to the relevance of verifying PD's non-motor (especially cognitive) aspects and propose a discussion of rehabilitation strategies that are linked to the indication of surgery at the most beneficial time for the patient. We suggest that this assessment be expanded to other movement disorder centers using the control group as a basis for comparing neuropsychological findings.

Acknowledgements

This study was supported in part by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (*CAPES*). There are no conflito of interests.

References

[1] Jankovic J, Tolosa E (Eds). Parkinson's disease and movement disorders. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

[2] Muslimović D, Post B, Speelman J D, De Haan R.J, Schmand B. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. Journal of the International Neuropsychological Society. 2009; 15 (3): 426-37.

[3] Silberman CD, Laks J, Rodrigues CS, Engelhardt E. The impact of depression on survival of Parkinson's disease patients: a five-year study. J. bras. Psiquiatr.2013; 62(10): 8-12.

[4] Tedrus GMA, Fonseca, LC, Letro, GH, Bossoni, AS, Samara, AB. Dementia and mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2009; 67(2b): 423-7.

[5] Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, Pinsker M, Cornu P, Rau J, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: Concept and standards of the EARLYSTIM-study. Parkinsonism Relat Disord. 2013; 19: 56-61.

[6] Tosta ED, Rieder CRM, Borges V, Neto, CY e col. Doença de Parkinson: Recomendações. Academia Brasileira de Neurologia,1ªed. São Paulo, 2010.

[7] Zahodne LB, Okun M S, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. J Neurol. 2009; 256 (8): 1321-29.

[8] Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, et al. Suggestions for utilization of the minimental state examination in Brazil. Arq Neuropsiquiatr; 2003; 61: 777–781.

[9] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005; 53:695–699.

[10] Memoria CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief Screening for Mild Cognitive Impartment: Validation of the Brazilian version of the Montreal Cognitive Assessment. Int. Jor Geriatric Psychiatric; 2012.

[11] Dubois B, Slachevsky A, Litivan I, et al. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. Neurology 2000; 55:1621-1626.

[12] de Paula JJ, Moura SM, Bocardi MB, Moraes EN, Malloy-Diniz LF, Haase, VG. Screening for executive dysfunction with the Frontal Assessment Battery: psychometric properties analysis and representative normative data for Brazilian older adults. Psicologia em Pesquisa; 2013; 7(1):89-98.

[13] Cunha, JA. Manual em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

[14] Brucki SMD, Rocha, MSG. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J MedBiol Res*; 2004; 37 (12): 1771-1777.

[15] Costa ALR, Rodrigues AL, Silva AKP. A intervenção terapêutica ocupacional na doença de Parkinson. In: Barros ALS, Costa EG, Costa MLG, Medeiros JS. Doença de Parkinson: uma visão multidisciplinar. São José dos Campos: Pulso Editorial; 2006: 115-128.

[16] Margis R, Donis KC, Schonwald SV, Rieder CR. WHOQOL-OLD assessment of quality of life in elderly patients with Parkinson's disease: influence of sleep and depressive symptoms. Rev. Bras. Psiquiatri; 2010; 32 (2):125-131.

[17] Fanh S, Elton RL and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M. Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park [NJ, USA]: Macmillan Healthcare Information; 1987: 153-163.

[18] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fanh S, Martinez-Martin P et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. Movement disorders; 2008; 23 (15): 2129-70.

[19] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. (1967). Neurology; 1998; 50(2): 318-334.

[20] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. Mov Disord; 2004; 19(9): 1020-1028.

[21] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med; 2006; 355(9):896-908.

[22] Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks Jr WJ, et al. Bilateral deep brain stimulation versus best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized clinical trial. JAMA. 2009; 301: 63–73.

[23] Machado FA, Reppold CT. The effect of deep brain stimulation on motor and cognitive symptoms of Parkinson's disease: a literature review. Dement. Neuropsychol. 2015; 9 (1):24-31

[24] Saint-Cyr JA, Albanese A. STN DBS in PD: selection criteria for surgery should include cognitive and psychiatric factors. Neurology 2006; 66(12):1799-1800.

[25] Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. European Journal of Neurology. 2009; 16 (12): 1278-84.

[26] van Eimeren T, Monchi O, Ballanger B, Strafella, A P (2009). Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. Archives of Neurology. 2009; 66(7): 877-83.

[27] Campos-Souza IS, Campos-Sousa RN, Ataíde Jr L, Soares MMDB, Almeida KJ. Executive dysfunction and motor symptoms in Parkinson's disease. Arquivos de neuro-psiquiatria. 2010; 68 (2): 246-51.

[28] Diamond A. Executive functions. Annual review of psychology. 2013; 64: 135-68.

[29] Simon SS, de Oliveira Ribeiro, MP. Comprometimento cognitivo leve e reabilitação neuropsicológica: uma revisão bibliográfica. *Psicologia Revista.* Revista da Faculdade de Ciências Humanas e da Saúde; 2011; *20*(1): 93-122.

[30] Ferreira AG. Estimulação Cerebral Profunda: Nova Fronteira no Tratamento das Doenças do Sistema Nervoso Central. Acta Médica Portuguesa; 2014; 27(5): 641-648.

Table 1 – Sample characteristic

Characteristic	n=30
Age (years) – means ± SD	59,7 ± 10,7
Gender – n(%)	
Male	20 (66,7)
Female	10 (33,3)
Age of start disease (years) - means ± SD	50,4 ± 11,1
Duration of PD (years) – means ± SD	9,33 ± 4,08
Years of education – md (P25 – P75)	4 (4 – 10)
Hoehn & Yahr – n(%)	
1	1 (3,3)
2	23 (76,7)
3	6 (20,0)
MDS-UPDRS – md (P25 – P75)	29 (22 – 50)*

SD= standart deviation; n =sample number; md=median; PD= Parkinson Disease; MDS-UPDRS = Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale *n=26

Table 2 – Cognitive assessment

Cognitive aspects	n=30
FAB – means ± SD	
Conceptualization (0 – 3)	2,5 ± 0,6
Mental Flexibility (0 – 3)	2,0 ± 0,9
Motor Programming (0 – 3)	2,7 ± 0,5
Sensitivity to Interference (0 – 3)	1,9 ± 0,9
Inhibitory Control (0 – 3)	1,6 ± 1,1
Environmental Autonomy (0 – 3)	2,8 ± 0,4
Total	13,6 ± 3,4
FAB Classification – n(%)	
< 16 (with impairment cognitive)	17 (56,7)
≥ 16 (without impairment cognitive)	13 (43,3)
MoCA – means ± SD	
Visuospatial/Executive Function (0 – 5)	2,3 ± 1,5
Naming (0 – 3)	2,7 ± 0,7
Attention (0 – 6)	4,6 ± 1,6
Language (0 – 3)	1,5 ± 0,9
Abstraction (0 – 2)	1,2 ± 0,6
Delayed Recall (0 – 5)	2,6 ± 1,4
Orientation (0 – 6)	5,9 ± 0,3
Total	22,0 ± 4,8
MoCA Classification– n(%)	
< 26 (with impairment cognitive)	23 (76,7)
≥ 26 (without impairment cognitive)	7 (23,3)
Semantic VF – means ± SD	12,0 ± 4,3
Semantic VF Classification – n(%)	
Low fluency	9 (30,0)
Normal fluency	21 (70,0)

SD= standart deviation; n= sample number; FAB =Frontal Assessment Battery; MoCA= Montreal Cognitive Assessment; VF= Verbal fluency

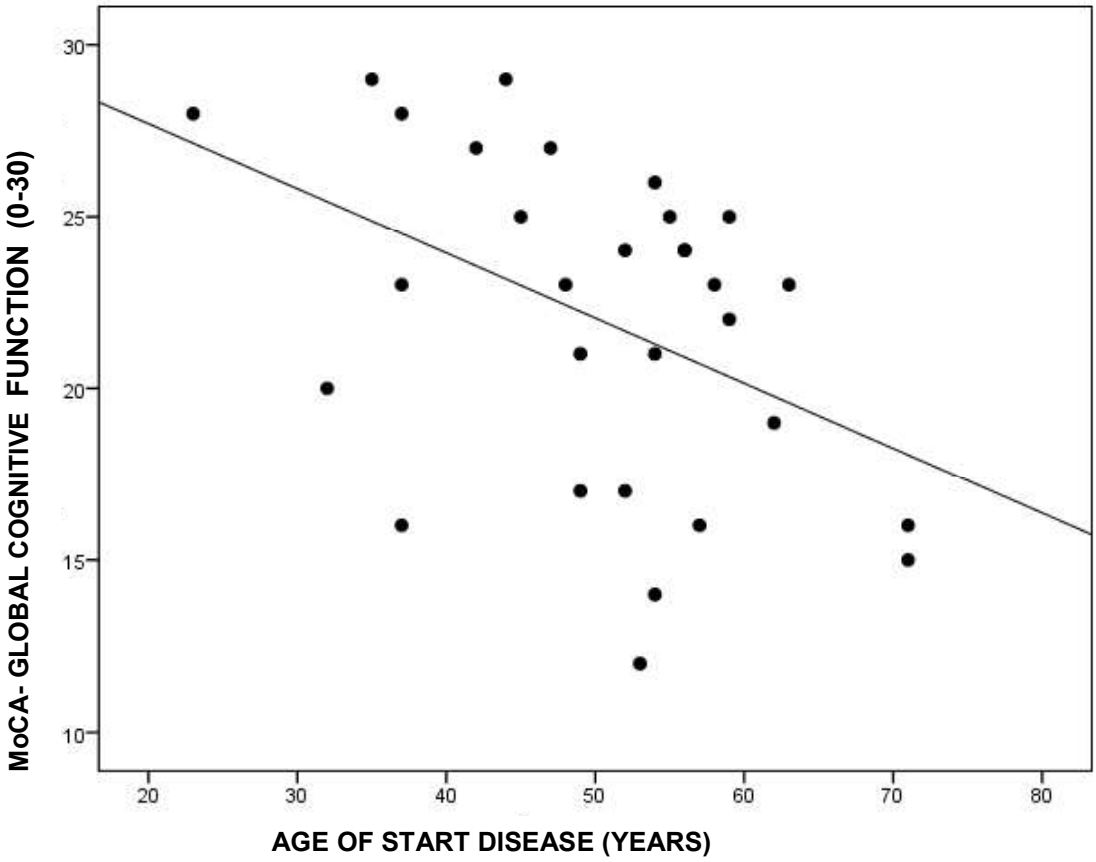


Figure 1- Correlation between Montreal Cognitive Assessment (MoCa) total score and the age of start disease (years).

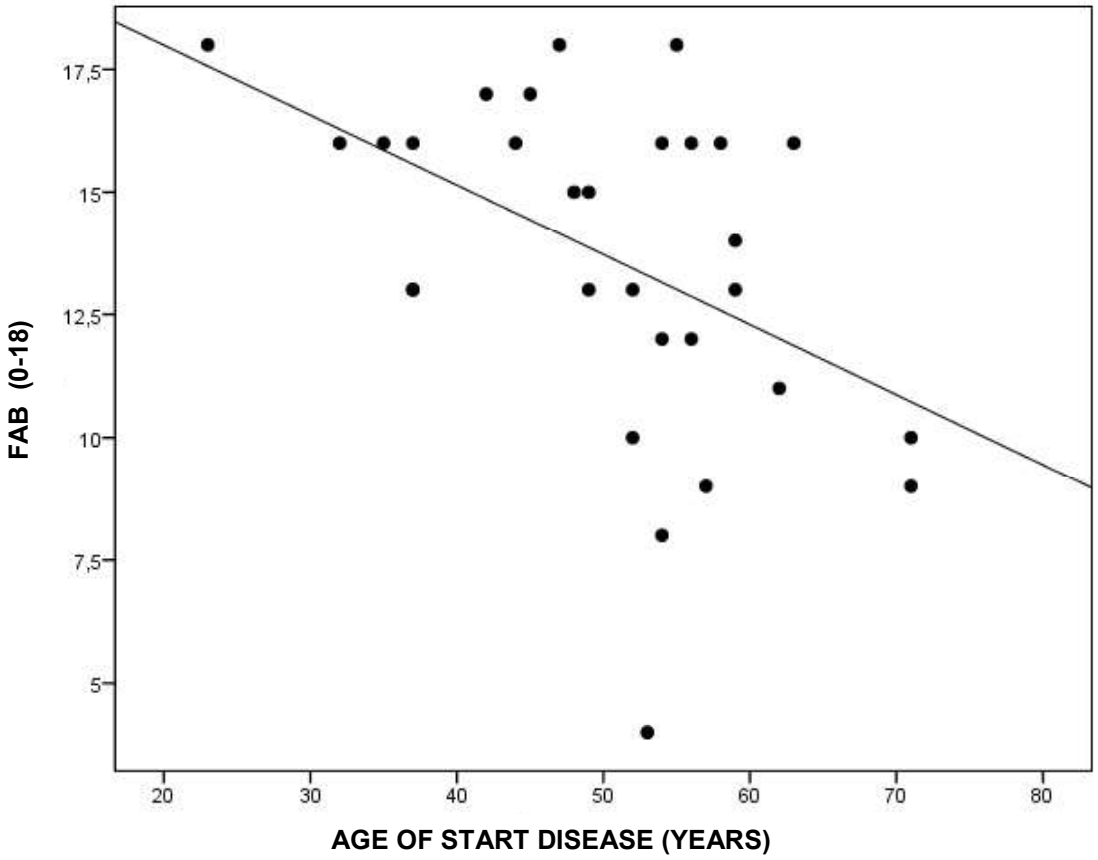


Figure 2- Correlation between Frontal Assessment Battery (FAB) total score and age of start disease (years).

4.2 ARTIGO 2 A ser submetido ao periódico Arquivos de Neuro-Psiquiatria - ISSN 0004-282X *versão impressa*

Patients with Parkinson's Disease Prospective Deep Brain Stimulation Surgery

Pacientes com Doenças de Parkinson Candidatos a Cirurgia de Estimulação Encefálica Profunda

Authors: MACHADO, FA

HILBIG, A

RIEDER, CRM

REPPOLD, TC

Institution: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/UFCSPA. Porto Alegre. Brasil

FLAVIA AMARAL MACHADO: Physiotherapist, master's student of Master´s Program of Rehabilitation Sciences – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-UFCSPA/ Brazil

ARLETE HILBIG: Neurologist, professor of medicine department – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-UFCSPA/ Brazil

CARLOS ROBERTO DE MELLO RIEDER Neurologist, professor of medicine department – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-UFCSPA/ Brazil

CAROLINE TOZZI REPPOLD: PhD, Psychologist, Neuropsychological Assessment Unit, Master's Program of Rehabilitation Sciences and Health Sciences. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-UFCSPA/ Brazil

Correspondence:
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
Rua Sarmento Leite, 245, sala 117, anexo II. Zip Code : 90050-170
Porto Alegre, RS, Brazil.
Phone: 55 51 33038839
E-mail : flaviamaral@ufcspa.edu.br; flamaral2@hotmail.com (Flavia Amaral Machado).

Funding Agency: CAPES/Cnpq

ABSTRACT: The aim of study was to determine the frequency and severity of neuropsychological dysfunction of PD patients treated at Movement Disorders Clinic of the ISCMPA, as it relates to the time of motor complications, presented by them. The instruments were MoCA, FAB, BDI, semantic VF, PDQ-39, PDSS; UPDRS and HY. Group 1 (G1) consisted of 13 patients under 2 years of motor complications, and Group 2 (G2), in 13 patients over two years of motor complications. There was a significant difference between the groups only for the factor sensitivity to interference (p≤0,02; t=2,47) FAB instrument, however there was a trend towards a difference between the groups in age of onset, inferring the incidence of non-motor symptoms, especially in those subjects who had an early onset disease. Even with few statistically significant results, the work has clinical relevance and expands the discussion about the best treatment for PD patients.
Key words: Neuropsychology, Parkinson´s Disease, Motor Fluctuation, Deep Brain Stimulation

RESUMO: O objetivo foi verificar a frequência e a gravidade de disfunções neuropsicológicas dos pacientes com DP atendidos no Ambulatório de Distúrbios do Movimento da ISCMPA, relacionando-as com o tempo de complicações motoras, apresentadas pelos mesmos. Os instrumentos foram MoCA, FAB, BDI, FV semântica, PDQ-39, PDSS, UPDRS e HY. O Grupo 1 (G1) foi composto por 13 pacientes com menos de 2 anos de complicações motoras e o Grupo 2 (G2), por 13 pacientes com mais de dois anos de complicações motoras. Verificou-se diferença significativa entre os grupos para o fator sensibilidade à interferência (p≤0,02; t=2,47) do FAB. Houve uma tendência à diferença entre os grupos na idade de início da doença, inferindo a incidência de sintomas não motores, principalmente naqueles sujeitos que tiveram um início de doença precoce. Mesmo com poucos resultados estatisticamente significativos, o trabalho tem relevância clínica e amplia a discussão acerca do melhor tratamento para DP.
Palavras-chave: Neuropsicologia, Doença de Parkinson, Flutuação Motora, Estimulação Encefálica Profunda

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a chronic degenerative injury of the central nervous system characterized by reduced dopamine, resulting from the destruction of nigra's substance neurons [1,2]. The importance of neuronal system degeneration is due to the fact that there is a failure of neural devices, and they are unable to regenerate, and are sensitive to aging.

Pathologically, PD is defined by progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra (pars compacta) and cytoplasmic accumulation of protein aggregates composed mostly of alpha-synuclein [3]. There is a reduction in the density of dopamine transport (DAT) due to loss in the neostriatum dopaminergic terminals. The reduction in DAT density occurs even

before the onset of symptoms of PD, as it shows a reduction of 40 to 60% in dopaminergic activity (tracer uptake TDA) when the onset of symptoms and, with the evolution of the disease, uptake levels decrease up to 90% [4,5].

The PD dopaminergic changes are clinically characterized by bradykinesia, resting tremor, muscular rigidity and postural instability. However, nom-motor manifestations may also occur, such as impaired memory and verbal fluency, mood or sleep disorders and autonomic nervous system disorders [6,7]. Therefore, treatments indicate good response to dopaminergic drugs reinforce the PD diagnosis. Although the most effective drug in the symptomatic treatment of Parkinson's disease is levodopa, it is recommended to delay their use in the early stages of disease. That's because their use in the long run develops motor complications such as dyskinesias and motor fluctuations [8, 9].

The motor fluctuations of levodopa and dyskinesias are common causes of treatment's complications in advanced stages of PD. The most common kinds of motor fluctuations are the "wearing-off", characterized by the reduction of levodopa motor effect duration and the phenomenon known as on-off. Another complication is the dyskinesias, involuntary movements that can be divided into two groups: the on period, in most cases, choreoathetosis movements of the extremities and cranial segment; and the off period, dystonia generally characterized by the axial region and edges, sometimes with pain [10].

The treatment of the disease takes into account the stage and degree of functional limitation, since impacts in planning the anti-Parkinson therapy, monitoring of disease progression and evaluating the quality of response to therapy. This is especially important in cases in which surgical approach is recommended. Deep brain stimulation surgery (DBS), in recent years, has been considered advantageous treatment to be safe and effective for a particular group of PD patients [11,12,13].

The Brazilian Academy of Neurology (2010), recommended the preoperative assessment of patients eligible for DBS surgery, including age, neuropsychological and neuropsychiatric disorders and comorbidity. In addition, others criteria are established, as diagnosis of PD and preoperative response to levodopa, this last indicator is the best predictor of positive response to surgery.

The candidates for surgery include patients with presence of motor fluctuations dopaminergic treatment; dyskinesias and / or uncontrolled tremor [14].

Several publications have given recommendations for surgical indication in PD [11,12,15,] and debated the early indication to DBS for the benefit of patients before they develop nom-motor complications, especially cognitive impairment that contraindicate the procedure. Considering this aspect, the objective of this research was to determine the frequency and severity of neuropsychological dysfunction and relate them with the duration of motor complications in PD patients.

Methods

The study was cross-sectional design, were invited to participate in all literate Parkinson's patients, receiving treatment at the Movement Disorder Clinic at the ISCMPA in Porto Alegre, between August 2013 and August 2014. The sample was composed of 26 patients screened by the neurology department, who agreed to participate and encompassed inclusion criteria. They are: diagnosis PD; motor complications by drug treatment (fluctuations and dyskinesias); patients who had initially been ruled out for dementia diagnosis through an MMSE assessment using mean scores by education level: 1 to 4 years schooling, 25 points; from 5 to 8 years schooling, 26.5 points; 9-11 years schooling, 28 points; for 11 years schooling or more, 29 points [16]. The 26 patients were divided into 2 groups according duration of motor complications presented Group 1 consisted of 13 patients under 2 years of motor complications and Group 2 consisted of 13 patients aged 2 years or more motor complications.

Instruments

The patients were assessed using the following instruments:

Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The MoCA assesses eight different cognitive domains: attention and concentration, executive functions, memory, language, visospatial function, abstraction, calculation and guidance. It was included 5 of the 6 tasks used in the screening of dementia. The Brazilian version of Moca is a valid and reliable instrument for screening for mild cognitive impairment. Validated by Memoria 2012 [17].

Frontal Assessment Battery (FAB): It is a screening tool to assess of frontal executive functions, both executive and motor components in a single

instrument. The test has good psychometric properties, construct validity and criterion, according to a study by De Paula, 2013 [18].

Beck Depression Inventory (BDI)[19]: This is self-assessment measurement of mood widely used both in reasearch and in clinical settings. It is consisting of 21 items. The rating of the intensity of depression ranges between: minimum depression (0-9), mild depression (10-16), moderate depression (17- 29) and severe depression (30-63). Validated in Brazil by Cunha, 2001.

Verbal Fluency Test (Semantic Category)[20]: Checks for the existence of semantic memory loss and impairment of search strategies related to executive function. The test was validated for the Brazilian population by Brucki, 2004.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale revised by the Movement Disorder Society (UPDRS- MDS/2008) [21]: The UPDRS was created in 1987. Revised and expanded in 2008, the UPDRS- MDS/2008 has demonstrated high consistency both internally and correlated with the original UPDRS ($\rho = 0, 96$). It is a gold-standard tool for assessing the disease's symptoms as well as its impairments in research and clinical environments.

Hoehn-Yahr Scale [22]: This scale was developed in 1967, It is fast and convenient for indicating a patient's general condition. Signs and symptoms include postural instability, rigidity, tremor and bradykinesia. The patients are classified in stages I, II and III (mild to moderate disability), IV and V (severe disability). A modified version of the HY scale was developed more recently to include intermediate stages, and was used in this study. The HY scale is widely used and accepted to assess the stages of PD.

Procedures

Patients who met the inclusion criteria were invited to participate, after consulting with neurologist at outpatient clinic. The collection of neuropsychological data was performed in a single session in the morning at the Movement Disorder Clinic (ISCMPA), while they were in their optimal state "on". The tests were performed in a spiraled order to avoid response bias and by researchers from the research group who had been previously trained for this assessment.

The neuropsychological assessment results were discussed by all professional involved in cases, from previously established criteria, those

patients who have indication for neurosurgical treatment. All individuals who participated in the study signed an informed consent form developed according to the criteria of the Research Ethics Committees of UFCSPA and ISCMPA, where the research project was approved under CAAE 17123013.6.0000.5335.

Statistical Analysis

The descriptive analyses were presented by mean, standard deviation (SD) and absolute and relative frequencies. The tests that presented normal distributions were analyzed using Pearson correlation and the results were presented by mean (SD). The means comparison between groups was performed by the Student t test to independent sample or Mann-Whitney test. The comparison of proportions between groups was applied Fisher's exact test. The associations between continuous variables were assessed by testing at Pearson correlation coefficients or Spearman, as the data distribution. The significance level was 5% (p = 0.05) and analyzes were performed using SPSS program, version 21.0.

Results

Two groups of thirteen PD patients were assessed at ISCMPA Movement Disorders Clinic, totaling 26 subjects. The sample characterization data were: the mean score of the Group 1 to duration of fluctuation was under 1 year (percentiles 25-75: 0-1) and Group 2 was 3 years (percentiles 25-75: 2-4). The age mean of the G1 was 62.0 years (SD 13.5) and G2 56.1 years (SD 7.5); G1 duration of PD was 7.9 years (SD 3.3), and G2 was 10, 5 years (SD 5.0); the mean score to age of symptoms started was 54.2 years (SD 12.9) in G1 and 45.5 years (SD 9.0) in G2. The HY scale was scores ranging from 1 to 3 (mild to moderate) in both groups; in section III of the MDS-UPDRS, the median was 25 points (25-75 percentiles: 17 to 45.5) in G1 and 34 (23.5 to 51) in G2, no significant differences between groups (U = 66.0; W = 157.0, p = 0.362). The BDI score (U= 71.5; W = 162.5; 0.511) and education level (69.0; 160.0; 0.448) are no significant difference between groups. Sample characterization results are in Table 1.

Insert Table 1

The frequency and severity results of cognitive functions demonstrated a significant difference between the groups in the item for sensitivity to

interference FAB instrument, in which the G1 had a score of 2.4 (SD 0.9) G2 and 1.5 (SD 0.9), with $p \leq 0.02$ $t = 2.47$; the other results showed no statistically significant differences, as shown in Table 2.

Insert Table 2

The correlation between the time of motor complications and duration of PD showed results with statistical significance, with $r_s = 0.451$ and $p = 0.021$ (Figure 1); there was correlation between the time of motor complications, and the age of onset of symptoms, with results of $r_s = -0.428$; $p = 0.029$ (Figure 2).

Insert Figures 1 and 2

Discussion

It is currently discussed in the international scope about the best time DBS surgery indication [13,23]. It is known that patients with motor fluctuations and dyskinesias, among other criteria are possible DBS candidates, because the complications are due drug treatment. Some studies suggest that PD patients with over 3 years of motor complications and advanced stages of the disease could be benefit from the surgery [24,25], but others argue, if performed before this period, the benefit could be higher since life quality would still be preserved in many aspects [11,15]. In this study, the median score duration of fluctuation / dyskinesia had the same criteria, however the small number of each group may have contributed to no significant results between groups.

The groups in this study showed no significant differences in the sample characterization data. However, the age of symptoms started shows a tendency to difference between groups, suggesting a larger motor complications to pacients with earlier disease onset. The difference was around 10 years between groups means scores. There is a hypothesis to the results could be statistically significant if is considered a larger sample.

The correlation between the two variables mentioned above (duration of motor complications x age of onset of symptoms) shows moderate force, indicating faster evolution of early onset cases. This is a fact that corroborates the findings of international studies in which younger patients have a long course of disease progression and symptom control by drug treatment would induce motor complications, and affect quality of life of patients, [8, 26] and these cases has DBS as alternative PD treatment [14].

The cognitive assessment results and its relationship to duration of motor complications in FAB instrument scores indicated cognitive impairment in 31% of G1 patients, and 69% of G2. The only statistically significant difference point was the sensitivity to interference, with lower scores in group 2. In this type of task, participants are asked to perform the task in front of the research, for example: hit the table once, when the researcher hit twice. There is a conflict of verbal commands and sensory stimulation, after initial verbal instructions, participants are asked to perform the test based only on sensory stimuli (visual and auditory), exploring the sensitivity to interference. In patients with frontal lobe changes, the exercise performing problems appear with identical research movements.

This can be explained because, particularly in PD, there is a two-fold increase cognitive impairment in earlier disease onset patient compared with healthy people, this is occur because is often found a impairment in the frontal activity induced by the basal ganglia, via dopaminergic transmission. Therefore, patients manifested difficulty in changing the focus of attention when subjected to different visual stimuli. As written above, there is a change in the voluntary control of attention, however, antiparkinsonian drugs reduce this deficit. There is increase of the time to start movements when receive visual stimuli in PD patients [2,27].

Although it was not statistically significant, the G2 also received a low score on inhibitory control task because subjects with executive dysfunction are not efficient to follow the examiner's command and inhibit the action they are seeing. This occurs in PD [28], because this is a injury in which individuals have an inverse measure of cortex activation and deactivation, with consequent poor executive function task execution operation. These results agree with others found Elgh's study, 2009, that indicated loss in patients at the earliest stage of the disease, in which the executive dysfunction were significantly higher than in subjects without the disease [29].

Also in relation to this study's results, it is important to emphasize the high cognitive impairment index G1 and G2 in Moca instrument (69.2% and 76.9% respectively), which has various fields able to assess different cognitive functions, having five tasks often used to detect dementia. It is assumed that the results showed no significant differences between the means because both

groups had a low performance in the instrument task, and more than 70% of the total of the subjects exhibited cognitive impairment.

The subjects with little duration of motor complications manifested changes in cognitive functions, this fact also was showed in international studies as Muslimovic, 2009, in which patients demonstrated involvement of some cognitive function in more 50% of cases without dementia. The percentages were 20% predominantly memory deficits, 30% executive dysfunctions and 50% overall impaired cognitive performance [30].

Finally, it is emphasized that the groups had small number of patients and this may explain results without statistical significance. However, the findings of this study have clinical relevance and collaborate to discuss and choose the best treatment by the medical staff, in addition to follow the disease progress.

Conclusion

This study aimed to verify the difference between cognitive assessment results of two groups PD patients (candidates for DBS surgery), with motor fluctuations or dyskinesias of up to 2 years or above 2 years. The sample consisted of 26 subjects in total, considered a small number to obtain consistent results in the analysis groups; however, justified what happened, because it is a procedure with careful indication in just one center and during the period of one year.

One of the main findings of the study was evidence that most patients have significant cognitive impairment, even at early PD stages, noting that when the are not as severe symptoms, cognitive deficits can already be detected. The importance of this statement is due to the fact that just the presence of severe cognitive decline or dementia already established, are considered contraindications for surgery DBS. Increasingly it is necessary to establish a neuropsychological assessment routinely in the movement disorders clinics.

So in addition to this work to collaborate with the increase of performance of the neuropsychological aspects in patients with PD, can help to explain and to discussion about the best treatment and the best time to DBS surgery benefit, expanding studies in this area within the brazilian context. It is necessary wider comparative study to conclusively establish if there is an important difference between cognitive impairment and duration of motor

complications by drug treatment. The studies with larger groups can get more robust results, sufficient to infer the ideal time to perform the DBS indication.

Acknowledgements

This study was supported in part by the Conselho Nacional de Desenvolvimento CientÍfico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (*CAPES*). There are no conflict of interest.

References

[1] Bohlhalter S, Kaegi G. Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome. Swiss medical weekly; 2011; 141. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052571 >.

[2] Tedrus GMA, Fonseca, LC, Letro, GH, Bossoni, AS, Samara, AB. Dementia and mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 2009; 67(2b): 423-7.

[3] Jankovic J, Tolosa E (Eds). Parkinson's disease and movement disorders. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

[4] Vasconcellos LFR, Novis SAP, Moreira DM, Rosso ALZ, Leite ACC. Neuroimaging in Parkinsonism: a study with magnetic resonance and spectroscopy as tools in the differential diagnosis. Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 2009; 67 (1): 1-6.

[5] Kung H, Kung M, Wey S, Lin K, Yen T. Clinical acceptance of a molecular imaging agent: a long march with [99mTc] TRODAT-1. Nuclear and medicine biology; 2007; 34: 787-89.

[6] Silva JAM, Dibai Filho AV, Faganello FR. Mensuração da qualidade de vida de indivíduos com a doença de Parkinson por meio do questionário PDQ-39. Fisioterapia em movimento (Impr.); 2011; 24 (1): 141-6.

[7] Silva TBL da, Yassuda MS, Guimarães VV, Florindo AA. Fluência verbal e variáveis sociodemográficas no processo de envelhecimento: um estudo epidemiológico. Psicologia: Reflexão Critíca; 2011; 24 (4): 739-46.

[8] Pahwa R. Factor SA., Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) Report of the Quality

Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.Neurology; 2006; 66 (7): 983-95.

[9] Hauser, RA. Shulman LM, Trugman, JM, Roberts JW, Mori A, Ballerini R et al. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. Movement Disorders; 2008; 23 (15): 2177-85.

[10] Nasser JA, Falavigna A, Alaminos A, Bonatelli A, Ferraz F. Deep brain stimulation of subthalamic nucleous in Parkinson's disease. Arquivos de neuro-psiquiatria; 2002; 60 (1): 86-90.

[11] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med; 2006; 355(9):896-908.

[12] Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks Jr WJ, et al. Bilateral deep brain stimulation versus best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized clinical trial. JAMA; 2009; 301: 63–73.

[13] Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, Pinsker M, Cornu P, Rau J, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: Concept and standards of the EARLYSTIM-study. Parkinsonism Relat Disord. 2013; 19: 56-61.

[14] Tosta ED, Rieder CRM, Borges V, Neto, CY e col. Doença de Parkinson: Recomendações. Academia Brasileira de Neurologia, 1ªed. São Paulo, 2010.

[15] Machado FA, Reppold CT. The effect of deep brain stimulation on motor and cognitive symptoms of Parkinson's disease: a literature review. Dement. Neuropsychol. 2015;9(1):24-31

[16] Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, et al. Suggestions for utilization of the minimental state examination in Brazil. Arq Neuropsiquiatr; 2003; 61: 777–81.

[17] Memoria CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief Screening for Mild Cognitive Impartment: Validation of the Brazilian version of the Montreal Cognitive Assessment. Int. Jor Geriatric Psychiatric; 2012.

[18] De Paula JJ, Moura SM, Bocardi MB, Moraes EN, Malloy-Diniz LF, Haase, VG. Screening for executive dysfunction with the Frontal Assessment Battery: psychometric properties analysis and representative normative data for Brazilian older adults. Psicologia em Pesquisa; 2013; 7(1):89-98

[19] Cunha, JA. Manual em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

[20] Brucki SMD,Rocha, MSG. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J MedBiol Res*; 2004; 37 (12): 1771-77.

[21] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fanh S, Martinez-Martin P et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. Movement disorders; 2008; 23 (15): 2129-70.

[22] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. Mov Disord; 2004; 19(9): 1020-8.

[23] Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL, Tezenas du Montcel S Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease A randomized, controlled trial. Neurology; 2007; 23; 68:267-71.

[24] Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med; 2010; 362(22): 2077-91.

[25] Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurol; 2010; 9(6): 581-91.

[26] Sotcchi F, Tagliati M, Olanow W. Treatment of levodopa-induced motor complications.Mov Disord; 2008; 23(S3): 599-612.

[27] Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease The Norwegian ParkWest Study. Neurology. 2009; 72 (13): 1121-6.

[28] Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, et al. Frontal assessment battery and brain perfusion image in Parkinson's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol; 2006; 19:41-45.

[29] Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. European Journal of Neurology; 2009; 16 (12): 1278-84.

[30] Muslimović DI, Post B, Speelman JD, De Haan R J, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. Neurology; 2005; 65 (8): 1239-45.

Table1 – Sample groups characteristics

Characteristics	Duration of motor complications		p
	<2 anos (n=13)	≥ 2 anos (n=13)	
Age (years) – means ± SD	62,0 ± 13,5	56,1 ± 7,5	0,179
Gender– n(%)			1,000
Male	8 (61,5)	9 (69,2)	
Female	5 (38,5)	4 (30,8)	
Age of start disease (years) - means± SD	54,2 ± 12,9	45,5 ± 9,0	0,060
Duration of PD (years) - means± SD	7,9 ± 3,3	10,5 ± 5,0	0,117
Years of education – md (P25 – P75)	7 (3,5 – 11,5)	4 (3,5 – 8)	0,448
Hoehn & Yahr – n(%)			0,119
1	1 (7,7)	0 (0,0)	
2	8 (61,5)	9 (69,2)	
2,5	3 (23,1)	0 (0,0)	
3	1 (7,7)	4 (30,8)	
UPDRS – md (P25 – P75)	25 (17 – 45,5)	34 (23,5 – 51)	0,362
BDI – md (P25 – P75)	10 (7 – 15)	10 (8,5 – 16,5)	0,511

P= significance level; p≤0,05; SD= standart deviation; n =sample number; md=median; PD= Parkinson Disease; MDS-UPDRS = Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale; BDI= Beck Depression Inventory

Table 2 – Comparison between groups with cognitive assessment scores

Characteristics	Group 1 <2 years (n=13)	Group 2 ≥ 2 years (n=13)	t	P
FAB – means ± SD				
Conceptualization (0 – 3)	2,7 ± 0,5	2,5 ± 0,7	0,679	0,503
Mental Flexibility (0 – 3)	2,0 ± 0,9	2,2 ± 0,8	-0,674	0,507
Motor Programming (0 – 3)	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,3	-1,069	0,298
Sensitivity to Interference (0 – 3)	**2,4 ± 0,9**	**1,5 ± 0,9**	**2,470**	**0,021**
Inhibitory Control (0 – 3)	1,9 ± 1,2	1,5 ± 0,9	1,050	0,304
Environmental Autonomy (0 – 3)	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,3	0,000	1,000
Total	14,7 ± 3,5	13,6 ± 2,5	0,895	0,380
FAB Classification– n(%)				0,117
< 16 (with impairment cognitive)	4 (30,8)	9 (69,2)		
≥ 16 (without impairment cognitive)	9 (69,2)	4 (30,8)		
MoCA – means ± SD				
Visuospatial/EF (0 – 5)	2,3 ± 1,4	2,9 ± 1,4	-1,113	0,277
Naming (0 – 3)	2,9 ± 0,4	2,7 ± 0,6	0,756	0,457
Attention (0 – 6)	4,6 ± 2,0	4,6 ± 1,3	0,000	1,000
Language (0 – 3)	1,6 ± 1,1	1,6 ± 0,9	0,000	1,000
Abstraction (0 – 2)	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,8	0,289	0,776
Delayed Recall (0 – 5)	3,2 ± 1,1	2,4 ± 1,6	1,569	0,130
Orientation (0 – 6)	5,9 ± 0,6	6,0 ± 0,0	-1,000	0,337
Total	22,6 ± 4,6	22,5 ± 4,8	0,042	0,967
MoCA Classification– n(%)				1,000
< 26 (with impairment cognitive)	9 (69,2)	10 (76,9)		
≥ 26 (without impairment cognitive)	4 (30,8)	3 (23,1)		
Semantic VF– means ± SD	12,5 ± 4,9	12,5 ± 4,1	0,000	1,000
Semantic VF Classification– n(%)				1,000
Low fluency	4 (30,8)	3 (23,1)		
Normal fluency	9 (69,2)	10 (76,9)		

P= significance level; p≤0,05; SD= standart deviation; n= sample number; FAB =Frontal Asssment Battery; MoCA= Montreal Cognitive Assessment; EF= Executive Function; VF= Verbal fluency.

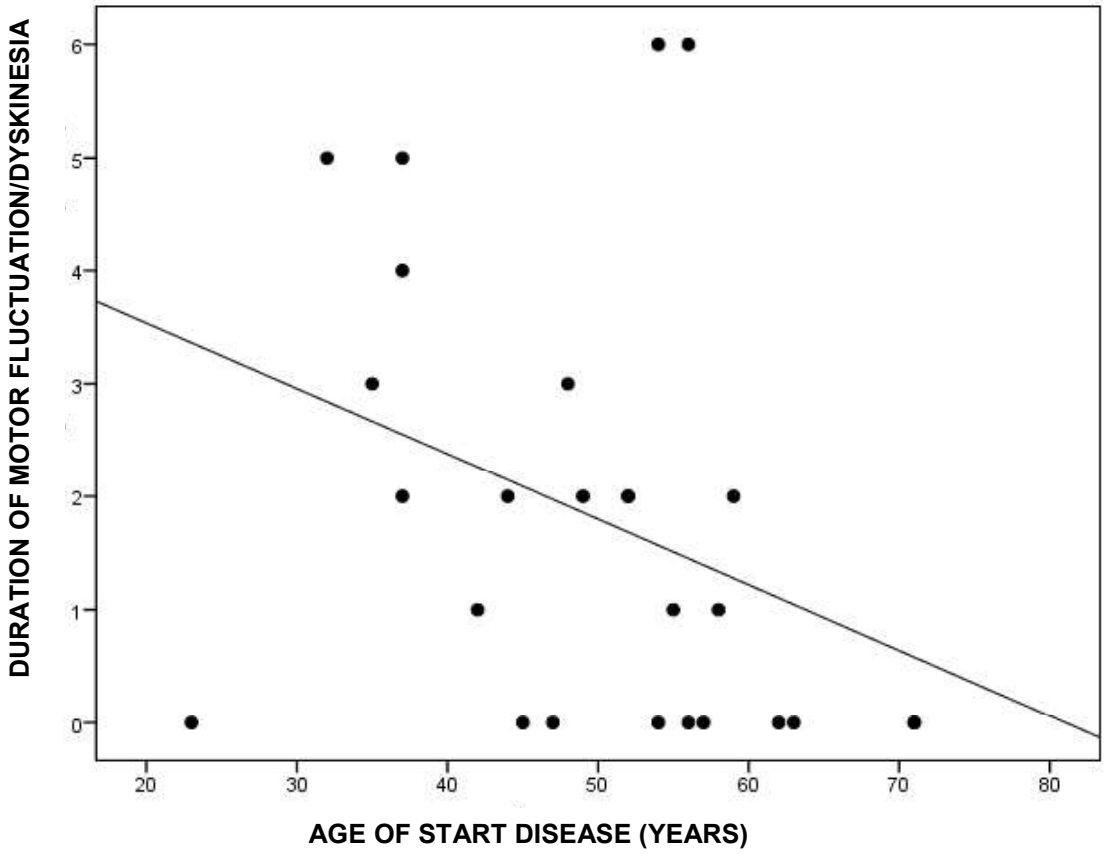


Figure 1- Correlation between duation of motor complications and the age of start disease (years).

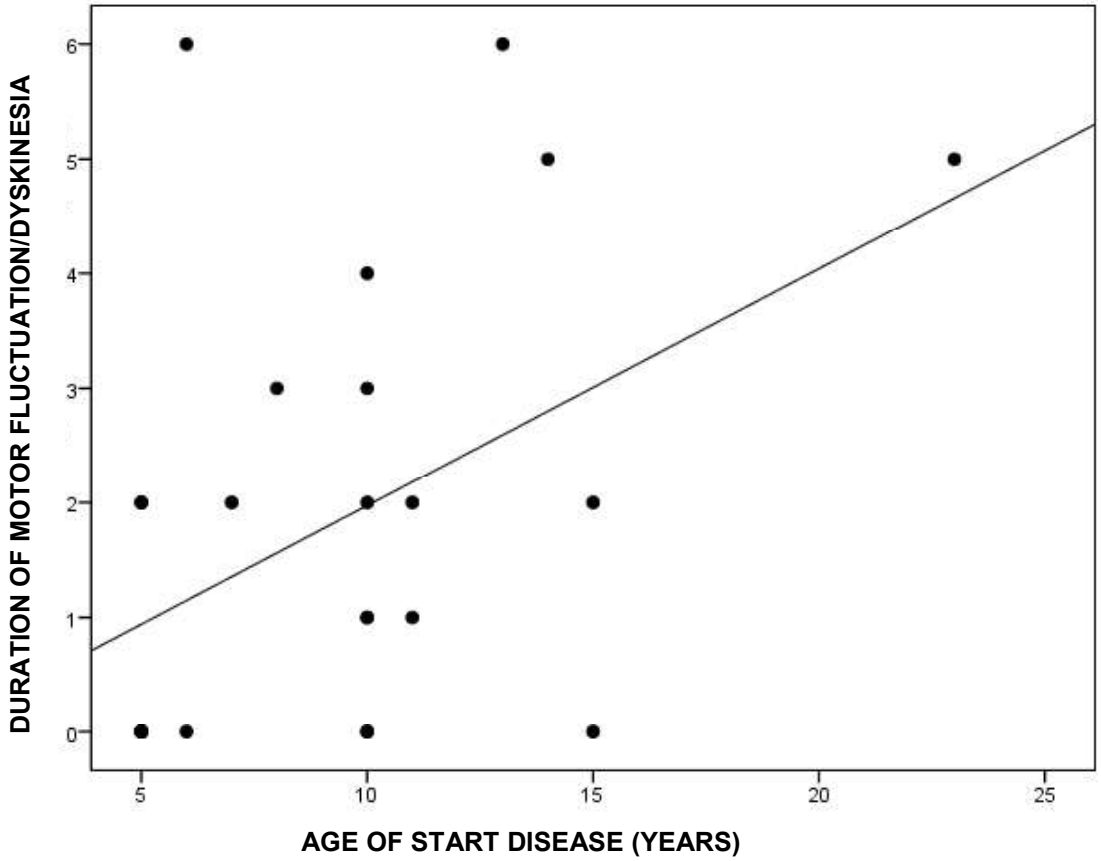


Figure 2- Correlation between duration of motor complications and duration of PD (years).

4.3 ARTIGO 3 Aceito no periódico Revista Dementia & Neuropsychologia - ISSN 1980-5764 *versão impressa*

Ref: Machado FA, Reppold CT. The effect of deep brain stimulation on motor and cognitive symptoms of Parkinson's disease: a literature review. Dement. Neuropsychol. 2015;9(1):24-31

THE EFFECT OF DEEP BRAIN STIMULATION ON PARKINSON'S DISEASE SYMPTOMS: LITERATURE REVIEW

O EFEITO DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NOS SINTOMAS DA DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO DA LITERATURA

Flavia Amaral Machado [1], Caroline Tozzi Reppold [2]

[1] Physiotherapist, Master's Student of Master´s Program of Rehabilitation Sciences – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-UFCSPA/ Brazil

[2] PhD, Psychologist, Neuropsychological Assessment Unit, Master's Program of Rehabilitation Sciences and Health Sciences. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-UFCSPA/ Brazil

ABSTRACT:

Deep brain stimulator (DBS) implant surgery is considered a breakthrough in the treatment of Parkinson's disease, especially in cases where it is not possible to control motor symptoms through conventional drug treatment. Its benefits have been studied extensively in the literature, particularly in relation to motor symptoms. However, the disease's cognitive aspects have been studied to a lesser extent.

Objective: This systematic review aims to assess the effects of DBS surgery on motor and cognitive symptoms in patients with Parkinson's disease.

Methods: The search strategy included MEDLINE, LILACs, SCIELO and the Cochrane Library. Randomized clinical trials with DBS surgical intervention and Parkinson's disease were included. Of the 178 studies identified, 19 met the eligibility criteria. These studies were descriptively analyzed as regards to their results.

Results: Control of motor symptoms as assessed by the UPDRS Part III scale was found in all of the studies, pointing to great interest in this outcome and demonstrating an advantage of DBS over conventional drug treatment. Regarding cognitive aspects, there is heterogeneity in the choice of subjects studied and the use of different assessment tools for each of them, making comparisons difficult and leading to inconclusive results.

Conclusion: This review provides a broad overview of the effects of DBS on Parkinson's disease symptoms. However, it is suggested that future studies be

conducted establish a gold-standard protocol for neuropsychological assessment to enable data comparison and more consistent conclusions.
Key Words: Parkinson's Disease, Deep Brain Stimulation (DBS), Cognition, Motor symptoms.

RESUMO:
A cirurgia de implante de estimulador encefálico profundo (DBS) é considerada um avanço em termos de tratamento para Doença de Parkinson, especialmente em casos nos quais o controle dos sintomas motores não é possível por meio de tratamento farmacológico convencional. Os benefícios são bastante estudados na literatura, especialmente no que se refere aos sintomas motores. Contudo, os aspectos cognitivos também envolvidos nessa doença vêm sendo estudados em menor escala.
Objetivo: O objetivo dessa revisão sistemática é verificar os efeitos da cirurgia DBS nos sintomas motores e cognitivos de pacientes com a Doença de Parkinson.
Métodos: A estratégia de busca inclui MEDLINE, LILACS, SCIELO, Biblioteca Cochrane. Ensaios clínicos randomizados com a intervenção cirúrgica DBS e Doença de Parkinson foram incluídos. Dos 178 estudos identificados, 19 cumpriram os critérios de elegibilidade, os quais foram analisados de forma descritiva quanto aos seus resultados.
Resultados: O controle dos sintomas motores avaliados através da escala UPDRS, seção III, foi encontrado em todos os estudos, evidenciando o grande interesse por esse desfecho e demonstrando uma vantagem do DBS em comparação com o tratamento convencional medicamentoso. Em relação aos aspectos cognitivos, existe uma heterogeneidade na escolha dos domínios estudados e a utilização de diferentes instrumentos de avaliação para cada um deles, dificultando a comparação e tornando os resultados inconclusivos.
Conclusão: Essa revisão fornece um panorama amplo dos efeitos do DBS nos sintomas da Doença de Parkinson, no entanto sugere-se que futuros estudos estabeleçam um protocolo de avaliação neuropsicológica padrão-ouro para permitir confrontação dos dados e conclusões mais consistentes.
Palavras-chave: Doença de Parkinson, Estimulação Encefálica Profunda, Cognição, Sintomas Motores

* Corresponding author: Flavia Amaral Machado. *E-mail address:* flaviamaral@ufcspa.edu.br
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
Rua Sarmento Leite, 245. Centro. Zip Code 90050-170 Porto Alegre, RS, Brazil

1. Introduction

The Parkinson's Disease (PD), described by the English doctor James Parkinson in 1817, is considered a neurodegenerative disease very prevalent in the elderly population of all the world, which incidence tends to increase with the population aging observed in recent years . Its main features are associated with motor symptoms of bradykinesia , resting tremor , postural instability, and muscle rigidity. However, non-motor

symptoms also affect the individual and are responsible for limitations and disabilities that impair the quality of life of these people. [1,2]

The neuropathology of PD involves the degeneration of dopaminergic neurons located in the brain's substantia nigra. It is a process in which neurons are lost in the region called the pars compacta and results from the accumulation of proteins (mainly alpha-synuclein) in this region. The loss of dopaminergic terminals leads to a decrease in dopamine transporter (DAT) density. When symptoms are present, this reduction in DAT density can reach 90% of normal levels [3,4,5].

The main symptoms of PD are motor and characteristic, such as resting tremor, slow movement, muscular rigidity and postural instability. Secondary symptoms include freezing and handwriting difficulty. Contrary to James Parkinson's initial description, PD presents a range of associated non-motor symptoms. These include changes in relation to smell, cognitive/behavioral aspects, sleep disorders and others, all of which greatly interfere with patients' general health and have a decisive influence on their quality of life [6,7,8]. For this reason, these symptoms have been the subject of recent studies.

PD treatment is based on dopaminergic replacement, with levodopa being the most commonly used drug [9]. A precursor of dopamine, levadopa's emergence in the late 1960s was considered a landmark for the treatment of patients with PD. However, despite its positive effects, its extended use can lead to problems related to motor fluctuations and dyskinesia [3]. Such results vary according to duration of the drug's use and the disease's progression. Therefore, it is generally preferred to delay initial levodopa treatment in order to likewise postpone the onset of these related effects. Cases also exist in which patients do not respond to drug treatment or in which they develop intolerance to the drug, making treatment a challenge for medicine [10].

In this context, deep brain stimulation (DBS) represents one of the most important innovations for PD treatment. Many studies have shown that this type of surgical treatment can significantly improve the motor condition of individuals with fluctuations and dyskinesia [11,12]. There is abundant information on the results of short-term (up to one year) implants and a considerable number of medium-term studies (from one to five years) about the disease's motor aspects. To a lesser extent, studies have assessed post-operative cognitive aspects [13]. These studies have shown that DBS leads to a marked and sustained improvement in dopaminergically responsive motor symptoms, with a reduction in dyskinesia severity and duration. There is a drastic reduction in the need for dopaminergic medication after implant [14], leading to a decrease in dyskinesia.

The main objective of this article is to present a systematic review of the literature, especially of the randomized clinical trials on the profound effect of DBS implant surgery on PD's motor and cognitive symptoms. Specifically, we seek to identify whether the surgery improves motor symptoms and whether it results in changes (improvement/deterioration) in any specific area of cognitive function.

2. Methods

2.1 Search strategy:

The following electronic databases were searched: MEDLINE (accessed through PubMed), LILACS and the Cochrane Library. We used the research terms 'deep brain stimulation', 'Parkinson disease' and 'randomized controlled trial'. The search period was not limited and included all articles published up to September 2013. The exclusion criteria were: duplicate studies; lack of data or incomplete data on obtained or sample results; and outcomes other than those described in the eligibility criteria.

2.2 Study eligibility

We included studies in English, Portuguese and Spanish that were designed as randomized clinical trials with DBS surgery as the main intervention in individuals with PD and having outcomes of control of motor symptoms and cognitive aspects (verbal fluency, memory, attention and executive functions). Other outcomes of interest were quality of life and mood (behavioral aspects).

2.3 Study selection and data extraction

The titles and abstracts of all the articles identified by the research strategy were evaluated. All abstracts that did not provide sufficient information on inclusion and exclusion criteria had their texts read in their entirety in order to evaluate them. In this research stage, the reviewers independently assessed the entire articles and made their selections according to the eligibility criteria, collecting data on the interventions, outcomes, instruments used for evaluation and methodological characteristics. Disagreements among the reviewers were resolved by consensus.

Figure 1

2.4 Methodological quality:

Evaluation of the studies' quality was based on the GRADE approach as recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [16]. This was done independently by two reviewers and included analysis of the following: generation of appropriate randomization; allocation concealment; blind patients and investigators; blinding of results

evaluators; use of intention-to-treat analysis; and descriptions of losses and exclusions. Studies lacking a clear description of their randomization process and those that concealed their allocation lists (including terms such as “randomization by telephone”, “based on the Web” and “central”) were considered not to have satisfied these criteria. Intention-to-treat analysis was considered after confirming that the participants who were randomized and analyzed were identical, except for those who were lost during follow-up or who withdrew their consent to participate in the study. Three other factors were analyzed to shed light on the studies’ quality: (1) study design limitations; (2) consistency of results; and (3) objectivity. All of the aspects considered were assessed as “adequate” or “inadequate”.

2.5 Analyses

The analysis was descriptive of outcomes found and type of instrument used to assess motor and cognitive aspects. Furthermore, methodological characteristics and main evidence according to the central aim of the research were reported.

3. Results

The initial search identified 166 studies using all of the search terms. In addition, 12 studies were found using just two search terms (‘Parkinson’s disease’ and ‘deep brain stimulation’) in two databases, totaling 178 studies. Of these, 57 were selected to have their full texts read and 19 satisfied the present review’s eligibility criteria. The complete flow chart of studies in this review can be seen in Figure 1. The included studies had a total of 2,180 patients.

Table 1

Study quality was classified as good in half the studies, according to an assessment based on the GRADE approach as recommended by the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [16]. Some studies such as Witt et al [17,18], Deuschl et al [19], Zahodne et al [20] and Follet et al [21] reported that the randomization of the controlled clinical trial was described in another study previously published by the same research group. This fact can explain the negative evaluations that some articles received regarding their methodological quality as a published study should be self-sufficient in its information.

Table 2 (excluded)

In regard to the impact factor of the journals in which the studies were published, a range of 1,161 to 50,807 was found. All of these are indexed in the ISI Web of Knowledge database.

As for the proposed intervention, 42% of the studies had controlled clinical trials that were done with a sample divided into two groups: a surgical group that underwent surgery to implant a deep brain stimulator in the subthalamic nucleus (DBS-STN) and another group that received best medical treatment, considering the drug treatment used [11,17,18,19, 22, 23,24, 25]. Follow-up ranged from six to 24 months.

Cognitive aspects were assessed using various types of instruments, covering specific cognitive areas (attention, memory, executive functions and verbal fluency) or cognitive functions in general. The Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) [26] was the most commonly used instrument (used by researchers in 50% of the studies to assess cognitive functions overall), followed by the Semantic Category Verbal Fluency Test and the Phonemic Category Verbal Fluency Test (37.5%) [27]. The Digit Span Test for memory and the Stroop Test [28] for attention were used in two studies (25%). The analysis of the data on the effects of surgery on cognitive symptoms does not suggest any adverse effects except on verbal fluency, which showed a greater decline after DBS compared with drug treatment (semantic FV=4.50 points and phonemic FV=3.06 points) [17]. Witt et al [18] studied the relationship between the trajectory of the electrodes and the neuropsychological assessment results and found changes in 75% of the patients who exhibited a decline in verbal fluency and a significant difference when compared with the group that received drug treatment (DBS = -6.1 points and Med = 0.3 points).

Quality of life outcomes were also assessed in 100% of the studies, using the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) [29] in all assessments. The quality of life results were better for those patients who underwent DBS. In the Daniels et al study [22], the main objective was to evaluate the quality of life of patients who underwent DBS-STN surgery, unlike other studies that mainly aimed to assess the control of motor symptoms. Most of the scores on the quality of life questionnaires improved considerably after DBS-STN and the analysis showed a threshold of 10.9 points for the PDQ-39, indicating a change in quality of life. In the study by Schubpack et al [24], 24% of those who underwent the surgery showed better results in the daily life activities, stigma and bodily discomfort subareas of the rating scale, explaining such an improvement after 18 months of follow-up. There was no difference in outcome for the group that underwent drug treatment only.

The results for motor symptom control were assessed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [30], section III, which covers the motor aspects related to the main symptoms, such as bradykinesia, gait, rigidity, gait freezing, language and facial expression, among others. On this scale, a higher score indicates greater motor impairment in the individual. In the study by Gill et al [23], the group that underwent surgical stimulation had

a reduction of four points compared to baseline scores after two years. A similar result was found in the study by William et al [25], which found a reduction of 6.6 points after one year of surgery, while the group undergoing drug treatment had an increase of 1.6 points after the same period. Confirming this trend, Deuschl et al [11] showed results of 71% in favor of surgical treatment and only 21% for drug treatment. Even within this context, it can be stated that all of the studies that compared DBS-STN with drug treatment showed better motor symptom control for those who underwent DBS-STN surgery.

Regarding the surgical target, comparisons between the brain locations in DBS surgery [implantation in the subthalamic nucleus (STN) vs. the globus pallidus internus (GPi)] and their effects on motor and cognitive symptoms were found in 31.5% of the studies, whose follow-up periods ranged from six to 36 months. Increased control of motor symptoms is similar between the two groups, as the studies found no significant differences and the results showed an improvement ranging from 26% to 40% for STN and 28% to 40% for GPi [20,31,32]. UPDRS section III was used as the assessment tool in all studies.

The quality of life of patients was measured in four (66.6%) of the six trials that compared the surgical implant locations. PDQ-39 was the tool most used (75%) and the results were controversial since Weaver et al [33] and Follet et al [21] found no difference or insignificant differences whereas in other studies quality of life improved more for the GPi group than for the STN group (38% vs. 14% respectively; p=0.03), suggesting a greater improvement for the DBS-GPi group [20, 31].

Regarding cognitive symptoms, similarly to what was described above to compare the surgical and drug treatment groups, the areas of verbal fluency, attention, memory and overall cognitive function were assessed. The evaluations were done with the following tools: the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III), the Stanford-Binet Intelligence Scale for overall cognitive function in two (33.3%) of the studies, the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) for executive functions in one study, and the Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) for memory in two studies. The only cognitive area that showed significant decline was verbal fluency, which was evaluated in three studies using semantic and phonemic verbal fluency tests. Okun et al [31] presented evidence that, between the pre- and post-surgery results, there was a greater worsening in the phonemic verbal fluency test score for the DBS-STN group *(STN* −5.8±10.0 x GPi−3.1±7.6, p<0.05). Zahodne et al [20], who also found a greater worsening in the DBS-STN group *(*phonemic verbal fluency: pre-surgery 37.9 (9.9) vs. post-surgery 32.5 (10.03) p<0.001*), point out that their study does not provide conclusive evidence that the GPi is a*

safer target. The results for the other areas assessed did not indicate significant changes and were considered compatible with PD's process of progression. However, the study by Weaver et al [33] concluded that cognitive decline does not differ according to the surgical target. Although there were significant differences in the Hopkins and Mattis dementia test results, these were attributed to differences in unadjusted results and were considered confounding factors, as shown in the total Mattis Scale score data (in which a higher score indicates better performance): GPi (n.89) x STN (70)/ Base: 137.8±5.1 x 137.1±4.8; GPi (n.86) x STN (66) / 36-meses: 135.2±8.7x 130.9±13.2.

In another prior study, Weaver et al [12] made a comparison of three groups: the two surgical groups mentioned previously and a drug treatment group. Both groups had short-term follow-ups of six months. A battery of neuropsychological assessments composed of the following tools was done: the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS), Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III), semantic and phonemic verbal fluency tests, Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Boston Naming Test, Brief Visuospatial Memory Test, Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) and the Stroop test for attention. The neurocognitive tests revealed small decreases of between 1.0 and 3.5 points in some areas of information processing for patients who received DBS compared to those who received medical treatment.

Compared with the drug treatment group, the DBS group showed significant improvement on seven of the eight subscales measuring quality of life according to the PDQ-39 results. The results in elderly patients were greatest for mobility (-12.3), daily life activities (-14.0) and stigma (-12.5), considering the difference between the baseline and six-month assessments and bearing in mind that a higher score indicates a worse quality of life for the individual. The group treated with medication showed little change from baseline, except in the stigma subarea (-4.2).

The motor results showed a significant improvement in the DBS group compared with the medical treatment group, as 71% of the DBS patients and only 32% of the drug therapy patients had better motor function scores, according to the UPDRS III. These results contradict those found by Rocchi et al [34], who compared the two surgical targets (STN and GPi) and two control groups (one with PD patients and one composed of healthy individuals) and found similar scores for the surgical and control groups, with DP: 45,5 ± 16 and 22,9 ± 8,9 as a baseline and 45,9 ± 12,8 and 24,2 ± 9,6 after six months (off and on medication, respectively).

Three other studies eligible for this review reported controlled trials with different surgical approaches between groups. One of these, by Weis et al [35], made a comparison using DBS-STN patients as the control group and

DBS-STN plus substantia nigra (SN) patients as the combined therapy group, showing improvement in both surgical groups (from baseline to three weeks later) for motor symptom control, according to the YPDRS III. There was no significant difference between the two groups: STN + SNi: 13, (6.47); STN:14.25 (5.75); effect = 0.83 (3.86); 95% confidence interval (CI) -1.62– 3.82; P= 0.470). However, the incidence of neurocognitive interference in the stimulation of the substantia nigra combined with the subthalamic nucleus necessitates cohort studies with greater numbers of participants and longer follow-up periods to obtain more robust conclusions, as this trial lasted for only three weeks and had only 12 participants.

The second study, by Merello et al [36], compared three surgical groups: bilateral DBS-STN, bilateral subthalamotomy and unilateral DBS-STN with contralateral subthalamotomy (total n=16). These also showed improvement in motor symptoms, as assessed by the UPDRS III. However, sample size analysis showed that 16 individuals in each group would be necessary to demonstrate significant differences. Neuropsychological assessment tools were used to evaluate six areas: attention, memory, verbal fluency, orientation, language and visuospatial skills. However, this was a pilot study and its results cannot be considered sufficiently consistent to infer any kind of conclusion.

Finally, Smeding et al [37] conducted 12 months of follow-up, comparing a group that underwent DBS-STN and a group that underwent pallidotomy, evaluating them through a battery of neurocognitive assessment tools including the following tests: the Dementia Rating Scale (DRS), semantic and verbal fluency tests, Dutch Adult Reading Test (DART), Controlled Oral Word Association Test (COWAT), Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT), auditory verbal learning test (AVLT), Groningen Intelligence Test, Stroop Test, Odd Man Out Test (OMO), Trail Making Test and Boston Naming Test (BNT).

The results indicated a difference between average baseline and follow-up values only in the Trail Making Test, with more errors for the pallidotomy group (-0.7 points vs. 0.9 points for the DBS-STN group). No significant differences were found between the DBS-STN and pallidotomy groups in the main neuropsychological assessments, though the DBS-STN group committed more errors than the pallidotomy group in two executive tests (the Stroop and Trail Making tests) six months after surgery. The effect size is large (Cohen Stroop Test d=0.94; Cohen Trail Making Test Part B d=0.80), suggesting impairment in executive functions. After 12 months, there was a trend to decreased verbal fluency performance. Although the two groups did not differ significantly in degree of decline in verbal fluency, the DBS-STN group decreased more (2.6 points). This study is in line with that of Witt et al [17, 18], which found a higher error rate in the Stroop Test for the bilateral

DBS-STN group after six months. The authors concluded that bilateral STN stimulation has slightly more negative effects on executive function than unilateral pallindotomy.

4. Discussion

The improvement in motor conditions in PD patients who underwent deep brain stimulator implant surgery is well established in the literature. Through this review, 18 articles were found that assessed motor symptoms, on/off time and control of symptoms such as dyskinesias and motor fluctuations. These studies used different approaches and different comparison group and their evaluation periods ranged from those that included pre-surgical patients to those that evaluated patients 36 months after intervention. The common factor in these studies was the positive result of surgery compared to that of drug treatment in controlling motor symptoms. However, the studies do not present evidence that either the STN or GPi is better or worse as a surgical target.

Even within this context, the improvement in quality of life after DBS is influenced by motor symptom control factors, and the length of time a patient stayed in the ‘off’ condition proved to be the most important predictor of surgical results. The most commonly used tool was the PDQ-39 questionnaire, which has the advantages of being an assessment tool for a specific validated disease and having 39 questions divided into eight areas, covering mobility, daily life activities, emotional well-being, social support, body discomfort, stigma, cognition and communication.

However, significant gaps remain in understanding the effects of DBS on cognitive functions. The literature review dealing with DBS and cognitive aspects evaluated the articles, stating that the great difficulty in establishing the results of DBS surgery on cognitive aspects is due to the diversity of tools used for each area, making it difficult to compare studies. Taking the example of what occured with motor and quality of life assessments (in which most studies used the UPDRS III and PDQ-39, respectively), the unification of tools for cognitive functions in PD could be an advantagous and effective way to compare results for this population. This review identified only verbal fluency, as measured by the semantic and phonemic verbal fluency tests [12,17,18,20,23,31,33,36,37], as an area exhibiting decline after DBS, which is more evident in cases where the surgery targeted the subthalamic nucleus (STN). The moderate decline in semantic and phonemic verbal fluency after DBS is described by Parsons et al [38], who reviewed 28 cohort studies on the effect of DBS on the cognitive aspects of 612 patients. The explanation for this result is still unclear. However, the decline in executive functions after DBS-STN could be due to an effect on basal ganglia circuits. Moreover, in the Witt et all study [18],

which assessed electrode trajectory, the authors suggest that the caudate nucleus could be spared by this trajectory, preferring a more anterior-lateral path that would be cognitively safer.

Another important aspect of this review is the fact that it does not establish just one type of intervention as an eligibility criterion, leading to the inclusion of a larger number of studies, which provided a much larger scope in terms of surgical effects on patients' motor and cognitive symptoms, making it possible to prepare a study with six different types of controlled clinical trials encompassing all the studies available in the databases. However, this became an obstacle for the reviewers in preparing the results in order to compare them among all the studies. For this reason we chose to present the results by type of intervention. Furthermore, the variation in the number of patients in the study samples was considered large, ranging from 10 [32] to 366 [25], demonstrating the heterogeneity of the studies found.

Finally, this review has covered the most important studies conducted to date [11, 19, 21, 25, 31] and has presented some important considerations about the effects of DBS surgery on PD patients. However, some limitations should be noted, such as the diversity of tools used in the studies to assess the cognitive areas, which led to less consistent results. Another limiting factor was the small number of studies (1 or 2) for some intervention types demonstrating that much more research is needed to establish the safety and effectiveness of this procedure on cognitive and behavioral functions. We suggest that more controlled clinical trials be conducted with groups eligible for DBS surgery, and on different targets, as well as with control groups that receive drug treatment.

Acknowledgements
This study was supported in part by the Conselho Nacional de Desenvolvimento CientÍfico e Tecnológico (CNPq). There are no conflict of interest

References

[1] Rowland LP. Merrit- Tratado de Neurologia. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan;2007:1196.
[2] Levy A, Ferreira, J. *Doença de Parkinson - Manual Prático*. Lisboa: Lidel. 2003.
Teive, HAG. The Charcot's contribution in the Parkinson's disease. Arq Neuropsiquiatr 1998;56:141-5.
[3] Teixeira Jr AL, Cardoso, F. Tratamento inicial da doença de Parkinson. Rev Neurociênc 2004;12:141-6.
[4] Vasconcellos LFR, Novis SAP, Moreira DM, Rosso ALZ, Leite ACC. Neuroimaging in Parkinsonism: a study with magnetic resonance and spectroscopy as tools in the differential diagnosis. Arq Neuropsiquiatr 2009; 67:1-6.

[5] Weng YH, Yen TC, Chen MC, et al. Sensitivy and specific of 99m Tc-TRODAT-1 SPECT imagining in differentiating patients with idiopathic Parkinson's disease from healthy subjects. J Nucl Med 2004;45:393-401.
[6] Peternella N, Magalhães F, Marcon SS. Quality of life of a person with Parkinson's disease and the relationship between the time of evolution and the severity of the disease. Rev. Latino-Am. Enfermagem 2012;20:384-91.
[7] Silva JAM, Dibai Filho A.V, Faganello FR. Measurement of quality of life for individuals with Parkinson's disease through the questionnaire PDQ-39. Fisioter mov 2011;24:141-6.
[8] Silva TBL, Yassuda MS, Guimarães VV, Florindo AA. Verbal fluency and sociodemographic variables in the aging process: an epidemiological study. Psicol Reflex Crit 2011;24:739-46.
[9] Melo LM, Barbosa ER, Caramelli P. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. Rev psiq clín 2007; 34:176-183.
[10] Tosta ED, Rieder CRM, Borges V, e col. Doença de Parkinson: Recomendações. Academia Brasileira de Neurologia.1 ed. São Paulo; 2010.
[11] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006; 355:896-908.
[12] Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation versus best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized clinical trial. JAMA 2009;301:63–73.
[13] Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 1998;339:1105-11.
[14] Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long-term observation. Mov Disord 2009;24:557–63.
[15] Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. Brain 2010;133:2664-76.
[16] Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions . River Street:John Wiley; 2008.
[17] Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. Lancet Neurol 2008;7:605-14.
[18] Witt K, Granert O, Daniels C, et al. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial Brain 2013;136:2109-19.
[19] Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: Concept and standards of the EARLYSTIM-study. Parkinsonism Relat Disord 2013;19:56-61.
[20] Zahodne LB, Okun M S, Foote KD, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. J Neurol. 2009;256:1321-29.
[21] Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010;362: 2077-91.

[22] Daniels C, Krack P, Volkman J, et al. Is Improvement in the Quality of Life After Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease Predictable? Mov Disord 2011; 26:2516-21.
[23] Gill CE, Allen LA, Konrad PE, et al. Deep Brain Stimulation for Early Stage Parkinson's Disease: An Illustrative Case. Neuromodulation 2011;14:515–22.
[24] Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease A randomized, controlled trial. Neurology 2007; 68:267-71.
[25] Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurol 2010;9:581-91.
[26] Mattis S. Dementia rating scale. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources Inc. 1988.
[27] Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. New York: Oxford University Press;1991.
[28] Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 18:643-62.
[29] Jenkinson C, Heffernan C, Doll H, Fitzpatrick R. The Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39): evidence for a method of imputing missing data. Age Ageing 2006;35:497-502.
[30] Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. Recent developments in Parkinson's disease.Florham Park, N.J.: MacMillan Health Care Information;1987:153-63.
[31] Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. Ann Neurol 2009;65:586–95.
[32] Burchiel K, Anderson V, Favre J, Hammerstad F. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. Neurosurgery 1999;45:1375-84.
[33] Weaver FM, Follett KA, Stern MB et al. Randomized trial for deep brain stimulation for Parkinson's disease: 36 month outcomes. Neurology 2012;79:55-65.
[34] Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Burchiel KJ, Hogarth P, Horak FB. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: laboratory investigation. *J Neurosurg 2012;**117**:1*141-49.
[35] Weiss D, Walach M, Meisner C, *et al.* Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain* 2013*;* **136***:*2098-08.
[36] Merello M, Tenca E, Perez Lloret S, et al. Prospective randomized 1-year follow-up comparison of bilateral subthalamotomy versus bilateral subthalamic stimulation and the combination of both in Parkinson's disease patients: a pilot study. Br J Neurosurg 2008; 22:415-22.
[37] Smeding HM, Esselink BS, Schmand B, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD A comparison of neuropsychological effects. J Neurol 2005;252:176–182.

[38] Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. Lancet Neurol 2006;5:578–88.

Figure 1- The flow diagram of the studies included in the review

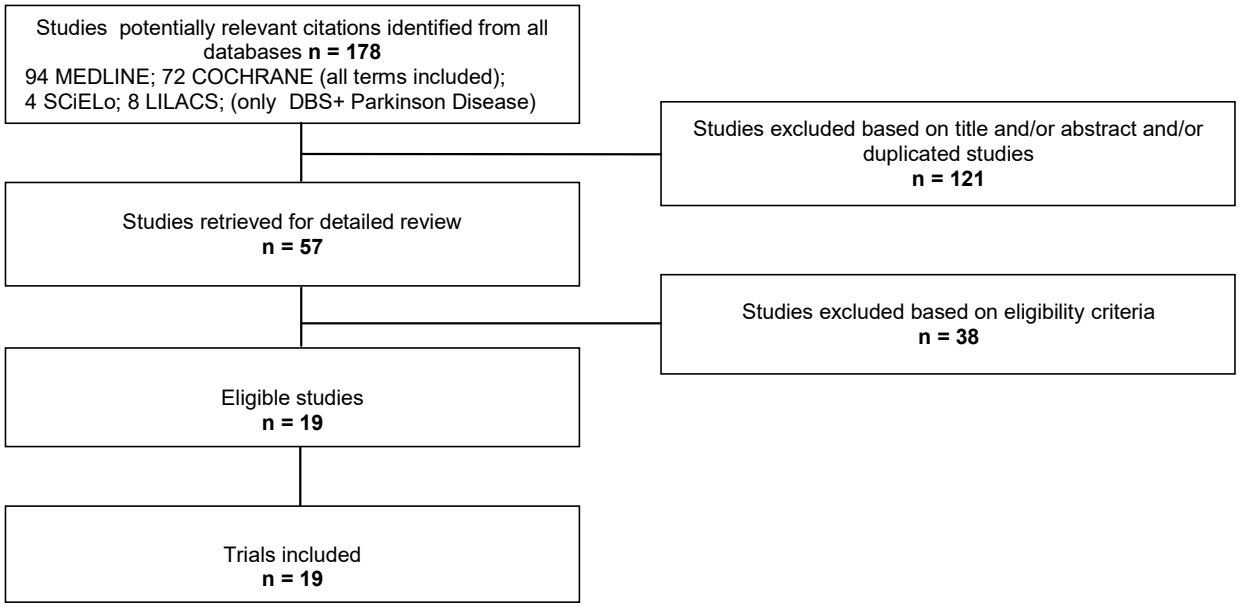


TABLE 1 – Studies Results

Study, Year	Participants N. (male/female)	Treatment applied = N.	Age Mean (Years)	Duration of disease (Years)	Follow up (months)	Assessement Number (Period)
Burchiel et al, 1999	10 (7m/3f)	DBS GPi = 4 / DBS Stn =6	56	12,1	0- 12m	5 (preop, 10 days, 3,6,12 months)
Daniels et al, 2011	121 (m/f=un)	DBS Stn=61/ Med=60	59,7	13	0- 6m	2 (baseline ,6 months)
Deuschl et al, 2006	156 (100m/56f)	DBS Stn=78 / Med=78	60,6	13,4	0- 6m	2 (baseline ,6 months)
Deuschl et al, 2013	251 (m/f=un)	DBS Stn+Med= 123/ Med=123	52,6	7,5	0- 24m	3 (5,12,24 months)
Follet et al, 2010	299 (249m/50f)	DBS GPi=152/ DBS Stn=147	61	11,3	0- 24m	5 (3,6,12,18,24 months)
Gill et al, 2011	30 (27m/3f)	Med=15/ DBS Stn+Med=15	60	2,2	0- 24 m	5 (baseline, 6,12,18, 24 months)
Merello et al, 2008	16 (9m/7f)	DBSStn+Sub= 5/ DBS Stn Bil=6/ Sub Bil=5			0-12m	3 (1,6,12 months)
Odekerken et al, 2013	128 (88m/38f)	DBS Stn:63/ DBS GPi:65	60	11	0-12m	4 (1,3,6,12 months)
Okun et al, 2009	45 (m/f)	DBS GPi=23/ DBS Stn=22	60	13	0-7m	2 (preop e 7 months)
Rocchi et al, 2012	66 (m/f=un) .	HC=28/ PDC= 9/ DBS Stn=15/ DBS GPi=14	61	12	0- 6 m	3 (preop, baseline e 6months)
Schubpach et al, 2007	20 (12m/8f)	DBS Stn=10/ Med=10	48	6,8	0-18m	4 (preop, 6, 12, 18 months)
Smeding et al, 2005	34 (11m/23f)	Palli=14/ DBS Stn=20	61	11,5	0-12m	3 (base, 6, 12 months)
Weaver et al, 2009	255 ((206m/49f)	DBS GPi=61 / DBS Stn=60 / med=134	62	11	0-6m	2 (base, 6 months)
Weaver et al, 2012	156 (131m/25f)	DBS GPi=89/ DBS Stn=70	60,5	11	0-36m	6 (3,6,12,18,24, 36 months)
Weiss et al, 2013	12 (9m/3f)	DBS Stn= 6/ DBS Stn+SNi=6	65	>4,5	0-6 weeks	3 (baseline, 3 e 6 weeks)
Williams et al, 2010	366 (256m/110f)	DBS Stn=183/ Med=183	59	11,3	0-12m	2 (baseline, 12 months)
Witt et al, 2008	123 (77m/46f)	DBS Stn= 60/ Med= 63	59,5	13,9	0-6 m	2 (baseline, 6 months)
Witt et al, 2013	62 (28m/34f)	DBS Stn=31/ Med= 31	59,3	>5	0- 6 m	2 (baseline, 6 months)
Zahodne et al, 2009	42 (30m/12f)	DBS GPi=22/ DBS Stn=20	61,3	13	0- 6m	2 (baseline, 6 months)

N. = subjects number; m=male; f=female; un= uninformed; DBS GPi= Deep Brain Stimulation of the globus pallidus interna; DBS Stn= Deep Brain Stimulation of subthalamic nucleus; DBS SNi= Deep Brain Stimulation of substantia nigra; Palli=Pallidotomy; Sub= Subthalamotomy; Bil= Bilateral; Med= Best Medical Treatment; CH= Health Control; PDC= Parkinson's Disease Control; Preop=Presurgery; Baseline

5 CONCLUSÃO GERAL

A presente pesquisa exibiu um delineamento transversal e objetivou investigar o perfil neuropsicológico de pacientes com Doença de Parkinson, candidatos à cirurgia de DBS, do ambulatório de Distúrbios do Movimento da ISCMPA, verificando a gravidade, a frequência das alterações neuropsicológicas e a correlação com a qualidade de vida, qualidade do sono, idade de início dos sintomas, tempo de doença, sintomas iniciais e atuais predominantes. Além disto, o estudo procurou comparar o tempo de complicações motoras (flutuações e discinesias) com os resultados da avaliação cognitiva. Destaca-se, ainda, o intuito de auxiliar na discussão acerca do tratamento mais adequado e o melhor momento de benefício do paciente com a cirurgia DBS, a fim de ampliar os estudos nessa área dentro do âmbito nacional.

Os resultados encontrados pelo estudo demonstram que os pacientes deste grupo específico em sua maioria, já possuem alterações cognitivas verificadas através dos instrumentos de avaliação FAB, MoCA e FV Semântica. No FAB, as alterações estavam presentes em mais da metade dos pacientes (56,7%) e no Moca em 76,7% dos sujeitos avaliados, estes são resultados indicativos de déficit cognitivo leve ou disfunção executiva. Um dos principais achados desta pesquisa foi o indício de que a maioria dos pacientes possui alterações cognitivas consideráveis, mesmo em fases iniciais da doença, assinalando que mesmo quando os sintomas ainda não estão tão graves, déficits cognitivos já podem ser detectados. A importância desta afirmação se deve ao fato de que, na atualidade, justamente a presença de declínio cognitivo severo ou a demência já estabelecida, são considerados contraindicação para procedimento cirúrgico DBS. Assim, cada vez mais, torna-se necessário instaurar a avaliação neuropsicológica como rotina nos ambulatórios de distúrbios do movimento ou centros de excelência para tratamento da DP, considerando esses indicadores precocemente.

Outro achado do presente estudo indica que, na análise dos construtos mais afetados, há evidência de prejuízos nas atividades das funções executivas, constatando que o paciente com DP tem uma alteração no

funcionamento cerebral, principalmente na região de córtex frontal e pré-frontal, onde os processos cognitivos mais complexos controlam e regulam outras capacidades mais básicas. A consequência destas alterações pode aparecer como um desajuste nas condutas e resolução de problemas, de maneira a prejudicar atividades de vida diária do indivíduo. Tal constatação pode ter relação com os resultados da avaliação da qualidade de vida, no qual os domínios mobilidade (23%) e AVDs (28%), mostraram ser os mais afetados, indicando incômodo maior nestes itens que são compatíveis com sintomas motores e cognitivos da doença. Ainda assim, os sujeitos exibiram a percepção de uma boa qualidade de vida (em torno de 31,50 pontos), de um índice que varia de 0-100, sendo que quanto mais alto, pior a percepção da qualidade de vida. Da mesma forma, a percepção do sono apontou uma qualidade do sono de boa a moderada e a avaliação de humor obteve resultados que variaram de nenhuma depressão ao grau leve a moderado, concluindo que, especificamente neste grupo, estas alterações têm menor expressão.

Tendo em vista o que foi exposto anteriormente, ratifica-se que todas as informações acerca do perfil do paciente servirão como controle para o acompanhamento da evolução da doença e do deterioro cognitivo. A relevância das informações aumentam para aqueles pacientes que, efetivamente, realizarem o procedimento cirúrgico, pois terão a avaliação de base para comparação com o período pós-operatório.

Por fim, dentre as limitações, cite-se o fato de o estudo ter sido composto por uma amostra pequena, pois a indicação cirúrgica é criteriosa e contempla casos específicos, a ausência de um grupo controle pareado por idade e tempo de doença foi cogitada, mas não viável no período de tempo proposto para a pesquisa. Sugere-se a ampliação da avaliação para outros centros de distúrbios do movimento, utilizando o grupo controle como meio de comparação dos achados neuropsicológicos. Ressalta-se a importância de novas pesquisas serem realizadas com o intuito de considerar outras evidências, com grupos maiores e alcançar resultados mais robustos, suficientes para inferir o momento ideal de realizar-se a indicação cirúrgica do DBS.

ANEXOS

Anexo A - Diretrizes para os Autores – Parkinsonism & Related Disorders ISSN 1353-8020- *versão impressa*

Guide for Authors

- **Manuscripts submitted without statements of ethical approval, informed consent and industry affiliation will be returned to the author/s.**

Ethics of experimentation: All experiments on human subjects should be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Papers must be accompanied by a statement that all procedures were carried out with the adequate understanding and written consent of the subjects involved and with the ethical approval of the author(s)' institutional review board. If the study did not require ethical approval, the submission should include a statement that ethical approval was waived. The information on IRB approval or exemption and informed consent should be included in the Methods section of the manuscript.

All animal experiments should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) or National Institute of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH Publications No. 80-23, revised 1978). Papers should be accompanied by a statement that all efforts were made to minimize animal suffering, to reduce the number of animals used and to utilize alternatives to in vivo techniques, if available.

Submission of Papers

Parkinsonism and Related Disorders proceeds totally online via an electronic submission system at http://ees.elsevier.com/parkreldis. You will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files. When submitting a manuscript online, you need to provide an electronic version of your manuscript and any accompanying figures and tables. Please load your manuscript as a Word (doc or docx) file, not a PDF. There is no need to line-number your manuscript since that will be done automatically by the electronic submission system.

You should select the appropriate classifications from the list of scientific classifications, which will be used to help the editors select reviewers with the appropriate expertise, and an article type for your manuscript (Reviews, Full Length Article, Short Communications or letters etc). Once the uploading is done, the system automatically generates an electronic (PDF) proof, which is then used for reviewing. All correspondence, including the Editor's decision and request for revisions, will be processed through the system and will reach the corresponding author by e-mail.

Once a manuscript has successfully been submitted via the online submission system you may track the status of your manuscript using the online submission system (details will be provided by e-mail). If your manuscript is accepted by the journal, subsequent tracking facilities are available on Elsevier's Author Gateway, using the unique reference number provided by Elsevier and corresponding author name (details will be provided by e-mail).

Contact details Central Editorial Office:

E-mail: scalne@mail.ubc.ca

For further details on how to submit online, please refer to the EES Tutorial for authors or contact Elsevier's Author Support Team at authorsupport@elsevier.com

Submission Statement. The submitting author will be required to state that the paper has not been published previously, that it is not under consideration for publication elsewhere, and that if accepted it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the publisher.

Refereeing. All contributions are sent to external reviewers to ensure both accuracy and relevance; revisions may be required before the paper is finally accepted. In some cases you may be asked to resubmit your paper in which case it will be reviewed again to ensure that you have answered their questions and concerns. You should be aware that addressing reviewer¿s comments does not necessarily endure publication, and the decision to publish will depend on the overall rating of your submission. When submitting a revised manuscript, please note that you will be asked to submit both a clean manuscript (with the revisions incorporated) and a revised manuscript (with the revisions highlighted)

Preparation of Papers

Types of Papers

Review Articles of specialized topics within the scope of the journal. The maximum length allowed will be 4,000 words, not including the abstract (max. 250 words) or the references. Authors who plan to submit reviews to the journal are advised to contact the review editor Dr. Zbigniew K.Wszolek at wszolek.zbigniew@mayo.edu to discuss the suitability of the proposed topic.

Point of View Articles on challenged conventional ideas or hypotheses and which could invite further discussion or debate through correspondence or articles in the journal. Authors who plan to submit Point of View Articles to the journal are advised to contact review editor Dr. Zbigniew K.Wszolek at wszolek.zbigniew@mayo.edu to discuss the suitability of the proposed topic.

Full-length Articles reporting original results of research within the field of Parkinsonism and Related Disorders. The maximum length allowed will be 3,000 words, not including the abstract (mx. 250 words) or the references (maximum 30). There should be no more than 4 illustrations tables/figures. Authors may include additional illustrations as esupp files, which will only appear in the online version of an accepted manuscript.

Short Communications reporting on research that has progressed to the stage where preliminary publication is appropriate. The maximum length allowed will be 2,000 words not including abstract (max.250 words) or the references (maximum 12). There should not be more than 2 illustrations (figure/table).

Case Reports are only considered for publication under exceptional circumstances and are only considered as letters to the Editor. Please contact the journal office with the topic before proceeding with a submission.

Letter to the Editor will be considered for publication if they relate to previously published material or describe interesting observations. The maximum length allowed will be 1,000 words not including the references (maximum 5). A 50-word abstract is required in the submission box for the benefit of potential reviewers. Please do not include the abstract in the manuscript file. There should not be more than 2 illustrations (figure/table). Section headings are not be used in the text.

Important note regarding **open label studies**: Open label studies, in most cases, will only be accepted and published as letters.

Please note that Parkinsonism & Related Disorders does not accept **books for review**

General: Papers should be written in clear and concise English. Authors should consult a recent issue of the journal for style if possible. The journal uses Parkinson¿s disease rather than Parkinson disease.

Abstracts: The abstract should not exceed 250 words and should outline the purpose, scope and conclusions of the paper.

Text: Follow this order when typing Papers: Title page (Title, Authors, Affiliations, Keywords, Short Title), Abstract, Main text (suitably divided under headings), Acknowledgements, Appendix, References and Figure Captions. Do not import the Figures or Tables into your text; they are to be uploaded separately. The corresponding author should be identified with an asterisk and footnote. All other footnotes (except for table footnotes) should be identified with superscript Arabic numbers.

References: All publications cited in the text should be presented in a list of references following the acknowledgements and appendix. In the text refer to references by a number in square brackets on the line (e.g. Since Bondi [1]), and the full reference should be given in a numerical list at the end of the Paper. **The references list should be numbered using square brackets and follow the 'Vancouver' style; if there are more than 6 authors, the first 6 should be listed followed by "et al.". Please note the shortened form for the last page number e.g., 51-9 Papers submitted with electronic reference field codes still in place will be returned. Please refer to your program for instructions.** Journal titles should be abbreviated in conformity with Index Medicus. References should be given in the following form (or delays may be experienced with your paper):

Reference to a journal publication:

[1] Wszolek ZK, Vieregge P, Uitti RJ, Gasser T,Yasuhara O, McGeer P, et al. German-Canadian Family (Family A) with Parkinsonism, Amyotrophy, and Dementia - Longitudinal Observations. Parkinsonism Relat Disord 1997; 3:125-39.

Reference to a book:

[2] Clarke CE. Parkinson's disease in practice. London: Royal Society of Medicine Press, 2001.

Reference to a chapter in an edited book:

Removing Field Codes From A Manuscript

Electronic reference field codes are embedded in a document as a reference list is assembled. They link references in a manuscript to the reference program. Only the author can remove them and they must be removed. To remove field codes please refer to your electronic reference program for instructions.

Digital Object Identifier

The digital object identifier (DOI) may be used to cite and link to electronic documents. The DOI consists of a unique alpha-numeric character string which is assigned to a document by the publisher upon the initial electronic publication. The DOI will never change. Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly Articles in Press because they have not yet received their full bibliographic information. The DOI can also be used to create an URL hyperlink to supplementary material associated to an article.

When you use the DOI to create URL hyperlinks to documents on the web, they are guaranteed never to change.

Complete the following steps to resolve a DOI:

* Open the following DOI site with your browser: http://dx.doi.org
* Enter the entire DOI citation in the text box provided, and then click Go.
* The article or supplementary material that matches the DOI citation appears in your browser window.

The DOI scheme is administered by the International DOI Foundation. Many of the world's leading learned publishers have come together to build a DOI-based article linking scheme known as CrossRef.

Illustrations

Photographs, charts and diagrams are all to be referred to as "Figure(s)" and should be numbered consecutively in the order to which they are referred. They should accompany the paper, but should not be included within the text; they are to be uploaded separately. All illustrations should be clearly identified with the figure number and the author's name. Only use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Helvetica, Times, Symbol.

Tables: Tables should be numbered consecutively and given a suitable caption and each table typed on a separate sheet. Footnotes to tables should be typed below the table and should be referred to by superscript lowercase letters. No vertical rules should be used. Tables should not duplicate results presented elsewhere in the Paper, (e.g. in graphs).

Line drawings: All lettering, graph lines and points on graphs should be sufficiently large and bold to permit reproduction when the diagram has been reduced to a size suitable for inclusion in the journal. Dye-line prints or photocopies are not suitable for reproduction. Do not use any type of shading on computer-generated illustrations.

All authors wishing to use illustrations already published must first obtain the permission of the author and publisher and/or copyright holders and give precise reference to the original work. This permission must include the right to

publish in electronic media.For further information regarding artwork, visit the website:http://authors.elsevier.com/artwork/parkreldis

Colourful e-Products

Figures that appear in black & white in print appear in colour, online, in Science Direct athttp://www.sciencedirect.com. There is no extra charge for authors who participate.

You will receive information regarding the costs of in print colour reproduction from Elsevier after your article has been accepted at which time you may indicate whether you want colour in the printed paper or only on the Web.

Technical complications can arise when converting colour figures to "grey scale" (for the printed version if you decide not to have colour in print) please submit in addition usable black and white versions of all the colour illustrations.

For further information on the preparation of electronic artwork, please seehttp://authors.elsevier.com/artwork/parkreldis

Copyright

Once an article is accepted, authors will be asked to sign a Journal Publishing Agreement (for more information on this and copyright see http://www.elsevier.com/copyright). Acceptance of the agreement will ensure the widest possible dissemination of information. An e-mail (or letter) will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a Journal Publishing Agreement form or a link to the online version of this agreement.

If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: contact Elsevier s Rights Department, Philadelphia, PA, USA: phone (+1) 215 239 3804, fax (+1) 215 239 3805, e-mail healthpermissions@elsevier.com. Requests may also be completed online via the Elsevier homepage (http://www.elsevier.com/locate/permissions).

Proofs

Proofs accompanied by a Query Sheet, will be sent to the author (first named author if no corresponding author is identified of multi-authored papers) and should be returned within 48 hours of receipt. Please answer the publisher's queries. Corrections should be restricted to typesetting errors; any others may be charged to the author. Any queries should be answered in full. Please note that authors are urged to check their proofs carefully before return, since the inclusion of late corrections cannot be guaranteed. Proofs are to be returned to the Log-in Department, Elsevier, Stover Court, Bampfylde Street, Exeter, Devon, EX1 2AH, UK, fax: +44 1392 426436.

Anexo B - Diretrizes para os Autores – Revista *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* - ISSN 0004-282X *versão impressa*

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- Finalidade e objetivos
- Forma dos artigos
- Submissão e tramitação do artigo

Finalidade e objetivos

A missão de *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* é proporcionar aos neurologistas e especialistas de áreas afins *acesso aberto* a artigos originais, editoriais, artigos de revisão, imagens em neurologia de interesse clínico e discussões de casos didáticos.

Sua finalidade é contribuir para aprimorar o atendimento aos pacientes com doenças neurológicas, a formação dos neurologistas, a pesquisa clínica, a educação continuada e a orientação prática ao neurologista.

Sua visão é ser a melhor revista em neurociências no sistema *peer-review* na América Latina.

Arquivos de Neuro-Psiquiatria é o Jornal Oficial da Academia Brasileira de Neurologia. Publica os consensos e *guidelines* em neurologia, material didático-científico de seus diferentes Departamentos e também orientações de interesse na atividade profissional dos neurologistas.

Arquivos de Neuro-Psiquiatria publica um volume anual e doze números mensais, de janeiro a dezembro, em duas versões:

- Arq Neuropsiquiatr - ISSN 1678-4227 (versão *online*)
- Arq Neuropsiquiatr - ISSN 0004-282-X (versão impressa)

TIPOS DE CONTRIBUIÇÃO

Os textos deverão apresentar características que permitam enquadrá-los nas seguintes seções:

- *Artigos Originais*: pesquisas originais, clínicas ou experimentais.
- *Artigos de Revisão*: análises críticas sobre temas atuais, a convite dos editores.
- *"Pulo do Gato"*: recomendações para o uso de sinais clínicos ou métodos diagnósticos em pacientes com doenças neurológicas; rápidas atualizações em temas "quentes" de neurologia clínica. Submissões somente a convite dos editores.
- *Notas Históricas*: história da neurologia, dados sobre descrição de sinais, doenças ou síndromes neurológicas.

- *Imagens em Neurologia*: imagens originais ilustrativas de doenças neurológicas.
- *Resumos de Teses*: reprodução do Abstract da Tese ou Dissertação de Mestrado.
- *Opiniões*: comentários sobre artigos publicados.
- *Análises de livros*: análise crítica de publicações em neurociências.
- *Academia Brasileira de Neurologia*: textos sobre questões regionais, consensos, temas relacionados às atividades dos Departamentos Científicos da ABN, anais de reuniões científicas e outros.

Os textos devem ser inéditos, claros e concisos, em inglês, tanto para a versão *online* quanto para a versão impressa.

As seções Análises de livros e Academia Brasileira de Neurologia deverão ser publicadas apenas na forma impressa.

Forma dos artigos

Arquivos de Neuro-Psiquiatria adota as normas editoriais do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) para manuscritos submetidos a revistas das áreas biomédicas - atualização de outubro de 2005 (www.icmje.org).*

Os autores devem submeter o original em processador de texto Microsoft Word, fonte 12 (Arial ou Times New-Roman). O texto deve conter, nesta ordem:

1.Apresentação (página de rosto):
a. Título sintético e preciso, com até 100 caracteres. O título deve ser sugestivo, chamando a atenção para o conteúdo e não se restringindo a um aspecto estritamente descritivo. A não ser em manuscritos referentes a aspectos particulares de uma região não passíveis de extrapolação para a população geral, deve ser evitada, no título, a descrição da região de procedência do estudo. O título em português deve ser colocado depois do título em inglês.
b. Autor(es): nome e sobrenome, sendo este último na forma desejada para indexação.
c. Informações complementares: nome original (na língua nativa) da instituição em que foi feito o estudo, cidade e país; grau e cargo do autor; financiadora; endereço postal e eletrônico para correspondência.

***2. Abstract* e Resumo:**
a. artigos, artigos de revisão, "pulo do gato" e notas históricas: até 150 palavras, contendo informação estruturada (opcional em "pulo do gato") quanto a: motivo e propósito do estudo, método, resultados, conclusão;
b. imagens em neurologia e opiniões não têm *Abstract* nem Resumo.

3. Key Words, palavras-clave ou Palavras-Chave: (a) artigos, artigos de revisão, notas históricas e "pulo do gato": após o *Abstract, Resumen* ou Resumo, seguindo os Descritores de Ciências da Saúde (http://decs.bvs.br/);

(b) cartas, imagens em neurologia, opiniões e resumos de teses não têm *Key words*/Palavras-chave.

4. Abstract, key words, Resumo e palavras-chave devem ser colocadas, nessa ordem, depois do nome dos autores, antes do texto.

5. Texto:

a. *Artigos Originais*: até 3.000 palavras, excluindo-se as referências, contendo: introdução e objetivo; método (sujeitos e procedimentos, referência explícita quanto ao cumprimento das normas éticas aplicáveis, incluindo o nome da Comissão de Ética que aprovou o estudo e o Consentimento Informado dos pacientes ou seus familiares); resultados; discussão; agradecimentos; referências. Não repetir no texto dados que constem de tabelas e ilustrações.
b. *Artigos de Revisão*: até 5.000 palavras, sem contar as referências, incluindo análise de dados de outros autores ou metanálise, avaliação crítica dos dados da literatura e considerações baseadas em sua experiência pessoal.
c. *"Pulo do Gato"*: até 1.500 palavras, além das referências. Esta seção inclui opiniões e posicionamentos relevantes para a prática clínica e para a pesquisa.
d. *Notas Históricas*: até 1.000 palavras, excluindo-se as referências;
e. *Imagens em Neurologia*: até 100 palavras, com resumo dos dados clínicos e comentários sobre as imagens.
f. *Opiniões*: até 400 palavras.
g. *Teses*: até 200 palavras.

6. Tabelas:

a. *Artigos Originais* e *Artigos de Revisão*: até 7, apresentadas em páginas separadas, incluindo: número de ordem, título e legenda. Não usar barras para separar linhas ou colunas;
b. *Notas Históricas*: até 4, com formato semelhante àquele descrito para os artigos.

7. Ilustrações:

a. *Artigos Originais* e *Artigos de Revisão*: até 10, gráficos ou fotos, de alta resolução (JPEG, pelo menos 500 dpi), com legendas em páginas separadas. Reproduções de ilustrações publicadas: anexar autorização da publicadora;
b. *Notas Históricas*: até 5, de alta resolução (JPEG, pelo menos 500 dpi), com formato semelhante ao descrito para os artigos;
c. *Imagens em Neurologia*: até 8, de alta resolução (JPEG, pelo menos 500 dpi), em uma única página.

8. Referências:

a. *Artigos Originais*: até 30, restritas àquelas essenciais ao conteúdo do artigo;
b. *Artigos de Revisão*: até 60;
c. *Notas Históricas*: até 10;
d. *Opiniões* e *Imagens em Neurologia*: até 5.

As referências devem:

a. ser numeradas na ordem consecutiva de sua citação ao longo do texto;
b. seguir o padrão do Index Medicus;
c. incluir todos os autores quando até 6; quando 7 ou mais, listar os 3 primeiros, seguidos de "et al."

Modo de fazer a citação:

a. artigos: Autor(es). Título. Periódico; ano; volume: páginas inicial-final (com todos os dígitos);
b.livros: Autor(es) ou editor(es). Título. Edição, se não for a primeira. Tradutor(es), se for o caso. Cidade em que foi publicado: publicadora, ano: páginas inicial-final;
c. capítulos de livros: Autor(es). Título. Editor(es) do livro e demais dados sobre este, conforme o item anterior;
d. resumos: Autor(es). Título, seguido de (Abstr). Periódico ano; volume (Suplemento e seu número, se for o caso): página(s).
e. quando não publicado em periódico: Título da publicação. Cidade em que foi publicada: publicadora, ano, página(s);
f. livro ou texto *online*: autor(es). Título. Available at www ... (name of the site). Accessed (month, day, year);
g. comunicações pessoais só devem ser mencionadas no texto, entre parênteses.

As referências que constam dos artigos publicados neste número servem para orientação.

Submissão e tramitação do artigo

SUBMISSÃO DO MANUSCRITO

-Serão aceitas somente submissões *online*: **mc04.manuscriptcentral.com/anp-scielo**

- O artigo deve ser submetido à Junta Editorial para publicação incluindo:

1. dois documentos, ambos em PDF e **assinados por todos os autores**: (a) declaração de anuência para publicação; (b) declaração de conflito de interesses;
2. **Cinco (5) revisores de sua preferência e seus e-mails atualizados;**
3. **Revisores não aceitáveis**.

TRAMITAÇÃO DO MANUSCRITO

A Junta Editorial: a. Aplica o *checklist* para verificar se os manuscritos estão em conformidade com as Instruções para os Autores e se se enquadram nos propósitos da revista, rejeitando aqueles que não satisfizerem esses quesitos (resposta em 5 dias);
b. Designa um Editor-Chefe (resposta em 2 dias);

c. O Editor-Chefe designa um Editor Associado (resposta em 5 dias);
d. O processo de busca, convite e designação de revisores deve estar pronto em 7 dias (busca – 2 dias; convite – 2 dias; designação – 3 dias);

O autor pode acompanhar a tramitação do manuscrito pelo mesmo *site:* mc04.manuscriptcentral.com/anp-scielo

ACEITE DO ARTIGO

Os manuscritos serão aceitos pela ordem cronológica em que atingirem o formato final, após cumprimento de todas as etapas da tramitação. **Todos os manuscritos serão submetidos a um revisor de língua inglesa credenciado pelo Pub Med Central** (EUA). Os custos financeiros dessa revisão correrão por conta dos autores.

PUBLICAÇÃO DO ARTIGO

- quando entrar **na fase de impressão, já diagramado, o manuscrito não deverá mais ser modificado**. Nesta fase, poderá ser publicado *online* na forma Ahead of Print (AOP), desde que se enquadre na categoria de Artigo Original;
- Através do sistema AOP, o manuscrito tem garantido o acesso através da *web*, podendo ser lido e citado, mesmo que ainda não tenha sido publicado formalmente. À época da publicação formal, será retirado do sistema AOP;
- O manuscrito será publicado ao mesmo tempo na forma *online* e na forma impressa;
- Fica estabelecido previamente que os autores concordam:

  a. com sua publicação exclusiva neste periódico;
  b. em transferir automaticamente direitos de cópia e permissões à publicadora do periódico
  c. que assumem a responsabilidade intelectual e legal pelos resultados e pelas considerações apresentados.

SEDE E CONTATOS

- Administradora: Adriana Spina França Machado.
- Endereço: Rua Vergueiro 1421 / sala 804 Torre Sul, Ed. Top Towers Offices, 04101-000, São Paulo - SP - Brasil.
- Telefones: (5511) 3884-2042 e (5511) 3149-6605 Fax: (5511) 23699721
- E-mails: Editores: machado@revanp.com.br; livramento@revanp.com.br; Administradora: adriana@revanp.com.br; Secretária:denise@revanp.com.br; Assinatura da revista: assinatura@revanp.com.br

Anexo C - Diretrizes para os Autores – Revista Dementia & Neuropsychologia - ISSN 1980-5764 *versão impressa*

Informações aos Autores

Dementia & Neuropsychologia é um jornal trimestral dedicado à publicação de pesquisas em ciências cognitivas e do comportamento,com foco em epidemiologia clínica, neurociências básicas e aplicadas e testes cognitivos desenvolvidos ou adaptados para populações com diferentes substratos culturais, educacionais e socioeconômicos. Dementia & Neuropsychologia está particularmente envolvida com a publicação de pesquisas relevantes de países em desenvolvimento e também procura disseminar revisões e relatos de caso que sejam contribuições importantes para a neurologia, psiquiatria, geriatria, neuropsicologia, fonoaudiologia, terapia ocupacional e outros campos relacionados.

O jornal é publicado em inglês, mas também inclui versões em português do título, resumo e palavras-chave. Os manuscritos preparados em português ou espanhol poderão ser aceitos e vertidos para o inglês por nativo da língua, com um custo adicional para os autores.

Dementia & Neuropsychologia segue as diretrizes do ICMJE, (International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals editors, atualização de outubro de 2008; www.icmje.org).

Em acordo com o ICMJE, Dementia & Neuropsychologia requer, como condição para consideração de publicação, o registro do ensaio clínico nos centros de registro. Os sites para registros de ensaio clínico aceitáveis incluem: http://clinicaltrials.gov, http://isrctn.org, http://actr.org.au, http://trialregister.nl e http://www.umin.ac.jp/ctr. Para este propósito, o ICMJE define ensaio clínico como qualquer estudo que prospectivamente submete indivíduos a intervenções ou comparações de grupos para avaliar as relações de causa e efeito entre uma intervenção médica e a evolução do estado de saúde. O nome do ensaio registrado, sua URL e número de registro deverão constar ao final do resumo. Os ensaios devem ser registrados no início, ou antes, do recrutamento dos indivíduos.

Em acordo com as recomendações da BIREME/OPAS/OMS para relato de ensaios clínicos, os autores deverão trabalhar seguindo as diretrizes recomendadas no CONSORT STATEMENT (www.consort-statement.org).

Regras Editoriais para os autores

Responsabilidade pela autoria, critérios e contribuições; declaração de finanças e transferência de direitos autorais. A carta de apresentação deve incluir: (1) declaração de responsabilidade de autoria e (2) declaração de auxílio financeiro e (3) acordo de transferência de direitos autorais. Cada uma destas

três declarações deve ser lida e assinada por todos os autores. (Veja o formulário de autoria e um exemplo de carta de apresentação).

Conflito de interesse. Um conflito de interesse pode existir quando um autor (ou a instituição ou empregador do autor) tem relações financeiras e pessoais que possam inapropriadamente influenciar (ou enviesar) a decisão sobre a autoria do trabalho ou manuscrito. Todos os autores são requisitados a relatar potenciais conflitos de interesse, incluindo interesses financeiros específicos relevantes ao assunto do manuscrito, na sua carta de apresentação e no formulário de declaração financeira de interesses de Dementia & Neuropsychologia. Autores sem interesses financeiros relevantes, devem indicar a ausência de interesse no manuscrito. São solicitadas aos autores informações detalhadas quanto ao suporte material e financeiro para a pesquisa a trabalho, incluindo fontes de fundos e provisão de equipamentos e suprimentos, não limitados ao auxílio pesquisa. Espera-se que os autores forneçam informações detalhadas sobre qualquer interesse financeiro relevante ou conflitos financeiros até 5 anos atrás e num futuro próximo, particularmente, aqueles presentes durante a pesquisa e o período de publicação. Além disso, os autores que não tiverem interesses financeiros devem providenciar uma declaração indicando não haver interesse financeiro relacionado ao material do manuscrito. Estas regras de declarações de conflitos de interesse devem ser aplicadas a todos os manuscritos submetidos, incluindo cartas ao editor, relatos de caso e revisões de livros.

Fundos e suporte e papel do financiador. Todo suporte financeiro e material para a pesquisa e trabalho deve ser clara e completamente identificado nos agradecimentos.

Acesso aos dados e responsabilidade. Para ensaios clínicos financiados pela indústria farmacêutica, os autores devem relatar na sua carta de submissão que (1) eles tiveram total acesso aos dados, (2) tiveram o direito de publicar todos os dados e (3) tiveram o direito de obter análises estatísticas independentes. Manuscritos contendo avaliações estatísticas devem conter o nome e afiliação do revisor estatístico.

Publicação prévia ou submissão duplicada. Manuscritos são recebidos entendendo-se que não estejam sob outra consideração para publicação. Esta informação deve ser inserida na carta de apresentação.

Consentimento informado. Para investigações experimentais em seres humanos ou animais, coloque na sessão de “Métodos” do manuscrito que um comitê institucional aprovou o projeto. Para aqueles investigadores que não possuam um comitê de ética em pesquisa formal (institucional ou regional) os princípios exibidos na Declaração de Helsinki devem ser seguidos. Uma carta de consentimento deve acompanhar todas as fotografias de pacientes na qual uma possível identificação possa ocorrer. Não é suficiente cobrir olhos para mascarar a identidade. Refira-se ao paciente por número (ou, em relatos anedóticos, por nomes fictícios). Nomes reais ou iniciais não devem ser usados no texto, tabelas ou ilustrações.

Uso não autorizado. Manuscritos aceitos tornam-se propriedade permanente de Dementia & Neuropsychologia e não podem ser publicados em outro local sem a permissão do editor.

Revisão editorial e publicação

Os procedimentos para a submissão dos manuscritos seguem os seguintes passos:

Os manuscritos são submetidos por meio eletrônico, com a carta de apresentação e com as declarações de responsabilidade de autoria, declaração financeira e transferência de direitos autorais (veja os modelos abaixo). Estudos que utilizem seres vivos devem submeter uma cópia da autorização pelo Comitê de ética da instituição envolvida. Ensaios clínicos serão aceitos para publicação, mediante apresentação do registro de ensaio clínico.

1. Todos os manuscritos submetidos são revistos inicialmente por um editor. Manuscritos com insuficiente prioridade para publicação serão prontamente rejeitados.

2. A avaliação inicial é realizada por um editor junior verificando a adequação formal do manuscrito às normas de Dementia & Neuropsychologia.

3. Os manuscritos são enviados para a revisão por pares (veja abaixo).

4. Os autores são informados pelo Editor Chefe da provável data de publicação após sua decisão final.

5. Os autores podem ser solicitados a fornecer informações adicionais sobre a apresentação prévia em encontros científicos. Esta informação pode ser dada na carta de apresentação, enviada na ocasião da submissão do manuscrito.

Revisão por pares

1. Após aprovação dos aspectos formais, o manuscrito é submetido para revisão por pares e consultores ad-hoc, especialistas nacionais e internacionais. Cada manuscrito é avaliado por pelo menos dois revisores. As identidades dos revisores são mantidas confidenciais e a identidade dos autores não é informada aos revisores.

2. Os comentários e sugestões dos revisores são enviados aos autores do manuscrito num prazo de 60 dias para reformulação.

3. A versão reformulada é aceita para re-submissão e reenviada aos revisores para reapreciação.

4. No caso da aprovação pelo revisor, o manuscrito é revisado pelo editor e editores associados e passa ao processo de publicação.

5. No caso de pendências remanescentes o manuscrito é reenviado para os autores com as indicações de revisão.

6. O processo inteiro é supervisionado pelo Editor Chefe que determina o número apropriado de re-submissões, sempre focando na qualidade do trabalho a ser publicado.

Preparação do Manuscrito

Informações aos autores estão disponíveis on line (www.demneuropsy.com.br; e também em www.abneuro.org). Por favor, siga as seguintes instruções:

Carta de apresentação. Declare um autor para correspondência, responsabilidade de autoria, contribuições, suporte financeiro e conflito de interesses. Forneça também, endereço para correspondência, números de telefone e fax e endereço eletrônico.

Página de título. Inclui o título do manuscrito e os nomes dos autores. O título deve ser conciso e descritivo, com informação essencial sobre o conteúdo do manuscrito. O nome dos autores deve incluir o primeiro nome. Ao final da página de título informe: o nome do departamento e instituição, cidade e país no qual o estudo foi conduzido, título acadêmico de cada autor e sua afiliação institucional, suporte financeiro, agradecimentos, nome e endereço (postal e eletrônico) para correspondência.

Resumo. Os resumos de artigos originais ou comunicações breves devem ser estruturados e conter os seguintes itens: embasamento, objetivo(s), métodos, resultados e conclusões. Os resumos podem conter até 250 palavras. Resumos de relatos de caso ou revisões não necessitam ser estruturados e podem conter até 150 palavras.

Palavras-chaves. Adicione 3 a 4 palavras-chave ou frases curtas após o resumo, seguindo os descritores em ciências da saúde (HTTP://decs.bvs.br/)

- Título, resumo e palavras-chaves devem ser fornecidos também em português. Aqueles que não escrevem na língua portuguesa,contarão com a tradução dos editores.

Texto. Os manuscritos originais deverão apresentar até 3000 palavras, contendo: introdução e objetivos; métodos (material e/ou casuística; método estatístico; menção à aprovação do Comitê de Ética e seu nome e o consentimento informado); resultados; discussão

(que deve incluir as conclusões); e agradecimentos.Os dados apresentados nas tabelas e ilustrações não devem ser repetidos no texto.

Observações: O limite para comunicações breves e relato de caso é até 1500 palavras e para revisões até 5000 palavras.

Referências. Até 50 para manuscritos originais, numeradas consecutivamente em ordem de aparecimento. Para relatos de caso ou comunicações breves até 30, e nas revisões, até 100. As referências devem seguir o modelo do Index Medicus. Liste todos os autores quando forem seis ou menos; quando sete ou mais, liste os primeiros três seguidos de “et al”.

- Artigos: autor(es). Título. Jornal ano; volume: páginas inicial-final.

- Livros: autor(es) ou editor (es). Título. Edição, se não for a primeira. Cidade de publicação: editora; ano: número de páginas.

- Capítulo de livro: autor (es). Título. In: Editores do livro seguido por (Eds),Título, edição, se não for a primeira. Cidade de publicação: editora, ano: páginas inicial e final.

- Resumos: autor(es). Título, seguido por (abstr). Jornal ano; volume (suplemento e seu número, se necessário): página(s) ou, no caso de resumos não publicados em jornais: Título da publicação. Cidade de publicação: editora, ano: página(s).

Tabelas. Até cinco tabelas em manuscritos originais (até duas em comunicações breves ou relatos de caso), cada uma apresentada em página separada, com seu título, legenda e sequência numérica. As tabelas devem conter toda a informação requerida para compreensão do leitor. Não devem ser utilizadas linhas verticais para separar os dados dentro da tabela. Não submeta tabelas como fotografias. Numere a tabela consecutivamente em ordem de sua primeira citação no texto e forneça um breve título para cada uma. Dê a cada coluna um cabeçalho curto ou abreviado. Coloque notas informativas no rodapé, não no cabeçalho. Explicite no rodapé todas as abreviações usadas em cada tabela. Para o rodapé use os seguintes símbolos, nesta sequência: *, +, +, §, ||, ¶, **, ++, etc. O Editor ao aceitar um manuscrito, pode recomendar que tabelas adicionais contendo dados importantes de suporte, muito extensos para publicação, possam ser deixadas num arquivo, tal como no sítio da revista (www.demneuropsy.com.br), ou que possa ser disponibilizado pelos autores. Neste caso, uma declaração apropriada será adicionada ao texto. Submeta todas as tabelas junto com o manuscrito.

Ilustrações. Até três figuras, gráficos ou fotos, com seu título e legenda em páginas separadas (até duas ilustrações em comunicações curtas ou relatos de caso).

Atenção. Antes de enviar o manuscrito para demneuropsy@uol.com.br, por favor, complete o check list e as declarações de autoria, conflitos financeiros e não financeiros, disponíveis na página eletrônica do jornal (www.demneuropsy.com.br) ou na página da Academia Brasileira de Neurologia (www.abneuro.org).

Anexo D- Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON CANDIDATOS A CIRURGIA DE IMPLANTE DE ESTIMULADOR CEREBRAL PROFUNDO

Pesquisador: Caroline Reppold

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17123013.6.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 350.475

Data da Relatoria: 16/07/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa para realizar a avaliação neuropsicológica em pacientes com a Doença de Parkinson. A avaliação neuropsicológica será realizada em momento posterior à consulta clínica do paciente com seu neurologista. os pacientes serão atendidos no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Complexo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no período de maio de 2013 a maio de 2014, amostra de 25 pacientes, que sejam candidatos a tratamento cirúrgico indicados pela equipe médica. No ambulatório, após consulta com neurologista, os pacientes com indicação cirúrgica serão convidados a participar do projeto de pesquisa. A coleta dos dados psicológicos e neuropsicológicos será realizada em uma sala do Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre em três sessões. Serão convidados a participar do projeto de pesquisa todos os pacientes com Doença de Parkinson, alfabetizados, atendidos no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Complexo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre no período de maio de 2013 a maio de 2014, que sejam candidatos a tratamento cirúrgico indicados pela equipe médica. No ambulatório, após consulta com neurologista, os pacientes com indicação cirúrgica serão convidados a participar do projeto de pesquisa. A coleta dos dados psicológicos e

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA

neuropsicológicos será realizada em uma sala do Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre em três sessões. A ordem de administração dos testes será espiralada para evitar vieses de respostas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: O objetivo da presente pesquisa é verificar o perfil psicológico e neuropsicológico dos pacientes com Doença de Parkinson, atendidos no Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e candidatos a realizar procedimento cirúrgico de Implante Estimular Profundo (DBS).

Objetivo Secundário: Identificar qual a porcentagem de pacientes triados pelo neurologista para procedimento cirúrgico nos quais a testagem neuropsicológica constatou prejuízo cognitivo, e quais domínios cognitivos, que contraindica o procedimento.- Correlacionar a idade de início dos sintomas, tempo de doença e grau de envolvimento motor com estado cognitivo nesta população.- Correlacionar envolvimento cognitivo com qualidade de vida do paciente.- Avaliar associação de prejuízos cognitivos com a idade e sintoma inicial (tremor ou rígido acinético).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não existe risco conhecido aos pacientes.

Benefícios:O paciente estudado nessa pesquisa terá seu perfil neuropsicológico traçado, esse dado irá contribuir para que a equipe médica possa avaliar o melhor procedimento clínico a ser adotado para seu tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apresentou o TCLE conforme exigências anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de um estudo sobre a Doença de Parkinson (DP) é conhecida pelo seu conjunto de sintomas motores que incluem bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e alterações posturais, decorrentes de alterações progressivas neurológicas de causa desconhecida. Além disso, alterações cognitivas, antes consideradas secundárias, tem se mostrado como um fator preponderante para o agravamento da doença e da qualidade de vida dos pacientes.

Esses déficits cognitivos podem ser detectados por meio de uma avaliação clínica que envolve testes neuropsicológicos específicos. Em uma parcela de pacientes os sintomas motores não são controlados adequadamente somente com medicamentos antiparkinsonianos ou estas não são bem toleradas, estando o procedimento cirúrgico de implante de estimulador cerebral profundo

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA

Indicado. Uma das contraindicações deste procedimento é a presença de demência. A repercussão que prejuízos cognitivos leves acarretam nos pacientes que realizam cirurgia não está bem estabelecida. Esse estudo pretende traçar o perfil neuropsicológico que poderá contribuir para avaliar o melhor rocedimentoclínico a ser adotado.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após reanálise do projeto acima descrito recomenda-se reenaprovar. O projeto de pesquisa atende as exigências, em seus aspectos éticos e metodológicos, as Diretrizes e Normas, especialmente as Resoluções 196/96,251/97,292/99, 346/05, 347/05 do Conselho Nacional de Saúde.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Endereço: R. Profª Annes Dias,285 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: 5132-1485 **Fax:** 5132-1485 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE - ISCMPA

Continuação do Parecer: 350.475

PORTO ALEGRE, 06 de Agosto de 2013

Assinador por:
Claudio Teloken
(Coordenador)

Endereço: R. Profª Annes Dias,285 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: 5132-1485 **Fax:** 5132-1485 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

Anexo E- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Anexo A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON CANDIDATOS A CIRURGIA DE IMPLANTE DE ESTIMULADOR CEREBRAL PROFUNDO - Versão 07/2013

A Doença de Parkinson possui muitos sintomas conhecidos, relacionados a alterações de movimento e postura. No entanto, os sintomas de caráter cognitivo e emocional ainda são pouco estudados, principalmente nas fases iniciais da doença.

Sendo assim, você está convidado a participar da pesquisa intitulada PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON CANDIDATOS A CIRURGIA DE IMPLANTE DE ESTIMULADOR CEREBRAL PROFUNDO.

O objetivo dessa pesquisa é traçar um perfil neuropsicológico dos pacientes da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) com doença de Parkinson candidatos à cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo. Ou seja, verificar o desempenho dos pacientes em relação à atenção, concentração, memória, compreensão, capacidade de planejamento, orientação quanto ao tempo e espaço, autonomia, tomada de decisão, linguagem e, qualidade de vida, qualidade de sono e emoção. Ao conhecer os resultados de sua avaliação, as equipes de saúde poderão ter mais informações sobre o desempenho neuropsicológico de pacientes com Parkinson.

Para participar da pesquisa, você deve responder a alguns instrumentos psicológicos, a saber: Teste Wisconsin de Classificação de Cartas, Bateria Montreal de Avaliação Cognitiva, Mini Exame do Estado Mental, Bateria de Testes Frontal, Teste Iowa Gambling, Escalas Beck, Bateria Fatorial de Personalidade, Teste de Fluência Verbal, Teste de Qualidade de Vida em Doença de Parkinson e Teste de Qualidade do Sono. Especificamente, esses instrumentos consistem em realizar desenhos, responder questões solicitadas e completar jogos. Por meio deles, poderemos avaliar aspectos relacionados ao seu desempenho cognitivo e emocional e a sua qualidade de vida. Essas tarefas serão administradas no ambulatório de neurologia, em período a ser combinado com você, de modo a não prejudicar o andamento de suas consultas. Os testes serão aplicados em mais de uma consulta, conforme combinação prévia.

A principal contribuição em participar da pesquisa será uma ampliação do conhecimento da Doença de Parkinson para melhorar o tratamento da mesma. O risco de divulgação dos dados será minimizado com o fato de os resultados serem anônimos e o material da pesquisa ficar guardado em armário chaveado na sala 716 da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Dr. Claudio Feloken
Coordenador do CEP
ISCMPA

A pesquisa não apresenta risco à saúde emocional ou física do paciente. Eventuais desconfortos decorrentes da pesquisa, os quais não são previstos previamente, podem ser informados pelo telefone 3303-8854 (A/C Flávia Amaral ou Caroline Reppold)

A tarefa não será identificada, garantido o anonimato das respostas. Além disso, o material estará disponível apenas para equipe desse estudo e para autoridades que regulam pesquisas na área da saúde. Assim, os pesquisadores se comprometem a garantir a privacidade dos participantes quanto aos dados confidencias envolvidos na pesquisa.

A participação no estudo é voluntária e pode ser interrompida em qualquer etapa. O participante tem liberdade para recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalidade alguma ou qualquer forma de prejuízo pessoal.

Diante de qualquer dúvida, informações sobre os procedimentos ou outros assuntos relacionados a esse estudo poderão ser solicitadas aos pesquisadores, pessoalmente durante a pesquisa ou pelo telefone 3303-8854 - UFCSPA - A/C Flávia Amaral ou Caroline Reppold. Informações sobre a pesquisa e sobre direitos dos pacientes envolvidos ou sobre problemas decorrentes da pesquisa também podem ser encaminhadas ao Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – sob coordenação Dr. Cláudio Telöken, pelo telefone 32148571.

Se, após estar ciente dos objetivos dessa pesquisa, você concorda em participar do estudo, solicitamos que assine as duas vias desse documento e devolva uma aos pesquisadores. Desde já, a pesquisadora Caroline Reppold, responsável por esse projeto de pesquisa, agradece sua contribuição.

Eu.....fui informado dos objetivos da pesquisa acima e dos procedimentos da mesma. Sei que essa pesquisa é de participação voluntária e que em qualquer momento eu poderei solicitar novas informações e modificar a decisão de participar, se assim eu o desejar. A professora Caroline Reppold e os integrantes de sua equipe de pesquisa certificaram-me que todos os dados de pesquisa serão anônimos e que terei liberdade em interromper minha participação se assim desejar.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Eu_____**concordo em participar da pesquisa.** **(Nome do(a) paciente)**

Data:____/_____/_____ _____

Assinatura do Paciente

_____

Assinatura do Pesquisador Responsável