UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

Juliana de Lima Cordeiro

Análise do Prejuízo Cognitivo na Doença de Parkinson e da Influência de Características Clínicas e Demográficas

Porto Alegre

2015

Juliana de Lima Cordeiro

Análise do Prejuízo Cognitivo na Doença de Parkinson e da Influência de Características Clínicas e Demográficas

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

Orientador: Dr. Alcyr Alves de Oliveira Junior
Co-orientador: Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder

Porto Alegre
2015

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela saúde e força para alcançar meus objetivos e superar as dificuldades.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alcyr Alves de Oliveira, pelo suporte e empenho dedicados à elaboração deste trabalho, e pela confiança, paciência e incentivo a mim dispensados ao longo destes dois anos

Ao meu co-orientador, Carlos Roberto de Mello Rieder, pela colaboração em todas as etapas deste trabalho, pelo auxílio na obtenção dos dados, pelo apoio e disponibilidade oferecidos

A todos os professores do PPG Ciências da Reabilitação, pelos valiosos conhecimentos transmitidos

Aos meus amigos, pelo apoio e carinho de sempre, por partilharem das minhas angústias e torcerem pelo meu sucesso

Ao meu namorado, pela compreensão, companheirismo, positividade e incentivo nos momentos de desânimo e cansaço

E especialmente à minha família, pelo amor a mim dedicado durante todos os dias de minha vida, pelo incentivo na busca pelos meus objetivos e por tornar possível cada passo da minha trajetória, o meu muito obrigada!

RESUMO

O prejuízo cognitivo é uma manifestação não-motora comum na Doença de Parkinson (DP) e seu mecanismo patológico não é totalmente conhecido. Como os pacientes apresentam diferenças nas características clínicas da doença e na ocorrência e evolução do prejuízo cognitivo, a identificação de fatores que possam estar associados ao prejuízo cognitivo na DP torna-se de fundamental importância, já que este constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento de demência. O objetivo deste trabalho foi identificar características clínicas e demográficas associadas ao prejuízo cognitivo em pacientes com DP. Uma coorte de 79 pacientes com DP foi acompanhada por 5 anos em mediana, no ambulatório de distúrbios do movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os sujeitos foram classificados em subtipos motores (tremor ou instabilidade postural e distúrbio da marcha) a partir do *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). A função cognitiva global da coorte foi analisada através da aplicação do *Mini-Mental State Examination* (MMSE) no início e ao final do estudo, e do *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) ao final do período de seguimento. A severidade da DP e a estabilidade postural foram avaliadas através da escala de Hoehn e Yahr (H&Y) e do *Pull Test*, respectivamente. Os resultados indicam que houve decréscimo significativo na pontuação do MMSE (P<0.001), do H&Y (P=0.001) e do Pull Test (P<0.001). As variáveis associadas de forma independente com o declínio cognitivo foram o tempo de doença (b=-0,13; IC 95%: -0,26 a -0,01; p=0,035) e o tempo de seguimento (b=-0,56; IC 95%: -0,95 a -0,17; p=0,006). Ao final do seguimento, 79,2% dos pacientes apresentaram prejuízo cognitivo através da aplicação do MMSE e 93,7% através do MoCA. Foram relacionados com uma pior performance cognitiva: a idade avançada, sexo feminino, maior duração da doença, baixo nível educacional, idade avançada no início da doença, instabilidade postural e severidade da doença no momento da última avaliação, presença de alucinações e subtipo motor caracterizado por instabilidade postural e distúrbio da marcha. Na análise de regressão linear multivariada, a severidade da doença foi independentemente associada com a performance no MMSE (b=-1.94; IC 95%: -3.85 a -0.03; p=0.047), e o sexo masculino e o nível educacional foram associados com a performance no MoCA (b=4,40; IC 95%: 1,02 a 7,78; p=0.013 e b=0,87; IC 95%: 0,30 a 1.43; p=0.004, respectivamente). A identificação de características que carregam maior risco de disfunção cognitiva leva à possibilidade de se alcançar uma inferência sobre o risco de deterioração cognitiva no curso da DP e pode ajudar na escolha da melhor opção terapêutica.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Prejuízo Cognitivo; Fatores de Risco.

ABSTRACT

Cognitive impairment is a common non-motor feature in Parkinson's disease (PD), and its pathological mechanism is not fully understood. Since patients have differences in the clinical characteristics of the disease and in the occurrence and evolution of cognitive impairment, identifying factors that may be associated with cognitive impairment in PD becomes extremely important, as this is a risk factor in the development of dementia. The aim of this study was to identify clinical and demographic characteristics associated with cognitive impairment in PD patients. A cohort of 79 patients was followed up for 5 years in median, at the Movement Disorders clinic in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and classified into motor subtypes (tremor or postural instability and gait disorder) through the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). The cohort was analyzed for global cognitive function by applying the Mini-Mental State Examination (MMSE) at the baseline and at the end of the study, and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) at the end of follow-up. The severity of PD and postural stability were evaluated using Hoehn and Yahr (H&Y) and Pull Test, respectively. Results indicate that there was a significant decrease in MMSE score ($p<0.001$), H&Y ($P=0.001$) and Pull Test ($P<0.001$). Variables independently associated with cognitive decline were the disease duration (b=-0,13; 95% CI: -0,26 to -0,01; p=0,035) and the follow-up time (b=-0,56; 95% CI: -0,95 to -0,17; p=0,006). At the end of follow-up, 79.2% of patients had cognitive impairment in MMSE and 93.7% in MoCA. Advanced age, female sex, longer disease duration, low educational level, age at disease onset, postural instability and disease severity at the last evaluation, presence of hallucinations and PIGD motor subtype were related to worse cognitive performance. In the multivariate linear regression analysis, disease severity was independently associated with performance on the MMSE (b=-1,94, 95% CI: -3,85 to -0,03; p=0,047), and the male and educational level were associated with performance on MoCA (b=4,40; 95% CI: 1,02 to 7,78; p=0,013 and b =0,87; 95% CI: 0,30 to 1,43; p=0,004, respectively). The identification of characteristics that carry higher risk of cognitive dysfunction leads to the possibility of reaching an inference about the risk of cognitive impairment in the course of PD and can help in choosing the best treatment option.

Keywords: Parkinson’s Disease; Cognitive Impairment; Risk Factors.

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

INTRODUÇÃO

ARTIGO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP	Doença de Parkinson
PD	Parkinson's Disease
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
H&Y	Hoehn & Yahr
PIGD	Postural instability and gait disorder
PIGD-D	Postural instability and gait disorder-dominant
TR-D	Tremor-dominant

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda patologia neurodegenerativa mais frequente, após a Doença de Alzheimer, e acomete cerca de 1 a 2% da população acima dos 60 anos de idade [1]. No Brasil, a prevalência tem sido apontada em 3,3% para adultos acima de 60 anos [2]. Apesar de ser majoritariamente de início tardio, 4% dos pacientes são diagnosticados com menos de 45 anos e aproximadamente 15% dos casos apresentam recorrência familiar [3].

Com exceção da forma genética, a etiologia da doença ainda é desconhecida. Entretanto, supõe-se a participação de vários mecanismos etiopatogênicos, como: fatores genéticos, ambientais (exposição a pesticidas, herbicidas, químicos industriais ou metais pesados), estresse oxidativo, anormalidades mitocondriais e excitotoxicidade [4,5].

A DP é caracterizada pela perda progressiva de neurônios da *substantia nigra pars compact*, que enviam projeções dopaminérgicas para o estriado e, em consequência, prejudicam a modulação e manutenção do movimento. A degeneração destes neurônios, juntamente com o surgimento de inclusões intracelulares de α-sinucleína nas células remanescentes, conhecidas como Corpos de Lewy, leva a alterações funcionais no circuito dos núcleos da base. Devido a esta disfunção, ocorre o desequilíbrio das alças de controle do movimento, levando à inibição dessas estruturas sobre o comportamento motor iniciado no córtex cerebral [6,5]. Ocorrem também alterações nos sistemas colinérgico, noradrenérgico e serotonérgico em graus variáveis e com diferentes sintomas motores e não motores [7].

Tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural são considerados os sinais cardinais da DP [3]. Embora a DP seja definida classicamente em termos de sua sintomatologia motora, atualmente se reconhece que os déficits não motores formam uma parte importante da patologia [8]. Dentro das características não motoras, o comprometimento cognitivo é uma importante causa de incapacidade e diminuição da qualidade de vida, e os pacientes com declínio cognitivo estão em maior risco de posteriormente desenvolver demência [9,10].

Enquanto a demência é frequentemente uma característica tardia da DP, a disfunção cognitiva sutil pode ser encontrada no início do curso da doença, afetando diversos domínios cognitivos [11]. O mecanismo patológico subjacente ao declínio cognitivo não é totalmente conhecido, e alguns fatores têm sido relatados como possíveis fatores de risco para um pior prognóstico cognitivo [12]. Como os pacientes apresentam diferenças nas características clínicas da doença e na ocorrência e evolução do prejuízo cognitivo, a identificação de fatores que possam estar associados ao prejuízo cognitivo na DP torna-se de fundamental importância, já que este constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento de demência.

Dessa forma, o objetivo desta revisão é fazer um levantamento na literatura científica sobre a ocorrência do declínio cognitivo na DP associado aos sinais e sintomas motores e não motores, bem como às características clínicas e demográficas, no intuito de elucidar possíveis fatores de risco para o comprometimento cognitivo nesta população. A fim de contemplar o objetivo proposto, foram realizadas buscas por artigos publicados preferencialmente nos últimos 10 anos, na língua inglesa nos seguintes mecanismos de busca para base de dados: Google Acadêmico, Pubmed, ScienceDirect e Cochrane Library. Os termos de busca incluíram combinações a partir dos seguintes descritores: *Parkinson's disease, cognitive impairment, risk factor.*

O Google Acadêmico foi usado no modo de pesquisa avançado, delimitando-se o período de publicação dos artigos entre 2004-2014 e excluindo-se citações e patentes. Por não possuir o sistema de filtragem, artigos de revisão foram buscados através do acréscimo do descritor "Review", ensaios clínicos através do descritor "Clinical Trial" e estudos controlados com o descritor "Controlled Trial". No Pubmed, foram utilizados os filtros adequados para cada tipo de estudo e para a limitação temporal. A Cochrane Library trata-se de uma compilação de base de dados específica para revisões sistemáticas na área da saúde e, para fim de delimitar os delineamentos analisados, foram adicionados na busca os termos "Clinical Trials" e "Randomized Controlled Trials". Da mesma forma, no ScienceDirect, a busca foi filtrada através da restrição temporal e pelo acréscimo de descritores referindo-se ao delineamento dos estudos. Os resultados da pesquisa estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Pesquisa nos mecanismos de busca para bases de dados a partir dos descritores “Parkinson’s disease”, “cognitive impairment” e “risk factor”.

Fonte	Revisões	Ensaios Clínicos	Estudos Controlados	Total
Google Acadêmico	6860	1810	317	7750
Pubmed	62	11	2	229
Cochrane Library	25	30	26	31
ScienceDirect	798	227	29	1123

1.1 Sinais e Sintomas da DP

A doença de Parkinson (DP) envolve múltiplas manifestações, tanto motoras como não motoras. Essas características ocorrem em combinações e cursos variáveis, havendo uma notável heterogeneidade entre os indivíduos na sua progressão [13].

1.1.1 Sinais e sintomas motores da DP

As principais manifestações motoras da DP são: bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural, as quais tipicamente se apresentam de forma assimétrica e distribuição focal, no momento do diagnóstico. Em muitos pacientes, há uma predominância distinta de sinais motores específicos, de forma que, em alguns, o tremor é a principal manifestação motora, enquanto que a rigidez e bradicinesia predominam em outros. Também estão entre as características clássicas, a postura flexionada, a perda de reflexos posturais e o fenômeno do “freezing” [14,13].

A bradicinesia refere-se a lentidão de movimentos voluntários e é o sinal clínico mais característico da DP. Abrange dificuldades no planejamento,

iniciação e execução de movimentos [15,16,17]. A rigidez é caracterizada pelo aumento do tônus muscular, devido a contração simultânea das musculaturas agonista e antagonista, causando resistência na movimentação das articulações e limitação da amplitude de movimento [18]. O tremor de repouso é proeminente na parte distal das extremidades, principalmente nas mãos, embora também possa envolver lábios, queixo, mandíbula e pernas. Ocorre em uma frequência entre 4 a 6Hz e, caracteristicamente, exacerba-se durante a marcha e em situações de tensão emocional e costuma desaparecer com a ação do membro afetado e durante o sono [5,18].

Nas fases mais tardias, normalmente após o início das manifestações clínicas, pode surgir a instabilidade postural, decorrente da perda dos reflexos posturais. Com isso, a marcha é marcada por festinação, em que o paciente acelera os passos na tentativa de ficar sob o centro de gravidade do corpo flexionado [18,14]. Essa instabilidade, juntamente com o *freezing,* caracterizado por uma súbita e temporária incapacidade de realizar movimentos ativos, é a causa mais comum de quedas na DP [19].

1.1.1.1 Variações na evolução motora da DP

O curso da PD é frequentemente complicado por variações na resposta motora. Algumas complicações motoras podem resultar do uso a longo prazo da levodopa, tais como as discinesias, que são episódios de movimentos involuntários anormais envolvendo a cabeça, tronco e membros, e flutuações motoras, caracterizadas por uma queda transitória no desempenho motor [20].

A taxa de progressão da DP, assim como a variedade dos sinais e sintomas parkinsonianos, diferem amplamente entre cada paciente [21]. Em 1967, Hoen e Yahr [22] relataram que o tipo de sinais motores no início da doença pode influenciar a evolução da incapacidade motora.

A diferença entre os sinais iniciais da DP, rígido-acinéticos ou de tremor, e o seu impacto sobre a progressão do declínio motor dos indivíduos, pode estar relacionado a diferenças nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essas

características. Estudos de imagem revelaram uma estreita associação de déficit no sistema dopaminérgico nigro-estriatal com a ocorrência de bradicinesia, mas não de tremor, enquanto que alterações no cerebelo e no circuitos cerebelar-tálamo cortical parecem contribuir para a ocorrência de tremor de repouso [23,24].

A assimetria na DP ainda é uma característica misteriosa, mas há evidências de que o lado em que predominam os sinais motores está relacionado com a lateralidade do indivíduo com DP. Em teoria, isto poderia ser explicado pelo aumento do metabolismo e consequente estresse oxidativo no hemisfério dominante, ou por características assimétricas dos núcleos da base e suas vias [25].

1.1.2 Sinais e sintomas não motores da DP

Sintomas não-motores são determinantes fundamentais de saúde, qualidade de vida e custo social para pacientes com DP [26]. Embora pouco valorizados na DP, esses sintomas são comuns e, atualmente, sabe-se que cerca de 90% dos pacientes com DP desenvolvem manifestações não motoras durante o curso da doença [27].

Sintomas neuropsiquiátricos constituem, muitas vezes, um grande problema para administrar a DP, uma vez que contribuem significativamente, não só para a incapacidade e redução da qualidade de vida, mas também para o sofrimento dos cuidadores [28]. Depressão e ansiedade estão entre os sintomas neuropsiquiátricos mais comuns e podem estar presentes antes da instalação dos sinais motores [29]. Alucinações podem ser observadas em cerca de 20-40% dos pacientes e, sua presença tem se mostrado a mais forte indicação para hospitalização e institucionalização em lares para idosos [30]. Além de estar relacionada com o uso a longo-prazo de medicamentos antiparkinsonianos, alguns autores relatam que comprometimento cognitivo, demência, idade avançada, duração e gravidade da doença, depressão e distúrbios do sono têm sido consistentemente identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de alucinações [31].

Outra característica importante e frequentemente observada na DP é a disfunção autonômica, que compreende uma vasta gama de problemas gastrointestinais, urinários, cardiovasculares, de termorregulação e problemas sexuais. A gravidade dos sintomas autonômicos tem sido associada a disfunção motora, sintomas depressivos, disfunção cognitiva, complicações psiquiátricas, perturbações do sono e sonolência diurna excessiva [32]. Sintomas sensoriais também podem estar presentes, tais como hiposmia, dor e parestesia [33].

Distúrbios do sono podem ser observados em dois terços dos pacientes com DP. Insônia é o distúrbio do sono mais comum e inclui a fragmentação do sono e o despertar precoce, sendo um dos principais contribuintes para a redução da qualidade de vida dos sujeitos com DP. Também podem ocorrer sonolência diurna excessiva, síndrome das pernas inquietas e distúrbio do sono REM, caracterizado por aumento do conteúdo violento dos sonhos [34,18,33].

O declínio cognitivo é uma manifestação não motora comum na DP e tem sido relacionado ao aumento da incapacidade e da institucionalização dos pacientes [9,30]. Esse comprometimento abrange desde pequenos déficits cognitivos até demência, a qual apresenta uma prevalência cumulativa a longo prazo de 80% [35].

1.1.2.1 Prejuízo cognitivo na DP

A presença de alterações cognitivas na DP foi ignorada por muito tempo. Isso ocorreu possivelmente por causa da descrição original dessa afecção feita por James Parkinson [36], na qual havia a afirmação de que o intelecto persistia inalterado, e possivelmente, pela menor sobrevida dos pacientes antes da introdução da levodopa no tratamento [37].

Todavia, tem sido cada vez mais reconhecido que prejuízos cognitivos são observáveis em pacientes com DP, até mesmo em estágios iniciais da doença. Além disso, tanto a prevalência, como a severidade do declínio cognitivo parecem aumentar ao longo do curso da doença. Um estudo que avaliou pacientes com DP incidente verificou que 36% da amostra apresentou

evidências de comprometimento cognitivo já no momento do diagnóstico [38]. Após uma média de 3,5 anos de acompanhamento, os mesmos pacientes foram reavaliados [39] e verificou-se que 10% haviam desenvolvido demência e mais 57% apresentaram evidências de prejuízo cognitivo. Este aumento da prevalência ao longo dos anos pode ser corroborado pela observação de uma coorte prospectiva australiana, a qual revelou que em 17 anos após o início da doença, apenas 15% dos indivíduos sobreviventes não possuíam comprometimento cognitivo [40].

Em estudo recente, pacientes com DP recém diagnosticados apresentaram desempenho cognitivo inferior ao dos controles saudáveis em vários domínios [41]. Esse achado é corroborado por outro estudo [11], que demonstra que déficits cognitivos proeminentes nos domínios da memória e das funções executivas são encontrados em pessoas com DP sem demência e ainda nas fases iniciais da enfermidade. Um estudo demonstrou que mais de 50% dos pacientes com DP sem demência têm alguma forma de alteração cognitiva, 20% exibem predominantemente déficits de memória, 30% sofrem de disfunções executivas e 50% têm desempenho cognitivo globalmente prejudicado [42].

Clinicamente, o perfil cognitivo dos pacientes com DP e demência reflete uma síndrome de "demência subcortical" com maior comprometimento em domínios cognitivos não amnésticos, como funções executivas, atenção e funções visuo-espaciais, e menos comprometimento da memória declarativa, da linguagem e da praxia. No entanto, as características cognitivas da demência na DP podem ser heterogêneas, e alguns pacientes podem apresentar perfis corticais, com prejuízo de memória e linguagem [42,43].

Prejuízo em uma variedade de domínios cognitivos, tais como a função executiva, velocidade psicomotora, habilidades visuo-espaciais, linguagem e memória têm sido observados em pacientes com DP sem demência [44]. A função executiva, que inclui a capacidade para planejar, organizar, iniciar e regular o comportamento direcionado para uma meta e se baseia em circuitos fronto-estriatal incluindo as regiões pré-frontais como o córtex pré-frontal dorsolateral e suas conexões com os gânglios da base [45] é um dos domínios mais comumente afetados [11]. A função da linguagem é relativamente poupada; no entanto, pode ocorrer decréscimo do conteúdo de informação da

fala espontânea, prejuízo na compreensão de frases complexas e na fluência verbal [46,47]. No que diz respeito a memória, os pacientes apresentam dificuldade de aprendizagem de novas informações, como demonstrado pela dificuldade na evocação livre, que pode melhorar com pistas semânticas ou tarefas de reconhecimento [48]. Outra alteração cognitiva que pode estar presente em pacientes com DP sem demência é a diminuição da capacidade de simulação e de abstração, atribuível à disfunção do lobo frontal [49], possivelmente por redução do funcionamento do circuito fronto-estriato-talâmico.

O declínio em funções cognitivas, observado nesses pacientes, aumenta o risco de desenvolvimento de demência que, ao longo do tempo, afeta cerca de 75% a 80% dos indivíduos com DP. A demência caracteriza-se pelo declínio cognitivo insidioso, lento e progressivo, que é grave o suficiente para interferir na vida diária, envolvendo a deterioração em mais de um domínio cognitivo [10,50].

O mecanismo subjacente à disfunção cognitiva na DP é apenas parcialmente conhecido. Estudos têm mostrado que os corpos de Lewy corticais, a patologia da α-sinucleína e das placas β-amilóide difusas no estriado, são mais extensos e graves em pacientes com DP com disfunção cognitiva do que nos pacientes com a cognição preservada [51,52]. Entretanto, as características patológicas que causam esse declínio ainda são objeto de uma intensa e contínua controvérsia na literatura. Estudos de perda neuronal na substância negra de pacientes com DP com demência e não dementes mostraram correlação entre a demência e perda de células dopaminérgicas em alguns casos, e, nenhuma correlação em outros [53,7]. Além disso, tem sido sugerido que o déficit dopaminérgico pode não constituir a principal disfunção neuroquímica responsável pela demência na doença de Parkinson e que a deficiência cognitiva é causada por mecanismos heterogêneos [54].

1.1.2.2 Avaliação cognitiva na DP

Dada a alta prevalência de prejuízo cognitivo na DP e sua associação com o desenvolvimento de demência, é importante que os pacientes sejam

examinados regularmente quanto ao funcionamento cognitivo [55]. Testes neuropsicológicos são padrão ouro para avaliar a cognição, mas demandam excessivo tempo e muitos médicos não têm acesso fácil e oportuno para tais avaliações. O uso de um teste de rastreio rápido e de fácil aplicação, sensível ao déficit cognitivo em DP, é uma abordagem mais prática, pois pode orientar a tomada de decisão clínica e o encaminhamento para testes neuropsicológicos [56].

O *Mini-Mental State Examination* (MMSE) [57] é o instrumento mais utilizado para rastreio da cognição global, pois é rápido e facilmente aplicável em ambiente clínico. O MMSE é usado extensivamente na DP, mas a sua utilização nesta população tem sido questionada [56, 58], em parte, pela carência de uma avaliação adequada das funções executivas, podendo, portanto, não detectar déficits cognitivos comuns à DP, especialmente nas fases iniciais da doença [59, 58]. Entretanto, no guia de recomendações de procedimentos para o diagnóstico de demência na DP, proposto pelo *Movement Disorder Society Task Force,* o MMSE tem sido recomendado como uma ferramenta útil para o rastreio cognitivo em pacientes com DP [60]. A avaliação neuropsicológica é recomendada em uma segunda etapa, a fim de especificar os padrões e a severidade do prejuízo cognitivo, através de avaliações mais detalhadas que permitam a caracterização dos componentes da demência [60].

O *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) [61] é um instrumento de triagem validado para identificar pacientes com comprometimento cognitivo leve. Estudos sugerem que o MoCA é mais sensível do que o MMSE na detecção de comprometimento cognitivo precoce na DP m [62,63,64]. Possivelmente isto se deva à utilização de tarefas mais numerosas e exigentes para avaliar a função executiva, as habilidades de linguagem, memória e processamento visuo-espacial [56].

Em um estudo onde os pacientes com DP não apresentaram prejuízo cognitivo através da avaliação pelo MMSE, 52% encontraram critério para prejuízo cognitivo quando avaliados pelo MoCA [65]. Outro estudo utilizou o MMSE e o MoCA para avaliar pacientes com DP ao longo de 3 anos e verificou que o MoCA foi mais sensível na identificação de déficit cognitivo, especificamente nos domínios das habilidades visuo-espaciais, linguagem e

memória. Entretanto, na análise longitudinal, o MMSE mudou significativamente ao longo do tempo, principalmente em pacientes com duração da doença maior que 10 anos, enquanto o MoCA não apresentou mudanças significativas. Isto sugere que o MoCA pode ser mais sensível para a detecção de alterações cognitivas nas fases iniciais, mas que o MMSE pode ser melhor para o acompanhamento do declínio cognitivo [66].

1.1.2.3 Variáveis associadas ao declínio cognitivo na DP

Ainda não está estabelecido como os diferentes domínios cognitivos mudam ao longo do tempo após o início da doença, qual o perfil dos pacientes que apresentam declínio cognitivo, e quais os fatores que podem prever essa deterioração [67]. Embora o substrato patológico subjacente ao prejuízo cognitivo na DP não seja completamente compreendido [51], alguns fatores têm sido associados com um risco aumentado de disfunção cognitiva, tais como: idade avançada, sexo masculino, baixo nível educacional, maior severidade da DP [68], início da doença em idade mais avançada [41], maior tempo de doença [69], presença de depressão, alucinações, distúrbios do sono REM [70] e aumento da simetria do prejuízo motor [71], entre outros. A tabela 1 ilustra os resultados de alguns artigos publicados nos últimos 10 anos, que identificaram fatores clínicos e demográficos relacionados a um melhor ou pior desempenho cognitivo na DP.

Tabela 1: Relação de fatores clínicos e demográficos com o desempenho cognitivo na DP.

Fatores de desempenho cognitivo: prejuízo									
Variável	Idade avançada	Maior idade de início da doença	Sexo masculino	Duração da doença	Bradicinesia ou rigidez como sinal inicial	Subtipo motor "instabilidade postural e disfunção da marcha"	Alucinações	H&Y avançado	Baixo nível educacional
Referência	32, 39, 68, 71, 72, 76, 77	41, 77	68, 71	69, 77	13, 41, 72, 73	32, 39, 41, 69, 71, 74	13, 71, 72, 74	32, 68, 77	32, 68, 75
Fatores de desempenho cognitivo: melhoria									
Variável	Tremor como sinal inicial	Início do sinal motor no lado direito	Maior nível educacional	-	-	-	-	-	-
Referência	13, 73	13, 73	76	-	-	-	-	-	-
Fatores de desempenho cognitivo: não relacionados									
Variável	Idade	Idade de início da doença	Sexo	Duração da doença	Tipo do sinal motor inicial	Lateralidade do sinal motor inicial	Alucinações	Estágio do H&Y	Subtipo motor
Referência	69, 75	69	39, 69, 75, 76	76	71, 76, 78	69, 71, 72, 76	75	75	68, 72, 78

A idade atual e a idade de início dos sintomas da DP têm sido associadas à ocorrência do prejuízo cognitivo. Alguns estudos indicam que a idade avançada, em vez de maior idade de início da doença, seria um fator de risco para a demência [79,80,81,82]. Em contrapartida, em um estudo que avaliou pacientes recém diagnosticados, a idade mais avançada dos indivíduos com declínio cognitivo, em relação aos cognitivamente intactos, sugere que o início da DP em idades mais avançadas representa um fator de risco para o desenvolvimento precoce de declínio cognitivo em relação aos pacientes com início da doença em idade mais jovem [41]. Entretanto, o estudo de Sollinger et al. [69] não demonstrou influência das variáveis idade e idade de início de doença, mas sim do tempo de duração da doença e também da instabilidade postural e distúrbio da marcha como sinal motor predominante.

Em 1990, Jankovic e colaboradores [83], estabeleceram a classificação de pacientes com DP em dois subtipos motores, a partir do *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) [84]: o subtipo caracterizado por instabilidade postural e distúrbio da marcha e o subtipo predominantemente caracterizado por tremor. Vários investigadores relataram que o fenótipo motor caracterizado por sintomas menos responsivos às drogas dopaminérgicas, tais como instabilidade postural e distúrbio da marcha, tem carregado um maior risco, em comparação com o fenótipo tremor-dominante, para o desenvolvimento de prejuízo cognitivo [32,41,69,71,85,86]. Esta associação, porém, não é confirmada por todos os autores, e em outro estudo [78], não houve associação entre a performance cognitiva e os subtipos motores, apesar da severidade do prejuízo motor ter indicado pior performance cognitiva.

O impacto da lateralidade e do tipo dos sinais motores iniciais da DP na progressão do declínio cognitivo foi avaliado em um estudo prospectivo recente [13], no qual o tipo rígido acinético e o início da sintomatologia no lado esquerdo do corpo foram associados à maior disfunção cognitiva, em comparação com pacientes cuja sintomatologia inicial foi caracterizada por tremor no lado direito. Em um estudo prévio [73], não foi encontrada associação direta entre a cognição e lateralidade e tipo dos sintomas de apresentação da doença. Pacientes com bradicinesia ou rigidez como sintoma inicial apresentaram déficits cognitivos apesar da lateralidade dos sintomas, enquanto pacientes que se apresentaram

com tremor demonstraram déficits apenas quando este iniciava-se no lado esquerdo do corpo. Apenas os pacientes com tremor no lado direito do corpo no início da doença apresentaram preservação da cognição, sugerindo uma complexa relação entre sintoma motor e lado do início da doença.

Tem sido demonstrado que existem assimetrias neuroquímicas entre os pacientes hemiparkinsonianos, que tendem a persistir através do curso da doença [87,88]. Dessa forma, Tomer et al. (1993) [89] sugeriu que o dano no sistema dopaminérgico no hemisfério direito (afetando o lado esquerdo do corpo) desempenha um papel desproporcionalmente maior no declínio cognitivo relacionado à DP. No entanto, outros estudos transversais tiveram resultados contraditórios em relação à associação da disfunção cognitiva com a lateralidade motora [90,91,92], e alguns não encontraram nenhuma associação entre o lado e o tipo dos sinais motores no início da doença e o comprometimento cognitivo [72,76,93]. Esses conflitos entre os achados podem ser, em parte, devido a diferenças metodológicas entre alguns estudos e falha no controle de variáveis importantes, como severidade e tempo de doença, por exemplo.

O nível de escolaridade tem mostrado um efeito protetor sobre a cognição, possivelmente devido à capacidade de reserva cognitiva [94]. De acordo com esta hipótese, as diferenças individuais nos processos cognitivos e nas redes neurais permitem que algumas pessoas lidem melhor do que outras com danos cerebrais ou patologias. Desta forma, é possível que as pessoas com maior nível de escolaridade tenham uma reserva cognitiva maior do que aqueles com menor escolaridade e essa reserva cognitiva pode atrasar ou compensar a expressão clínica das sequelas cognitivas da patologia da PD [76].

A identificação de características que carregam maior risco de disfunção cognitiva leva à possibilidade de se alcançar uma inferência sobre o risco de deterioração cognitiva no curso da doença. A possibilidade de predizer quais indivíduos com DP terão maior propensão à ocorrência de declínio cognitivo é importante para o planejamento do manejo do paciente e pode ajudar na escolha da melhor opção terapêutica [41].

2. JUSTIFICATIVA

Apesar de o prejuízo cognitivo ser atualmente reconhecido como uma importante manifestação não motora da DP e sua ocorrência ser evidenciada na literatura científica, não há reconhecimento de um perfil característico para a sua ocorrência. Diversos estudos têm buscado identificar características específicas que sejam capazes de predizer o prejuízo cognitivo, mas os resultados são inconsistentes devido à divergência entre os achados, possivelmente em decorrência de diferenças quanto ao delineamento do estudo, à seleção da amostra e à testagem cognitiva empregada. Poucos são os estudos que avaliam coortes de pacientes com DP por diversos anos, permitindo a análise longitudinal do declínio cognitivo e das características a ele relacionadas.

3. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram: 1) Analisar a condição cognitiva de uma coorte de pacientes com DP ao longo do tempo. 2) Verificar quais características clínicas e demográficas estão associadas com a progressão do prejuízo cognitivo. 3) Analisar quais características estão relacionadas a um pior desfecho cognitivo ao final do seguimento destes pacientes.

4. REFERÊNCIAS

1. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006;5(6):525-35.

2. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). Mov Disord. 2006;21(6):800-8.

3. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Gjerstad MD, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neurol. 2008;255:18–32.

4. Dawson TM, Dawson, VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. Science. 2003;302:819-22.

5. Paulson HL, Stern BM. Clinical manifestations of Parkinson's Disease. In: Watts RL, Koller WC. Movement Disorders Neurologic: Principles and Practice. New York: MacGraw; 2004. p 233-246.

6. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. J Neurol. 2001;248:684-689.

7. Pfeiffer HCV, Lokkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. Acta Neurol Scand. 2014;129:307–318.

8. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol. 2006;5:235–45.

9. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000; 69(3): 308-312.

10. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndrome of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. Brain.2009;132:2958-69.

11. Muslimović D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. Neurology. 2005;65:1239-45.

12. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Less AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: A clinico-pathological study. Brain. 2010;133:1755-1762.

13. Baumann CR, Held U, Valko PO, Wienecke M, Waldvogel D. Body side and predominant motor features at the onset of Parkinson's Disease are linked to motor and nonmotor progression. Mov Disord. 2014;29(2):207-212.

14. Fahn S, Przedborski S. Parkinson Disease. In: Lewis PR, Timothy AP. Neurology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2010. p 751-769.

15. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. Brain. 2001;124:2131–46.

16. Allen NE, Sherrington C, Paul SS, Canning CG. Balance and falls in parkinson's disease: a meta-analysis of the effect of exercise and motor training. Mov. Disord. 2011;26:1605-15.

17. Ali K, Morris HR. Parkinson's disease: chameleons and mimics. Pract Neurol. 2014;0:1–12.

18. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79:368–376.

19. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:468–73.

20. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. Arch Neurol. 2006;63:1756–60.

21. Holford N, Nutt JG. Disease progression, drug action and Parkinson's disease: why time cannot be ignored. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:207–16.

22. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967;17:427-442.

23. Troiano AR, de la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Schulzer M, Mak E, Ruth TJ, et al. PET demonstrates reduced dopamine transporter expression in PD with dyskinesias. Neurology. 2009;72:1211-16.

24. Benninger DH, Thees S, Kollias SS, Bassetti CL, Waldvogel D. Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. J Neurol. 2009;256:256-263.

25. van der Hoorn A, Burger H, Leenders KL, de Jong BM. Handedness correlates with the dominant parkinson side: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2012;27:206-210.

26. Tagliati M, Chaudhuri K, Pagano G. Prevalence of non-motor symptoms in parkinson's disease: a systematic review with meta-analysis. Neurology. 2014; 8(10): 204-15.

27. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord. 2001;16:507–510.

28. Weintraub D, Stern MB. Psychiatric complications in Parkinson disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13(10):844–851.

29. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. Mov Disord. 2000;15:669–677.

30. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. J Am Geriatr Soc. 2000;48(8):938–942.

31. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease: From description to etiology. J Neurol. 2005;252(7):753–764.

32. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HA, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. J neurology Neurosurg Psychiatry. 2007;78(11):1182–7.

33. Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. J Neural Transm. 2009;116:1483–1492.

34. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;66:431–435.

35. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the norwegian parkwest study. Neurology. 2009;72:1121–1126

36. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002;14(2):223-36.

37. Emre M, Aarsland A. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004; 351: 2509-2518.

38. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. Brain. 2004;127:550–560.

39. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. Brain. 2007; 130:1787–1798.

40. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. Mov Disord. 2005; 20:190–199.

41. Poletti M, Frosini D, Pagni C, Baldacci F, Nicoletti V, Tognoni G, et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83:601-606.

42. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2003;15:126-131.

43. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. Mov Disord. 2008; 23(7):998–1005.

44. Goldman JG, Litvan I. Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. Minerva Med. 2011; 102(6):441–459.

45. Lezak M. Executive functions. 3. New York: Oxford University Press; 1995.

46. Cummings JL, Darkins A, Mendez M, Hill MA, Benson DF. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. Neurology. 1988; 38(5):680–4.

47. Grossman M, Carvell S, Gollomp S, Stern MB, Vernon G, Hurtig HI. Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. Neurology. 1991; 41(10):1620–6.

48. Filoteo JV, Rilling LM, Cole B, Williams BJ, Davis JD, Roberts JW. Variable memory profiles in Parkinson's disease. J Clin Exp Neuropsychol. 1997; 19(6):878–88.

49. McNamara P, Durso R, Brown A, Lynch, A. Counterfactual cognitive deficit in persons with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003; 74:1065-70.

50. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. J Neurol Sci. 2010;289:18–22.

51. Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: Convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci. 2013;14(9):626-36.

52. Guo JL, Lee VM. Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases. Nat Med. 2014;20:130-138.

53. Jellinger KE. Neuropathology in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. Acta Neuropathol. 2010;120:829-30.

54. Jellinger KA. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: heterogenous mechanisms. J Neural Transm. 2012;120:157–67.

55. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. Mov Disord. 2006;21:1343–1349.

56. Zadikoff C, Fox SH, Tang-Wai DF, Thomsen T, de Bie RMA, Wadia P, et al. A comparison of the Mini Mental State Exam to the Montreal Cognitive Assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008;23(2):297-9.

57. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. ''Mini-Mental State'': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:196–198.

58. Athey RJ, Porter RW, Walker RW. Cognitive assessment of a representative community population with Parkinson's disease (PD) using the Cambridge Cognitive Assessment-Revised (CAMCOG-R). Age Ageing. 2005;34:268–273.

59. Wind AW, Schellevis FG, Van Staveren G, Scholten RP, Jonker C, Van Eijk JT. Limitations of the mini-mental state examination in diagnosing dementia in general practice. Int J Geriatr Psychiatry. 1997;12:101–108.

60. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations for the Movement Disorder Society Task Force. Mov Disord 2007;16:2314–2324.

61. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53:695-699.

62. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. Neurology 2010;75:1717-1725.

63. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. Mov Disord 2008;23:1043-1046.

64. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. Neurology 2009;73:1738-1745.

65. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Have TT, Colcher A, Horn SS, et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. J Am Geriatr Soc. 2009;57(2):304-8.

66. Lessig S, Nie D, Xu R, Corey-Bloom J. Changes on brief cognitive instruments over time in Parkinson's disease. Mov Disord. 2012;27(9):1125-8.

67. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Haan RJ, Schmand B. Cognitive decline in Parkinson's disease: A prospective longitudinal study. J Int Neuropsychol Soc. 2009;15(3): 426-437.

68. Hu MT, Szewczyk-Królikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Rolinski M, Murray C, et al. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. Mov Disord. 2014;29(3):351-9.

69. Sollinger AB, Goldtsein FC, Lah JJ, Levey AI, Factor SA. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(3):177-80.

70. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007; 22(12):1689–707.

71. Uc EY, McDermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Como PG, et al. Incidence of risk factors for cognitive impairment in a early clinical Parkinson disease clinical trial cohort. Neurology. 2009;73(18):1469-77.

72. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. Arch Neurol. 2004;61:1906–1911.

73. Katzen HL, Levin BE, Weiner W. Side and type of motor symptom influence cognition in Parkinson's disease. Mov Disord 2006;21: 1947-1953.

74. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:585-9.

75. Kandiah N, Narasimhalu K, Lau PN, Seah SH, Au WL, Tan LC. Cognitive Decline in Early Parkinson's Disease. Mov Disord. 2009;24(4):605-8.

76. Schneider JS, Elm JJ, Parashos SA, Ravina BM, Galpern WR; NET-PD Investigators. Predictors of cognitive outcomes in early Parkinson disease patients: The National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) experience. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(8):507-12.

77. 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):1062-9.

78. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. Movement Disorders 2011; 26(12):2183-2189.

79. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacherjee S, Nathan RN, Mindham RH, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predict- ing dementia in Parkinson's disease. Neurology. 2000;54:1596–1602.

80. Levy G, Schupf N, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Mejia H, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. Ann Neurol. 2002;51:722–729.

81. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8- year prospective study. Arch Neurol. 2003;60:387–392.

82. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:36-42.

83. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a baseline analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. Neurology. 1990;40(10):1529-34.

84. Fahn S, Elton RL. Members of the UPDRS development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, et al. Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol. 2. Macmillan Health Care Information: Florham Park, NJ; 1987. p153-64.

85. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. Mov Disord. 2006; 21(8):1123–30.

86. Taylor JP, Rowan EN, Lett D, O'Brien JT, McKeith IG, Burn DJ. Poor attentional function predicts cognitive decline in patients with non-demented Parkinson's disease independent of motor phenotype. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79(12):1318-23.

87. Kempster PA, Gibb WR, Stern GM, Lees AJ. Asymmetry of substantia nigra neuronal loss in Parkinson's disease and its relevance to the mechanism of levodopa related motor fluctuations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:72–76.

88. Rinne JO, Laihinen A, Rinne UK, et al. PET study on striatal dopamine D2 receptor changes during the progression of early Parkinson's disease. Mov Disord 1993;8:134–138.

89. Tomer R, Levin BE, Weiner WJ. Side of onset of motor symptoms influences cognition in Parkinson's disease. Ann Neurol 1993;34: 579–584.

90. Spicer KB, Roberts RJ, LeWitt PA. Neuropsychological performance in lateralized Parkinsonism. Arch Neurol. 1988;45:429–432.

91. St Clair J, Borod JC, Sliwinski M, Cote LJ, Stern Y. Cognitive and affective functioning in Parkinson's disease patients with lateralized motor signs. J Clin Exp Neuropsychol. 1998;20:320–327.

92. Cubo E, Martín PM, Martin-Gonzalez JA, Rodríguez-Blázquez C, Kulisevsky J; ELEP Group Members. Motor laterality asymmetry and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010;25(1):70-5.

93. Viitanen M, Mortimer JA, Webster DD. Association between presenting motor symptoms and the risk of cognitive impairment in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57:1203-1207.

94. Le Carret N, Auriacombe S, Letenneur L, Bergua V, Dartigues J-F, Fabrigoule C. Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: the cognitive reserve hypothesis. Brain Cogn. 2005;57:120-6.

5. ARTIGO

COGNITIVE DECLINE IN PARKINSON'S DISEASE AND RELATED FACTORS

(Em processo de submissão ao periódico *Parkinsonism & Related Disordes*)

Juliana de Lima Cordeiro[a], Natália Amélia da Silva Azenha[a], Carlos Roberto de Mello Rieder[a,b], Alcyr Alves de Oliveira[a]

[a] Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) - Rua Sarmento Leite, 245 - Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil – CEP: 90050-170.

[b] Ambulatório de Distúrbios do Movimento – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - Santa Cecília, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil – CEP: 90035-903.

Correspondence author: Juliana de Lima Cordeiro. Postal Address: Avenida Osvaldo Aranha, 350 – Bom Fim – Porto Alegre, RS, Brasil – CEP: 90035-190. E-mail: ju.julianacordeiro@gmail.com. Phone number: +55 (51) 95954673.

Abstract

Due to the heterogeneity of individual characteristics displayed by PD patients and the difference in presentation and progression of cognitive impairment, the identification of factors that could be associated with cognitive impairment may enlighten the evolution of cognitive dysfunction in PD patients. Therefore, the aim of this study was to analyze the cognitive condition of a cohort of 79 patients over time (5 years, in median) and verify which characteristics were associated with cognitive outcomes. The global cognitive function was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The results showed a significant cognitive decline in the MMSE score ($p<0.001$), and the disease duration (b=-0,13; 95% CI: -0,26 to -0,01; p=0,035) and follow-up time (b=-0,56; 95% CI: -0,95 to -0,17; p=0,006) were independently associated with this decline. In the cross-sectional analysis performed at the end of follow-up, 79.2% of patients had cognitive impairment when assessed by the MMSE and 93.7% when assessed by MoCA. After regression analysis, the disease severity was independently associated with performance on the MMSE (b= -1.94; 95% CI: -3.85 to -0.03; p = 0.047), and male gender and educational level were associated with MoCA score (b = 4,40; 95% CI: 1,02 to 7,78; p = 0.013 and b = 0,87; 95% CI: 0,30 to 1.43; p = 0.004, respectively). The results suggest that there is an accentuated cognitive impoverishment in PD patients, and it is associated with the disease duration, sex and educational level.

Keywords: Parkinson's Disease; Cognitive impairment; Risk Factors; MMSE; MoCA.

1. INTRODUCTION

Although Parkinson's disease (PD) has been defined in terms of its motor symptomatology, non-motor features such as cognitive impairment and dementia are increasingly recognized as part of its manifestations. Cognitive impairment is one of the most common and important non-motor features of PD due to its effect on the physical functioning, quality of life, morbidity and mortality [1].

Cognitive dysfunction can occur in early stages of the disease, with impairment in various cognitive domains, including episodic memory, language, attention, executive and visuospatial functions [2]. Patients with cognitive impairment are at increased risk of subsequently develop dementia [3], which, over time, has been affecting about 75% of individuals with PD [4].

The underlying mechanisms of cognitive impairment in PD are only partially known [5], and it is still unclear how different cognitive domains change after the onset of disease, whose patients exhibit cognitive decline, and what factors could predict cognitive deterioration [6]. A number of risk factors have been reported to be associated including ageing, sex (male), education, more severe forms of parkinsonism [7,8], later disease onset [2], disease duration [9], hallucinations, and symmetry of motor impairment [8].

Also, the motor features of PD has been related to cognitive dysfunction. Some studies suggest that the motor subtype characterized by postural instability and gait disorder (PIGD) is associated with an increased risk of cognitive dysfunction when compared to the tremor subtype [2,9,10]. However, other studies do not support this information [11, 12]. Furthermore, cognitive dysfunction have been in different ways related to type and laterality of the sign of the disease onset, presenting divergences between studies [8, 13, 14]. This might demonstrate that the influence of the side and type of motor sign on cognition have not yet been clearly investigated.

Considering the differences in the characteristics presented by patients with PD and in the presentation and progression of cognitive impairment, the identification of factors that could be associated with this deterioration becomes fundamentally important, since it often progresses to dementia [3]. Thus, associated features could serve as an alert to the development of cognitive impairment and be useful in counseling patients and families. In addition, it could help for the development of targeted therapeutic strategies.

Therefore, the aims of this study were to analyze the cognitive condition of a cohort of PD patients over time, verify which demographic and clinical characteristics were associated with the progression of cognitive impairment and analyze which characteristics were related to a worse cognitive outcome at the end of follow-up.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Participants

A cohort of 79 PD patients from the Movement Disorders Ambulatory of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, was analyzed. These patients fulfilled the diagnostic criteria for PD according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria, and underwent clinical and cognitive assessment at baseline, between 2006 and 2013. Follow-up assessments were conducted in routine visits during 2014, thereby, patients had different times between the first and the last evaluation. Subjects who underwent neurosurgical operation in this period were excluded of the study. This study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, under the code 32962314.9.0000.5327, and a written informed consent was obtained from all participants.

2.2. Assessment

Clinical and demographic data were collected during a structured clinical interview at the first visit to the service and included questions about: sex, age, age at the PD onset, time in years of education. Also it was estimated the duration of the disease (defined as the time between the appearance of initial reported symptom and the moment of evaluation), body side and type of motor signs at the onset (rigidity/bradykinesia/tremor), presence or absence of hallucinations and drug therapy. All assessments were performed by trained research staff, while the patients were taking their usual PD medications on the clinically "on" state.

2.3.Clinical assessment

Patients were classified in terms of motor subtype as Tremor-dominant (TR-D), Postural Instability and Gait Disorder-dominant (PIGD-D), or not determined (ND) as suggested by Jankovic et al [15]. According to this criteria, two scores were derived from the UPDRS II/III [16]: the *Tremor-Dominant score* (tremor at rest (20) + action tremor (21))/7 and the *Postural Instability Gait Disorder-Dominant* score (speech (18) + facial expressions (19) + rigidity (22) + arising from chair (27) + posture (28) + gait (29) + postural stability (30) and body bradykinesia (31))/12. The number in brackets correspond to the sub-item of the UPDRS, and the dividing number corresponds to the number of body parts evaluated in the sum of sub-items. The TR-D characterization was attributed to patients with a ratio of mean Tremor-Dominant score/ mean Postural Instability Gait Disorder score ≥ 1,5; the PIGD-D characterization was attributed to patients with a ratio of ≤ 1. Other cases were classified as ND.

It was recorded the score of the "Pull Test" [17], which refers sub item 30 of the UPDRS, called "postural stability". The score ranges from 0 to 4, where: 0= normal; 1= retropulsion, but recovers unaided; 2= absence of postural response and would fall if not caught by examiner; 3= very unstable, tends to lose balance spontaneously; 4 = unable to stand without assistance. PD severity was determined by Hoehn and Yahr staging (H&Y) (scores ranging from 1 to 5, higher scores indicating greater disease severity) [18].

2.4. Cognitive assessment

Global cognition was assessed using the Brazilian version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) [19], at baseline and at the last visit. The cutoff point suggested by Brucki et al. [20] for the Brazilian population based on years of education for each individual was adopted: 20 for illiterates; 25 for 1 to 4 yrs; 26 for 5 to 8 yrs; 28 for 9 to 11 yrs and 29 for higher levels.

Patients also underwent in their last visit to the service to The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [21]. Scores from MoCA range in a scale from 0 to 30, where a score <26 indicate cognitive impairment, with one point added if the subject has under 12 years of education.

2.5. Statistical analysis

The sample size was calculated in the PEPI software, version 4.0 and based on the study of Burn et al (2006). For a significance level of 5%, power of 85%, a difference of 1 point in the MMSE score and a standard deviation of the difference of 2.9 points, was obtained a minimum total of 78 patients.

Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range. Categorical variables were described as absolute and relative frequencies. To compare means between groups, the Student T test for independent samples or analysis of variance (ANOVA) one-way complemented by Tukey were applied. The association between continuous and ordinal variables was analyzed by tests of Pearson or Spearman correlation coefficients, respectively. The comparison between times was performed by a Student test for paired samples (continuous variables) or Wilcoxon test (ordinal categorical).

The multivariate linear regression analysis was used as control for confounding factors. The criterion for variable input in the model was to present a p-value <0.20 in the bivariate analysis. The significance level was 5% (p = 0.05). Analyzes were performed using SPSS version 21.0 program.

3. RESULTS

Demographic and clinical characteristics of the sample at baseline are presented in **Table 1**. The average age of onset was 55, and at baseline, the patient's disease duration was a median 6 years. Patients were followed for a median of 5 years. In most cases, the rest tremor was the first sign of disease onset (67.5%), however, in the first assessment, the PIGD-D motor subtype was the most prevalent, affecting 59,2% of the sample, versus 28.2% TR-D subtype. The first sign of disease onset occurred at the right side in 56.8% of patients and at the left side in 40.5%.

Patients showed significant decrease in postural stability (P <0.001), in which there was a decrease from 64.8% to 24.1% of patients with normal postural stability (score 0), with an increase in the number of individuals who are very unstable or cannot stand without assistance. The severity of the disease also increased (P = 0.001), and patients with severe disability (stages 4 and 5) increased from 1.3% to 15.2%. There was a

deterioration of the global cognition during follow-up (P <0.001). Additionally, in the first assessment, cognitive dysfunction was observed in 45.8% of patients, and in the end of follow-up, in 79.2%. The comparison between values on the scales Pull Test, H&Y and MMSE at baseline and in the follow-up is presented in **Table 2**. MoCA was applied only in the last assessment and presented an average of 17 points (± 5.6). Of the 79 patients, 74 (93.7%) had cognitive impairment by MoCA.

The follow-up time was significantly associated with a reduction in MMSE scores (r_s = -0.433; p <0.001), so that patients with longer follow-up had greater reductions in scores of MMSE (**Table 3**). After multivariate linear regression analysis, where the variables with p <0.20 were included, remained independently associated with the reduction in score of the MMSE: the follow-up time (p = 0.006) and disease duration (p = 0.035), as shown in **Table 4**. For each additional year of follow-up, there is an average reduction of 0.56 points on the MMSE score (b = -0.56, 95% CI: -0.95 to -0.17). Corroborating with this information, for each additional year of disease, there is an average reduction of 0.13 points on the M MSE score (b = -0.13, 95% CI: -0.26 to -0.01) (**Figure 1)**.

After the longitudinal, a cross-sectional analysis was performed to investigate the relationship between patient characteristics and the actual cognitive status, by the last scores of the MMSE and MoCA. Were significantly correlated with poorer cognitive status: older age, female sex, longer disease duration, lower education, higher age at disease onset (only with MoCA), postural instability and a greater severity of PD in the last assessment. In addition, patients who had hallucinations and PIGD-D motor subtype (compared to TR-D) also had significantly worse performance in the cognitive tests (**Table 5**).

After adjusting for confounding factors by regression analysis, only the H&Y score remained statistically associated with performance on the MMSE (b= -1.94, 95% CI: -3.85 to -0.03; p = 0.047), indicating that for the increase of one stage in the H&Y, there is an average reduction of 1.94 points on the MMSE score. Regarding MOCA scores, male gender (b = 4.40; 95% CI: 1.02 to 7.78; p = 0.013) and educational level (b = 0.87; 95% CI: 0.30 to 1.43; p = 0.004) remained statistically associated with the outcome, indicating that female patients have an average of 4.4 points lower in the MoCA score, and each year less of education is related to a reduction of 0.87 points.

4. DISCUSSION

PD can manifest in particular and heterogeneous way among patients. Apparently, parallel to the motor progressive decline, there is a progressive cognitive impoverishment. This is a poorly understood and less studied issue although of great importance to identify which factors may be related to the development of cognitive impairment.

In this study, worsening was observed not only in the motor issue, with a significant increase in postural instability and severity of the disease, but also in the global cognitive function. Cognitive decline was evidenced by the significant decrease in MMSE score during follow-up period and by the increase in the percentage of individuals with cognitive impairment from baseline to the end of follow-up, which changed from 45.8% to 79.2% at the end of the study. At the last evaluation, the patients underwent cognitive testing also by MoCA, which detected cognitive impairment in 93.7% of the sample. MoCA has been shown superior to the MMSE in detecting cognitive impairment in PD also in other studies, and this possibly occur due to a more comprehensive assessment in the domains typically affected in PD, such as attention, executive function and visuospatial, suggesting a greater sensitivity to identify cognitive impairment in PD [22].

Cognitive decline, when assessed longitudinally, was significantly and independently associated with the follow-up time and increasing disease duration, corroborating with previous studies that have shown an association between cognitive impairment and disease duration [23,9]. In the transversal analysis after follow-up, the H&Y score, female sex and low level of education were independently associated with cognitive outcome. It was found that the increase of one stage in H&Y corresponds to a decrease of 1.94 points on the MMSE, confirming the association between cognitive impairment and severity of PD, as reported in another study [23].

The sample had low average years of education, and this feature shown to be associated with cognitive performance in these patients. A previous study involving 412 PD patients reported that the educational level was the variable most importantly associated with cognitive decline [14]. The protective effect of the educational level has been attributed to cognitive reserve capacity [24]. According to this hypothesis, individual differences in the cognitive processes or neural networks allow some people to cope better than others with brain damage or pathology. It is possible that people with a higher educational level have a greater cognitive reserve than those with a lower

educational level and this cognitive reserve may delay or offset the clinical expression of the cognitive sequel of the pathology of PD [14].

Regarding the relationship between cognitive impairment and motor signs, the role of the type and side of the first perceived motor sign has been discussed controversially in the literature. In this study, these clinical features did not appear to influence the cognitive outcome, and this result is supported by other authors [8,9,11,14]. The PIGD-D and TR-D motor subtypes were not associated with cognitive decline in the longitudinal analysis and, although patients with PIGD have obtained significantly worse cognitive performance than those with TR at the end of follow-up, this result has lost significance in the regression analysis, demonstrating be influenced by other variables.

Some authors have suggested that the PIGD-D motor subtype carries a higher risk compared with the TR-D for development of cognitive impairment [2,3,9,10]. However, most of these studies had sample with low disease duration [2,3] or short follow-up time [10]. In contrast, in the present study, the follow-up period was 5 years median and disease duration was 11 years median at the last evaluation, reaching more than 30 years in some patients. This may suggest that the association between motor subtype and cognitive impairment can be detected only in the early stages of PD, but with increasing duration of the disease and follow-up time, the PIGD-D and TR-D subtypes will eventually equating, since this study demonstrated that these two variables have major influence on cognitive worsening. This idea can be supported by the findings of a large cohort study, with 8 years of follow-up, that also found no association between cognitive decline and motor subtype [11].

The course of motor and cognitive features in Parkinson's disease is heterogenic, then it is important to identify which especially features are related to the occurrence and evolution of cognitive impairment. This study suggests that the main factor related to cognitive decline in PD is the disease duration, and factors associated with worse cognitive prognosis are the disease severity, the female sex and the low level of education. This subject is relevant and the results obtained have potential to provide subsidies for a more reliable initial evaluation in relation to cognitive prognosis and the choice of best treatment option.

REFERENCES

[1] Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (2000). 69: 308-312.

[2] Poletti M, Frosini D, Pagni C, et al. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:601-606.

[3] Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA (2007): Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. Brain 130:1787–1798.

[4] Aarsland D, Kurz MW (2010): The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. J Neurol Sci 289:18–22.

[5] Irwin DJ, Lee VM & Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: Convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci. 2013;14: 626-636.

[6] Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Haan RJ, Schmand B. Cognitive decline in Parkinson's disease: A prospective longitudinal study. J Int Neuropsychol Soc. 2009;15:426-437.

[7] Hu MTM, Szewczyk-Królikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Rolinski M, Murray C, et al. Predictors of Cognitive Impairment in an Early Stage Parkinson's Disease Cohort. Mov Disord. 2014;29(3):351-359.

[8] Uc EY, McDermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, P.G. Como PG, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. Neurology 2009;73:1469–1477.

[9] Sollinger AB, Goldtsein FC, Lah JJ, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. Parkinsonism Relat Disord 2010;16:177-180.

[10] Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:585-9.

[11] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. Arch Neurol. 2004;61:1906–1911.

[12] Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The Relation Between Cognition and Motor Dysfunction in Drug-Naive Newly Diagnosed Patients with Parkinson's Disease. Mov Disord. 2011;26(12):2183-2189.

[13] Baumann CR, Held U, Valko PO, Wienecke M, Waldvogel D. Body Side and Predominant Motor Features at the Onset of Parkinson's Disease Are Linked to Motor and Nonmotor Progression. Mov Disord. 2014;29(2): 207-212.

[14] Schneider JS, Elm JJ, Parashos SA, Ravina BM, Galpern WR; NET-PD Investigators. Predictors of cognitive outcomes in early Parkinson disease patients: The National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) experience. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(8):507-12.

[15] Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a baseline analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. Neurology. 1990;40(10):1529-34.

[16] Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn D, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. Recent Development in Parkinson's Disease, vol. 2. Florham Park, NJ: Maacmillan Healthcare Information; 1987. p153–163.

[17] Hunt AL, Sethi KD. The pull test: a history. Mov Disord. 2006;21(7):894-9.

[18] Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. Neurology. 1967;17:427-442.

[19] Lourenço RA, Veras RP. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. Rev Saúde Pública. 2006;40(4):712-9.

[20] Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no brasil. Arq Neuropsiquiatr 2003;61(3-B):777-781.

[21] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53:695-699.

[22] Zadikoff C, Fox SH, Tang-Wai DF, Thomsen T, de Bie RMA, Wadia P, et al. A comparison of the Mini Mental State Exam to the Montreal Cognitive Assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. Mov Disord. 2008;23(2):297-9.

[23] 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):1062-9.

[24] Le Carret N, Auriacombe S, Letenneur L, Bergua V, Dartigues J-F, Fabrigoule C. Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: the cognitive reserve hypothesis. Brain Cogn. 2005;57:120-6.

Table 1 – Patient's clinical and demographic characteristics at baseline

Variables	n=79
Age (years) – mean ± SD	63,5 ± 10,9
Sex – n(%)	
Male	32 (40,5)
Female	47 (59,5)
Disease duration (years) – mdn (P25 – P75)	6 (3 – 10)
Follow-up time (years) – mdn (P25 – P75)	5 (2 – 6)
Race (n=78) – n(%)	
White	70 (89,7)
Black	3 (3,8)
Other	5 (6,4)
Education (years) – mdn (P25 – P75)	5 (4 – 8)
Age at disease onset (years) – mean ± SD	55,6 ± 11,4
Type of sign at disease onset (n=77) – n(%)	
Tremor	52 (67,5)
Rigidity	14 (18,2)
Bradykinesia	11 (14,3)
Side of the first motor sign (n=74) – n(%)	
Right	42 (56,8)
Left	30 (40,5)
Mixed	2 (2,7)
Initial response to L-dopa (n=75) – n(%)	
Total improvement of symptoms	26 (34,7)
Significant but partial improvement	32 (42,7)
Just a certain degree of partial improvement	16 (21,3)
No improvement	1 (1,3)
Hallucinationss (n=77) – n(%)	
Yes	12 (15,6)
No	65 (84,4)
Motor subtype – n(%)	
PIGD	42 (59,2)
Mixed	9 (12,7)
Tremor	20 (28,2)

SD = standard deviation; mdn = median; PIGD = postural instability and gait disorder

Table 2 – Comparison among the performance at baseline and at the end of follow-up in the Pull Test, Hoehn & Yahr and Mini-Mental State Examination

Variables	Baseline	Last evaluation	p
Age (years) – mean ± SD	63,5 ± 10,9	67,9 ± 11,8	-
Disease duration (years) – mdn (P25 – P75)	6 (3 – 10)	11 (8 – 15)	-
Pull Test (n=71) – n(%)			**<0,001**
Normal	46 (64,8)	19 (24,1)	
Retropulsion, but return to the initial position	9 (12,7)	35 (44,3)	
Absence of postural response	15 (21,1)	14 (17,7)	
Very unstable and loses balance spontaneously	1 (1,4)	8 (10,1)	
Cannot stand without assistance	0 (0,0)	3 (3,8)	
Hoehn e Yahr (n=76) – n(%)			**0,001**
Without signs of disease	0 (0,0)	0 (0,0)	
Unilateral involvement	5 (6,6)	6 (7,6)	
Bilateral involvement, without balance impairment	52 (68,4)	39 (49,4)	
Mild to moderate impairment, some postural instability	18 (23,7)	22 (27,8)	
Severe impairment; still able to walk and stand without assistance	1 (1,3)	8 (10,1)	
Using a wheelchair	0 (0,0)	4 (5,1)	
MMSE score (n=72) – mean ± SD	**25,8 ± 3,1**	**22,1 ± 4,2**	**<0,001**
Cognitive impairment (n=72) – n(%)			**<0,001**
Yes	33 (45,8)	57 (79,2)	
No	39 (54,2)	15 (20,8)	

SD = standard deviation; mdn = median; MMSE = Mini-mental state examination

Table 3 - Association of demographic and clinical characteristics with the reduction in the MMSE scores

Variables	Reduction in the MMSE scores	P
Age (years) – r	-0,159	0,190
Sex – mean ± SD		0,152
Male	-2,86 ± 3,42	
Female	-4,14 ± 3,79	
Disease duration at baseline (years) – r_s	-0,111	0,359
Total disease duration (years) - r_s	-0,209	0,093
Follow-up time (years) – r_s	**-0,433**	**<0,001**
Race – mean ± SD		0,251
White	-3,84 ± 3,66	
Not White	-2,14 ± 3,93	
Education (years) – r_s	0,186	0,120
Age at disease onset (years) – r	-0,066	0,586
Type of sign at disease onset – mean ± SD		0,430
Tremor	-3,69 ± 4,15	
Rigidity	-2,79 ± 2,42	
Bradykinesia	-4,80 ± 3,01	
Side of the first motor sign – mean ± SD		0,596
Right	-3,63 ± 3,74	
Left	-3,28 ± 3,71	
Mixed	-6,00 ± 2,83	
Initial response to L-dopa – r_s	0,086	0,487
Hallucinations – mean ± SD		0,494
Yes	-4,70 ± 5,21	
No	-3,49 ± 3,43	
Motor subtype – mean ± SD		0,744
PIGD	-4,08 ± 4,00	
Mixed	-3,75 ± 3,45	
Tremor	-3,22 ± 3,79	
Pull Test score at baseline – r_s	-0,010	0,938
Pull Test score at the last evaluation - r_s	-0,172	0,151
Variation of the Pull Test - r_s	-0,162	0,204
H&Y score at baseline - r_s	0,057	0,646
H&Y score at the last evaluation - r_s	-0,167	0,163
Variation of the Hoehn e Yahr - r_s	-0,220	0,072

SD = standard deviation; mdn = median; PiGD = postural instability and gait disorder; H&Y = Hoehn and Yahr scale; r=Pearson linear correlation; r_s= Spearman correlation

Table 4 - Multivariate linear regression analysis with Backward extraction method to assess factors independently associated with the reduction in MMSE scores

Variables	**B (95% CI)***	**β****	**P**
Included			
Follow-up time (years)	-0,56 (-0,95 a -0,17)	-0,346	0,006
Total disease duration (years)	-0,13 (-0,26 a -0,01)	-0,235	0,035
Excluded			
Age (years)	0,01 (-0,07 a 0,08)	0,023	0,848
Male sex	-0,35 (-2,05 a 1,34)	-0,048	0,680
Education (years)	-0,08 (-0,31 a 0,15)	-0,086	0,496
Initial response to L-dopa	-0,01 (-1,11 a 1,09)	-0,002	0,987
Pull Test at the last evaluation	0,55 (-0,37 a 1,46)	0,146	0,234
Variation of the Hoehn e Yahr	-0,27 (-1,25 a 0,70)	-0,071	0,577

* angular coefficient in combination with 95% confidence interval; ** standardized regression coefficient (similar to Pearson correlation coefficient)

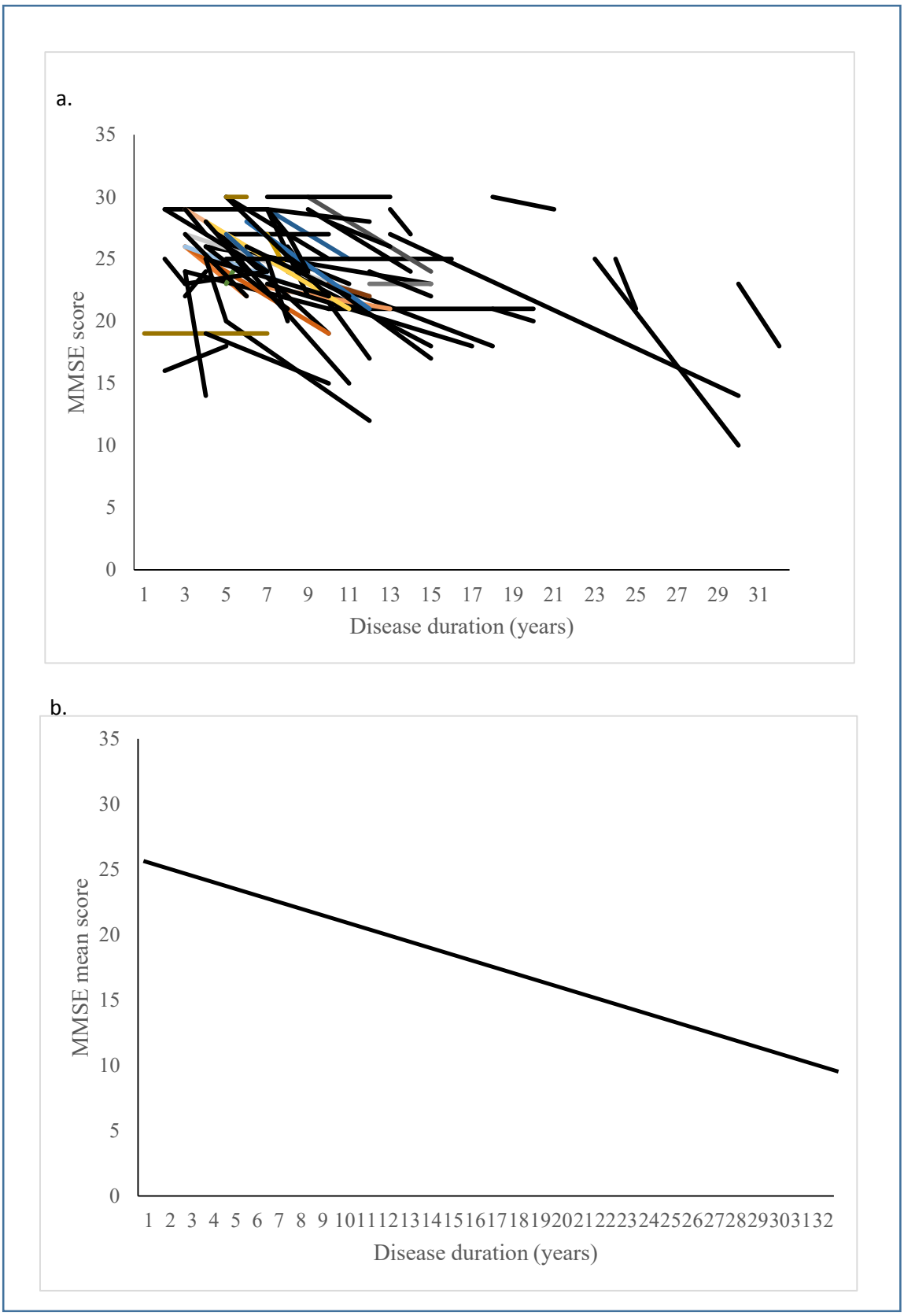


Figure 1 - The relationship between the evolution of cognitive impairment and increasing disease duration. a) MMSE score for each patient according to the disease duration in years; b) MMSE decline curve (linear model) for the duration of the disease in the cohort obtained with extremes excluded.

Table 5 - Association of clinical and demographic characteristics with the final MMSE and MoCA scores, after 5-year median follow-up

Variables	MMSE	P	MoCA	P
Age (years) – r	-0,317	0,005	-0,481	<0,001
Sex – mean ± SD		0,018		0,034
Male	23,5 ± 3,8		18,6 ± 5,2	
Female	21,2 ± 4,2		15,9 ± 5,6	
Total disease duration (years) - r_s	-0,261	0,026	-0,271	0,020
Race – mean ± SD		0,772		0,642
White	22,1 ± 4,3		17,1 ± 5,5	
Not white	22,6 ± 3,4		16,1 ± 6,6	
Education (years) – r_s	0,404	<0,001	0,602	<0,001
Age at disease onset (years) – r	-0,194	0,092	-0,352	0,002
Type of sign at disease onset – mean ± SD		0,534		0,097
Tremor	21,7 ± 4,5		16,0 ± 5,4	
Rigidity	23,1 ± 2,8		18,9 ± 5,1	
Bradykinesia	22,6 ± 4,1		18,9 ± 6,4	
Side of the first motor sign – mean ± SD		0,804		0,882
Right	22,4 ± 3,8		17,2 ± 5,8	
Left	22,0 ± 4,8		16,8 ± 5,5	
Mixed	21,5 ± 0,7		19,5 ± 3,5	
Initial response to L-dopa – r_s	0,086	0,467	0,053	0,654
Hallucinations – mean ± SD		0,217		0,014
Yes	20,1 ± 5,7		13,3 ± 6,9	
No	22,4 ± 3,8		17,6 ± 5,1	
Motor Subtype – mean ± SD		0,013		0,015
PIGD	20,6 ± 4,1[a]		15,0 ± 5,7[a]	
Mixed	22,9 ± 4,0[ab]		18,2 ± 5,6[ab]	
Tremor	23,8 ± 3,7[b]		19,1 ± 4,3[b]	
Pull Test score at baseline - r_s	-0,202	0,093	-0,190	0,115
Pull Test score at the last evaluation - r_s	-0,458	<0,001	-0,553	<0,001
H&Y at baseline - r_s	-0,144	0,219	-0,151	0,197
H&Y at the last evaluation - r_s	-0,400	<0,001	-0,467	<0,001

SD = standard deviation; PIGD = postural instability and gait disorder; H&Y = Hoehn and Yahr scale; r=Pearson linear correlation; r_s= Spearman correlation

[a,b] Equal letters do not differ by Tukey test at 5% significance

6. CONCLUSÃO GERAL

O presente trabalho identificou a ocorrência de um significativo declínio cognitivo nos pacientes com DP ao longo do tempo de seguimento e a alta prevalência cumulativa de prejuízo cognitivo ao final do estudo, confirmando dados da literatura que indicam que, a longo prazo, a maior parte dos pacientes sofre de disfunção cognitiva. Da mesma forma, pode-se observar significativo decréscimo na estabilidade postural e aumento na severidade da DP.

A duração da doença e o tempo de seguimento demonstraram ser os fatores que mais influenciam no declínio cognitivo, longitudinalmente. A maior severidade da DP, o sexo feminino e o baixo nível educacional foram os fatores que relacionaram-se de forma independente com uma pior performance cognitiva ao final do estudo. Outros fatores já descritos na literatura, como idade avançada, duração da doença, instabilidade postural, idade avançada no início dos sintomas, presença de alucinações e predominância de sintomas relativos a estabilidade postural com disfunção da marcha, também mostraram associação com um pior desempenho nos testes cognitivos, mas parecem sofrer influência de outras variáveis, não se relacionando de forma independente ao desfecho cognitivo. O subtipo motor dominante não foi associado ao declínio cognitivo e, como a maior parte dos estudos que analisaram esta relação utilizaram amostras com DP incidente e durante pouco tempo de seguimento, é possível sugerir que essas variáveis possuam maior influência nos estágios mais iniciais da doença, e que percam efeito à medida que aumenta o tempo de seguimento e de doença.

A influência das características demográficas e clínicas da DP no prejuízo cognitivo ainda é abordada de forma controversa na literatura, não havendo consistência dos dados. Sendo assim, torna-se necessária a realização de mais estudos que abordem e aprofundem esse tema, visto que o conhecimento de fatores que possam predizer o declínio cognitivo é importante para que seja possível identificar os pacientes com maior risco de disfunção cognitiva, avaliá-los periodicamente e direcionar o tratamento a uma abordagem adequada. O prejuízo cognitivo não deve ser subvalorizado na DP, visto sua consequência na qualidade de vida, morbidade e mortalidade dos pacientes.

ANEXOS

ANEXO A

Mini-Mental State Examination (MMSE)

1-ORIENTACAO:
-Qual o ano,estação,mês,dia,dia da semana? Escore 0-5 [ ]
-Qual o país,estado,cidade,local e andar? Escore 0-5 [ ]

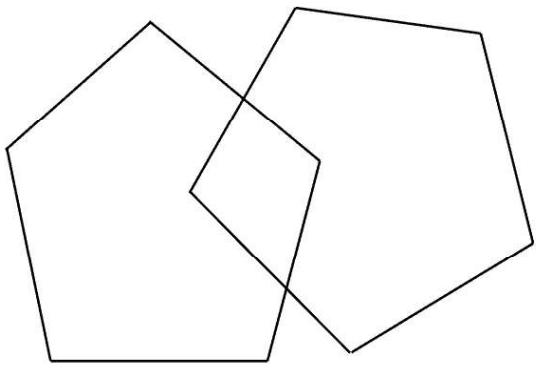
2-MEMORIA IMEDIATA:
-Repetir pente, rua e caneta, fazer repetir até aprender Escore 0-3 [ ]

3-ATENÇÃO E CÁLCULO:
-Subtração seriada de 7 a partir de 100 : 93 – 86 – 79 – 72 – 65 Escore 0-5 [ ]
(suspender após primeiro erro)

4-MEMÓRIA RECENTE:
-Perguntar pelos três palavras nomeadas acima. Escore 0-3 [ ]

5-LINGUAGEM:
-Nomear uma caneta e um relógio. Escore 0-2 [ ]
-Repetir: nem aqui, nem ali, nem lá. Escore 0-1 [ ]
-Seguir o comando: pegue o papel com a mão direita,
dobre-o ao meio e coloque no chão Escore 0-3 [ ]
-Leia e execute a ordem:FECHE OS OLHOS. Escore 0-1 [ ]-
Escreva uma frase completa . Escore 0-1 [ ]
-Copie o desenho (dois pentágonos) Escore 0-1 [ ]

ESCORE TOTAL 30 [ ]



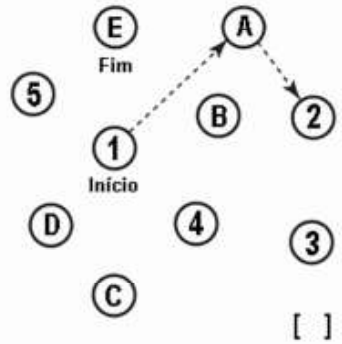
ANEXO B

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

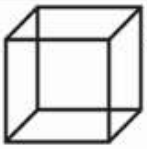
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome:_____ Data de nascimento: __/__/__
Escolaridade:_____ Data de avaliação: __/__/__
Sexo:_____ Idade:_____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA — Pontos



Copiar o cubo



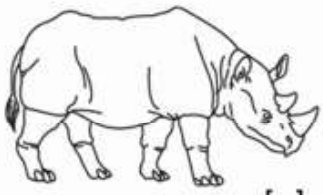
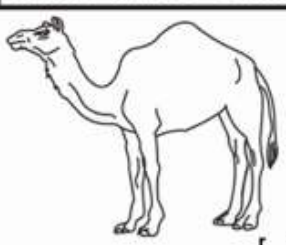
[ ] [ ]

Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)

[ ] Contorno [ ] Números [ ] Ponteiros

__/5

NOMEAÇÃO

[ ] [ ] [ ]

__/3

MEMÓRIA — Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos

	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho
1ª tentativa					
2ª tentativa					

Sem Pontuação

ATENÇÃO — Leia a seqüência de números (1 número por segundo)

O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta [ ] 2 1 8 5 4
O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta [ ] 7 4 2

__/2

Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.
[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

__/1

Subtração de 7 começando pelo 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65
4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto

__/3

LINGUAGEM — Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [ ]
O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. [ ]

__/2

Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [ ]_____ (N ≥ 11 palavras)

__/1

ABSTRAÇÃO — Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [ ] trem - bicicleta [ ] relógio - régua

__/2

EVOCAÇÃO TARDIA — Deve recordar as palavras SEM PISTAS

	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

OPCIONAL

Pista de categoria						Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
Pista de múltipla escolha						

__/5

ORIENTAÇÃO — [ ] Dia do mês [ ] Mês [ ] Ano [ ] Dia da semana [ ] Lugar [ ] Cidade

__/6

Versão experimental Brasileira: *Ana Luisa Rosas Sarmento*
Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman
(UNIFESP-SP 2007)

TOTAL
Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade __/30

ANEXO C

Escala de Hoehn & Yahr

Estágio 0: Sem sinais da doença

Estágio 1: Doença unilateral

Estágio 2: Acometimento bilateral, sem prejuízo do equilíbrio

Estágio 3: Acometimento leve a moderado; alguma instabilidade postural; independente fisicamente

Estágio 4: Acometimento severo; ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem auxílio

Estágio 5: Usando cadeira de rodas ou acamado, exceto se auxiliado

ANEXO D

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

I. Cognição, Comportamento e Humor

1. Prejuízo Intelectual

0. Nenhum
1. Leve. Consistente perda de memória, com lembrança parcial dos eventos e sem outras dificuldades.
2. Moderada perda de memória, com desorientação e dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Leve mas definitivo prejuízo na realização das tarefas domésticas, necessitando ajuda ocasionalmente.
3. Perda severa de memória com desorientação no tempo e freqüentemente no espaço. Total prejuízo na resolução de problemas.
4. Total perda de memória com orientação preservada somente para pessoa. Incapaz de realizar julgamentos ou solucionar problemas. Necessita muito auxílio nos cuidados pessoais. Não pode sair sem acompanhante.

2. Alteração do Pensamento

0. Não
1. Sonhos vívidos / sonhando acordado
2. Alucinações "benignas" com "insight"/ discernimento retido.
3. Alucinações ou ilusões ocasionais ou freqüentes, sem "insight", podendo interferir com as atividades diárias.
4. Alucinações persistentes, ilusões ou psicoses elaboradas. Inabilidade para cuidar de si mesmo.

3. Depressão

0. Ausente
1. Períodos de tristeza ou culpa maior que o normal, nunca persiste por dias ou semanas.
2. Depressão persistente (uma semana ou mais)
3. Depressão persistente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso e perda de interesse)
4. Depressão persistente com sintomas vegetativos e pensamentos suicidas.

4. Motivação/ Iniciativa

0. Normal
1. Perda do interesse maior que o usual; mais passivo.
2. Perda da iniciativa ou desinteresse em atividades eletivas (fora da rotina).
3. Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades do dia-a-dia (rotineiras).
4. Retraído/ Isolacionismo, completa perda da motivação.

II. Atividades da vida diária

5. Fala

0. Normal.
1. Levemente afetada. Sendo compreendido sem dificuldade.
2. Moderadamente afetada. Às vezes pedindo para repetir as declarações para que sejam compreendidas.
3. Severamente afetada. Freqüentemente pedindo para repetir as declarações para que sejam compreendidas.
4. Ininteligíveis na maior parte do tempo.

6. Salivação

0. Normal
1. Leve mas definido excesso de saliva na língua; podendo "babar"

durante o sono
2. Moderado excesso de saliva; podendo "babar" um pouco.
3. Marcado excesso de saliva com alguma "baba".
4. "Babando" muito, necessitando constantemente de lenço ou toalha.

7. Ao engolir
0. Normalmente
1. Se afogando raramente.
2. Ocasionalmente se afogando.
3. Necessitando alimento macios.
4. Necessitando de Sonda NG ou Gastrostomia para alimentar-se.

8. Caligrafia
0. Normal
1. Um pouco vagarosa e caligrafia reduzida de tamanho.
2. Moderadamente lenta com caligrafia reduzida de tamanho, todas as palavras são legíveis.
3. Severamente afetada; nem todas as palavras são legíveis.
4. A maioria das palavras não são legíveis.

9. Ao cortar alimentos e manusear utensílios
0. Normal
1. Um tanto quanto vagaroso ou desajeitado, mas sem necessitar de auxílio.
2. Pode cortar a maior parte da comida, de modo vagaroso e desajeitado; algumas vezes necessitando de auxílio.
3. Comida tem que ser cortada por alguém, mas pode alimentar-se lentamente.
4. Necessita ser alimentado.

10. Ao trocar de roupa
0. Normalmente
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Ocasionalmente auxiliado com botões, coloca os braços nas mangas.
3. Muita necessidade de auxílio, podendo fazer algumas coisas sozinho.
4. Necessita ser vestido.

11. Higiene pessoal
0. Normal.
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Necessita auxílio para tomar banho; ou muito vagaroso nos cuidados de higiene.
3. Requer ajuda para escovar os dentes, tomar banho, pentear os cabelos, indo ao banheiro.
4. Cateter de Foley ou outros auxílios mecânicos.

12. Ao trocar de posição na cama e arrumar os lençóis
0. Normal.
1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
2. Vira-se na cama e ajusta os lençóis sozinho, mas tem grande dificuldade
3. É capaz de iniciar a tentar, mas não se vira ou ajusta os lençóis sozinho.
4. Não consegue executar, realizado por outra pessoa.

13. Quedas *[não relacionadas ao "congelamento"]*
0. Nunca.
1. Raramente tem quedas.
2. Ocasionalmente cai, menos de uma vez por dia.
3. Quedas cerca de uma vez por dia.
4. Quedas mais que uma vez por dia.

14. "Congelamento" quando caminha
0. Nunca.
1. Raramente ocorre "congelamento" quando caminha; pode ter hesitação inicial.
2. Ocasionalmente ocorre "congelamento " quando caminha.
3. Freqüentemente ocorre "congelamento". Ocasionalmente cai por "congelamento"

4. Freqüentemente cai por "congelamento".

15. Marcha
0. Normal.
1. Dificuldade leve. Pode não balançar os braços ou pode tender a arrastar as pernas (marcha arrastada).
2. Dificuldade moderada, mas requer pouca ou nenhuma assistência
3. Distúrbio severo da marcha, necessitando de auxílio.
4. Não pode caminhar, mesmo com auxílio.

16. Tremor
0. Ausente.
1. Leve e raramente presente
2. Moderado; aborrecendo o paciente.
3. Severo; interferindo com muitas atividades.
4. Marcado; interferindo com a maioria das atividades.

17. Sintomas sensoriais relacionados ao Parkinsonismo
0. Ausente.
1. As vezes tem amortecimentos, formigamentos, ou dor leve
2. Freqüentemente tem amortecimentos, formigamento ou dor; sem produzir estresse.
3. Freqüentemente tem sensações dolorosas.
4. Dor excruciante.

III. Exame Motor

18. Fala
0. Normal.
1. Leve perda da expressão, dicção e/ou volume.
2. Monótona, inarticulada mas compreensível; moderadamente prejudicada.
3. Marcadamente prejudicada, difícil de compreender.
4. Ininteligivel.

19. Expressão Facial
0. Normal.
1. Mínima hipomímia, podendo ser “face de pôquer”.
2. Leve mas definida diminuição anormal da expressão facial.
3. Moderada hipomímia; lábios separados algumas vezes.
4. Facies em máscara ou fixa com severa ou completa perda da expressão facial; lábios separados mais de 0.5 cm.

20. Tremor de repouso
0. Ausente.
1. Leve e raramente presente.
2. Leve em amplitude e persistente. Ou moderado na amplitude, mas somente intermitentemente presente.
3. Moderada amplitude e presente a maior parte do tempo.
4. Marcada amplitude e presente a maior parte do tempo.

Face, lábios e queixo:
Mão direita:
Mão esquerda:
Pé direito:
Pé esquerdo:

21. Tremor postural e de ação das mãos
0. Ausente.
1. Leve, presente com a ação.
2. Moderado em amplitude, presente com a ação.
3. Moderado em amplitude, postural e de ação.
4. Marcado em amplitude, interferindo com a alimentação.

Direita:
Esquerda:

22. Rigidez *[movimento passivo das articulações maiores com o paciente relaxado em posição sentada, ignore a roda denteada]*

0. Ausente
1. Leve ou detectável só quando ativado por outros movimentos.
2. Leve a moderada.
3. Marcada, mas total extensão de movimentos obtida facilmente.
4. Severa, total extensão de movimentos obtida com dificuldade.

Pescoço:
Superior direita:
Superior esquerda:
Inferior direita:
Inferior esquerda:

23. "Finger Taps" *[paciente bate o polegar com o dedo indicador em rápida sucessão com a maior amplitude possível, cada mão separadamente]*

0. Normal
1. Um tanto quanto lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço definido e inicial. Pode apresentar pausas ocasionais durante o movimento.
3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar o movimento ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:
Esquerda:

24. Movimentos manuais *[Paciente abre e fecha as mãos sucessivamente e rapidamente com a maior amplitude possível, cada mão separadamente]*

0. Normal
1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.
3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:
Esquerda:

25. Movimentos rápidos alternantes das mãos *[movimentos de pronação-supinação das mãos, verticalmente ou horizontalmente, com a maior amplitude possível, cada mão separadamente]*

0. Normal
1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.
3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:
Esquerda:

26. Agilidade das pernas *[paciente bate sucessivamente e rapidamente o calcanhar no chão, erguendo totalmente a perna. Amplitude deve ser aproximadamente de 8 cm].*

0. Normal.
1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.

3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
4. Dificilmente pode executar a tarefa.

Direita:
Esquerda:

27. Ao levantar-se da cadeira *[paciente tentando levantar de uma cadeira de metal ou madeira reta com os braços mantidos cruzados]*

0. Normal
1. Lento; ou pode necessitar mais que uma tentativa.
2. Impulsiona-se com os braços da cadeira.
3. Tende a cair para trás e pode ter que tentar mais que uma vez, mas pode levantar sem auxílio.
4. Sem capacidade de levantar sem auxílio.

28. Postura

0. Normalmente ereto.
1. Não fica totalmente ereto, postura levemente inclinada, poderia ser normal para pessoas mais idosas.
2. Coloca-se moderadamente inclinado, definidamente anormal; pode estar ligeiramente inclinado para um lado.
3. Postura severamente inclinada com cifose; pode estar moderadamente inclinado para um lado.
4. Marcada flexão com extrema anormalidade de postura.

29. Marcha

0. Normal
1. Caminha lentamente, pode ter marcha arrastada com passos curtos, mas sem festinação (acelerando os passos) ou propulsão.
2. Caminha com dificuldade, mas requer pouca ou nenhuma assistência; pode ter alguma festinação, passos curtos ou propulsão.
3. Severo distúrbio da marcha, necessitando auxílio.
4. Não pode caminhar, mesmo com auxílio.

30. Estabilidade Postural *[Resposta ao súbito deslocamento posterior produzido por puxada nos ombros enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés ligeiramente separados. Paciente é preparado, podendo ser repetido algumas vezes a manobra]*

0. Normal
1. Retropulsão, mas volta à posição original sem auxílio.
2. Ausência de resposta postural, podendo cair se não for amparado pelo examinador.
3. Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente.
4. Não consegue parar sem auxílio.

31. Bradicinesias e hipocinesias corporais *[Combinando lentificação, hesitação, diminuição do balanço dos braço, pequena amplitude, e pobreza dos movimentos em geral]*

0. Sem.
1. Mínima lentificação, dando ao movimento um caráter "deliberado"; poderia ser normal para algumas pessoas. Possivelmente amplitude reduzida.
2. Leve grau de lentificação e pobreza dos movimentos que é definitivamente anormal. Alternativamente, alguma redução da amplitude.
3. Moderada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos movimentos.
4. Marcada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos movimentos.

IV. Complicações da Terapia *[na última semana]*

A. Discinesias

32. Duração: Qual a proporção do dia (acordado) em que as discinesias estão presentes? *[Informação histórica]*

0. Nenhuma
1. 1-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. 76-100%

33. Incapacidade: o quanto as discinesias são incapacitantes?
0. Não incapacitante.
1. Levemente incapacitante.
2. Moderadamente incapacitante.
3. Gravemente incapacitante.
4. Totalmente incapacitante.

34. Discinesias dolorosas: o quanto as discinesias são dolorosas?
0. Nenhuma discinesia dolorosa.
1. Leve.
2. Moderada.
3. Grave.
4. Acentuada.

35. Presença de distonia no início da manhã:
0. Não.
1. Sim.

B. Flutuações Clínicas

36. Os períodos 'off' são previsíveis?
0. Não.
1. Sim

37. Os períodos 'off' são imprevisíveis?
0. Não.
1. Sim.

38. Os períodos 'off' surgem repentinamente, em questão de segundos?
0. Não.
1. Sim.

39. Qual a proporção do dia acordado em que o paciente fica 'off', em média?
0. Nenhuma.
1. 1-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. 76-100%

C. Outras complicações

40. O paciente tem anorexia, náusea ou vômitos?
0. Não
1. Sim

41. Algum distúrbio do sono, como hipersonia ou insônia?
0. Não.
1. Sim.

42. O paciente tem ortostase sintomática?
0. Não.
1. Sim.

ANEXO E

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Projeto de pesquisa: ESTUDO DA INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS DOS GENES DA COMT, MAO e DAT E DOS SINTOMAS CLÍNICOS INICIAIS NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE PARKINSON

Pesquisadores: Carlos Rieder, Alcyr Alves de Oliveira Junior, Artur Francisco Schumacher Schuh, Juliana de Lima Cordeiro, Maira Rozenfeld Olchik, Marcio Schneider Medeiros, Natália Amélia da Silva Azenha.

Pesquisador Responsável: Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder
Serviços de Neurologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Telefones para contato: 2101-8182 e 2101-8520.

Você está sendo convidado a participar da pesquisa " ESTUDO DA INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS DOS GENES DA COMT, MAO e DAT E DOS SINTOMAS CLÍNICOS INICIAIS NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE PARKINSON", sob responsabilidade do Profº Drº Carlos Roberto de Mello Rieder, promovido pelo Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A Doença de Parkinson é caracterizada por prejuízos motores e outros sintomas que afetam a qualidade de vida dos pacientes. Existe uma diferença importante nas manifestações clínicas entre cada paciente, o que torna importante pesquisar o maior número possível de informações sobre cada indivíduo para que possamos elaborar estratégias individualizadas para o diagnóstico e tratamento. Este projeto tem como objetivo avaliar seu atual estado de saúde, nos aspectos relativos à Doença de Parkinson, como manifestações motoras e cognitivas. Você já participou de um estudo prévio, chamado “Farmacogenética da Doença de Parkinson”, no qual foram realizadas avaliações clínicas e uma coleta de sangue para análise de material genético. Portanto, queremos agora, realizar a mesma avaliação clínica feita anteriormente, para verificar a evolução da Doença de Parkinson.

O estudo envolverá pacientes em atendimento neste hospital e consistirá em uma entrevista e uma avaliação com testes motores e cognitivos. Se você concordar em participar do estudo, participará de 5 testes, realizados por um dos pesquisadores sendo eles:

1. MoCA (Avaliação Cognitiva de Montreal), que consiste em um instrumento de avaliação para detectar a presença de alguma deficiência cognitiva. O teste consiste basicamente perguntas, cálculos e desenhos, para avaliar sua atenção, concentração, memória, linguagem e orientação.

2. Mini Mental State Examination (Mini Exame do Estado Mental), que consiste em um questionário para avaliar memória, orientação mental, atenção, raciocínio e linguagem.

3. UPDRS (Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson), no qual serão feitas algumas perguntas e solicitado que realize alguns movimentos, para que possamos avaliar as suas capacidades motoras;

4. Escala de Hoen & Yahr, para classificar a doença de Parkinson de acordo com seus estágios, a partir de algumas observações de movimentos simples e de um teste de resposta postural, no qual você deverá manter-se equilibrado enquanto o pesquisador aplica um pequeno puxão no seu ombro.

5. Escala de Schwab & England, que consiste de um questionário para avaliar a sua independência na realização das atividades do dia-a-dia.

Todos estes procedimentos necessitarão em torno de 30 a 45 minutos para serem bem explicados e aplicados.

Toda a participação neste estudo é absolutamente confidencial (os dados serão utilizados sem identificação pessoal dos participantes), bem como os resultados da avaliação clínica e dos exames genéticos. O acesso a todos os questionários de avaliação e às entrevistas serão restritos apenas aos avaliadores e ao pesquisador responsável pelo estudo. A participação no estudo é totalmente voluntária, não cabendo qualquer tipo de auxílio financeiro por parte dos pesquisadores. Você pode desistir do estudo a qualquer tempo, sem que haja qualquer prejuízo ou indenização a você.

Os riscos deste estudo são mínimos, podendo ocorrer algum desequilíbrio, ansiedade ou constrangimento, uma vez que você apenas responderá a alguns questionários, realizará uma breve caminhada dentro do consultório e um teste de resposta postural, sob supervisão do médico responsável e dos avaliadores. O benefício gerado pelo estudo é ter seu quadro clínico reavaliado.

Para esclarecer dúvidas, antes e durante o curso da pesquisa, informações poderão ser solicitadas para o pesquisador responsável, Prof. Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder, do serviço de neurologia deste hospital, através do telefone 33598520. O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado para esclarecimentos, através do telefone 33597640, das 8h às 17h.

Este documento será elaborado em duas vias, uma delas será entregue a você e a outra mantida pelo grupo de pesquisadores.

Nome: _____ Assinatura _____

( ) paciente ( ) familiar responsável

Pesquisador:_____ Assinatura _____

Local e data:

ANEXO F

Parecer de aceite do Comitê de Ética – HCPA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA / UFRGS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS COM EVOLUÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON
Pesquisador: Carlos Roberto de Mello Rieder
Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);
Versão: 1
CAAE: 32962314.9.0000.5327
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 759.289
Data da Relatoria: 20/08/2014

Apresentação do Projeto:
Estudo transversal com pacientes com doença de parkinson que acompanham no HCPA e que já participaram de avaliação clínica prévia e coleta de sangue com análise de polimorfismos. Esses pacientes serão reavaliados no momento atual com as mesmas escalas aplicadas anteriormente e seus escores serão comparados com os anteriores de 2006.

Objetivo da Pesquisa:
Objetivos Gerais:
Avaliar a evolução clínica, motora e cognitiva e a resposta medicamentosa dos pacientes com Doença de Parkinson, relacionando-as com os sintomas iniciais da doença e a presença ou ausência dos polimorfismos genéticos da COMT, MAO-B e DAT (Val158Met da COMT, íntron 13 da MAO-B, VNTR de 40pb da região 3'UTR do DAT e 839C>T da região promotora 5' do DAT).

Objetivos Específicos:
- Caracterizar a mudança nos estágios clínicos, baseados em escalas clínicas (UPDRS, Hoehn e Yahr, Atividades de Vida Diária de Schwab e England, Mini Mental e MoCA) de cada paciente ao longo do tempo e associar com a presença ou ausência de polimorfismos dos genes da COMT, MAO e DAT neste indivíduo.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)359--7640 **Fax:** (513)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

- Comparar as evoluções clínicas, baseadas nas escalas citadas acima, entre pacientes com diferentes polimorfismos e quanto aos sintomas iniciais da doença.
- Analisar as modificações na terapia dopaminérgica ao longo do tempo em um mesmo paciente e comparar essas modificações entre pacientes com diferentes polimorfismos, baseado na dose total média de levodopa e nas doses equivalentes de levodopa, de acordo com esquemas previamente publicados (Becker et al. 2011) (Maschke et al. 2003).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não são conhecidos.

Benefícios: ter seu quadro clínico melhor avaliado e compreendido e relacionado à presença de polimorfismos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pacientes serão provenientes do Ambulatório de Doença de Parkinson do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Pesquisa relevante pois pode determinar se alguns polimorfismos podem influenciar e determinar o prognóstico da doença de parkinson.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)necessita de algumas modificações:

1) Não consta no início o texto-convite para participar do estudo.

2) Não explica muito bem os testes a serem aplicados e o tempo de realização dos mesmos parece ser subestimado.

3) Não estabelece a existência de confidencialidade de forma clara.

4) Não explica claramente os riscos e os benefícios do estudo.

5) Não apresenta os contatos e os responsáveis para esclarecimentos.

COMENTÁRIO DO CEP: Nova versão de TCLE foi apresentada contemplando as orientações descritas acima. PENDÊNCIA ATENDIDA.

Recomendações:

Recomendamos que seja suprimido os números de telefones disponíveis no início do TCLE, pois apresentam o ramal antigo do HCPA (2101).

Os telefones apresentam-se de maneira correta no final do documento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Apresentar nova versão de TCLE. PENDÊNCIA ATENDIDA.

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA / UFRGS

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Considerações Finais a critério do CEP:
Lembramos que a presente aprovação (Projeto versão 12/08/2014, TCLE versão 12/08/2014 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deve estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.
O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.
Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
Os autores deverão preencher o documento de Delegação de Funções para atividades do presente projeto (disponível na página da internet do HCPA - Pesquisa - GPPG - Formulários - Formulário de Delegação de funções para membros de equipe de pesquisa). Uma vez preenchido, o documento deverá ser enviado ao CEP como Notificação, através da Plataforma Brasil.
A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

PORTO ALEGRE, 21 de Agosto de 2014

Assinado por:
José Roberto Goldim
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)359--7640 **Fax:** (513)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

ANEXO G

Aprovação através do sistema WebGPPG

HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 140459
Data da Versão do Projeto: 17/08/2014

Pesquisadores:
CARLOS ROBERTO DE M RIEDER
NATÁLIA AMÉLIA DA SILVA AZENHA
JULIANA DE LIMA CORDEIRO
MAIRA ROZENFELD OLCHIK
ALCYR ALVES DE OLIVEIRA JUNIOR

Título: FATORES ASSOCIADOS COM EVOLUÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 06 de novembro de 2014.

Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA

ANEXO H

Normas de submissão ao periódico *Parkinsonism & Related Disorders*

GUIDE FOR AUTHORS

Types of Paper

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 as letters to the Editor. Videos must be accompanied by a statement that the subject gave consent to be videoed for publication.

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 considered 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.

Contact details for submission

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

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see http://www.elsevier.com/publishingethics and http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics.

Human and animal rights

If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html; EU Directive 2010/63/EU for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm; Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals http://www.icmje.org. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Conflict of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/ registrations, and grants or other funding. See also http://www.elsevier.com/conflictsofinterest. Further information and an example of a Conflict of Interest form can be found at: http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/286/p/7923.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see http://www.elsevier.com/postingpolicy), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service CrossCheck http://www.elsevier.com/editors/plagdetect.

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

This policy concerns the addition, deletion, or rearrangement of author names in the authorship of accepted manuscripts:

Before the accepted manuscript is published in an online issue: Requests to add or remove an author, or to rearrange the author names, must be sent to the Journal Manager from the corresponding author of the accepted manuscript and must include: (a) the reason the name should be added or removed, or the author names rearranged and (b) written confirmation (e-mail, fax, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding author will be forwarded by the Journal Manager to the corresponding author, who must follow the procedure as described above. Note that: (1) Journal Managers will inform the Journal Editors of any such requests and (2) publication of the accepted manuscript in an online issue is suspended until authorship has been agreed.

After the accepted manuscript is published in an online issue: Any requests to add, delete, or rearrange author names in an article published in an online issue will follow the same policies as noted above and result in a corrigendum.

Copyright

This journal offers authors a choice in publishing their research: Open access and Subscription.

For subscription articles

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright, see http://www.elsevier.com/copyright). An e-mail 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.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations (please consult http://www.elsevier.com/permissions). 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: please consult http://www.elsevier.com/permissions.

For open access articles
Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (for more information see http://www.elsevier.com/OAauthoragreement). Permitted reuse of open access articles is determined by the author's choice of user license (see http://www.elsevier.com/openaccesslicenses).

Retained author rights
As an author you (or your employer or institution) retain certain rights. For more information on author rights for:
Subscription articles please see http://www.elsevier.com/journal-authors/author-rights-and-responsibilities.
Open access articles please see http://www.elsevier.com/OAauthoragreement.

Role of the funding source
You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies
Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors whose articles appear in journals published by Elsevier, to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit http://www.elsevier.com/fundingbodies.

Open access
This journal offers authors a choice in publishing their research:

Open access
- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse
- An open access publication fee is payable by authors or their research funder

Subscription
- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our access programs (http://www.elsevier.com/access)
- No open access publication fee

All articles published open access will be immediately and permanently free for everyone to read and download. Permitted reuse is defined by your choice of one of the following Creative Commons user licenses:
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike (CC BY-NC-SA): for non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, to create extracts, abstracts and other revised versions, adaptations or derivative works of or from an article (such as a translation), to include in a collective work (such as an anthology), to text and data mine the article, as long as they credit the author(s), do not represent the author as endorsing their adaptation of the article, do not modify the article in such a way as to damage the author's honor or reputation, and license their new adaptations or creations under identical terms (CC BY-NC-SA).
Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND): for non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

Elsevier has established agreements with funding bodies, http://www.elsevier.com/fundingbodies. This ensures authors can comply with funding body open access requirements, including specific user licenses, such as CC BY. Some authors may also be reimbursed for associated publication fees. If you need to comply with your funding body policy, you can apply for the CC BY license after your manuscript is accepted for publication.

To provide open access, this journal has a publication fee which needs to be met by the authors or their research funders for each article published open access.

Your publication choice will have no effect on the peer review process or acceptance of submitted articles.

The open access publication fee for this journal is **$2500**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: http://www.elsevier.com/openaccesspricing.

Please write your text in good English (American usage and spelling is preferred). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop http://webshop.elsevier.com/languageediting/ or visit our customer support site http://support.elsevier.com for more information.

Submission

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts source files to a single PDF file of the article, which is used in the peer-review process. Please note that even though manuscript source files are converted to PDF files at submission for the review process, these source files are needed for further processing after acceptance. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, takes place by e-mail removing the need for a paper trail.

Please note that typesetters will require an editable document format should your article be accepted. For this reason we ask that your initial submissions be made as .doc(x) file types.

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).

Submit your article

Please submit your article via http://ees.elsevier.com/parkreldis/default.asp.

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 ensure 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)

Fast track Review and Publication

Authors with data they wish to be considered for the fast-track procedure should present clear-cut, novel findings of unusual and timely significance. Complex studies, even those of major importance, will not qualify, because it is unlikely that reviewers could handle them quickly. Fast-track papers are expected to be acceptable for publication in essentially the form submitted. Manuscripts that require substantial revision will not fit the criteria for fast-track processing. The maximum length allowed will be 2,000 words, 20 references and 3 illustrations (figures or tables).

Submission procedure

A. Explain in the cover letter why you are requesting fast-track review.
B. Explicitly state whether there is any overlap with already published or submitted work.

Review procedure

1. Within a maximum of 2 weeks the Editor-in-Chief will decide whether the paper can enter the fast track.
2. If the Editor-in-Chief denies fast-track review, the author is offered the option of having the manuscript placed in the regular review process. He or she must respond within a week or the paper is rejected. The review process and acceptance or rejection of a fast track paper will be decided within 5 weeks This decision is final (rejected manuscripts will not enter the ordinary review process).
3. If acceptance requires minor changes they must be performed by the authors within a week.
4. Accepted papers will published in the next available issue.

PREPARATION

It is important that the file be saved in the native format of the wordprocessor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the wordprocessor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier: http://www.elsevier.com/guidepublication). See also the section on Electronic artwork.
To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your wordprocessor.

Follow this order when typing Papers: Title, Authors, Affiliations, Keywords, 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.

Essential title page information

• ***Title.*** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
• ***Author names and affiliations.*** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
• ***Corresponding author.*** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**
• ***Present/permanent address.*** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings (Introduction, Methods, Results, Conclusion), should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.The abstract should not exceed 250 words.

Graphical Abstract

A graphical abstract is optional and can be added to all submissions except Letters. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership online. Authors must provide images that clearly represent the work described in the article. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. See http://www.elsevier.com/graphicalabstracts for examples.
Authors can make use of Elsevier's Illustration and Enhancement service to ensure the best presentation of their images also in accordance with all technical requirements: Illustration Service.

Highlights

Highlights are mandatory for all submissions except Letters. They consist of a short collection of bullet points that convey the core findings of the article and should be submitted in a separate file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). See http://www.elsevier.com/highlights for examples.

Artwork

Electronic artwork
General points
• Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
• Embed the used fonts if the application provides that option.
• Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
• Number the illustrations according to their sequence in the text.
• Use a logical naming convention for your artwork files.
• Provide captions to illustrations separately.
• Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
• Submit each illustration as a separate file.
A detailed guide on electronic artwork is available on our website:
http://www.elsevier.com/artworkinstructions
You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.
Formats
If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.
Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):
EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.
TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.
TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.
TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.
Please do not:
• Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
• Supply files that are too low in resolution;
• Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork
Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article**. Please indicate your preference for color: in print or on the Web only. For further information on the preparation of electronic artwork, please see http://www.elsevier.com/artworkinstructions.
Please note: Because of technical complications that can arise by converting color figures to 'gray scale' (for the printed version should you not opt for color in print) please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

Illustration services
Elsevier's WebShop (http://webshop.elsevier.com/illustrationservices) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions
Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables
Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Place footnotes to tables below the table body and indicate them with superscript lowercase letters. Avoid vertical rules. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in tables do not duplicate results described elsewhere in the article.

References

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications should not appear in the reference list, but may be mentioned in the text. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links
Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

References in a special issue
Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference formatting
There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style
Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.
List: Number the references (numbers in square brackets) in the list in the order in which they appear in the text.
Examples:
Reference to a journal publication:
[1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. J Sci Commun 2010;163:51–9.
Reference to a book:
[2] Strunk Jr W, White EB. The elements of style. 4th ed. New York: Longman; 2000.
Reference to a chapter in an edited book:
[3] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. Introduction to the electronic age, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.
Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (J Am Med Assoc 1997;277:927–34) (see also http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Removing Field Codes From A Manuscript
Electronic reference field codes/hyperlinks 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 as they interfere with the publisher's software.. To remove field codes please refer to your electronic reference program for instructions.

Journal abbreviations source
Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations: http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa/.

Video data

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the files in one of our recommended file formats with a preferred maximum

size of 50 MB. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: http://www.sciencedirect.com. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages at http://www.elsevier.com/artworkinstructions. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary data

Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: http://www.sciencedirect.com. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at http://www.elsevier.com/artworkinstructions.

Submission checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address
- Phone numbers

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords
- All tables (including title, description, footnotes) - uploaded as separate files
- All figures - uploaded as separate files
- All figure captions

Further considerations

- Manuscript has been 'U.S. spell-checked' and 'grammar-checked'
- All references mentioned in the reference list are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web)
- Color figures are clearly marked as being intended for color reproduction on the Web (free of charge) and in print (for which a charge will apply), or to be reproduced in color on the Web (free of charge) and in black-and-white in print
- If only color on the Web is required, please supply black-and-white versions of the figures for the print version

For any further information please visit our customer support site at http://support.elsevier.com.

AFTER ACCEPTANCE

Use of the 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 assigned DOI never changes. Therefore, it is an ideal medium for citing a document, particularly 'Articles in press' because they have not yet received their full bibliographic information. Example of a correctly given DOI (in URL format; here an article in the journal *Physics Letters B*):

http://dx.doi.org/10.1016/j.physletb.2010.09.059

When you use a DOI to create links to documents on the web, the DOIs are guaranteed never to change.

As a service to the community, this journal makes available online the accepted manuscripts as soon as possible after acceptance. At this stage, the author's accepted manuscript (in both full-text and PDF) is given a Digital Object Identifier (DOI) and is fully citable, and searchable by title, author(s)

name and the full-text. The article also carries a disclaimer noting that it is an unedited manuscript which has not yet been copyedited, typeset or proofread. When the fully copyedited version is ready for publication, it simply replaces the author accepted manuscript version.

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 9 (or higher) available free from http://get.adobe.com/reader. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site: http://www.adobe.com/products/reader/tech-specs.html.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

Offprints

The corresponding author, at no cost, will be provided with a personalized link providing 50 days free access to the final published version of the article on ScienceDirect. This link can also be used for sharing via email and social networks. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's WebShop (http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/offprints). Authors requiring printed copies of multiple articles may use Elsevier WebShop's 'Create Your Own Book' service to collate multiple articles within a single cover (http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/booklets).

AUTHOR INQUIRIES

You can track your submitted article at http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/89/p/8045/. You can track your accepted article at http://www.elsevier.com/trackarticle. You are also welcome to contact Customer Support via http://support.elsevier.com.