



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Luiz Felipe Rocha Vasconcellos

Preditores de declínio cognitivo na doença de Parkinson

Rio de Janeiro

2017

Luiz Felipe Rocha Vasconcellos

Preditores de declínio cognitivo na doença de Parkinson

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. João Santos Pereira

Coorientadora: Prof.^a Dra. Helenice Charchat Fichman

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

V331 Vasconcellos, Luiz Felipe Rocha

Preditores de declínio cognitivo na doença de Parkinson / Luiz Felipe Rocha
Luiz Felipe Rocha Vasconcellos – 2017.
183 f.

Orientador: Prof. Dr. João Santos Pereira
Coorientadora: Prof.^a Dra. Helenice Charchat Fichman

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Parkinson, Doença de – Teses. 2. Demência – Teses. 3. Cognição.
4. Biomarcador. 5. Neuroimagem. I. Pereira, João Santos. II. Fichman,
Helenice Charchat. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.858

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira – CRB7 5302

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Luiz Felipe Rocha Vasconcellos

Preditores de declínio cognitivo na doença de Parkinson

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 10 de novembro de 2017.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Helenice Charchat Fichman
Pontifícia Universidade Católica

Banca Examinadora:

Prof. Dr. João Santos Pereira (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Roberto Mogami
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Maud Parise
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Antônio Werneck
Universidade Estácio de Sá

Prof.^a Dra. Carla Teixeira Ferreira Tocquer
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2017

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Sonia Maria e Luiz Gonzaga (*in memorian*), pelos esforços que dedicaram na minha formação pessoal e profissional, me incentivando sempre no meu aprimoramento.

À minha esposa, Danielle, pelo amor, companheirismo e incentivo em mais esta etapa.

Aos meus filhos, Luiz Artur e Maria Luiza, que são a razão do meu empenho em me aperfeiçoar sempre e por terem ressignificado a minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter guiado meus passos para que pudesse concluir mais esta etapa de aprimoramento pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. João Santos Pereira por ter me acolhido em seu serviço, acreditado neste projeto e por toda sua dedicação no papel de orientador.

À Prof.^a Dra. Helenice Charchat-Fichman pela orientação na elaboração inicial da bateria neuropsicológica e supervisão e correção de todos os testes realizados.

A Denise Greca por toda sua contribuição não só na realização dos testes neuropsicológicos, mas também pelo auxílio na análise estatística dos trabalhos iniciais, sugestões e pela paciência e organização no envio das inúmeras planilhas dos testes neuropsicológicos.

As neuropsicólogas Manuela Cruz, Denise Greca e Ana Lara Malak por toda dedicação na realização dos testes neuropsicológicos.

Ao Dr. Marcelo Adachi pela realização dos exames de Ressonância magnética (RM) no Hospital Central da Polícia Militar (HCPM) na primeira etapa da pesquisa.

Ao Dr. Romulo Varella pela realização dos exames de RM no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) na segunda etapa da pesquisa.

Aos técnicos de RM do HCPM e Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE-UERJ) por todo trabalho e paciência para obtenção de exames de excelente qualidade fundamentais para o processamento das imagens.

A Prof.^a Dra. Mariana Spitz pelo empenho no encaminhamento de pacientes e auxílio na revisão dos artigos.

Aos participantes da pesquisa (pacientes e controles) e familiares pela disponibilidade para realização de todas as etapas da pesquisa permitindo que o projeto fosse concretizado.

Aos funcionários da Pós-Graduação em Ciências Médicas (PGCM)-UERJ que apesar das dificuldades pelas quais a universidade vem passando são extremamente dedicados e solícitos.

Aos neurologistas do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE), Clinete Lacativa, Jorge El-Kadum e Rogério Naylor, por terem cedido o espaço e permitido que realizasse as avaliações no HFSE na primeira etapa.

O homem deve criar as oportunidades e não somente encontrá-las.

Francis Bacon

RESUMO

VASCONCELLOS, Luiz Felipe Rocha. *Preditores de declínio cognitivo na doença de Parkinson*. 2017. 183 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

O comprometimento cognitivo na doença de Parkinson quer seja sob a forma de comprometimento cognitivo leve ou demência resultam em significativa morbimortalidade, sendo fundamental o diagnóstico precoce. A identificação de indivíduos com maior risco de cursarem com manifestações cognitivas podem ser baseadas em parâmetros clínicos ou de métodos complementares. O biomarcador ideal seria aquele que proporcionasse uma correlação anatomo-clínica de maneira não invasiva, aumentando a acurácia diagnóstica. Neste sentido métodos de imagem por ressonância magnética com segmentação automática de superfície (*FreeSurfer*) possibilitam a determinação do volume e espessura encefálica, podendo ser uma ferramenta útil, havendo inclusive validação histológica. Avaliar variáveis clínicas, neuropsicológica e de neuroimagem (volumetria e espessura) que estariam relacionadas a pior desfecho cognitivo ao longo de 18 meses em indivíduos com diagnóstico de DP comparados a controles. Foram selecionados indivíduos segundo critérios estabelecidos de inclusão e exclusão com diagnóstico de doença de Parkinson e outro grupo de participantes sem doença neurológica ou psiquiátrica (controles). Todos foram submetidos ao mesmo protocolo: avaliação neurológica, neuropsicológica e de neuroimagem. Após 18 meses foi realizada nova avaliação neurológica e neuropsicológica. O grupo doença de Parkinson apresentou pior desempenho na avaliação neuropsicológica tanto na avaliação inicial quanto na final. Os resultados obtidos pelo *FreeSurfer* revelaram redução do volume e espessura de inúmeras estruturas encefálicas corticais e subcorticais no grupo doença de Parkinson em comparação ao controle, com significância estatística. Pior desfecho cognitivo foi mais prevalente no grupo doença de Parkinson. Indivíduos com doença de Parkinson apresentaram maior prevalência de comprometimento cognitivo com pior evolução ao longo de 18 meses. Os preditores de pior desfecho cognitivo foram o subtipo rígido-acinético, com pior desempenho na avaliação neuropsicológica inicial e menores volumes subcorticais.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Cognição. Comprometimento cognitivo leve. Demência. Neuropsicologia. Ressonância magnética. *FreeSurfer*.

ABSTRACT

VASCONCELLOS, Luiz Felipe Rocha. *Predictors of cognitive decline in Parkinson's disease*. 2017. 183 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Cognitive impairment in Parkinson's disease, whether in the form of mild cognitive impairment or dementia, results in significant morbidity and mortality, being early diagnosis essential. Identification of patients at risk to develop cognitive impairments may be based on clinical data or exams. The ideal biomarker would be one that provides correlation between clinic- anatomic data by noninvasive method, increasing the diagnostic accuracy. In this sense, magnetic resonance imaging with automatic segmentation (FreeSurfer) measure volume and thickness being a useful tool as it has histological validation. To evaluate clinical, neuropsychological and neuroimaging (volume and thickness) variables that could be related to worse cognitive outcome over 18 months in Parkinson's disease compared with controls. Parkinson's disease patients were recruited according to established inclusion and exclusion criteria as well individuals without any neurological or psychiatric diagnosis (controls). All were submitted to the same protocol: neurological, neuropsychological and neuroimaging evaluation. After 18 months, they were reassessed by neurological and neuropsychological evaluation. Parkinson's disease group presented worse performance in neuropsychological evaluation in both initial and final evaluations. The results obtained by FreeSurfer revealed a statistically significant reduction in the volume and thickness of numerous cortical and subcortical structures in the Parkinson's disease group comparing with the control group. Worse cognitive outcome was more prevalent in the Parkinson's disease group. Individuals with Parkinson's disease present a higher prevalence of cognitive impairment with worse evolution over 18 months. The predictors of worse cognitive outcome were rigid-akinetic form, worse performance in initial neuropsychological assessment and lower subcortical volumes.

Keywords: Parkinson's disease. Mild cognitive impairment. Dementia. Neuropsychology. Magnetic resonance. FreeSurfer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Modelo de Braak da progressão caudo-rostral patológica na DP	23
Figura 2 –	Algoritmo para o diagnóstico de CCL	26
Figura 3 –	Representação da relação geométrica entre espessura cortical, área de superfície e volume de substância cinzenta	33
Figura 4 –	Mapa de Desikan-Killiany	34
Figura 5 –	Mapa de subdivisão cerebral Destrieux	36
Figura 6 –	Malha triangular utilizada na segmentação por FreeSurfer.....	38
Figura 7 –	Modelo da rede neural envolvida no comprometimento cognitivo da DP	42
Figura 8 –	Imagem ponderada em T1 segmentada	58
Figura 9 –	Atlas de Desikan-Killiany (representação dos giros-ROI (<i>region of interest</i>)	59
Figura 10 –	Imagem gerada no FS através da ferramenta QDEC	59
Figura 11 –	Progressão do quadro cognitivo (desfecho) no grupo DP no período de 18 meses	72
Figura 12 –	Progressão do quadro cognitivo (desfecho) no grupo controle no período de 18 meses	72
Figura 13 –	Hemisfério esquerdo	84
Figura 14 –	Hemisfério direito	85
Figura 15 –	Vias motoras e não motoras dos núcleos da base-córtex	96
Figura 16 –	Circuitos relacionados à função visuoespacial/perceptual	99

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Perfil neuropsicológico da amostra no grupo DP - avaliação inicial e final	69
Gráfico 2 –	Perfil neuropsicológico da amostra no grupo controle, avaliação inicial e final	69
Gráfico 3 –	Prevalência do comprometimento das esferas cognitivas no Grupo DP na avaliação inicial (M1) e final (M2)	70
Gráfico 4 –	Prevalência do comprometimento das esferas cognitivas no Grupo controle na avaliação inicial (M1) e final (M2)	71

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios para o diagnóstico da doença de Parkinson do Banco de Cérebros do Reino Unido	21
Quadro 2 – Critérios para o diagnóstico de CCL-DP	28
Quadro 3 – Características para o diagnóstico de DDP-MDS	30
Quadro 4 – Critérios diagnóstico para DDP possível e provável	31
Quadro 5 – Fatores de conversão para cálculo de LEED	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Representação do mapa de subdivisão cerebral de Desikan-Killiany	35
Tabela 2 –	Representação do mapa de subdivisão cerebral de Destrieux	37
Tabela 3 –	Testes utilizados na avaliação das funções cognitivas	55
Tabela 4 –	Critérios de exclusão da primeira fase	62
Tabela 5 –	Critérios de exclusão da segunda fase	63
Tabela 6 –	Dados demográficos (primeira avaliação)	63
Tabela 7 –	Frequência de fator de risco cerebrovascular, tabagismo, sedentarismo, hipotensão ortostática e história familiar (primeira avaliação)	64
Tabela 8 –	Comparação intragrupo das escalas clínicas (UPDRS, Schwab-England e PQD 39) e LEDD em relação à avaliação inicial (M1) e final (M2) após 18 meses, para grupo DP	65
Tabela 9 –	Pontuação das escalas de avaliação clínica e LEDD de acordo com subtipo de DP	66
Tabela 10 –	Comparação do MoCA entre os grupos	66
Tabela 11 –	Pontuação do MoCA de acordo com escolaridade nos grupos	67
Tabela 12 –	Teste de MoCA em relação à avaliação inicial e final (após 18 meses) para os grupos controle e DP	68
Tabela 13 –	Comparação da pontuação dos testes neuropsicológicos entre os grupos - avaliação inicial	73
Tabela 14 –	Comparação da pontuação dos testes neuropsicológicos entre os grupos - avaliação final	75
Tabela 15 –	Comparação da pontuação dos testes neuropsicológicos no grupo DP - avaliação inicial e final	78
Tabela 16 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais: DP e controle	80
Tabela 17 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais (lado esquerdo): DP e controle	81
Tabela 18 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais (lado direito): DP e controle	82

Tabela 19 –	Espessura cortical média e DP das estruturas com relevância após simulação de Monte-Carlo ($p < 0,05$)	83
Tabela 20 –	Comparação de volumetrias subcorticais nos controles do sexo masculino e feminino	115
Tabela 21 –	Comparação de volumetrias corticais nos controles do sexo masculino e feminino	116
Tabela 22 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais do lado direito no grupo DP de acordo com faixa etária	117
Tabela 23 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo DP de acordo com faixa etária	118
Tabela 24 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo DP de acordo com faixa etária	119
Tabela 25 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais no grupo controle de acordo com faixa etária	120
Tabela 26 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo controle de acordo com faixa etária	121
Tabela 27 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo controle de acordo com faixa etária	122
Tabela 28 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais no grupo DP de acordo com tempo de doença	123
Tabela 29 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo DP de acordo com tempo de doença	124
Tabela 30 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo DP de acordo com tempo de doença	125
Tabela 31 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais no grupo DP de acordo com o desfecho cognitivo	126
Tabela 32 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo DP de acordo com o desfecho cognitivo	128
Tabela 33 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo DP de acordo com o desfecho cognitivo	130
Tabela 34 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais no grupo controle de acordo com o desfecho cognitivo	132

Tabela 35 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo controle de acordo com o desfecho cognitivo ..	134
Tabela 36 –	Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo controle de acordo com o desfecho cognitivo	136

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABN	Academia Brasileira de Neurologia
AV.NPS	Avaliação neuropsicológica
AVE	Acidente vascular encefálico
BDI	Inventário de Depressão de Beck
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Demência por corpos de Lewy
DDP	Demência da doença de Parkinson
dp	Desvio padrão
DP	Doença de Parkinson
DSM	Manual Estatístico e Diagnóstico de Desordens Mentais
FOV	Field of view
FS	<i>FreeSurfer®</i>
FVS	Teste de fluência verbal semântica
H-Y	Escala de Hoehn Yahr
HCPM	Hospital Central da Polícia Militar
HFSE	Hospital Federal dos Servidores do Estado
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
INDC	Instituto de Neurologia Deolindo Couto
LEED	Dose equivalente de levodopa
MBV	Morfometria baseada em voxel
MDS	<i>Movement Disorders Society</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
OD	Ordem Direta
OI	Ordem Inversa
PDQ-39	Questionário de qualidade de vida para Doença de Parkinson
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PGCM	Pós-Graduação em Ciências Médicas
QDEC	<i>Query Design Estimate Contrast</i>

RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey
REM	<i>Rapid eye movements</i>
RM	Ressonância magnética
ROI	Região de interesse (<i>region-of-interest</i>)
S-E	Escala de <i>Schwab & England</i>
SN	Substância negra
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> (tomografia por emissão de fóton único)
TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDR	Teste do desenho do relógio
TE	Tempo de eco
TI	Tempo de inversão
TMF	Teste de memória de figuras
TMT	<i>Trail Making Test</i> (teste de trilhas)
TOF	<i>Time of flight</i>
TR	Tempo de repetição
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UPDRS	<i>Unified Parkinson`s Disease Rating Scale</i>
VB	Volume da substância branca
VC	Volume da substância cinzenta
VCT	Volume cerebral total
VIC	Volume intracraniano

LISTA DE SÍMBOLOS

>	Maior
=	Igual
mmHg	Milímetro de mercúrio
%	Porcentagem
±	Mais ou menos
×	Multiplicação
cm	Centímetro
cm ³	Centímetros cúbicos
mm	milímetro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	19
1	OBJETIVOS	43
1.1	Geral	43
1.2	Específicos	43
2	MATERIAL E MÉTODOS	44
2.1	Desenho do estudo	44
2.2	Sujeitos da pesquisa	44
2.3	Local, período de realização e procedimentos do estudo	45
2.4	CrITÉrios de Inclusão e Exclusão	46
2.4.1	<u>Grupo DP</u>	<u>46</u>
2.4.2	<u>Grupo Controle</u>	<u>47</u>
2.5	Avaliações Clínicas	48
2.5.1	<u>Primeira etapa da consulta - avaliação médica</u>	<u>48</u>
2.5.2	<u>Segunda etapa da consulta - avaliação neuropsicológica</u>	<u>50</u>
2.5.2.1	Mini Exame do Estado Mental (MEEM)	50
2.5.2.2	Teste do Desenho do Relógio (TDR)	51
2.5.2.3	Teste de Fluência Verbal Semântica e Fonêmica	51
2.5.2.4	Teste de Memória de Figuras (TMF)	51
2.5.2.5	Teste Stroop	52
2.5.2.6	Teste das Trilhas	52
2.5.2.7	Span de Dígitos (WAIS-III)	52
2.5.2.8	Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)	53
2.5.2.9	Teste de Organização Visual de Hooper	53
2.5.2.10	Inventário de Depressão de Beck (BDI) I	54
2.6	Avaliação laboratorial (exames de sangue)	56
2.7	Avaliação por imagem	56
2.7.1	<u>Aquisição das imagens</u>	<u>56</u>
2.7.2	<u>Segmentação (FreeSurfer)</u>	<u>57</u>
3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
4	RESULTADOS	62

DISCUSSÃO	87
CONCLUSÕES	104
REFERÊNCIAS	105
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	113
APÊNDICE B – Dados obtidos do FreeSurfer.....	115
APÊNDICE C - Produção Científica: 3 artigos publicados	138
ANEXO A - Parecer do CEP.....	160
ANEXO B – Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson (UPDRS)	164
ANEXO C - Escala de Hoehn-Yahr modificada	173
ANEXO D – Escala de atividade diária de Schwab-England	174
ANEXO E - PQD (Parkinson's Disease Questionnaire) -39	175
ANEXO F - Teste de MoCA (<i>Montreal Cognitive Assessment</i>) - Versão experimental brasileira	178
ANEXO G - Critério de depressão maior (DMS IV)	179
ANEXO H - Critério de transtorno de ansiedade generalizada (DMS IV)	180
ANEXO I - Produção científica: Apresentação no Congresso Mundial de Neurologia - 2015 com publicação no suplemento da Journal of the Neurological Sciences	181
ANEXO J - Produção científica: Apresentação no Congresso da Movement Disorders Society - 2016 com publicação no suplemento da Movement Disorders (Volume 31, Issue S2, June 2016, Pages: S1–S697)	182
ANEXO K - Produção científica no Congresso Brasileiro de Neurologia-ABN 2016: apresentação de 2 trabalhos com publicação no suplemento da Arquivos de Neuropsiquiatria (Volume 74, Suppl1, 2016, São Paulo, Brasil)	183

INTRODUÇÃO

Doença de Parkinson

As síndromes parkinsonianas (SP) caracterizam-se pela presença de bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural. Para se estabelecer o diagnóstico de SP provável, é necessária presença de bradicinesia (obrigatória) mais dois dos referidos sinais cardinais.^{1,2} Dentre as SP a mais prevalente é a doença de Parkinson (DP), sendo responsável por cerca de 80 % dos casos de parkinsonismo em centros terciários.³

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum com prevalência de 315/100.000 habitantes e incidência de 8-18/100.000/ano. A distribuição entre sexos revela predomínio em homens que estaria hipoteticamente relacionado a efeito neuroprotetor do estrogênio. Em relação à distribuição geográfica tem maior prevalência na América do Sul seguida de Europa, América do Norte, Austrália e menor prevalência documentada nos países da Ásia e da África.^{4,5} Apesar de estudos epidemiológicos estimarem uma prevalência elevada no Brasil⁶, dispõe-se apenas de um estudo epidemiológico regional realizado na cidade de Bambuí-MG com idosos, sendo encontrada prevalência de 3,3% de DP (mundial de 1% acima de 60 anos).^{5,7}

O aumento da expectativa de vida resulta em crescimento do número de indivíduos com doenças degenerativas, estimando-se que em 2030 o número de indivíduos com DP acima de 50 anos será o dobro daquele registrado em 2005 chegando a 8.670.000 indivíduos em número absoluto.⁶ Outro fator implicado a este aumento, estaria relacionado a maior conhecimento da população acerca dos sintomas relacionados a DP com procura a assistência médica, sendo possível assim estabelecer o diagnóstico em um número maior de indivíduos e mais precocemente.

Apesar da causa da DP ser desconhecida, postula-se que estejam implicados fatores genéticos e não genéticos. Dos fatores de risco não genéticos ambientais, uma metanálise revelou que estariam implicados a aumento de risco sedentarismo, constipação intestinal, hipouricemia, depressão, uso de betabloqueadores, traumatismo craniano e em relação a redução de risco o tabagismo, sendo que somente dois estudos foram considerados como de melhor qualidade e portanto apresentando maior nível de evidência: sedentarismo e constipação intestinal. Os demais fatores foram extraídos de estudos extremamente

heterogêneos, além de possuírem fatores confundidores. Nesta revisão, os autores concluem baseados na metanálise que vários fatores ambientais foram associados a maior risco de DP, no entanto não foi possível estabelecer relação causal definitiva pela possibilidade de causalidade reversa, confusão residual, viés de informação, conflito de interesse, incluindo aqueles considerados como apresentando maior nível de evidência (sedentarismo e constipação intestinal).⁸

Alguns pacientes podem apresentar alterações genéticas relacionadas à DP (10% dos casos). Tanto as características clínicas quanto os achados anatomopatológicos das formas familiares podem ser idênticos ou não a da forma idiopática.⁵

Os critérios diagnósticos mais comumente utilizados são os Critérios para o diagnóstico da doença de Parkinson do Banco de Cérebros do Reino Unido (*United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank Society*) – (Quadro 1, a seguir).⁹

Quadro 1 – Critérios para o diagnóstico da doença de Parkinson do Banco de Cérebros do Reino Unido

Primeiro passo – Diagnóstico da síndrome parkinsoniana
Bradicinesia (obrigatório) Pelo menos mais um: - o Rigidez plástica - o Tremor de repouso de 4-6Hz - o Instabilidade postural não causada por disfunção visual, vestibular, cerebelar ou proprioceptiva
Segundo passo – Critérios de exclusão para o diagnóstico de doença de Parkinson
História de isquemias cerebrais de repetição com progressão gradual do parkinsonismo História de traumatismos cranianos repetidos História de encefalite comprovada Crises oculógiras Tratamento com neuroléptico no início dos sintomas Mais de um familiar afetado (relativo) Remissão mantida Características unilaterais após três anos de evolução Paralisia supranuclear do olhar Sinais cerebelares Envolvimento autonômico precoce importante Demência precoce com alterações da memória, linguagem e práxis Sinal de Babinski Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante em estudo de imagem Resposta negativa a altas doses de levodopa na ausência de má-absorção Exposição a MPTP (metil-fenil-tetrahydro-piridina)
Terceiro passo – Critérios prospectivos positivos de suporte ao diagnóstico de doença de Parkinson
Início unilateral Tremor de repouso presente Doença progressiva Assimetria persistente afetando o dimídio inicial com maior intensidade Excelente resposta à levodopa (70-100%) Coréia induzida por levodopa Resposta à levodopa por cinco anos ou mais Curso clínico de 10 anos ou mais

Fonte: Gibb et al.⁹

Anatomopatologia

Apesar de ser considerada uma doença eminentemente motora, James Parkinson (1817) em sua monografia descreveu a presença de sintomas não motores nos indivíduos com doença de Parkinson.¹⁰ As manifestações não motoras na DP incluem alterações do sono,

hiposmia, disautonomia, sensitivas e neuropsiquiátricas.¹¹ Algumas destas manifestações surgem nas fases pré-motoras da doença com maior evidência para constipação intestinal, hiposmia, alteração comportamental do sono REM e depressão, estando presentes em todos os estágios da doença. Os preditores mais importantes relacionados à maior comprometimento não motor são duração de doença, escore motor elevado e dose de levodopa.¹²

O estudo de Braak et al.¹³ reconsiderou vários paradigmas da DP, especialmente o conceito que o início da doença se dava na substância negra e proporcionou correlação anatomo-clínica com os sintomas pré-motores supracitados.

Do ponto de vista anatomopatológico, a DP é uma das doenças degenerativas que afetam o citoesqueleto neuronal havendo maior susceptibilidade de células neuronais de determinadas áreas. Estruturas do sistema límbico e motor apresentam degeneração mais expressiva. Como resultado de alterações do citoesqueleto neuronal surgem os corpos de Lewy no corpo do neurônio e os neuritos de Lewy. Os corpos de Lewy são inclusões individuais ou múltiplas, intracitoplasmáticas, eosinofílicas, arredondadas em geral com núcleo denso e envoltas por halo pálido. São compostos por alfa sinucleína e outras proteínas (neurofilamentos e ubiquitina). Os neuritos de Lewy são células distróficas que também contém alfa sinucleína. Estes últimos em sua maioria são localizados no axônio.¹⁴

De acordo com o estadiamento de Braak, há uma progressão caudal-rostral destas alterações anatomopatológicas na DP (Figura 1).¹³ Diante disto a doença apresentaria um acometimento nos seguintes estágios:

Estágio 1 - núcleo motor dorsal do vago, zona intermédia reticular e porção anterior do nervo olfatório;

Estágio 2 - núcleo caudal da rafe (*magnus*, *obscurus* e *pallidus*), formação reticular (núcleo gigantocelular), complexo locus ceruleus-subceruleus;

Estágio 3 - subnúcleos posterolateral e posteromedial da substância negra na pars compacta, núcleos magnocelulares basais do prosencéfalo (septal medial, intersticial da banda diagonal e basal de Meynert), segundo setor do corno de Ammon e núcleo hipotalâmico tuberomamilar;

Estágio 4 - núcleo oral da rafe, núcleo intersticial da *stria terminalis*, núcleo cortical acessório e central da amígdala, claustrum ventral, mesocórtex temporal anteromedial, subnúcleo do tálamo, núcleo paranigral e parabraquial, porção compacta do núcleo pedúnculo pontino;

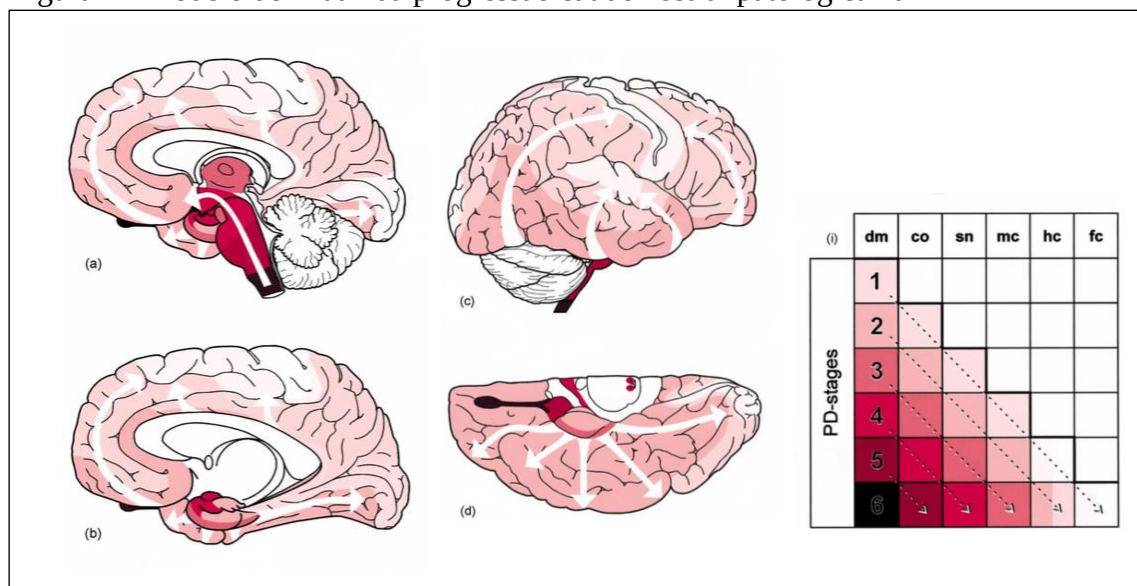
Estágio 5 - primeiro e terceiro setores do corno de Ammon, áreas pré-frontais, áreas de associação sensitivas do neocórtex, campos insulares granular e agranular, córtex do giro do

cíngulo anterior;

Estágio 6 - áreas pré-motoras do neocórtex, área motora primária, áreas de primeira ordem de associação sensitiva, área sensitiva primária.

Tendo em vista que para o diagnóstico da DP é necessária presença de sinais motores, clinicamente só é possível diagnosticar a doença na fase intermediária, ou seja, fase 3.

Figura 1 - Modelo de Braak da progressão caudo-rostral patológica na DP



Legenda: (a) visão medial (b) visão medial com exclusão das estruturas da linha média (c) visão lateral (d) visão inferior (i) Esquema da progressão patológica de acordo com estágios e estruturas acometidas: dm – núcleo motor dorsal do vago e glossofaríngeo; co - complexo ceruleus-subceruleus; sn – substância negra; mc - mesocórtex anteromedial temporal; hc – áreas corticais associativas terciárias e lobo pré-frontal; fc – áreas associativas corticais primárias, área premotora e áreas primárias motora e sensorial.

Doença de Parkinson (DP).

Fonte: Braak et al.¹³

O acometimento anatomopatológico destas estruturas pode apresentar algumas variações temporoespaciais entre os pacientes, não sendo um modelo rígido. Consequentemente existe variabilidade fenotípica em relação à apresentação clínica na DP, sendo proposta algumas classificações em subtipos. Esta classificação possui importância epidemiológica, terapêutica e prognóstica, com alguns subtipos apresentando maior probabilidade de evoluírem com declínio cognitivo por exemplo. Para classificação do subtipo de DP os critérios adotados incluem idade de início, aspecto motor predominante (tremulante, rígido/acinético, misto ou instabilidade postural), presença de comprometimento cognitivo, curso evolutivo ou a combinação destes.¹⁵⁻¹⁷

O subtipo tremulante apresenta baixa prevalência de sintomas não motores, como por exemplo, comprometimento cognitivo, menor morbidade relacionada à doença e curso mais favorável.^{12,15-17} As formas rígido-acinéticas estão relacionadas a maior risco de comprometimento cognitivo, tendem a ser mais idosos, apresentam maior morbidade pela doença em menos tempo de evolução e fazem uso doses mais elevadas de levodopa.¹⁵⁻¹⁷ O subtipo misto tem características similares ao rígido-acinético, de prognóstico intermediário, sendo o mais prevalente de acordo com alguns estudos.¹⁶ Nos casos de predomínio de acometimento da marcha, são observados sintomas não motores mais frequentemente e de intensidade mais grave, com maior tempo de evolução e ainda uso de doses mais elevadas de levodopa.¹²

Em relação à idade, os mais jovens têm menor risco de demência, maior prevalência de complicações motoras, tempo de duração dos sintomas mais prolongado e a presença de tremor é mais frequente.^{12,15-17}

Correlações entre subtipo de DP e patologia revelam que o subtipo não tremulante apresenta maior número de corpos de Lewy neocortical enquanto que o de início precoce e tremulante no tronco cerebral e sistema límbico. Nas formas rapidamente progressivas sem demência, a disposição de corpos de Lewy é proporcional.^{15,18} Esta classificação não é estática ao longo da doença, havendo a possibilidade de um subtipo evoluir para outro.¹⁶

Cognição da DP

James Parkinson (1817), em sua descrição inicial da doença, relatou que o intelecto dos pacientes com DP estava intacto, possivelmente pelo fato do curto tempo de vida da população à época da descrição, além de não haver nenhum tratamento eficaz disponível.¹⁰ Como a demência não é manifestação inicial da doença, possivelmente a grande maioria dos pacientes sem tratamento faleciam antes de desenvolver demência. Com o surgimento do tratamento específico houve aumento na sobrevida destes pacientes e consequentemente da prevalência de complicações da doença, especialmente as não motoras. Das manifestações não motoras, as neuropsiquiátricas são responsáveis por aumento significativo da morbimortalidade da DP.^{11,19}

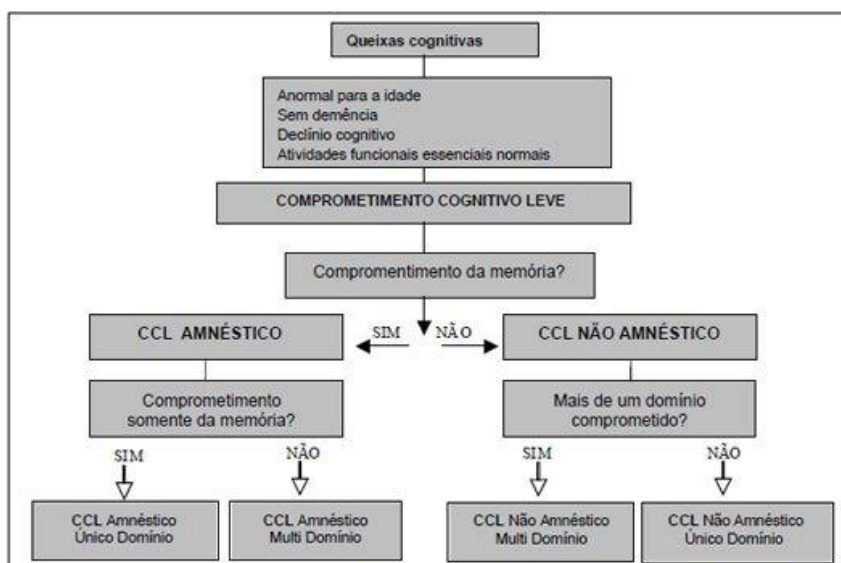
As principais manifestações neuropsiquiátricas são: depressão, ansiedade, psicose, apatia, transtornos de impulso, distúrbios do sono e comprometimento cognitivo

(comprometimento cognitivo leve da doença de Parkinson-CCL-DP- e demência da doença de Parkinson-DDP). Estas manifestações estão relacionadas intrinsicamente ao processo degenerativo da DP, a fatores psicossociais e terapia dopaminérgica.²⁰ Um dos fatores mais importantes relacionados à prevalência destas manifestações é o tempo de acometimento da doença encontrando-se em 56% nos estágios mais precoces e 83% nos mais avançados.^{21,22} A depressão, CCL-DP e DDP são as que causam maior morbimortalidade, tendo a DDP impacto mais significativo estimando-se que a sobrevida após seu surgimento seja em média 4,5 anos.²²

A depressão pode estar presente em todos os estágios da doença sendo a intensidade dos sintomas, em geral, de leve a moderada com baixo risco de suicídio. Recentemente revisão sistemática sobre a prevalência de depressão na DP levando-se em consideração gravidade revelou que a forma leve foi documentada em 22%, distímia 13% e de depressão maior 17%. Adotando-se os critérios da DSM IV para depressão maior a prevalência foi de 19%.²³ A presença de depressão na DP está relacionada com pior desempenho cognitivo e motor.²⁴ Outros autores não observaram relação de depressão como fator de risco independente para comprometimento cognitivo e consideram que a depressão é coexistente ao comprometimento cognitivo.²⁵

O comprometimento cognitivo pode compreender um espectro de diagnósticos que inclui o envelhecimento normal para idade, comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência. O critério de CCL mais utilizado é o de Petersen et al.²⁶ sendo necessária queixa subjetiva de declínio cognitivo observado pelo paciente e preferencialmente corroborado por acompanhante com mínimo ou nenhum impacto nas atividades do dia a dia, função cognitiva global preservada, ausência de demência e evidência objetiva de comprometimento cognitivo não relacionado ao esperado para idade. Podemos classificá-lo quantitativamente em CCL domínio único (comprometimento de um domínio) ou múltiplos domínios (comprometimento de mais de um domínio) e ainda qualitativamente em amnésico (comprometimento da memória) ou não amnésico (preservação da memória com comprometimento de outra função cognitiva) (Figura 2, a seguir). Embora seja considerado uma fase intermediária para demência, o CCL tem evolução variável. A taxa de conversão anual de CCL para demência é de 10% e a de reversão para normalidade é de 20%.^{27,28} Os fatores relacionados a reversão são genéticos (teste negativo para apoE), função cognitiva global preservada, subtipo de CCL (não amnésico domínio único), escores mais elevados dos testes e neuroimagem normal (hipocampo, por exemplo).²⁸

Figura 2 - Algoritmo para o diagnóstico de CCL



Legenda: Comprometimento Cognitivo Leve (CCL).

Fonte: modificado de Petersen et al.²⁶

O CCL-DP é relativamente comum, com frequência variando de acordo com estágio da doença, podendo ser documentado em 18,9% dos casos de DP na fase inicial e 39,4% nos estágios mais avançados, com média geral de 25,8%.²⁹ Em relação a classificação o subtipo mais frequente varia de acordo com a literatura, podendo ser CCL-domínio único^{29,30} ou CCL-múltiplos domínios.³¹ Analisando a esfera cognitiva isoladamente os comprometimentos mais comuns seriam memória, função executiva e visuoespacial.^{29,30}

O CCL-DP é importante fator de risco para DDP. Estima-se que o risco relativo de desenvolver demência em indivíduos com CCL-DP em comparação aos com cognição normal, aumenta em 3,5x.³¹ Estudos longitudinais demonstram que a taxa de conversão para demência é variável, sendo de 26% a 62% naqueles com CCL-DP e de 17% a 20% nos DP com cognição preservada, no período de 4 a 5 anos.^{30,32} Algumas diferenças metodológicas justificam esta discrepância entre os estudos, como por exemplo, inclusão de pacientes mais jovens, menor tempo de doença e critérios diagnósticos mais rigorosos de acordo com os da Movement Disorders Society (MDS) por exemplo.³²

Critérios mais precisos para os diferentes graus de comprometimento cognitivo na DP foram propostos pela MDS.^{33,34} Tendo em vista que muitas vezes fazem parte de um mesmo espectro de comprometimento cognitivo, recentemente foi publicada validação dos critérios da MDS para CCL-DP como preditor para DDP.³¹

Os critérios de CCL-DP da MDS (Quadro 2, a seguir) são baseados naqueles definidos

por Petersen et al.²⁶ para CCL sendo realizadas adaptações para questões específicas da DP.³³ O critério diagnóstico para DP adotado neste consenso foi o do Banco de Cérebros do Reino Unido (UKPDBBS) que possui boa acurácia diagnóstica em torno de 90%.³⁵ O quadro cognitivo é caracterizado por início insidioso, relacionado a doença de base (DP), consequentemente é necessária exclusão de outras causas secundárias que possam interferir no status cognitivo. A queixa pode ser relatada pelo paciente OU acompanhante OU observada pelo médico assistente. Os déficits cognitivos devem ser documentados por testes, quer seja avaliação cognitiva global validada para DP ou comprometimento em pelo menos dois testes neuropsicológicos (bateria breve) (nível I) ou bateria neuropsicológica ampla (dois testes neuropsicológicos avaliando os cinco domínios cognitivos: atenção e memória de trabalho, função executiva, linguagem, memória e visuoespacial) (nível II). Conclui-se que o nível II requer pelo menos a realização de 10 testes neuropsicológicos. O nível I possui menor sensibilidade que o nível II. Para o diagnóstico de CCL-DP, é necessária alteração em pelo menos dois testes, sendo dois na mesma esfera ou ainda um em duas esferas. Os critérios adotados para documentação de comprometimento em testes neuropsicológicos são queda de 1 a 2 desvio padrão (dp) na pontuação em relação ao normal para idade/escolaridade OU declínio significativo em testes seriados OU declínio significativo baseado em estimativa do estado pré-mórbido. O comprometimento das esferas cognitivas não pode interferir na independência funcional, pois neste caso o diagnóstico seria DDP.³³

A classificação do subtipo de CCL-DP é opcional, mas é recomendada em casos de pesquisa. Classifica-se em CCL-DP domínio único ou CCL-DP múltiplos domínios. Esta classificação só é possível ao adotarmos os critérios nível II. É recomendada a citação específica da esfera cognitiva comprometida para melhor caracterização dos diferentes subtipos de CCL e não somente em amnésico versus não amnésico.³³

Quadro 2 – Critérios para o diagnóstico de CCL-DP

I. Critérios de Inclusão
1. Diagnóstico de DP do Banco de Cérebros do Reino Unido (<i>UKPDBB</i>); 2. Declínio cognitivo gradual observado por paciente ou acompanhante ou ainda observado pelo médico assistente; 3. Comprometimento cognitivo documentado por teste neuropsicológico ou escala cognitiva global; 4. Comprometimento cognitivo não é suficiente para interferir na independência funcional, podendo haver dificuldades leves em funcionamento mais complexos.
II. Critérios de Exclusão
1. Diagnóstico de demência na DP segundo critérios da MDS; 2. Outras alterações que possam justificar o déficit cognitivo (ex: delirium, AVE, depressão grave, alterações metabólicas, efeitos adversos de medicamentos); 3. Outras comorbidades relacionadas a DP (ex: comprometimento motor importante, ansiedade severa, depressão, hipersonolência diurna ou psicose) que possam interferir na opinião do médico assistente, na avaliação cognitiva.
III. Guideline específico para diagnóstico de CCL-DP: Nível I e II
1. Categoria nível I (avaliação breve) 1.1. Comprometimento em instrumento de avaliação cognitiva global validada para DP; 1.2. Comprometimento em pelo menos dois testes de uma avaliação neuropsicológica breve. 2. Categoria nível II 2.1. Cada domínio deve ser avaliado por pelo menos dois testes neuropsicológicos; 2.2. Comprometimento em pelo menos dois testes neuropsicológicos (dois testes em um único domínio ou um teste em dois domínios cognitivos diferentes); 2.3. São considerados comprometidos os desempenhos em testes neuropsicológicos onde: a) desempenho de aproximadamente 1 a 2 desvios padrões abaixo das normas apropriadas; b) declínio significativo em vários testes cognitivos; c) declínio cognitivo significativo a partir de níveis pré-mórbidos estimados.
IV. Classificação do subtipo de CCL-DP
1.1 Domínio Único - Comprometimento cognitivo em um único domínio, comprovado por alteração em dois testes; 1.2 Múltiplos Domínios - Comprometimento em dois ou mais domínios cognitivos em pelo menos um teste neuropsicológico.

Legenda: Comprometimento Cognitivo Leve-Doença de Parkinson (CCL-DP); Movement Disorders Society (MDS); Acidente Vascular Encefálico (AVE).

Fonte: Adaptado de Litvan et al.³³

A avaliação deve ser realizada com o paciente em estado ON (sob efeito da medicação), pois no estado OFF há piora dos sintomas motores e/ou não motores podendo comprometer a execução de determinados testes, especialmente executivos. Além disto, é importante e necessário que o paciente não esteja em uso de medicamentos que possam interferir na cognição como, por exemplo, anticolinérgicos ou benzodiazepínicos, e não devem apresentar sintomas não motores graves o suficiente que na opinião do avaliador possam comprometer análise do resultado (ex: depressão).^{24,32} Outra consideração importante

seria o equilíbrio entre o número de testes aplicado em cada esfera para evitar viés de diagnóstico e classificação do subtipo do CCL.^{32,33}

A DDP e demência por corpos de Lewy (DCL) possuem manifestações clínicas e patológicas semelhantes, podendo ser consideradas condições do mesmo grupo: doenças de corpos de Lewy. No entanto nos casos de DCL o intervalo de tempo entre o quadro cognitivo e motor é de um ano ou pode coincidir com este e o grau de comprometimento na função executiva, atenção e construtiva é mais severo e além deste aspecto clínico, a disposição dos corpos de Lewy na DCL apresenta predomínio neocortical e límbico precocemente.^{34,36} Outros estudos não demonstraram diferença no padrão cognitivo entre as duas condições, sendo no entanto, a instabilidade postural e pontuação mais elevada na *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) mais frequente na DDP e a espasticidade, desinibição sexual, alexia e anomia predominando nos casos de DCL.³⁶ Em comparação com doença de Alzheimer (DA) com sinais extrapiramidais as diferenças observadas, foram que na DDP houve predomínio em homens e maior prevalência de flutuação cognitiva, alucinação visual e auditiva, quedas, depressão e distúrbios do sono.³⁶

A prevalência de DDP antes do surgimento dos critérios de DDP da MDS (Quadros 3 e 4, a seguir) e dos critérios para DCL era de 40%³⁷ sendo que após definição dos critérios para DCL houve uma redução para 31,1%.³⁸ Possivelmente alguns casos de DCL foram incluídos na primeira casuística como sendo DDP pela ausência dos critérios bem delineados supracitados.

Quadro 3 – Características para o diagnóstico de DDP-MDS

I. Características centrais 1. Diagnóstico de DP de acordo com os critérios do Banco de Cérebros do Reino Unido; 2. Síndrome demencial com início insidioso e progressão gradual, desenvolvendo-se dentro do contexto do DP estabelecida e diagnosticada pelos dados de história, exame clínico e mental, definidos como: • Comprometimento em mais de um domínio cognitivo; • Consistindo a partir do nível pré-mórbido; • Déficits graves o suficiente para comprometer a vida diária (social, ocupacional ou nos cuidados pessoais), independente do prejuízo atribuído aos sintomas motores ou autonômicos.
II. Características Clínicas Associadas 1. Características Cognitivas: • Atenção: comprometida. Comprometimento na atenção espontânea e focal. Desempenho pobre em tarefas atencionais. O desempenho pode flutuar durante o dia e entre um dia e outro; • Funções executivas: comprometidas. Prejuízo em tarefas que requerem iniciativa, planejamento, formação de conceitos, encontro de regras, mudança ou manutenção de contexto. Velocidade mental prejudicada (bradifrenia); • Funções visuoespaciais: comprometidas. Comprometimento em tarefas que requerem orientação visuoespacial, percepção e habilidades construtivas; • Memória: comprometida. Prejuízo na evocação livre de eventos recentes ou em tarefas que exigem o aprendizado de material novo. A memória usualmente se beneficia de pistas. O reconhecimento é usualmente melhor que a evocação livre; • Linguagem: funções centrais amplamente preservadas. Dificuldades de encontrar palavras e compreensão para sentenças complexas podem estar prejudicada. 2. Características Comportamentais • Apatia: espontaneamente reduzida, perda da motivação, interesse e comportamento carente de esforço; • Mudança de personalidade e humor: inclui características depressivas e ansiedade; • Alucinações: principalmente visuais, frequentemente complexas. Visões formadas por pessoas, animais ou objetos; • Delírios: Frequentemente paranoide, como infidelidade; • Sonolência excessiva diurna.
III. Características que não excluem DDP, mas tornam diagnóstico improvável • Coexistência de qualquer outra anormalidade que pode causar por si mesmo alterações cognitivas, por exemplo, presença de doença vascular importante nos exames de neuroimagem; • O intervalo de tempo entre o desenvolvimento dos sintomas motores e cognitivos não é reconhecido.
IV. Características que sugerem outras condições ou doenças como causas de prejuízo mental, que quando presentes tornam impossível o diagnóstico confiável de DDP • Surgimento isolado dos sintomas cognitivos e comportamentais tais como: confusão mental aguda devido a doenças ou alterações sistêmicas ou ainda intoxicações por drogas e depressão maior de acordo com o DSM IV; • Características compatíveis para critérios para demência vascular provável (NINDS-AIRE).

Legenda: Demência da doença de Parkinson (DDP); Movement Disorders Society (MDS); Doença de Parkinson (DP); Manual Estatístico e Diagnóstico de Desordens Mentais (DSM).

Fonte: Adaptado de Emre et al.³⁴

Quadro 4 – Critérios diagnóstico para DDP possível e provável

I. Critérios para DDP possível
1. Características centrais: as duas estão presentes; 2. Características clínicas associadas: - Perfil atípico de déficits cognitivos em um ou mais domínios; - Sintomas comportamentais podem ou não estar presentes; 3. Uma ou mais das características do grupo III está presente; 4. Nenhuma das características do grupo IV está presente.
II. Critérios para DDP provável
1. Características centrais: as duas estão presentes. 2. Características clínicas associadas: - Perfil típico de déficits cognitivos, incluindo prejuízo em pelo menos dois dos quatro domínios cognitivos centrais; - A presença de ao menos um sintoma comportamental dá suporte ao diagnóstico de provável DDP, sua ausência, no entanto, não exclui o diagnóstico; 3. Nenhuma das características do grupo III está presente; 4. Nenhuma das características do grupo IV está presente.

Legenda: Demência da doença de Parkinson (DDP).

Fonte: Adaptado de Emre et al.³⁴

Apesar de não ser considerada manifestação inicial da DP, o estudo Sydney (2008) revelou que 38% dos indivíduos que foram reavaliados com 10 anos apresentavam demência havendo aumento significativo após este período, acometendo 67% na reavaliação após 15 anos.³⁹ Os fatores de risco mais comumente relacionados a risco de demência na DP são idade, parkinsonismo mais severo/grave especialmente rigidez, alucinações, instabilidade postural e CCL-DP.^{25,34,39} Em relação a esfera cognitiva o comprometimento da memória e linguagem foi considerado fator de risco para DDP. A DP isoladamente aumenta o risco de demência como demonstrando no estudo de Hobson et al.²⁵, onde a prevalência de demência em acompanhamento de quatro anos foi de 7% nos controles e 35,3% na DP.

Os domínios cognitivos mais frequentemente comprometidos na DDP incluem atenção, memória, função executiva, visuoespacial e construcional. Algumas características em relação a maior predomínio de acometimento em determinada esfera cognitiva pode ser útil na diferenciação com outras causas de demência.³⁴

Os achados neuropatológicos nos quadros cognitivos na DP são heterogêneos. No CCL-DP, há predomínio de corpos de Lewy no tronco cerebral e límbico, sendo mais raro o envolvimento restrito do tronco cerebral ou acometimento neocortical associado. Degeneração amiloide e placas neuríticas podem ser documentadas em alguns casos, podendo

estar relacionada ao processo de envelhecimento ou a patologia de DA associada. A heterogeneidade da patologia do CCL-DP é semelhante ao relatado no CCL sem DP, exceto pela menor presença de comprometimento vascular nos casos de DP.⁴⁰ Em relação à DDP há maior número de corpos de Lewy na região límbica e neocortical, além do tronco cerebral e perda neuronal no lócus cerúleos, SN *pars compacta* medial, área tegmental ventral e núcleo basal de Meynert, em concordância com a teoria de Braak. A degeneração amiloide também pode ser documentada, inclusive alguns casos em que o padrão de DA associada é observado. Parece não haver correlação entre achados patológicos e gravidade clínica na maioria dos casos de DDP.^{22,36}

A identificação dos transtornos cognitivos na DP tem importância epidemiológica, prognóstica e terapêutica. Tendo em vista que uma parcela considerável de CCL-DP evolui para DDP, deve-se estar atento a mínimas alterações cognitivas em pacientes com DP proporcionando diagnóstico precoce. Alterações no esquema terapêutico em uso e introdução de inibidores da acetilcolinesterase (rivastigmina) comprovadamente eficazes nos casos de DDP podem reduzir a sua morbimortalidade.⁴¹

Neuroimagem - análise por segmentação

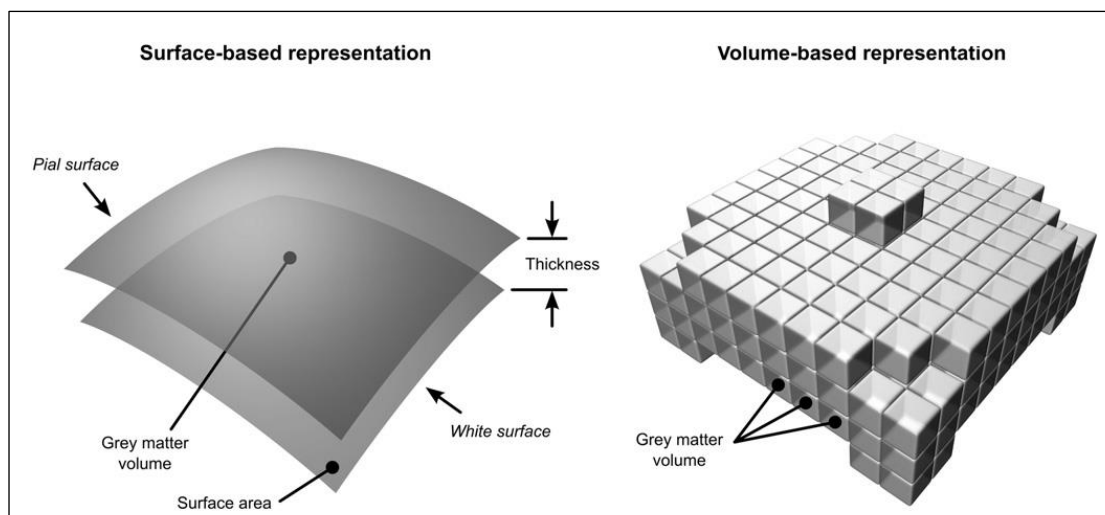
As técnicas de neuroimagem mais comumente utilizadas como biomarcadores na DP incluem a RM, tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de pósitrons (PET). A RM convencional possui utilidade limitada na DP restringindo-se basicamente para diagnóstico diferencial com síndromes parkinsonianas atípicas ou secundárias. No entanto, nos últimos anos com aumento da capacidade dos aparelhos detectarem estruturas microscópicas e surgimento de novas técnicas, um crescente avanço vem sendo observado na utilização da RM na DP.⁴²

Dentre os métodos avançados de neuroimagem por RM existe a estrutural tridimensional (3D), de alto contraste e resolução, proporcionando a realização de métodos de segmentação cerebral com alta confiabilidade. A sequência para análise deve ser 3D de alta resolução ponderada em T1 que otimiza os contrastes entre substância branca x substância cinzenta x líquido cefalorraquiano. A segmentação por RM proporciona mensuração de espessura cortical e volumetria encefálica (cortical e subcortical) podendo ser realizada de duas maneiras, manual ou automática. A técnica manual é extremamente complexa

demandando um longo tempo para processamento da segmentação além de estar mais sujeita a viés do examinador, já a automática é mais rápida em comparação e os resultados são mais fidedignos.^{43,44} É importante ressaltar que este recurso foi desenvolvido para análise entre grupos.

Técnicas de segmentação automática podem ser realizadas de duas formas: baseada em voxel ou de superfície (Figura 3). Tanto a baseada em voxel quanto a de superfície proporcionam uma boa diferenciação entre substância branca e cinzenta. A vantagem dos métodos de superfície em relação aos de voxel é a possibilidade de análise da superfície cortical e espessura cortical, que são variáveis independentes, proporcionando determinação mais fidedigna do volume de substância cinzenta.^{44,45}

Figura 3 - Representação da relação geométrica entre espessura cortical, área de superfície e volume de substância cinzenta



Nota: Na segmentação de superfície, o volume de substância cinzenta é uma função quadrática das distâncias nas superfícies e linear da espessura já na baseada em volume apenas os volumes podem ser medidos diretamente.⁴⁵

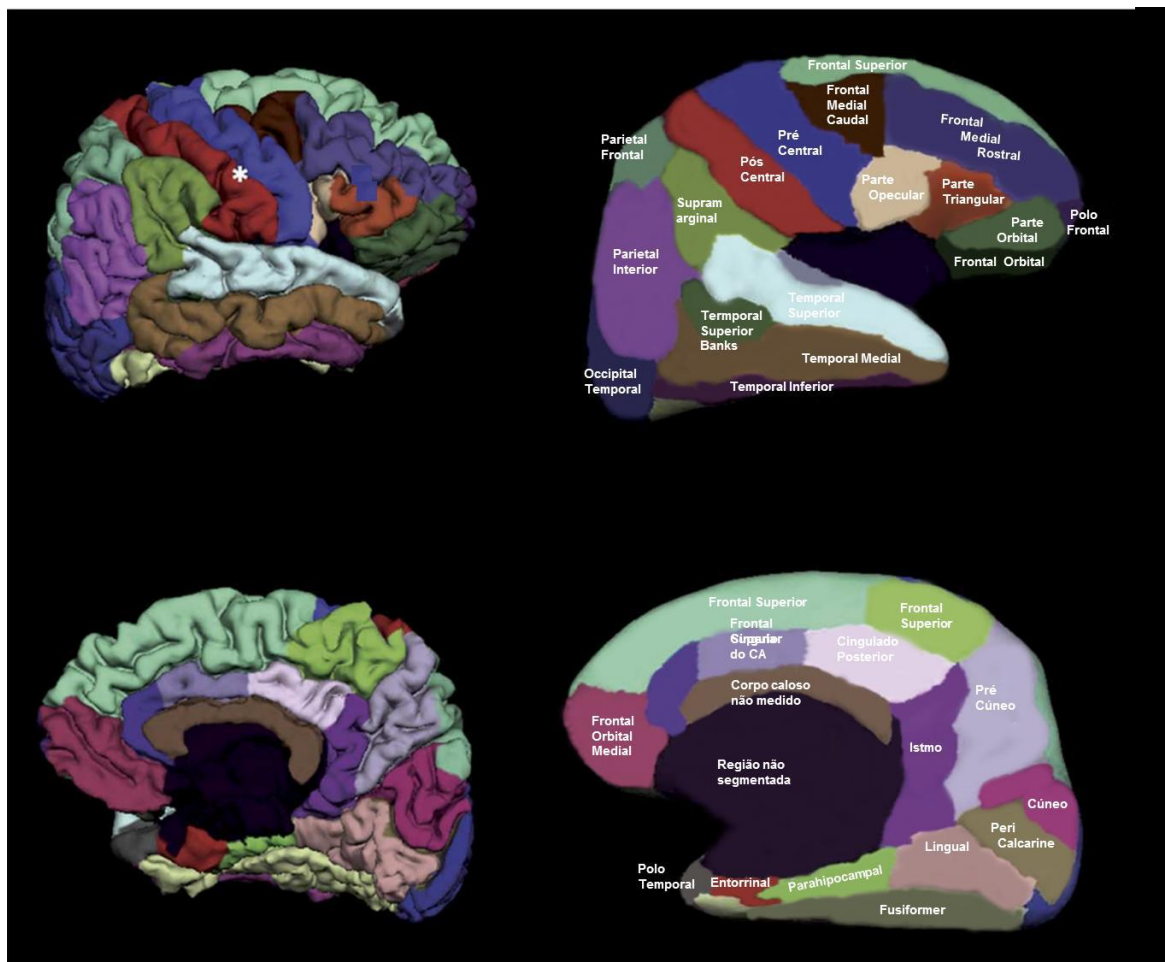
Fonte: O Autor, 2017.

As ferramentas para segmentação automatizada de superfície e volumetria são realizadas através de pacotes de software para processamento de imagem cerebral, dentre estes o *FreeSurfer* (FS) é um dos mais utilizados. Trata-se de um software gratuito e possui uma ferramenta *FreeSurferwiki* com uma lista de referências de metodologia e banco dados com estudos clínicos. Foi desenvolvido no Martinos Center for Biomedical Imaging, Harvard-MIT, Boston (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). No processamento o cérebro é inflado e

são mapeados os giros cerebrais para mensuração dos volumes (Figura 4, a seguir)⁴⁴. O FS estima o volume intracerebral (VIC), o qual é essencial para correção dos volumes das estruturas subcorticais. Este parâmetro é importante para normalizar as estruturas anatômicas e realizar comparações entre diferentes indivíduos (diferentes tamanhos de crânios e regiões encefálicas).⁴⁶

Os dados de volumetria e espessura cortical são obtidos a partir de regiões baseadas em dois atlas, um de porções cerebrais maiores (Mapa de Desikan-Killiany - Figura 4 e Tabela 1)⁴⁴ e outro que subdivide em porções menores com mais sulcos e giros (Mapa de Destrieux - Figura 5 e Tabela 2, a seguir)⁴⁷.

Figura 4 - Mapa de Desikan-Killiany



Nota: representação da região cortical cerebral tradicional e inflado (direita), visão lateral e medial. São 35 ROI's (*region of interest*). Asterisco branco (superior esquerdo) demonstrando região cortical adjacente ao sulco central que só pode ser visualizada em toda sua extensão após superfície inflada com técnica de segmentação de superfície como sinalizado por asterisco amarelo (superior direito).⁴⁴

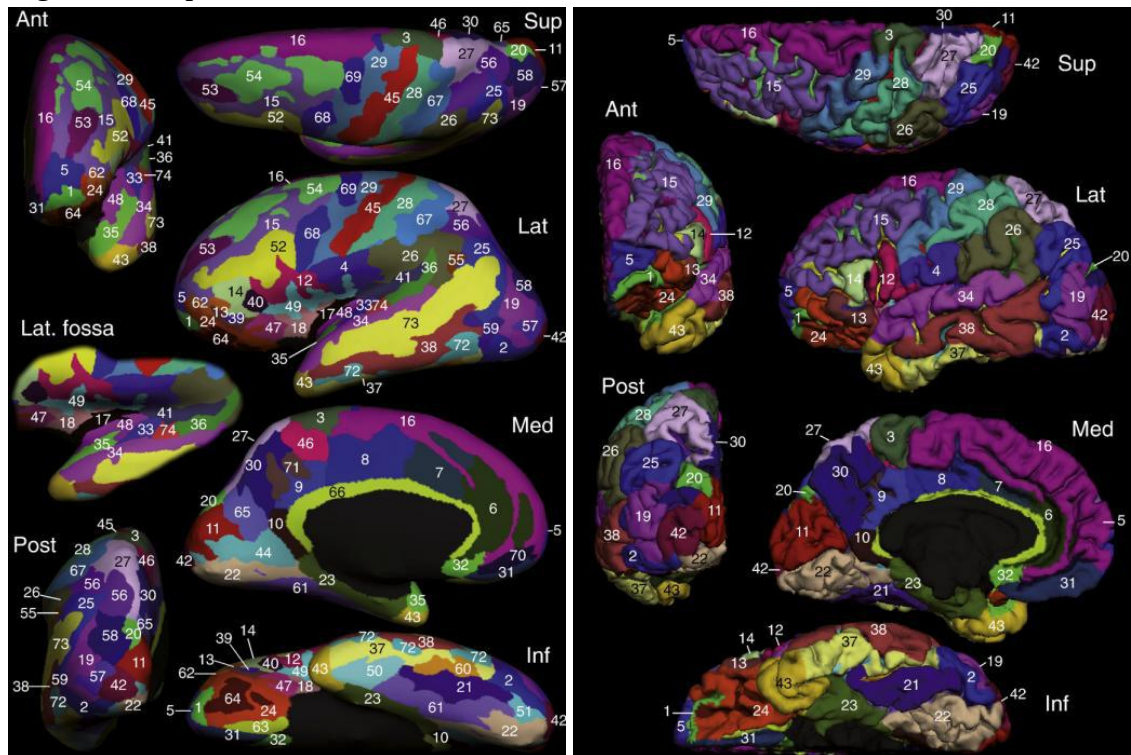
Fonte: O Autor, 2017.

Tabela 1 - Representação do mapa de subdivisão cerebral de Desikan-Killiany

Lobo Frontal	Lobo Temporal
Giro frontal superior	Córtex entorrinal
Giro frontal médio- rostral	Giro Parahipocampal
Giro frontal médio-caudal	Polo temporal
Giro frontal inferior- Opercular	Giro fusiforme
Giro frontal inferior- Triangularis	Giro temporal superior
Giro frontal inferior- Orbitalis	Giro temporal médio
Córtex órbito-frontal-lateral	Giro temporal inferior
Córtex órbito-frontal-medial	Córtex temporal transversal
Polo frontal	Sulco temporal superior (banco)
Giro Pré-central	Ínsula
Lóbulo paracentral	
Lobo Parietal	Cíngulo
Giro pós-central	Porção rostral anterior (frontal)
Giro supramarginal	Porção rostral posterior (frontal)
Córtex parietal superior	Posterior (parietal)
Córtex parietal inferior	Istmo (parietal)
Córtex pré-cuneus	Corpo Caloso
Lobo Occipital	
Giro lingual	
Córtex pericalcarino	
Córtex cuneus	
Córtex occipital lateral	

Fonte: Modificado de Desikan et al.⁴⁴

Figura 5 - Mapa de subdivisão cerebral Destrieux



Nota: No mapa de Destrieux a representação mais detalhada em relação ao de Desikan.
 Fonte: Destrieux et al.⁴⁷

Na Tabela 2, a seguir, podem-se identificar cada região representada por número no mapa.

Tabela 2 - Representação do mapa de subdivisão cerebral de Destrieux

Número	Nome da região	Número	Nome da região
1	Giro e sulco frontomarginal	39	Sulco lateral seg anterior(horizontal)
2	Giro e sulco occipital inferior	40	Sulco lateral seg anterior(vertical)
3	Giro e sulco paracentral	41	Sulco lateral seg posterior
4	Giro e sulco subcentral	42	Polo occipital
5	Giro e sulco transv frontopolar	43	Polo temporal
6	Giro e sulco cingular-anterior	44	Sulco calcarino
7	Giro e sulco cingular-med-ant	45	Sulco central
8	Giro e sulco cingular-med-post	46	Sulco cingular-marginal
9	Giro cingular-post-dorsal	47	Sulco circular da insula-anterior
10	Giro cingular-post-ventral	48	Sulco circular da insula-inferior
11	Giro-cúneo	49	Sulco circular da insula-superior
12	Giro frontal inf-opercular	50	Sulco colateral transverso anterior
13	Giro frontal inf-orbital	51	Sulco colateral transverso posterior
14	Giro frontal inf-triangularis	52	Sulco frontal inferior
15	Giro frontal medial	53	Sulco frontal medial
16	Giro frontal superior	54	Sulco frontal superior
17	Giro insular longo e sulco central da ínsula	55	Sulco intermédio <i>primus</i>
18	Giro insular curto	56	Sulco intraparietal/transverso parietal
19	Giro occipital medial	57	Sulco occipital medial e <i>lunatus</i>
20	Giro occipital superior	58	Sulco occipital superior e transversal
21	Giro fusiforme	59	Sulco occipital anterior
22	Giro lingual	60	Sulco occipito-temporal lateral
23	Giro parahipocampal	61	Sulco occipito-temporal medial e lingual
24	Giro orbital	62	Sulco orbital lateral
25	Giro parietal inf-angular	63	Sulco orbital medial-olfatório
26	Giro pariet inf-supramarginal	64	Sulco orbital-h_
27	Giro parietal superior	65	Sulco parieto-occipital
28	Giro pós central	66	Sulco pericaloso
29	Giro pré central	67	Sulco pós-central
30	Giro pré cúneo	68	Sulco pré-central-inferior
31	Giro rectus	69	Sulco pré-central-superior
32	Giro subcalloso	70	Sulco suborbital
33	Giro temporal trans ant	71	Sulco subparietal
34	Giro temporal superior-lateral	72	Sulco temporal inferior
35	Giro temporal superior-polar	73	Sulco temporal superior
36	Giro temporal superior-plano	74	Sulco temporal transverso
37	Giro temporal inferior		
38	Giro temporal medial		

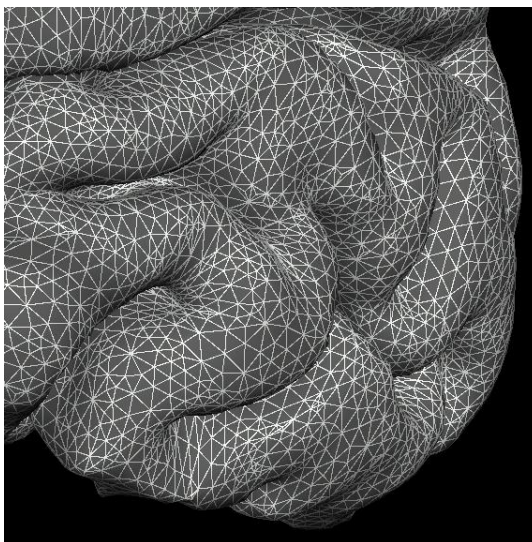
Fonte: modificado de Destrieux et al.⁴⁷.

Cardinale et al.⁴⁶ realizaram análise da espessura cortical por FS em indivíduos que seriam submetidos a procedimento cirúrgico para epilepsia. O material ressecado foi analisado por patologista que determinou a espessura cortical na peça cirúrgica. Em seguida foi feita comparação entre os dois métodos sendo observada boa correlação entre os mesmos. Neste estudo foi feita validação *in vivo* da espessura cortical por FS com cortes histológicos.

Através do processamento por FS, determina-se o limite entre as seguintes estruturas: líquido cefalorraquidiano (LCR) e substância cinzenta, substância cinzenta e substância

branca, substância branca e os núcleos de substância cinzenta subcorticais e ainda substância branca e o LCR em ventrículos. A partir destes limites são calculadas as distâncias entre cada ponto de superfície cortical que se conectam entre si formando uma malha triangulada na superfície pial do córtex com base no ponto de início mais superficial da substância branca. Esta distância é a espessura cortical. A seguir, a segmentação é comparada com um atlas de estruturas anatômicas identificadas e nominada por uma região de interesse individual. O volume de estruturas subcorticais e cada giro são calculados de modo similar, com a contagem de voxel pertencentes à determinada área.^{48,49}

Figura 6 - Malha triangular utilizada na segmentação por FreeSurfer



Fonte: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>

Variáveis relacionadas ao aparelho de RM podem comprometer a confiabilidade do processamento do FS entre grupos, dentre elas campo magnético, fabricante, sequência de pulsos, atualizações da máquina (upgrade) e ainda fatores relacionados ao processamento dos dados como versão do FS, tipo de Workstation e versão do sistema operacional (Macintosh).⁵⁰⁻⁵³ No entanto, é fundamental que sejam identificados quais fatores interferem de fato de forma significativa, pois caso contrário estudos de maior relevância como multicêntricos (n maior) ou longitudinais (avaliação evolutiva) seriam inviáveis limitando muito o uso do FS. Jovicich et al.⁵⁰ avaliaram a confiabilidade das medidas de volume subcortical por teste-reteste, realizando para tal análise de dados do FS obtidos de diferentes

aparelhos. Todos os participantes (> 65 anos) realizaram quatro exames em diferentes aparelhos no período de duas semanas: Siemens Sonata 1.5T (duas ocasiões), GE Signa 1.5T (uma ocasião) e Siemens Trio 3T (uma ocasião), sendo utilizado o mesmo protocolo nas máquinas. Outro grupo mais jovem foi avaliado para se investigar o impacto do upgrade (atualização) das máquinas, sendo realizado um exame antes e outro após com intervalo de tempo variável. Foi demonstrada possibilidade de confiabilidade no teste-reteste de volume em algumas situações. Uma delas foi no caso do mesmo campo magnético e marca diferente quando aplicado o mesmo protocolo de aquisição e processamento indicando a viabilidade para realização comparativa nestas situações.⁵⁰

Han et al.⁵¹ avaliaram com teste-reteste a espessura cortical obtida em aparelhos de diferentes campos, marcas, atualizações e sequência de pulso. Os idosos saudáveis realizaram por quatro vezes num período de duas semanas em três aparelhos e outro grupo no mesmo aparelho antes e após atualização da máquina. As espessuras entre diferentes aparelhos de mesmo campo e atualização da máquina não resultaram em diferença significativa. No caso de mudança do campo (3T-1.5T) houve uma maior diferença com possibilidade de resultar em viés.

Heinen et al.⁵² avaliaram a robustez dos resultados de FS em indivíduos que realizaram no mesmo dia o exame em aparelho de 1.5T e 3.0T. Os parâmetros avaliados foram volume cerebral total (VCT), volume da substância cinzenta (VC), volume da substância branca (VB), LCR e volume intracraniano (VIC). FS foi robusto nos seguintes parâmetros VCT, VC, VB sendo mediano no VIC e não sendo no LCR, nos diferentes aparelhos.

No estudo de Gronenschild et al.⁵³ foram avaliados parâmetros relacionados a diferentes formas de processamento do FS: versão do FS, tipo de Workstation (Macintosh and Hewlett-Packard) e versão do sistema operacional (Macintosh-OSX) na avaliação de volume e espessura cortical. Foi observada diferença entre a versão mais recente e as duas anteriores do FS. As versões do OSX e os sistemas operacionais revelaram uma diferença não significativa. Sendo assim, não é aconselhável atualização, quer seja do FS ou do sistema operacional, ou ainda mudança do Workstation para estudos em andamento.

FreeSurfer na DP

Tendo em vista que o FS proporciona análise in vivo de redução da espessura ou volume cortical/subcortical, inclusive com validação histológica do método, o seu uso tem sido investigado nas doenças neurodegenerativas. Dentre estas mais recentemente a DP com enfoque na correlação com aspectos cognitivos.⁵⁴⁻⁵⁷

Gerrits et al.⁵⁴ na avaliação da espessura cortical de pacientes (DP-cognição preservada, CCL-DP e DDP) com controle observou redução da espessura cortical no cíneus direito, occipital lateral esquerda, parietal inferior esquerda e frontal rostral medial bilateral, aumento das cavidades ventriculares e da espessura cortical na *pars triangularis* direita. Em relação aos testes neuropsicológicos foi observada correlação entre os seguintes testes e estruturas: occipital lateral esquerdo e giro lingual com RAVLT- recordação imediata (memória); tálamo direito e fluência verbal (semântica e fonêmica) e *pars opercularis* esquerda e figura complexa de Rey (visuoespacial).

Em estudo longitudinal, Foo et al.⁵⁵ avaliaram indivíduos com CCL-DP e DP-cognição preservada. Ao final de 18 meses foi observado que o grupo que converteu para DDP apresentava na avaliação inicial maior comprometimento da atenção e memória. Na avaliação por FS, o grupo CCL-DP apresentou inicialmente redução do volume do tálamo esquerdo estendendo ao final de 18 meses para o tálamo e caudado direito além de hipocampo. No grupo DP-cognição preservada aqueles que cursaram com déficit cognitivo no exame inicial havia atrofia do tálamo esquerdo, núcleo caudado e *accumbens* direito. Naqueles que permaneceram sem comprometimento cognitivo no período da avaliação o exame final revelou redução do volume do pálido direito, possivelmente relacionado a aspectos motores. O volume basal do tálamo e *accumbens* direito foram preditores de conversão para CCL-DP. O comprometimento da memória correlacionou-se com redução do tálamo esquerdo e *accumbens* direito.

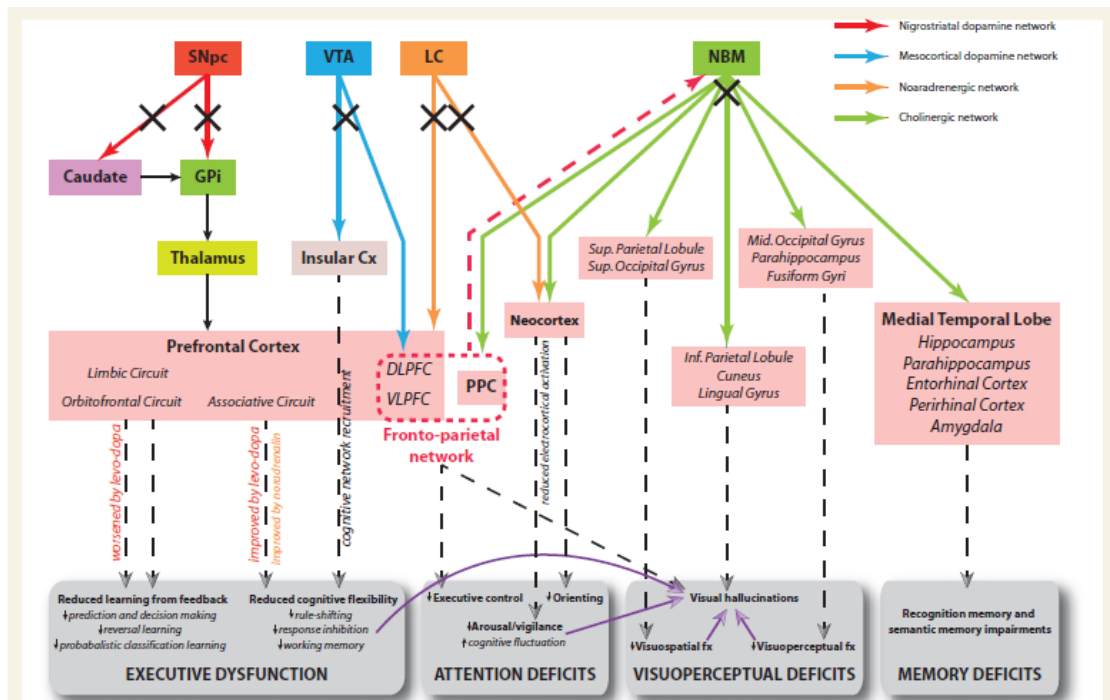
Danti et al.⁵⁶, comparando indivíduos com DP recém diagnosticados (DP-cognição preservada e CCL-DP) com controles, avaliaram a influência da lateralidade motora na segmentação automática por imagem. A espessura cortical nos grupos DP-cognição preservada não diferiu em comparação com controle já no grupo CCL-DP foi observada redução da espessura cortical nos seguintes giros polar frontal direito, frontal superior esquerdo, frontal medial esquerdo, parietal inferior direito, pré-cúneo direito e temporal medial esquerdo. Na comparação entre DP-cognição preservada e CCL-DP, foram

documentadas redução da espessura frontal superior direita, temporal medial direita e insula esquerda. Na avaliação cognitiva, foi observada correlação entre espessura cortical temporal média direita e fluência fonêmica. Na avaliação subcortical o volume do tálamo direito e esquerdo e hipocampo esquerdo estavam reduzidos na comparação CCL-DP com DP-cognição preservada. Na avaliação da lateralidade, o grupo CCL-DP com predomínio motor á direita apresentou redução do volume de tálamo esquerdo em comparação ao CCL-DP com predomínio esquerdo e o grupo DP-cognição preservada. No entanto, a lateralidade motora não resultou em nenhuma diferença significativa da espessura cortical, sendo assim o processo patológico na DP em relação à assimetria restringiu-se a estruturas subcorticais e não corticais.

Mak et al.⁵⁷ também avaliaram pacientes com diagnóstico recente de DP (CCL-DP e DP-cognição preservada) em comparação a controles, no entanto houve reavaliação 18 meses após (longitudinal). Na avaliação inicial indivíduos com CCL-DP apresentavam redução da espessura cortical frontal, temporal e parietal com atrofia do núcleo *accumbens* e de hipocampo. Este grupo nos 18 meses seguintes em comparação ao DP-cognição preservada e controle, mostrou progressiva redução da espessura cortical frontal, temporal e parietal além de atrofia de hipocampo e caudado. Pacientes classificados inicialmente como DP-cognição preservada que converteram em 18 meses para CCL-DP apresentavam redução da espessura cortical temporal no exame inicial. Na primeira fase não foi observada redução da espessura cortical entre DP-cognição preservada e controles, porém ao final de 18 meses o primeiro grupo cursou com redução da espessura cortical frontal indicando que em curto espaço de tempo, nas fases iniciais, a DP mesmo sem comprometimento cognitivo clinicamente identificado, resulta em redução de estruturais corticais. Talvez um maior período de acompanhamento fosse necessário para identificar o déficit por testes neuropsicológicos neste cenário.

A heterogeneidade dos aspectos cognitivos na DP se expressa em parte nos dados de literatura com resultados do FS. Análise em diferentes estágios de doença com progressão em diferentes fases da rede neuronal envolvida no comprometimento cognitivo pode justificar a diversidade de dados (Figura 7, a seguir).⁵⁸ Mais estudos são necessários para se ampliar o conhecimento desta útil ferramenta de segmentação por superfície com objetivo de identificar um biomarcador para processos cognitivos da DP com importância prognóstica e terapêutica.

Figura 7 - Modelo da rede neural envolvida no comprometimento cognitivo da DP



Legenda: substância negra pars compacta (SNpc); área tegmental ventral (VTA); Locus Ceruleus (LC); núcleo basal de Maynert (NBM); córtex (Cx); globo palido (interno) (GPi); córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC); córtex pré-frontal ventrolateral (VLPFC); córtex parietal posterior (PPC); função (Fx); Doença de Parkinson (DP).

Nota: Demência da doença de Parkinson (DDP): Setas pretas correspondem a conexões neurais diretas e as coloridas indicam o neurotransmissor envolvido, as roxas demonstram a interferência de um sintoma de domínio cognitivo disfuncional sobre o outro, cruzes pretas indicam dano da via neural.

Fonte: adaptado de Gratwicke et al.⁵⁸

1 OBJETIVOS

1.1 Geral

Correlacionar a presença de declínio cognitivo (conversão para demência ou piora do CCL) com variáveis clínicas, neuropsicológicas e de segmentação automática por RM (espessura cortical e volumetria por FreeSurfer) entre indivíduos com DP e sem DP.

1.2 Específicos

Os objetivos específicos são:

- a) Realizar análise comparativa entre o perfil neuropsicológico, espessura cortical e volumetria entre os grupos com e sem DP;
- b) Avaliar a prevalência de piora cognitiva (conversão para demência ou piora do CCL) nos grupos com e sem DP.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Coorte prospectiva. Estudo prospectivo para avaliar fatores preditores de declínio cognitivo em casos (DP) e controles (sem doença neurológica e psiquiátrica). O grupo DP e controle foram pareados quanto à idade e escolaridade, visto que estas variáveis podem influenciar o desempenho nos testes neuropsicológicos e de neuroimagem.

2.2 Sujeitos da pesquisa

Participaram desta pesquisa, constituindo a amostra estudada 171 indivíduos sendo 79 com DP e 92 controles voluntários, cujas características são descritas:

- a) Grupo DP: indivíduos com diagnóstico de DP idiopática, de acordo com os critérios do Banco de Cérebro do Reino Unido (UKPDBBS), independente de sexo, medicação em uso, voluntários, desde que obedecessem aos critérios de inclusão e exclusão, dos ambulatorios de distúrbios do movimento do Hospital Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ), do Hospital Federal dos Servidores do Estado-RJ (HFSE) e do Instituto de Neurologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (INDC/UFRJ);
- b) Grupo controle: composto por indivíduos sem doença neurológica ou psiquiátrica, voluntários, podendo ser familiares dos pacientes, cuidadores, funcionários dos hospitais e/ou seus familiares ou da rede de conhecimentos dos pesquisadores, desde que preenchessem as condições exigidas para o estudo, principalmente em relação ao sexo e idade.

O estudo seguiu as normas instituídas na resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo parecer do Comitê de Ética do HUPE-UERJ sob o número 517.575

(ANEXO A). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - (APÊNDICE A) ao início dos procedimentos da pesquisa.

2.3 Local, período de realização e procedimentos do estudo

Para identificar possíveis candidatos durante a consulta de rotina dos pacientes das três instituições foram avaliados dados do prontuário e caso não fosse identificado nenhum critério de exclusão o indivíduo era convidado a participar da pesquisa e caso aceitasse o pesquisador realizava uma entrevista breve para confirmação da ausência de critérios de exclusão e agendado um dia para avaliação. A mesma entrevista foi realizada no grupo controle.

O estudo foi realizado em dois períodos: o primeiro quando da seleção dos participantes, correspondendo a avaliação inicial, realizada de 24/01/2014 a 15/12/2015 e o último, correspondendo a avaliação final, quando se realizou a reavaliação no período de 11/08/2015 a 23/05/2017.

O período entre a primeira avaliação e a última foi de 18 meses em média com objetivo de redução do viés “efeito aprendizado” dos testes da avaliação neuropsicológica.

As avaliações foram realizadas inicialmente no HFSE e em seguida no Setor de Distúrbios do Movimento da Unidade Docente Assistencial (UDA) de Neurologia do HUPE/UERJ. As salas utilizadas das duas instituições eram em ambiente silencioso e refrigerado. Em todos os casos a entrevista obrigatoriamente tinha início com a leitura, esclarecimentos e em seguida assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo pesquisador e sujeito da pesquisa. Os indivíduos foram avaliados no período da manhã ou à tarde sendo necessário ter apresentado sono reparador na noite anterior, não estar em jejum e no grupo DP, estar em fase on (sob efeito da medicação). Caso o paciente não estivesse na fase on era administrada a dose habitual de levodopa com inibidor da dopadescarboxilase e somente após início do efeito da medicação em torno de 60 minutos, tanto a avaliação neurológica quanto os testes neuropsicológicos eram iniciados.

2.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

2.4.1 Grupo DP

a) Critérios de inclusão:

- Idade entre 50 e 80 anos;
- Preencher critérios diagnósticos para DP segundo Banco de Cérebros do Reino Unido (Quadro 1);
- Escala de Hoehn-Yahr entre 2 e 3;
- Evolução dos sintomas motores em período compreendido entre 3 e 12 anos;
- Escolaridade maior que 4 anos;
- Escala cognitiva global com Mini exame do estado mental (MEEM) maior que 18 (4-8 anos de escolaridade) ou 26 (acima de 9 anos de escolaridade);
- Boa aderência ao tratamento (usar regularmente os medicamentos e assiduidade às consultas).

b) Critérios de exclusão:

- Preencher critérios para demência pelos critérios de DDP-MDS ou pontuação na escala cognitiva global (MEEM) abaixo do esperado para escolaridade;
- DP juvenil;
- Histórico de cirurgia funcional (estereotáxica/DBS);
- Uso de anticolinérgico (biperideno / trihexifenidil / oxibutinina / amitriptilina) ou benzodiazepínico já que podem comprometer a cognição;
- História de dependência/abuso de álcool;
- Lesão estrutural na RM de crânio;
- Critério de depressão segundo DSM IV ou pontuação da escala de depressão de Beck maior que 19;
- Relato de claustrofobia ou prótese metálica;
- Artefatos que prejudiquem análise da RM;

- Alterações de exames laboratoriais que pudessem estar relacionados a comprometimento cognitivo, tais como, TSH, T4L, vitamina B12, ácido fólico e VDRL;
- Comorbidade grave (exemplo: neoplasia com prognóstico reservado, cardiopatia descompensada grave);
- Portadores de déficit visual, auditivo ou físico que impossibilitassem a realização dos testes neuropsicológicos.

2.4.2 Grupo Controle

a) Critérios de inclusão:

- Idade entre 50 e 80 anos;
- Ausência de história de doença neurológica à exceção de cefaleia primária;
- Ausência de história de doença psiquiátrica recente ou grave no passado;
- Escolaridade maior que 4 anos;
- Mini-Exame do estado mental maior que 18 (5-8 anos de escolaridade) ou 26 (acima de 9 anos de escolaridade).

b) Critérios de exclusão:

- Preencher critérios para demência por avaliação neuropsicológica ou pontuação na escala cognitiva global (MEEM) abaixo do esperado para escolaridade;
- Alteração no exame neurológico à exceção de sinais de comprometimento do sistema nervoso periférico;
- Uso de anticolinérgico (biperideno / trihexifenidil / oxibutinina / amitriptilina) ou benzodiazepínicos;
- História de dependência/abuso de álcool;
- História de TCE;
- Lesão estrutural na RM de crânio;
- Critério de depressão segundo DSM IV ou pontuação da escala de depressão de Beck maior que 19;

- Relato de claustrofobia ou prótese metálica;
- Artefatos que prejudiquem análise da RM;
- Alterações de exames laboratoriais que pudessem estar relacionados a comprometimento cognitivo, tais como, TSH, T4L, vitamina B12, ácido fólico e VDRL;
- Comorbidade grave (exemplo: neoplasia com prognóstico reservado, cardiopatia grave);
- Portadores de déficit visual, auditivo ou físico que impossibilitassem a realização dos testes neuropsicológicos.

2.5 Avaliações Clínicas

Todas as avaliações foram realizadas individualmente, no mesmo dia, para facilitar a participação do indivíduo da pesquisa, e seu acompanhante em alguns casos, realizando apenas um descolamento para realização de todas as avaliações, sendo mais confortável, além de reduzir a possibilidade de perda de *follow-up*, caso avaliação fosse fragmentada. O tempo diário disponibilizado para cada avaliação foi em torno de duas horas.

2.5.1 Primeira etapa da consulta - avaliação médica

Realizada pelo neurologista com preenchimento do formulário constando dados demográficos, tempo de doença em meses, inventário medicamentoso, dose equivalente diária de levodopa (LEDD), aferição da pressão arterial, história patológica pregressa, avaliação de etilismo e tabagismo, atividade física, classificação do subtipo de DP e aplicação das escalas (ver abaixo).

Caso houvesse história de etilismo eram aplicados os critérios da DSM IV para Dependência/Abuso de álcool⁵⁹, sendo excluídos os que preenchessem este critério.

Para cálculo da dose equivalente diária de levodopa (LEDD), o fator de conversão⁶⁰, conforme demonstrado no Quadro 5, a seguir, foi aplicado.

Quadro 5 - Fatores de conversão para cálculo de LEDD

Levodopa “standard”	X 1
Levodopa de liberação lenta	X 0,75
Entacapone	Dose de L-dopa x 0,33
Pramipexol	X 100
Selegilina	X 10
Rasagilina	X 100
Amantadina	X 1

Legenda: dose equivalente diária de levodopa (LEDD).⁶⁰

Fonte: O autor, 2017.

A classificação adotada para subtipo de DP foi tremulante, rígido-acinético ou misto. Para definição do sintoma predominante o critério utilizado foi a pontuação da escala de UPDRS referente aos itens tremor, rigidez e bradicinesia.¹⁶

Para avaliação de hipotensão ortostática, foi aferida da pressão arterial com indivíduo sentado e de pé (após 3 minutos). Critério de hipotensão ortostática foi de queda $>$ ou $=$ a 20mmHg na sistólica e/ou $>$ ou $=$ a 10 mmHg na diastólica.⁶¹

As escalas utilizadas na avaliação neurológica foram as seguintes, nesta ordem: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-Parte I, II, III e IV)⁶² (ANEXO B); Escala de Hoehn-Yahr modificada⁶³ (ANEXO C); Escala de Schwab-England⁶⁴ (ANEXO D); Parkinson's Disease Questionnaire (PQD) 39⁶⁵ (ANEXO E); o teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA)⁶⁶ (ANEXO F).

Na pontuação final do teste de MoCA, foi acrescido um ponto caso o indivíduo tivesse escolaridade menor ou igual a 12 anos. A versão utilizada foi a experimental brasileira e seguida orientações de aplicação estabelecidas na literatura.⁶⁶ Pontuação considerada baixa no MoCA não foi adotada como critério de exclusão.

Para avaliação de depressão e ansiedade foram utilizados os critérios da DSM IV para Episódio depressivo maior (ANEXO G) ou Transtorno de ansiedade generalizada (TAG) (ANEXO H), respectivamente⁵⁹.

2.5.2 Segunda etapa da consulta - avaliação neuropsicológica

Para avaliação dos sujeitos foi definido um padrão estabelecido previamente pela equipe da neuropsicologia, tanto no que se refere aos testes utilizados e a aplicação dos testes quanto à correção e interpretação dos mesmos. A avaliação neuropsicológica foi realizada por um grupo de neuropsicólogas clínicas devidamente treinadas para aplicação, correção e interpretação dos resultados.

Tendo em vista que a pontuação do MEEM foi considerada como critério de exclusão, caso o indivíduo apresentasse pontuação abaixo do ponto de corte nesta avaliação, os testes subsequentes não eram realizados. Os participantes foram avaliados com os seguintes testes na seguinte ordem: MEEM⁶⁷, Teste de Memória de Figuras (até a memória incidental dois)⁶⁸, Teste do Desenho do Relógio⁶⁹, Teste de Fluência Verbal Semântica (animais)⁷⁰, Evocação do Teste de Memória de Figuras (M5), Reconhecimento do Teste de Memória de Figuras, Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey - RAVLT (A1, A2, A3, A4, A5, B1, A6)⁷¹, Dígitos (ordem direta e inversa)⁷², Teste Stroop⁷³, Teste de Trilhas (tempos A e B)⁷³, evocação (A7) e Reconhecimento do RAVLT, Teste de Fluência Verbal Fonêmica (FAS)⁷⁰, o Teste de Organização Visual de Hooper⁷⁴ e por fim a Escala de Depressão de Beck (BDI)⁷⁵ (Tabela 3).

A seguir, será apresentada a descrição dos testes neuropsicológicos.

2.5.2.1 Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

Teste de rastreio que permite avaliar o funcionamento cognitivo global de forma rápida, orientação temporal e espacial (dia, mês, ano/nome do estado, cidade e local onde se encontra), atenção e cálculo (repetição de três palavras e subtrair 7 de 100 sucessivamente ou alternativamente soletrar as letras da palavra MUNDO de trás para frente), memória recente (recordação das três palavras repetidas anteriormente), linguagem (nomeação de objetos, repetição de frase) e praxia/função visuoespacial (desenho dos pentágonos).⁶⁷ O critério de pontuação adotado foi o proposto por Bertolucci et al.⁷⁶ que consideram seguintes pontos de corte: 13 para analfabetos, 18 para até 8 anos de escolaridade e 26 para acima de 8 anos de escolaridade.

2.5.2.2 Teste do Desenho do Relógio (TDR)

Instrumento de rastreio cognitivo que verifica a função executiva e habilidade visuoespacial a partir de um comando verbal. Pede-se ao sujeito para desenhar um relógio com todos os números e os ponteiros marcando 2hs e 45min. Caso o participante esqueça a hora que deverá ser marcada no relógio, o examinador não poderá repeti-la. Foram utilizados os critérios adaptados por Sunderland et al.⁶⁹

2.5.2.3 Teste de Fluência Verbal Semântica e Fonêmica

Avaliam a linguagem e função executiva a partir da produção espontânea de palavras por categoria fonêmica e semântica. No Teste de Fluência Verbal semântica, o sujeito tem um minuto para falar o máximo de nomes de animais que puder se lembrar, não valendo nomes que comecem com o mesmo radical (ex: gato, gata; gatinho). No Teste de Fluência Verbal Fonêmica, o participante deve falar o maior número de palavras que comecem com a letra F, logo após com a letra A e letra S, durante um minuto cada. Da mesma forma, não contam pontos nomes de mesmo radical e ainda nomes próprios.⁷⁰

2.5.2.4 Teste de Memória de Figuras (TMF)

Avalia memória de trabalho e episódica e é composto por diferentes tarefas, tais como: nomeação e percepção (o indivíduo deverá nomear corretamente 10 figuras apresentadas), MI (evocação livre das figuras nomeadas anteriormente), M1 (evocação das figuras logo após as mesmas terem sido expostas novamente durante 1 minuto), M2 (nova evocação após exposição das figuras no mesmo intervalo de tempo), M5 (após intervalo de 5 minutos, o participante deve evocar as figuras sem que elas sejam reapresentadas) e reconhecimento (dentre 20 figuras apresentadas, é pedido que o sujeito aponte quais faziam parte do conjunto apresentado anteriormente).⁶⁸

2.5.2.5 Teste Stroop

Avalia atenção seletiva e função executiva (flexibilidade cognitiva e controle inibitório) através da resposta a estímulos específicos enquanto inibe processos mais automatizados. Foi utilizada a versão Victória, como em estudos anteriores, onde se verificou a interferência da escolaridade no desempenho deste paradigma. Consiste em três cartelas, cada uma com seis linhas e quatro itens. Na primeira cartela, o sujeito deve nomear o mais rápido que puder as cores em que os quadrados estão pintados (azul, verde, vermelho e amarelo). Na segunda cartela há palavras aleatórias e o sujeito deve nomear o mais rápido possível as cores em que as palavras estão escritas, ignorando o significado das mesmas. A terceira cartela consiste em nomear as cores em que as palavras estão impressas e não ler o nome da cor. Por fim, é calculado o escore de interferência que consiste no quociente do tempo de execução da cartela três pelo da cartela 1 ($T3/T1$).⁷³

2.5.2.6 Teste das Trilhas

Avalia atenção e função executiva (velocidade de processamento, atenção dividida e flexibilidade cognitiva). Composto por duas tarefas, Tempo A e Tempo B. A primeira consiste em 25 números dispostos aleatoriamente em uma folha, que devem ser ligados em ordem crescente, o mais rápido possível. A segunda etapa consiste em números e letras, que deverão ser ligados intercalados, em ordem crescente e alfabética. Cada tarefa deve ser realizada em um período máximo de cinco minutos. Estudos sugerem que tanto a idade quanto a escolaridade interferem no tempo de execução.⁷³

2.5.2.7 Span de Dígitos (WAIS-III)

Avalia atenção verbal, memória de curto-prazo e memória de trabalho. Na primeira parte, o sujeito deve repetir cada sequência de números, lidas em voz alta, na mesma ordem em que foram apresentadas. Na segunda tarefa, os números também devem ser repetidos,

porém na ordem inversa. Critérios de avaliação e correção se basearam em estudos normatizados para a população brasileira.⁷²

2.5.2.8 Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)

Avalia memória episódica e de trabalho e atenção (aprendizagem, suscetibilidade à interferência através da apresentação de uma lista de palavras distratoras, retenção de informações após intervalo de tempo e capacidade de reconhecimento). Uma lista (A) com quinze palavras é lida cinco vezes consecutivas (A1, A2, A3, A4, A5). Após cada leitura, o sujeito deve repetir o máximo de palavras que se lembrar. Depois da quinta tentativa, uma nova lista (de interferência) contendo quinze palavras diferentes é lida, e o sujeito deve repetir quantas puder se lembrar (B1). Logo após a evocação da lista B, pede-se que evoque as palavras da lista A, sem reapresentá-la (A6). Passados vinte minutos, pede-se que evoque a lista A, mais uma vez sem reapresentá-la (A7). Logo após, o examinador lê uma lista com 50 palavras, as quais correspondem à lista A, lista B e novas palavras semelhantes semântica e foneticamente (tarefa de reconhecimento). A cada palavra lida, o sujeito deverá dizer quais palavras pertencem à lista A. Esta tarefa consiste na tarefa de reconhecimento. São calculadas ainda, a soma do total de tentativas (A1 a A5), as taxas de Interferência Proativa ($B1/A1$), Interferência Retroativa ($A6/A5$) e Velocidade de Esquecimento ($A7/A6$). As variáveis nível de escolaridade e idade se correlacionam de forma positiva e negativa respectivamente com este teste.⁷¹

2.5.2.9 Teste de Organização Visual de Hooper

Avalia as habilidades visuoespaciais (percepção visual). Figuras de objetos fragmentados são apresentadas com dificuldades crescentes, sendo solicitado ao sujeito que organize mentalmente cada figura, através de discriminação visual, e as nomeie corretamente. As respostas são pontuadas em 0, 0.5 e 1.0. Estudos não apontam para diferenças no que se refere às variáveis sociodemográficas (idade, escolaridade e sexo) no desempenho deste

paradigma, mas fazem considerações importantes sobre as influências culturais para nomear os objetos.⁷⁴

2.5.2.10 Inventário de Depressão de Beck (BDI) I

Avalia a presença de sintomas depressivos e sua intensidade. Trata-se de 21 grupos de sentenças, cada qual com quatro afirmações. O sujeito deve marcar aquela que melhor descreve a maneira como vem se sentindo na última semana, incluindo o dia da avaliação. Cada afirmação equivale a um número (0, 1, 2, 3, 4) e a pontuação será dada a partir da soma do total de números marcados.^{75,77}

Tabela 3 - Testes utilizados na avaliação das funções cognitivas

Domínios	Testes Neuropsicológicos
Funções Executivas	Teste Stroop de Cores e Palavras Escore de interferência (T3/T1) Erros cartão 3 TMT (Teste de trilhas) Tempo de execução da parte B Tempo B dividido Tempo A Fluência verbal Fonêmica (FAS) Semântica (animais) TDR (Teste do desenho do relógio)
Atenção	Teste Stroop de Cores e Palavras (tempo e erros) Cartão 1 Cartão 2 Cartão 3 TMT (Teste de trilhas) Tempo de execução da parte A Tempo de execução da parte B RAVLT (Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey) A6
Memória de Trabalho	RAVLT (Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey) A1 B1 TMF (Teste de memória de figuras) Memória incidental (MI)
	Dígitos (WAIS-III) Ordem direta Ordem indireta
Memória Episódica	RAVLT (Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey) LOT (Aprendizagem) A7 Reconhecimento TMF (Teste de memória de figuras) M1 M2 (Aprendizagem) M5
Memória Semântica	Fluência verbal semântica (animais)
Percepção Visual	Teste Hooper de Organização Visual TDR
Linguagem	Fluência verbal Fonêmica (FAS) Semântica (animais) TMF (Teste de memória de figuras) Nomeação
Escala de Depressão	BDI (Inventário de depressão de Beck)

Fonte: O autor, 2017.

De acordo com o resultado da avaliação neuropsicológica, o indivíduo foi classificado em envelhecimento normal (0), CCL domínio único (1), CCL múltiplos domínios (2) ou demência (3). Os critérios adotados para CCL-DP foram os recomendados pela MDS (nível 2) e os de CCL, segundo Petersen et al.²⁶, para controles.^{26,33} Na avaliação da pontuação dos testes neuropsicológicos, foi considerado o desvio padrão de acordo com a idade e escolaridade sendo - 1,5 dp classificado como CCL e se abaixo de -2 dp em 2 ou mais testes, demência.^{78,79} O comprometimento foi documentado em pelo menos dois testes, podendo ser os dois do mesmo domínio ou um de dois domínios distintos.³³

2.6 Avaliação laboratorial (exames de sangue)

Os exames de sangue solicitados foram aqueles recomendados pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) para investigação de comprometimento cognitivo além daqueles considerados fatores de risco para doença cerebrovascular: hemograma completo, glicose, ureia, creatinina, lipidograma, ácido úrico, hormônio tireo-estimulante (TSH), tiroxina livre (T4L), TGO, TGP, bilirrubinas, vitamina B12, ácido fólico, cálcio, VDRL. A sorologia para HIV foi solicitada para pacientes com idade inferior a 60 anos.⁸⁰ No caso de identificação de alterações nos exames supracitados relacionados a déficits cognitivos o indivíduo era excluído.

2.7 Avaliação por imagem

2.7.1 Aquisição das imagens

Na primeira etapa os exames foram realizados no Hospital Central da Polícia Militar (HCPM) no Rio de Janeiro, aparelho de 1,5 T Achieva, Philips Best (Philips, Netherlands), bobina de cabeça de 8 canais e 8 elementos, na sequência T1 3D IR-TFE no plano sagital (TR= 8.800 msec, TE= 4 msec, TI= 500 ms, 180 cortes contínuos, espessura de corte= 1mm,

matriz= 240 x 240, FOV= 256 mm, voxel size= 1.00x1.00x1.00mm³). Ângulo de inclinação de 8°.

Na segunda etapa os exames, foram realizados no HUPE/UERJ aparelho de 1,5 T General Electric Optima 360 Advance (General Electric Healthcare, Waukesha, WI), bobina de cabeça e pescoço de 16 canais e 16 elementos, na sequência T1 3D IR-FSPGR no plano sagital (TR= 8.868 msec, TE= 3.772 msec, TI= 500 ms, 196 cortes contínuos, espessura de 1mm, matriz= 240 x 240, FOV= 240 mm, voxel size= 0.9375x0.9375x1.00mm³). Ângulo de inclinação de 8°.

2.7.2 Segmentação (FreeSurfer)

Os exames foram processados por físico médico com experiência em segmentação automática de superfície (FS). A duração de todo processamento foi em média de 20 horas por exame. A versão utilizada foi FS versão 5.3 em todos os exames, com correção do volume intracerebral (VIC). As principais etapas do processamento do FS compreendem:^{49,81,82}

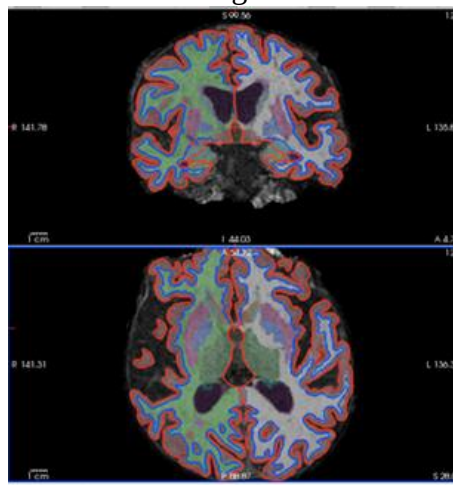
- Passo 1: Conversão das imagens ponderadas em T1 que estão no formato DICOM para o formato mgz (Figura 8);
- Passo 2: Correção do movimento da cabeça que ocorre durante a aquisição da RM;
- Passo 3: Se houver mais que uma aquisição de um volume de imagens ponderadas em T1, para aumentar a razão sinal ruído, o programa calcula a média de todos os volumes;
- Passo 4: Remoção de tecido não cerebral;
- Passo 5: Transformação Tailarach. Entende-se por coordenadas de Talairach um sistema de coordenadas tridimensional do cérebro humano, que é usado para mapear a localização de estruturas cerebrais independentes de diferenças individuais no tamanho e forma geral de o cérebro. Nesta etapa é determinada uma correspondência voxel por voxel entre as imagens. O programa registra as imagens para o espaço padrão de Tailarach. Dessa maneira, possibilita uma análise entre os diferentes sujeitos;
- Passo 6: A segmentação das estruturas subcorticais pelo FS é descrita por Fischl et al.⁴⁸, onde no programa uma etiqueta (label) neuro-anatômica é automaticamente atribuída a cada voxel na RM, baseada na informação probabilística que é estimada a partir de

um banco de dados prévio elaborado manualmente. O programa FS é capaz de segmentar 37 diferentes estruturas subcorticais, incluindo os dois núcleos caudados, putâmen, globo pálido, tálamo, ventrículo lateral, hipocampo e amígdala;

Passo 7: Correção de erros topográficos da superfície cortical;

Passo 8: Criação de modelos de superfície.

Figura 8 - Imagem ponderada em T1 segmentada

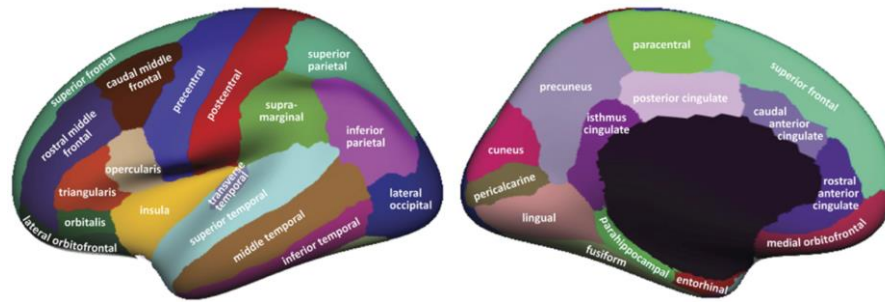


Fonte: O autor, 2017.

As diversas estruturas encefálicas são representadas por diferentes cores (etiquetas, *labels*).

Após estas etapas, infla-se o córtex cerebral seguido de registro do mesmo a um atlas esférico e por fim, parcelamento do córtex cerebral em unidades baseadas nos giros e sulcos com criação de vários mapas paramétricos incluindo mapas da espessura, curvatura e profundidade dos sulcos (Figura 9).⁴⁴

Figura 9 - Atlas de Desikan-Killiany (representação dos giros-ROI (region of interest))

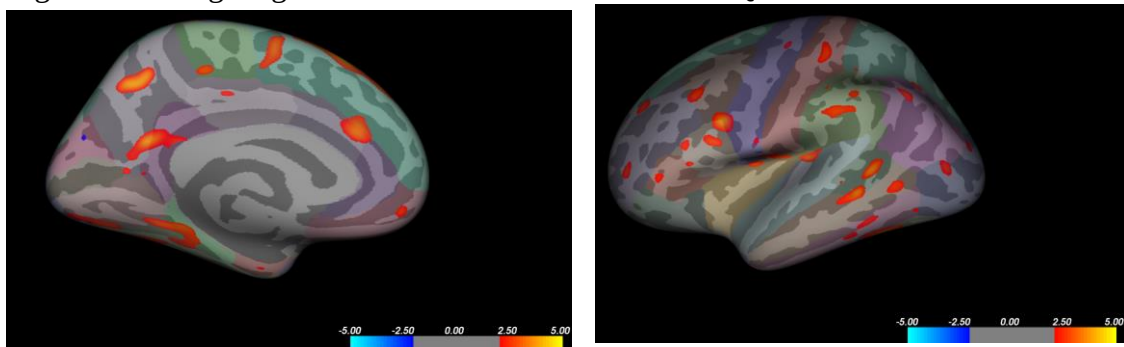


Fonte: Desikan et al.⁴⁴

Na volumetria foram analisadas as seguintes estruturas subcorticais bilateralmente: tálamo, caudado, putâmen, pálido, *accumbens*, hipocampo, amígdala, substância branca do cerebelo e cerebral, substância cinzenta cortical do cerebelo e cerebral, corpo caloso.

Para análise da espessura cortical, foram calculadas as médias da espessura cortical de cada grupo mensurada nas regiões de interesse (ROI). Os grupos de pacientes e controles foram comparados estatisticamente de forma binária-simples ($p < 0,01$) usando um aplicativo do programa do FS denominado query design estimate contrast (QDEC). Correções para comparações múltiplas foram feitas pelo QDEC (Figura 10) usando a simulação de Monte-Carlo ($p < 0,05$).

Figura 10 - Imagem gerada no FS através da ferramenta QDEC



Legenda: FreeSurfer® (FS); Query Design Estimate Contrast (QDEC).

Nota: Grupo DP x controle, áreas em vermelho revelaram áreas estatisticamente significativas.

Fonte: O autor, 2017.

3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para estimativa de cálculo do tamanho amostral consideramos que o risco de demência em pacientes com Doença de Parkinson é de 35,3% e no grupo controle 7%, ao longo de quatro anos [Risco Relativo = 5,1 (IC 95% 2,1-12,5)].²⁵

Valores calculados com os dados de entrada:

- a) Proporção de casos entre os expostos: 35.3%;
- b) Proporção de casos entre os não expostos: 7.0%;
- c) Risco relativo calculado: 5.0429;
- d) Nível de significância estatística: $p < 0,05$;
- e) Poder do teste: 90%;
- f) Teste de hipótese: bicaudal;
- g) Tamanho da amostra calculado para cada grupo: 42.

Na análise estatística dos resultados utilizou-se a média, desvio padrão, máximo e mínimo para apresentação das variáveis contínuas e tabelas de frequência para variáveis categóricas.

Nas variáveis de volumetria e espessura (*FreeSurfer*) utilizamos o teste de Shapiro-Wilk com objetivo de identificar se os dados têm origem em uma distribuição normal. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as variáveis de volumetria e espessura do grupo DP em relação ao grupo controle, do tempo de doença no grupo DP e da idade nos dois grupos com intuito de identificar se existem diferenças significantes entre os dois grupos.

Em relação às variáveis da avaliação neurológica e bateria neuropsicológica, utilizou-se também o teste de Mann-Whitney na comparação entre os grupos DP e controle, buscando evidências de possíveis diferenças significativas. Na comparação entre a primeira avaliação e reavaliação, com objetivo de identificar diferenças significantes após 18 meses, foi aplicado o teste de Wilcoxon.

Foram também avaliadas a existência de significância estatística das variáveis de volumetria e espessura em relação às variáveis diagnóstico neuropsicológico, escalas de Hoehn-Yahr e UPDRS-3, através do teste de Kruskal-Wallis. Para verificar possível significância estatística e causalidade entre o diagnóstico e variáveis risco cerebrovascular, sedentarismo e histórico familiar de demência, utilizou-se o teste Exato de Fisher.

Também para comparar a variável diagnóstico neuropsicológico com tempo de doença, MoCA, idade, escolaridade, forma de DP, escala de Hoehn-Yahr e UPDRS-3, em busca de causalidade, foi aplicado o Teste Exato de Fisher.

Para avaliação dos testes estatísticos foi utilizado o nível de significância de 0,05, onde $p\text{-valor} < 0,05$ é considerado o fato de existirem evidências comprovando significância estatística.

Os programas Microsoft Excel 2010 e Software R, versão 3.3.1 (R Core Team 2015, Viena, Áustria) foram empregados para organização, confecção de gráficos e análise estatística dos dados.

4 RESULTADOS

De um total de 171 indivíduos distribuídos em dois grupos: 79 com DP e 92 sem DP (controle), foram excluídos 32 com DP e 32 sem DP, pelos critérios de inclusão e exclusão ou avaliações clínicas, permanecendo para o estudo 107 participantes, distribuídos pelos grupos com DP (47) e sem DP (60) em uma primeira fase que constituíram a amostra inicial (Tabela 4). Entretanto, na segunda fase, quando da reavaliação foram excluídos por motivos diversos seis com DP e cinco sem DP (Tabela 5), podendo cada participante apresentar mais de um critério de exclusão.

Avaliação médica e/ou tratamento foram oferecidos a todos os participantes que não realizavam acompanhamento médico e que apresentassem alguma alteração em exame laboratorial ou clínico. Dos exames laboratoriais foram aceitos os realizados no período que antecedeu a avaliação em até 60 dias, sendo que na grande maioria foram solicitados no momento do convite.

Tabela 4 - Critérios de exclusão da primeira fase

	Grupo DP	Grupo Controle
AVE na R.M.	6	9
Ausência de resultado de exame de sangue	4	7
Deficiência de B12	3	1
Hipotireoidismo	0	1
IRC agudizada	0	1
Demência	9	3
Não realizou R.M.	5	12
Depressão	12	7
TAG	2	3
Uso de benzodiazepínico	6	2
Uso de anticolinérgico	3	0
Idade	3	1
Hidrocefalia	1	0
Não realizou AV.NPS	6	4

Legenda: Doença de Parkinson (DP); Acidente vascular encefálico (AVE); insuficiência renal crônica (IRC); Ressonância magnética (RM); Transtorno de ansiedade generalizada (TAG); avaliação neuropsicológica (AV.NPS).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 5 - Critérios de exclusão da segunda fase

	Grupo DP	Grupo Controle
AVE	0	2
Óbito	2	1
Perda de follow up/desistência	2	6
Depressão	2	1
Uso de benzodiazepínico	4	1
Não realizou AV.NPS	1	0

Legenda: Doença de Parkinson (DP); Acidente vascular encefálico (AVE); avaliação neuropsicológica (AV.NPS).

Fonte: O autor, 2017.

Desta forma, a amostra final foi constituída de 96 participantes, sendo 41 com DP e 55 sem DP (controle).

A Tabela 6 apresenta os dados demográficos da amostra, que foi realizada na primeira avaliação.

Tabela 6 - Dados demográficos (primeira avaliação)

Variável	Grupo DP (n=47)	Grupo Controle (n=60)
Sexo (F/M)	14/33 (29,8%/70,2%)	42/18 (70%/30%)
Idade-anos (média±dp)	61,5 ± 7,4	59,4 ± 6,4
Escolaridade-anos (média±dp)	10,7 ± 4	11,9 ± 4,2
Tempo de doença-meses (média±dp)	78,1 ± 37,2	

Legenda: Doença de Parkinson (DP).

Fonte: O autor, 2017.

A comparação entre os gêneros mostra predomínio de homens no grupo DP e mulheres no grupo controle com valor de p significativo ($p < 0,001$). Em relação a idade e anos de escolaridade não houve diferença com significância estatística com valor de $p = 0,169$ e $p = 0,122$. O teste utilizado foi o Mann-Whitney.

A análise da frequência dos fatores de risco, realizada na primeira avaliação, está mostrada na Tabela 7.

Tabela 7 – Frequência de fator de risco cerebrovascular, tabagismo, sedentarismo, hipotensão ortostática e história familiar (primeira avaliação)

Variável	Grupo DP (n=47)	Grupo Controle (n=60)
Fator de risco cerebrovascular	24 (51%)	40 (66%)
Tabagismo (atual ou pregressa)	15 (31%)	12 (19%)
Sedentarismo	22 (46%)	35 (57%)
Hipotensão ortostática	6 (13%)	0
História familiar de demência	11 (23,4%)	13 (21%)
História familiar de parkinsonismo	12 (25,5%)	9 (15%)

Legenda: Doença de Parkinson (DP).

Fonte: O autor, 2017.

A média dos resultados dos escores das avaliações realizadas e sua análise estatística, referentes as avaliações na fase inicial (M1) e final após 18 meses (M2), respectivamente, do grupo DP são referidas na tabela 6. Observa-se aumento na LEDD na avaliação final com valor de p significativo ($p < 0,001$) e devido ao efeito sintomático da terapia dopaminérgica, consequentemente uma redução da escala de Hoehn-Yahr ($p = 0,012$). Não foi documentada diferença com significância estatística nas escalas UPDRS, Schwab-England e PDQ 39 no período de 18 meses (Tabela 8).

Tabela 8 – Comparação intragrupo das escalas clínicas (UPDRS, Schwab-England e PQD 39) e LEDD em relação à avaliação inicial (M1) e final (M2) após 18 meses, para grupo DP

	Grupo DP (n=41)		
	M1	M2	p-valor*
LEDD (Mg)	689,4 ± 302,8	856,4 ± 368,9	<0,001
Hoehn-Yahr	2,1 ± 0,3	1,9 ± 0,4	0,012
UPDRS-I	1,5 ± 1,3	1,4 ± 1,4	0,783
UPDRS-II	10,1 ± 4,1	9,5 ± 4,6	0,831
UPDRS-III	17,8 ± 6,6	18 ± 7,2	0,167
UPDRS-IV	1,6 ± 2,2	1,7 ± 1,8	0,826
UPDRS TOTAL	30,8 ± 9,8	30,7 ± 11,1	0,352
Schwab-England (%)	84,7 ± 9,1	86,6 ± 11,1	0,832
PQD39 - Mobilidade	27,1 ± 22,3	28,7 ± 24	0,566
PQD39 - AVD	25,7 ± 20,2	25,9 ± 20,6	0,676
PDQ39 - Bem-estar	28,6 ± 18,7	25,9 ± 16,4	0,182
PDQ39 - Estigma	18,9 ± 20,9	19,7 ± 22,9	1,000
PDQ39 - Suporte Social	14,4 ± 18,2	10,6 ± 17,1	0,152
PQD39 - Cognição	25 ± 18,2	21 ± 14,7	0,185
PDQ39 - Comunicação	19,3 ± 19,4	18,1 ± 20,8	0,631
PDQ39 - Desconforto Corporal	40,6 ± 21,7	39 ± 22,2	0,932
PDQ39 - Geral	25,5 ± 14,1	24,7 ± 15,4	0,388

Legenda: dose equivalente diária de levodopa (LEDD); Doença de Parkinson (DP); *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS); Questionário de qualidade de vida para Doença de Parkinson (PQD39); Questionário de qualidade de vida para Doença de Parkinson (PQD39); Atividades de vida diária (AVD).

Nota: *teste estatístico de Wilcoxon com nível de significância de 5%.

Fonte: O autor, 2017.

Na classificação das formas de DP houve predomínio do tipo rígido-acinético (58%), seguido de misto (27%) e tremulante (15%). A média da LEDD foi maior na forma tremulante possivelmente por ser este sintoma mais resistente a controle com terapia dopaminérgica. Assim como a LEDD, não observamos diferença estatisticamente significativa em relação as escalas de incapacidade e motoras de acordo com a forma de DP (Tabela 9).

Tabela 9 - Pontuação das escalas de avaliação clínica e LEDD de acordo com subtipo de DP

Variável	Rígido-acinética		Mista		Tremulante		p valor*
	N	Média ± dp	N	Média ± dp	N	Média ± dp	
Escala Schwab-England	27	85,55 ± 10,127	13	83,08 ± 7,510	7	84,29 ± 7,868	0,29
PQD39 (geral)	27	27,09 ± 14,087	13	20,07 ± 12,805	7	29,21 ± 15,766	0,23
LEDD	27	695,44 ± 325,079	13	603,69 ± 292,920	7	825,57 ± 189,118	0,11
Escala de Hoehn-Yahr	27	2,1±0,28	13	2,15±0,31	7	2,0±0	0,40
UPDRS III	27	16,18±7,06	13	21,38±5,56	7	17,42±4,11	0,06

Legenda: dose equivalente de levodopa (LEDD); Doença de Parkinson (DP); Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS); desvio padrão (dp).

Nota: *p-valor gerado a partir do teste de Kruskal-Wallis, para o nível de significância de $\alpha=0,05$.

Fonte: O autor, 2017.

Não documentamos diferença estatística significativa na pontuação do MoCA entre os grupos DP e controle (Tabela 10). Observamos impacto da escolaridade na pontuação do MoCA com diferença significativa no grupo controle ($p=0,002$) (Tabela 11, a seguir).

Tabela 10 - Comparação do MoCA entre os grupos

Variável	Grupo DP					Grupo controle					*p-valor
	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	
MoCA	41	21,85	3,497	28	16	55	22,89	3,755	29	15	0,133

Legenda: Montreal Cognitive Assessment (MoCA); Doença de Parkinson (DP).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de $\alpha=0,05$.

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 11 - Pontuação do MoCA de acordo com escolaridade nos grupos

Variável	Grupo	Anos de Estudo															*p-valor
		Até 8 anos					De 8 a 12 anos					Acima de 12 anos					
		N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	
MoCA	Pacientes	14	21,54	3,332	27	15	16	23,59	3,337	29	17	17	22,88	2,913	27	17	0,228
	Controle	12	19,46	3,406	26	14	19	23,00	4,110	30	13	29	24,03	2,322	28	19	0,002

Legenda: *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Kruskal-Wallis, para o nível de significância de $\alpha=0,05$.

Fonte: O autor, 2017.

Considerando os que fizeram a primeira avaliação e reavaliação o valor de p entre a diferença na pontuação do MoCA não foi significativo, sendo p valor de 0,59 para grupo controle e 0,15 para grupo DP (Tabela 12).

Tabela 12 - Teste de MoCA em relação à avaliação inicial e final (após 18 meses) para os grupos controle e DP

MoCA	Avaliação inicial				Avaliação final			
	N	Média ± dp	Máximo	Mínimo	N	Média ± dp	Máximo	Mínimo
Grupo DP	47	22,8 ± 3,2	29	15	41	21,90 ± 3,5	28	16
Grupo Controle	60	22,74 ± 3,614	30	13	55	22,90 ± 3,720	29	15

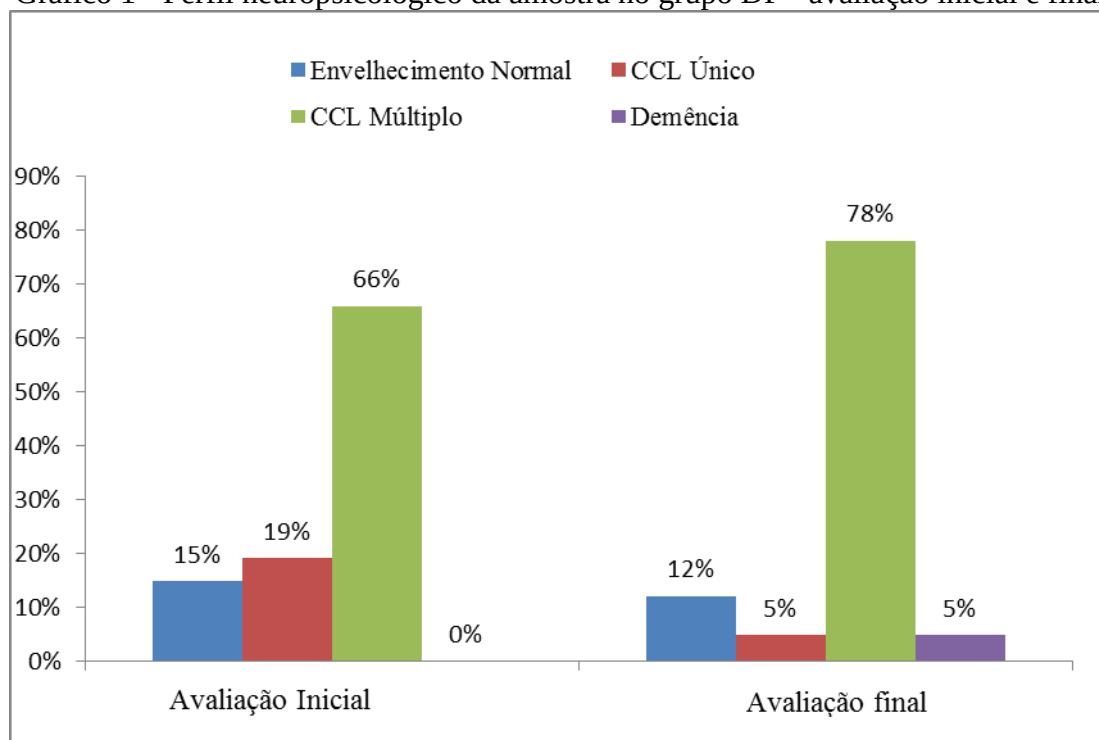
Legenda: Montreal Cognitive Assessment (MoCA); Doença de Parkinson (DP); desvio padrão (dp).
Fonte: O autor, 2017.

Foi realizada análise para avaliar o impacto do tempo de doença na pontuação do MoCA não sendo observada significância estatística entre os grupos (até cinco anos versus acima de cinco anos) ($p=0,94$).

Para análise de correlação entre o grau de comprometimento motor e pontuação do MoCA, dividimos a escala de H.Y. em três faixas: até 2, 2,5 a 3 e 4 a 5. Para esta classificação, foi levado em consideração dois marcos: instabilidade postural e independência. No entanto, dos 47 pacientes avaliados, 40 tinham pontuação até dois no H.Y, prejudicando análise estatística não sendo por isso referido.

Tanto no grupo DP quanto no controle o diagnóstico neuropsicológico mais prevalente foi CCL múltiplos domínios na avaliação inicial (Gráficos 1 e 2). Na avaliação final, o grupo DP manteve o subtipo CCL múltiplos domínios e no grupo controle em proporções iguais CCL múltiplos domínios e envelhecimento normal (Gráfico 2).

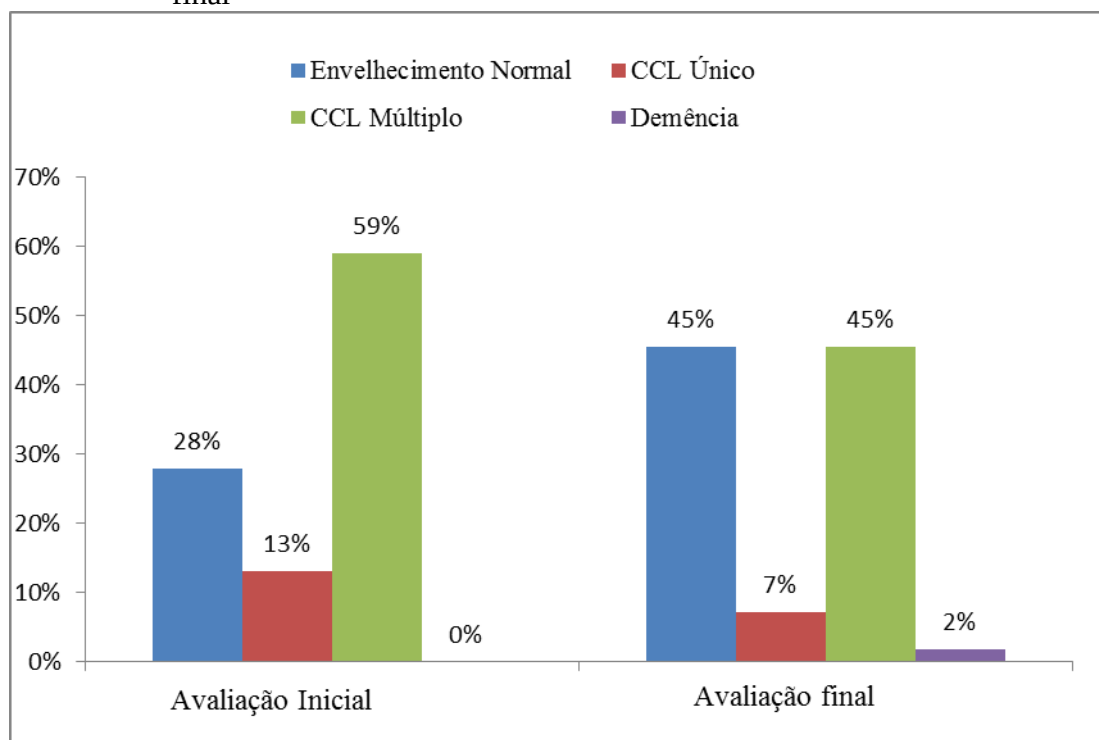
Gráfico 1 - Perfil neuropsicológico da amostra no grupo DP - avaliação inicial e final



Legenda: Doença de Parkinson (DP); Comprometimento Cognitivo Leve (CCL).

Fonte: O autor, 2017.

Gráfico 2 - Perfil neuropsicológico da amostra no grupo controle, avaliação inicial e final



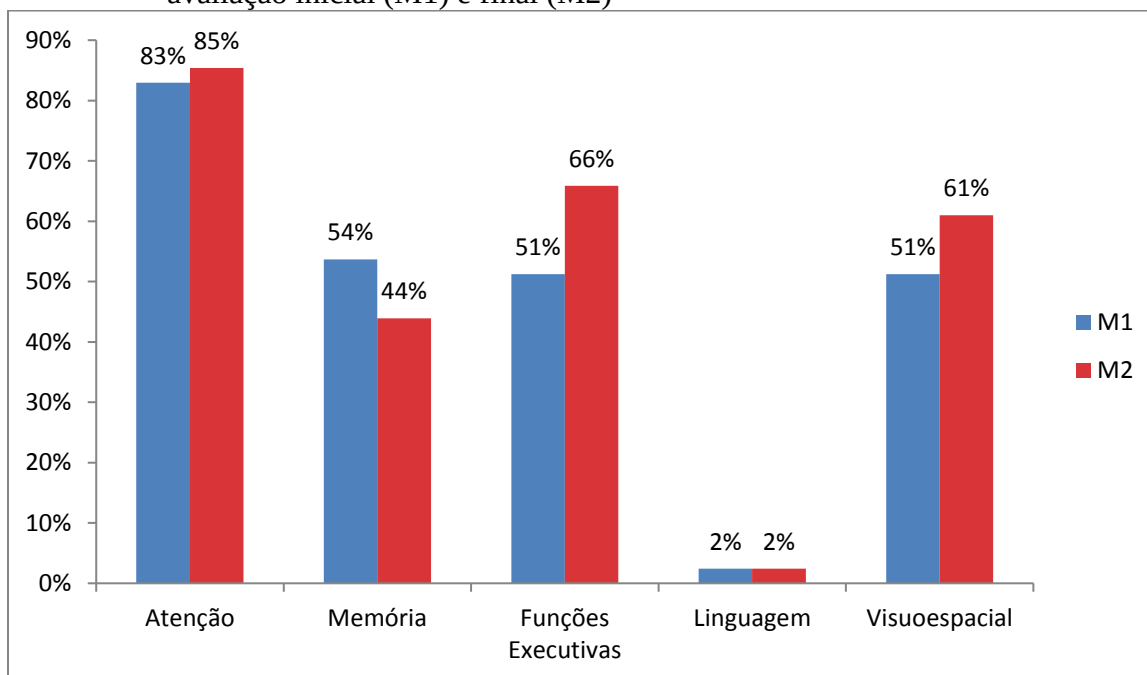
Legenda: Comprometimento Cognitivo Leve (CCL).

Fonte: O autor, 2017.

As esferas cognitivas mais comprometidas na avaliação inicial (M1) tanto no grupo DP quanto no controle foram atenção e memória (Gráficos 3 e 4). Já na reavaliação (M2) no grupo DP foi atenção e função executiva e no grupo controle manteve atenção e memória. Para facilitar o entendimento os gráficos 1 e 2 são apresentados de forma didática em relação as funções cognitivas em cinco esferas, sendo incluída memória de trabalho na função atenção e a episódica e semântica em memória.

No grupo DP, após 18 meses (M2), houve piora cognitiva caracterizada por maior prevalência de comprometimento das funções atenção, função executiva e visuoespacial e no grupo controle houve melhora caracterizada por redução na frequência de acometimento das cinco funções cognitivas (Gráficos 3 e 4). Análise estatística da diferença entre avaliação inicial e final de cada domínio cognitivo foi realizada, só sendo observada significância no grupo controle no domínio atenção ($p=0,0013$).

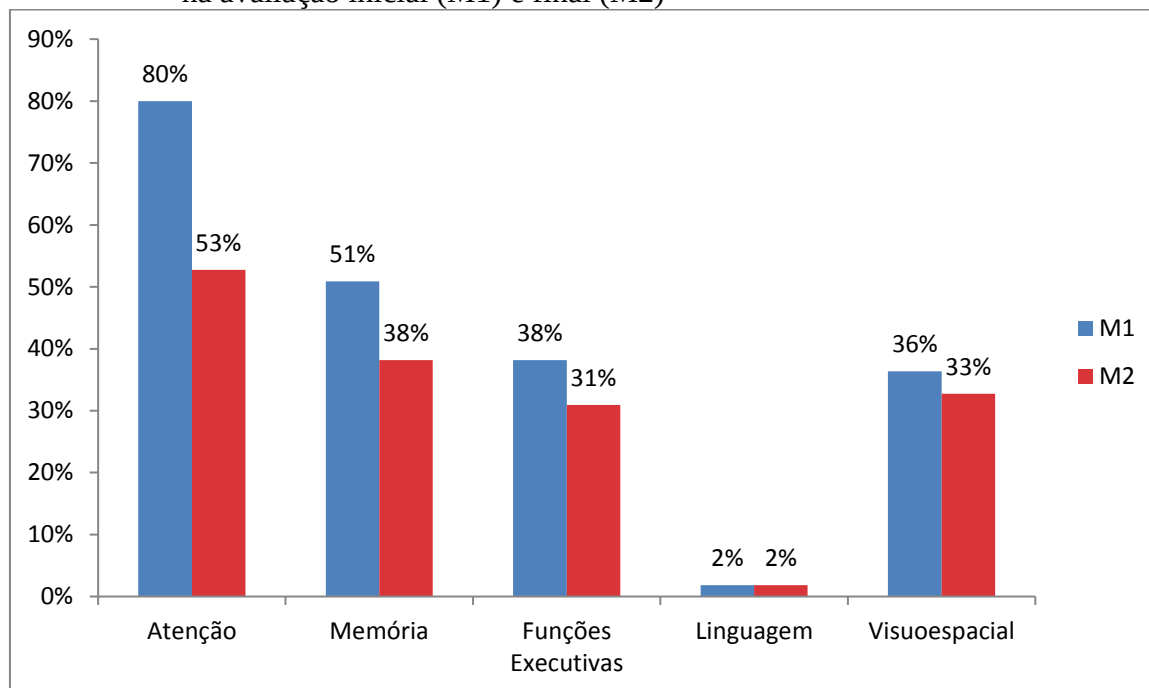
Gráfico 3 - Frequência do comprometimento das esferas cognitivas no Grupo DP na avaliação inicial (M1) e final (M2)



Legenda: Doença de Parkinson (DP); M1 = avaliação inicial; M2=reavaliação.

Fonte: O autor, 2017.

Gráfico 4 – Frequência do comprometimento das esferas cognitivas no Grupo controle na avaliação inicial (M1) e final (M2)

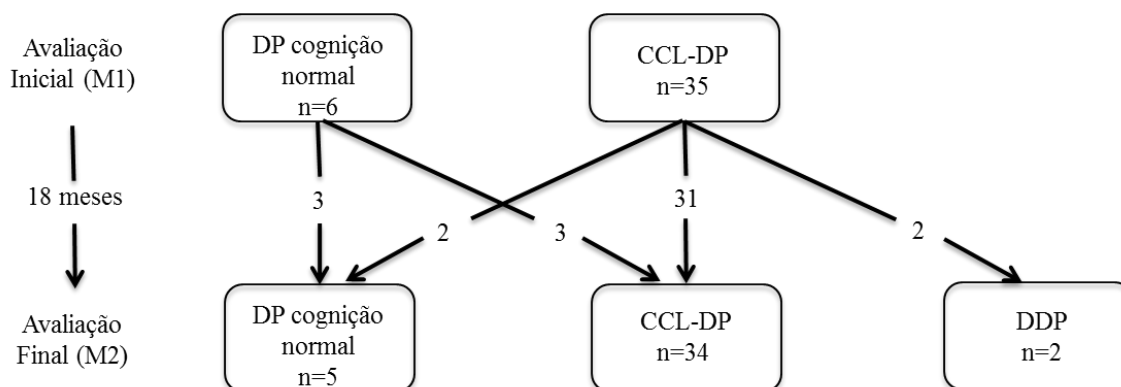


Legenda: M1 = avaliação inicial; M2=reavaliação.

Fonte: O autor, 2017.

Na caracterização do desfecho neuropsicológico dos participantes daqueles que concluíram a pesquisa observamos que o grupo DP, na avaliação geral, apresentou pior desfecho cognitivo quando comparado ao controle (Figuras 11 e 12). Na avaliação do CCL foi feita análise comparativa do escore Z dos testes neuropsicológicos entre avaliação inicial e final para classificação em CCL-estável ou CCL-pior. Avaliação comparativa da classificação da cognição revelou que no grupo DP 4,9% melhoraram, 63,4% mantiveram quadro estável e 31,70% pioraram (CCL-pior ou demência). Já no grupo controle 23,7% apresentaram melhora, 61,8% mantinham quadro estável e 14,5% pioraram.

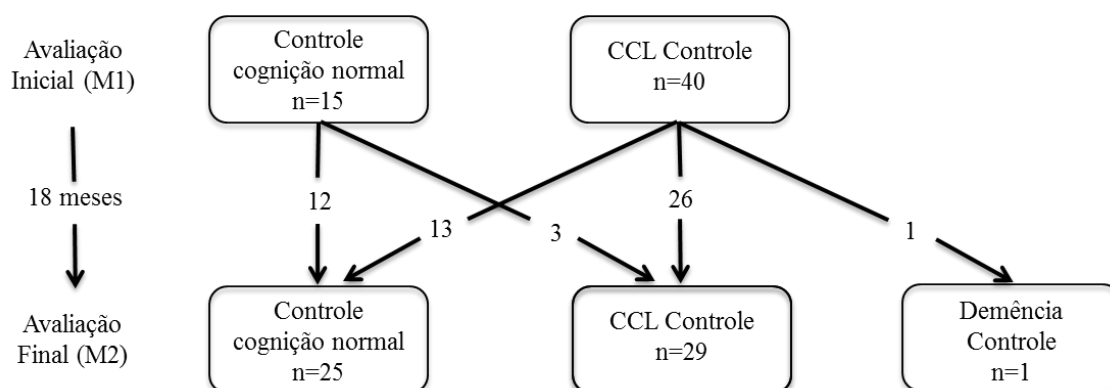
Figura 11 - Progressão do quadro cognitivo (desfecho) no grupo DP no período de 18 meses



Legenda: Doença de Parkinson (DP); Comprometimento Cognitivo Leve (CCL); Demência da doença de Parkinson (DDP).

Fonte: O autor, 2017.

Figura 12 - Progressão do quadro cognitivo (desfecho) no grupo controle no período de 18 meses



Legenda: Comprometimento Cognitivo Leve (CCL).

Fonte: O autor, 2017.

Nos testes neuropsicológicos, o grupo DP apresentou pontuações mais baixas quando comparado ao controle nas duas avaliações. Na avaliação inicial (Tabela 13) as diferenças foram estatisticamente significativas nos seguintes testes TMF (memória episódica), RAVLT (memória trabalho e episódica e atenção), Stroop (atenção e função executiva), TMT (atenção e função executiva) e FAS (função executiva e linguagem) que se mantiveram na avaliação final, surgindo ainda diferenças significativas no TDR (função executiva e visuoespacial), dígitos OD (memória de trabalho) e Hooper (visuoespacial-percepção visual) (Tabela 14).

Tabela 13 - Comparação da pontuação dos testes neuropsicológicos entre os grupos - avaliação inicial (continua)

Variável	Avaliação inicial										*p-valor
	Grupo DP					Grupo Controle					
	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	
MEEM ⁽¹⁾	47	27,60	1,777	30,0	21,0	60	27,82	1,232	30,0	25,0	0,734
BDI ⁽²⁾	47	7,17	5,230	19,0	0,0	60	7,59	4,720	18,0	0,0	0,598
TMF ⁽³⁾											
Nomeação	47	10,00	0,000	10,0	10,0	60	9,97	0,180	10,0	9,0	0,217
MI ⁽⁴⁾	47	5,23	1,386	9,0	3,0	60	5,54	1,259	10,0	4,0	0,175
M1 ⁽⁵⁾	47	7,68	1,218	10,0	4,0	60	8,34	1,047	10,0	6,0	0,005
M2 ⁽⁶⁾	47	8,94	0,942	10,0	6,0	60	9,02	1,162	10,0	4,0	0,327
M5 ⁽⁷⁾	47	7,74	1,835	10,0	0,0	60	8,61	1,100	10,0	6,0	0,008
Reconhecimento	47	9,94	0,247	10,0	9,0	60	10,00	0,000	10,0	10,0	0,048
TDR ⁽⁸⁾	47	7,40	2,464	10,0	4,0	60	7,82	1,953	10,0	4,0	0,697
FVS ⁽⁹⁾	47	17,09	4,827	30,0	9,0	60	18,23	5,503	32,0	4,0	0,228
RAVLT ⁽¹⁰⁾											
A1 ⁽¹¹⁾	47	4,49	1,349	7,0	1,0	60	5,18	1,618	9,0	2,0	0,029
B1 ⁽¹²⁾	47	4,70	1,600	9,0	2,0	60	4,92	1,656	8,0	0,0	0,288
A6 ⁽¹³⁾	47	6,57	3,406	14,0	0,0	60	8,31	3,036	14,0	1,0	0,009
A7 ⁽¹⁴⁾	47	6,68	3,382	12,0	0,0	60	9,02	3,309	15,0	0,0	<0,001
LOT ⁽¹⁵⁾	47	16,21	7,298	33,0	2,0	60	19,48	6,767	39,0	7,0	0,019
ITP ⁽¹⁶⁾	47	1,23	0,877	5,3	0,5	60	1,02	0,477	2,5	0,0	0,545
ITR ⁽¹⁷⁾	47	0,64	0,244	1,1	0,0	60	0,74	0,208	1,3	0,1	0,059
VE ⁽¹⁸⁾	47	1,06	0,582	4,0	0,0	60	1,12	0,396	3,0	0,0	0,007
Reconhecimento	47	8,13	4,562	15,0	-4,0	60	9,43	4,727	15,0	-5,0	0,116
Dígitos ⁽¹⁹⁾											
OD ⁽²⁰⁾	47	7,15	2,157	15,0	3,0	60	6,39	1,636	12,0	3,0	0,065
OI ⁽²¹⁾	47	4,83	1,659	10,0	2,0	60	4,61	2,035	11,0	2,0	0,408
OD-OI ⁽²²⁾	47	2,32	1,795	6,0	-1,0	60	1,75	1,556	6,0	-1,0	0,081
Stroop ⁽²³⁾											
Tempo 1 ⁽²⁴⁾	47	20,09	9,774	69,8	12,0	60	16,42	3,384	26,2	10,1	0,051

Tabela 13 - Comparação da pontuação dos testes neuropsicológicos entre os grupos- avaliação inicial (conclusão)

Variável	Avaliação inicial										*p-valor
	Grupo DP					Grupo Controle					
	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	
Erros 1 ⁽²⁵⁾	47	0,06	0,323	2,0	0,0	60	0,02	0,128	1,0	0,0	0,414
Tempo 2 ⁽²⁶⁾	47	23,39	8,110	51,0	12,5	60	20,49	5,103	35,6	11,8	0,048
Erros 2 ⁽²⁷⁾	47	0,13	0,647	4,0	0,0	60	0,03	0,256	2,0	0,0	0,414
Tempo 3 ⁽²⁸⁾	47	41,65	21,476	124,5	14,6	60	32,98	8,371	52,6	16,2	0,025
Erros 3 ⁽²⁹⁾	47	1,45	1,920	7,0	0,0	60	0,85	2,072	12,0	0,0	0,021
Interferência ⁽³⁰⁾	47	2,13	0,680	3,6	1,0	60	2,05	0,513	3,3	1,2	0,527
TMT ⁽³¹⁾											
Tempo A ⁽³²⁾	47	63,62	21,806	117,7	17,9	60	49,99	20,922	123,8	23,5	<0,001
Tempo B ⁽³³⁾	47	178,64	77,402	300,0	28,2	60	130,07	67,132	300,0	47,5	<0,001
Tempo B/Tempo A ⁽³⁴⁾	47	2,83	0,945	5,6	1,1	60	2,76	1,148	6,0	1,2	0,419
FAS ⁽³⁵⁾	47	30,85	9,560	67,0	17,0	60	35,30	11,108	66,0	15,0	0,028
Hooper ⁽³⁶⁾	47	17,84	4,966	25,5	8,5	60	19,85	4,724	29,0	6,5	0,056

Legenda: (1)Mini Exame do Estado Mental; (2)Inventário de Depressão Beck; (3)Teste de Memória de Figuras; (4)Número de figuras evocadas após nomeação; (5)Número de figuras evocadas logo após a visualização por 1'; (6)Número de figuras evocadas após visualização por 1; (7)Evocação após 5' das figuras memorizadas; (8)Teste do Desenho do Relógio; (9)Fluência Verbal Semântica - animais; (10)Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey; (11)Número de palavras memorizadas da lista A após primeira leitura; (12)Número de palavras memorizadas após leitura da lista B; (13)Número de palavras memorizadas da lista A sem releitura; (14)Número de palavras memorizadas da lista A sem releitura após intervalo de 20'; (15)Aprendizagem ao longo das cinco tentativas; (16)Interferência proativa (B1/A1); (17)Interferência retroativa (A6/A5); (18)Velocidade de esquecimento (A7/A6); (19)Span de Dígitos - WAIS-III; (20)Ordem Direta; (21)Ordem Indireta; (22)Ordem Direta menos Ordem Indireta; (23)Teste Stroop de Cores e Palavras; (24) Tempo, em segundos, cartão 1; (25)Número de erros cartão 1; (26)Tempo, em segundos, cartão 2; (27) Número de erros, cartão 2; (28)Tempo, em segundos, cartão 3; (29) Número de erros, cartão 3; (30)Efeito Stroop (T3/T1); (31)Teste das Trilhas; (32)Tempo, em segundos, trilhas A; (33)Tempo, em segundos, trilhas B; (34)Tempo B dividido pelo Tempo A; (35)Fluência Verbal Fonêmica - letras F, A e S; (36)Teste de Organização Visual de Hooper.

DP=Doença de Parkinson.

Nota: (*) p-valor gerado a partir do teste Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 14 - Comparação da pontuação dos testes neuropsicológicos entre os grupos - avaliação final (continua)

Variável	Avaliação final										*p-valor
	Grupo DP					Grupo Controle					
	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	
MEEM ⁽¹⁾	41	27,61	1,547	30,0	23,0	55	27,95	1,533	30,0	23,0	0,247
BDI(2)	41	7,44	5,296	19,0	0,0	55	7,25	4,734	19,0	0,0	0,932
TMF(3)											
Nomeação	41	10,00	0,000	10,0	10,0	55	9,98	0,135	10,0	9,0	0,400
MI(4)	41	5,56	1,501	8,0	2,0	55	6,38	1,194	9,0	4,0	0,008
M1(5)	41	8,00	1,245	10,0	5,0	55	8,69	0,979	10,0	6,0	0,006
M2(6)	41	8,68	1,234	10,0	6,0	55	9,18	0,925	10,0	7,0	0,053
M5(7)	41	8,10	1,594	10,0	5,0	55	8,61	1,309	10,0	5,0	0,130
Reconhecimento	41	9,95	0,218	10,0	9,0	55	9,95	0,229	10,0	9,0	0,908
TDR(8)	41	7,95	1,825	10,0	3,0	55	8,69	1,855	10,0	3,0	0,001
FVS(9)	41	18,05	4,533	30,0	12,0	55	19,24	5,812	34,0	10,0	0,329
RAVLT(10)											
A1(11)	41	4,46	1,925	8,0	1,0	55	5,55	1,698	9,0	2,0	0,008
B1(12)	41	4,59	1,628	8,0	2,0	55	4,64	1,626	8,0	1,0	0,571
A6(13)	41	6,51	3,131	13,0	1,0	55	9,27	3,541	15,0	0,0	<0,001
A7(14)	41	7,12	3,140	12,0	0,0	55	9,58	3,143	15,0	0,0	<0,001
LOT(15)	41	16,27	7,573	33,0	0,0	55	19,31	8,500	36,0	-4,0	0,058
ITP(16)	41	1,20	0,570	3,0	0,4	55	0,90	0,425	2,5	0,2	0,009
ITR(17)	41	0,64	0,274	1,5	0,1	55	0,77	0,245	1,3	0,0	0,006
VE(18)	41	1,27	0,826	5,0	0,0	55	1,10	0,661	5,5	0,0	0,176
Reconhecimento	41	7,61	4,959	15,0	-6,0	55	9,85	4,923	15,0	-9,0	0,010
Dígitos(19)											
OD(20)	41	7,27	1,628	12,0	5,0	55	6,56	1,913	11,0	4,0	0,029
OI(21)	41	4,88	1,568	9,0	2,0	55	4,91	1,777	10,0	2,0	0,988
OD-OI(22)	41	2,29	1,553	5,0	-2,0	55	1,67	1,925	7,0	-2,0	0,059
Stroop(23)											
Tempo 1(24)	41	17,90	5,007	30,9	10,7	55	15,96	3,907	31,4	10,0	0,075

Tabela 14 - Comparação da pontuação dos testes neuropsicológicos entre os grupos - avaliação final (conclusão)

Variável	Avaliação final										*p-valor
	Grupo DP					Grupo Controle					
	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	
Erros 1(25)	41	0,05	0,218	1,0	0,0	55	0,00	0,000	0,0	0,0	0,103
Tempo 2(26)	41	22,40	6,950	37,9	11,4	55	19,74	5,182	41,0	11,9	0,069
Erros 2(27)	41	0,10	0,374	2,0	0,0	55	0,00	0,000	0,0	0,0	0,044
Tempo 3(28)	41	35,45	11,968	67,9	13,0	55	32,60	9,973	60,8	15,8	0,240
Erros 3(29)	41	1,34	1,575	6,0	0,0	55	0,71	1,988	14,0	0,0	0,006
Interferência(30)	41	2,01	0,545	3,5	0,9	55	2,09	0,595	3,6	1,1	0,534
TMT(31)											
Tempo A(32)	41	66,66	28,634	132,2	33,4	55	42,47	14,186	82,3	20,1	<0,001
Tempo B(33)	41	192,87	82,020	300,0	74,9	55	128,56	69,270	300,0	52,5	<0,001
Tempo B/Tempo A(34)	41	3,04	1,214	7,1	1,3	55	2,97	1,229	8,0	0,0	0,921
FAS(35)	41	31,68	9,629	56,0	17,0	55	36,33	11,343	59,0	12,0	0,032
Hooper ⁽³⁶⁾	41	18,10	4,786	27,5	9,5	55	20,45	4,612	28,0	7,0	0,008

Legenda: (1)Mini Exame do Estado Mental; (2)Inventário de Depressão Beck; (3)Teste de Memória de Figuras; (4)Número de figuras evocadas após nomeação; (5)Número de figuras evocadas logo após a visualização por 1'; (6)Número de figuras evocadas após visualização por 1; (7)Evocação após 5' das figuras memorizadas; (8)Teste do Desenho do Relógio; (9)Fluência Verbal Semântica - animais; (10)Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey; (11)Número de palavras memorizadas da lista A após primeira leitura; (12)Número de palavras memorizadas após leitura da lista B; (13)Número de palavras memorizadas da lista A sem releitura; (14)Número de palavras memorizadas da lista A sem releitura após intervalo de 20'; (15)Aprendizagem ao longo das cinco tentativas; (16)Interferência proativa (B1/A1); (17)Interferência retroativa (A6/A5); (18)Velocidade de esquecimento (A7/A6); (19)Span de Dígitos - WAIS-III; (20)Ordem Direta; (21)Ordem Indireta; (22)Ordem Direta menos Ordem Indireta; (23)Teste Stroop de Cores e Palavras; (24)Tempo, em segundos, cartão 1; (25)Número de erros cartão 1; (26)Tempo, em segundos, cartão 2; (27)Número de erros, cartão 2; (28)Tempo, em segundos, cartão 3; (29)Número de erros, cartão 3; (30)Efeito Stroop (T3/T1); (31)Teste das Trilhas; (32)Tempo, em segundos, trilhas A; (33)Tempo, em segundos, trilhas B; (34)Tempo B dividido pelo Tempo A; (35)Fluência Verbal Fonêmica - letras F, A e S; (36)Teste de Organização Visual de Hooper.

Doença de Parkinson (DP).

Nota: (*) p-valor gerado a partir do teste Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

A análise comparativa da pontuação dos testes na avaliação inicial com a final não demonstrou nenhuma diferença significativa entre estes dois momentos no grupo DP (Tabela 15).

Tabela 15 - Comparação da pontuação dos testes neuropsicológicos no grupo DP - avaliação inicial e final (continua)

Variável	Grupo DP										*p-valor
	Avaliação inicial					Avaliação final					
	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	
MEEM ⁽¹⁾	41	27,73	1,484	30,0	25,0	41	27,61	1,547	30,0	23,0	0,912
BDI ⁽²⁾	41	7,17	5,230	19,0	0,0	41	7,44	5,296	19,0	0,0	0,940
TMF ⁽³⁾											
Nomeação	41	10,00	0,000	10,0	10,0	41	10,00	0,000	10,0	10,0	NA
MI ⁽⁴⁾	41	5,34	1,407	9,0	3,0	41	5,56	1,501	8,0	2,0	0,386
M1 ⁽⁵⁾	41	7,73	1,265	10,0	4,0	41	8,00	1,245	10,0	5,0	0,196
M2 ⁽⁶⁾	41	8,98	0,935	10,0	6,0	41	8,68	1,234	10,0	6,0	0,181
M5 ⁽⁷⁾	41	7,78	1,891	10,0	0,0	41	8,10	1,594	10,0	5,0	0,425
Reconhecimento	41	9,93	0,264	10,0	9,0	41	9,95	0,218	10,0	9,0	0,766
TDR ⁽⁸⁾	41	7,48	2,260	10,0	4,0	41	7,95	1,825	10,0	3,0	0,271
FVS ⁽⁹⁾	41	17,51	4,117	30,0	9,0	41	18,05	4,533	30,0	12,0	0,862
RAVLT ⁽¹⁰⁾											
A1 ⁽¹¹⁾	41	4,56	1,379	7,0	1,0	41	4,46	1,925	8,0	1,0	0,842
B1 ⁽¹²⁾	41	4,85	1,621	9,0	2,0	41	4,59	1,628	8,0	2,0	0,500
A6 ⁽¹³⁾	41	6,59	3,435	14,0	0,0	41	6,51	3,131	13,0	1,0	0,905
A7 ⁽¹⁴⁾	41	6,80	3,415	12,0	0,0	41	7,12	3,140	12,0	0,0	0,424
LOT ⁽¹⁵⁾	41	16,29	7,132	33,0	2,0	41	16,27	7,573	33,0	0,0	0,856
ITP ⁽¹⁶⁾	41	1,26	0,902	5,3	0,5	41	1,20	0,570	3,0	0,4	0,772
ITR ⁽¹⁷⁾	41	0,64	0,242	1,1	0,0	41	0,64	0,274	1,5	0,1	0,553
VE ⁽¹⁸⁾	41	1,09	0,596	4,0	0,0	41	1,27	0,826	5,0	0,0	0,068
Reconhecimento	41	8,34	4,683	15,0	-4,0	41	7,61	4,959	15,0	-6,0	0,148
Dígitos ⁽¹⁹⁾											
OD ⁽²⁰⁾	41	7,29	2,052	15,0	4,0	41	7,27	1,628	12,0	5,0	0,811
OI ⁽²¹⁾	41	4,93	1,709	10,0	2,0	41	4,88	1,568	9,0	2,0	0,714
OD-OI ⁽²²⁾	41	2,32	1,695	6,0	-1,0	41	2,29	1,553	5,0	-2,0	0,811

Tabela 15 - Comparação da pontuação dos testes neuropsicológicos no grupo DP - avaliação inicial e final (conclusão)

Variável	Grupo DP										*p-valor
	Avaliação inicial					Avaliação final					
	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	N	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	
Stroop ⁽²³⁾											
Tempo 1 ⁽²⁴⁾	41	20,25	10,405	69,8	12,0	41	17,90	5,007	30,9	10,7	0,635
Erros 1 ⁽²⁵⁾	41	0,07	0,346	2,0	0,0	41	0,05	0,218	1,0	0,0	1,000
Tempo 2 ⁽²⁶⁾	41	23,55	8,618	51,0	12,5	41	22,40	6,950	37,9	11,4	0,626
Erros 2 ⁽²⁷⁾	41	0,15	0,691	4,0	0,0	41	0,10	0,374	2,0	0,0	1,000
Tempo 3 ⁽²⁸⁾	41	42,79	22,777	124,5	14,6	41	35,45	11,968	67,9	13,0	0,078
Erros 3 ⁽²⁹⁾	41	1,51	2,014	7,0	0,0	41	1,34	1,575	6,0	0,0	0,699
Interferência ⁽³⁰⁾	41	2,18	0,704	3,6	1,0	41	2,01	0,545	3,5	0,9	0,257
TMT ⁽³¹⁾											
Tempo A ⁽³²⁾	41	63,22	22,242	117,7	17,9	41	66,66	28,634	132,2	33,4	0,633
Tempo B ⁽³³⁾	41	177,23	79,729	300,0	28,2	41	192,87	82,020	300,0	74,9	0,068
Tempo B/Tempo A ⁽³⁴⁾	41	2,82	0,998	5,6	1,1	41	3,04	1,214	7,1	1,3	0,091
FAS ⁽³⁵⁾	41	31,41	10,017	67,0	17,0	41	31,68	9,629	56,0	17,0	1,000
Hooper ⁽³⁶⁾	41	18,25	4,857	25,5	8,5	41	18,10	4,786	27,5	9,5	0,826

Legenda: (1)Mini Exame do Estado Mental; (2)Inventário de Depressão Beck; (3)Teste de Memória de Figuras; (4)Número de figuras evocadas após nomeação; (5)Número de figuras evocadas logo após a visualização por 1'; (6)Número de figuras evocadas após visualização por 1; (7)Evocação após 5' das figuras memorizadas; (8)Teste do Desenho do Relógio; (9)Fluência Verbal Semântica - animais; (10)Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey; (11)Número de palavras memorizadas da lista A após primeira leitura; (12)Número de palavras memorizadas após leitura da lista B; (13)Número de palavras memorizadas da lista A sem releitura; (14)Número de palavras memorizadas da lista A sem releitura após intervalo de 20'; (15)Aprendizagem ao longo das cinco tentativas; (16)Interferência proativa (B1/A1); (17)Interferência retroativa (A6/A5); (18)Velocidade de esquecimento (A7/A6); (19)Span de Dígitos - WAIS-III; (20)Ordem Direta; (21)Ordem Indireta; (22)Ordem Direta menos Ordem Indireta; (23)Teste Stroop de Cores e Palavras; (24)Tempo, em segundos, cartão 1; (25)Número de erros cartão 1; (26)Tempo, em segundos, cartão 2; (27)Número de erros, cartão 2; (28)Tempo, em segundos, cartão 3; (29)Número de erros, cartão 3; (30)Efeito Stroop (T3/T1); (31)Teste das Trilhas; (32)Tempo, em segundos, trilhas A; (33)Tempo, em segundos, trilhas B; (34)Tempo B dividido pelo Tempo A; (35)Fluência Verbal Fonêmica - letras F, A e S; (36)Teste de Organização Visual de Hooper.

Doença de Parkinson (DP).

Nota: (*)p-valor gerado a partir do teste Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

A comparação entre os dois grupos (DP versus controle) em relação à volumetria subcortical e cortical revelou redução no grupo DP de várias estruturas com diferenças estatisticamente relevantes. Em relação à lateralidade foram seis estruturas subcorticais à esquerda, oito à direita e três centrais. No caso das corticais, foram 17 giros/lóbulos à esquerda e o mesmo número à direita (Tabelas 16, 17 e 18).

Tabela 16 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais: DP e controle

Variável	Grupo DP			Grupo controle			
Lado esquerdo	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	P-valor*
Substância branca do cerebelo	41	0,009	0,0013	55	0,010	0,0012	0,135
Córtex do cerebelo	41	0,031	0,0033	55	0,032	0,0029	0,074
Tálamo	41	0,005	0,0006	55	0,005	0,0005	0,510
Núcleo caudado	41	0,0020	0,0002	55	0,0024	0,0003	<0,001
Putâmen	41	0,0030	0,0004	55	0,0034	0,0004	0,001
Globo Pálido	41	0,0001	0,0001	55	0,0010	0,0002	0,590
Hipocampo	41	0,0020	0,0003	55	0,0026	0,0003	0,001
Amígdala	41	0,0008	0,0001	55	0,0010	0,0001	<0,001
Núcleo Accumbens	41	0,0003	0,0001	55	0,0004	0,0001	0,001
Volume de substância cinzenta cortical	41	0,134	0,0090	55	0,141	0,0078	<0,001
Lado direito	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	P-valor*
Substância branca do cerebelo	41	0,009	0,0015	55	0,010	0,0013	0,019
Córtex do cerebelo	41	0,032	0,0035	55	0,033	0,0030	0,046
Tálamo	41	0,004	0,0005	55	0,005	0,0004	0,047
Núcleo caudado	41	0,0022	0,0002	55	0,0024	0,0003	<0,001
Putâmen	41	0,0031	0,0005	55	0,0034	0,0004	0,002
Globo Pálido	41	0,0010	0,0002	55	0,0010	0,0001	0,533
Hipocampo	41	0,0025	0,0003	55	0,0027	0,0003	<0,001
Amígdala	41	0,0010	0,0001	55	0,0010	0,0002	0,053
Núcleo Accumbens	41	0,0003	0,0001	55	0,0004	0,0001	<0,001
Volume de substância cinzenta cortical	41	0,135	0,0088	55	0,142	0,0076	<0,001
Bilateral	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	P-valor*
Hipointensidade da substância branca cerebral	41	0,002	0,0013	55	0,002	0,0016	0,058
Corpo caloso-segmento posterior	41	0,00060	0,0001	55	0,00066	0,0001	0,017
Corpo caloso-segmento médio-posterior	41	0,00024	0,0001	55	0,00027	0,0001	0,017
Corpo caloso- segmento central	41	0,00025	0,0001	55	0,00029	0,0001	0,002
Corpo caloso- segmento médio-anterior	41	0,00027	0,0001	55	0,00030	0,0001	0,060
Corpo caloso- segmento anterior	41	0,00054	0,0001	55	0,00058	0,0001	0,060
Volume de substância cinzenta cortical-Total	41	0,268	0,0177	55	0,283	0,0154	<0,001

Legenda: Doença de Parkinson (DP); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC). Nota: *p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 17 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais (lado esquerdo): DP e controle

Variável	Grupo DP			Grupo controle			
	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	p-valor*
Porção caudal anterior do cíngulo	41	0,0011	0,0003	55	0,0011	0,0003	0,686
Giro frontal médio-porção caudal	41	0,0036	0,0006	55	0,0038	0,0006	0,103
Cuneus	41	0,0016	0,0002	55	0,0017	0,0003	0,683
Córtex entorrinal	41	0,0012	0,0003	55	0,0013	0,0002	0,156
Giro fusiforme	41	0,0056	0,0006	55	0,0060	0,0006	0,007
Lóbulo parietal inferior	41	0,0073	0,0009	55	0,0076	0,0008	0,089
Giro temporal inferior	41	0,0061	0,0007	55	0,0066	0,0007	<0,001
Istmo do cíngulo	41	0,0015	0,0002	55	0,0015	0,0002	0,986
Giro occipital lateral	41	0,0064	0,0007	55	0,0069	0,0008	0,001
Giro orbitofrontal lateral	41	0,0043	0,0003	55	0,0046	0,0004	0,001
Giro lingual	41	0,0036	0,0006	55	0,0039	0,0006	0,012
Giro orbitofrontal medial	41	0,0032	0,0003	55	0,0033	0,0004	0,017
Giro temporal médio	41	0,0059	0,0007	55	0,0063	0,0007	0,009
Giro parahipocampal	41	0,0013	0,0002	55	0,0014	0,0002	0,005
Giro paracentral	41	0,0020	0,0002	55	0,0021	0,0003	0,297
Pars opercularis	41	0,0027	0,0004	55	0,0029	0,0004	0,049
Pars orbitalis	41	0,0012	0,0001	55	0,0013	0,0002	0,014
Pars triangularis	41	0,0020	0,0003	55	0,0021	0,0003	0,082
Pericalcarino	41	0,0012	0,0002	55	0,0012	0,0002	0,408
Giro pós-central	41	0,0058	0,0010	55	0,0061	0,0007	0,083
Cíngulo posterior	41	0,0019	0,0003	55	0,0019	0,0003	0,383
Giro pré –central	41	0,0078	0,0008	55	0,0082	0,0007	0,009
Precuneus	41	0,0054	0,0005	55	0,0058	0,0005	0,001
Porção rostral anterior do cíngulo	41	0,0016	0,0003	55	0,0016	0,0003	0,733
Giro frontal médio-porção rostral	41	0,0086	0,0008	55	0,0091	0,0011	0,035
Giro frontal superior	41	0,0129	0,0012	55	0,0134	0,0010	0,048
Lóbulo parietal superior	41	0,0073	0,0008	55	0,0080	0,0008	<0,001
Giro temporal superior	41	0,0069	0,0007	55	0,0072	0,0008	0,070
Giro supramarginal	41	0,0062	0,0008	55	0,0066	0,0008	0,018
Polo frontal	41	0,0004	0,0001	55	0,0005	0,0001	0,081
Polo temporal	41	0,0015	0,0002	55	0,0016	0,0002	0,023
Giro transversal temporal	41	0,0007	0,0001	55	0,0007	0,0001	0,157
Ínsula	41	0,0041	0,0003	55	0,0042	0,0004	0,126

Legenda: Doença de Parkinson (DP); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: *p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 18 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais (lado direito): DP e controle

Variável	Grupo DP			Controle			
	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	P-valor*
Porção caudal anterior do cíngulo	41	0,0012	0,0003	55	0,0014	0,0003	0,095
Giro frontal médio-porção caudal	41	0,0034	0,0006	55	0,0036	0,0007	0,193
Cuneus	41	0,0017	0,0002	55	0,0018	0,0003	0,349
Córtex entorrinal	41	0,0010	0,0001	55	0,0011	0,0002	0,049
Giro fusiforme	41	0,0056	0,0006	55	0,0059	0,0006	0,010
Lóbulo parietal inferior	41	0,0084	0,0011	55	0,0090	0,0010	0,004
Giro temporal inferior	41	0,0060	0,0008	55	0,0065	0,0007	0,002
Istmo do cíngulo	41	0,0015	0,0002	55	0,0015	0,0002	0,714
Giro occipital lateral	41	0,0063	0,0007	55	0,0067	0,0008	0,004
Giro orbitofrontal lateral	41	0,0043	0,0004	55	0,0046	0,0004	<0,001
Giro lingual	41	0,0037	0,0005	55	0,0040	0,0007	0,019
Giro orbitofrontal medial	41	0,0030	0,0004	55	0,0032	0,0004	0,017
Giro temporal médio	41	0,0066	0,0008	55	0,0070	0,0008	0,013
Giro parahipocampal	41	0,0012	0,0002	55	0,0013	0,0002	0,002
Giro paracentral	41	0,0023	0,0003	55	0,0024	0,0003	0,689
Pars opercularis	41	0,0022	0,0004	55	0,0023	0,0003	0,142
Pars orbitalis	41	0,0015	0,0002	55	0,0016	0,0002	0,007
Pars triangularis	41	0,0023	0,0004	55	0,0025	0,0004	0,188
Pericalcarino	41	0,0014	0,0002	55	0,0014	0,0003	0,658
Giro pós-central	41	0,0054	0,0007	55	0,0056	0,0006	0,066
Cíngulo posterior	41	0,0018	0,0003	55	0,0019	0,0002	0,093
Giro pré –central	41	0,0077	0,0010	55	0,0081	0,0008	0,052
Precuneus	41	0,0057	0,0005	55	0,0061	0,0005	0,001
Porção rostral anterior do cíngulo	41	0,0013	0,0003	55	0,0013	0,0003	0,697
Giro frontal médio-porção rostral	41	0,0092	0,0008	55	0,0094	0,0010	0,202
Giro frontal superior	41	0,0126	0,0014	55	0,0129	0,0010	0,175
Lóbulo parietal superior	41	0,0072	0,0008	55	0,0080	0,0009	<0,001
Giro temporal superior	41	0,0067	0,0007	55	0,0071	0,0007	0,006
Giro supramarginal	41	0,0059	0,0008	55	0,0063	0,0006	0,005
Polo frontal	41	0,00059	0,0001	55	0,00064	0,0001	0,023
Polo temporal	41	0,0014	0,0002	55	0,0015	0,0002	0,047
Giro transversal temporal	41	0,0005	0,0001	55	0,0006	0,0001	0,630
Ínsula	41	0,0043	0,0004	55	0,0044	0,0004	0,225

Legenda: Doença de Parkinson (DP); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: *p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

As estruturas listadas na Tabela 19 e demonstradas nas Figuras 13 e 14, a seguir, nos diferentes cortes, apresentaram relevância na correção para comparações múltiplas feitas pelo QDEC usando a simulação de Monte-Carlo ($p<0,05$) entre grupo DP e controle.

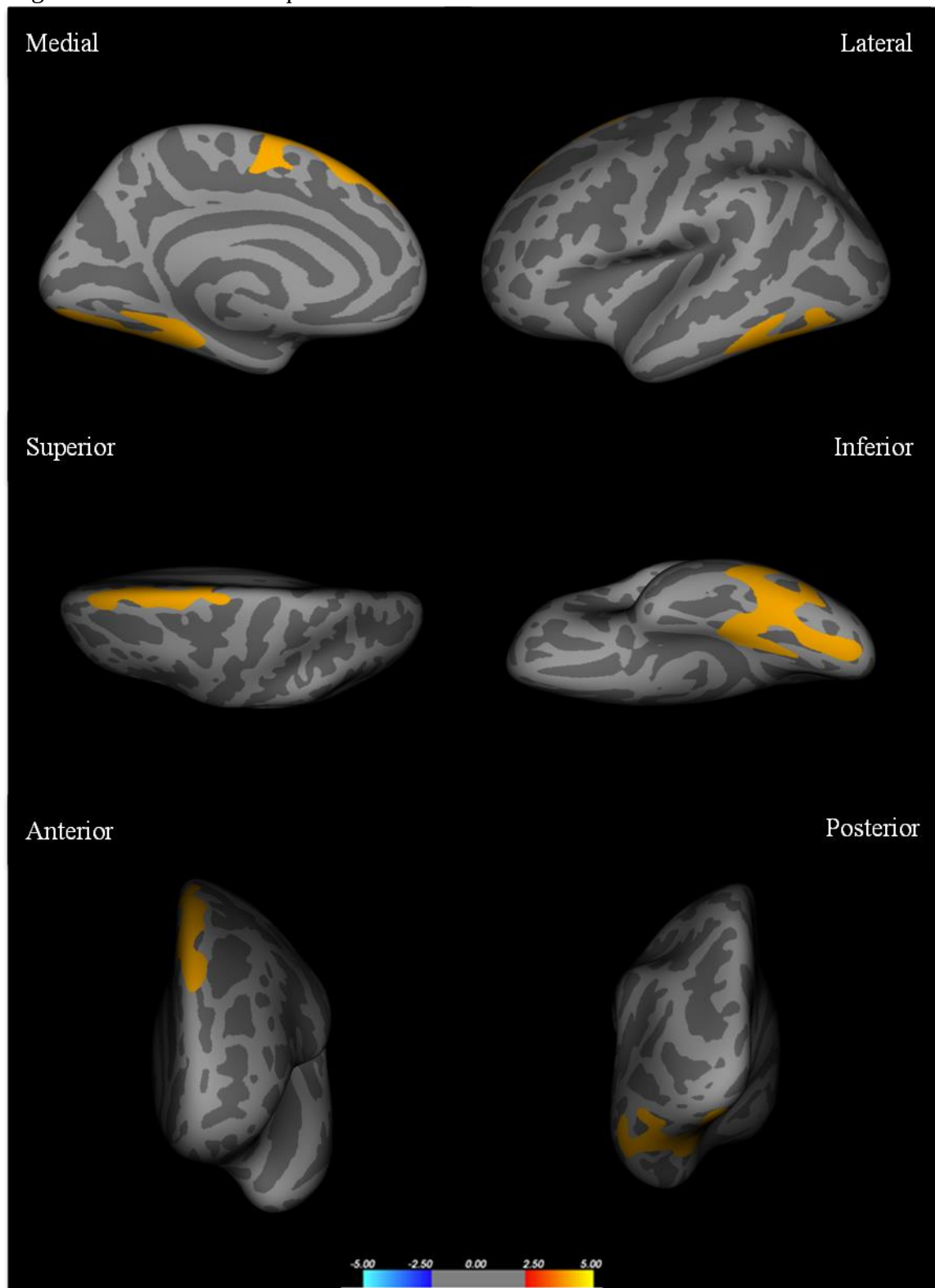
Tabela 19 - Espessura cortical média e DP das estruturas com relevância após simulação de Monte-Carlo ($p < 0,05$)

Lado Esquerdo	Grupo DP			Grupo controle			p-valor
	N	Média (mm)	dp	N	Média (mm)	dp	
Temporal inferior	41	2,415	0,213	55	2,599	0,239	0,00037
Fusiforme	41	2,363	0,161	55	2,524	0,157	0,00002
Giro lingual	41	1,828	0,186	55	2,014	0,332	0,00009
Parahipocampal	41	2,285	0,301	55	2,497	0,370	0,00306
Occipital lateral	41	1,846	0,393	55	1,972	0,337	0,00225
Frontal superior	41	2,559	0,205	55	2,740	0,205	0,00005
Lado Direito	N	Média (mm)	dp	N	Média (mm)	dp	p-valor
Précúneo	41	2,308	0,180	55	2,448	0,140	0,00002
Frontal superior	41	2,445	0,167	55	2,605	0,196	0,00003
Temporal medial	41	2,909	0,197	55	3,047	0,172	0,00015
Istmo do cíngulo	41	2,507	0,267	55	2,673	0,248	0,00589
Temporal superior	41	3,073	0,362	55	3,345	0,292	0,00007
Parietal inferior	41	2,188	0,290	55	2,370	0,256	0,00004
Fusiforme	41	2,326	0,168	55	2,492	0,131	0,00002
Sulco temporal superior	41	2,390	0,189	55	2,546	0,177	0,00077
Occipital lateral	41	2,046	0,176	55	2,164	0,186	0,00035
Temporal inferior	41	2,654	0,210	55	2,876	0,175	0,00095

Legenda: Doença de Parkinson (DP); desvio padrão (dp).

Fonte: O autor, 2017.

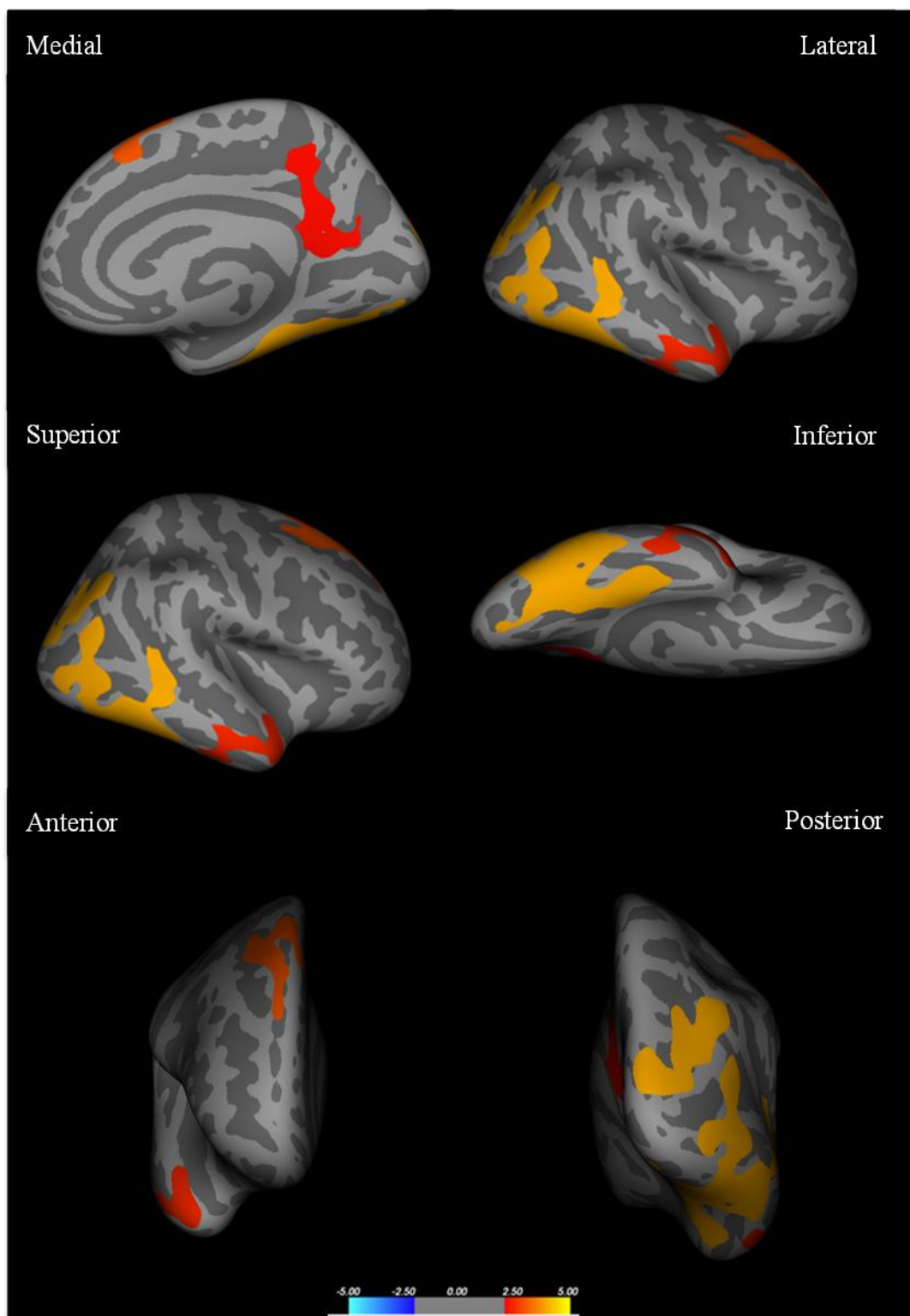
Figura 13 - Hemisfério esquerdo



Nota: demonstração das regiões estatisticamente significantes ($p=0,05$) corrigida para múltiplas comparações com simulação de Monte Carlo (Controle>DP). Giro frontal superior, temporal inferior, fusiforme, lingual.

Fonte: O autor, 2017.

Figura 14 - Hemisfério direito



Nota: demonstração das regiões estatisticamente significantes ($p=0,05$), corrigida para múltiplas comparações com simulação de Monte Carlo (Controle>DP). Istmo do cíngulo, precuneus, cuneus, frontal superior, temporal inferior, parahipocampal, parietal inferior, temporal medial, temporal superior, fusiforme, sulco temporal superior, occipital lateral, temporal inferior.

Fonte: O autor, 2017.

Devido ao fato de haver predomínio de homens no grupo DP, realizamos análise estatística em relação ao sexo no grupo controle com objetivo de excluir o fator DP e avaliar a interferência do fator sexo na análise. Realizamos ainda o pareamento por idade com objetivo de excluir a possibilidade do viés idade na análise. Observamos redução estatisticamente significativa de poucas estruturas no grupo masculino a saber: substância branca do cerebelo e segmento posterior do corpo caloso e nas estruturas corticais três de 33 à esquerda e uma de 33 à direita (APÊNDICE B, Tabelas 20 e 21).

Análise de acordo com a faixa etária nos indivíduos com DP revelou que indivíduos acima de 65 anos apresentaram menores volumes subcorticais e corticais. Em relação aos subcorticais foi documentada redução de cinco estruturas à esquerda, quatro à direita e quatro centrais. Nos giros/lóbulos à esquerda foram seis estruturas e à direita cinco (APÊNDICE B, Tabelas 22, 23 e 24).

No grupo controle aqueles com idade acima de 65 anos também apresentaram menores volumes subcorticais e corticais. Em relação aos subcorticais foi documentada redução de duas estruturas à esquerda, três à direita e duas centrais. Nos giros/lóbulos à esquerda foram quatro estruturas e à direita três (APÊNDICE B, Tabelas 25, 26 e 27).

Para avaliar a diferença volumétrica em pacientes com diferentes tempos de doença, realizamos a divisão em subgrupos, sendo um até cinco anos e outro com período superior a cinco anos de doença (DP). O subgrupo com maior tempo de doença apresentou valores menores, havendo diferença estatística significativa na amígdala, núcleo accumbens e volume de substância cinzenta cortical á esquerda e em relação as corticais o lóbulo parietal superior esquerdo e giro frontal superior direito (APÊNDICE B, Tabelas 28, 29 e 30).

Os resultados da análise estatística do desfecho cognitivo (diagnóstico neuropsicológico da última avaliação) com os dados do FS avaliados com objetivo de identificar algum preditor de pior desfecho cognitivo estão discriminados no Apêndice B nas Tabelas 31 a 36. No grupo DP, aqueles que apresentaram piora do CCL e que converteram para demência apresentavam redução de volume em diversas estruturas, no entanto só observamos diferença estatisticamente significativa na região central do corpo caloso. A interpretação da análise estatística no grupo controle foi prejudicada pois somente um indivíduo converteu para demência e sete pioraram o CCL.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo um número expressivo de indivíduos foram excluídos (54%) sendo a maior parte na primeira fase da pesquisa. Este dado relaciona-se ao fato de termos adotado critérios de exclusão rígidos e nesta população a prevalência de determinados fatores que possam interferir na cognição é relativamente alta, como por exemplo uso de benzodiazepínicos e lesões vasculares na RM. A proporção dos que concluíram a pesquisa em relação a fase de seleção inicial por grupo foi de 51% no grupo DP e 59% no grupo controle.

Com objetivo de excluir qualquer possibilidade de lesão vascular focal como viés da avaliação neuropsicológica ou segmentação pelo FreeSurfer, qualquer lesão isquêmica focal ou área de sangramento mesmo não recentes foram considerados como critérios de exclusão, independentemente do local (considerada área eloquente ou não) ou tamanho (mesmo pequenas lacunas). Gliose por microangiopatia não foi considerada como critério de exclusão. Em estudo publicado pelo nosso grupo com resultados preliminares desta amostra não encontramos diferença significativa entre o grau de lesão vascular mensurado pela escala de Fazekas e o grupo avaliado (DP ou Controle) e subtipo de CCL (amnéstico ou não amnéstico). Em relação às esferas cognitivas nos diferentes grupos, observamos relação estatisticamente significativa entre escala de Fazekas e função executiva em ambos os grupos (DP e controle) e memória somente no grupo DP.⁸³

Documentamos quatro casos de deficiência de vitamina B12 (valores < 200 pg/ml) e um caso de hipotireoidismo. Não havia sintomas relatados pelos pacientes como relacionado a estas alterações, no entanto, como havia possibilidade de interferência no desempenho cognitivo, estes indivíduos foram excluídos pois mesmo que avaliação neuropsicológica estivesse dentro da normalidade não poderíamos determinar algum efeito de melhora após 18 meses de reposição (reavaliação). Na reavaliação só os indivíduos com piora cognitiva realizaram exames laboratoriais, não sendo documentadas alterações que justificassem a piora.

Doze indivíduos foram excluídos por comprometimento cognitivo relevante segundo critérios estabelecidos. Em cinco casos (4 DP e 1 controle) apesar da pontuação do MEEM ser normal para escolaridade o diagnóstico foi estabelecido pela avaliação neuropsicológica que revelou comprometimento ($dp > 2$) em mais de quatro funções cognitivas das sete avaliadas,

nos demais o critério foi pela pontuação do MEEM (7 casos) segundo ponto de corte estabelecido na literatura de acordo com escolaridade.⁷⁶

No momento em que era realizado o convite, foi questionado o uso de determinados medicamentos não permitidos para pesquisa e apesar de negarem naquele momento no dia da avaliação médica ao realizar inventário medicamentoso uso de benzodiazepínicos ou anticolinérgicos foi documentado em 11 participantes na primeira etapa. Na reavaliação 6 iniciaram uso e foram excluídos. Benzodiazepínicos estão associados a comprometimento de diversas esferas cognitivas que podem se manter mesmo após meses da suspensão além de aumentar risco de demência cujo efeito pode não ter relação com dose ou tempo de uso.^{84,85} Sendo assim, optamos por excluir mesmo aqueles que utilizavam baixas doses e por pouco tempo. Os anticolinérgicos mais potentes (classe 3 na escala de risco anticolinérgico) são os que apresentam maior risco de efeitos adversos cognitivos e o seu uso foi utilizado como critério de exclusão, no caso biperideno, trihexifenidil, oxibutinina ou amitriptilina.⁸⁶

Depressão maior foi a principal causa de exclusão no grupo DP na primeira fase estando presente em 15% da amostra, próximo a prevalência relatada por Reijnders et al.²³ de 17%.

A não realização da RM, e portanto exclusão destes participantes, esteve relacionada aos seguintes fatores: não comparecimento nos dias marcados, sintoma de claustrofobia relatado na hora do exame e em seis casos pela impossibilidade de realização devido ao fato do aparelho estar inoperante nas duas unidades (HUPE/UERJ e HCPM).

Dez indivíduos não realizaram avaliação neuropsicológica na primeira fase, pois foi identificado pelo menos um critério de exclusão durante avaliação médica. Na segunda fase sete indivíduos desistiram de participar da pesquisa através do contato telefônico e uma paciente não compareceu apesar de sucessivos reagendamentos. O agendamento para as duas avaliações no mesmo dia proporcionou redução de perda de follow-up, pois só houve necessidade de um descolamento. Por outro lado, as duas avaliações tinham duração aproximada de duas horas podendo ser responsável por alguma queda no desempenho nos últimos testes por fadiga, sendo importante ressaltar que todos os participantes foram expostos a esse mesmo fator.

Três óbitos ocorreram no decorrer do estudo, sendo 2 no grupo DP (neoplasia de esôfago e outro por sepse pulmonar) e 1 no grupo controle (neoplasia de estômago). Dois indivíduos do grupo controle apresentaram AVE isquêmico.

Documentamos oito casos de perda de *follow up*/desistência, sendo mais comum no grupo controle (seis) possivelmente por menor motivação de indivíduos saudáveis para reavaliação.

Em relação a idade o grupo DP apresentou média discretamente maior (61,5 versus 59,4 anos) sem significância estatística ($p=0,169$), sendo importante este pareamento para análise entre os grupos devido a avaliação neuropsicológica e por imagem (Freesurfer) pois com envelhecimento há redução da maioria das estruturas cerebrais. Na variável sexo houve predomínio de homens no grupo DP e mulheres no controle com significância estatística ($p<0,001$). Este dado está de acordo com dados de Tan et al.⁵ que relatou que a DP é mais comum em homens.

A prevalência de hipotensão ortostática (HO) foi documentada em 13% no grupo DP não sendo detectado em nenhum caso no grupo controle. Postula-se que a hipotensão ortostática esteja associada a comprometimento cognitivo, quer seja a curto ou longo prazo.⁸⁷⁻

⁸⁹ A baixa prevalência de HO na amostra não permitiu estabelecer relação causal com comprometimento cognitivo.

A presença de fatores de risco cardiovascular está associada a comprometimento cognitivo na DP.^{90,91} Não observamos diferença significativa em relação ao risco cardiovascular entre os grupos DP e controle. Analisando o desfecho cognitivo não documentamos relação significativa entre presença de risco cardiovascular e pior desfecho cognitivo nos dois grupos.

A realização de atividade física tem sido relacionada a benefício cognitivo, documentada inclusive com melhora nos escores de testes neuropsicológicos na DP após realização de atividade aeróbica por alguns meses de forma regular.⁹² A American Heart Association preconiza a realização de atividade aeróbica de intensidade moderada por pelo menos 150 minutos por semana ou 60 minutos por semana de atividade aeróbica intensa.⁹³ Avaliamos a prevalência de sedentarismo na amostra e para tal consideramos como não sedentário o indivíduo que realizasse atividade aeróbica moderada (caminhada por exemplo) por pelo menos 150 minutos por semana por período superior a 12 meses. Não houve diferença expressiva em relação a sedentarismo entre os grupos (DP 47% x controles 57%) assim como não houve relação de ausência de sedentarismo com melhor desfecho cognitivo.

A avaliação da progressão motora da DP pode ser realizada através da análise comparativa das escalas motoras em determinado tempo sendo importante ter um critério objetivo de modificação clinicamente relevante. Shulman et al.⁹⁴ avaliaram escalas motoras e de qualidade de vida na DP com objetivo de definir mudanças de pontuação que seriam

cl clinicamente relevantes e ainda estabeleceram correlações entre as escalas. Em relação a escala de Schwab-England considera-se clinicamente relevante alterações de 10%, ou seja, qualquer modificação na classificação. No caso da escala de UPDRS III mudanças de 2,5 pontos seria considerado de relevância mínima, 5,2 moderada e importante 10,8. Para UPDRS-total mínima seria 4,3, moderada 9,1 e importante 17,1 pontos. Análise para correlação entre as escalas demonstrou que para mudança de 10% na Schwab-England há aumento de 4,5 na UPDRS III e 8,6 na UPDRS-total e que um aumento de 1 ponto na escala de Hoehn Yahr corresponde a 10,8 na UPDRS III e 17,8 na UPDRS-total. Baseado nestes critérios, não se observou alterações estatisticamente relevantes das escalas de UPDRS III, UPDRS-total, Hoehn-Yahr e Schwab-England entre as avaliações (inicial e final), permanecendo estável o quadro motor parkinsoniano sendo este dado esperado em se tratando de DP para um intervalo de tempo relativamente curto (18 meses).

No caso da escolaridade, os controles apresentaram média discretamente maior (11,9 versus 10,7 anos) sem haver significância estatística (pareamento) fato que foi importante para comparação da avaliação neuropsicológica. A realização de pesquisas cujo objetivo seja avaliar aspectos cognitivos em países com baixa escolaridade de grande parte da população como o Brasil é desafiador. Em geral os testes cognitivos não apresentam pontos de corte para baixos níveis de escolaridade além disto o conceito de anos de escolaridade no nosso meio pode ser relativo tendo em vista a heterogeneidade da qualidade do ensino no país. Estudos com objetivo de definir pontos de corte que retratem a nossa realidade educacional são fundamentais neste sentido. Algumas exceções existem, como por exemplo o MEEM com ponto de corte para três níveis de escolaridade segundo o recomendado por Bertolucci et al.⁷⁶ Por outro lado o MEEM não avalia adequadamente funções executivas, não sendo o teste mais apropriado para avaliação cognitiva global na DP. Para este fim, o teste MoCA poderia ser o mais apropriado, possuindo inclusive validação para uso na DP.^{94,95}

O escore do MoCA em geral é menor quando comparado ao MEEM pois avaliação da memória inclui cinco palavras e requer um tempo maior para recordá-las além de avaliar mais funções cognitivas em relação ao MEEM (executiva) que comumente estão comprometidas na DP.⁹⁵ Na DP observa-se uma grande variação na pontuação do MoCA entre os pacientes, maior do que os registrados no MEEM.⁹⁶ O MoCA pode superestimar os déficits no paciente com DP. Devido a este fato, Lawton et al.⁹⁶ estabeleceram uma tabela de conversão entre MoCA e MEEM, sendo maior nas pontuações menores (MoCA=10→MEEM=18) e menor em escores maiores (MoCA=28→MEEM=29). Outro aspecto importante ao se utilizar o

MoCA na DP seria o ponto de corte a ser considerado para diagnóstico cognitivo. Dalrymple-Alford et al.⁹⁷ propõem os seguintes: < 21 DDP; entre 21 e 25 CCL-DP e > 25 normal.

Não observamos diferença estatisticamente significativa entre avaliação cognitiva global entre os dois grupos (DP x controle) assim como entre as avaliações em dois momentos (intervalo de tempo de 18 meses). Nos dois grupos a pontuação do MoCA foi menor em comparação ao MEEM possivelmente pelos motivos expostos acima. Indivíduos com escolaridade mais baixa apresentaram pontuação mais baixa no MoCA, alguns se enquadrando em demência de acordo com o ponto de corte definido por Dalrymple-Alford et al.⁹⁷ sem, no entanto, ter este diagnóstico pela avaliação neuropsicológica.

Não há um consenso em relação à pontuação do MoCA de acordo com os diferentes níveis de escolaridade. O acréscimo de um ponto para indivíduos com período inferior ou igual a 12 anos de estudo torna seu uso limitado naqueles com baixa escolaridade. Gómez et al.⁹⁸ avaliando indivíduos de baixa escolaridade, observaram as seguintes médias do MoCA: analfabetos=16, até 5 anos=18 e > 5 anos=20. Observou-se na nossa amostra, significância estatística deste teste em relação a escolaridade somente no grupo controle ($p=0,001$). No grupo DP devido a interferência de outros fatores na realização dos testes relacionados a própria doença (maior comprometimento motor por exemplo), a análise da variável escolaridade foi prejudicada (viés dos sintomas da doença).

Tanto o MEEM quanto o MoCA apresentam vantagens e desvantagens conforme exposto sendo importante ressaltar que ambos são preconizados como testes a serem utilizados na avaliação cognitiva global na DP.^{33,34}

Após avaliação cognitiva global foi realizada avaliação neuropsicológica completa (nível 2) conforme recomendado pela MDS para classificação do CCL.^{33,99} Segundo estes critérios, preconiza-se a classificação de CCL em domínio único ou múltiplos domínios, pois possui importância na avaliação de diferentes substratos neurobiológicos/neuropatológico e prognóstico. Recomendam ainda especificar qual (quais) esferas cognitivas estão comprometidas ao invés da classificação somente em amnésico versus não amnésico, proporcionando assim melhor caracterização evolutiva dos diferentes subtipos de CCL.³³ O subtipo de CCL-DP mais comum segundo alguns estudos seria o domínio único^{29,30,99} enquanto em outros múltiplos domínios.^{100,101} A esfera cognitiva mais comumente comprometida segundo literatura pesquisada são memória^{29,90,101}, função executiva^{30,100} e atenção¹⁰² e a menos comprometida linguagem (compreensiva e expressiva).^{100,101}

Na seleção dos testes neuropsicológicos, selecionamos sempre que possível os que apresentam validação nacional, para melhor representatividade da amostra como por exemplo

o teste de RAVLT.⁷¹ Documentamos no grupo DP pior desempenho quando comparado ao controle nas duas avaliações. Na avaliação inicial (Tabela 13), as diferenças foram estatisticamente significativas nos testes que avaliaram memória episódica, memória de trabalho, atenção, função executiva e linguagem que se mantiveram na avaliação final, surgindo ainda diferenças significativas nos testes que avaliaram função visuoespacial/percepção visual (Tabela 14). Análise estatística no grupo DP entre as pontuações dos testes nos dois momentos não revelou diferença significativa (Tabela 15). No entanto, na avaliação conjunta dos dados observamos piora evolutiva do grupo DP, pois a redução da pontuação, mesmo que pequena, entre um momento e outro poderia não ser estatisticamente significativa, mas poderia ser suficiente para modificar a classificação do diagnóstico neuropsicológico de acordo com o desvio padrão adotado.

No geral as funções cognitivas mais comprometidas na avaliação inicial no grupo DP e controle foram atenção e memória. Na reavaliação no grupo DP foram atenção e função executiva e no controle atenção e memória. A função linguagem foi a menos comprometida nos dois grupos. Estes dados corroboram o padrão descrito na literatura.

Na classificação do CCL no grupo DP o mais prevalente na avaliação inicial foi múltiplos domínios. No grupo controle na primeira avaliação foi múltiplos domínios e na reavaliação houve a mesma proporção entre múltiplos domínios e envelhecimento normal. Houve aumento na prevalência de indivíduos classificados como CCL-DP múltiplos domínios na reavaliação e redução no grupo controle, denotando melhor prognóstico no grupo controle.

Não incluímos pacientes com comprometimento motor importante evitando que este fator interferisse na execução da bateria neuropsicológica. Sendo assim, a pontuação média da escala de Hoehn-Yahr foi de 2,1, UPDRS III de 17,8 e Schwab-England de 84,7 na inclusão (acometimento leve-moderado e independente). A média de tempo de doença foi de 78,1 meses, variando de três anos a 12 anos. Em relação à forma de DP, a mais prevalente na nossa amostra foi a rígido-acinética. A divisão da DP, de acordo com o sintoma motor predominante, pode estar relacionada a maior ou menor risco de demência.^{12,15-17} No presente estudo, poucos pacientes converteram para demência (dois), sendo que ambos possuíam a forma rígido-acinética. Daqueles que apresentaram piora do CCL cinco foram classificados como rígido acinético, três misto e três tremulante. Sendo assim daqueles que apresentaram piora do quadro cognitivo (demência ou piora do CCL) 77% se enquadraram como rígido-acinético ou misto e 23% como tremulante. Dados da literatura em relação à forma de DP e cognição também revelam que a forma rígido-acinética está mais comumente relacionada a

pior prognóstico cognitivo seguida da forma mista sendo que a tremulante apresenta melhor prognóstico.¹⁵⁻¹⁷

A busca por métodos complementares que possibilitem uma correlação anatomo-clínica na DP das alterações estruturais degenerativas nigrais e extranigrais, como demonstrado no modelo de Braak¹³, proporcionariam aumento da acurácia diagnóstica e a possibilidade do diagnóstico pré-clínico com importância terapêutica e prognóstica. Neste sentido, os métodos de imagem por serem não invasivos tornam-se uma das principais ferramentas e dentre estes, a volumetria por segmentação automática de superfície (FreeSurfer) tem despertado maior interesse por possuir validação histológica.⁴⁶ A sua aplicação nas manifestações cognitivas da DP tem demonstrado alterações na análise cortical e subcortical.⁵⁴⁻⁵⁷

A análise volumétrica corrigida pelo VIC entre os grupos DP e controle revelou redução significativa de volume em várias estruturas no grupo DP. Conforme mencionado anteriormente, houve predomínio significativo de homens no grupo DP e os relatos da literatura são conflitantes em relação as diferenças por gênero em relação a volumetria. Inano et al.¹⁰³ realizando análise com correção pelo VIC, demonstraram redução do volume de diversas estruturas encefálicas com o envelhecimento á exceção do núcleo caudado, globo pálido e quarto ventrículo e ainda aumento dos ventrículos laterais e terceiro. Em relação ao sexo, foi demonstrando volume relativamente maior em mulheres á exceção da amígdala, substancia branca cerebral, córtex cerebelar e núcleo caudado e cavidades ventriculares. Buckner et al.¹⁰⁴ observaram que homens tinham volume 12.4% maior em relação às mulheres sem correção e após correção pelo VIC uma redução de 1.3% em comparação a mulheres. Barnes et al.¹⁰⁵ demonstraram que homens apresentam maior volume cerebral total e de substância cinzenta com espessura cortical menor caso não fosse realizada a correção pelo VIC e após esta correção somente a substância branca cerebral de mulheres tinham maiores volumes as demais estruturas não apresentaram diferença significativa. No entanto, Peel et al.¹⁰⁶ observaram maiores volumes de substância branca e cinzenta em homens sem a correção pelo VIC, mantendo aumento da ínsula e giro temporal medial sem outras diferenças mesmo após a correção sendo que nenhuma estrutura foi maior em mulheres.

Tendo em vista os relatos controversos na literatura em relação ao tamanho das estruturas encefálicas em relação ao gênero¹⁰³⁻¹⁰⁶ foi realizada análise comparativa com pareamento por idade dessas estruturas no grupo controle entre os sexos com objetivo de excluir a interferência da doença nos resultados (APÊNDICE B, Tabelas 20 e 21). Os resultados revelaram poucas estruturas com diferença significativa entre os sexos, das

subcorticais a substância branca do cerebelo e segmento posterior do corpo caloso e três corticais esquerda (giro pós-central, precuneus, lóbulo parietal superior) e uma a direita (giro orbitofrontal medial) de 33 estruturas corticais de cada lado. Entretanto, não podemos descartar a possibilidade de viés relacionado ao sexo nestas regiões.

As estruturas do lobo temporal medial (hipocampo, giro parahipocampal, córtex entorrinal e amígdala) estão envolvidas na memória episódica, estágio de consolidação e evocação. Déficits amnésicos na DP (DDP) podem estar associados anatomicamente ao envolvimento das estruturas do lobo temporal medial (Figura 7).⁵⁸ Kandiah et al.¹⁰⁸ avaliaram evolução cognitiva de indivíduos com DP sem demência ao longo de dois anos com bateria neuropsicológica e volumetria de hipocampo e da substância branca profunda e periventricular. Análise volumétrica por segmentação do hipocampo revelou que menores volumes após correção pelo VIC foi preditor de conversão de DP com cognição normal para CCL-DP e de CCL-DP para DDP (preditor de pior desfecho cognitivo). Em relação a substância branca foi demonstrado que aqueles que evoluíram com CCL-DP apresentavam maior carga de lesão de substancia branca periventricular com tendência a significância já a subcortical profunda não foi preditora de piora cognitiva. Curiosamente Nyberg et al.¹⁰⁹ analisando estruturas subcorticais por volumetria com FreeSurfer não documentaram diferença significativa nas estruturas analisadas entre os grupos DP e controle à exceção de um aumento do volume do hipocampo no grupo DP. Os autores postulam que o efeito da levodopa exógena nas fases iniciais no estriado dorsal restabeleceria um nível fisiológico e no estriado ventral, área tegmentar e hipocampo acarretaria um estado suprafisiológico havendo hiperestimulação pela mesma, associado a este fato postularam a interferência da continua neogênese que ocorre no hipocampo ao maior volume do mesmo em comparação ao controle. No entanto além da amostra reduzida neste estudo não foi realizada a correção pelo VIC dos valores o que pode ter influenciado neste resultado. Já Vriend et al.¹¹⁰, avaliando uma amostra maior e realizando a correção pelo VIC em indivíduos com DP com e sem ansiedade, documentou no primeiro grupo redução do volume da amígdala esquerda não havendo diferença no hipocampo.

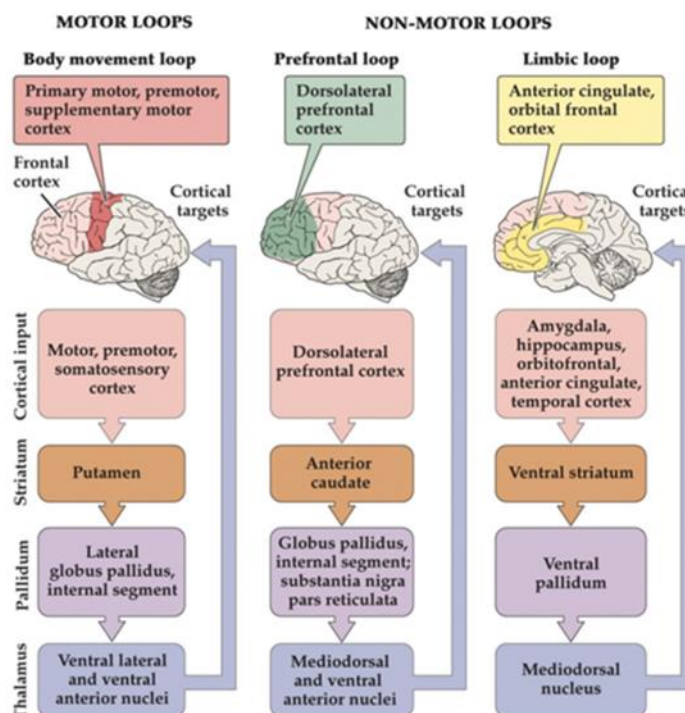
Documentamos redução de volume com diferença estatística significativa no grupo DP nas seguintes estruturas do lobo temporal medial: amígdala esquerda, hipocampo bilateral, giro parahipocampal bilateral e córtex entorrinal direito. Em relação à espessura também foi observada redução significativa no grupo DP no temporal superior, médio e inferior à direita e do lado esquerdo no temporal inferior e parahipocampal. Observamos maior comprometimento da memória no grupo DP com diferença estatística significativa em relação

ao controle na dependência do teste (Tabelas 13 e 14). Sendo assim, houve coerência entre atrofia de estruturas do lobo temporal e piores resultados na avaliação da memória.

Não realizamos aplicação de escalas de ansiedade mas houve avaliação através dos critérios de DSM IV para TAG, que inclusive foi critério de exclusão pela possibilidade de interferência nos testes neuropsicológicos, sendo assim na nossa amostra não havia indivíduos com quadros de ansiedade importante. No entanto, não podemos descartar a possibilidade da presença de sintomas de ansiedade mais leves pela não avaliação através de escalas específicas e assim como realizado por Vriend et al.¹¹⁰ e estabelecer correlação anatomo-clínica. A amígdala além de estar relacionada a expressão/modulação das emoções, também está envolvida nos processos cognitivos (aprendizado e memória) e a sua atrofia pode, no nosso estudo, estar relacionada a este fato.

Os núcleos da base compreendem o estriado dorsal (núcleo caudado e putâmen) e estriado ventral (núcleo accumbens assim como uma pequena parte, a mais ventral, do núcleo caudado e putâmen), globo pálido, substância negra e núcleo subtalâmico. Estas estruturas possuem diferentes funções sendo a motora relacionada ao putâmen, associativa e cognitiva ao núcleo caudado e a límbica ao estriado ventral (núcleo accumbens). A via considerada de entrada dos núcleos da base é o estriado dorsal (núcleo caudado e putâmen) sendo que o núcleo caudado possui íntima relação com função executiva.^{107,108} O estriado recebe aferência proveniente de múltiplas áreas do córtex cerebral e emite eferência para o globo pálido projetando-se em seguida para o tálamo que por fim projeta-se para córtex cerebral fechando a alça córtex-núcleos da base-tálamo-córtex (Figura 15, a seguir).¹⁰⁷

Figura 15 – Vias motoras e não motoras dos núcleos da base-córtex



Fonte: Adaptado de Neuroscience, fourth edition, 2008 (box 18 D).

O núcleo caudado possui intensa conexão com região dorsolateral do lobo frontal (giro frontal superior e médio) que devido a depleção dopaminérgica na DP resulta em disfunção executiva, sendo assim o déficit executivo na DP decorre de envolvimento cortical (lobo frontal) e subcortical (estriado).⁵⁸ Baseados nestes dados, concluímos que o comprometimento estrutural dos núcleos da base comumente está associado a manifestações cognitivas direta ou indiretamente até mesmo nas fases iniciais.

Mak et al.⁵⁷, em estudo avaliando pacientes com DP recém-diagnosticados com duração de 18 meses (longitudinal), documentaram redução significativa do núcleo accumbens esquerdo e hipocampo esquerdo no grupo CCL-DP em comparação aos sem comprometimento cognitivo (DP e controle). Após 18 meses foi observada atrofia progressiva do hipocampo e núcleo caudado esquerdo no CCL-DP. Houve correlação do comprometimento cognitivo naqueles com CCL-DP e atrofia do núcleo caudado e accumbens esquerdo.⁵⁷ Foo et al.⁵⁵, também realizando estudo longitudinal com 18 meses de duração, observaram no grupo CCL-DP redução significativa do tálamo esquerdo na avaliação inicial e após 18 meses além deste foi observada ainda redução do tálamo direito, núcleo caudado direito e hipocampo. Em relação ao desfecho, aqueles que converteram para CCL-DP

observou-se atrofia significativa do núcleo caudado esquerdo e direito e núcleo accumbens direito. Houve correlação entre atrofia do tálamo esquerdo e núcleo accumbens direito com pior desempenho cognitivo.⁵⁵

No grupo DP observou-se redução volumétrica significativa no núcleo caudado bilateral, núcleo accumbens bilateral, putâmen bilateral e tálamo direito. Foi documentado a nível cortical no grupo DP, a redução volumétrica do lado esquerdo dos giros frontal superior e médio, *pars opercularis* esquerda e *pars orbitalis* bilateral com significante diferença estatística. Na análise da espessura cortical também observamos redução significativa no giro frontal superior bilateral. Tendo em vista que comprometimento executivo e memória de trabalho estão relacionados a envolvimento do circuito que envolve o córtex pré-frontal dorsolateral (giro frontal superior e médio), ventrolateral (*pars opercularis*, *pars triangularis* e *pars orbitalis*), estriado e tálamo⁵⁸, sendo que o grupo DP apresentou redução significativa das referidas estruturas com maior comprometimento das funções executivas (Tabela 13 e 14) pode-se estabelecer correlação anatomo-clínica.

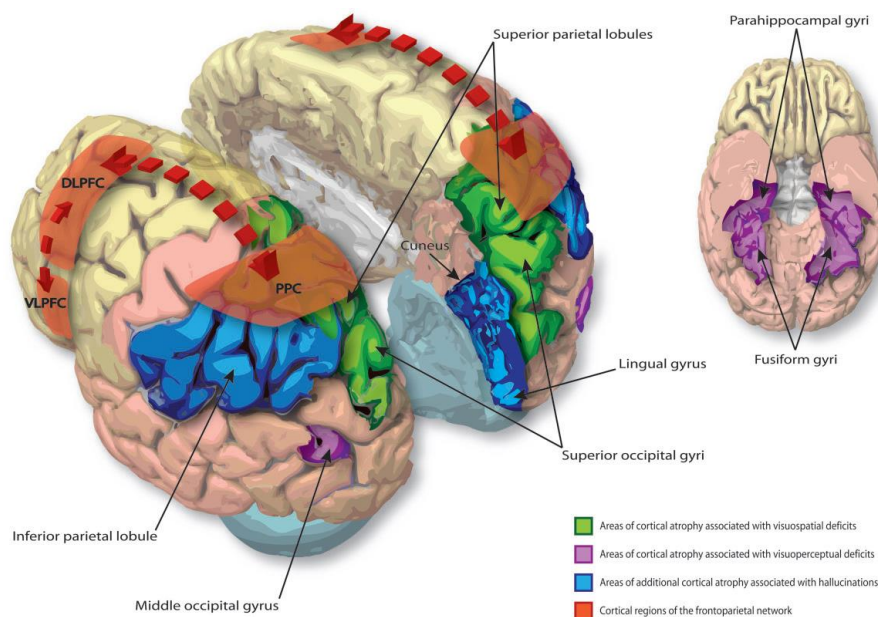
O comprometimento da atenção envolve áreas corticais pré-frontais e parietais posteriores, sendo que as pré-frontais modulam a atenção de acordo com as demandas necessária para realizar determinada tarefa. Estudos com imagem funcional em pacientes com CCL-DP e DDP revelam hipometabolismo do córtex frontal e parietal.¹⁰⁹ Déficits de atenção envolvem comprometimento das regiões frontais, córtex pré-frontal ventrolateral (*pars opercularis*, *pars triangularis* e *pars orbitalis*) e dorsolateral (giro frontal superior e médio) e por fim o córtex parietal posterior.⁵⁸ Este último compreende o lobo parietal superior dorsal e o inferior ventral (giros supramarginal e angular). Corroborando estes dados, a análise do nosso grupo revelou maior comprometimento da atenção (Tabela 13 e 14) com redução de volume significativo nas regiões frontais e parietais à exceção da *pars triangularis* e lóbulo parietal inferior esquerdo assim como redução da espessura frontal superior bilateral e parietal inferior direito.

As funções visuoespaciais compreendem a localização de objetos e sua relação com indivíduo. A visuoperceptiva inclui a identificação e reconhecimento de objetos através de processos visuais primários, perceptivos e associativos. Na DP podem ser observados comprometimento visuoespacial ou visuoperceptivos que estão relacionados a comprometimento corticais demonstrado pelo método VBM. Pereira et al.¹¹⁰, avaliando indivíduos com DP e controles, observaram tais alterações no grupo DP. O comprometimento do teste de reconhecimento facial (visuoperceptual) estava associado à redução da espessura do giro fusiforme, parahipocampal, occipital medial e frontal inferior. Já alterações no teste de

discriminação de formas visuais (visuoperceptual e visuoespacial) correlacionaram-se com redução da espessura parietal superior bilateral. Outras alterações significativas foram documentadas nos giros occipital superior, frontal medial e frontal inferior (Figura 16).

Na nossa amostra o grupo DP apresentou comprometimento de funções visuoespaciais mais significativa em relação aos controles. Da mesma forma que Pereira et al.¹¹⁰, observamos no grupo DP redução significativa das seguintes regiões bilateralmente: precuneus, giro lingual, fusiforme, occipital, parahipocampal, parietal superior bilateral, *pars orbitalis* (frontal inferior) e à esquerda no frontal superior e médio, *pars opercularis* (frontal inferior). Na análise de espessura dessas estruturas, houve diferença significativa á esquerda no fusiforme, lingual, parahipocampal, occipital lateral e à direita no precuneus, fusiforme, parietal inferior e occipital lateral.

Figura 16 – Circuitos relacionados à função visuoespacial/perceptual



Fonte: adaptado de Gratwicke et al.⁵⁸

Alterações da linguagem na DP podem ser secundárias a comprometimento executivo ou a comprometimento das áreas de linguagem no hemisfério esquerdo. Na nossa amostra reduzido número de indivíduos apresentou alterações nos testes de linguagem (2%). As estruturas relacionadas a linguagem no hemisfério esquerdo e que apresentaram redução significativa em relação aos controles compreendem *pars opercularis* e *orbitalis* (frontal inferior), giro supramarginal e temporal médio.¹¹¹

Apesar da baixa representatividade de comprometimento da linguagem na amostra, o comprometimento de funções executivas concomitante poderia estar relacionado de forma secundária. Possivelmente as regiões supracitadas que apresentaram redução significativa no grupo DP não tinham correlação com a alteração da linguagem pois no grupo controle foi identificada a mesma proporção de alterações nesta função sem redução de volume.

O corpo caloso (CC) é uma importante estrutura a ser analisada nos quadros cognitivos. As fibras finas do CC estão relacionadas a integração de funções corticais superiores e se localizam preferencialmente nas porções anteriores. Já as fibras grossas estão relacionadas a integração auditiva, motora e visual e se localizam preferencialmente nas porções medial e posterior. A porção anterior do CC modula o processo de interferência (ação inibitória) e a posterior modula o processo de facilitação (ação excitatória).^{112,113}

Goldman et al.¹¹⁴ avaliaram volumetria do corpo caloso de acordo com a divisão realizada por FS em cinco porções: anterior, médio-anterior, central, médio-posterior e posterior. Foram observados menores volumes com significância estatística no grupo DP (cognição normal, CCL ou DDP) em comparação ao controle nas regiões médio-anterior e central. Aqueles com DDP em comparação aos CCL-DP e os DP sem déficit cognitivo, apresentaram redução das cinco porções. Houve correlação entre atrofia de determinado segmento do corpo caloso com seguintes funções cognitivas: porção central com atenção e memória, segmento médio-posterior com função executiva, linguagem e memória e por fim segmento posterior com memória, linguagem, função executiva e visuoespacial.¹¹⁴

As partes anterior e central do CC se conectam predominantemente com o lobo frontal (atenção e memória de trabalho) enquanto o médio-posterior com área motora suplementar, córtex motor primária e lobo parietal (atenção) e a parte posterior com região parieto-occipital (memória, linguagem e função visuoespacial). Talvez o predomínio de atrofia dos segmentos posteriores do CC estejam associados a pior prognóstico cognitivo em estudos longitudinais baseado na hipótese da síndrome Dual.¹¹⁵

Observamos menores volumes em todos os segmentos do corpo caloso no grupo DP sendo a diferença significativa nos segmentos posterior, médio-posterior e central. Tendo em vista os resultados de Goldman et al.¹¹⁴, foi possível estabelecer correlação com maior comprometimento de todas as funções cognitivas e atrofia dos segmentos supracitados do CC no grupo DP na nossa amostra.

O cerebelo classicamente está associado a função motora, no entanto, nos últimos anos vários estudos têm descrito funções cognitivas relacionadas ao mesmo (porção lateral-posterior) através do circuito cérebro-cerebelar. Este circuito compreende uma via de entrada (córtex cerebral-ponte ipsilateral-córtex cerebelar contralateral) e uma via de saída (núcleo denteado (cerebelo) - tálamo contralateral- córtex cerebral).¹¹⁶ As funções cognitivas relacionadas com o cerebelo incluem a memória procedural, função executiva, visuoespacial, linguagem e comportamental.¹¹⁷ Em relação a correlação da lateralidade com função, o cerebelo direito está associado a linguagem/fluência verbal e o esquerdo a função visuoespacial. No grupo DP foi observada redução da substância cinzenta e branca do cerebelo sendo estatisticamente significativa somente do lado direito, a qual poderia estar relacionada a maior comprometimento da fluência verbal observada no grupo DP.

Em relação a outras variáveis que pudessem ter relevância na análise do FS avaliamos idade e tempo de doença. Para idade foi realizada avaliação de indivíduos até 65 anos e acima

de 65 anos. Nos dois grupos indivíduos acima de 65 anos apresentaram menores valores na volumetria, no entanto, diferenças estatisticamente significativa foram documentadas em maior frequência no grupo DP (APÊNDICE B, Tabelas 22 a 27). Assim como Inano et al.¹⁰³, várias estruturas apresentaram redução estatisticamente significativa em relação a idade à exceção do globo pálido e núcleo caudado.

Com objetivo de avaliarmos o impacto do tempo de doença nos dados do FS dividimos os pacientes em dois grupos: até cinco anos e acima de cinco anos (APÊNDICE B, Tabelas 28 a 30). Indivíduos com tempo de doença superior a cinco anos apresentaram redução de volume estatisticamente significativo em três estruturas subcorticais à esquerda (amígdala, núcleo accumbens e volume da substância cinzenta) e duas estruturas corticais (lobo parietal superior esquerdo e giro frontal superior direito). Poucos estudos avaliaram o impacto do tempo de doença na volumetria ou espessura cortical por FS. Goldman et al.¹¹⁴ documentaram redução do corpo caloso em pacientes com maior tempo de doença, também observamos menor volume do segmento anterior do corpo caloso no grupo com tempo superior a cinco anos no entanto não foi documentada significância estatística. No estudo de Lyoo et al.¹¹⁸ foi possível estabelecer uma correlação entre maior tempo de doença e redução da espessura cortical temporo-parietal (parietal superior direita e temporal superior esquerda). Neste estudo, não foi feita análise de volume giral, no entanto, a redução da espessura seria uma evidência do impacto estrutural relacionado ao tempo de doença. À semelhança deste estudo, o volume do lobo parietal superior em nossa amostra foi uma das áreas que apresentou diferença estatisticamente significante em relação ao tempo de doença, porém no lado esquerdo.

Claassen et al.¹¹⁹ avaliaram com método FS se o hemisfério esquerdo apresentaria uma maior susceptibilidade ao processo degenerativo na DP. Neste estudo, foi observada redução da espessura cortical à esquerda e no segmento anterior do cérebro nas fases iniciais (até 10 anos) com progressão para lado direito e regiões posteriores nas fases tardias (após 10 anos) independentemente de correlação com lado de maior acometimento pela doença ou de lado dominante do indivíduo. Estes dados sugerem que as alterações estruturais iniciam no lado esquerdo. Observamos menores volumes naqueles com maior tempo de doença revelando diferença estatisticamente significativa somente nas estruturas do lado esquerdo: na amígdala, núcleo accumbens, volume da substancia cinzenta e lobo parietal superior, corroborando a hipótese de maior susceptibilidade das estruturas do lado esquerdo.

Na avaliação do desfecho cognitivo, inicialmente os participantes da pesquisa foram diagnosticados através de avaliação neuropsicológica em envelhecimento normal, CCL e

demência. Em relação à classificação CCL, foi necessária identificação daqueles que permaneceram estáveis em relação à avaliação inicial dos que apresentaram piora, pois o objetivo da pesquisa foi a identificação de preditores de declínio cognitivo, sendo demência ou piora do CCL. Consequentemente, a subdivisão do desfecho cognitivo em um número maior de grupos (quatro) resultou em menor número de indivíduos por grupo representando uma limitação do estudo para interpretação da análise estatística em relação ao desfecho. No grupo classificado com demência, por exemplo, um reduzido número de indivíduos converteu para esta classificação no período (2 no grupo DP e 1 no grupo controle). No grupo CLL-pior o número de indivíduos no grupo DP foi de 11 e no controle 7. Os fatores que possivelmente estariam relacionados a este fato seriam o tempo relativamente curto entre avaliação-reavaliação (18 meses), rígido critério de exclusão em relação a outro fator que associado aumentaria risco de demência, seleção de pacientes sem incapacidade significativa que pudesse interferir nos testes neuropsicológicos consequentemente que não se enquadrassem em fase tardia da doença com menor risco de declínio cognitivo. No entanto, nos dois pacientes que converteram para demência, menores volumes foram documentados na substância branca e córtex do cerebelo, tálamo, núcleo caudado, putâmen, globo pálido e substância cinzenta cortical bilateralmente e núcleo accumbens à direita (APÊNDICE B, Tabela 31). Além destas, maior carga de lesão na substância branca, reduções do segmento médio anterior e central do corpo caloso foram observadas (APÊNDICE B, Tabela 31). Naqueles com piora do padrão do CCL foi verificada redução do volume do tálamo bilateralmente e segmento central do corpo caloso (APÊNDICE B, Tabela 31). Em relação ao volume cortical também documentamos menores valores em quinze giros/lobos à esquerda e treze à direita no grupo que converteu para demência e três à esquerda e dois à direita naqueles com piora do padrão do CCL (APÊNDICE B, Tabelas 32 e 33). Análise estatística dos referidos dados no grupo DP revelou diferença estatisticamente significativa no corpo caloso-segmento central ($p=0,043$), sendo assim, estabeleceu-se correlação entre redução volumétrica desta estrutura com pior desfecho cognitivo.

Conforme mencionado, devido ao reduzido número de conversão para demência no grupo controle (um), não podemos realizar inferência estatística com os resultados obtidos (APÊNDICE B, Tabelas 34 a 36).

De acordo com a literatura pesquisada, poucos estudos avaliaram volumetria por método de segmentação automática como preditor de pior desfecho cognitivo. No estudo de Foo et al.⁵⁵ a redução do volume do tálamo direito e núcleo accumbens direito foi preditor de pior desfecho cognitivo em 18 meses, no caso CCL, pois nenhum paciente converteu para

DDP. No estudo ICICLE-PD, após 18 meses, também não foram documentados indivíduos que converteram para DDP. Neste estudo, na reavaliação dos pacientes, aqueles com diagnóstico de CCL-DP apresentavam na RM inicial redução significativa de volume do núcleo accumbens e hipocampal à esquerda que progrediu após 18 meses para hipocampo direito e núcleo caudado esquerdo.⁵⁷ Kandiah et al.¹²⁰, avaliando pacientes com DP com reavaliação semestral ao final de dois anos, observaram que redução do volume hipocampal e maior carga de lesão em substância branca estavam relacionados a pior desfecho cognitivo (CCL-DP ou DDP). Assim como os estudos supracitados, também documentamos naqueles com pior desfecho redução do volume talâmico (bilateral nos grupos DP-CCL-pior e DDP), núcleo accumbens direito (DDP), núcleo caudado (bilateral no grupo DDP) e maior carga de lesão em substância branca (DDP). Não observamos redução volumétrica hipocampal relacionada a pior desfecho (CCL-DP-pior ou DDP).

CONCLUSÕES

O grupo DP apresentou piores resultados na avaliação neuropsicológica em comparação ao grupo controle na primeira e última avaliação sendo o resultado significativo em um ou mais testes que avaliaram as cinco funções cognitivas: memória, atenção, função executiva, linguagem e função visuoespacial.

Segundo a classificação preconizada para CCL-DP pela MDS o tipo mais comum na amostra foi o CCL múltiplos domínios e a função cognitiva mais comprometida na primeira avaliação foi atenção seguida de memória e na avaliação final atenção seguida de função executiva.

Em relação ao desfecho cognitivo, através da avaliação neuropsicológica, o grupo DP apresentou pior prognóstico. No grupo DP 31,7% cursaram com piora (CCL-pior ou demência) enquanto que no controle 14,5%. Já no grupo controle 23,7% apresentaram melhora enquanto 4,9% no grupo DP.

Em relação às variáveis clínicas, 77% dos que apresentaram piora cognitiva foram classificados como rígido-acinético ou mistos, sendo assim a forma tremulante foi relacionada a melhor prognóstico.

Várias estruturas corticais e subcorticais apresentaram menores volumes com significância estatística no grupo DP assim como na espessura cortical. Através destes resultados, podemos concluir que o processo degenerativo na DP se estende além das estruturas dos núcleos da base mesmo nas fases mais precoces dependendo da estrutura analisada.

A correlação estatística do desfecho cognitivo com o volume das estruturas realizada na fase inicial foi prejudicada pela necessidade de subdivisão em quatro grupos consequentemente reduzindo o n amostral daqueles com piora do padrão cognitivo, especialmente no grupo controle. No entanto, a redução do segmento central do corpo caloso no grupo DP apresentou diferença estatisticamente significativa na análise das 4 classificações (envelhecimento normal, CCL-estável, CCL-pior ou demência) podendo ser considerado um dado relacionado a pior prognóstico cognitivo.

REFERÊNCIAS

1. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181–4.
2. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427–42.
3. Katzenschlager R, Cardozo A, Cobo MRA, Tolosa E, Lees AJ. Unclassifiable parkinsonism in two European tertiary referral centres for movement disorders. *Mov Disord*. 2003;18(10):1123–31.
4. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583–90.
5. Tan LCS. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2013;18(3):231–8.
6. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384–6.
7. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, 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.
8. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E, Ioannidis JPA. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;23:1–9.
9. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745–52.
10. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223–36.
11. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease : diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(March):235–45.
12. Ba F, Obaid M, Wieler M, Camicioli R, Martin WRW. Parkinson Disease: The Relationship Between Non-motor Symptoms and Motor Phenotype. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(2):261–7.
13. Braak H, Tredici K Del, Rüb U, de Vos RA., Jansen Steur EN., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211.
14. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2000;247:3–10.
15. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(11):2947–57.
16. Rajput AH, Rajput ML, Ferguson LW, Rajput A. Baseline motor findings and Parkinson disease prognostic subtypes. *Neurology*. 2017;89(2):138–43.

17. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord*. 2016;31(8):1095–102.
18. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology*. 2009;73(3):206–12.
19. Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(4):208–14.
20. Szatmari S, Illigens BM-W, Siepmann T, Pinter A, Takats A, Bereczki D. Neuropsychiatric symptoms in untreated Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:815–26.
21. Aarsland D, Bronnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(8):928–30.
22. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23(6):837–44.
23. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):183–9.
24. Ng A, Chander RJ, Tan LCS, Kandiah N. Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(9):1056–60.
25. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord*. 2004;19(9):1043–9.
26. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183–94.
27. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - Meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(4):252–65.
28. Pandya SY, Clem MA, Silva LM, Woon FL. Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. *J Neurol Sci*. 2016;369:57–62.
29. 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.
30. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Mov Disord*. 2006;21(9):1343–9.
31. Hoogland J, Boel JA, de Bie RMA, Geskus RB, Schmand BA, Dalrymple-Alford JC, et al. Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2017;32(7):1056–65.
32. Broeders M, de Bie RM, Velseboer DC, Speelman JD, Muslimovic D, Schmand B. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2013;81(4):346–52.

33. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(3):349–56.
34. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689–707.
35. Hughes A, Daniel S, Lees A. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:1497–9.
36. Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*. 2006;67(9):1605–11.
37. Cummings JL. Intellectual Impairment in Parkinson's Disease: Clinical, Pathologic, and Biochemical Correlates. *Top Geriatr*. 1988;1(1):24–36.
38. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(10):1255–63.
39. Reid WGJ, Hely MA, Morris JGL, Loy C, Halliday GM. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(9):1033–7.
40. Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, Shill HA, Connor DJ, Sue L, et al. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol*. 2010;120(6):827–8.
41. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Psych FRC, Deuschl G, et al. Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2509–18.
42. Pyatigorskaya N, Gallea C, Garcia-Lorenzo D, Vidailhet M, Lehericy S. A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(4):206–20.
43. Morey RA, Petty CM, Xu Y, Pannu Hayes J, Wagner HR, Lewis D V., et al. A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *Neuroimage*. 2009;45(3):855–66.
44. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–80.
45. Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage*. 2010;53(3):1135–46.
46. Cardinale F, Chinnici G, Brammerio M, Mai R, Sartori I, Cossu M, et al. Validation of FreeSurfer-Estimated Brain Cortical Thickness: Comparison with Histologic Measurements. *Neuroinformatics*. 2014;12(4):535–42.
47. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010;53(1):1–15.
48. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole Brain Segmentation: Neurotechnique Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*. 2002;33(3):341–55.

49. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999;9(2):179–94.
50. Jovicich J, Czanner S, Han X, Salat D, Kouwe A Van Der, Quinn B, et al. NIH Public Access. 2010;46(1):177–92.
51. Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*. 2006;32(1):180–94.
52. Heinen R, Bouvy WH, Mendrik AM, Viergever MA, Biessels GJ, De Bresser J. Robustness of automated methods for brain volume measurements across different MRI field strengths. *PLoS One*. 2016;
53. Gronenschild EHBM, Habets P, Jacobs HIL, Mengelers R, Rozendaal N, van Os J, et al. The effects of FreeSurfer version, workstation type, and Macintosh operating system version on anatomical volume and cortical thickness measurements. *PLoS One*. 2012;
54. Gerrits NJHM, Van Loenhoud AC, Van Den Berg SF, Berendse HW, Foncke EMJ, Klein M, et al. Cortical thickness, surface area and subcortical volume differentially contribute to cognitive heterogeneity in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2016;11(2):1–14.
55. Foo H, Mak E, Yong TT, Wen MC, Chander RJ, Au WL, et al. Progression of subcortical atrophy in mild Parkinson's disease and its impact on cognition. *Eur J Neurol*. 2016;24(2):341–8.
56. Danti S, Toschi N, Diciotti S, Tessa C, Poletti M, Del Dotto P, et al. Cortical thickness in de novo patients with Parkinson disease and mild cognitive impairment with consideration of clinical phenotype and motor laterality. *Eur J Neurol*. 2015;22(12):1564–72.
57. Mak E, Su L, Williams GB, Firbank MJ, Lawson RA, Yarnall AJ, et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*. 2015;138(10):2974–86.
58. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: A neural networks perspective. *Brain*. 2015;138(6):1454–76.
59. Perditte A, Saline I. Mini International Neuropsychiatric interview (MINI). MINI: Brazilian version 5.0.0. 2002.
60. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(15):2649–53.
61. Bradley JG, Davis KA. Orthostatic hypotension. *Am Fam Physician*. 2003;68(12):2393–8.
62. Fahn S, Marsden CD, Calne DB E. Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. Macmillan. Vol. 2. Florham Park, NJ; 1987. 153-163 p.
63. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort. *Neurology*. 1990;40(10):1529–1529.
64. Schwab R, England A. Schwab and England Activities of Daily Living. Proj Tech Eval Surg Park Dis Gillingham FJ, Donaldson IML, Ed Third Symp Park Dis. 1969;152–7.

65. Carod-Artal FJ, Martinez-Martin P, Vargas AP. Independent validation of SCOPA–psychosocial and metric properties of the PDQ-39 Brazilian version. *Mov Disord*. 2007;22(1):91–8.
66. 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(4):695–9.
67. 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(3):189–98.
68. Nitrini R, Helena Lefèvre B, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PEM, Sauaia N, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(4):457–65.
69. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock Drawing in Alzheimer’s Disease. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(8):725–9.
70. Tombaugh T. Normative Data Stratified by Age and Education for Two Measures of Verbal Fluency FAS and Animal Naming. *Arch Clin Neuropsychol*. 1999;14(2):167–77.
71. Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli L de SR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(4):324–9.
72. Figueiredo VLM De, Nascimento E Do. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicol Teor e Pesqui*. 2007;23(3):313–8.
73. Campanholo KR, Romão MA, Machado M de AR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG, et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement Neuropsychol*. 2014;8(1):26–31.
74. Lopez MN, Lazar MD, Oh S. Psychometric properties of the Hooper Visual Organization Test. *Assessment*. 2003;10(1):66–70.
75. Beck A. Manual da versão em português das Escalas de Beck (JA Cunha, Trans.). Casa do Psicólogo.(Original , 1993). São Paulo, SP; 2001.
76. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(1):01–7.
77. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Neto FL, Andrade LH, Wang YP. Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34(4):389–94.
78. Marras C, Armstrong MJ, Meaney CA, Fox S, Rothberg B, Reginold W, et al. Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2013;28(5):626–33.
79. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes O-B, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. 2013;70(5):580–6.
80. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil- Exames complementares. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(June):11–20.

81. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical Surface-Based Analysis. *Neuroimage*. 1999;9(2):179–94.
82. Fischl B, Dale M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(20):11050–5.
83. Vasconcellos LF, Pereira JS, Adachi M, Greca D, Cruz M, Malak AL, et al. Correlation of MRI Visual Scales with Neuropsychological Profile in Mild Cognitive Impairment of Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2017;2017:1–6.
84. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(10):869–73.
85. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: A meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(3):437–54.
86. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):508–13.
87. Czajkowska J, Ozhog S, Smith E, Perlmutter LC. Cognition and hopelessness in association with subsyndromal orthostatic hypotension. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(8):873–9.
88. Anang JBM, Gagnon J-F, Bertrand J-A, Romenets SR, Latreille V, Panisset M, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*. 2014;83(14):1253–60.
89. Centi J, Freeman R, Gibbons CH, Nearing S, Canova AO, Cronin-Golomb A. Effects of orthostatic hypotension on cognition in Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88(1):17–24.
90. Pilotto A, Turrone R, Liepelt-Scarfone I, Bianchi M, Poli L, Borroni B, et al. Vascular risk factors and cognition in Parkinson's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2016;51(2):563–70.
91. Doiron M, Langlois M, Dupré N, Simard M. The influence of vascular risk factors on cognitive function in early Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;
92. Reynolds GO, Otto MW, Ellis TD, Cronin-Golomb A. The Therapeutic Potential of Exercise to Improve Mood, Cognition, and Sleep in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2016;31(1):23–38.
93. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1081–93.
94. 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(21):1738–45.
95. 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(7):1043–6.

96. Lawton M, Kasten M, May MT, Mollenhauer B, Schaumburg M, Liepelt-Scarfone I, et al. Validation of conversion between mini-mental state examination and montreal cognitive assessment. *Mov Disord*. 2016;31(4):593–6.
97. 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(19):1717–25.
98. Gómez F, Zunzunegui M V., Lord C, Alvarado B, García A. Applicability of the MoCA-S test in populations with little education in Colombia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(8):813–20.
99. Hobson P, Meara J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: A 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(10):1048–55.
100. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Khoo TK, Breen DP, Barker RA, et al. Quality of life and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease: does subtype matter? *J Parkinsons Dis*. 2014;4(3):331–6.
101. Yarnall AJ, Breen DP, Khoo TK, Coleman SY, Firbank MJ, Nombela C, et al. Characterising mild cognitive impairment in incident Parkinson's disease: The ICICLE-PD study. *Neurology*. 2014;82(4):308–16.
102. Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, Duda JE, Have T Ten, Hurtig HI, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(3):226–31.
103. Inano S, Takao H, Hayashi N, Yoshioka N, Mori H, Kunimatsu A, et al. Effects of age and gender on neuroanatomical volumes. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(5):1072–6.
104. Buckner RL, Head D, Parker J, Fotenos AF, Marcus D, Morris JC, et al. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: Reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage*. 2004;23(2):724–38.
105. Barnes J, Ridgway GR, Bartlett J, Henley SMD, Lehmann M, Hobbs N, et al. Head size, age and gender adjustment in MRI studies: a necessary nuisance? *Neuroimage*. 2010;53(4):1244–55.
106. Pell GS, Briellmann RS, Chan CH (Patrick), Pardoe H, Abbott DF, Jackson GD. Selection of the control group for VBM analysis: Influence of covariates, matching and sample size. *Neuroimage*. 2008;41(4):1324–35.
107. Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog Neurobiol*. 2008;86(3):141–55.
108. Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM. The role of the basal ganglia in learning and memory: Neuropsychological studies. *Behav Brain Res*. 2009;199(1):53–60.
109. Huang C, Mattis P, Perrine K, Brown N, Dhawan V, Eidelberg D. Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(Issue 16, Part 2):1470–7.

110. Pereira JB, Junqué C, Martí MJ, Ramirez-Ruiz B, Bargalló N, Tolosa E. Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(8):1193–9.
111. Scott SK, McGettigan C. The neural processing of masked speech. *Hear Res*. 2013;303:58–66.
112. Schulte T, Müller-Oehring EM. Contribution of Callosal Connections to the Interhemispheric Integration of Visuomotor and Cognitive Processes. *Neuropsychol Rev*. 2010;20(2):174–90.
113. Doron KW, Gazzaniga MS. Neuroimaging techniques offer new perspectives on callosal transfer and interhemispheric communication. *Cortex*. 2008;44(8):1023–9.
114. Goldman JG, Bledsoe IO, Merkitch D, Dinh V, Bernard B, Stebbins GT. Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2017;88(13):1265–72.
115. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: The dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis*. 2012;11(2):79–92.
116. Buckner RL. The Cerebellum and Cognitive Function: 25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. *Neuron*. 2013;80(3):807–15.
117. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, et al. Consensus Paper: The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. *The Cerebellum*. 2014;13(1):151–77.
118. Lyoo CH, Ryu YH, Lee MS. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*. 2010;25(4):496–9.
119. Claassen DO, McDonnell KE, Donahue M, Rawal S, Wylie SA, Neimat JS, et al. Cortical asymmetry in Parkinson's disease: early susceptibility of the left hemisphere. *Brain Behav*. 2016;6(12):1–10.
120. Kandiah N, Zainal NH, Narasimhalu K, Chander RJ, Ng A, Mak E, et al. Hippocampal volume and white matter disease in the prediction of dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(11):1203–8.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado (a) para participar voluntariamente do estudo intitulado “AVALIAÇÃO DE PREDITORES CLÍNICOS E DE NEUROIMAGEM NA DEMÊNCIA DA DOENÇA DE PARKINSON”, a ser realizado no Setor de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ, sob responsabilidade do Dr Luiz Felipe Rocha Vasconcellos, sob orientação do Prof. Dr. João Santos Pereira, com objetivo de analisar a variáveis clínicas e de ressonância magnética de crânio relacionadas a comprometimento cognitivo/demência em indivíduos com Doença de Parkinson (DP).

Apesar de ser classificada como uma desordem primária do movimento, com manifestações de rigidez, bradicinesia (lentidão dos movimentos), tremor e instabilidade postural (desequilíbrio), os sintomas não motores são parte integrante da DP.

O comprometimento cognitivo (memória, atenção, comportamento) é relativamente comum na DP, estando relacionada a tempo de doença, idade, dentre outros. A gravidade dos sintomas é variável, podendo ser leve (“Comprometimento Cognitivo Leve” da DP) ou não (demência da DP).

O diagnóstico precoce do comprometimento cognitivo é importante, pois existem medicações utilizadas na DP que podem agravar sintomas cognitivos (memória, por exemplo) além de existir medicamentos aprovados para uso na demência da DP.

A pesquisa terá como avaliações preliminares a história clínica e o exame neurológico, além da aplicação do Mini Exame do Estado Mental, teste de MoCA, Escala Depressão de Beck, Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS). Posteriormente, os participantes serão submetidos a exame de ressonância magnética de crânio sem contraste e avaliação neuropsicológica. Para os pacientes que não tiverem exames de sangue recentes (últimos 60 dias) serão solicitados os seguintes itens: hemograma, ureia, creatinina, glicemia, TGO, TGP, lipidograma, TSH, T4L, B 12, folato e VDRL.

O exame de ressonância magnética (RM) de crânio será previamente agendado, não será administrado contraste e a duração média do exame é de 30 minutos. Você irá receber uma cópia em CD do seu exame com laudo.

A avaliação neuropsicológica será constituída de testes que avaliam de forma mais detalhada a cognição.

Ao final de 18 meses todos os procedimentos serão novamente realizados á exceção da RM de crânio e exames de sangue.

Seu compromisso será comparecer regularmente às consultas e exames agendados, na hora e data marcados, o que, infelizmente, se não ocorrer implicará em desligamento do estudo.

Como os procedimentos empregados são não invasivos, os riscos serão inexistentes ou mínimos. Caberá aos pesquisadores responsáveis, o acompanhamento neurológico durante todas as etapas do estudo, assim como contato com os familiares e reuniões para orientação e qualquer esclarecimento sobre este assunto durante e ao término da pesquisa. Qualquer dano pessoal que porventura possa vir a ocorrer, comprovadamente pelo procedimento proposto, nos responsabilizaremos pelo acompanhamento médico na instituição. Caso tenha alguma consideração ou dúvida poderá entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

O sigilo e a confidencialidade das informações obtidas pelo estudo serão preservados, assim como, não será revelada a identidade dos participantes ou de seus responsáveis. Os resultados serão fornecidos a cada participante e os registros e imagens disponíveis serão disponibilizados para o uso da pesquisa, podendo ser utilizados apenas para fins científicos, apresentados e publicados em congressos e/ou revistas científicas.

Sua participação ou da pessoa sob sua responsabilidade neste estudo é voluntária, sem qualquer ônus ou benefício financeiro, podendo se recusar a participar ou se afastar do mesmo a qualquer momento durante sua realização, sem qualquer penalidade, prejuízo ou perda no atendimento e acompanhamento no Serviço de Neurologia.

Após ter lido o termo de consentimento e ter sido esclarecido (a) verbalmente sobre os detalhes da pesquisa, declaro que entendi e concordo voluntariamente, sem qualquer tipo de coação, em participar deste estudo, autorizando a divulgação dos resultados.

Rio de Janeiro, de _____ de 20____.

PESQUISADORES:

Luiz Felipe Rocha Vasconcellos

João Santos Pereira

PARTICIPANTE/RESPONSÁVEL:

Assinatura do participante/ responsável

NOME: _____

IDENTIDADE: _____

CONTATO COM OS PESQUISADORES

Hospital Universitário Pedro Ernesto

Av. 28 de Setembro, 77– 2º andar –Serviço de Neurologia – Vila Isabel-RJ.

TEL: 2868-8130 / 2868-8080

APÊNDICE B - Dados obtidos do FreeSurfer

Tabela 20 - Comparação de volumetrias subcorticais nos controles do sexo masculino e feminino

Variável	p-valor*
Lado esquerdo	
Substância branca do cerebelo	0,039
Córtex do cerebelo	0,815
Tálamo	0,161
Núcleo caudado	0,066
Putâmen	0,088
Globo Pálido	0,054
Hipocampo	0,825
Amígdala	0,450
Núcleo Accumbens	0,497
Volume de substância cinzenta cortical	0,227
Lado direito	p-valor
Substância branca do cerebelo	0,021
Córtex do cerebelo	0,549
Tálamo	0,204
Núcleo caudado	0,196
Putâmen	0,079
Globo Pálido	0,054
Hipocampo	0,674
Amígdala	0,320
Núcleo Accumbens	0,886
Volume de substância cinzenta cortical	0,342
Bilateral	p-valor
Hipointensidade da substância branca cerebral	0,979
Corpo caloso-segmento posterior	0,009
Corpo caloso-segmento médio-posterior	0,183
Corpo caloso- segmento central	0,274
Corpo caloso- segmento médio-anterior	0,398
Corpo caloso- segmento anterior	0,055
Volume de substância cinzenta cortical-Total	0,277

Nota: * p-valor gerado a partir do teste Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$); participaram do teste 15 homens e 15 mulheres sendo inclusive pareados por idade.

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 21 - Comparação de volumetrias corticais nos controles do sexo masculino e feminino

Variável	Lado esquerdo	Lado Direito
	p-valor*	p-valor*
Porção caudal anterior do cíngulo	0,231	0,819
Giro frontal médio-porção caudal	0,597	0,747
Cuneus	0,859	0,872
Córtex entorrinal	0,138	0,523
Giro fusiforme	0,156	0,170
Lóbulo parietal inferior	0,492	0,768
Giro temporal inferior	0,366	0,967
Istmo do cíngulo	0,963	0,325
Giro occipital lateral	0,448	0,282
Giro orbitofrontal lateral	0,903	0,267
Giro lingual	0,577	0,308
Giro orbitofrontal medial	0,282	0,010
Giro temporal médio	0,178	0,258
Giro parahipocampal	0,086	0,303
Giro paracentral	0,421	0,362
Pars opercularis	0,487	0,128
Pars orbitalis	0,261	0,655
Pars triangularis	0,664	0,289
Pericalcarino	0,517	0,989
Giro pós-central	0,040	0,125
Cíngulo posterior	0,988	0,469
Giro pré -central	0,528	0,346
Precuneus	0,018	0,147
Porção rostral anterior do cíngulo	0,588	0,632
Giro frontal médio-porção rostral	0,875	0,856
Giro frontal superior	0,097	0,138
Lóbulo parietal superior	0,022	0,070
Giro temporal superior	0,798	0,251
Giro supramarginal	0,420	0,127
Polo frontal	0,363	0,405
Polo temporal	0,924	0,064
Giro transversal temporal	0,256	0,780
Ínsula	0,670	0,960

Nota: * p-valor gerado a partir do teste Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$); participaram do teste 15 homens e 15 mulheres sendo inclusive pareados por idade.

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 22 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais do lado direito no grupo DP de acordo com faixa etária

Variável-Grupo DP		Até 65 anos			Acima de 65 anos		
Lado esquerdo	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	p-valor*
Substância branca do cerebelo	28	0,009	0,0014	13	0,008	0,0010	0,004
Córtex do cerebelo	28	0,0307	0,0029	13	0,0314	0,0042	0,674
Tálamo	28	0,0051	0,0006	13	0,0046	0,0006	0,010
Núcleo caudado	28	0,0022	0,0002	13	0,0022	0,0002	0,674
Putâmen	28	0,0031	0,0005	13	0,0030	0,0004	0,417
Globo Pálido	28	0,0010	0,0002	13	0,0010	0,0002	0,978
Hipocampo	28	0,0025	0,0003	13	0,0023	0,0002	0,029
Amígdala	28	0,00084	0,0002	13	0,00080	0,0001	0,239
Núcleo Accumbens	28	0,00032	0,0001	13	0,00027	0,0001	0,050
Volume de substância cinzenta cortical	28	0,135	0,0097	13	0,129	0,0055	0,017
Lado direito	N	Média	dp	N	Média	dp	p-valor
Substância branca do cerebelo	28	0,010	0,0016	13	0,008	0,0007	0,005
Córtex do cerebelo	28	0,0314	0,0029	13	0,0324	0,0046	0,654
Tálamo	28	0,0046	0,0005	13	0,0042	0,0004	0,038
Núcleo caudado	28	0,0022	0,0002	13	0,0023	0,0003	0,313
Putâmen	28	0,0031	0,0005	13	0,0030	0,0003	0,433
Globo Pálido	28	0,0010	0,0002	13	0,0009	0,0001	0,327
Hipocampo	28	0,0026	0,0003	13	0,0023	0,0003	0,006
Amígdala	28	0,00098	0,0001	13	0,00089	0,0001	0,087
Núcleo Accumbens	28	0,00031	0,0001	13	0,00027	0,0001	0,138
Volume de substância cinzenta cortical	28	0,137	0,0092	13	0,130	0,0061	0,016
Bilateral	N	Média	dp	N	Média	dp	p-valor
Hipointensidade da substância branca cerebral	28	0,002	0,0010	13	0,002	0,0018	0,466
Corpo caloso-segmento posterior	28	0,00062	0,0001	13	0,00057	0,0001	0,123
Corpo caloso-segmento médio-posterior	28	0,00025	0,0001	13	0,00022	0,0000	0,082
Corpo caloso- segmento central	28	0,00027	0,0001	13	0,00023	0,0000	0,016
Corpo caloso- segmento médio-anterior	28	0,00029	0,0001	13	0,00023	0,0000	0,002
Corpo caloso- segmento anterior	28	0,00057	0,0001	13	0,00049	0,0001	0,025
Volume de substância cinzenta cortical-Total	28	0,272	0,0188	13	0,260	0,0113	0,016

Legenda: Doença de Parkinson (DP); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 23 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo DP de acordo com faixa etária

Variável-Grupo DP	Até 65 anos			Acima de 65 anos			p-valor*
	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Lado esquerdo							
Porção caudal anterior do cíngulo	28	0,0011	0,0003	13	0,0011	0,0003	0,933
Giro frontal médio-porção caudal	28	0,0037	0,0006	13	0,0036	0,0006	0,695
Cuneus	28	0,0017	0,0003	13	0,0016	0,0002	0,501
Córtex entorrinal	28	0,0012	0,0003	13	0,0012	0,0002	0,955
Giro fusiforme	28	0,0058	0,0006	13	0,0053	0,0006	0,050
Lóbulo parietal inferior	28	0,0073	0,0010	13	0,0071	0,0008	0,355
Giro temporal inferior	28	0,0061	0,0007	13	0,0060	0,0006	0,575
Istmo do cíngulo	28	0,0016	0,0002	13	0,0015	0,0002	0,327
Giro occipital lateral	28	0,0065	0,0007	13	0,0062	0,0008	0,433
Giro orbitofrontal lateral	28	0,0043	0,0003	13	0,0043	0,0004	0,978
Giro lingual	28	0,0037	0,0006	13	0,0034	0,0005	0,138
Giro orbitofrontal medial	28	0,0031	0,0004	13	0,0032	0,0003	0,538
Giro temporal médio	28	0,0059	0,0007	13	0,0058	0,0005	0,654
Giro parahipocampal	28	0,0013	0,0002	13	0,0013	0,0002	0,538
Giro paracentral	28	0,0020	0,0002	13	0,0020	0,0003	0,466
Pars opercularis	28	0,0027	0,0005	13	0,0027	0,0003	0,484
Pars orbitalis	28	0,0013	0,0001	13	0,0012	0,0001	0,228
Pars triangularis	28	0,0020	0,0003	13	0,0020	0,0003	0,519
Pericalcarino	28	0,0013	0,0002	13	0,0011	0,0002	0,057
Giro pós-central	28	0,0060	0,0011	13	0,0054	0,0006	0,069
Cíngulo posterior	28	0,0019	0,0003	13	0,0018	0,0002	0,433
Giro pré -central	28	0,0079	0,0008	13	0,0074	0,0005	0,020
Precuneus	28	0,0055	0,0006	13	0,0053	0,0004	0,197
Porção rostral anterior do cíngulo	28	0,0016	0,0003	13	0,0016	0,0003	0,538
Giro frontal (rostral medial)	28	0,0089	0,0007	13	0,0081	0,0007	0,008
Giro frontal superior	28	0,0131	0,0013	13	0,0124	0,0010	0,050
Lóbulo parietal superior	28	0,0074	0,0009	13	0,0069	0,0005	0,047
Giro temporal superior	28	0,0070	0,0007	13	0,0067	0,0006	0,170
Giro supramarginal	28	0,0064	0,0009	13	0,0057	0,0006	0,011
Polo frontal	28	0,0004	0,0001	13	0,0004	0,0001	0,327
Polo temporal	28	0,0014	0,0002	13	0,0015	0,0002	0,845
Giro transversal temporal	28	0,0007	0,0001	13	0,0007	0,0001	0,779
Ínsula	28	0,0041	0,0003	13	0,0041	0,0003	0,758

Legenda: Doença de Parkinson (DP); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 24 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo DP de acordo com faixa etária

Variável-Grupo DP		Até 65 anos			Acima de 65 anos		
Lado direito	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	p-valor*
Porção caudal anterior do cíngulo	28	0,0013	0,0003	13	0,0012	0,0002	0,501
Giro frontal médio-porção caudal	28	0,0034	0,0006	13	0,0033	0,0005	0,911
Cuneus	28	0,0017	0,0003	13	0,0017	0,0003	0,674
Córtex entorrinal	28	0,0010	0,0001	13	0,0011	0,0002	0,104
Giro fusiforme	28	0,0056	0,0006	13	0,0054	0,0006	0,188
Lóbulo parietal inferior	28	0,0086	0,0011	13	0,0080	0,0011	0,275
Giro temporal inferior	28	0,0061	0,0008	13	0,0058	0,0007	0,385
Istmo do cíngulo	28	0,0015	0,0002	13	0,0014	0,0001	0,033
Giro occipital lateral	28	0,0064	0,0007	13	0,0061	0,0007	0,313
Giro orbitofrontal lateral	28	0,0043	0,0003	13	0,0042	0,0005	0,955
Giro lingual	28	0,0038	0,0004	13	0,0035	0,0004	0,014
Giro orbitofrontal medial	28	0,0030	0,0004	13	0,0030	0,0003	0,737
Giro temporal médio	28	0,0067	0,0007	13	0,0064	0,0009	0,218
Giro parahipocampal	28	0,0012	0,0002	13	0,0012	0,0002	0,634
Giro paracentral	28	0,0024	0,0004	13	0,0023	0,0003	0,449
Pars opercularis	28	0,0023	0,0004	13	0,0022	0,0004	0,433
Pars orbitalis	28	0,0015	0,0002	13	0,0014	0,0001	0,300
Pars triangularis	28	0,0024	0,0004	13	0,0023	0,0003	0,779
Pericalcarino	28	0,0014	0,0002	13	0,0013	0,0002	0,033
Giro pós-central	28	0,0055	0,0006	13	0,0051	0,0007	0,110
Cíngulo posterior	28	0,0019	0,0003	13	0,0018	0,0003	0,538
Giro pré -central	28	0,0080	0,0011	13	0,0073	0,0006	0,010
Precuneus	28	0,0058	0,0006	13	0,0056	0,0003	0,197
Porção rostral anterior do cíngulo	28	0,0013	0,0003	13	0,0012	0,0002	0,449
Giro frontal (rostral medial)	28	0,0094	0,0008	13	0,0087	0,0008	0,025
Giro frontal superior	28	0,0128	0,0014	13	0,0119	0,0011	0,064
Lóbulo parietal superior	28	0,0073	0,0009	13	0,0070	0,0006	0,595
Giro temporal superior	28	0,0068	0,0007	13	0,0065	0,0007	0,262
Giro supramarginal	28	0,0060	0,0008	13	0,0057	0,0006	0,355
Polo frontal	28	0,0006	0,0001	13	0,0006	0,0001	0,275
Polo temporal	28	0,0014	0,0002	13	0,0015	0,0003	0,251

Legenda: Doença de Parkinson (DP); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 25 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais no grupo controle de acordo com faixa etária

Variável-Grupo controle –Idade							
Até 65 anos				Acima de 65 anos			
Lado Esquerdo	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	p-valor*
Substância branca do cerebelo	45	0,0096	0,0011	10	0,0090	0,0017	0,315
Córtex do cerebelo	45	0,0324	0,0026	10	0,0309	0,0039	0,395
Tálamo	45	0,0051	0,0005	10	0,0048	0,0005	0,097
Núcleo caudado	45	0,0023	0,0003	10	0,0025	0,0004	0,230
Putâmen	45	0,0034	0,0004	10	0,0033	0,0005	0,513
Globo Pálido	45	0,0010	0,0002	10	0,0010	0,0002	0,844
Hipocampo	45	0,0027	0,0003	10	0,0024	0,0002	0,011
Amígdala	45	0,0010	0,0001	10	0,0009	0,0002	0,176
Núcleo Accumbens	45	0,0004	0,0001	10	0,0003	0,0001	0,081
Volume de substância cinzenta cortical	45	0,1419	0,0080	10	0,1362	0,0053	0,031
Lado Direito	N	Média	dp	N	Média	dp	p-valor
Substância branca do cerebelo	45	0,0099	0,0011	10	0,0091	0,0019	0,144
Córtex do cerebelo	45	0,0334	0,0027	10	0,0318	0,0040	0,371
Tálamo	45	0,0047	0,0005	10	0,0045	0,0003	0,144
Núcleo caudado	45	0,0024	0,0003	10	0,0026	0,0004	0,256
Putâmen	45	0,0034	0,0004	10	0,0033	0,0005	0,793
Globo Pálido	45	0,0010	0,0001	10	0,0009	0,0002	0,052
Hipocampo	45	0,0028	0,0002	10	0,0025	0,0002	0,022
Amígdala	45	0,0010	0,0001	10	0,0009	0,0002	0,026
Núcleo Accumbens	45	0,0004	0,0001	10	0,0003	0,0001	0,064
Volume de substância cinzenta cortical	45	0,1432	0,0077	10	0,1371	0,0053	0,018
Bilateral	N	Média	dp	N	Média	dp	p-valor
Hipointensidade da substância branca cerebral	45	0,0017	0,0015	10	0,0026	0,0017	0,017
Corpo caloso-segmento posterior	45	0,0007	0,0001	10	0,0006	0,0001	0,432
Corpo caloso-segmento médio-posterior	45	0,0003	0,0001	10	0,0002	0,0000	0,081
Corpo caloso- segmento central	45	0,00030	0,0001	10	0,00026	0,0000	0,038
Corpo caloso- segmento médio-anterior	45	0,00031	0,0001	10	0,00026	0,0000	0,052
Corpo caloso- segmento anterior	45	0,0006	0,0001	10	0,0006	0,0001	0,499
Volume de substância cinzenta cortical-Total	45	0,2851	0,0155	10	0,2733	0,0106	0,021

Legenda: desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 26 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo controle de acordo com faixa etária

Variável-Grupo controle –Idade		Até 65 anos			Acima de 65 anos		
Lado esquerdo	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	p-valor*
Porção caudal anterior do cíngulo	45	0,0011	0,0003	10	0,0012	0,0002	0,138
Giro frontal médio-porção caudal	45	0,0039	0,0006	10	0,0037	0,0005	0,407
Cuneus	45	0,0017	0,0003	10	0,0017	0,0002	0,810
Córtex entorrinal	45	0,0013	0,0002	10	0,0013	0,0003	0,647
Giro fusiforme	45	0,0061	0,0006	10	0,0057	0,0007	0,089
Lóbulo parietal inferior	45	0,0077	0,0007	10	0,0069	0,0009	0,017
Giro temporal inferior	45	0,0067	0,0007	10	0,0064	0,0008	0,407
Istmo do cíngulo	45	0,0016	0,0002	10	0,0015	0,0002	0,348
Giro occipital lateral	45	0,0069	0,0008	10	0,0068	0,0006	0,527
Giro orbitofrontal lateral	45	0,0046	0,0004	10	0,0044	0,0005	0,256
Giro lingual	45	0,0040	0,0006	10	0,0037	0,0006	0,077
Giro orbitofrontal medial	45	0,0033	0,0004	10	0,0035	0,0004	0,176
Giro temporal médio	45	0,0063	0,0007	10	0,0060	0,0008	0,198
Giro parahipocampal	45	0,0014	0,0002	10	0,0014	0,0002	0,948
Giro paracentral	45	0,0021	0,0003	10	0,0019	0,0002	0,045
Pars opercularis	45	0,0029	0,0004	10	0,0028	0,0005	0,777
Pars orbitalis	45	0,0013	0,0002	10	0,0012	0,0002	0,150
Pars triangularis	45	0,0021	0,0003	10	0,0021	0,0003	0,793
Pericalcarino	45	0,0012	0,0002	10	0,0012	0,0002	0,616
Giro pós-central	45	0,0061	0,0007	10	0,0060	0,0007	0,305
Cíngulo posterior	45	0,0019	0,0003	10	0,0018	0,0004	0,337
Giro pré -central	45	0,0083	0,0008	10	0,0078	0,0005	0,045
Precuneus	45	0,0058	0,0005	10	0,0055	0,0003	0,023
Porção rostral anterior do cíngulo	45	0,0016	0,0003	10	0,0017	0,0002	0,760
Giro frontal (rostral medial)	45	0,0091	0,0012	10	0,0088	0,0006	0,337
Giro frontal superior	45	0,0135	0,0010	10	0,0128	0,0006	0,017
Lóbulo parietal superior	45	0,0080	0,0009	10	0,0078	0,0007	0,711
Giro temporal superior	45	0,0072	0,0007	10	0,0070	0,0011	0,247
Giro supramarginal	45	0,0067	0,0008	10	0,0063	0,0006	0,116
Polo frontal	45	0,0005	0,0001	10	0,0005	0,0001	0,383
Polo temporal	45	0,0016	0,0002	10	0,0016	0,0003	0,879
Giro transversal temporal	45	0,0007	0,0001	10	0,0007	0,0001	0,445
Ínsula	45	0,0042	0,0004	10	0,0043	0,0003	0,556

Legenda: desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 27 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo controle de acordo com faixa etária

Variável-Grupo controle –Idade		Até 65 anos			Acima de 65 anos		
Lado direito	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	p-valor*
Porção caudal anterior do cíngulo	45	0,0014	0,0003	10	0,0012	0,0002	0,121
Giro frontal médio-porção caudal	45	0,0037	0,0007	10	0,0031	0,0005	0,022
Cuneus	45	0,0018	0,0003	10	0,0017	0,0004	0,247
Córtex entorrinal	45	0,0011	0,0002	10	0,0010	0,0002	0,132
Giro fusiforme	45	0,0059	0,0006	10	0,0057	0,0004	0,256
Lóbulo parietal inferior	45	0,0091	0,0010	10	0,0087	0,0008	0,239
Giro temporal inferior	45	0,0065	0,0007	10	0,0063	0,0007	0,315
Istmo do cíngulo	45	0,0015	0,0002	10	0,0015	0,0003	0,541
Giro occipital lateral	45	0,0068	0,0008	10	0,0065	0,0008	0,371
Giro orbitofrontal lateral	45	0,0046	0,0004	10	0,0044	0,0004	0,156
Giro lingual	45	0,0041	0,0007	10	0,0036	0,0006	0,070
Giro orbitofrontal medial	45	0,0032	0,0004	10	0,0033	0,0004	0,647
Giro temporal médio	45	0,0071	0,0008	10	0,0068	0,0007	0,132
Giro parahipocampal	45	0,0013	0,0002	10	0,0013	0,0002	0,631
Giro paracentral	45	0,0024	0,0003	10	0,0023	0,0003	0,600
Pars opercularis	45	0,0024	0,0004	10	0,0022	0,0001	0,156
Pars orbitalis	45	0,0016	0,0002	10	0,0016	0,0001	0,743
Pars triangularis	45	0,0025	0,0004	10	0,0024	0,0005	0,861
Pericalcarino	45	0,0014	0,0003	10	0,0013	0,0004	0,879
Giro pós-central	45	0,0057	0,0006	10	0,0055	0,0006	0,230
Cíngulo posterior	45	0,0019	0,0002	10	0,0019	0,0002	0,419
Giro pré -central	45	0,0082	0,0008	10	0,0077	0,0009	0,032
Precuneus	45	0,0062	0,0005	10	0,0057	0,0004	0,010
Porção rostral anterior do cíngulo	45	0,0013	0,0003	10	0,0013	0,0002	0,663
Giro frontal (rostral medial)	45	0,0095	0,0010	10	0,0093	0,0008	0,678
Giro frontal superior	45	0,0130	0,0010	10	0,0125	0,0010	0,256
Lóbulo parietal superior	45	0,0081	0,0009	10	0,0078	0,0011	0,445
Giro temporal superior	45	0,0071	0,0007	10	0,0070	0,0009	0,395
Giro supramarginal	45	0,0064	0,0006	10	0,0060	0,0005	0,061
Polo frontal	45	0,0006	0,0001	10	0,0006	0,0001	0,541
Polo temporal	45	0,0015	0,0003	10	0,0015	0,0002	0,743
Giro transversal temporal	45	0,0006	0,0001	10	0,0005	0,0001	0,407
Ínsula	45	0,0044	0,0004	10	0,0043	0,0004	0,432

Legenda: desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 28 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais no grupo DP de acordo com tempo de doença

Variável- Tempo de doença		Até 5 anos		Acima de 5 anos			
Lado esquerdo	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	p-valor*
Substância branca do cerebelo	20	0,0092	0,0014	21	0,0090	0,00142	0,676
Córtex do cerebelo	20	0,0300	0,0030	21	0,0319	0,00344	0,090
Tálamo	20	0,0050	0,0006	21	0,0049	0,00072	0,498
Núcleo caudado	20	0,0022	0,0002	21	0,0021	0,00029	0,566
Putâmen	20	0,0031	0,0005	21	0,0031	0,00041	0,676
Globo Pálido	20	0,0010	0,0001	21	0,0010	0,00021	0,566
Hipocampo	20	0,0025	0,0003	21	0,0024	0,00027	0,375
Amígdala	20	0,0009	0,0002	21	0,0008	0,00013	0,025
Núcleo Accumbens	20	0,00032	0,0001	21	0,00028	0,0001	0,039
Volume de substância cinzenta cortical	20	0,1362	0,0091	21	0,1310	0,00824	0,030
Lado direito	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	p-valor
Substância branca do cerebelo	20	0,0095	0,0014	21	0,0093	0,00156	0,979
Córtex do cerebelo	20	0,0308	0,0030	21	0,0326	0,00363	0,081
Tálamo	20	0,0046	0,0006	21	0,0044	0,00048	0,297
Núcleo caudado	20	0,0023	0,0002	21	0,0022	0,00027	0,389
Putâmen	20	0,0031	0,0005	21	0,0031	0,00049	0,855
Globo Pálido	20	0,0010	0,0001	21	0,0010	0,00020	0,620
Hipocampo	20	0,0025	0,0003	21	0,0025	0,00025	0,419
Amígdala	20	0,0010	0,0002	21	0,0009	0,00011	0,060
Núcleo Accumbens	20	0,0003	0,0001	21	0,0003	0,00008	0,230
Volume de substância cinzenta cortical	20	0,1367	0,0091	21	0,1326	0,00828	0,106
Bilateral	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	p-valor
Hipointensidade da substância branca cerebral	20	0,0019	0,0010	21	0,0020	0,00158	0,735
Corpo caloso-segmento posterior	20	0,0006	0,0001	21	0,0006	0,00011	0,676
Corpo caloso-segmento médio-posterior	20	0,0002	0,0000	21	0,0002	0,00006	0,481
Corpo caloso- segmento central	20	0,0003	0,0000	21	0,0003	0,00006	0,549
Corpo caloso- segmento médio-anterior	20	0,0003	0,0001	21	0,0003	0,00006	0,322
Corpo caloso- segmento anterior	20	0,0006	0,0001	21	0,0005	0,00013	0,183
Volume de substância cinzenta cortical-Total	20	0,2790	0,0181	21	0,2636	0,01638	0,068

Legenda: Doença de Parkinson (DP); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 29 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo DP de acordo com tempo de doença

Variável tempo de doença		Até 5 anos		Acima de 5 anos			p-valor*
Lado esquerdo	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Porção caudal anterior do cíngulo	20	0,0011	0,0004	21	0,0011	0,00038	0,696
Giro frontal médio-porção caudal	20	0,0038	0,0005	21	0,0035	0,00050	0,085
Cuneus	20	0,0017	0,0002	21	0,0016	0,00024	0,335
Córtex entorrinal	20	0,0012	0,0003	21	0,0012	0,00028	0,917
Giro fusiforme	20	0,0058	0,0006	21	0,0055	0,00061	0,220
Lóbulo parietal inferior	20	0,0075	0,0009	21	0,0070	0,00089	0,151
Giro temporal inferior	20	0,0061	0,0006	21	0,0060	0,00065	0,531
Istmo do cíngulo	20	0,0016	0,0002	21	0,0015	0,00016	0,159
Giro occipital lateral	20	0,0064	0,0007	21	0,0064	0,00071	0,566
Giro orbitofrontal lateral	20	0,0043	0,0004	21	0,0043	0,00041	0,774
Giro lingual	20	0,0037	0,0004	21	0,0035	0,00043	0,201
Giro orbitofrontal medial	20	0,0031	0,0003	21	0,0032	0,00033	0,309
Giro temporal médio	20	0,0060	0,0007	21	0,0058	0,00071	0,211
Giro parahipocampal	20	0,0013	0,0002	21	0,0013	0,00020	0,794
Giro paracentral	20	0,0020	0,0002	21	0,0020	0,00022	0,566
Pars opercularis	20	0,0028	0,0005	21	0,0026	0,00046	0,322
Pars orbitalis	20	0,0013	0,0001	21	0,0012	0,00015	0,201
Pars triangularis	20	0,0020	0,0003	21	0,0019	0,00033	0,335
Pericalcarino	20	0,0013	0,0002	21	0,0012	0,00025	0,220
Giro pós-central	20	0,0058	0,0007	21	0,0058	0,00068	0,348
Cíngulo posterior	20	0,0019	0,0003	21	0,0018	0,00028	0,514
Giro pré -central	20	0,0080	0,0008	21	0,0076	0,00082	0,081
Precuneus	20	0,0056	0,0004	21	0,0053	0,00044	0,100
Porção rostral anterior do cíngulo	20	0,0016	0,0003	21	0,0016	0,00028	1,000
Giro frontal médio-porção rostral	20	0,0088	0,0009	21	0,0085	0,00086	0,309
Giro frontal superior	20	0,0132	0,0012	21	0,0126	0,00117	0,144
Lóbulo parietal superior	20	0,0075	0,0008	21	0,0070	0,00082	0,042
Giro temporal superior	20	0,0070	0,0007	21	0,0068	0,00074	0,419
Giro supramarginal	20	0,0065	0,0008	21	0,0060	0,00079	0,068
Polo frontal	20	0,0004	0,0001	21	0,0004	0,00008	0,602
Polo temporal	20	0,0014	0,0002	21	0,0015	0,00024	0,498
Giro transversal temporal	20	0,0007	0,0001	21	0,0007	0,00013	0,531
Ínsula	20	0,0041	0,0003	21	0,0041	0,00029	0,917

Legenda: Doença de Parkinson (DP); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 30 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo DP de acordo com tempo de doença

Variável tempo de doença		Até 5 anos		Acima de 5 anos		p-valor*
Lado direito	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	
Porção caudal anterior do cíngulo	20	0,0012	0,0003	21	0,0013	0,498
Giro frontal médio-porção caudal	20	0,0035	0,0005	21	0,0033	0,602
Cuneus	20	0,0017	0,0002	21	0,0017	0,639
Córtex entorrinal	20	0,0011	0,0002	21	0,0010	0,676
Giro fusiforme	20	0,0056	0,0005	21	0,0055	0,602
Lóbulo parietal inferior	20	0,0085	0,0010	21	0,0083	0,549
Giro temporal inferior	20	0,0061	0,0009	21	0,0058	0,419
Istmo do cíngulo	20	0,0015	0,0002	21	0,0014	0,175
Giro occipital lateral	20	0,0062	0,0007	21	0,0064	0,498
Giro orbitofrontal lateral	20	0,0043	0,0004	21	0,0043	0,814
Giro lingual	20	0,0038	0,0004	21	0,0036	0,175
Giro orbitofrontal medial	20	0,0030	0,0004	21	0,0030	0,876
Giro temporal médio	20	0,0068	0,0007	21	0,0064	0,100
Giro parahipocampal	20	0,0012	0,0002	21	0,0012	0,958
Giro paracentral	20	0,0024	0,0004	21	0,0023	0,754
Pars opercularis	20	0,0022	0,0004	21	0,0022	0,896
Pars orbitalis	20	0,0015	0,0002	21	0,0014	0,262
Pars triangularis	20	0,0023	0,0004	21	0,0024	0,814
Pericalcarino	20	0,0014	0,0002	21	0,0014	0,774
Giro pós-central	20	0,0055	0,0007	21	0,0053	0,794
Cíngulo posterior	20	0,0019	0,0002	21	0,0018	0,434
Giro pré -central	20	0,0080	0,0011	21	0,0075	0,192
Precuneus	20	0,0058	0,0004	21	0,0057	0,419
Porção rostral anterior do cíngulo	20	0,0013	0,0003	21	0,0013	0,735
Giro frontal médio-porção rostral	20	0,0094	0,0009	21	0,0090	0,220
Giro frontal superior	20	0,0131	0,0013	21	0,0121	0,022
Lóbulo parietal superior	20	0,0073	0,0008	21	0,0071	0,419
Giro temporal superior	20	0,0067	0,0006	21	0,0066	0,404
Giro supramarginal	20	0,0060	0,0008	21	0,0058	0,514
Polo frontal	20	0,0006	0,0001	21	0,0006	0,958
Polo temporal	20	0,0014	0,0002	21	0,0015	0,090
Giro transversal temporal	20	0,0006	0,0001	21	0,0005	0,979
Ínsula	20	0,0043	0,0004	21	0,0043	0,735

Legenda: Doença de Parkinson (DP); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Mann-Whitney, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 31 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais no grupo DP de acordo com o desfecho cognitivo (continua)

Lado Esquerdo	Envelhecimento Normal			CCL- Estável			CCL- Pior			Demência			*p-valor
	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Substância branca do cerebelo	5	0,0087	0,0010	23	0,0092	0,0015	11	0,0094	0,0013	2	0,0075	0,0002	0,157
Córtex do cerebelo	5	0,0304	0,0031	23	0,0315	0,0032	11	0,0306	0,0037	2	0,0276	0,0013	0,295
Tálamo	5	0,0050	0,0010	23	0,0050	0,0006	11	0,0049	0,0005	2	0,0048	0,0012	0,916
Núcleo caudado	5	0,0021	0,0004	23	0,0022	0,0002	11	0,0022	0,0002	2	0,0020	0,0003	0,634
Putâmen	5	0,0032	0,0005	23	0,0031	0,0004	11	0,0032	0,0005	2	0,0025	0,0003	0,264
Globo Pálido	5	0,0010	0,0002	23	0,0010	0,0002	11	0,0010	0,0002	2	0,0009	0,0002	0,880
Hipocampo	5	0,0024	0,0003	23	0,0024	0,0003	11	0,0024	0,0002	2	0,0024	0,0000	0,923
Amígdala	5	0,0008	0,0002	23	0,0008	0,0002	11	0,0009	0,0002	2	0,0008	0,0000	0,865
Núcleo Accumbens	5	0,0003	0,0001	23	0,0003	0,0001	11	0,0003	0,0001	2	0,0003	0,0000	0,703
Volume de substância cinzenta cortical	5	0,1373	0,0097	23	0,1328	0,0095	11	0,1339	0,0087	2	0,1305	0,0026	0,643
Lado Direito	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	* p-valor
Substância branca do cerebelo	5	0,0092	0,0011	23	0,0093	0,0016	11	0,0098	0,0017	2	0,0083	0,0001	0,316
Córtex do cerebelo	5	0,0316	0,0027	23	0,0321	0,0034	11	0,0316	0,0043	2	0,0285	0,0020	0,546
Tálamo	5	0,0045	0,0004	23	0,0045	0,0005	11	0,0044	0,0004	2	0,0041	0,0009	0,718
Núcleo caudado	5	0,0022	0,0004	23	0,0023	0,0002	11	0,0022	0,0002	2	0,0021	0,0002	0,440
Putâmen	5	0,0032	0,0004	23	0,0031	0,0005	11	0,0031	0,0004	2	0,0024	0,0003	0,254
Globo Pálido	5	0,0011	0,0002	23	0,0010	0,0002	11	0,0010	0,0002	2	0,0009	0,0002	0,254
Hipocampo	5	0,0025	0,0002	23	0,0026	0,0003	11	0,0025	0,0003	2	0,0025	0,0002	0,856
Amígdala	5	0,0010	0,0001	23	0,0009	0,0002	11	0,0010	0,0001	2	0,0010	0,0001	0,834
Núcleo Accumbens	5	0,0003	0,0000	23	0,0003	0,0001	11	0,0003	0,0001	2	0,0002	0,0000	0,213
Volume de substância cinzenta cortical	5	0,1386	0,0077	23	0,1338	0,0100	11	0,1348	0,0076	2	0,1334	0,0018	0,755

Tabela 31 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais no grupo DP de acordo com o desfecho cognitivo (conclusão)

Bilateral	Envelhecimento Normal			CCL- Estável			CCL- Pior			Demência			*p-valor
	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Hipointensidade da substância branca cerebral	5	0,0018	0,0010	23	0,0021	0,0015	11	0,0018	0,0011	2	0,0015	0,0004	0,970
Corpo caloso-segmento posterior	5	0,0006	0,0001	23	0,0006	0,0001	11	0,0006	0,0001	2	0,0006	0,0000	0,756
Corpo caloso-segmento médio-posterior	5	0,0003	0,0000	23	0,0002	0,0001	11	0,0002	0,0001	2	0,0002	0,0000	0,260
Corpo caloso- segmento central	5	0,0003	0,0000	23	0,0003	0,0000	11	0,0002	0,0001	2	0,0002	0,0000	0,043
Corpo caloso- segmento médio-anterior	5	0,0003	0,0000	23	0,0003	0,0001	11	0,0003	0,0001	2	0,0002	0,0000	0,329
Corpo caloso- segmento anterior	5	0,0006	0,0001	23	0,0005	0,0001	11	0,0005	0,0001	2	0,0005	0,0000	0,061
Volume de substância cinzenta cortical-Total	5	0,2759	0,0171	23	0,2666	0,0193	11	0,2687	0,0163	2	0,2639	0,0044	0,751

Legenda: Doença de Parkinson (DP); Comprometimento Cognitivo Leve (CCL); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Kruskal-Wallis, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 32 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo DP de acordo com o desfecho cognitivo (continua)

Lado Esquerdo	Envelhecimento Normal			CCL- Estável			CCL- Pior			Demência			* p-valor
	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Porção caudal anterior do cíngulo	5	0,0011	0,0004	23	0,0011	0,0003	11	0,0011	0,0003	2	0,0009	0,0001	0,574
Giro frontal médio-porção caudal	5	0,0037	0,0005	23	0,0035	0,0005	11	0,0037	0,0007	2	0,0041	0,0002	0,517
Cuneus	5	0,0018	0,0002	23	0,0016	0,0002	11	0,0016	0,0003	2	0,0017	0,0001	0,369
Córtex entorrinal	5	0,0012	0,0002	23	0,0012	0,0002	11	0,0013	0,0003	2	0,0009	0,0002	0,190
Giro fusiforme	5	0,0060	0,0004	23	0,0056	0,0007	11	0,0056	0,0007	2	0,0055	0,0005	0,534
Lóbulo parietal inferior	5	0,0081	0,0012	23	0,0071	0,0009	11	0,0073	0,0006	2	0,0069	0,0003	0,244
Giro temporal inferior	5	0,0061	0,0002	23	0,0059	0,0008	11	0,0062	0,0006	2	0,0065	0,0004	0,480
Istmo do cíngulo	5	0,0015	0,0001	23	0,0015	0,0002	11	0,0015	0,0002	2	0,0017	0,0004	0,787
Giro occipital lateral	5	0,0066	0,0012	23	0,0063	0,0006	11	0,0066	0,0007	2	0,0053	0,0005	0,144
Giro orbitofrontal lateral	5	0,0043	0,0004	23	0,0043	0,0003	11	0,0043	0,0004	2	0,0046	0,0004	0,622
Giro lingual	5	0,0036	0,0002	23	0,0037	0,0007	11	0,0036	0,0004	2	0,0033	0,0006	0,868
Giro orbitofrontal medial	5	0,0031	0,0003	23	0,0032	0,0004	11	0,0031	0,0003	2	0,0033	0,0001	0,524
Giro temporal médio	5	0,0059	0,0009	23	0,0059	0,0007	11	0,0058	0,0006	2	0,0059	0,0004	0,941
Giro parahipocampal	5	0,0012	0,0001	23	0,0013	0,0002	11	0,0013	0,0002	2	0,0011	0,0001	0,110
Giro paracentral	5	0,0021	0,0002	23	0,0020	0,0003	11	0,0020	0,0003	2	0,0022	0,0001	0,288
Pars opercularis	5	0,0024	0,0006	23	0,0027	0,0004	11	0,0028	0,0004	2	0,0023	0,0002	0,198
Pars orbitalis	5	0,0012	0,0001	23	0,0012	0,0001	11	0,0012	0,0001	2	0,0012	0,0001	0,975
Pars triangularis	5	0,0020	0,0003	23	0,0019	0,0003	11	0,0021	0,0003	2	0,0019	0,0001	0,358
Pericalcarino	5	0,0014	0,0002	23	0,0012	0,0002	11	0,0012	0,0003	2	0,0013	0,0002	0,256
Giro pós-central	5	0,0063	0,0022	23	0,0058	0,0008	11	0,0057	0,0006	2	0,0055	0,0001	0,796
Cíngulo posterior	5	0,0019	0,0004	23	0,0019	0,0003	11	0,0018	0,0003	2	0,0019	0,0001	0,819
Giro pré -central	5	0,0082	0,0009	23	0,0077	0,0008	11	0,0077	0,0008	2	0,0074	0,0001	0,530
Precuneus	5	0,0057	0,0005	23	0,0054	0,0004	11	0,0055	0,0007	2	0,0052	0,0001	0,478

Tabela 32 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo DP de acordo com o desfecho cognitivo (conclusão)

Lado Esquerdo	Envelhecimento Normal			CCL- Estável			CCL- Pior			Demência			* p-valor
	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Porção rostral anterior do cíngulo	5	0,0017	0,0002	23	0,0016	0,0003	11	0,0015	0,0002	2	0,0015	0,0002	0,465
Giro frontal (rostral medial)	5	0,0084	0,0006	23	0,0086	0,0008	11	0,0089	0,0008	2	0,0091	0,0014	0,542
Giro frontal superior	5	0,0137	0,0011	23	0,0127	0,0014	11	0,0129	0,0010	2	0,0130	0,0007	0,499
Lóbulo parietal superior	5	0,0078	0,0008	23	0,0071	0,0008	11	0,0073	0,0008	2	0,0071	0,0001	0,409
Giro temporal superior	5	0,0068	0,0012	23	0,0070	0,0006	11	0,0069	0,0007	2	0,0064	0,0001	0,404
Giro supramarginal	5	0,0060	0,0012	23	0,0062	0,0008	11	0,0062	0,0010	2	0,0064	0,0003	0,893
Polo frontal	5	0,0005	0,0001	23	0,0004	0,0001	11	0,0005	0,0001	2	0,0004	0,0001	0,925
Polo temporal	5	0,0014	0,0001	23	0,0015	0,0003	11	0,0014	0,0002	2	0,0012	0,0000	0,141
Giro transverso temporal	5	0,0007	0,0001	23	0,0007	0,0001	11	0,0007	0,0001	2	0,0007	0,0001	0,574
Ínsula	5	0,0043	0,0003	23	0,0041	0,0003	11	0,0042	0,0003	2	0,0036	0,0001	0,081

Legenda: Doença de Parkinson (DP); Comprometimento Cognitivo Leve (CCL); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Kruskal-Wallis, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 33 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo DP de acordo com o desfecho cognitivo (continua)

Lado Direito	Envelhecimento Normal			CCL - Estável			CCL - Pior			Demência			* p-valor
	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Porção caudal anterior do cíngulo	5	0,0013	0,0005	23	0,0012	0,0003	11	0,0012	0,0003	2	0,0016	0,0005	0,688
Giro frontal médio-porção caudal	5	0,0035	0,0005	23	0,0034	0,0006	11	0,0033	0,0005	2	0,0038	0,0001	0,521
Cuneus	5	0,0018	0,0002	23	0,0017	0,0003	11	0,0017	0,0003	2	0,0018	0,0000	0,876
Córtex entorrinal	5	0,0010	0,0001	23	0,0011	0,0002	11	0,0010	0,0002	2	0,0010	0,0000	0,910
Giro fusiforme	5	0,0059	0,0005	23	0,0055	0,0007	11	0,0054	0,0004	2	0,0062	0,0003	0,125
Lóbulo parietal inferior	5	0,0090	0,0011	23	0,0084	0,0013	11	0,0081	0,0009	2	0,0084	0,0001	0,628
Giro temporal inferior	5	0,0059	0,0006	23	0,0061	0,0009	11	0,0059	0,0007	2	0,0058	0,0001	0,917
Istmo do cíngulo	5	0,0015	0,0001	23	0,0015	0,0002	11	0,0014	0,0002	2	0,0013	0,0001	0,183
Giro occipital lateral	5	0,0063	0,0008	23	0,0063	0,0008	11	0,0064	0,0006	2	0,0059	0,0002	0,720
Giro orbitofrontal lateral	5	0,0042	0,0004	23	0,0043	0,0004	11	0,0043	0,0004	2	0,0044	0,0000	0,950
Giro lingual	5	0,0040	0,0003	23	0,0037	0,0005	11	0,0037	0,0004	2	0,0034	0,0002	0,159
Giro orbitofrontal medial	5	0,0031	0,0004	23	0,0031	0,0004	11	0,0029	0,0004	2	0,0029	0,0004	0,371
Giro temporal médio	5	0,0065	0,0004	23	0,0066	0,0008	11	0,0068	0,0009	2	0,0063	0,0011	0,810
Giro parahipocampal	5	0,0011	0,0002	23	0,0012	0,0001	11	0,0012	0,0002	2	0,0010	0,0001	0,393
Giro paracentral	5	0,0025	0,0005	23	0,0023	0,0003	11	0,0023	0,0003	2	0,0027	0,0003	0,234
Pars opercularis	5	0,0024	0,0006	23	0,0023	0,0004	11	0,0021	0,0003	2	0,0023	0,0003	0,731
Pars orbitalis	5	0,0014	0,0002	23	0,0015	0,0002	11	0,0015	0,0002	2	0,0015	0,0003	0,804
Pars triangularis	5	0,0026	0,0006	23	0,0023	0,0004	11	0,0022	0,0004	2	0,0022	0,0004	0,588
Pericalcarino	5	0,0014	0,0001	23	0,0014	0,0003	11	0,0014	0,0003	2	0,0016	0,0001	0,629
Giro pós-central	5	0,0055	0,0004	23	0,0054	0,0007	11	0,0054	0,0008	2	0,0052	0,0001	0,873
Cíngulo posterior	5	0,0020	0,0004	23	0,0018	0,0003	11	0,0019	0,0003	2	0,0021	0,0002	0,234
Giro pré -central	5	0,0085	0,0020	23	0,0075	0,0009	11	0,0079	0,0008	2	0,0078	0,0004	0,488
Precuneus	5	0,0059	0,0003	23	0,0058	0,0005	11	0,0057	0,0007	2	0,0054	0,0000	0,546
Porção rostral anterior do cíngulo	5	0,0013	0,0002	23	0,0012	0,0003	11	0,0013	0,0003	2	0,0015	0,0000	0,385

Tabela 33 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo DP de acordo com o desfecho cognitivo (conclusão)

Lado Direito	Envelhecimento Normal			CCL - Estável			CCL - Pior			Demência			* p-valor
	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Giro frontal (rostral medial)	5	0,0091	0,0005	23	0,0091	0,0009	11	0,0095	0,0008	2	0,0094	0,0004	0,534
Giro frontal superior	5	0,0136	0,0024	23	0,0122	0,0013	11	0,0128	0,0010	2	0,0120	0,0004	0,395
Lóbulo parietal superior	5	0,0072	0,0008	23	0,0071	0,0008	11	0,0074	0,0008	2	0,0070	0,0003	0,814
Giro temporal superior	5	0,0066	0,0010	23	0,0067	0,0007	11	0,0068	0,0007	2	0,0060	0,0004	0,514
Giro supramarginal	5	0,0060	0,0011	23	0,0059	0,0007	11	0,0059	0,0009	2	0,0061	0,0005	0,974
Polo frontal	5	0,0006	0,0001	23	0,0006	0,0001	11	0,0006	0,0001	2	0,0005	0,0000	0,216
Polo temporal	5	0,0015	0,0003	23	0,0014	0,0002	11	0,0014	0,0002	2	0,0014	0,0001	0,860
Giro transversal temporal	5	0,0006	0,0001	23	0,0005	0,0001	11	0,0006	0,0001	2	0,0005	0,0000	0,424
Ínsula	5	0,0044	0,0004	23	0,0043	0,0004	11	0,0043	0,0004	2	0,0042	0,0002	0,909

Legenda: Doença de Parkinson (DP); Comprometimento Cognitivo Leve (CCL); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Kruskal-Wallis, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 34 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais no grupo controle de acordo com o desfecho cognitivo (continua)

Lado Esquerdo	Envelhecimento Normal			CCL- Estável			CCL- Pior			Demência			*p-valor
	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Substância branca do cerebelo	25	0,0096	0,0013	22	0,0094	0,0013	7	0,0095	0,0010	1	0,0104	NA	0,649
Córtex do cerebelo	25	0,0327	0,0027	22	0,0316	0,0030	7	0,0312	0,0029	1	0,0375	NA	0,143
Tálamo	25	0,0051	0,0005	22	0,0050	0,0006	7	0,0051	0,0005	1	0,0057	NA	0,619
Núcleo caudado	25	0,0024	0,0004	22	0,0024	0,0003	7	0,0023	0,0001	1	0,0023	NA	0,627
Putâmen	25	0,0035	0,0005	22	0,0033	0,0004	7	0,0034	0,0003	1	0,0036	NA	0,664
Globo Pálido	25	0,0010	0,0002	22	0,0010	0,0002	7	0,0010	0,0001	1	0,0011	NA	0,761
Hipocampo	25	0,0027	0,0003	22	0,0025	0,0003	7	0,0025	0,0002	1	0,0027	NA	0,049
Amígdala	25	0,0010	0,0001	22	0,0009	0,0001	7	0,0009	0,0001	1	0,0009	NA	0,094
Núcleo Accumbens	25	0,0004	0,0001	22	0,0003	0,0001	7	0,0003	0,0001	1	0,0004	NA	0,335
Volume de substância cinzenta cortical	25	0,1424	0,0084	22	0,14	0,0075	7	0,138	0,0051	1	0,15	NA	0,271
Lado Direito	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	* p-valor
Substância branca do cerebelo	25	0,0099	0,0013	22	0,0096	0,0014	7	0,0097	0,0008	1	0,0107	NA	0,328
Córtex do cerebelo	25	0,0339	0,0027	22	0,0324	0,0031	7	0,0318	0,0025	1	0,0376	NA	0,072
Tálamo	25	0,0046	0,0004	22	0,0046	0,0005	7	0,0047	0,0004	1	0,0053	NA	0,519
Núcleo caudado	25	0,0025	0,0004	22	0,0024	0,0002	7	0,0024	0,0001	1	0,0022	NA	0,549
Putâmen	25	0,0034	0,0004	22	0,0033	0,0004	7	0,0033	0,0004	1	0,0037	NA	0,585
Globo Pálido	25	0,0010	0,0001	22	0,0010	0,0002	7	0,0010	0,0001	1	0,0011	NA	0,446
Hipocampo	25	0,0028	0,0003	22	0,0026	0,0002	7	0,0026	0,0002	1	0,0026	NA	0,019
Amígdala	25	0,0011	0,0001	22	0,0010	0,0002	7	0,0010	0,0001	1	0,0009	NA	0,315
Núcleo Accumbens	25	0,0004	0,0001	22	0,0003	0,0001	7	0,0003	0,0001	1	0,0004	NA	0,158
Volume de substância cinzenta cortical	25	0,1437	0,0078	22	0,1406	0,0075	7	0,134	0,0063	1	0,1535	NA	0,2835

Tabela 34 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas subcorticais no grupo controle de acordo com o desfecho cognitivo (conclusão)

Lado Esquerdo	Envelhecimento Normal			CCL- Estável			CCL- Pior			Demência			*p-valor
	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Hipointensidade da substância branca cerebral	25	0,0017	0,0013	22	0,0020	0,0019	7	0,0019	0,0013	1	0,0010	NA	0,884
Corpo caloso-segmento posterior	25	0,0007	0,0001	22	0,0007	0,0001	7	0,0006	0,0001	1	0,0007	NA	0,161
Corpo caloso-segmento médio-posterior	25	0,0003	0,0001	22	0,0002	0,0001	7	0,0002	0,0001	1	0,0003	NA	0,053
Corpo caloso- segmento central	25	0,0003	0,0001	22	0,0003	0,0001	7	0,0003	0,0000	1	0,0004	NA	0,051
Corpo caloso- segmento médio-anterior	25	0,0003	0,0001	22	0,0003	0,0001	7	0,0003	0,0001	1	0,0003	NA	0,101
Corpo caloso- segmento anterior	25	0,0006	0,0001	22	0,0006	0,0001	7	0,0006	0,0001	1	0,0005	NA	0,283
Volume de substância cinzenta cortical-Total	25	0,286	0,016	22	0,2801	0,014838	7	0,2774	0,0112	1	0,3064	NA	0,278

Legenda: Comprometimento Cognitivo Leve (CCL); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Kruskal-Wallis, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 35 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo controle de acordo com o desfecho cognitivo (continua)

Variável	Envelhecimento Normal			CCL- Estável			CCL- Pior			Demência			* p-valor
Lado Esquerdo	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Porção caudal anterior do cíngulo	25	0,0011	0,0003	22	0,0012	0,0003	7	0,0012	0,0003	1	0,0013	NA	0,824
Giro frontal médio-porção caudal	25	0,0038	0,0006	22	0,0038	0,0006	7	0,0039	0,0005	1	0,0039	NA	0,980
Cuneus	25	0,0017	0,0003	22	0,0016	0,0002	7	0,0015	0,0002	1	0,0014	NA	0,106
Córtex entorrinal	25	0,0013	0,0002	22	0,0012	0,0002	7	0,0013	0,0003	1	0,0013	NA	0,966
Giro fusiforme	25	0,0060	0,0006	22	0,0060	0,0007	7	0,0059	0,0007	1	0,0064	NA	0,838
Lóbulo parietal inferior	25	0,0078	0,0008	22	0,0074	0,0008	7	0,0076	0,0010	1	0,0075	NA	0,469
Giro temporal inferior	25	0,0067	0,0008	22	0,0065	0,0006	7	0,0065	0,0009	1	0,0071	NA	0,435
Istmo do cíngulo	25	0,0015	0,0002	22	0,0016	0,0002	7	0,0015	0,0001	1	0,0015	NA	0,650
Giro occipital lateral	25	0,0070	0,0007	22	0,0070	0,0008	7	0,0062	0,0007	1	0,0074	NA	0,047
Giro orbitofrontal lateral	25	0,0045	0,0004	22	0,0047	0,0005	7	0,0045	0,0002	1	0,0051	NA	0,399
Giro lingual	25	0,0042	0,0007	22	0,0038	0,0005	7	0,0034	0,0006	1	0,0043	NA	0,026
Giro orbitofrontal medial	25	0,0033	0,0003	22	0,0034	0,0004	7	0,0032	0,0003	1	0,0037	NA	0,418
Giro temporal médio	25	0,0064	0,0008	22	0,0061	0,0007	7	0,0062	0,0004	1	0,0068	NA	0,302
Giro parahipocampal	25	0,0014	0,0002	22	0,0014	0,0002	7	0,0014	0,0001	1	0,0013	NA	0,737
Giro paracentral	25	0,0021	0,0002	22	0,0021	0,0003	7	0,0020	0,0003	1	0,0023	NA	0,778
Pars opercularis	25	0,0029	0,0005	22	0,0028	0,0004	7	0,0030	0,0003	1	0,0028	NA	0,579
Pars orbitalis	25	0,0013	0,0001	22	0,0013	0,0002	7	0,0013	0,0001	1	0,0013	NA	0,974
Pars triangularis	25	0,0021	0,0003	22	0,0021	0,0003	7	0,0021	0,0002	1	0,0025	NA	0,530
Pericalcarino	25	0,0012	0,0002	22	0,0011	0,0002	7	0,0011	0,0003	1	0,0010	NA	0,365
Giro pós-central	25	0,0061	0,0007	22	0,0061	0,0007	7	0,0058	0,0006	1	0,0067	NA	0,395
Cíngulo posterior	25	0,0019	0,0003	22	0,0018	0,0003	7	0,0020	0,0003	1	0,0022	NA	0,313
Giro pré -central	25	0,0082	0,0006	22	0,0083	0,0009	7	0,0077	0,0007	1	0,0079	NA	0,427

Tabela 35 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado esquerdo no grupo controle de acordo com o desfecho cognitivo (conclusão)

Variável	Envelhecimento Normal			CCL- Estável			CCL- Pior			Demência			* p-valor
Lado Esquerdo	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Precuneus	25	0,0059	0,0004	22	0,0058	0,0005	7	0,0056	0,0005	1	0,0062	NA	0,442
Porção rostral anterior do cíngulo	25	0,0016	0,0004	22	0,0016	0,0003	7	0,0016	0,0002	1	0,0017	NA	0,958
Giro frontal (rostral medial)	25	0,0089	0,0013	22	0,0091	0,0009	7	0,0093	0,0009	1	0,0105	NA	0,361
Giro frontal superior	25	0,0134	0,0009	22	0,0134	0,0008	7	0,0128	0,0014	1	0,0156	NA	0,303
Lóbulo parietal superior	25	0,0082	0,0008	22	0,0078	0,0008	7	0,0079	0,0013	1	0,0076	NA	0,632
Giro temporal superior	25	0,0073	0,0008	22	0,0070	0,0009	7	0,0072	0,0005	1	0,0083	NA	0,193
Giro supramarginal	25	0,0067	0,0008	22	0,0064	0,0008	7	0,0068	0,0006	1	0,0077	NA	0,191
Polo frontal	25	0,0005	0,0001	22	0,0005	0,0001	7	0,0004	0,0000	1	0,0005	NA	0,007
Polo temporal	25	0,0016	0,0002	22	0,0015	0,0002	7	0,0016	0,0002	1	0,0021	NA	0,135
Giro transversal temporal	25	0,0007	0,0001	22	0,0007	0,0001	7	0,0008	0,0001	1	0,0007	NA	0,742
Ínsula	25	0,0043	0,0004	22	0,0042	0,0004	7	0,0042	0,0003	1	0,0047	NA	0,413

Legenda: Comprometimento Cognitivo Leve (CCL); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Kruskal-Wallis, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

Tabela 36 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo controle de acordo com o desfecho cognitivo (continua)

Variável	Envelhecimento Normal			CCL- Estável			CCL- Pior			Demência			* p-valor
Lado Direito	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Porção caudal anterior do cíngulo	25	0,0015	0,0003	22	0,0012	0,0003	7	0,0013	0,0002	1	0,0021	NA	0,021
Giro frontal médio-porção caudal	25	0,0036	0,0006	22	0,0036	0,0007	7	0,0034	0,0008	1	0,0044	NA	0,634
Cuneus	25	0,0018	0,0003	22	0,0018	0,0003	7	0,0017	0,0003	1	0,0019	NA	0,792
Córtex entorrinal	25	0,0011	0,0002	22	0,0011	0,0002	7	0,0011	0,0001	1	0,0011	NA	1,000
Giro fusiforme	25	0,0060	0,0007	22	0,0059	0,0006	7	0,0058	0,0004	1	0,0057	NA	0,832
Lóbulo parietal inferior	25	0,0092	0,0009	22	0,0088	0,0011	7	0,0088	0,0007	1	0,0110	NA	0,182
Giro temporal inferior	25	0,0066	0,0008	22	0,0064	0,0007	7	0,0065	0,0006	1	0,0072	NA	0,540
Istmo do cíngulo	25	0,0015	0,0002	22	0,0015	0,0002	7	0,0014	0,0003	1	0,0015	NA	0,926
Giro occipital lateral	25	0,0069	0,0008	22	0,0067	0,0007	7	0,0064	0,0008	1	0,0062	NA	0,491
Giro orbitofrontal lateral	25	0,0045	0,0004	22	0,0046	0,0005	7	0,0045	0,0002	1	0,0051	NA	0,408
Giro lingual	25	0,0042	0,0007	22	0,0039	0,0006	7	0,0034	0,0003	1	0,0045	NA	0,011
Giro orbitofrontal medial	25	0,0031	0,0004	22	0,0033	0,0004	7	0,0029	0,0002	1	0,0037	NA	0,015
Giro temporal médio	25	0,0073	0,0007	22	0,0068	0,0009	7	0,0068	0,0004	1	0,0070	NA	0,092
Giro parahipocampal	25	0,0013	0,0002	22	0,0013	0,0002	7	0,0013	,0001	1	0,0011	NA	0,378
Giro paracentral	25	0,0023	0,0002	22	0,0024	0,0003	7	0,0023	0,0004	1	0,0025	NA	0,702
Pars opercularis	25	0,0024	0,0004	22	0,0023	0,0003	7	0,0023	0,0003	1	0,0023	NA	0,832
Pars orbitalis	25	0,0016	0,0002	22	0,0016	0,0002	7	0,0015	0,0002	1	0,0016	NA	0,510
Pars triangularis	25	0,0024	0,0004	22	0,0025	0,0004	7	0,0023	0,0002	1	0,0029	NA	0,439
Pericalcarino	25	0,0014	0,0003	22	0,0013	0,0003	7	0,0013	0,0002	1	0,0014	NA	0,859
Giro pós-central	25	0,0057	0,0006	22	0,0056	0,0006	7	0,0055	0,0006	1	0,0056	NA	0,993
Cíngulo posterior	25	0,0020	0,0003	22	0,0019	0,0002	7	0,0018	0,0002	1	0,0020	NA	0,095
Giro pré -central	25	0,0080	0,0006	22	0,0082	0,0010	7	0,0083	0,0008	1	0,0082	NA	0,868
Precuneus	25	0,0063	0,0005	22	0,0059	0,0005	7	0,0060	0,0003	1	0,0067	NA	0,068
Porção rostral anterior do cíngulo	25	0,0013	0,0003	22	0,0013	0,0003	7	0,0013	0,0002	1	0,0020	NA	0,255

Tabela 36 - Volumes normalizados pelo volume intracerebral das estruturas corticais do lado direito no grupo controle de acordo com o desfecho cognitivo (conclusão)

Variável	Envelhecimento Normal			CCL- Estável			CCL- Pior			Demência			* p-valor
Lado Direito	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	N	Média (VN-VIC)	dp	
Giro frontal (rostral medial)	25	0,0094	0,0011	22	0,0094	0,0009	7	0,0094	0,0007	1	0,0107	NA	0,515
Giro frontal superior	25	0,0128	0,0011	22	0,0129	0,0010	7	0,0130	0,0010	1	0,0136	NA	0,523
Lóbulo parietal superior	25	0,0083	0,0008	22	0,0078	0,0010	7	0,0077	0,0009	1	0,0079	NA	0,345
Giro temporal superior	25	0,0072	0,0007	22	0,0069	0,0008	7	0,0070	0,0004	1	0,0079	NA	0,228
Giro supramarginal	25	0,0064	0,0006	22	0,0062	0,0007	7	0,0065	0,0005	1	0,0063	NA	0,663
Polo frontal	25	0,0006	0,0001	22	0,0007	0,0001	7	0,0005	0,0001	1	0,0008	NA	0,037
Polo temporal	25	0,0015	0,0002	22	0,0015	0,0002	7	0,0015	0,0002	1	0,0021	NA	0,341
Giro transversal temporal	25	0,0006	0,0001	22	0,0005	0,0001	7	0,0006	0,0001	1	0,0006	NA	0,258
Ínsula	25	0,0044	0,0005	22	0,0043	0,0003	7	0,0045	0,0003	1	0,0046	NA	0,457

Legenda: Comprometimento Cognitivo Leve (CCL); desvio padrão (dp); Volume normalizado pelo volume intracerebral (VN-VIC).

Nota: * p-valor gerado a partir do teste de Kruskal-Wallis, para o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE C – Produção Científica: 3 artigos publicados

- 1- Artigo de Revisão _ Parkinson's disease dementia: Diagnostic criteria and risk factor review
- 2- Artigo com dados preliminares _ Symptoms of depression in patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease
- 3- Artigo com dados preliminares _ Correlation of MRI Visual Scales with Neuropsychological Profile in Mild Cognitive Impairment of Parkinson's Disease

Parkinson's disease dementia: Diagnostic criteria and risk factor review

Luiz Felipe Rocha Vasconcellos ^{1,2} and João Santos Pereira ^{1,2}

¹Movement Disorders Department, Neurology, Pedro Ernesto University Hospital, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil

²Stricto Ssensu pos graduation in Medical Sciences, School of Medicine, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil

(Received 3 April 2015; accepted 10 July 2015)

Cognitive impairment in Parkinson's disease (PD) greatly affects the morbidity and mortality rates of the disease and can be present as mild executive dysfunction even in the early stages. In advanced PD, the prevalence of dementia (PDD) reaches more than 80%. The Movement Disorders Society (MDS) has proposed diagnostic criteria for PDD and Mild Cognitive Impairment (MCI) in PD, raising the sensibility and specificity of those diagnoses compared with DSM IV, for example. Cognition impairment is an important issue to determine in PD because of therapeutic, epidemiologic, and prognostic factors. These guidelines should be applied to a diagnosis of PD-MCI and PDD as soon as possible in order to provide a correct diagnosis. Another important topic to discuss regarding cognition in PD is which patient would be more likely to develop PDD. There are some risk factors for cognitive impairment in PD with cumulative risk. Important risk factors related to PDD are age, time of diagnosis, rigid-akinetic phenotype, severe impairment, impairment of semantic fluency, genetic factors, low education level, and postural instability. Recognizing them is also important for early diagnosis. We discuss the diagnostic criteria of PD cognitive impairment and some aspects of risk factors related to it in this review.

Keywords: Dementia; Parkinson's disease; Risk factor; Mild cognitive impairment.

There is a direct relation between increase in life expectancy and number of degenerative diseases, including Parkinsonism and related complications, such as dementia (Hindle, 2010). Parkinson's disease (PD) is the most common cause of parkinsonism, accounting for approximately 70% of cases (Benito-León et al., 2003). Epidemiological studies show that in 2005, 4.1–4.6 million people over 50 years old had PD; and number is projected to reach 8.7–9.3 million by 2030. This progressive increase reflects not only increased life expectancy, but also advances in the treatment of PD (Dorsey et al., 2007).

PD includes both motor and nonmotor symptoms, although treatment of nonmotor symptoms

is often overlooked. Studies have shown that the severity of nonmotor symptoms is related to greater impairment in quality of life, cost increase with treatment, and increased hospitalization. Thus, these symptoms affect the morbidity and mortality of disease and, depending on the stage, can have a greater impact on them than do the motor symptoms (Reid, Hely, Morris, & Halliday, 2011).

Among the nonmotor PD symptoms, dementia had the greatest impact on morbidity and mortality and was the main variable related to hospitalization. Thus, dementia in PD has a significant impact on the patients, their caregivers, and society (Reid et al., 2011). Additionally, we must highlight

The authors have no financial disclosure to report.

This study was supported by Carlos Chagas Filho Research Foundation of Rio de Janeiro State (FAPERJ).

Address correspondence to: João S Pereira, Movement Disorders Department, Pedro Ernesto University Hospital, Rio de Janeiro State University. Av. 28 de Setembro, 77 – 2º andar, Vila Isabel, 20550–031, Rio de Janeiro, Brazil (E-mail: jspereira.md@uol.com.br).

the costly financial impact related to cognitive impairment in PD. Vossius, Larsen, Janvin, and Aarsland (2011) have evaluated the medical and nonmedical costs of PD patients over nine years and found that treating PD patients with dementia was 3.3 times more expensive than treating those without.

Cognitive impairment in PD has heterogeneous presentation in severity and pattern, so the guidelines help to standardize patient evaluation, not only at first screening, but also at follow-up.

There are several risk factors related to cognitive impairment in PD, and more recently studies have shown that genetic factors play an important role (Schapira, 2015).

Early diagnosis of PDD is very important to avoid medication that could worsen cognition or other specific drugs that leads to delirium. Periodical assessment of cognition in PD is mandatory, and for this it is essential to have knowledge of dementia criteria and risk factors.

This review aims to evaluate diagnostic criteria and risk factors for cognitive impairment (mild cognitive impairment or dementia) in PD.

METHOD

Material

Sources were scientific publications over the last 10 years, obtained from PubMed, Lilacs, and SciELO databases using descriptors such as "Parkinson's disease," "mild cognitive impairment," "dementia," "risk factors" and "diagnostic criteria" in both English and Portuguese. In general, we selected articles related to people older than 65 years because of the high prevalence and impact. Emphasis was given to work that is more recent (the last 5 years); however, older articles were included when they were highly relevant. We excluded those whose methodology and results were poorly defined and those that were considered irrelevant or unrelated to the proposed topic.

RESULTS

We initially selected 116 articles; 7 were excluded because they were not written in English or Portuguese, and another 65 because they did not meet the other desired criteria. The remaining 51 articles, comprising original articles, reviews, and guidelines, were selected for analysis; 34 of these related to the topic "diagnostic criteria" and 17 to "risk factor."

DISCUSSION

One of the most important studies evaluating evolution of PD was The Sydney Multicenter Study, which followed patients with PD for 20 years (Reid et al., 2011). The prevalence of dementia in PD patients at the end of this period was 83%. Neuropsychology evaluations were conducted 3, 5, 10, 15, and 20 years after PD had been diagnosed. They observed that the chance of dementia was 4.8 times higher for patients who were first diagnosed with PD after they were 75 years old. The prevalence of dementia was stable for the first 10 years after diagnosis, but after this period, the frequency of dementia increased (Reid et al., 2011). Another study found that risk factors associated with increased progression to PD with cognitive decline/dementia are: age over 70 years, rigid-akinetic phenotype, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score above 24, semantic fluency less than 20, impaired pentagon test, and changes in the MAPT H1/H1 gene (a gene associated with microtubules composed of TAU protein; Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins, & Barker, 2007). Just as in Alzheimer's disease (AD), education level and the incidence of dementia in PD are correlated, with higher levels of education appearing to protect PD patients from developing PDD (Poletti, Emre, & Bonuccelli, 2011).

Genetic factors are related to an increased risk of PD and PDD; this is an important field not only to risk factor itself but also to neuroprotective treatment. One of the most important is mutation of glucocerebrosidase enzyme (GBA1). This mutation seems to lead to alphasynuclein aggregation, so it could be a promising factor in neuroprotective treatment. COMT (catechol-O-methyl transferase) is an enzyme involved in dopamine degradation, and patients with polymorphism presented a worse executive task performance because is related to dopamine depletion. Haplotype H1/H1 is related to dysfunction of cortical expression of TAU isoform, also increase risk of cognitive decline. More prominent fronto-parietal impairment observed in MAPT H1/H1 leads to a worsening of visuospatial function, increasing dementia in this group. Finally, APOE (apolipoprotein E), especially allelic 4, is considered to increase the risk of PDD as observed in AD. Structures related to memory as temporal lobe/hypocampus are impaired in APOE4 carriers. All of these considerations were confirmed by functional imaging (Nombela et al., 2014; Schapira, 2015).

The spectrum of symptoms in PDD includes impaired attention, memory, executive function, and changes in visuospatial ability and behavior (Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2005; Riedel et al., 2010; Williams-Gray et al., 2007). Diagnosing PDD can be complex because memory impairment is usually not prominent in the early stages, and thus requires active investigation by a physician as well as a differential diagnosis of dementia. Standard neuropsychological assessment in the early stages of PD could be a more useful tool than neuroimaging and motor phenotype for early diagnosis of PDD (Di Biasio et al., 2012).

One important tool relating risk factor and semiotic aspect for MCI-DP and DDP is based on the dual syndrome hypothesis. According to this, there are two broad cognitive syndromes in PD (Kehagia, Barker, & Robbins, 2013):

1. Tremor dominant group, neuropsychological deficit on tests of planning, working memory and executive function, related to fronto-striatal dysfunction, with some response to dopaminergic replacement (MCI-PD);
2. Akinetic-rigid-postural instability group, early deficit in visuospatial function and semantic fluency related to posterior cortical and temporal dysfunction with rapid cognitive decline, with some response to cholinergic therapy (PDD).

The reduction of dopamine in the frontostriatal pathway results not only in motor impairment, but also in cognitive impairment and emotional aspects of motivation. The depletion of striatal dopamine levels compromises the ability to update cognitive representations, while the pre-frontal cortex undertakes maintenance. Treatment with levodopa reduces striatal dopamine depletion and has almost no effect on the prefrontal cortex, thus improving the ability to update cognitive representations (Gescheidt et al., 2013; Nagano-Saito, Martinu, & Monchi, 2014; Sawamoto et al., 2008).

Williams-Gray et al. (2009) observed that some patients with early executive (fronto-striatal) dysfunction after an average of 3.5 years manifest other deficits in cortical function, progressing to DDP. Testing for semantic and phonemic verbal fluency proved to be an easy and helpful way to predict PDD, in which semantic difficulties that were anatomically related to the temporal lobe were an important predictor of dementia, whereas phonemic deficits that were related to the frontal lobe were not.

Noe et al. (2004) evaluated verbal and nonverbal memory, abstraction, nonverbal reasoning, naming, verbal fluency, auditory comprehension, repetition, attention, and visuospatial and visuo-perceptual ability in a group of patients with PDD and AD. They observed that patients with AD had greater impairment on verbal memory tasks and delayed recall and recognition. The PDD group scored higher on memory tests but lower on tests of attention. Typical neuropsychological examination of patients with PDD showed more severe impairment in executive function and attention than was found in AD patients.

Patients with one or more risk factor for developing PDD (Table 1) should have a periodic neuropsychological evaluation in order to have an early diagnosis.

For initial assessment of cognition in PD, the Mini-Mental State Examination is limited in its ability to diagnose PDD because it has low sensitivity and specificity. However, because it is easy to perform and many studies about important variables are available in the literature, it is still the test most used for screening (Brucki, Nitrini, Caramelli, Bertolucci, & Okamoto, 2003; Dubois et al., 2007; Hoops et al., 2009).

The Movement Disorders Society (MDS) has established diagnostic criteria for MCI in PD (Table 2) and PDD (Table 3) that have resulted in increased sensitivity and specificity (Litvan et al., 2012; Martinez-Martin et al., 2011).

MCI in PD is characterized by an insidious decline in cognitive abilities caused by the underlying disease that does not significantly interfere with functional independence, in contrast with PDD.

The PILL questionnaire is a simple and useful test for assessing cognitive decline and the impact of PD on activities of daily living. The sensitivity, specificity, and accuracy are estimated to be 90%. The questionnaire assumes that patients were

TABLE 1
Important risk factors associated with dementia in PD

Age > 75 years old
Diagnosis of PD > 10 years
Rigid-akinetic phenotype
UPDRS > 24
Impairment of semantic fluency
Impairment on pentagon test
Genetic factors (GBA1, COMT, MAPT H1/H1, APOE 4)
Low education level
Postural instability

Note. PD = Parkinson's disease. Data derived from Nombela et al. (2014); Poletti et al. (2011); Reid et al. (2011); Schapira (2015); Williams-Gray et al. (2007).

TABLE 2
Guidelines for diagnosis of MCI in PD given by the MDS

Inclusion criteria	• Diagnosis of PD by the United Kingdom Parkinson Disease Brain Bank (UKPDBB); • Gradual cognitive decline, observed by the patient, caregiver, or a physician; • Cognitive impairment documented by neuropsychological testing or a global cognitive scale; • Cognitive impairment is not sufficient to interfere with functional independence, but patients may have slight difficulty in complex tasks.
Exclusion criteria	• Diagnosis of dementia based on MDS criteria; • Other changes that might explain the cognitive deficits (delirium, stroke, severe depression, metabolic abnormalities, adverse effects of medications or electroconvulsive therapy); • Other co-morbidities related to PD (major motor impairment, severe anxiety, depression, daytime sleepiness or psychosis), which may interfere with the opinion of the attending physician, the cognitive evaluation.
Category level	
Level 1 (abbreviated)	• Impairment on a global cognitive scale validated for use in PD or • Impairment on at least two tests of neuropsychological brief assessments (fewer than five tests are evaluated)
Level 2 (comprehensive)	• Two neuropsychological tests in each of the five cognitive domains (attention and working memory, executive function, language, memory, and visuospatial function); • Impairment of at least two tests represented by two changes in one cognitive domain (1 or 2 changes in different cognitive domains); • Changes in neuropsychological test scores can be demonstrated by 1 or 2 SD below or significant decline demonstrated by serial evaluation or Premorbid significant decline in relation to previous status.
Classification of the subtype of MCI-DP	• MCI-DP single-domain: change in two tests in only one cognitive domain (specify domains); • Multiple MCI-DP domains: change in at least one test in two or more cognitive domains (specify domains).

Note. MCI = Mild Cognitive Impairment. PD = Parkinson's disease. MDS = Movement Disorders Society. Source: Litvan et al. (2012).

TABLE 3
Guidelines for diagnosis of PDD given by the MDS

Category Level	Features
Level 1 (Brief)	• Fill criteria for DP proposed by UKPDBB; • Parkinsonian signs precede the development of dementia; • DP associated with global impairment of cognition; • Cognitive impairment interferes with activities of daily living; • Involvement of more than one cognitive domain (attention, executive function, visuo-constructive skill or memory).
Level 2 (Detailed)	• All above; • Evaluate four domains of cognition (global cognition, subcortical frontal function, instrumental function, and neuropsychiatric function).

Note. PDD = dementia in Parkinson's disease; MDS = Movement Disorders Society. Source: Dubois et al. (2007).

previously able to manage drug therapy and asks them to verbally describe the medications and their schedules (Dubois et al., 2007; Martinez-Martin, 2013).

There is no definitive test in neuropsychological batteries, but the following key cognitive functions must be evaluated: attention, language, visuospatial function, memory, and executive function (Dubois et al., 2007).

Isella et al. (2014) evaluated the criteria for PDD using Level 1 MDS criteria and found it to have a sensitivity of 65% and specificity of 95%. The primary reason for the relatively low sensitivity was related to the use of the MMSE. Replacing it with the Mini-Exam-DP increased sensitivity to 87% and reduced specificity to 67%, demonstrating that more research is needed to determine the best screening test for Level 1.

CONCLUSIONS

In recent years, the introduction of more accurate diagnostic criteria for cognitive impairment in PD has resulted in an improvement in sensitivity and specificity; currently the most suitable are the MDS criteria. The method to be adopted for evaluation will depend on the objective (Level 1 for screening and Level 2 for clinical research).

Some variables are related to a higher chance to develop cognitive impairment in PD, and it is very important to identify them for closer monitoring in those at higher risk. Among them, research has shown that genetic factors play an important role, not only as a risk factor but also as a new modality of treatment (neuroprotective).

Knowledge of diagnostic criteria and risk factors for PDD are fundamental for monitoring these patients. More studies are needed to define whether the MDS criteria are the most appropriate in this assessment.

ORCID

Luiz Felipe Rocha Vasconcellos  <http://orcid.org/0000-0001-9080-7833>

João Santos Pereira  <http://orcid.org/0000-0002-3242-8461>

REFERENCES

- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Rodríguez, J., Molina, J. A., Gabriel R., & Morales, J. M. (2003). Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Movement Disorders*, 18, 267–274.
- Brucki, S. M., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H., & Okamoto, I. H. (2003). Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 61, 777–781.
- Di Biasio, F., Vanacore, N., Fasano, A., Modugno, N., Gandolfi, B., Lena, F., & Ruggieri, S. (2012). Neuropsychology, neuroimaging or motor phenotype in diagnosis of Parkinson's disease-dementia: Which matters most? *Journal of Neural Transmission*, 119, 597–604. doi:10.1007/s00702-011-0733-3
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., . . . Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384–386. doi:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., & Emre, M. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*, 22, 2314–2324. doi:10.1002/mds.21844
- Gescheidt, T., Mareček, R., Mikl, M., Czekóová, K., Urbánek, T., Vaníček, J., & Bareš, M. (2013). Functional anatomy of outcome evaluation during Iowa Gambling Task performance in patients with Parkinson's disease: An fMRI study. *Neurological Sciences*, 34, 2159–2166. doi:10.1007/s10072-013-1439-0
- Hindle, J. V. (2010). Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age and Ageing*, 39, 156–161.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73, 1738–1745. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c34b47
- Isella, V., Mapelli, C., Siri, C., De Gaspari, D., Pezzoli, G., Antonini, A., & Appollonio, I. M. (2014). Validation and attempts of revision of the MDS-recommended tests for the screening of Parkinson's disease dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20, 32–36. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.09.008
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: The dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative Diseases*, 11, 79–92. doi:10.1159/000341998
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27, 349–356. doi:10.1002/mds.24893
- Martinez-Martin, P. (2013). Dementia in Parkinson's disease: Usefulness of the pill questionnaire. *Movement Disorders*, 28, 1832–1837. doi:10.1002/mds.25649
- Martinez-Martin, P., Falup-Pecurariu, C., Rodríguez-Blázquez, C., Serrano-Dueñas, M., Carod Artal, F. J., Rojo Abuin, J. M., & Aarsland, D. (2011). Dementia associated with Parkinson's disease: Applying the Movement Disorder Society Task Force criteria. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17, 621–624. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.05.017
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65, 1239–1245. doi:10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95
- Nagano-Saito, A., Martinu, K., & Monchi, O. (2014). Function of basal ganglia in bridging cognitive and motor modules to perform an action. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 187. doi:10.3389/fnins.2014.00187
- Noe, E., Marder, K., Bell, K. L., Jacobs, D. M., Manly, J. J., & Stern, Y. (2004). Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*, 19, 60–67. doi:10.1002/mds.10633
- Nombela, C., Rowe, J. B., Winder-Rhodes, S. E., Hampshire, A., Owen, A. M., Breen, D. P., & Barker, R. A. (2014). Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*, 137, 2743–2758. doi:10.1093/brain/awu201
- Poletti, M., Emre, M., & Bonuccelli, U. (2011). Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17, 579–586. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.03.013

- Reid, W. G. J., Hely, M. A., Morris, J. G. L., & Halliday, G. M. (2011). Dementia in Parkinson's disease: A 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82, 1033–1136. doi:[10.1136/jnnp.2010.232678](https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.232678)
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F., & Wittchen, H. U. (2010). Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 257, 1073–1082. doi:[10.1007/s00415-010-5465-z](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5465-z)
- Sawamoto, N., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., & Brooks, D. J. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*, 131, 1294–1302. doi:[10.1093/brain/awn054](https://doi.org/10.1093/brain/awn054)
- Schapira, A. H. (2015). Glucocerebrosidase and Parkinson disease: Recent advances. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 66, 37–42.
- Vossius, C., Larsen, J. P., Janvin, C., & Aarsland, D. (2011). The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26, 1541–1544. doi:[10.1002/mds.23661](https://doi.org/10.1002/mds.23661)
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5-year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132, 2958–2969. doi:[10.1093/brain/awp245](https://doi.org/10.1093/brain/awp245)
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130, 1787–1798. doi:[10.1093/brain/awm111](https://doi.org/10.1093/brain/awm111)

Symptoms of depression in patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease

Ana Lara Soares Blum Malak¹, Luiz Felipe Vasconcellos^{2,3}, João Santos Pereira², Denise Vieira Greca¹,
Manuela Cruz¹, Heloisa Veiga Dias Alves¹, Mariana Sptiz^{2,3}, Helenice Charchat-Fichman¹

ABSTRACT. Objective: To investigate the most frequent depressive symptoms and their association with cognition in Parkinson's disease (PD) patients with mild cognitive impairment (MCI). Methods: 48 patients with PD and 44 controls (CG), aged between 50 and 80 years and with at least 4 years of formal education, all with MCI and none diagnosed with depression, were assessed. Patients and controls were matched for age, education, and Mini-Mental State Examination (MMSE) score. Participants underwent clinical evaluation with a neurologist followed by neuropsychological assessment employing the instruments: MMSE, Clock Drawing Test, Verbal Fluency Test (semantic and phonemic), Figures Memory Test (FMT), Stroop Test, Trail Making Test, Digit Span (WAIS III), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Hooper Visual Organization Test, and Beck Depression Inventory (BDI). Results: The most frequent depressive symptoms in the PD group were: difficulty working, fatigue and sleep disorders (the latter also being present in CG). BDI score correlated negatively with learning and recognition memory in both groups. Episodic memory, evaluated by the FMT and RAVLT tests, was the cognitive function showing greatest impairment. Conclusion: Some of the depressive symptoms observed in PD patients with MCI seem to be attributable to complications of PD, while others are common to both PD and MCI, making differential diagnoses complex but crucial.

Key words: Parkinson's disease, depression, cognition, mild cognitive impairment.

SINTOMAS DE DEPRESSÃO EM PACIENTES COM DECLÍNIO COGNITIVO LEVE NA DOENÇA DE PARKINSON

RESUMO. Objetivo: Investigar os sintomas depressivos mais frequentes e sua associação com a cognição de indivíduos com doença de Parkinson (DP) e declínio cognitivo leve (DCL). Métodos: Foram avaliados 48 pacientes com DP e 44 Controles (GC), com idade entre 50 e 80 anos e escolaridade superior a 4 anos, todos com DCL e sem diagnóstico de depressão. Pacientes e controles foram pareados quanto à idade, escolaridade e pontuação do Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Os participantes foram submetidos à avaliação clínica com neurologista seguida de avaliação neuropsicológica com os instrumentos MEEM, Teste do Desenho do Relógio, Teste de Fluência Verbal Semântica e Fonêmica, Teste de Memória de Figuras (FMT), Teste Stroop de Cores e Palavras, Teste das Trilhas (TMT), Span de Dígitos WAIS III, Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT), Teste de Organização Visual de Hooper e Inventário de Depressão de Beck (BDI). Resultados: Os sintomas depressivos mais frequentes no grupo DP foram dificuldade para trabalhar, fadigabilidade e distúrbios do sono, sendo este comum ao grupo controle. A pontuação do BDI correlacionou-se negativamente com aprendizagem e memória de reconhecimento em ambos os grupos. Neste estudo, a memória episódica, avaliada pelos testes FMT e RAVLT, apresentou-se como a função cognitiva com maior comprometimento. Conclusão: Alguns sintomas depressivos prevalentes nos Parkinsonianos com DCL podem ser atribuídos à DP, dificultando o diagnóstico diferencial.

Palavras-chave: doença de Parkinson, depressão, cognição, declínio cognitivo leve.

This study was conducted at the Psychology Department, Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro, RJ – Brazil.

¹Psychology Department, Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro (PUC-Rio), RJ, Brazil. ²Movement Disorders Sector, Neurology Service, Pedro Ernesto University Hospital, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. ³Post Graduate Stricto Sensu Program in Medical Sciences, School of Medical Sciences, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Ana Lara Soares Blum Malak. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – Psicologia. Rua Marques de São Vicente, 225 – 22451-900 Rio de Janeiro RJ – Brazil. E-mail: alarablum@hotmail.com, denise@greca.com.br

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Received January 14, 2017. Accepted in final form April 13, 2017.

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurological disorders in the elderly population, accounting for up to two-thirds of patients who seek major movement disorder centers worldwide.¹ PD has a higher incidence in men than in women and no differences are evident among races and ethnic groups.² The greatest risk factor for PD is age, with the appearance of the first symptoms typically between the fourth and seventh decades of life.

PD is characterized by the occurrence of movement disorders and changes in fine motor control. The clinical signs include resting tremor, bradykinesia, muscular rigidity, lack of voluntary movements and changes in balance.³ These signs result from the loss of dopaminergic neurons in a region of the midbrain called the substantia nigra pars compacta.

Unlike the motor symptoms, there are also non-motor manifestations of the disease. Psychosis, cognitive impairment, sleep disorders, depression, among others, are common symptoms and should not be ignored, since they entail substantial losses in patient quality of life.⁴ However, studies show that 62% of non-motor symptoms such as pain, apathy, sexual disorders and constipation are not reported, as patients do not recognize such symptoms as belonging to PD.⁵ The few reports and failure to recognize these symptoms have important social and therapeutic implications. Left untreated, these symptoms can have a major impact on the lives of these patients and are often the leading cause of hospitalization and institutionalization.⁶

Describing the disease in 1817, James Parkinson postulated that the intellect would be preserved even in advanced stages. For many years, PD had been described as a disease with strictly motor disturbances, which contributed to the neglecting of the cognitive and psychiatric dysfunctions associated with the illness.⁷ In the last two decades, however, there has been a growing interest in the cognitive changes in PD, favoring the idea that the clinical spectrum of this disease is wider than initially considered.⁶ Studies have shown the presence of cognitive decline even in early stages of the disease, with 70% of patients without apparent cognitive decline showing impairments when formally assessed.^{8,9} In these cases, cognitive decline is characterized by a very evident executive dysfunction, commonly associated with apathy and bradyphrenia, combined with relative preservation of memory, language and praxis.⁹

The validity of PD-MCI as a clinical entity is supported by converging functional, morphological neuroimaging, electroencephalography, neuropsychological, genetic and

histological data showing an association between neuro-pathophysiological variables and cognitive impairment in PD patients.¹⁰ The Movement Disorders Society Task Force (MDS) criteria for PD-MCI indicates a two-step process: level I and level II. In level I, MCI is diagnosed when there is impairment on a cognitive global scale or on at least two neuropsychological tests (abbreviated assessment); and level II with a comprehensive neuropsychological assessment, requiring at least one compromised domain (on at least two neuropsychological tests) or two compromised domains (on one neuropsychological test), allowing the evaluation of MCI subtypes.¹⁷

Among the non-motor symptoms, depression is the most commonly associated with PD, affecting 40% of patients.¹¹ The etiological factors of depression in PD include an imbalance of neurotransmitters and also functional loss due to the progression of this disease. Remy et al.¹² believe that dopamine is also linked to non-motor aspects of PD. According to these authors, a dysfunction in the limbic system combining dopamine, serotonin, and norepinephrine is involved in triggering depression. Uemura et al.¹³ stated that subjects with PD are twice as likely to develop depression compared to individuals who do not have the disease. The authors correlated depressive symptoms with cognitive impairment and motor disorders, suggesting that endogenous changes in the neurotransmitter system, besides the natural progression of the disease, contributed to the onset of depressive symptoms. Similarly, Chagas et al.¹⁴ investigated the association between depression and PD, concluding that this association is stronger for those with cognitive deficits. The comorbidity between PD and depression becomes greater with increasing cognitive impairment, suggesting a two-way mechanism, where depression and cognition are mutually influenced.

The prevalence of depressive symptoms in PD is highly variable, which can be explained by type of population studied, instruments used for the diagnosis of depression, type of depression investigated and the statistical methods used in the studies. Thus, studies adopting rating scales to quantify depressive symptoms tend to have higher prevalence rates than those using manuals to define diagnoses (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM, International Classification of Diseases-ICD, American Psychological Association-APA). Studies using self-assessment scales have reported higher prevalence rates of depression than studies with scales filled out by family members or caregivers. The lowest prevalence rates are found in population studies, unlike those conducted with institutionalized subjects or users of outpatient services.¹⁵

Few studies have explored the effects of depressive symptoms on cognition in PD patients. The overlap of these symptoms with those characteristic of PD makes it difficult to differentiate which are inherent to one or the other. There is now consensus on the idea that non-motor aspects of PD, such as cognitive and psychiatric disorders, contribute to the progression of the disease. Therefore, they are linked to complications such as loss of autonomy and functionality, decreased quality of life for both patients and caregivers and, finally, high institutionalization and mortality rates. In this context, the present study aimed to investigate the impact of depressive symptoms on the cognition of PD patients, comparing the profile of these symptoms in PD patients and controls, as well as determining which cognitive measures are affected by the presence of depression symptoms. This study is justified by the need to further our current understanding regarding the influence of depressive symptoms on PD with MCI, describing what is typical for each pathology in order to enable better clinical and treatment planning strategies.

METHODS

The study was conducted between January 2014 and September 2015. It is part of a larger project that aims to identify predictors of dementia in PD, conducted by the Neurology Service, Pedro Ernesto University Hospital, State University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil in collaboration with the clinical neuropsychology research group of Pontifical University Catholic of Rio de Janeiro (PUC-Rio), RJ, Brazil.

Participants. A total of 132 subjects, with ages ranging between 50 and 80 years, with at least 4 years of formal education, were evaluated. Initially there were two groups: PD and CG. None of the subjects in either group had diagnostic criteria for DSM-IV depression but all had a diagnosis of MCI.

In the PD group, 8 subjects were excluded due to MMSE scores below the established cutoff point;¹⁶ 7 subjects for not fulfilling the criteria for MCI¹⁷ and 3 subjects for having a diagnosis of depression according to DSM-IV criteria. Therefore, 48 subjects comprised the PD group. All subjects fulfilled the criteria for PD in accordance with the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB), having time with disease of greater than three but less than ten years, and scores of between 2 and 4 on the Hoehn-Yahr scale.

In the CG, 2 subjects were excluded due to MMSE scores,¹⁶ 17 subjects for not fulfilling the criteria for MCI,¹⁷ 1 subject for having a diagnosis of depression

according to DSM-IV criteria, and 2 subjects due to other clinical issues. Individuals with psychiatric or neurological disorders and current or previous history of alcohol abuse and/or illegal drugs use were excluded. Therefore, 44 subjects comprised the CG.

Subjects from the PD and CG were matched for age, education, and MMSE score.

Instruments. Cognitive assessment was performed using a previously assembled neuropsychological testing protocol, comprising the following instruments:

Mini-Mental State Examination (MMSE) – screening test designed to quickly measure global cognitive functioning, temporal and spatial orientation, attention, immediate and short-term memory, language, praxis, and calculation.¹⁶

Clock Drawing Test (CDT) – cognitive screening tool that checks praxis and visuoconstructional ability.¹⁸

Semantic and Phonemic Verbal Fluency Test – assesses language, sustained attention, organization, strategy, and perseveration.¹⁹

Figures Memory Test (FMT) – evaluates episodic memory and consists of different tasks: naming and perception, incidental memory (IM), immediate memory (M1), learning (M2), delayed recall (M5), and recognition.^{20,21}

Stroop Color and Word Test – Victoria version (Stroop) – evaluates selective attention, cognitive flexibility and inhibitory control through the response to specific stimuli while inhibiting more automated processes.²²

Trail Making Test (TMT) – evaluates processing speed, divided attention, and cognitive flexibility.²³

Digit Span WAIS III (Digits) – measures verbal attention, short-term memory and working memory.²⁴

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) – Evaluates episodic memory, learning, susceptibility to interference (by presenting a list of distracting words), information retention, and recognition.²⁵

Hooper Visual Organization Test (Hooper VOT) – assesses visuospatial abilities.²⁶

Beck Depression Inventory (BDI) – evaluates the presence of depressive symptoms and their intensity.²⁷

Procedure. Initially, patients and controls were submitted to a clinical evaluation with a neurologist specialized in Movement Disorders, where demographic data and information regarding the existence of comorbidities (such as hypertension, diabetes, hyperuricemia, and alcoholism) were collected. The Hohen-Yahr, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) scales were applied, and PD subtype was classified (tremulous, rigid-akinetic or mixed).

Next, the neuropsychological assessment was conducted by trained psychologists, in a single session that lasted for one hour. The assessments were conducted in rooms with adequate testing conditions. All participants were evaluated through the same neuropsychological protocol in the following fixed order: MMSE, FMT, CDT, Semantic Verbal Fluency Test (animals), FMT (delayed recall and recognition), RAVLT, Digit Span (forward and backward), Stroop, TMT (A and B forms), RAVLT (delayed recall and recognition), Phonemic Verbal Fluency Test (FAS), Hooper, and the BDI.

The symptoms of depression were evaluated with the BDI scale in both groups. Based on this, the sample was divided into four groups: patients without depressive symptoms (PD), patients with depressive symptoms (PDDS), controls without depressive symptoms (CG) and controls with depressive symptoms (CGDS).

Some cognitive functions can worsen in the off phase. Thus, all PD patients (with or without depressive symptoms) were evaluated during the ON phase of the medication.

MCI diagnosis, for all PD patients, was performed according to MDS task force criteria level 2, which has higher specificity and requires neuropsychological testing of multiple domains.¹⁷ For the CG, MCI diagnosis was defined as a clinical condition with a decline in one or more cognitive domains, incongruent with age and schooling, which can affect the ability to perform more complex activities, while maintaining activities of daily living.²⁸

Each participant signed an Informed Consent Form approved by the Ethics Committee of Pedro Ernesto University Hospital, placed on Plataforma Brasil (number 486.273).

Statistical analyses. The analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software, version 22. Descriptive analysis was conducted for the frequencies of the following variables: gender, age, education, cognition, and depressive symptoms. Student's t-test was used to compare groups (PD and

CG) in terms of age, education, MMSE and BDI scores. A Chi-square analysis compared the frequency of depressive symptoms in the two groups. Pearson correlation was conducted between BDI total score and scores on the cognitive tests. In order to compare the neuropsychological performance of patients and controls with and without depressive symptoms, one-way ANOVA was performed, followed by the Bonferroni post hoc test. Statistical significance was set at $p < 0.05$ for all analyses.

RESULTS

There were no significant differences among groups (PD · PDDS × CG × CGDS) for any of the variables (Age: $p = 0.170$; Education: $p = 0.414$; MMSE: $p = 0.634$), as shown in Table 1.

For the characterization of depressive symptoms in PD, the most common symptoms in patients and controls were analyzed, as shown in Figure 1. Chi-square analysis indicated a significant difference in the frequencies of the symptoms "decreased libido" and "difficulty working". There was no significant difference for "irritability", "fatigue" and "sleep disorders". Chi-square analysis showed an association between the depressive symptoms "difficulty working" and "fatigue" with the UPDRS (section 1: emotional state) and PDQ-39 (cognition section) scales, respectively. Pearson's correlation analysis showed that, in the PD group, BDI scores correlated negatively with learning (M2: $p = 0.044$; $r = -0.292$) and with recognition in the RAVLT ($p = 0.026$; $r = -0.320$). For the control group, BDI score also correlated negatively with learning (M2: $p = 0.047$; $r = -0.301$), recognition in the RAVLT ($p = 0.011$; $r = -0.378$), and delayed recall (M5: $p < 0.001$; $r = -0.520$ and A7: $p = 0.029$; $r = -0.330$).

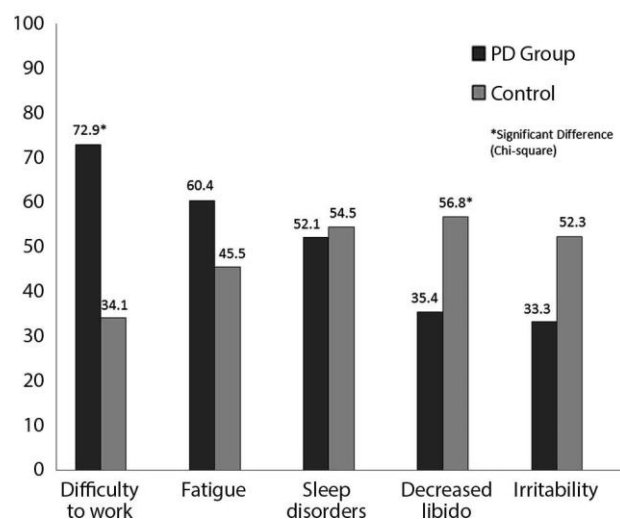


Figure 1. Frequency of depressive symptoms.

Table 1. Sample characteristics (raw scores).

Variables		Patients $\bar{x}$ (sd)		Controls $\bar{x}$ (sd)		p ⁽²⁾
		PD (n=33)	PDDS ⁽³⁾ (n=15)	CG (n=28)	CGDS ⁽¹⁾ (n=16)	
Age (years)		63.0 (7.24)	59.1 (7.12)	60.0 (5.55)	62.0 (8.13)	0.198 ⁽³⁾
Education level (years)		10.1 (4.22)	10.1 (3.40)	11.4 (4.48)	11.7 (4.06)	0.430 ⁽³⁾
MMSE		27.4 (1.68)	27.4 (2.59)	27.8 (1.23)	27.3 (1.20)	0.634 ⁽³⁾
BDI		4.3 (2.97)	14.9 (5.47)	4.8 (2.50)	17.7 (7.81)	< 0.001 ⁽³⁾
Sex % (male/female)		69.7 (30.3)	66.7 (33.3)	35.7 (64.3)	25.0 (75.0)	–
Duration of symptoms (months)		72.3 (43.41)	76.80 (39.23)	–	–	0.734
L-dopa equivalent dose (mg)		722.5 (320.32)	730.5 (356.07)	–	–	0.939
Hoehn & Yahr scale		2.09 (0.27)	2.07 (0.18)	–	–	0.748
Schwab-England scale		84.9 (7.12)	83.3 (6.17)	–	–	0.481
UPDRS-I		2.9 (5.49)	2.3 (1.29)	–	–	0.707
UPDRS-II		18.7 (27.50)	11.7 (4.62)	–	–	0.331
UPDRS-III		34.9 (56.79)	19.1 (7.58)	–	–	0.291
UPDRS-IV		2.0 (3.60)	2.2 (2.83)	–	–	0.828
UPDRS total		31.8 (9.08)	35.3 (10.95)	–	–	0.246
PDQ-39 mobility		22.4 (19.75)	42.8 (23.70)	–	–	0.003
PDQ-39 ADL		22.4 (18.84)	35.8 (21.16)	–	–	0.034
PDQ-39 emotional well-being		22.8 (15.20)	46.7 (18.58)	–	–	<0.001
PDQ-39 stigma		15.3 (16.47)	32.9 (29.64)	–	–	0.011
PDQ-39 social support		10.9 (16.47)	22.8 (15.90)	–	–	0.023
PDQ-39 cognition		21.09 (17.45)	33.7 (12.67)	–	–	0.016
PDQ-39 communication		19.0 (16.43)	27.8 (18.54)	–	–	0.108
PDQ-39 bodily discomfort		40.6 (17.55)	56.7 (19.97)	–	–	0.008
PDQ-39 total		21.9 (11.84)	38.7 (14.69)	–	–	< 0.001
PD subtypes (%)	Rigid-akinetic	48.5	53.3	–	–	–
	Mixed	42.4	40.0	–	–	–
	Tremulous	9.1	6.7	–	–	–
MCI subtypes (%)	Amnestic single-domain	6.1	0.0	7.1	6.3	–
	Amnestic multiple-domains	36.4	86.8	50.1	68.7	–
	Non-amnestic single-domain	18.2	6.7	7.1	6.3	–
	Non-amnestic multiple-domains	39.3	6.7	35.7	18.7	–

(1)BDI > 10 points; (2) Student's t-test; (3) ANOVA.

Analysis of variance (ANOVA) was performed, followed by the Bonferroni post hoc test. The performances of the groups on the neuropsychological tests are given in Table 2.

DISCUSSION

The aim of the present study was to investigate the impact of depressive symptoms on the cognition of PD patients with MCI, correlating the severity of these symptoms with different cognitive measures, and comparing them to a control group.

The literature points to a difficulty in diagnosing depression in PD because symptoms overlap with those of the disease itself.^{29,30} In this study, the most frequent depressive symptoms in the PD group were difficulty working, fatigue, and sleep disorders, which might be ascribed exclusively to PD. This result is supported by the low frequency of these symptoms in the CG, except for sleep disorders, which was present in both groups. The CG presented, more often, irritability symptoms and decreased libido, which is characteristic of depression. This difference in the profile of depressive symptoms between the groups confirms the hypothesis that, in PD, they may be secondary to disease symptoms and are probably not due to depression. Cimino, Siders & Zesiewicz³¹ associated the symptoms of depression to PD's rapid progression, impairment in activities of daily living and the most severe cognitive impairments. According to these authors, the depressive symptoms cause greater impact on the functionality of a PD patient than the motor difficulties arising from the disease.

The results showed a negative correlation between BDI and learning (FMT), and also between BDI and recognition memory (RAVLT), both in the PD group and in the CG. Thus, more depressive symptoms, regardless of PD, caused worse performance on these tests. Sleep disorders were present in both groups, suggesting an association between this symptom and worse performance. Studies have shown that sleep is involved in learning and memory process consolidation and concluded that sleep disorders in PD, besides reducing quality of life, cause cognitive deficits in memory, learning and executive functions.³² Sleep disorders are more prevalent in subjects with MCI than in those without cognitive impairment, according to a review by Silva.³³

In the CG, BDI scores correlated negatively with delayed episodic memory (FMT and RAVLT), showing an association between the presence of depressive symptoms and poor performance on these tasks. Impaired episodic memory is a predictive factor of conversion to dementia, particularly in free recall tasks after a time

interval.³⁴ Avilla & Bottino³⁵ reported that verbal and delayed recall memory tests are effective tools for differentiating patients with dementia from those with depression, as they, despite having an impaired learning capacity, can store information and recall it after a time interval. Therefore, changes in this specific form of memory may serve as an indication of future dementia. Modrego & Ferrández³⁶ concluded that combined depression and MCI doubles the risk of conversion to Alzheimer's disease (AD) compared to individuals without depression.

Regarding performance on the neuropsychological assessment, the PD and control groups showed similar results on most tests that made up the battery. Statistically significant differences were observed only in the FMT and RAVLT (Table 2). The PD group had worse performance on late anterograde episodic memory (FMT) and retroactive interference (RAVLT). The results suggest that these cognitive impairments are related to PD with MCI, regardless of the presence of depressive symptoms. Although the literature indicates frontal executive deficits as prevalent in PD, some authors have concluded that MCI in this disease cannot be characterized only by this type of impairment. Muslimovic et al.³⁷ confirmed this hypothesis by demonstrating the existence of cognitive impairments in early stages of the disease, not only in executive functions, but also in memory. More than 50% of PD patients have some type of cognitive impairment, 20% predominantly related to memory deficits, 30% to executive dysfunctions, and 50% to decline in global cognitive function.³⁸ However, studies show that PD patients exhibit no decline in recognition memory.^{7,39} The impaired recognition performance in the PDDS group, when compared to the PD group, suggests an influence of the association between depressive symptoms and MCI, given the same task showed a decline when the performance between the CGDS and PD groups, and the CGDS and CG groups were compared. Therefore, PDDS and CGDS had impaired recognition performance compared to the groups without depressive symptoms. These findings are in line with the study of Nebes et al.⁴⁰ which concluded that access to cognitive resources becomes deficient in depressed subjects, leading to cognitive decline on several neuropsychological tasks, especially episodic memory. They ratify the hypothesis that the combination of depression and MCI significantly increases the risk of conversion to AD,³⁶ since impairment in recognition memory is a predictive factor for the development of this type of dementia.

The results of the present study indicated changes in episodic memory and attention in the PDDS group

Table 2. Performance of patients and controls on the neuropsychological tests (raw scores).

Neuropsychological tests		Patients $\bar{x}$ (sd)		Controls $\bar{x}$ (sd)		$F_{(1,4)}$	$p_{(1,4)}$
		PD (n=33)	PDDS ₍₁₃₎ (n=15)	CG (n=28)	CGDS ₍₁₃₎ (n=16)		
FM	Naming	10.0 (0.00)	10.0 (0.00)	9.6 (1.89)	10.0 (0.00)	0.912	0.439
	IM ₍₁₎	5.3 (1.43)	5.1 (1.51)	5.6 (1.13)	5.5 (0.89)	0.650	0.585
	M1 ₍₂₎	7.5 (1.37) _(a)	7.4 (0.91)	8.4 (1.20)	8.1 (1.30)	3.401	0.021
	M2 ₍₃₎	8.7 (0.98)	8.5 (1.13)	9.0 (1.39)	8.6 (0.96)	0.912	0.438
	M5 ₍₄₎	7.4 (1.97) _(a)	7.0 (1.51) _(b)	8.71 (1.08)	7.9 (1.46)	5.037	0.003
	Recognition	10.0 (0.17)	9.7 (0.46) _(b,c)	10.0 (0.00)	10.0 (0.25)	4.655	0.005
RAVLT	A1 ₍₅₎	4.5 (1.28)	4.1 (0.83)	5.2 (1.71)	4.9 (1.61)	2.381	0.075
	B1 ₍₆₎	4.8 (1.55)	3.7 (1.40)	4.8 (2.11)	4.5 (2.37)	1.486	0.224
	A6 ₍₇₎	5.8 (3.25)	5.0 (3.03) _(b)	7.8 (2.91)	6.8 (2.77)	3.486	0.019
	A7 ₍₈₎	6.3 (3.43)	5.0 (2.93) _(b)	8.5 (3.18)	6.4 (3.05)	4.508	0.005
	LOT ₍₉₎	15.9 (8.16)	13.9 (5.71)	17.2 (5.95)	15.4 (4.41)	0.847	0.472
	PI ₍₁₀₎	1.3 (0.95)	0.9 (0.46)	1.0 (0.47)	1.0 (0.52)	1.606	0.194
	RI ₍₁₁₎	0.6 (0.26) _(a)	0.6 (0.29)	0.8 (0.22)	0.7 (0.25)	3.592	0.017
	FS ₍₁₂₎	1.1 (0.72)	1.4 (1.85)	1.1 (0.28)	1.1 (0.47)	0.412	0.744
	Recognition	7.9 (3.97)	4.5 (5.43)	8.4 (4.32)	4.1 (5.44) _(d,e)	4.924	0.003
Digits	Forward	6.9 (2.53)	7.5 (2.03)	6.2 (1.36)	6.1 (1.18)	2.016	0.117
	Backward	4.7 (1.94)	4.9 (1.41)	4.1 (1.57)	3.8 (1.57)	1.858	0.143
Stroop	Time Card 1 (sec)	19.9 (7.24)	21.2 (14.41)	17.1 (3.59)	20.2 (6.32)	1.116	0.347
	Errors Card 1	0.0 (0.00)	0.1 (0.26)	0.0 (0.19)	0.2 (0.75)	1.095	0.356
	Time Card 2 (sec)	24.6 (7.54)	23.3 (9.85)	20.9 (4.44)	24.8 (8.60)	1.496	0.221
	Errors Card 2	0.0 (0.18)	0.1 (0.52)	0.0 (0.20)	0.0 (0.00)	0.783	0.506
	Time Card 3 (sec)	41.5 (17.82)	41.3 (24.77)	35.2 (11.27)	42.1 (15.05)	0.914	0.438
	Errors Card 3	1.5 (2.00)	2.1 (4.80)	0.8 (2.00)	2.3 (3.57)	1.085	0.360
	Interference effect	2.2 (0.82)	2.1 (0.78)	2.1 (0.66)	2.0 (0.58)	0.283	0.838
TMT	Time A	66.3 (23.17)	65.8 (22.37)	56.0 (22.88)	54.8 (15.84)	1.732	0.167
	Time B	197.3 (122.43)	191.8 (72.03)	156.4 (84.51)	168.2 (91.63)	0.935	0.428
	Semantic (Animals)	17.3 (3.45)	16.1 (5.0)	17.2 (4.3)	15.7 (3.7)	0.814	0.489
	Phonemic (FAS)	31.3 (9.22)	28.6 (5.41)	32.8 (7.29)	30.3 (9.30)	0.921	0.434
Clock Drawing Test		7.2 (2.41)	7.4 (2.26)	7.3 (1.88)	7.0 (2.07)	0.104	0.958
Hooper VOT		16.8 (4.92)	17.1 (4.79)	18.1 (4.90)	18.4 (4.45)	0.596	0.619

(1)IM: incidental memory. (2)M1: number of figures recalled after 1-minute visualization. (3)M2: learning. (4)M5: recall of memorized figures after 5 minutes. (5)A1: retrieval of words present in a list of 15 nouns. (6)B1: retrieval of words included in the interference list of 15 new nouns. (7)A6: number of words memorized from list A without reread. (8)A7: number of words memorized from list A, without reread, after 20-minute interval. (9)LOT: learning over trials. (10)PI: Proactive Interference (B1/A1). (11)RI: Retroactive Interference (A6/A5). (12)FS: forgetting speed (A7/A6). (13)BDI > 10 points. (14)ANOVA. (a)Significant difference between CG and PD. (b)Significant difference between CG and PDD. (c)Significant difference between PD and PDD. (d)Significant difference between PD and CGD. (e)Significant difference between CG and CGD.

when compared to the CG, corroborating the notion that depressive symptoms influence the extent, but not severity, of cognitive deficits in PD patients.¹¹ The PDDS and the CGDS groups demonstrated a similar pattern of performance on the neuropsychological tests. Both had worse results compared to the PD and CG groups, in accordance with the literature, which states that depression worsens cognition regardless of the existence of another pathology.

This study has the limitation of not including a PD group with MCI diagnosed with depression according to DSM-IV criteria. The fact that these patients only had symptoms and not a diagnosis of depression, probably contributed to the fact that both groups had similar performance on most of neuropsychological tests employed.

It is known that in PD, both MCI and depression are risk factors for dementia, making early detection and treatment of these two conditions vital.³⁶ Biundo et al.⁴¹ reported that each year, between 9 and 15% of PD patients evolve to dementia. In addition, depression and MCI directly affect autonomy and independence, resulting in poor quality of life and high rates of institutionalization and mortality. In many cases, depressive symptoms can mimic MCI or preclinical dementia, making the differential diagnosis and treatment of these pathologies crucial.³⁵ Trambley et al.⁴² emphasized the heterogeneity of cognitive impairment in PD. They reported that many researchers characterize PD patients into subtypes according to different criteria, such as predominant motor symptom, age of onset of the disease, and the presence of depression, which is one of the most

commonly used criterion to categorize them cognitively. Thus, the importance of early detection of these symptoms is clear, characterizing MCI in PD, as this condition increases the likelihood of conversion to dementia.

In summary, the most frequent depressive symptoms in the PD group were difficulty working, fatigue, and sleep disorders. Furthermore, episodic memory and attention were the cognitive domains most impacted by depressive symptoms. Understanding the specific profiles in PD and MCI, with and without depression, may facilitate appropriate care of these patients. In this context, future studies should include patients with PD and MCI and depression, enabling characterization of their neuropsychological profile.

Acknowledgements. This study was supported by the CAPES Foundation.

Author contributions. Ana Lara Soares Blum Malak: design, analysis of data, intellectual contribution to the writing of the manuscript. Luiz Felipe R Vasconcellos: intellectual contribution to the writing of the manuscript. João S. Pereira: intellectual contribution to the writing of the manuscript. Denise V. Greca: analysis of data, intellectual contribution to the writing of the manuscript. Manuela Cruz: intellectual contribution to the writing of the manuscript. Heloisa Veiga Dias Alves: design, analysis of data, intellectual contribution to the writing of the manuscript. Mariana Spitz: intellectual contribution to the writing of the manuscript. Helenice Charchat-Fichman: design, analysis of data, intellectual contribution to the writing of the manuscript.

REFERENCES

- McPherson S, Cummings J. Neuropsychological aspects of Parkinson's disease and parkinsonism. In Grant I, Adams K. Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders. Nova York: Oxford University Press;2009:199-222.
- Wooten GF, Currie LJ, Boylberg VE, Lee JK, Patrie, J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2004;75:637-9.
- Schapira AHV, Bezard E, Brothier J, Calon F, Collingridge GL, Ferger B, et al. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:308-12.
- Melo LM, Barbosa ER, Caramelli P. Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento. Rev Psiq Clín. 2007;34(4):176-83.
- Nicarella DH, Pereira JS, Pimentel MLV. Distúrbios autonômicos na doença de Parkinson. Rev Assoc Med Bras. 1998;44(2):120-2.
- Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol.2009;8:464-74.
- Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? Mov Disord. 2003;18(6):63-71.
- Pfeiffer HC, Lojkaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdlin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. Acta Neurol Scand. 2014;129(5):307-18.
- Nagano-Saito A, Habak C, Mejía-Constaín B, Degroot C, Monetta L, Jubault T et al. Effect of mild cognitive impairment on the patterns of neural activity in early Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2014;35: 223-31.
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: Critical Review of PD-MCI. Mov Disord. 2011;26(10):1814-24.
- Silberman CD, Laks J, Rodrigues CS, Engelhardt E. Uma revisão sobre depressão como fator de risco na doença de Parkinson e seu impacto na cognição. Rev psiquiatr Rio Gd Sul.2004;26(1):52-60
- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenergic innervations in the limbic system. Brain. 2005;128:1314-22.
- Uemura Y, Wada-Isoe K, Nakashita S, Nakashima K. Depression and cognitive impairment in patients with mild parkinsonian signs. Acta Neurol Scand. 2013;128(3):153-9.
- Chagas M, Mariyama T, Felicio A, Sosa AL, Bressan R, Ferri C. Depression increases in patients with Parkinson's Disease according to the increasing severity of the cognitive impairment. Arq Neuropsiquiatr. 2014;72(6):426-9.
- Reijnders JS, Eht U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A Systematic Review of Prevalence Studies of Depression in Parkinson's Disease. Mov Disord. 2008;23(2):183-9.

16. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(1):1-7.
17. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27:349-56.
18. Sunderland T, Hill JL, Mellow A M, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease: A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(8):725-9.
19. Silva TBL, Yassuda MS, Guimarães VV, Florindo AA. Fluência verbal e variáveis sócio-demográficas no processo de envelhecimento: um estudo epidemiológico. *Psicol Reflex Crit*. 2011;24(4):739-46.
20. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho EM, Sauer N, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq Neuro psiquiatr*. 1995;52:457-65.
21. Charchat-Fichman H, Fernandes CS, Oliveira RS, Caramelli P, Aguiar D, Novaes R. Predomínio de Comprometimento Cognitivo Leve Dislex-ecutivo em idosos atendidos no ambulatório da geriatria de um hospital público terciário na cidade do Rio de Janeiro. *Revista Neuropsicologia Latinoamericana*. 2013;5(2):31-40.
22. Klein M, Adda CC, Miotto EC, Lucia MCS, Scaff M. O paradigma stroop em uma amostra de idosos brasileiros. *Psicol Hosp*. (São Paulo). 2010;8(1):93-112.
23. Hamdan AC, Hamdan EMLR. Effects of age and education level on the trail making test in a healthy Brazilian sample. *Psychol Neurosci*. 2009;2(2):199-203.
24. Figueiredo VLM e Nascimento E. Desempenhos nas Duas Tarefas do Subteste Dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicol. Teor Pesq* 2007; 23(3):313-8.
25. Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV. Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: aplicabilidade na população idosa brasileira. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(4):324-9.
26. Tosello, DJT. Contribuição para o estudo normativo do Hooper Visual Organization Test (VOT). *Psicol Hosp* 2005;3(1):59-63.
27. Cunha JA. Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2011.
28. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L, et al. Mild Cognitive Impairment: a concept in evolution. *J Int Med* 2014; 275(3):214-28.
29. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(1):48-52.
30. Nakabayashi TIK, Chagas MHN, Corrêa ACL, Tumas V, Loureiro SR, Crippa JAS. Prevalência de depressão na doença de Parkinson. *Rev Psiquiatr Clin* 2008;35(6):219-27.
31. Cimino CR, Siders CA, Zesiewicz TA. Depressive Symptoms in Parkinson Disease: Degree of Association and Rate of Agreement of Clinician-Based and Self-Report Measures. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2011; 24(4):199-205.
32. dos Santos AB, Campos SL, Ribeiro S, Morales L, Gonzalez J, Trindade JS, Barreto GE. Relação entre qualidade de sono e funções cognitivas em pacientes com doença de Parkinson. *Univ Sci*. 2013; 18(3):269-81.
33. Silva RAPC. Sleep disturbances and mild cognitive impairment: a review. *Sleep Science* 2015;8:36-41.
34. Charchat-Fichman H, Caramelli P, Sameshima K, Nitrini R. Declínio da Capacidade Cognitiva durante o envelhecimento. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(12):79-82.
35. Ávila R, Bottino C. Atualização sobre alterações cognitivas em idosos com síndrome depressiva. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(4):316-20.
36. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol*. 2004;61(8):1290-3.
37. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65:1239-45.
38. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15:126-31.
39. Galhardo MMAMC, Amaral AKFJ, Vieira, ACC. Caracterização dos distúrbios cognitivos na doença de Parkinson. *Rev. CEFAC*. 2009; 11(2):251-7.
40. Nebes RD, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG. Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychol Med*. 2000;30(3):679-91.
41. Biundo R, Calabrese M, Weis L, Facchini S, Ricchieri G, Gallo P, Antolini A. Anatomical Correlates of Cognitive Functions in Early Parkinson's Disease Patients. *PLoS ONE* 2013;8(5):e64222.
42. Trambley C, Achim AM, Macoir J, Monetta L. The heterogeneity of cognitive symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neurol Neuro-surg Psychiatry*. 2013;84(11):1265-72.

Research Article

Correlation of MRI Visual Scales with Neuropsychological Profile in Mild Cognitive Impairment of Parkinson's Disease

Luiz Felipe Vasconcellos,¹ João Santos Pereira,¹ Marcelo Adachi,² Denise Greca,³ Manuela Cruz,³ Ana Lara Malak,³ Helenice Charchat-Fichman,³ and Mariana Spitz¹

¹⁵¹

Movement Disorders Unit, Neurology Service, Pedro Ernesto University Hospital, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

²Radiology Department, Hospital Central da Polícia Militar, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³Psychology Department, Pontifical Catholic University of Rio de Janeiro (PUC-Rio), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Correspondence should be addressed to Luiz Felipe Vasconcellos; luizneuro@terra.com.br

Received 24 October 2016; Revised 9 February 2017; Accepted 12 March 2017; Published 19 March 2017

Academic Editor: Carlo Colosimo

Copyright © 2017 Luiz Felipe Vasconcellos et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Few studies have evaluated magnetic resonance imaging (MRI) visual scales in Parkinson's disease-Mild Cognitive Impairment (PD-MCI). We selected 79 PD patients and 92 controls (CO) to perform neurologic and neuropsychological evaluation. Brain MRI was performed to evaluate the following scales: Global Cortical Atrophy (GCA), Fazekas, and medial temporal atrophy (MTA). The analysis revealed that both PD groups (amnesic and nonamnesic) showed worse performance on several tests when compared to CO. Memory, executive function, and attention impairment were more severe in amnesic PD-MCI group. Overall analysis of frequency of MRI visual scales by MCI subtype did not reveal any statistically significant result. Statistically significant inverse correlation was observed between GCA scale and Mini-Mental Status Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), semantic verbal fluency, Stroop test, figure memory test, trail making test (TMT) B, and Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). The MTA scale correlated with Stroop test and Fazekas scale with figure memory test, digit span, and Stroop test according to the subgroup evaluated. Visual scales by MRI in MCI should be evaluated by cognitive domain and might be more useful in more severely impaired MCI or dementia patients.

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is characterized by motor and nonmotor features. Among nonmotor symptoms, cognitive impairment results in significant morbidity and mortality; therefore early diagnosis is essential for appropriate treatment and subsequent reduction of the disease burden [1]. Some variables related to increased risk of cognitive decline have been suggested, such as rigid-akinetic phenotype, aging, female gender, anticholinergic use, and mild cognitive impairment [2, 3]. Neuropsychological risk factors to PD dementia (PDD) are impaired, semantic fluency and visuospatial and executive function [2, 3].

PD-Mild Cognitive Impairment (PD-MCI) represents a cognitive impairment not severe as to interfere in daily activities and does not fulfill criteria for dementia in a patient with clinically established PD. MCI can be classified, according to

the main area of impairment, as amnesic (memory primarily affected) or nonamnesic (other cognitive function). These differences are beyond the main cognitive domain as well prognosis (higher risk for conversion to dementia) [3, 4].

Movement Disorders Society (MDS) criteria for PD-MCI and PDD seem to be the most suitable to diagnose such conditions. These criteria can be rated as level 1 or 2 depending on cognitive assessment. Level 2 (which has a higher specificity) requires neuropsychological testing of multiple domains [4, 5].

PD patients have increased risk for developing cognitive impairment and it is recommended to periodically perform a neuropsychological assessment in these patients. It is important to emphasize that executive function could worsen in OFF phase, so use of levodopa is mandatory preceding neuropsychological assessment [6].

Structural abnormalities revealed by brain magnetic resonance imaging (MRI) may be related to cognitive impairment in PD-MCI or PDD. Besides MRI, other neuroimaging tools used for this purpose include PET or SPECT, available only in specialized centers at a high cost. Conventional MRI is widely available, cost-effective, and easy to perform despite limited sensitivity and specificity. MRI visual rating scales which are useful in cognitive impairment include global cortical atrophy (GCA), medial temporal atrophy (MTA), and Fazekas scale [7]. Atrophy of several brain structures has been associated with cognitive impairment in PD, as memory with MTA and dysexecutive syndrome with cortical-subcortical structures. Comparing PDD with Alzheimer's disease (AD), abnormalities of MTA can be detected in both conditions, but with more expressive reduction in AD. A lesser degree of MTA in PD-MCI has also reported, even in cognitively intact PD patients. Possibly the association of PD-MCI and MTA represents a higher risk to develop PDD [8, 9]. One important factor to consider when analyzing previous MRI studies correlating PD-MCI with visual scales is how the diagnosis of MCI was established, as more specific criteria for PD-MCI have been recently defined. Therefore, a patient formerly diagnosed with MCI could in fact have PDD.

Studies with GCA, MTA, and white matter hyperintensity (WMH) evaluated by the Fazekas scale in PD-MCI are rare and present doubtful results.

We evaluated in the present study if these structural changes detected by MRI could be related to MCI subtype and its frequency in PD patients comparing with control group (CO).

2. Methods

PD patients were sequentially and prospectively recruited from 3 outpatient Movement Disorders Clinics during 18 months. All fulfilled UK Brain Bank Criteria for PD [10]. Control group (CO) consisted of individuals without any neurologic or psychiatric diagnoses being family members of patients or hospital employees. All patients and controls were between 50 and 75 years old and had more than 4 years of education. Both groups consisted of individuals with MCI according to neuropsychology evaluation. They underwent blood screening exams, including thyroid hormones, B12 vitamin, folic acid, and venereal disease research test and brain MRI. They were excluded in the case of any abnormality in the exams, for example, any kind of stroke in the MRI. The use of benzodiazepine and anticholinergic was another exclusion criterion. Subjects previously diagnosed with dementia and depression were also excluded.

The assessment consisted of neurologic examination with several clinical scales:

16. Motor assessment: Hoehn-Yahr Scale and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).
17. Quality of life: PDQ-39.
18. Activities of daily living: Schwab-England.
19. Total medication: levodopa equivalent dose (LED).
20. Criteria for depression and anxiety: DSM IV.

PD patients were classified according to the predominant motor sign: tremulous, akinetic-rigid, or mixed.

Neuropsychology evaluation with the following tests was performed:

- 153 Mini-Mental Status Examination (MMSE).
- 154 Montreal Cognitive Assessment (MoCA).
- 155 Clock Drawing Test.
- 156 Verbal fluency: semantic (animals) and phonemic (letters F, A, and S).
- 157 Stroop test.
- 158 Figure memory test (FMT).
- 159 Trail making test (TMT).
- 160 Digit span (WAIS-III).
- 161 Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT).
- 162 Hooper Visual Organization Test.
- 163 Beck Depression Inventory (BDI).

PD-MCI was classified according to MDS criteria (Level 30. and CO-MCI according to Forlenza et al., both with -1.5 standard deviation (SD) below the mean [4, 11]. Memory impairment characterized amnesic MCI and impairment of one or more non-memory cognitive domains, including executive function, attention, language and visuospatial skills, characterized nonamnesic MCI.

The medium time lapse between neuropsychological evaluation and MRI was 2 months. MRI scans were performed on a Siemens 1.5-Tesla device. Three-dimensional T1-weighted images were acquired in sagittal orientation employing a 3D-SPGR sequence [TR = 8.8 ms, TE = 4 ms, and matrix = 240×240]; 170 slices were collected with 1.0 mm thickness without gap. Axial FLAIR images with 5.0 mm thickness [TR = 11.000 ms, TE = 140 ms, and matrix = 512×512] were obtained for WM analysis. The radiologist was blinded to the sex, age, and diagnosis of the subjects. The scales evaluated were as follows.

Global Cortical Atrophy (GCA) or Pasquier scale: scored on FLAIR sequence [12].

Score:

- no cortical atrophy;
- mild atrophy (opening of sulci);
- moderate atrophy (volume loss of gyri);
- severe (end-stage) atrophy ("knife blade" atrophy).

Medial Temporal Lobe Atrophy (MTA) or Scheltens scale: rated on coronal T1-weighted slice through the corpus of the hippocampus, at the level of the anterior pons [13]. In the case of asymmetry, the highest score is the one to consider.

Score:

- no atrophy;
- only widening of choroid fissure;
- also widening of temporal horn of lateral ventricle;

(3) moderate loss of hippocampal volume (decrease in height);

(4) severe volume loss of hippocampus;

<75 years old: score (2) or more is abnormal;

>75 years old: score (3) or more is abnormal.

(iii) Fazekas scale for WMH lesions: scored on axial FLAIR or T2-weighted images [14].

Score:

(0) none or a single punctate WMH lesion;

(1) multiple punctate lesions;

(2) beginning confluency of lesions (bridging);

(3) large confluent lesions;

<70 years old: score (2) or more is considered abnormal;

>70 years old: score (3) is abnormal.

This study was approved by the ethical committee of all institutions involved, and written informed consent was obtained from all subjects.

2.1. Statistical Analysis. Mann–Whitney test was used to compare groups in terms of disease duration, L-dopa equivalent dose, UPDRS-III, PDQ-39 and Schwab-England scores, and Kruskal-Wallis test for demographics characteristics.

The neuropsychological performance of patients and controls was compared by using Kruskal-Wallis test. Spearman correlation was conducted between MRI analysis and neuropsychological tests scores.

Statistical significance was set at < 0.05 for all analyses.

3. Results

Seventy-nine PD patients and 92 controls (CO) with MCI were evaluated as potential candidates. Thirty-five PD patients and 48 CO had one or more findings that could be responsible for another cause of cognitive impairment (exclusion criteria). Both groups (44 PD and 44 CO) were classified by neuropsychological profile as MCI amnesic ($= 23$) or nonamnesic ($= 21$). The sample was homogeneous on most of demographic data (Table 1) as no significant differences were observed between amnesic $\times$ nonamnesic groups of PD and CO for age, education level, MMSE, MoCA, and BDI. Higher scores of UPDRS, Schwab-England, and LED were documented in nonamnesic PD-MCI group without significance. PD group consisted mainly of men, whereas the controls were predominantly women. The majority of amnesic PD-MCI, nonamnesic PD-MCI, and amnesic CO-MCI did not have vascular risk factor (Table 1).

Neuropsychological data with statistical significance are shown in Table 1. Both PD groups (amnesic and non-amnesic) showed worse performance on several tests when compared to CO. Memory (RAVLT and FMT), attention (RAVLT-trail A1, FMT-incidental memory, and TMT), and executive function (TMT and RAVLT-retroactive interference) impairment were more severe in amnesic PD-MCI

group. Nonamnesic PD-MCI presented more severe impairment of executive function (TMT and RAVLT-retroactive interference) when compared with nonamnesic CO-MCI. No differences were observed in language and visuospatial function between the 4 groups.

The data of visual scale score according to MCI subgroup did not allow any logical correlation between PD $\times$ CO groups or amnesic $\times$ nonamnesic subgroups (Table 1). Table 2 shows the variables with statistical correlation between MRI visual scales, clinical data, and neuropsychology tests. The following inverse correlations with < 0.05 were observed in the different groups: (a) *amnesic PD-MCI*:

(1) GCA scale with age, MoCA, memory (learning FMT and long-term memory FMT), and executive function (learning FMT), (2) MTA scale with UPDRS, and (3) Fazekas scale with memory (learning FMT) and executive function (learning FMT and T1 Stroop); (b) *nonamnesic PD-MCI*: (1) GCA scale with MMSE, executive function (T1 and T2 Stroop), and semantic memory/language (verbal semantic fluency);

(c) *amnesic CO-MCI*: (1) GCA scale with executive function and attention (error 3 Stroop), (2) MTA scale with age and executive function (T2 Stroop), and (3) Fazekas scale with executive function (T1 Stroop); (d) *nonamnesic CO-MCI*:

(1) GCA scale with education level, MoCA, and memory (recognition memory RAVLT).

4. Discussion

Our objective was to evaluate if clinical variables and MRI findings could have some peculiarities in amnesic and nonamnesic MCI in PD comparing with CO group.

An overall assessment of the frequency (descriptive statistic) of MRI visual scales changes according to each MCI subtype (Table 1) did not reveal consistent results. The analysis of each test score relative to the visual scales (statistical inference) provided several correlations (Table 2). Statistically significant inverse correlation was observed between GCA scale and the following neuropsychology scores: MMSE, MoCA, verbal semantic fluency (semantic memory/language), Stroop test (executive function and attention), FMT (memory and executive function), TMT-B (executive function), and RAVLT (memory). The MTA scale correlated with Stroop (executive function) and the Fazekas scale with FMT (memory and executive function) and Stroop test (executive function), according to the subgroup evaluated as described in Table 2.

WMH, evaluated by Fazekas scale, damages cholinergic pathways and results in impairment of cognitive functions. WMH in PD-MCI with attention deficit has already been reported and can be considered a risk factor for MCI in PD patients [15, 16]. The impact of white matter lesions in our study was documented by a correlation between Fazekas scale with memory and executive function in amnesic PD and executive function in amnesic CO.

Cortical gray matter atrophy (CGMA) also has been related to lower neuropsychological scores and as a predictor of dementia in PD-MCI [3]. The CGMA could be related to GCA as cerebral cortex is composed of gray matter. In our sample lower memory score was documented in amnesic PD

Table 1: Sample characteristics and performance in the neuropsychological tests (raw scores).

Variables	PD-MCI (= 44)		CO-MCI (= 44)		(a)
	Amnestic (= 23) Mean (sd)	Nonamnestic (= 21) Mean (sd)	Amnestic (= 23) Mean (sd)	Nonamnestic (= 21) Mean (sd)	
Age (years)	61.61 (6.867)	61.62 (8.047)	61.48 (6.901)	61.24 (6.549)	0.999
Education level (years)	9.61 (4.153)	10.62 (3.556)	11.43 (3.501)	11.24 (4.300)	0.385
Sex% (male/female)	56.5/43.5	71.4/28.6	30.4/69.6	28.6/71.4	—
Vascular risk factor% (yes/no)	40.0/60.0	21.4/78.6	37.5/62.5	54.5/45.5	—
MMSE	27.13 (2.201)	27.81 (1.401)	27.39 (1.158)	27.76 (1.221)	0.559
MoCA	22.0 (3.849)	22.86 (3.410)	21.35 (3.725)	22.67 (3.596)	0.619
BDI	9.52 (6.186)	5.67 (4.386)	8.35 (4.978)	7.10 (4.679)	0.168
Duration of symptoms (months)	76.17 (35.006)	73.14 (38.681)	—	—	0.634 ^(b)
L-dopa equivalent dose (mg)	673.09 (295.904)	1284.76 (3072.005)	—	—	0.715 ^(b)
UPDRS-III	25.96 (34.458)	67.62 (86.098)	—	—	0.495 ^(b)
PDQ39 (total)	31.29 (13.768)	21.89 (13.547)	—	—	0.018 ^(b)
Schwab-England scale	82.17 (7.359)	87.14 (5.606)	—	—	0.014 ^(b)
M1 ^(c;1)	4.65 (1.152)	5.67 (1.653)	5.26 (1.054)	5.81 (1.250)	0.025
M1 ^(c;2)	7.13 (1.140)	8.14 (1.108)	8.09 (0.996)	9.00 (0.949)	<0.001
M2 ^(c;3)	8.35 (1.071)	9.05 (1.024)	8.43 (1.376)	9.57 (0.598)	<0.001
M5 ^(c;4)	6.74 (1.888)	8.10 (1.640)	8.26 (1.137)	8.95 (0.973)	<0.001
A1 ^(d;5)	4.04 (0.976)	4.62 (1.322)	4.57 (1.647)	5.76 (1.868)	0.010
B1 ^(d;6)	3.83 (1.466)	5.19 (1.601)	4.65 (1.824)	5.33 (2.129)	0.015
A6 ^(d;7)	3.96 (2.440)	7.71 (2.704)	6.57 (3.273)	8.71 (2.704)	<0.001
A7 ^(d;8)	3.87 (2.181)	8.10 (2.948)	6.52 (3.475)	10.0 (2.588)	<0.001
LOT ^(d;9)	10.57 (5.558)	18.90 (7.516)	17.48 (7.609)	17.90 (5.957)	<0.001
RI ^(d;10)	0.50 (0.261)	0.71 (0.172)	0.70 (0.298)	0.75 (0.167)	0.008
Recognition ^(d;11)	4.13 (3.912)	10.71 (2.883)	5.09 (4.709)	11.14 (2.833)	<0.001
TMT A ^(e;12)	68.75 (20.914)	66.71 (19.587)	55.82 (18.213)	49.64 (21.135)	0.003
TMT B ^(e;13)	231.12 (128.926)	186.83 (79.737)	168.16 (99.767)	147.59 (66.065)	0.028
GCA% ((0) = none/(1) = mild/(2) = moderate/(3) = severe)	30.4/52.2/17.4/0	38.1/57.1/4.8/0	26.1/60.9/13/0	33.3/57.1/9.5/0	—
MTA% ((0) = none/(1) = ↑ of choroid fissure/(2) = ↑ of temporal horn/(3) = ↓ hippocampus/(4) = ↓↓ hippocampus)	52.2/39.1/8.7/0/0	57.1/42.9/0/0/0	56.5/30.4/8.7/4.3/0	57.1/42.9/0/0/0	—
FAZEKAS% ((0) = none or single punctate lesion/(1) = multiple punctate lesions/(2) = confluent lesions/(3) = large confluent)	39.1/34.8/17.4/8.7	38.1/47.6/9.5/4.8	26.1/52.2/13.0/8.7	9.5/52.4/33.3/4.8	—

(a) Kruskal-Wallis test; (b) Mann-Whitney; (c) Figures Memory Test; (1) Incidental memory; (2) Learning; (3) Number of figures recalled after 1-minute visualization;

(4) Recall of memorized figures after 5 minutes; (d) Rey Auditory Verbal Learning Test; (5) Retrieval of words presented in a list of 15 substantives; (6) Retrieval

of words included in the interference list of 15 new substantives; (7) Number of words memorized from list A without reread; (8) Number of words memorized from list A, without reread, after 20-minute interval; (9) Learning curve of the words during attempts A1 to A5; (10) Retroactive Interference (A6/A5); (11) Correct answers in recognition list; (e) Trail making test; (12) trail A (time in seconds); (13) trail B (time in seconds).

Table 2: Spearman correlation.

	PD-MCI amnesic = 23 (value)	PD-MCI nonamnesic = 21 (value)	CO-MCI amnesic = 23 (value)	CO-MCI nonamnesic = 21 (value)
GCA ×age	0.467 (0.025)			
GCA ×education Level				−0.460 (0.036)
GCA ×MMSE ⁽¹⁾		−0.516 (0.017)		
GCA ×learning FMT ⁽²⁾	−0.440 (0.035)			
GCA ×long-term memory FMT ⁽²⁾	−0.485 (0.019)			
GCA ×verbal semantic fluency test		−0.454 (0.38)		
GCA ×recognition memory RAVLT ⁽³⁾				−0.549 (0.010)
GCA ×T1 Stroop ⁽⁴⁾		0.442 (0.045)		
GCA ×T2 Stroop ⁽⁵⁾		0.614 (0.003)		
GCA ×error 3 Stroop ⁽⁶⁾			0.450 (0.036)	
GCA ×TMT-B ⁽⁷⁾	0.439 (0.036)			
GCA ×MoCA ⁽⁸⁾	−0.521 (0.011)			−0.440 (0.046)
MTA ×Age			0.482 (0.020)	
MTA ×T2 Stroop ⁽⁵⁾			0.499 (0.015)	
MTA ×UPDRS-III	0.446 (0.033)			
MTA ×UPDRS-total	0.454 (0.030)			
FAZEKAS scale ×learning FMT ⁽²⁾	−0.446 (0.033)			
FAZEKAS scale ×T1 Stroop ⁽⁴⁾			0.532 (0.009)	

⁽¹⁾ Mini-Mental Status Examination; ⁽²⁾ Figures Memory Test; ⁽³⁾ Rey Auditory Verbal Learning Test; ⁽⁴⁾ naming time (seconds) card 1, Stroop test; ⁽⁵⁾ naming time (seconds) card 2, Stroop test; ⁽⁶⁾ number of errors card 3, Stroop test; ⁽⁷⁾ trail B (seconds), trail making test; ⁽⁸⁾ Montreal Cognitive Assessment.

which presented correlation with GCA; therefore more severe memory impairment could be related to GCA.

The medial temporal lobe is the main structure related to memory, a wide cognitive process [13]. In PD the pathophysiology of memory problems seems to be more complex with impairment retrieval (frontostriatal dysfunction), learning, and recognition deficits [1, 6, 16]. We did not find a correlation between memory impairment and MTA. Probably the MTA scale has a low sensitivity for memory impairment in PD-MCI due to the aforementioned pathophysiology.

We excluded almost 50% of individuals with MCI initially selected due to posterior detection of secondary causes that could justify the cognitive impairment, hence avoiding bias. The use of benzodiazepine and silent stroke in the elderly population is relatively common and these two are the main causes of exclusion in our sample. As a result, there were a relative low number of participants, which can be considered a limitation of the study.

When we prospectively analyzed our data, we might conclude which scales abnormalities in MCI could be a risk factor for developing dementia, and if this is higher in PD group, as such individuals are more prone to develop an unfavorable cognitive outcome.

5. Conclusion

Structural abnormalities in MRI were found in PD-MCI and CO-MCI. Evaluation of frequency according to PD-MCI or CO-MCI did not reveal any consistent result. Analyzing each

neuropsychological test score with MRI visual scales revealed an inverse correlation with the following cognitive domain: memory, attention, executive function, and language. Visual scales by MRI in MCI should be evaluated by cognitive domain and might be more useful in more severely impaired MCI or dementia patients.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

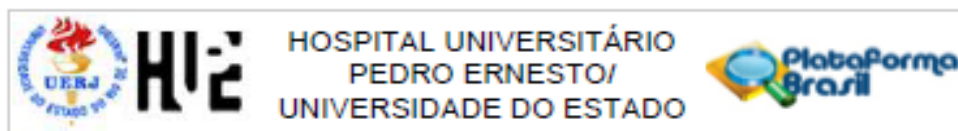
This study was conducted in the Movement Disorders Unit, Neurology Service, Pedro Ernesto University Hospital, Rio de Janeiro State University, Brazil, with the support of the Carlos Chagas Filho Research Foundation of the State of Rio de Janeiro (FAPERJ).

References

- [1] P. Svenningsson, E. Westman, C. Ballard, and D. Aarsland, "Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment," *The Lancet Neurology*, vol. 11, no. 8, pp. 697–707, 2012.
- [2] C. H. Williams-Gray, T. Foltynie, C. E. G. Brayne, T. W. Robbins, and R. A. Barker, "Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort," *Brain*, vol. 130, no. 7, pp. 1787–1798, 2007.

- [3] J. E. Lee, K. H. Cho, S. K. Song et al., "Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 85, no. 1, pp. 7–16, 2014.
- [4] I. Litvan, J. G. Goldman, A. I. Troster et al., "Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement Disorder Society Task Force guidelines," *Movement Disorders*, vol. 27, no. 3, pp. 349–356, 2012.
- [5] B. Dubois, D. Burn, C. Goetz et al., "Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force," *Movement Disorders*, vol. 22, no. 16, pp. 2314–2324, 2007.
- [6] N. Sawamoto, P. Piccini, G. Hotton, N. Pavese, K. Thielemans, and D. J. Brooks, "Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease," *Brain*, vol. 131, no. 5, pp. 1294–1302, 2008.
- [7] L. Harper, F. Barkhof, N. C. Fox, and J. M. Schott, "Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 86, no. 11, pp. 1225–1233, 2015.
- [8] C. W. C. Tam, E. J. Burton, I. G. McKeith, D. J. Burn, and J. T. O'Brien, "Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies," *Neurology*, vol. 64, no. 5, pp. 861–865, 2005.
- [9] N. Ibarretxe-Bilbao, C. Junque, M. J. Marti, and E. Tolosa, "Brain structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in Parkinson's disease," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 310, no. 1-2, pp. 70–74, 2011.
- [10] A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees, "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases," *Journal of Neurology Neuro-surgery and Psychiatry*, vol. 55, no. 3, pp. 181–184, 1992.
- [11] O. V. Forlenza, B. S. Diniz, F. Stella, A. L. Teixeira, and W. F. Gattaz, "Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia," *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 35, no. 2, pp. 178–185, 2013.
- [12] F. Pasquer, D. Leys, J. G. E. Weerts, F. Mounier, F. Barkhof, and P. Scheltens, "Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts," *European Neurology*, vol. 36, no. 5, pp. 268–272, 1996.
- [13] P. Scheltens, M. Kuiper, E. Ch Wolters et al., "Atrophy of medial temporal lobes on MRI in 'probable' Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 55, no. 10, pp. 967–972, 1992.
- [14] F. Fazekas, J. B. Chawluk, A. Alavi, H. I. Hurtig, and R. A. Zimmerman, "MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging," *American Journal of Roentgenology*, vol. 149, no. 2, pp. 351–356, 1987.
- [15] J. Shin, S. Choi, J. E. Lee, H. S. Lee, Y. H. Sohn, and P. H. Lee, "Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 83, no. 3, pp. 315–321, 2012.
- [16] N. Kandiah, E. Mak, A. Ng et al., "Cerebral white matter hyper-intensity in Parkinson's disease: a major risk factor for mild cognitive impairment," *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 19, no. 7, pp. 680–683, 2013.

ANEXO A - Parecer do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE PREDITORES CLÍNICOS E DE NEUROIMAGEM NA DEMÊNCIA DA DOENÇA DE PARKINSON

Pesquisador: LUIZ FELIPE ROCHA VASCONCELLOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26809114.2.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

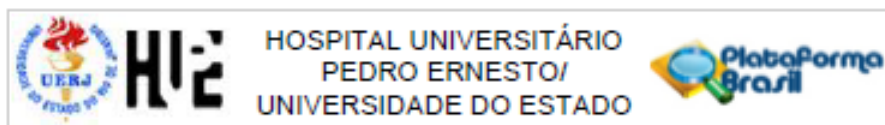
Número do Parecer: 517.575

Data da Relatoria: 29/01/2014

Apresentação do Projeto:

A demência é uma das manifestações não motoras mais comuns e incapacitantes da doença de Parkinson (DP), sendo importante a sua detecção precoce a fim de instituir tratamento com medicações específicas e ainda evitar uso de outras que podem piorar o quadro cognitivo. O objetivo deste projeto é avaliar as variáveis que estejam relacionadas a valor preditivo positivo com relação a evolução para demência em dois grupos de pacientes: DP com comprometimento cognitivo leve (CCL) e outro grupo sem CCL em análise prospectiva de 80 pacientes. Após avaliação dos critérios de inclusão e de exclusão, os pacientes elegíveis deverão assinar o termo de consentimento do estudo. Na segunda etapa serão submetidos aos seguintes procedimentos: análise de dados demográficos, anamnese, exame neurológico com realização do Mini-Exame do Estado Mental, classificação do subtipo de DP (tremulante, rígido-acinético ou misto), teste de fluência verbal, teste do relógio, MOCA teste, teste de reconhecimento de figuras, escala de Beck, UPDRS e Hoehn-Yahr. Posteriormente será realizada avaliação neuropsicológica e ressonância

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2864-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 517.575

magnética de crânio (RMC). Após 18 meses os mesmos procedimentos serão realizados à exceção de RMC. Ao final do estudo avaliaremos quais pacientes irão preencher critérios para demência na DP (critérios da Movement Disorders Society) e quais variáveis clínicas e de ressonância presentes na primeira avaliação poderiam ser consideradas como preditoras de demência.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliação de variáveis clínicas, neuropsicológicas e de neuroimagem relacionadas a maior risco de conversão para demência na DP em pacientes com CCL e sem CCL.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar diferença da espessura cortical e alteração de sinal da substância branca nos 2 grupos (pacientes com e sem CCL) 2. Correlacionar alterações dos testes cognitivos com os de ressonância magnética

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos

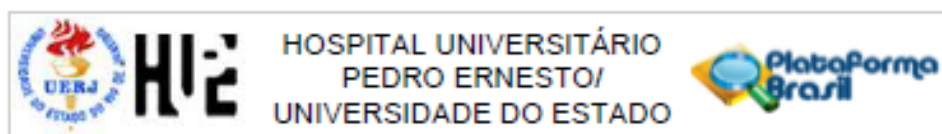
Benefícios:

MELHOR CARACTERIZAÇÃO DE PREDITORES CLÍNICOS E DE NEUROIMAGEM (RM) PARA CONVERSÃO DE DEMÊNCIA NA DOENÇA DE PARKINSON E TRATAR DE FORMA PRECOCE A DEMÊNCIA NA DOENÇA DE PARKINSON

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A doença de Parkinson (DP) é a causa mais comum de parkinsonismo, correspondendo a 60-70% dos casos e a segunda doença neurodegenerativa mais comum. Estudos epidemiológicos baseados em resultados de diversos países estimou que a prevalência mundial da DP possa variar de 10 a 405/100.000 e incidência de 1,5 a 23,8/100.000/ano. Em relação a dados nacionais, o estudo de Barbosa et al, analisando população de Bambuí acima de 64 anos identificou que 7,2% preenchiam critérios para síndrome parkinsoniana, sendo a causa mais comum DP (3,3%). Tendo em vista que a sobrevida da população vem aumentando assim como dos pacientes com DP devido a avanços no tratamento

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2668-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 517.575

medicamentoso e cirúrgico, há uma tendência a aumento da prevalência de sintomas não motores da DP. O tratamento adequado toma-se complexo não só pelos aspectos motores, com as complicações já bem conhecidas, mas também pelos sintomas não motores que em geral são subdiagnosticados em especial comprometimento cognitivo. A demência na DP resulta em aumento significativo da morbidade e mortalidade além de ser a principal variável relacionada à institucionalização, representando relevante impacto para o paciente, cuidadores e sociedade. O espectro de sintomas na demência da DP inclui comprometimento da atenção, memória, função executiva, linguagem e alterações comportamentais. Em relação ao comprometimento cognitivo leve (CCL) a maioria dos estudos existentes correlaciona CCL com doença de Alzheimer. O diagnóstico de CCL na DP é importante de ser estabelecido pois também é considerado fator de risco para demência dependendo do subtipo. Tendo em vista o impacto da demência na DP, é importante que o diagnóstico seja determinado o mais precocemente possível, em especial pelo prognóstico e pronta instituição de tratamento com medicações eficazes e evitar uso de outras que poderiam resultar em piora do quadro cognitivo. Tendo em vista os aspectos expostos acima, mais estudos são necessários para tentar identificar marcadores que poderiam estar relacionados a maior risco de evolução para demência.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

– Foram analisados as documentações e as mesmas se encontram dentro das normas.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

– Documentação dentro das boas práticas em pesquisa

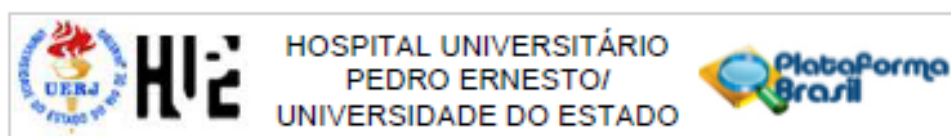
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2666-8253 Fax: (21)2284-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 517.575

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 29 de Janeiro de 2014

Assinador por:
MARIO FRITSCH TOROS NEVES
 (Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Tênis
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-090
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2864-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br

ANEXO B - Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson (UPDRS)**I. ESTADO MENTAL/COMPORTAMENTO/ESTADO EMOCIONAL****1) Deterioração Intelectual**

0 = Nenhuma.

1 = Leve. Esquecimentos constantes com lembranças parciais de acontecimentos, porém sem outras dificuldades.

2 = Perda moderada da memória com desorientação e dificuldade moderada no manejo de situações problemáticas complexas. Deterioração funcional leve, ainda que evidente no domicílio, com necessidade de ajudas ocasionais.

3 = Perda grave da memória com desorientação temporal e, muitas vezes também espacial. Dificuldade severa para resolver problemas.

4 = Perda grave da memória com preservação da orientação apenas no que diz respeito a pessoas. Incapaz de emitir juízo de valor ou de resolver situações problemáticas. Requer muita ajuda nos cuidados pessoais. Não se pode deixá-lo sozinho.

2) Transtornos de Pensamento (devido à demência ou a toxicidade medicamentosa)

0 = Nenhum.

1 = Sonhos vívidos.

2 = Alucinações “benignas” com julgamento (insight) mantido

3 = Ocasionais a frequentes alucinações sem julgamento, podendo interferir com as atividades diárias

4 = Alucinações persistentes, delírios ou psicose “ativa”. Não é capaz de cuidar de si mesmo.

3) Depressão

0 = Ausente.

1 = Períodos de tristeza ou culpabilidade superiores ao normal, nunca persistindo durante dias ou semanas.

2 = Depressão persistente (uma semana ou mais).

3 = Depressão persistente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, perda de interesse).

4 = Depressão persistente com sintomas vegetativos e pensamentos ou tentativas de suicídio.

4) Motivação / Iniciativa

0 = Normal.

1 = Com menos energia que o habitual, mais passivo.

2 = Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades não rotineiras.

3 = Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades diárias/rotineiras.

4 = Isolado, sem nenhuma motivação.

II. ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA

5) Fala

0= Normal.

1= comprometimento superficial. Nenhuma dificuldade em ser entendido

2 = Alteração moderada. Em algumas ocasiões é necessário pedir para repetir o que disse.

3 = Alteração grave. Frequentemente é necessário pedir para repetir o que está falando.

4 = Ininteligível na maioria das vezes.

6) Sialorréia

0= normal

1= excesso mínimo de saliva, mas perceptível. Pode babar à noite.

2= excesso moderado de saliva. Pode apresentar alguma baba (drooling).

3= excesso acentuado de saliva. Baba frequentemente.

4= baba continuamente. Precisa de lenço constantemente

7) Deglutição

0 = Normal.

1 = Engasga raramente.

2 = Engasga de forma esporádica.

3 = Requer alimentos macios.

4 = Requer alimentação por sonda nasogástrica ou gastrostomia.

8) Escrita

0 = Normal.

1 = Ligeiramente lenta ou pequena.

2 = Moderadamente lenta ou pequena. Todas as palavras são legíveis.

3 = Alteração grave, nem todas as palavras são legíveis.

4 = A maioria das palavras são ilegíveis.

9) Corte de alimentos e manejo de talheres

0 = Normal.

1 = Um pouco lento e torpe, mas não precisa de ajuda.

2 = Pode cortar a maioria dos alimentos, ainda que de um modo torpe e lento; precisa de certa ajuda.

3 = Os alimentos devem ser cortados por outra pessoa, porém; pode alimentar-se

lentamente.

4 = Necessita que o alimentem.

10) Vestir-se

0 = Normal.

1 = Um pouco lento, apesar de não necessitar de ajuda.

2 = Em algumas ocasiões necessita de ajuda para abotoar e colocar os braços nas mangas.

3 = Requer uma ajuda considerável, porém pode fazer algumas coisas sozinho.

4 = Precisa de ajuda completa.

11) Higiene

0 = Normal.

1 = Um pouco lento, mas não precisa de ajuda.

2 = Precisa de ajuda para se barbear ou tomar banho, ou é muito lento nos cuidados de higiene.

3 = Requer ajuda para lavar-se, escovar os dentes, pentear-se e ir ao banheiro.

4 = Precisa de cateter de Foley e outras medidas mecânicas.

12) Girar na cama ou arrumar os lençóis

0 = Normal.

1 = Um pouco lento e torpe, mas não precisa de ajuda.

2 = Pode dar a volta sozinho ou arrumar os lençóis, ainda que com grande dificuldade.

3 = Pode tentar, mas não dá a volta nem arruma o lençol sozinho.

4 = Ajuda total.

13) Quedas

0 = Nenhuma.

1 = Quedas infrequentes.

2 = Quedas ocasionais, menos de uma vez por dia.

3 = Quedas uma vez por dia em média.

4 = Quedas mais de uma vez por dia.

14) Bloqueio/congelamento durante a marcha

0 = Nenhum.

1 = Bloqueio/congelamento pouco frequente durante a marcha; pode experimentar uma hesitação ao começar a andar (“start-hesitation”).

2 = Bloqueio/congelamento esporádico durante a marcha.

3 = Bloqueio/congelamento frequente que ocasionalmente levam a quedas.

4 = Quedas frequentes causadas por bloqueio/congelamento.

15) Marcha

0 = Normal.

1 = Dificuldade leve. Pode não ocorrer balanceio dos braços ou tender a arrastar uma perna.

2 = dificuldade moderada, porém necessita de pouco ou nenhuma ajuda.

3 = Alterações graves da marcha, com necessidade de ajuda.

4 = A marcha é impossível, ainda que com ajuda.

16) Tremor

0 = Ausente.

1 = Leve e pouco frequente.

2 = Moderado, incômodo para o paciente.

3 = Grave, dificulta muitas atividades.

4 = Marcante, dificulta a maioria das atividades.

17) Queixas sensitivas relacionadas ao parkinsonismo

0= nenhuma.

1= dormência e formigamento ocasional, alguma dor.

2= dormência, formigamento e dor frequente, mas suportável.

3= sensações dolorosas frequentes.

4= dor insuportável.

III. EXAME MOTOR

18) Fala

0 = Normal.

1 = Leve perda de expressão, dicção e/ou volume da voz.

2 = Monótona, arrastada, mas compreensível, alteração moderada.

3 = Alteração marcada, difícil de entender.

4 = Dor muito intensa.

19) Expressão facial

0 = Normal.

1 = Hipomimia mínima; poderia ser normal

2 = Diminuição leve, mas claramente anormal da expressão facial.

3 = Hipomimia moderada; lábios separados em algumas ocasiões.

4 = Face fixa ou em máscara, com perda grave ou total da expressão facial; lábios separados 0,6 cm ou mais.

20) Tremor em repouso

0 = Ausente.

1 = Leve e pouco frequente.

2 = De pequena amplitude e contínuo ou de amplitude moderada e aparição intermitente.

3 = De amplitude moderada e presente quase continuamente.

4 = De amplitude marcada e presente quase continuamente.

21) Tremor de ação ou postural das mãos

0 = Ausente.

1 = Leve; presente durante a atividade.

2 = De amplitude moderada, presente durante a atividade.

3 = De amplitude moderada, presente ao manter uma postura assim como durante a atividade.

4 = De amplitude marcada, dificulta a alimentação.

22) Rigidez (Avaliada através da mobilização passiva das articulações maiores, com o paciente sentado e relaxado. Não avaliar o fenômeno da roda dentada)

0 = Ausente.

1 = Leve ou só percebida com manobra de coativação.

2 = Leve a moderada.

3 = Marcada, mas permite alcançar facilmente a máxima amplitude de movimento.

4 = Grave, a máxima amplitude do movimento é alcançada com dificuldade.

23) Bater dedos continuamente – polegar no indicador em sequências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez.

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

24) Movimentos das mãos (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez).

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

25) Movimentos rápidos alternados das mãos (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente).

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

26) Agilidade das pernas (O paciente bate o calcanhar contra o solo em sucessão rápida, levantando a perna por completo. A amplitude deveria situar-se em 7 a 8 cm)

0= Normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

27) Levantar de uma cadeira (O paciente tenta levantar-se de uma cadeira de madeira ou metal de encosto vertical mantendo os braços cruzados sobre o tórax)

0 = Normal.

1 = Lento ou necessita de mais de uma tentativa.

2 = Levanta-se com apoio nos braços da cadeira.

3 = Tende a cair para trás e pode tentar várias vezes ainda que se levante sem ajuda.

4 = Não pode se levantar sem ajuda.

28) Postura

0= normal em posição ereta.

1= não bem ereto, levemente curvado para frente, pode ser normal para pessoas mais velhas.

2= moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.

3= acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.

4= bem fletido com anormalidade acentuada da postura.

29) Marcha

0 = Normal.

1 = A marcha é lenta, pode arrastar os pés e os passos podem ser curtos, mas não existe propulsão nem festinação.

2 = Caminha com dificuldade, mas necessita pouca ou nenhuma ajuda; pode existir certa festinação, passos curtos ou propulsão.

3 = Grave transtorno da marcha que exige ajuda.

4 = A marcha é impossível, ainda que com ajuda.

30) Estabilidade postural (Observa-se a resposta a um deslocamento súbito para trás, provocado por um empurrão nos ombros, estando o paciente de pé com os olhos abertos e os pés ligeiramente separados. Avisar o paciente previamente)

0 = Normal.

1 = Retropulsão, ainda que se recupere sem ajuda.

2 = Ausência de reflexo postural; poderia ter caído se o avaliador não impedisse.

3 = Muito instável; tendência a perder o equilíbrio espontaneamente.

4 = Incapaz de manter-se de pé sem ajuda.

31) Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e pequena amplitude de movimentos em geral)

0= nenhum.

1= lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.

2= movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.

3= lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

4= lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

IV. COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

A. DISCINESIAS

32) Duração: Qual a proporção do dia em que as discinesias estão presentes (Informações obtidas por história clínica)

0 = Ausentes.

1 = 1 a 25% do dia.

2 = 26 a 50% do dia.

3 = 51 a 75% do dia.

4 = 76 a 100% do dia.

33) Incapacidade: Qual o grau de incapacidade causado pelas discinesias? (Informação obtida pela história clínica, que pode se modificar durante o exame)

0 = Não são incapacitantes.

1 = Ligeiramente incapacitantes.

2 = Moderadamente incapacitantes.

3 = Gravemente incapacitantes.

4 = Produzem incapacidade total.

34) Discinesias dolorosas: Qual é a intensidade da dor?

0 = Discinesia não dolorosa.

1 = Leve.

2 = Moderada.

3 = Grave.

4 = Intensa.

35) Presença de distonia matinal (Informação obtida pela história clínica)

1 = Não.

2 = Sim.

B. FLUTUAÇÕES CLÍNICAS

36) Aparecem períodos “off” de forma previsível depois de uma dose de medicamento?

1 = Não.

2 = Sim.

37) Aparecem períodos “off” de forma imprevisível depois de uma dose de medicamento?

1 = Não.

2 = Sim.

38) Aparecem períodos “off” subitamente, por exemplo em poucos segundos?

1 = Não.

2 = Sim.

39) Que parte do dia o paciente passa em fase “off” em média?

0 = Ausentes.

1 = 1 a 25% do dia.

2 = 26 a 50% do dia.

3 = 51 a 75% do dia.

4 = 76 a 100% do dia.

C. OUTRAS COMPLICAÇÕES

40) O paciente sofre anorexia, náuseas ou vômitos?

1 = Não.

2 = Sim.

41) O paciente sofre algum transtorno de sono, por exemplo insônia ou hipersonia?

1 = Não.

2 = Sim.

42) O paciente tem sintomas de hipotensão postural?

1 = Não.

2 = Sim.

ANEXO C - Escala de Hoehn-Yahr modificada

1,0: Doença unilateral com nenhuma ou mínima incapacidade funcional.

1,5: Envolvimento unilateral e axial.

2,0: Doença bilateral e axial, sem comprometimento do equilíbrio.

2,5: Comprometimento do equilíbrio leve, com recuperação no teste do empurrão.

3,0: Doença bilateral leve a moderada; instabilidade postural; fisicamente independente.

4,0: Incapacidade grave; ainda capaz de caminhar e permanecer em pé sem ajuda.

5,0: Confinado ao leito ou à cadeira de rodas, a não ser que receba ajuda.

ANEXO D - Escala de atividade diária de Schwab-England

100% - Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades diárias sem lentidão, dificuldade ou comprometimento. Essencialmente normal.

90% - Completamente independente. Capaz de realizar todas as atividades diárias, com algum grau de lentidão, dificuldade e comprometimento. Pode demorar o dobro. Começando ficar consciente da dificuldade.

80% - Completamente independente na maioria das atividades. Demora o dobro. Consciente da dificuldade lentidão

70% - Não Completamente independente. Maior dificuldade em algumas atividades. Três a quatro vezes mais demorado em algumas. Pode gastar uma grande parte do dia com elas.

60% - Alguma dependência. Pode realizar a maioria das atividades, mas é excessivamente lento e faz muito esforço. Algumas impossíveis.

50% - Mais dependente. Metade das atividades com auxílio, mas lento. Dificuldade com tudo

40% - Muito dependente. Participa de todas as atividades, mas poucas sozinho.

30% - Com esforço consegue realizar poucas atividades, ou iniciá-las sozinho. Necessita de muito auxílio.

20% - Nada realiza só. Pode ser auxiliada em algumas atividades. Invalidez severa.

10% - Totalmente dependente, desamparado. Completamente inválido.

0% - Ausência de controle de funções vegetativas como deglutição, micção e evacuação. Restrito ao leito.

ANEXO E - PQD (Parkinson's Disease Questionnaire) -39

Devido à doença de Parkinson, quantas vezes, durante o mês passado você...

PDQ 39	Nunca	Raramente	Algumas Vezes	Frequentemente	Sempre
MOBILIDADE					
Teve dificuldade para realizar atividades de lazer as quais gosta?					
Teve dificuldade para cuidar da casa?					
Teve dificuldades para carregar sacolas?					
Teve problemas para andar aproximadamente 1 km?					
Teve problemas para andar aproximadamente 100 m?					
Teve problemas para andar pela casa com a facilidade que gostaria?					
Teve dificuldade para andar em lugares públicos?					
Precisou de alguma pessoa para acompanhá-lo ao sair de casa?					
Teve medo ou preocupação de cair em público?					
Ficou em casa mais tempo que gostaria?					
ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA					
Teve dificuldade para tomar banho?					
Teve dificuldade para vestir-se?					
Teve dificuldade com botões ou cadarços?					
Teve dificuldade para escrever claramente?					
Teve dificuldade para cortar a comida?					
Teve dificuldade para beber sem derramar?					
BEM ESTAR EMOCIONAL					
Sentiu-se depressivo?					
Sentiu-se isolado e sozinho?					
Sentiu-se triste ou chorou?					
Sentiu-se magoado?					
Sentiu-se ansioso?					

Sentiu-se preocupado com o futuro?					
ESTIGMA					
	Nunca	Raramente	Algumas Vezes	Frequentemente	Sempre
Sentiu que tinha que esconder a doença para outras pessoas?					
Evitou situações que envolviam comer ou beber em público?					
Sentiu-se envergonhado em público?					
Sentiu-se preocupado com a reação de outras pessoas em relação a você?					
SUPORTE SOCIAL					
Teve problemas no relacionamento com pessoas próximas?					
Recebeu apoio que precisava do seu conjugue ou parceiro?					
Recebeu apoio que precisava da família e amigos íntimos?					
COGNIÇÃO					
Adormeceu inesperadamente durante o dia?					
Teve problemas de concentração?					
Teve falta de memória?					
Teve pesadelos ou alucinações?					
COMUNICAÇÃO					
Teve dificuldade para falar?					
Sentiu que não podia comunicar-se efetivamente?					
Sentiu-se ignorado pelas pessoas					
DESCONFORTO CORPORAL					
Teve câibras musculares doloridas ou espasmos?					
Teve dores nas articulações ou no corpo?					
Sentiu-se desconfortável no frio ou no calor?					

A pontuação para cada questão varia de 0 (zero) a 4 (quatro), sendo que a resposta “nunca” equivale ao escore 0 (zero), “raramente” ao escore 1 (um), “algumas vezes” ao escore 2 (dois), “frequentemente” ao escore 3 (três) e “sempre” ao escore 4 (quatro). A pontuação do paciente para cada domínio é o resultado da seguinte equação: a soma dos escores para cada

questão dividida pelo resultado da multiplicação de 4 (que é o escore máximo para cada questão) pelo número total de questões em cada domínio. Este resultado, por sua vez, é multiplicado por 100. O valor para cada domínio varia então em uma escala linear que vai de 0 (zero) a 100 (cem), onde o zero, significa melhor e cem uma pior qualidade de vida.⁵⁸

Erola T, karinen P, Heikkinen E, Tuominen J, Haapaniemi T, Kiovukangas J, Myllyla V. Bilateral subthalamic nucleos stimulation improves health-related quality of life in Parkinsonian pacientes. *Parkinsonis e Related Disorders* 2005; 11: 89-94

Carod-Artal FJ, Martinez-Martin P, Vargas AP. Independent validation of SCOPA- psychosocial and metric properties of the PDQ-39 Brazilian Version. *Mov Disord.* 2007; 22(1): 91

ANEXO F - Teste de MoCA (Montreal Cognitive Assessment) - Versão experimental brasileira

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Versão Experimental Brasileira 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 deve repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.	Rosto [] Veludo [] Igreja [] Margarida [] Vermelho []	Sem Pontuação	
ATENÇÃO Leia a sequência de números (1 número por segundo). O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência 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 []	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS	____/5
OPCIONAL Pista de categoria [] Pista de múltipla escolha []			
ORIENTAÇÃO [] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade	____/6		
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org 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 G - Critério de depressão maior (DMS IV)

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, quase todo tempo, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM ?		→ NÃO	SIM	
A3	Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:			
a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg)	NÃO	SIM	3
COTAR SIM , SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO				
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente do que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	9
A4	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ? (ou 4 se A1 <u>OU</u> A2 = "NÃO")	NÃO SIM * EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL		
SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:				
A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?	→ NÃO	SIM	10
b	Entre esses períodos de depressão que apresentou ao longo de sua vida, alguma vez teve um intervalo de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum problema de depressão ou de perda de interesse ?	NÃO	SIM	11
A5b É COTADA SIM ?		NÃO SIM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR RECORRENTE		

* SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR, COTAR AS QUESTÕES CORRESPONDENTES (A6d, A6e) NA PÁGINA 5

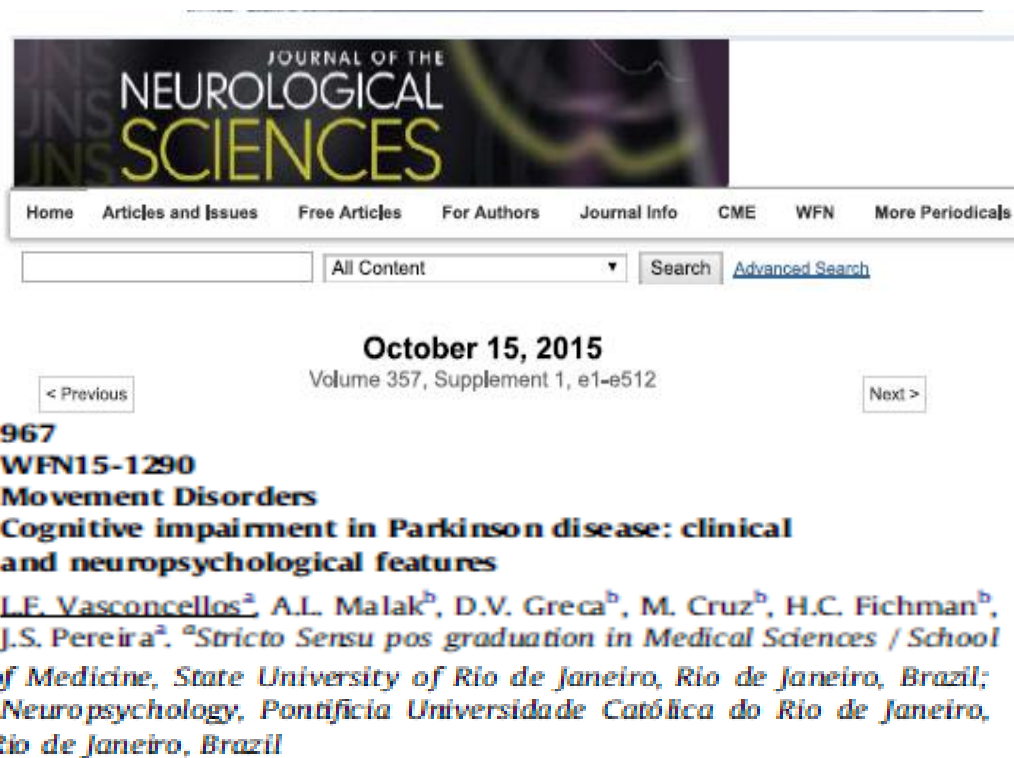
ANEXO H - Critério de transtorno de ansiedade generalizada (DMS IV)

O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

O1	a	Durante os últimos 6 meses, sentiu-se excessivamente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana (trabalho / escola, casa, familiares / amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo ?	→ NÃO	SIM	1				
	b	Teve essas preocupações quase todos os dias?	→ NÃO	SIM	2				
A ANSIEDADE DESCRITA É RESTRITA EXCLUSIVAMENTE A, OU MELHOR EXPLICADA POR QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ATÉ AQUI ? [POR EX, MEDO DE TER UM ATAQUE DE PÂNICO (TRANSTORNO DE PÂNICO), DE SER HUMILHADO EM PÚBLICO (FOBIA SOCIAL), DE SER CONTAMINADO (TOC), DE GANHAR PESO (ANOREXIA NERVOSA), ETC]..			→ NÃO	SIM	3				
O2		Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o(a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer?	→ NÃO	SIM	4				
DE O3 A O3f COTAR “NÃO” SE OS SINTOMAS OCORREM EXCLUSIVAMENTE NO CONTEXTO DE QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ANTERIORMENTE									
O3		Nos últimos seis meses, quando se sentia excessivamente preocupado(a), inquieto(a), ansioso(a), quase todo o tempo:							
	a	Sentia –se agitado(a), tenso(a), com os nervos à flor da pele?	NÃO	SIM	4				
	b	Tinha os músculos tensos?	NÃO	SIM	5				
	c	Sentia-se cansado (a), fraco(a) ou facilmente exausto(a)?	NÃO	SIM	6				
	d	Tinha dificuldade de se concentrar ou tinha esquecimentos / “brancos” ?	NÃO	SIM	7				
	e	Sentia-se particularmente irritável ?	NÃO	SIM	8				
	f	Tinha problemas de sono (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	9				
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM O3 ?			<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2">TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL</td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL	
NÃO	SIM								
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL									

ANEXO I - Produção científica: Apresentação no Congresso Mundial de Neurologia - 2015 com publicação no suplemento da Journal of the Neurological Sciences



The screenshot shows the homepage of the Journal of the Neurological Sciences. At the top is a banner with the journal's title. Below the banner is a navigation menu with links: Home, Articles and Issues, Free Articles, For Authors, Journal Info, CME, WFN, and More Periodicals. A search bar is located below the menu, with a dropdown menu set to 'All Content' and a 'Search' button. The date 'October 15, 2015' is displayed in the center, with 'Volume 357, Supplement 1, e1-e512' below it. Navigation buttons '< Previous' and 'Next >' are on either side. The article title '967 WFN15-1290 Movement Disorders Cognitive impairment in Parkinson disease: clinical and neuropsychological features' is shown, followed by the authors' names: L.E. Vasconcellos^a, A.L. Malak^b, D.V. Greca^b, M. Cruz^b, H.C. Fichman^b, J.S. Pereira^a. The affiliations are listed as ^aStricto Senu pos graduation in Medical Sciences / School of Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; and ^bNeuropsychology, Pontificia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

**JOURNAL OF THE
NEUROLOGICAL
SCIENCES**

Home Articles and Issues Free Articles For Authors Journal Info CME WFN More Periodicals

All Content Search [Advanced Search](#)

October 15, 2015
Volume 357, Supplement 1, e1-e512

< Previous Next >

**967
WFN15-1290
Movement Disorders
Cognitive impairment in Parkinson disease: clinical
and neuropsychological features**

**L.E. Vasconcellos^a, A.L. Malak^b, D.V. Greca^b, M. Cruz^b, H.C. Fichman^b,
J.S. Pereira^a. ^aStricto Senu pos graduation in Medical Sciences / School
of Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil;
^bNeuropsychology, Pontificia Universidade Católica do Rio de Janeiro,
Rio de Janeiro, Brazil**

ANEXO J - Produção científica: Apresentação no Congresso da Movement Disorders Society - 2016 com publicação no suplemento da Movement Disorders (Volume 31, Issue S2, June 2016, Pages: S1–S697)



1347

Neuropsychology and magnetic resonance correlation in Parkinson's disease mild cognitive impairment: Case-control study

L.F.R. Vasconcellos, M. Adachi, D. Greca, M. Cruz, A.L. Malak, H. Charchat-Fichman, J.S. Pereira (Rio de Janeiro, Brazil)

ANEXO K - Produção científica no Congresso Brasileiro de Neurologia-ABN 2016: apresentação de 2 trabalhos com publicação no suplemento da Arquivos de Neuropsiquiatria (Volume 74, Suppl1, 2016, São Paulo, Brasil)



PO 0798

Impacto dos sintomas depressivos em pacientes com comprometimento cognitivo leve na Doença de Parkinson: estudo caso controle

Malak ALSB; Greca DV; Cruz M; Vasconcellos LFR; Spitz M; Pereira JS; Charchat-Fichman H

PO 0939

Correlação do perfil cognitivo com escalas visuais de ressonância magnética (RM) em indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) na Doença de Parkinson (DP): estudo caso-controle

Vasconcellos LFR; Adachi M; Greca DV; Cruz M; Malak ALSB; Charchat-Fichman H; Spitz M; Pereira JS

