

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Achados longitudinais da performance cognitiva de pacientes com doença de Parkinson: tratamento medicamentoso *versus* submetidos à cirurgia de DBS (*Deep Brain Stimulation*)

LARISSA NOGUEIRA FREIRE

Porto Alegre

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

Achados longitudinais da performance cognitiva de pacientes com doença de Parkinson: tratamento medicamentoso *versus* submetidos à cirurgia de DBS (*Deep Brain Stimulation*)

LARISSA NOGUEIRA FREIRE

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder

Co-orientadora: Prof^a. Dr. Maira Rozenfeld Olchik

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2016

CIP - Catalogação na Publicação

Freire, Larissa Nogueira

Achados longitudinais da performance cognitiva de pacientes com doença de Parkinson: tratamento medicamentoso versus submetidos à cirurgia de DBS (Deep Brain Stimulation) / Larissa Nogueira Freire. - 2016.

54 f.

Orientador: Carlos Roberto de Mello Rieder.

Coorientadora: Maira Rozenfeld Olchik.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Doença de Parkinson. 2. Cognição. 3. Funções Cognitivas. 4. Neuropsicologia. 5. Estimulação Cerebral Profunda. I. Rieder, Carlos Roberto de Mello, orient. II. Olchik, Maira Rozenfeld,

DEDICATÓRIA

Aos indivíduos com Doença de Parkinson e seus familiares que lutam diariamente. E aos profissionais da saúde que juntos buscam uma melhor qualidade de vida para estas pessoas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof Dr Carlos Roberto de Mello Rieder pela oportunidade de trabalharmos juntos, pelos ensinamentos e pelo meu crescimento como pesquisadora e profissional.

À Prof^a Dr^a Maira Rozenfeld Olchik, minha co-orientadora, por mais uma etapa concluída juntas, por todos os ensinamentos, pelo tempo dedicado ao trabalho e também pela minha introdução na pesquisa.

Aos meus pais, Clair e Joel, meus maiores incentivadores, pelo apoio e amor incondicional de sempre.

À minha irmã, Isadora, que sempre esteve do meu lado, apoiando e ajudando quando preciso.

À minha parceira nesta jornada, Sabrina, que enfrentou junto comigo os obstáculos pelo caminho.

Às minhas amigas da vida que compreenderam minhas ausências e sempre tiveram certeza que ia dar tudo certo.

Às amigas dos “futes” que salvaram meus dias com “ousadia e alegria” e aquela dose de adrenalina.

Ao meu irmão por opção, Fabiano Person, pelo apoio e empolgação de sempre.

Às Galetas amadas que são sempre uma inspiração na vida.

Às minhas colegas da Especialização, que hoje são amigas, pelos conhecimentos e perrengues compartilhados.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alcyr Alves de oliveira Junior

Prof. Dr. Atur Francisco Schumacher Schuh

Prof^a. Dr^a. Liana Lisboa Fernandez

RESUMO

Introdução: A literatura é controversa quanto a influência dos tratamentos medicamentoso e cirúrgico na performance cognitiva de indivíduos com DP, a intensidade destes prejuízos, bem como as funções cognitivas mais afetadas e seu prejuízo ao longo do tempo.

Objetivo: Comparação longitudinal da performance cognitiva de pacientes com doença de Parkinson que receberam tratamento medicamentoso versus pacientes submetidos à cirurgia de *Deep Brain Stimulation*.

Métodos: A amostra foi composta por pacientes diagnosticados com DP idiopática de uma coorte de 250 pacientes oriundos de um ambulatório Distúrbios do Movimento na cidade de Porto Alegre, Brasil. Eles foram divididos em dois grupos: aqueles que estavam recebendo tratamento medicamentoso (GMT) e aqueles que foram submetidos à cirurgia (GDBS). Foram incluídos todos que realizaram avaliação da performance cognitiva em dois momentos (base e follow-up). A avaliação foi composta por uma bateria cognitiva com onze testes, incluindo dois de qualidade de vida. Todos estavam no momento *on* e com estimulador em funcionamento, quando pertinente.

Resultados: O total da amostra foi de 61 pacientes com doença de Parkinson (PD). Destes, 36 receberam tratamento medicamentoso (GMT) e 25 foram submetidos à cirurgia (GDBS). No GMT 19 (52,78%) eram do sexo feminino com média de idade de 60,78 ($\pm 10, 47$) anos na primeira avaliação e no GDBS a maioria era do sexo masculino 20 (80%) e a idade média na primeira avaliação foi de 57,04 ($\pm 8, 45$). O GMT teve média no tempo de diagnóstico mais alta do que o GDBS ($p = 0, 014$). A fluência verbal fonológica (teste FAS) foi maior no GDBS durante a primeira avaliação ($p = 0.042$) e no acompanhamento, existe uma diferença na interação entre os grupos e o tempo. A fluência verbal fonológica diminui no follow-up do GDBS ($p = 0,006$). A escala HY melhora no GDBS ($p = 0, 001$). Nos outros testes da bateria cognitiva, não houve diferença estatística nas comparações.

Conclusão: Nossos resultados mostram que, enquanto há melhora na escala HY em pacientes com DBS, a fluência verbal fonológica diminui. Esta afirmação sugere que esse discurso de inteligibilidade está mais prejudicado em pacientes com DBS.

Palavras chave Doença de Parkinson, Cognição, Funções Cognitivas, Neuropsicologia, Estimulação Cerebral Profunda.

ABSTRACT

BACKGROUND: The literature is controversial as the influence of the drug and surgical treatments on cognitive performance of individuals with PD, the intensity of the cognitive losses well what are the cognitive functions most affected and your prejudice over time.

OBJECTIVE: Compare medical treatment and surgery in cognitive test performance over a follow-up.

METHODS: The sample was composed of patients diagnosed with idiopathic PD of a cohort of 250 patients from an outpatient movement disorder in the city of Porto Alegre, Brazil. They were divided into two groups: those who were receiving drug treatment (GMT) and those who underwent surgical treatment (GDBS). All patients performed an evaluation of cognitive performance in two moments (base and follow-up). This evaluation consisted of a cognitive battery with eleven tests, including two of the quality of life. All were at the time on and with functioning Stimulator when pertinent.

RESULTS: The total sample was of 61 individuals with Parkinson's disease (PD). Of these, 36 received drug treatment (GMT) and 25 underwent deep brain stimulation surgery (GDBS). In the group treated only with medication 19 (52.78%) were female and the average age on first assessment was 60.78 (± 10 , 47) years and GDBS most was male 20 (80%) and the mean age in the first evaluation was of 57.04 (± 8 , 45). The groups did not differ in most variables in the initial assessment. The GMT averaged in fear of more diagnostic than the GDBS ($p = 0, 014$). The phonological word fluency (FAS) was higher in the first evaluation GDBS ($p = 0042$) and in monitoring, there is a difference in the interaction between the groups and the weather. The phonological word fluency decreases following in GDBS ($p = 0.006$). There was an improvement in scale HY the GDBS ($p = 0, 001$). In other cognitive battery tests, there was no statistical difference in the comparisons between the groups.

CONCLUSION: Our results show that while the HY scale improve in patients with DBS, phonological verbal fluency decreases. This affirmation suggests that intelligibility speech impaired in DBS patients. There was no difference in cognitive performance in general among patients receiving drug therapy and surgical treatment (DBS).

KEY WORDS: Parkinson's Disease, Cognition, Cognitive Functions, Neuropsychology, Deep Brain Stimulation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégia de busca da revisão de literatura	12
Figura 2 – Esquema Marco Teórico	19
Figura 3 – Figura 1 do artigo: Baseline and Follow-up FAS test score.....	34
Figura 4 – Figura 2 do artigo: Baseline and Follow-up Hoehn & Yahr score.....	34

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 – Baseline demographic and clinical features.....	32
Tabela 2 – Cognitive test performance.....	33
Tabela 3 – Quality of life tests performance.....	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BDI - Inventário de Depressão de Beck
CAT - Fluência verbal categorical / Animal Naming
DBS-STN – Deep Brain Stimulation- Subthalamic Nucleus
DP – Doença de Parkinson
ECP – Estimulação Cerebral Profunda
FAB - Bateria de Avaliação Frontal / Frontal Assessment Battery
FAS - Fluência verbal com restrição fonológica / phonemic fluence
GDBS – Grupo Cirurgia DBS / Group DBS Treatment
GMT – Grupo Tratamento Medicamentoso / Goup Medical Treatment
HY - Hoehn-Yahr *scale*
MEEM - Mini Exame do Estado Mental
MMSE – Mini Mental State Examination
MOCA – Montreal Cognitive Assessment
PDQ – 39 - Parkinson Disease Questionnaire–39
RAVLT - Rey Auditory Verbal Learning Test
RAVLT_I - Rey Auditory Verbal Learning Test Immediate
RAVLT_C - Rey Auditory Verbal Learning Test short term
RAVLT_L - Rey Auditory Verbal Learning Test
SCOA-COG - Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Cognition
TMT-A – Trail Makin Test version A
TMT-B - Trail Making Test version B

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	11
2.2 DOENÇA DE PARKINSON (DP)	13
2.3 COGNIÇÃO NA DP	14
2.4 TRATAMENTOS NA DP	15
2.4.1 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	15
2.4.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO	16
2.5 COGNIÇÃO E MEDICAÇÃO	17
2.6 COGNIÇÃO E CIRURGIA	17
3. MARCO TEÓRICO	19
4. JUSTIFICATIVA	20
5. OBJETIVOS	21
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	21
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	21
6. REFERÊNCIAS	22
7. ARTIGO - VERSÃO PRELIMINAR	25
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
9. ANEXOS	40
ANEXO I – ESCALA DE HOEHN & YAHR (H&Y – DEGREE OF DISABILITY SCALE)	40
ANEXO II – BATERIA DE AVALIAÇÃO COGNITIVA	41
APÊNDICE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	53

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum (Tanner & Goldman, 1996) ocorrendo tipicamente entre os 50 e 75 anos de idade (Braak *et al.*, 2003). Estudo brasileiro mostrou uma prevalência de 3,3% em indivíduos acima dos 64 anos de idade (Barbosa *et al.*, 2006). É caracterizada por uma tríade motora: bradicinesia (lentidão e redução de amplitude dos movimentos) tremor de repouso e/ou rigidez muscular. Seu diagnóstico é clínico e fundamentado por dados coletados em anamnese e exame físico (Braak *et al.*, 2003; Hughes *et al.*, 1992). A progressão da doença é muito heterogênea e afeta diversos sistemas neurotransmissores levando a sintomas motores e não motores.

Apesar das manifestações motoras serem as mais evidentes, os sintomas não motores também são extrema importância podendo, inclusive, aparecer antes de qualquer manifestação motora (Bohnen *et al.*, 2012; Pfeiffer, 2016). Entre as manifestações clínicas mais comuns estão: distúrbio do sono REM (*rapid eye movements*), sintomas autonômicos (hipotensão postural, incontinência urinária e constipação), alterações da escrita (letras pequenas ou micrografia), expressão facial em “máscara” (hipomímia), alterações na voz, dificuldades de deglutição (disfagia) e déficits cognitivos (Braak *et al.*, 2003). Além de afetar a comunicação de uma maneira geral.

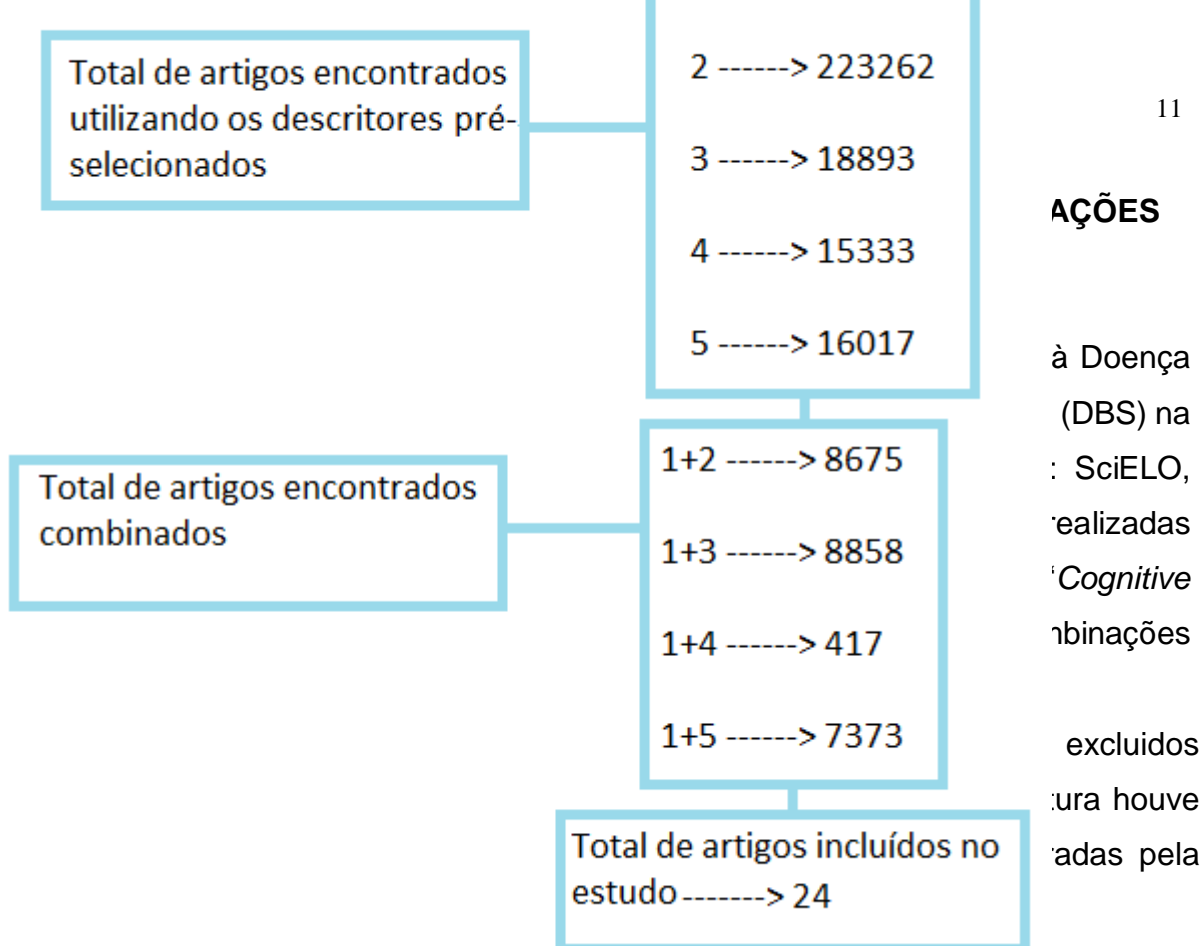
Os prejuízos cognitivos na DP podem aparecer em diferentes graus, desde um comprometimento leve à demência; assim como variam também a taxa de progressão, o tempo de início e os domínios afetados (Lee & Gilbert, 2016; Monchi *et al.*, 2016). Em um estudo que compara pacientes com DP e controles de idade correspondente até um terço dos pacientes com diagnóstico recente de DP pode ter escores mais baixos na função cognitiva e o risco de desenvolver demência é seis vezes maior (Braak *et al.*, 2003; Domellöf *et al.*, 2011; Monchi *et al.*, 2016).

Os déficits neuropsicológicos observados no início da doença também podem ser um poderoso preditor da progressão global da disfunção cognitiva para a demência, com implicações para a intervenção farmacológica precoce (Kehagia *et al.*, 2010; Monchi *et al.*, 2016).

O tratamento medicamentoso auxilia no controle de grande parte dos sintomas motores e alguns não-motores, no entanto, o tratamento a longo prazo apresenta alguns efeitos colaterais tanto motores quanto não motores (Ferreira *et al.*, 2013). O efeito da medicação na cognição ainda não está claro, há evidências de que algumas funções cognitivas se sobressaiam em detrimento de outras em

uma dependência direta da quantidade de reposição de dopamina (MacDonald *et al.*, 2011).

O tratamento cirúrgico, chamado de *Deep Brain Stimulation* (DBS), é outra forma que ajuda a controlar os sintomas motores e na diminuição da dose de medicamentos específicos, diminuindo também os efeitos colaterais (Rothlind *et al.*, 2014; Lewis *et al.* 2014). Há controvérsias nos estudos, enquanto uns apontam que a cognição dos pacientes não é afetada pela DBS, outros dizem que a técnica causaria impacto negativo sobre a cognição, porém se o declínio cognitivo está presente, o paciente não tem indicação cirúrgica (Jae-Hyeok *et al.*, 2008.; Castelli *et al* 2010; Tripoti *et al.* 2011). A fluência verbal e a voz são sintomas que podem piorar com o neuroestimulador e estas alterações na fala, muitas vezes, podem limitar os benefícios globais do processo (Cilia *et al.*, 2007; Witt *et al.*, 2008; York *et al.*, 2008; Tripoliti *et al.*, 2011; Marshall *et al.*, 2012; Sáez-Zea *et al.*, 2012; Borden *et al.*, 2014; Aono *et al.*, 2014;).



PALAVRAS-CHAVE

1. Parkinson's Disease
2. Cognition
3. Cognitive Functions
4. Neuropsychology
5. Deep Brain Stimulation

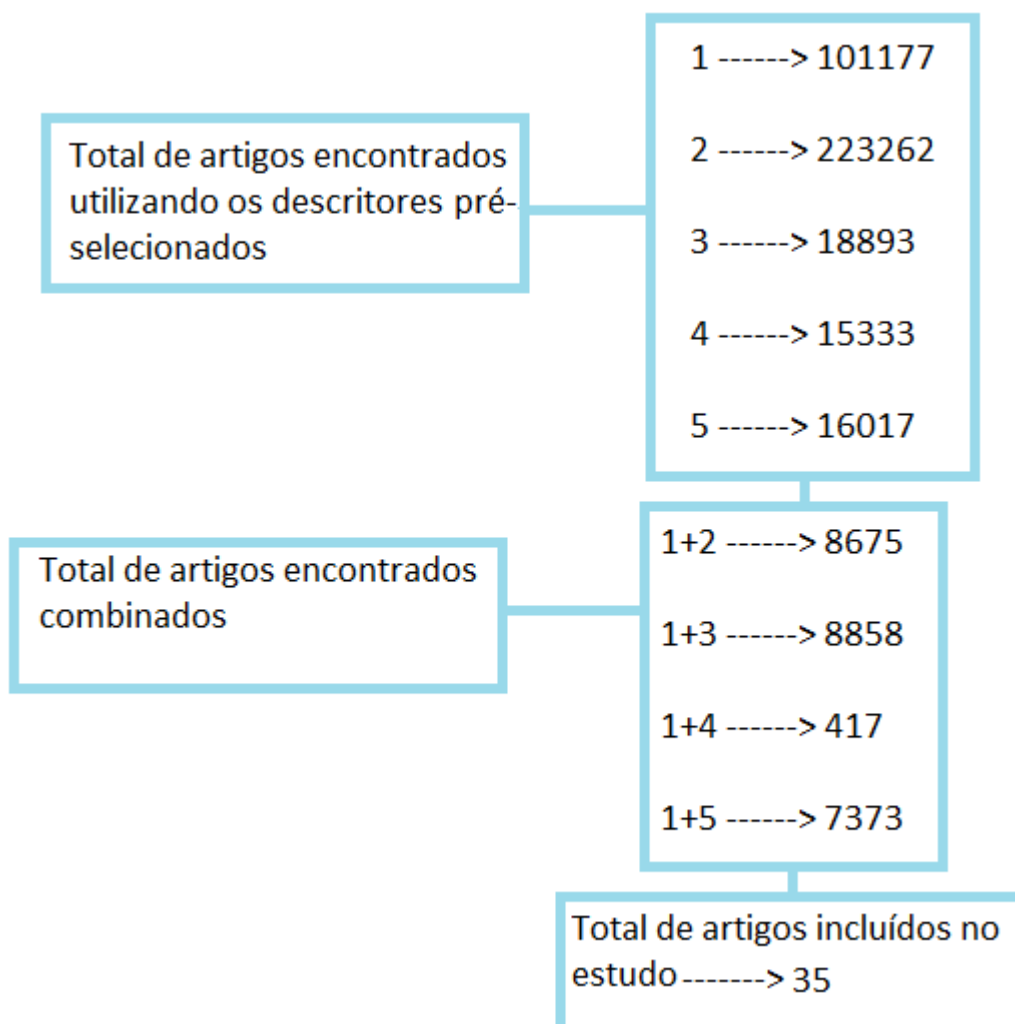


Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste estudo. Este é o resultado da busca da combinação das palavras-chave. Fonte: Elaborado pela Autora (2016).

2.2 DOENÇA DE PARKINSON (DP)

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, atrás somente da doença de Alzheimer (Tanner & Goldman, 1996). É uma doença neurodegenerativa progressiva do sistema extrapiramidal, decorrente da morte de células da substância negra compacta e outros núcleos pigmentados do tronco encefálico, e que produz um esgotamento seletivo do neurotransmissor dopamina. Foi descrita pela primeira vez em 1817 pelo médico inglês James Parkinson – que dá nome à doença. Representa aproximadamente 80% dos casos de parkinsonismo (Tanner & Goldman, 1996; Hoehn & Yahr, 1967; Lee & Gilbert, 2016).

A DP pode iniciar nas mais diversas faixas etárias, porém ocorre tipicamente por volta dos 50 aos 75 anos de idade, em ambos os sexos (Braak *et al.*, 2003). A prevalência estimada nos países industrializados é de 0,3% na população geral, 1,0% nas pessoas com mais de 60 anos e 3,0% naqueles com 80 anos ou mais, com taxas de incidência de DP de 8 a 18 por 100.000 anos-pessoa. No Brasil, o estudo Bambuí, mostrou uma prevalência de parkinsonismo de 7,2%, neste estudo a DP foi a etiologia mais frequente, com 3,3% em indivíduos acima de 64 anos de idade (Barbosa *et al.*, 2006).

O diagnóstico da DP é baseado nas manifestações clínicas e na exclusão de outras causas de parkinsonismo, fundamentado por dados coletados na anamnese e exame físico. A acurácia do diagnóstico clínico na DP é variável, dependendo da fase da doença e dos critérios utilizados. A DP é caracterizada obrigatoriamente por bradicinesia (lentidão e redução de amplitude dos movimentos) associada a pelo menos outro sinal cardinal: tremor de repouso e rigidez muscular – segundo os critérios do Banco de Cérebros de Londres, Reino Unido (Braak *et al.*, 2003; Hughes *et al.*, 1992).

A progressão da doença é extremamente variável entre os pacientes e primeiramente afeta a habilidade de iniciar e coordenar tarefas motoras complexas. À medida que a doença avança, os sintomas se tornam ainda mais evidentes e, como consequência, o indivíduo acometido se torna cada vez mais limitado a realizar atividades. A assimetria da evolução auxilia no diagnóstico diferencial e se mantém até o final da doença.

Os pacientes que manifestam o tremor como sintoma inicial, costumam apresentar um prognóstico mais favorável. O início da doença em idade avançada costuma ter também um curso mais benigno. A duração média da doença desde o diagnóstico até à morte é de 15 anos, embora os pacientes possam viver durante décadas com DP (Braak *et al.*, 2003, Lee & Gilbert, 2016).

O sistema dopaminérgico não é o único a ser afetado na DP, havendo acometimento de vários sistemas neurotransmissores, em diferentes vias cerebrais. Devido à isso, a DP leva tanto a sintomas motores, como não-motores. É importante ressaltar o acometimento do sistema colinérgico no sistema nervoso central que auxiliou na compreensão de muitas manifestações não-motoras da doença, em especial o déficit cognitivo associado nas fases mais tardias (Bohnen *et al.*, 2012; Ridder *et al.* 2016).

Para classificar a severidade da DP, existe a escala de Hoehn & Yahr (H&Y – Degree of Disability Scale), desenvolvida em 1967, utilizada amplamente no ambiente clínico e acadêmico, é considerada rápida e de fácil aplicabilidade para indicar o estado geral do paciente. É dividida em cinco estágios de classificação do indivíduo quanto ao nível de incapacidade. No estágio I há, apenas, a presença de sinais unilaterais da doença com mínima ou nenhuma restrição funcional e o estágio V a fase final da doença, com o paciente totalmente dependente e restrito a cadeira de rodas ou acamado. A progressão dos estágios da escala baseia-se na ideia de que a gravidade da doença e a perda funcional decorrente dela é causada principalmente no momento em que os sintomas tornam-se bilaterais e surge instabilidade postural e distúrbio de marcha (Hoehn & Yahr, 1967).

Alterações motoras são as mais evidentes, no entanto as manifestações não-motoras podem ser tão ou mais debilitantes para os pacientes quanto as manifestações motoras e são de extrema importância no prejuízo da qualidade de vida dos pacientes (Bohnen *et al.*, 2012) e podem preceder o diagnóstico formal por décadas (Pfeiffer, 2016) Entre as manifestações clínicas mais comuns estão: distúrbio do sono REM (*rapid eye movements*), sintomas autonômicos (hipotensão postural, incontinência urinária e constipação), alterações da escrita (letras pequenas ou micrografia), expressão facial em “máscara” (hipomímia), alterações na voz, dificuldades de deglutição (disfagia) e déficits cognitivos (Braak *et al.*, 2003). É chamada de disartrofonía hipocinética as alterações na comunicação na DP. Afeta as funções de respiração, fonação, ressonância e articulação do mecanismo de produção de fala. Essas alterações podem atingir cerca de 92% dos pacientes com a doença, em diferentes graus (Andrade *et al.*, 2010).

2.3 COGNIÇÃO NA DP

A presença de alterações cognitivas na DP foi ignorada durante muito tempo. Isso ocorreu possivelmente por causa da descrição original da doença feita por James Parkinson em 1817, na qual havia a afirmação de que o intelecto persistia inalterado e também pela menor sobrevivência dos doentes. Entretanto, a DP associa-se a várias manifestações neuropsiquiátricas que tem considerável impacto na vida

dos doentes sendo as alterações cognitivas muito comuns e a demência acaba sendo uma das complicações mais temidas pelos pacientes e seus cuidadores (Domellöf *et al.*, 2011; Lee & Gilbert, 2016).

As características do prejuízo cognitivo na DP podem variar em relação aos domínios afetados, tempo de início e taxa de progressão, apresentar-se em diferentes graus variados, desde um comprometimento leve à demência. Pode ocorrer já nas fases iniciais da DP – cerca de 20 a 40% dos casos (Lee & Gilbert, 2016; Monchi *et al.*, 2016) - ou até mesmo antes do aparecimento dos sintomas motores. Nessas circunstâncias podem não ser clinicamente aparentes, mas detectáveis apenas por testes específicos. Esta heterogeneidade não é surpreendente dado o padrão distinto da degeneração neuronal na DP.

A prevalência de demência é superior a 75% em indivíduos que sobrevivem 10 anos com o diagnóstico de DP (Hely *et al.*, 1999) e de 80% após 20 anos de doença (Monchi *et al.*, 2016) sendo um determinante crucial da redução da expectativa de vida em pacientes com este transtorno de movimento (Kehagia *et al.*, 2010; Monchi *et al.*, 2016).

Quando comparados com os controles de idade correspondente até um terço dos pacientes com diagnóstico recente de DP pode ter escores mais baixos na função cognitiva e o risco de desenvolver demência é seis vezes maior (Braak *et al.*, 2003; Domellöf *et al.*, 2011; Monchi *et al.*, 2016).

É possível observar a relação entre o tempo de evolução da doença e o desempenho dos pacientes nos testes de memória, percepção e solução de problemas. Uma vez que, sendo a DP uma patologia progressiva e crônica, é de se esperar que a piora progressiva das habilidades cognitivas ocorra com a evolução da doença (Kehagia *et al.*, 2010).

Evidências crescentes sugerem que os déficits neuropsicológicos observados no início da doença também podem ser um poderoso preditor da progressão global da disfunção cognitiva para a demência, com implicações para a intervenção farmacológica precoce (Kehagia *et al.*, 2010; Monchi *et al.*, 2016).

2.4 TRATAMENTOS NA DP

2.4.1 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Diversas opções medicamentosas estão disponíveis atualmente para o tratamento dos sintomas motores da DP, sendo a boa resposta às medicações dopaminérgicas um critério obrigatório para confirmação do diagnóstico.

As principais drogas utilizadas no tratamento da DP têm como mecanismo básico de ação o aumento de dopamina e a redução da ação colinérgica no *striatum*

(Parkinson Study Group, 2000). Além dos precursores da dopamina, os agonistas dopaminérgicos, os inibidores da COMT (tolcapone e entacapone), inibidores da MAO (selegilina, rasagilina) e os liberadores da dopamina (amantadina) estão entre as principais opções farmacológicas.

As medicações auxiliam no controle da maioria dos sintomas motores tendo como objetivo manter o paciente com autonomia pelo maior tempo possível e alguns não-motores, fornecendo benefícios significativos para a maioria dos pacientes, no entanto, o tratamento a longo prazo com medicamentos apresenta alguns efeitos colaterais. As principais complicações motoras decorrentes da terapia dopaminérgica ao longo dos anos são discinesias (movimentos rápidos e involuntários, coreiformes, geralmente no pico de dose da levodopa), *wearing-off* (perda do efeito da medicação antes da próxima dose) e *freezing*. Distúrbios comportamentais compulsivos, náuseas e alucinações são outras complicações possíveis (Ferreira *et al.*, 2013).

2.4.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO

A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) ou Deep Brain Stimulation (DBS) é uma das formas de tratamento que pode reduzir alguns sintomas associados à DP e vem sendo desenvolvida desde o início dos anos 1990, quando foi reintroduzida na neurocirurgia da França (Lewis *et al.*, 2014). Trata-se de um tratamento cirúrgico, que consiste na implantação de eletrodos em regiões específicas do cérebro: no núcleo subtalâmico (subthalamic nucleus - STN) ou globo pálido, fornecendo estimulação de alta frequência nas áreas neurais adjacente (Rothlind *et al.*, 2014; Lewis *et al.* 2014).

O uso do implante no STN, cuja principal vantagem é a diminuição da dose dos medicamentos específicos para DP e a consequente diminuição dos seus efeitos colaterais. Também há menor consumo de bateria na estimulação do STN, por se tratar de um núcleo menor.

O DBS no STN utiliza um dispositivo médico cirurgicamente implantado, que é semelhante a um marca-passo cardíaco, para fornecer estimulação elétrica às regiões desejadas no cérebro. A estimulação nessas regiões bloqueia os sinais que causam os sintomas motores incapacitantes da DP demonstrando efeitos positivos na redução destes sintomas melhorando tremor, rigidez, lentidão dos movimentos (bradiscinesia), flutuação motora e movimentos involuntários (discinesia).

Os sintomas que não melhoram com o neuroestimulador são os distúrbios da fala, os distúrbios de deglutição, os distúrbios do equilíbrio e as quedas, o *freezing* (congelamento da marcha) sem influência do período *off* (quando o paciente não está sob efeito da medicação) e os transtornos do humor. A fluência verbal e a voz

são sintomas que podem piorar com o neuroestimulador (Cilia *et al.*, 2007; Witt *et al.*, 2008; York *et al.*, 2008; Tripoliti *et al.*, 2011; Marshall *et al.*, 2012; Sáez-Zea *et al.*, 2012; Borden *et al.*, 2014; Aono *et al.*, 2014;).

2.5 COGNIÇÃO E MEDICAÇÃO

Embora haja a melhora evidente dos sintomas motores em resposta às medicações dopaminérgicas, o efeito destas medicações sobre a cognição é menos claro. A região do cérebro mais afetada pela perda de dopamina na DP é a parte dorsal do *striatum*, estando o *striatum* ventral relativamente preservado, pelo menos no início da doença.

Levando em consideração a hipótese de que o *striatum* ventral está relacionado à aprendizagem e a porção dorsal do *striatum* à realização de seleções, um estudo de MacDonald *et al* em 2011 realizou dois experimentos que combinavam um série de tarefas em laboratório e um mapeamento neural e verificou que as funções do *striatum* dorsal melhoram com a terapia dopaminérgica, porém esta melhora só acontece devido à “overdose” de dopamina que ocorre *striatum* ventral e compromete seu desempenho, fazendo com que as respectivas funções cognitivas pelas quais cada parte do *striatum* é responsável sejam afetadas. A codificação mediada pelo *striatum* ventral parece ser mais prejudicada pelo efeito medicamentoso de reposição da dopamina enquanto as funções de seleção do *striatum* dorsal fica preservada. (MacDonald *et al.*, 2011; Ferreira *et al.*, 2013).

2.6 COGNIÇÃO E CIRURGIA

Diversos estudos vêm sendo realizados para compreender melhor a cognição durante o tratamento cirúrgico de pacientes com DP. Estes estudos têm utilizado metodologias distintas como grupos-controle variados (como DP não operados, pacientes sem doenças neurológicas, etc), avaliações com o estimulador ligado e desligado, etc. Assim, há uma grande variabilidade de resultados. Grande parte destes estudos refere uma melhor qualidade de vida de maneira geral para os pacientes submetidos à cirurgia do DBS.

Alguns estudos apontam que a cognição dos pacientes não é afetada pela DBS, enquanto outros apontam que a técnica causaria impacto negativo sobre a cognição, porém se o declínio cognitivo está presente, o paciente não tem indicação cirúrgica (Jae-Hyeok *et al.*, 2008.; Castelli *et al* 2010; Tripoti *et al.* 2011).

Os problemas de fala são um efeito colateral da DBS no STN. A gravidade, a natureza e a percepção das características das dificuldades de fala pode ser variável e até agora é difícil prever. Alguns estudos mostram redução da inteligibilidade de fala após a cirurgia. Essa redução da inteligibilidade de fala,

muitas vezes, pode limitar os benefícios globais do processo (Tripoti *et al.* 2011; Ferreira *et al.*, 2013).

3. MARCO TEÓRICO

As alterações cognitivas aparecem devido à perda dopaminérgica nas regiões corticais.

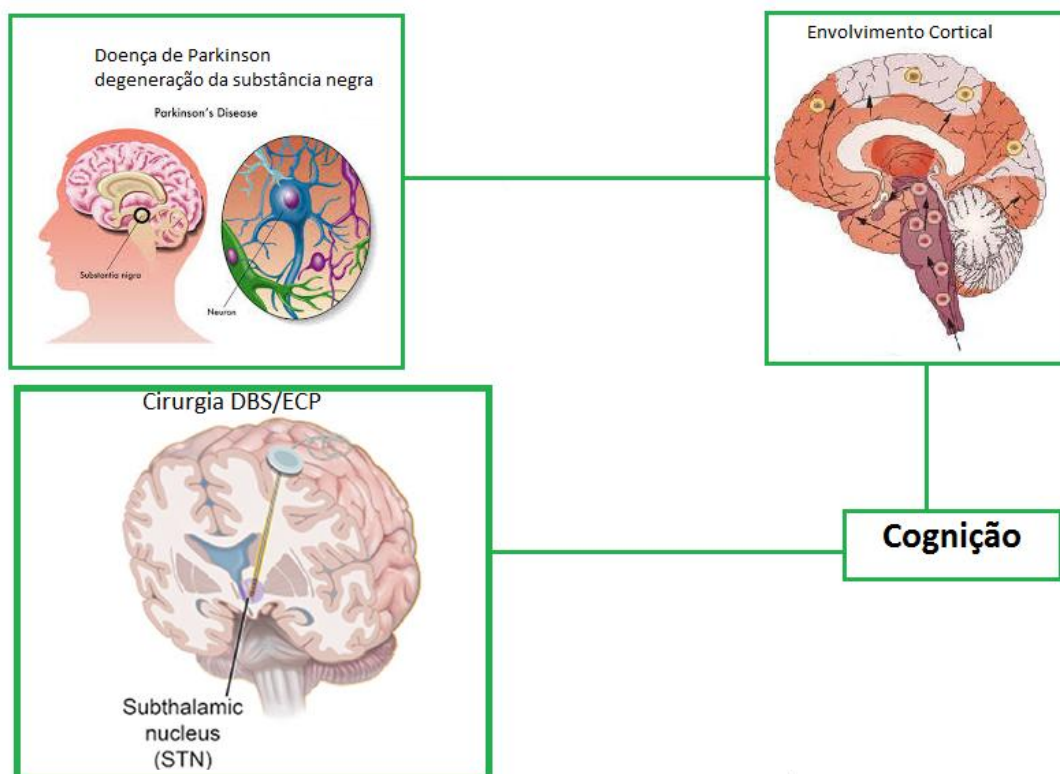


Figura 2. Esquema marco teórico. Fonte: adaptado por Freire, LN (2016)

4. JUSTIFICATIVA

A degeneração neuronal na DP leva a prejuízo cognitivo nestes pacientes, porém devido ao curso heterogêneo da patologia, a literatura é controversa quanto a intensidade deste prejuízo e as funções cognitivas mais afetadas.

Os tratamentos da DP (medicamentoso e cirúrgico) melhoram significativamente os sintomas motores, mas ainda é incerto o quanto afetam a cognição.

Os estudos longitudinais têm lançado mão apenas de testes de rastreio para avaliar o funcionamento cognitivo destes pacientes e estes instrumentos não possuem a avaliação aprofundada das diversas funções cognitivas, maneira detalhada a performance cognitiva dos mesmos, bem como o quanto cada tratamento interfere nesta performance.

Assim, este trabalho se justifica, pois busca respostas comparativas de maneira longitudinal para a performance cognitiva de pacientes com Doença de Parkinson comparando os dois tipos de tratamentos: medicamentoso e cirúrgico.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Comparar longitudinalmente a performance cognitiva de pacientes com doença de Parkinson (DP) que receberam tratamento medicamentoso com pacientes submetidos à cirurgia de DBS (*Deep Brain Stimulation*).

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever e avaliar longitudinalmente aspectos cognitivos em pacientes com DP que receberam tratamento medicamentoso.
- Descrever e avaliar longitudinalmente aspectos cognitivos em pacientes pré e pós cirurgia DBS.

6. REFERÊNCIAS

1. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21(8):1123-30.
2. Andrade LAF, Barbosa ER, Cardoso F, Teive HAG (2010). Doença de Parkinson: estratégias atuais no tratamento. 1. ed. São Paulo: Omnifarma.
3. Aono M, Iga J, Ueno S, Agawa M, Tsuda T, Ohmori T (2014). Neuropsychological and psychiatric assessments following bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 21(9):1595-8.
4. Barbosa MT (2006) Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord* 21(6):800-8.
5. Bohnen NI, Albin RL (2011). The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 221(2):564-73.
6. Borden A, Wallon D, Lefaucheur R, Derrey S, Fetter D, Verin M et al (2014). Does early verbal fluency decline after STN implantation predict long-term cognitive outcome after STN-DBS in Parkinson's disease? *J Neurol Sci* 346(1-2):299-302.
7. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 24(2):197-211.
8. Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L (2010). Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in patients: A prospective controlled study. *Parkinson Relat Disord* 16(2):115-8.
9. Cilia R, Siri C, Marotta G, De Gaspari D, Landi A, Mariani CB et al (2007). Brain networks underlining verbal fluency decline during STN-DBS in Parkinson's disease: an ECD-SPECT study. *Parkinsonism Relat Disord* 13(5):290-4.
10. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L (2011). The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 26(12):2183-9.
11. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 20(1):5-15.

12. Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM (1999). The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(3):300-7.
13. Hoehn MM and Yahr MD (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17(5):427-42.
14. Houvenaghel, JF, Le Jeune F, Dondaine T, Esquevin A, Robert G H, Péron J et al (2015). Reduced Verbal Fluency following Subthalamic Deep Brain Stimulation: A Frontal-Related Cognitive Deficit? *PLoS ONE* 10(10):e0140083.
15. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(3):181-184.
16. Jae-Hyeok H, Kyoung-Min L, Sun HP, Min-Jeong K, Jee-Young L, Ji-Young K, et al. (2008). The effects of bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 273(1-2):19-24.
17. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L et al (1990). Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 40(10):1529-34.
18. Kehagia AA, Baker RA, Robbins TW (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 9(12):1200-13.
19. Lee A and Gilbert RM (2016). Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin.* 34(4):955-65.
20. Lewis CJ, Maier F, Horstkötter N, Eggers C, Visser-Vandewalle V, Moro E et al (2015). The impact of subthalamic deep brain stimulation on caregivers of Parkinson's disease patients: an exploratory study *J Neurol* 262(2): 337-45.
21. MacDonald PA, MacDonald AA, Seergobin KN, Tamjeedi R, Ganjavi H, Provost JS et al (2011). The effect of dopamine therapy on ventral and dorsal striatum-mediated cognition in Parkinson's disease: support from functional MRI. *Brain* 134(5):1447-63.
22. Marshall DF, Williams AM, Simpson RK, Jankovic J, York MK (2012). Alternating verbal fluency performance following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's. *Eur J Neurol* 19(12):1525-31.
23. Monchi O, Hanganu A, Bellec P (2016) .Markers of cognitive decline in PD: The case for heterogeneity. *Parkinsonism Relat Disord* 24:8-14.

24. Parkinson Study Group. (2000). Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA* 284(15):1931-8.
25. Pezzoli G, Cereda E (2013). Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 80(22):2035-41.
26. Pezzoli G, Klersy C, Cilia R, Canesi M, Zecchinelli AL, Mariani CB et al (2014). Later age at onset in Parkinson's disease over twenty years in an Italian tertiary clinic. *Parkinsonism Relat Disord* 20(11):1181-5.
27. Pfeiffer RF (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 22(Suppl 1):119-22.
28. Ridder A, Müller ML, Kotagal V, Frey KA, Albin RL, Bohnen NI (2016). Impaired contrast sensitivity is associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* xxx 1-5.
29. Rothlind JC, York MK, Calson K, Luo P, Marks Jr WJ, Weaver FM et al (2015). Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease *Neurology* 85(16):1433-4.
30. Sáez-Zea C, Escamilla-Sevilla FM, Katati J, Mínguez-Castellanos A (2012). Cognitive Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease: A Controlled Study. *Eur Neurol* 68(6):361-6.
31. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC (2013). How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 28(5): 668–70.
32. Tanner CM and Goldman SM (1996). Epidemiology of Parkinson's Disease. *Neurologic Clinics*. 14(2): 317-35.
33. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Pinto S, Foltynie T, Holl E, Petersen E, Roughton M, Hariz MI, Limousin P (2011). Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson's disease. *Neurology* 76(1):80–6
34. Witt KJ, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO et al (2008). Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomized, multicenter study. *Lancet Neurol* 7(7):605-14.
35. York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R et al (2008) Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(7):789-95.

7. ARTIGO - VERSÃO PRELIMINAR

(Será submetido ao periódico *Parkinsonism and Related Disorders*)

Cognitive follow-up performance in Parkinson's Disease: Medical Treatment *versus* Deep Brain Stimulation

Larissa Nogueira Freire¹, Maira Rozenfeld Olchik², Carlos Roberto de Mello Rieder^{1,3}

- 1- Federal University of Rio Grande do Sul – Brazil – Post-Graduation Programme (Medical Sciences)
- 2- Federal University of Rio Grande do Sul – Brazil
- 3- Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Neurology Department

Corresponding author:

Carlos Roberto de Mello Rieder
Neurology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-903
Porto Alegre, RS, Brazil
E-mail: crieder@hcpa.edu.br
Phone number: +55-51-33598182

ABSTRACT

BACKGROUND: The literature is controversial as the influence of the drug and surgical treatments on cognitive performance of individuals with PD, the intensity of the cognitive losses well what are the cognitive functions most affected and your prejudice over time.

OBJECTIVE: Compare medical treatment and surgery in cognitive test performance over a follow-up.

METHODS: The sample was composed of patients diagnosed with idiopathic PD of a cohort of 250 patients from an outpatient movement disorder in the city of Porto Alegre, Brazil. They were divided into two groups: those who were receiving drug treatment (GMT) and those who underwent surgical treatment (GDBS). All patients performed an evaluation of cognitive performance in two moments (base and follow-up). This evaluation consisted of a cognitive battery with eleven tests, including two of the quality of life. All were at the time on and with functioning Stimulator when pertinent.

RESULTS: The total sample was of 61 individuals with Parkinson's disease (PD). Of these, 36 received drug treatment (GMT) and 25 underwent deep brain stimulation surgery (GDBS). In the group treated only with medication 19 (52.78%) were female and the average age on first assessment was 60.78 (\pm 10, 47) years and GDBS most was male 20 (80%) and the mean age in the first evaluation was of 57.04 (\pm 8, 45). The groups did not differ in most variables in the initial assessment. The GMT averaged in fear of more diagnostic than the GDBS ($p = 0, 014$). The phonological word fluency (FAS) was higher in the first evaluation GDBS ($p = 0042$) and in monitoring, there is a difference in the interaction between the groups and the weather. The phonological word fluency decreases following in GDBS ($p = 0.006$). There was an improvement in scale HY the GDBS ($p = 0, 001$). In other cognitive battery tests, there was no statistical difference in the comparisons between the groups.

CONCLUSION: Our results show that while the HY scale improvement in patients with DBS, phonological verbal fluency decreases. This affirmation suggests that intelligibility speech impaired in DBS patients. There was no difference in cognitive performance in general among patients receiving drug therapy and surgical treatment (DBS).

KEY WORDS: Parkinson's Disease, Cognition, Cognitive Functions, Neuropsychology, Deep Brain Stimulation

1. Introduction

The Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease [1] typically occurs between 50 and 75 years of age [2]. A Brazilian study showed a prevalence of 3.3% in individuals over 64 years old [3]. Is characterized by a triad of bradykinesia (slowness and reduced range of motion) tremor at rest and stiffness. The diagnosis is clinical and based on data collected on history and physical examination [2] and [4]. The progression of the disease is very heterogeneous and affects several neurotransmitter systems leading to motor symptoms and non-motor symptoms. The severity of PD is measured by the Degree of Disability Scale of Hoehn & Yahr [5] splitting into five stages of classification of the individual to indicate the general state of the patient as to the level of disability.

Even motor manifestations are the most obvious, the non-motor symptoms are also crucial and may even appear before any motor symptom [6] and [7]. The most common non-motor symptoms are: sleep disorder REM (rapid eye movements), autonomic symptoms (postural hypotension, urinary incontinence and constipation), writing changes (small or micrograph letters), facial expression "mask" (hypomimia) changes in voice, difficulty swallowing (dysphagia) and cognitive deficits [2]. In addition to affecting communication in general.

The cognitive impairment in PD may appear in varying degrees, from mild impairment to dementia; as well as change the rate of progression, the start time and affected areas [8] and [9]. In a study comparing PD patients and age-matched controls up to one-third of patients with newly PD diagnosis may have lower scores in cognitive function, and risk of developing dementia is six times higher [2], [9] and [10].

Neuropsychological deficits observed early in the disease may also be a powerful predictor of the overall progression of cognitive impairment to dementia, with implications for early pharmacological intervention [9] and [11].

Drug treatment assists in the control of most motor symptoms and some non-motor symptoms, however, long-term treatment has few side effects both motor and non-motor [12]. The effect of the medication on cognition is unclear, and there is evidence that some cognitive functions excel over others in direct dependence on the amount of dopamine replacement [13].

The surgery, called Deep Brain Stimulation (DBS), is another way that helps control motor symptoms and decrease the dose of specific drugs, also reducing the side effects [14] and [15]. There are controversy studies, while some suggest that cognition of patients is not affected by DBS, others say that the technique would cause negative impact on cognition, but if the cognitive decline is present, the patient has no surgical indication [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25] and [26]. Verbal fluency and voice are symptoms that may worsen with the neurostimulator and these changes in speech often may limit the overall process benefits [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25] and [26].

In this study we compare medical treatment versus surgery cognitive performance using a neuropsychological battery over a follow-up.

2. Methods

Longitudinal follow-up study. A cohort consisting of 250 patients, that began in 2006 and ended in 2013, diagnosed for idiopathic PD by United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria and was followed with regular visits at a specialized Movement Disorders clinic in Porto Alegre, Brazil was the population of this study. During the period from October 2013 to august 2016 all these patients were invited to participate in the study. Our study excludes subjects with sensory disorders (optical / auditive) unsolved, hadn't the Portuguese as native language and had others neurologic pathologies (including diagnosis of dementia). Were excluded too those who not have the two moments of neuropsychological battery.

All patients were evaluated during the on-medication phase (with the effect of medication) and on-stimulation (DBS generator running), when necessary, in all evaluations. Were included those who consented to participate: they formed medical treatment group (GMT). The surgery treatment group (GDBS) were formed by those patients who had conducted the cognitive battery (baseline) before surgery and performed the surgery DBS-STN in the study period.

The study was approved by the ethical committee of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Written informed consents were obtained from all patients at baseline.

2.1 Neuropsychological Battery

The cognitive assessment battery was composed by the following tests: Mini Mental State Examination (MMSE), Animal Naming (CAT), Phonemic Fluency (FAS), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Montreal Cognitive Assessment (MOCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Cognition (SCOPA-COG), Trail Making Test (TMT) versions A (TMT-A) and B (TMT-B) and two questionnaires of quality of life: Beck Depression Inventory (BDI) and Parkinson Disease Questionnaire–39 (PDQ-39).

3. Statistical analysis

The baseline socio-demographic data uses raw scores, mean and standard deviation. The Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of the data, the parametric t-test for normally distributed variables and the Mann-Whitney test for those variables of asymmetric distribution. No adjustment for multiple comparisons was made because wanted to explore any possible relation between variables. The significance level was set equal to or below 5% ($\leq 0,05$) for all analyses. Statistical analysis was performed using SPSS v18.0 and SAS v7.0 software.

4. Results

The total sample consisted of 61 individuals with Parkinson's disease (PD). Of these, 36 receive the best medical treatment (GMT), and 25 underwent deep brain stimulation surgery (DBS-STN). In the group treated only with medication 19 (52.78%) were female and in GDBS the majority were male 20 (80%). The interval between the evaluations of the GMT averaged 21.67 (± 13.2) months and GDBS averaged 11.92 (± 9.18) months.

Table 1 displays the baseline demographic and clinical features of the study sample. Groups did not differ on most variables at baseline. The GMT was diagnosed with PD for a significantly ($p=0,014$) longer period than the GDBS.

Phonological verbal fluency (FAS test) is higher at GDBS at baseline ($p = 0.042$) and in follow-up exists a difference in the interaction between the groups and time. The phonological verbal fluency decreases at the follow-up in GDBS ($p = 0.006$) (Table 2 and Figure 1).

There was no statistical difference on Hoehn&Yahr score between groups at baseline, but it was statistically different in the GDBS follow-up ($p =$

0.001) and this led to a difference between the groups at follow-up ($p = 0.002$). (Figure 2).

There was no statistical difference between the groups and different times in cognitive screening tests MMSE and MOCA (Table 2).

The memory test RAVLT (immediate, short and long-term), statistically significant changes were not observed in the different groups and times (Table 2).

Regarding the executive functions evaluated by SCOPA-COG and frontal lobe evaluation (FAB) there was also no statistically significant difference between the groups and time.

The cognitive tests TMT-A and TMT-B, which assess attentional functions, concentrated and divided, had a high number of patients who failed this tests.

Regarding the questionnaires of quality of life, there was no statistical difference in the Beck Depression Inventory (BDI). However, the PDQ-39 which is specific for the assessment of the individual's quality of life with PD, there was a statistically significant difference in follow-up to the GDBs total score ($p = 0.022$) and in the field mobility ($p = 0.018$), activities daily life ($p < 0.001$), stigma ($p = 0.002$) and body discomfort ($p = 0.004$) and communication ($p = 0.041$) (Table 3)

5. Discussion

There is considerable heterogeneity in the clinical course of PD. The diagnostic accuracy ends up being a related problem in the studies, including follow-up of those who may have losses during the process by misdiagnosis. For our study, all patients had a diagnosis confirmed by the criteria of the London Brain Bank, which has a sensitivity of 91% [4]. Because movement disorders specialists regularly follow the patients, they were reduced the chances of selection bias in our study. The average age at diagnosis was 43.96 (SD 7.88) years at GTM and 50.25 (SD 10.47) years in GDBs, both being somewhat lower than in previous studies such as a recent analysis follow-up of 30 years with patients with PD with a mean 63 years [27].

The average in GMT HY Scale at baseline was 2.45 (± 0.144) and follow-up of 2.55 (± 0.152) in the HY GDBS at baseline was 2.46 (± 0.167) and follow-up of 1.90 (± 0.144). We can see the relationship of the HY scale with less motor impairment at follow-up GDBs ($p = 0.001$) [2] and [5].

The high number of patients The interaction between the group with time in FAS test show that fluency decreases at the GDBS follow-up ($p = 0.006$). This study finding corroborates previous studies reported that the neurostimulator does not improve speech disorders, but verbal fluency that may be worst. Different brain areas appear to be involved in postoperative deficits in phonemic or semantic fluency, but none of them seem to be from frontal areas involved in cognitive functions [19], [20], [22] and [26].

A recent study (rothlind) show that a reduction in processing speed after surgery has been found to be the primary DBS change. And other speculate that cognitive slowdown is the major DBS side effect, leading to a deterioration in phonemic fluency [19], [20], [22] and [26].

Although our study does not have found differences, deterioration in semantic verbal fluency has also been variably reported [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25] and [26].

The high number of patients who failed TMT-A and TMT-B tests may be directly affected by impaired motor function furthermore to considered to have an executive demand and to measure, among other things, mental flexibility and the ability to manipulate items in working memory [10].

The findings of our study did not find significant differences screening tests MMSE ($p = 0.952$) and MOCA ($p = 0.859$), this may have occurred because 20% to 40% of cases of cognitive impairment already arise in the early stages of the disease and this deficit is heterogeneous with different rates of progression, because the distinct pattern of neuronal degeneration itself in PD [8] and [9].

1. Conclusion

In conclusion, our results show that while the HY scale improvement in patients with DBS, phonological verbal fluency decreases. This affirmation suggests that intelligibility speech impaired in DBS patients. In our study, there was no difference in cognitive performance in general among patients receiving drug therapy and surgical treatment (DBS). The effectiveness of DBS as a treatment for motor symptoms is well established, and our findings contribute to the fact that no cognitive deterioration in the post-surgical patients.

Acknowledgements

This work was supported by Institutional Research Funds linked to The Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA). The funding source had no

role in the study design, collection, analysis, and interpretation of data, or writing of the report. This article is the result of master's degree thesis with scholarship for academic excellence Program of the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

None of the authors has potential conflicts of interest that relate to the manuscript.

Table 1. Baseline demographic and clinical features

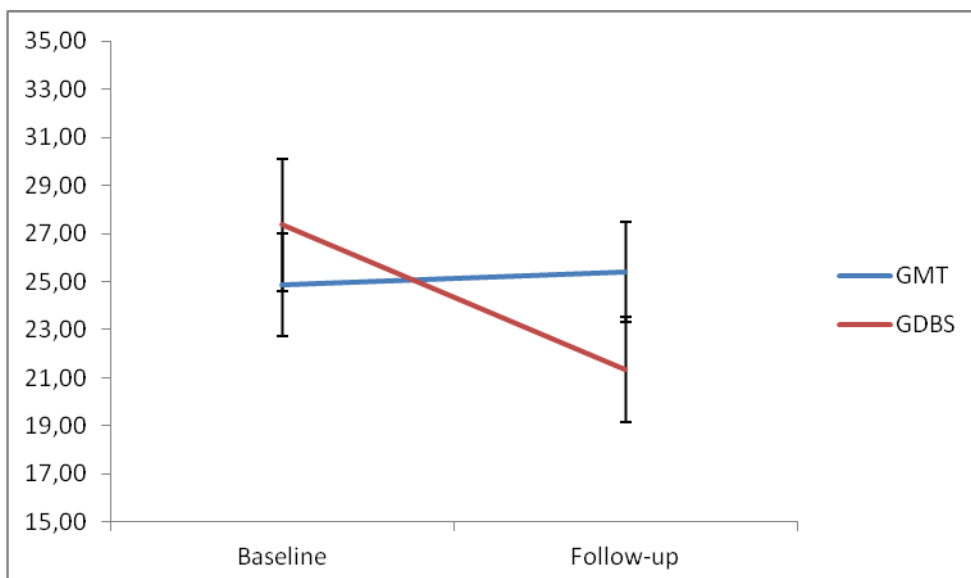
	GMT (n=36)		GDBS (n=25)		pvalue
	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	60,78	10,47	57,04	8,45	0,144
Education (years)	7,58	3,74	8,76	5,62	0,365
Years since diagnosis	10,53	5,25	13,08	4,86	0,137
Age at diagnosis	50,25	10,46	43,96	7,88	0,014*
Hoehn-Yahr (on state)	2,45	0,144	2,46	0,167	0,982

Notes. *p<0,05, GMT: Group Medical Treatment; GDBS: Group DBS surgery SD: Standard Deviation

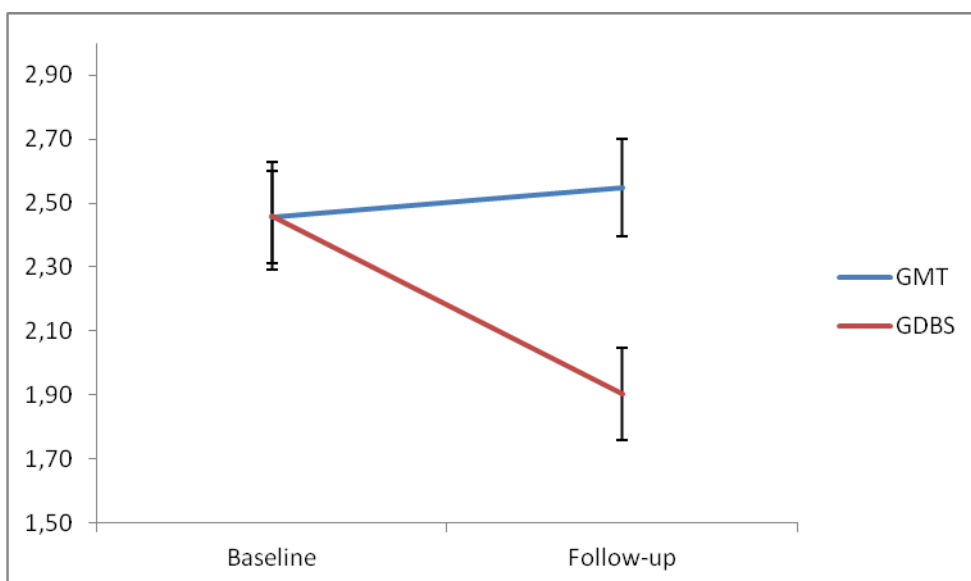
Table 2. Cognitive test performance

Measure	<u>GMT</u>				<u>GDBS</u>				<i>p</i> value
	<u>Baseline</u>		<u>Follow-up</u>		<u>Baseline</u>		<u>Follow-up</u>		
	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	
MMSE**	24,72	3,45	24,87	3,99	25	3,87	25,2	4,48	0,952
MOCA***	19,54	5,36	19,72	5,77	19,76	5,42	20,16	6,43	0,859
Cat***	14,23	4,91	12,92	4,87	13,28	5,0	12,28	3,88	0,685
F-A-S***	26,3	12,7	23,31	12,36	28,24	14,6	21,68	12,25	0,006*
FAB***	12,16	3,12	11,89	3,92	12,36	4,14	12,32	3,74	0,686
SCOPA-COG***	14,77	5,13	14,41	5,47	15,12	5,71	14,56	6,076	0,597
RAVLT_I**	26,46	8,73	26,20	9,18	25,88	9,71	27,28	8,92	0,107
RAVLT_C**	4,49	2,66	4,08	3,03	4,16	2,79	3,76	3,24	0,735
RAVLT_L**	3,49	3,58	3,67	3,37	2,8	3,0	4,0	3,46	0,106

Notes. * $p < 0,05$, GMT: Group Medical Treatment; GDBS: Group DBS surgery SD: Standard Deviation; MMSE: Mini Mental State Examination; MOCA: Montreal Cognitive Assessment; CAT: Animal Namig F-A-S: phonemic fluency; FAB: *Frontal Assessment Battery*; SCOPA-COG: Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition; RAVLT_I - Rey Auditory Verbal Learning Test Immediate; RAVLT_C - Rey Auditory Verbal Learning Test short term; RAVLT_L - Rey Auditory Verbal Learning Test **Mann-Whitney Interaction between group and time, ***T-test Interaction between group and time

Figure 1. Baseline and Follow-up FAS test score

Notes. * $p < 0,05$, GMT: Group Medical Treatment; GDBS: Group DBS surgery **Mann-Whitney Interaction between group and time, *T-test Interaction between group and time

Figure 2. Baseline and Follow-up Hoehn & Yahr score

Notes. * $p < 0,05$, GMT: Group Medical Treatment; GDBS: Group DBS surgery **Mann-Whitney Interaction between group and time, *T-test Interaction between group and time

Table 3. Quality of life tests performance

Measure	<u>GMT</u>				<u>GDBS</u>				<i>p value</i>
	<u>Baseline</u>		<u>Follow-up</u>		<u>Baseline</u>		<u>Follow-up</u>		
	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	<u>Mean</u>	<u>SD</u>	
BDI	11,47	1,10	11,08	1,21	11,18	1,18	11,39	1,70	0,728
PDQ39	33,35	2,63	34,76	2,72	36,61	3,04	29,25	3,59	0,022*
PDQmob	45,79	4,74	48,70	4,70	55,55	5,30	42,1	5,89	0,018*
PDQadl	37,61	3,8	44,19	4,14	50,51	5,32	31,79	4,66	<0,001*
PDQemo	28,23	3,74	25,39	3,26	26,59	3,64	26,87	5,74	0,617
PDQsti	17,97	3,28	19,97	4,08	24,34	4,44	9,76	2,81	0,002*
PDQsoc	9,3	2,64	9,64	2,06	10,33	2,7	5,57	1,79	0,148
PDQcog	30,21	3,45	33,77	3,49	32,22	3,55	29,3	4,07	0,177
PDQcom	27,91	3,56	20,93	3,28	34,55	4,63	38,05	55,36	0,041*
PDQbod	27,91	3,56	20,93	2,38	34,55	4,63	38,05	5,36	0,004*

Notes. * $p < 0,05$, GMT: Group Medical Treatment; GDBS: Group DBS surgery SD: Standard Deviation BDI: Beck Depression Inventory; PDQ39: Parkinson's disease questionnaire; PDQmob: dimension mobility; PDQadl: dimension activities of daily living; PDQemo: dimension activities of daily living; PDQsti: stigma; PDQsoc: dimension social support ; PDQcog: dimension cognition; PDQcom: dimension communication; PDQbod: dimension bodily discomfort

REFERENCES

- [1] Tanner CM and Goldman SM (1996). Epidemiology of Parkinson's Disease. *Neurologic Clinics*. 14(2): 317-35.
- [2] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 24(2):197–211.
- [3] Barbosa MT (2006) Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord* 21(6):800-8.
- [4] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(3):181-184.
- [5] Hoehn MM and Yahr MD (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17(5):427-42.
- [6] Bohnen NI, Albin RL (2011). The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res* 221(2):564-573
- [7] Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* (2016) ;22 Suppl 1: 119-22
- [8] Lee, A & Gilbert, R.M. (2016) Epidemiology of Parkinson Disease *Neurol Clin.* v34(4):955-965.
- [9] Monchi, O., Hanganu, A., Bellec, P., (2016) Markers of cognitive decline in PD: The case for heterogeneity, *Parkinsonism & Related Disorders*, V24:8-14
- [10] Domellöf, M. E., Elgh, E. and Forsgren, L. (2011). The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26: 2183–2189.
- [11] Kehagia, A.A., Baker, R.A., Robbins, T.W., (2010) Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease, *The Lancet Neurology*, v9
- [12] Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al (2013). Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 20(1):5-15
- [13] MacDonald, P.A., MacDonald A.A., Seergobin K.N., Tamjeedi R., Ganjavi H., Provost J.S., Monchi O. *Brain* (2011) The effect of dopaminetherapy on ventral and dorsal striatum-mediated cognition in Parkinson's disease: support from functional MRI

- [14] Rothlind, J.C., York, M.K., Calson, K., Luo, P., Marks Jr, W.J., Weaver, F.M., Stern, M., Follet, K., Reda, D. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease *Neurology* 2015;85:16 1433-1434
- [15] Lewis, C.J., Maier, F., Horstkötter, N. et al. *J Neurol* (2015) 262: 337. doi:10.1007/s00415-014-7571-9
- [16] Jae-Hyeok H, Kyoung-Min L, Sun HP, Min-Jeong K, Jee-Young L, Ji-Young K, et al. The effects of bilateral subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *J NeurolSci.* 2008;273:19-24.
- [17] Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in patients: A prospective controlled study. *Parkinson Relat Disord.* 2010;16:115-8.
- [18] Cilia R, Siri C, Marotta G, De Gaspari D, Landi A, Mariani CB et al (2007). Brain networks underlining verbal fluency decline during STN-DBS in Parkinson's disease: an ECD-SPECT study. *Parkinsonism Relat Disord* 13(5):290-4.
- [19] York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R et al (2008) Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(7):789-95.
- [20] Witt KJ, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO et al (2008). Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomized, multicenter study. *Lancet Neurol* 7(7):605-14.
- [21] Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Pinto S, Foltynie T, Holl E, Petersen E, Roughton M, Hariz MI, Limousin P (2011). Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson's disease. *Neurology* 76(1):80-6
- [22] Marshall DF, Williams AM, Simpson RK, Jankovic J, York MK (2012). Alternating verbal fluency performance following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's. *Eur J Neurol* 19(12):1525-31.
- [23] Sáez-Zea C, Escamilla-Sevilla FM, Katati J, Mínguez-Castellanos A (2012). Cognitive Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease: A Controlled Study. *Eur Neurol* 68(6):361-6.
- [24] Borden A, Wallon D, Lefaucheur R, Derrey S, Fetter D, Verin M et al (2014). Does early verbal fluency decline after STN implantation predict long-

term cognitive outcome after STN-DBS in Parkinson's disease? *J Neurol Sci* 346(1-2):299-302.

[25] Aono M, Iga J, Ueno S, Agawa M, Tsuda T, Ohmori T (2014). Neuropsychological and psychiatric assessments following bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 21(9):1595-8.

[26] Houvenaghel, JF, Le Jeune F, Dondaine T, Esquevin A, Robert G H, Péron J et al (2015). Reduced Verbal Fluency following Subthalamic Deep Brain Stimulation: A Frontal-Related Cognitive Deficit? *PLoS ONE* 10(10):e0140083.

[27] Pezzoli G, Klersy C, Cilia R, Canesi M, Zecchinelli AL, Mariani CB et al (2014). Later age at onset in Parkinson's disease over twenty years in an Italian tertiary clinic. *Parkinsonism Relat Disord* 20(11):1181-5.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo indica que não há diferença no desempenho cognitivo, de um modo geral, entre os pacientes que realizam terapia medicamentosa e cirurgia DBS.

A eficácia de DBS como um tratamento de sintomas de motor está bem estabelecida, e nossos resultados contribuem para o fato de não haver nenhuma deterioração cognitiva nos pacientes pós-cirúrgicos.

A melhoria da escala HY em pacientes com DBS, mas a piora da fluência verbal fonológica sugere que a inteligibilidade de fala pode estar prejudicada e interferindo na qualidade de vida destes pacientes.

No entanto, é necessário realizar avaliações específicas para fazer esta afirmação.

9. ANEXOS**ANEXO I - ESCALA DE HOEHN & YAHR (H&Y - DEGREE OF DISABILITY SCALE)**

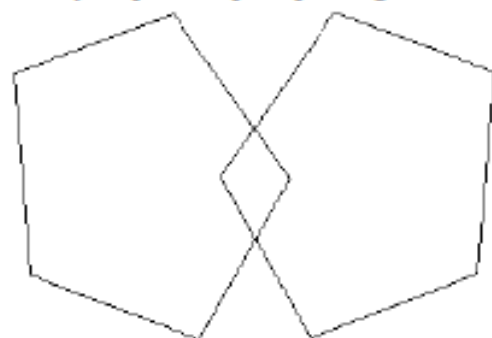
Estágio 0	Sem sinais da doença
------------------	-----------------------------

Estágio 1	Doença unilateral
Estágio 2	Acometimento bilateral, sem prejuízo do equilíbrio
Estágio 3	Acometimento leve a moderado; alguma instabilidade postural; independente fisicamente
Estágio 4	Acometimento severo; ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem auxílio
Estágio 5	Acometimento severo; ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem auxílio

ANEXO II – Bateria de Avaliação Cognitiva

Mini-exame do Estado Mental (MMSE)

Questões	Pontos
1. Qual é: Ano? Estação (Metade do ano)? Data? Dia? Mês?	5
2. Onde estamos: Estado? País? Cidade? Bairro ou hospital? Andar?	5
3. Nomeie três objetos (carro, vaso, janela) levando 1 segundo para cada. Depois, peça ao paciente que os repita para você. Repita as respostas até o indivíduo aprender as 3 palavras (5 tentativas).	3
4. 7s seriados: Subtraia 7 de 100. Subtraia 7 desse número, etc. Interrompa após 5 respostas. Alternativa: Solete "MUNDO" de trás para frente.	5
5. Peça ao paciente que nomeie os 3 objetos aprendidos em 3.	3
6. Mostre uma caneta e um relógio. Peça ao paciente que os nomeie conforme você os mostra.	2
7. Peça ao paciente que repita "nem aqui, nem ali, nem lá".	1
8. Peça ao paciente que obedeça sua instrução: "Pegue o papel com sua mão direita. Dobre-o ao meio com as duas mãos. Coloque o papel no chão".	3
9. Peça ao paciente para ler e obedecer o seguinte: "Feche os olhos".	1
10. Peça ao paciente que escreva uma frase de sua escolha.	1
11. Peça ao paciente que copie o seguinte desenho:	1



Escore total: (máximo de 30) _____

FAS

Instrução: Falar todos os animais que conhece em 1 minutos:

Catagórico

Instrução:

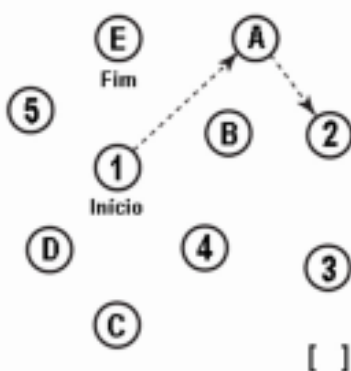
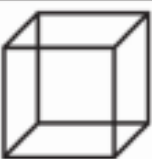

Falar todas as palavras com F A S em 1 minuto (cada) não vale nome próprio e nem conjugar verbo (anotar palavras). Verbos conjugados valem uma vez só.

F	A	S

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
 Escolaridade: _____
 Sexo: _____

Data de nascimento: ____/____/____
 Data de avaliação: ____/____/____
 Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA							Copiar o cubo 	Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)	Pontos _____/5
NOMEAÇÃO							_____/3		
MEMÓRIA	Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos	Rosto Veludo Igreja Margarida Vermelho	_____ 1ª tentativa _____ 2ª tentativa	_____ 2ª tentativa	_____ 2ª tentativa	_____ 2ª tentativa	_____ 2ª tentativa	Sem Pontuação	
ATENÇÃO	Leia a seqüência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta [] 7 4 2					_____/2		
ATENÇÃO		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		
ATENÇÃO		Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 68 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas: 2 pontos; 1 correta: 1 ponto; 0 corretas: 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		
LINGUAGEM		Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (H ≥ 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	
OPCIONAL	Pista de categoria Pista de múltipla escolha						_____/5		
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		

1. Similaridades (conceituação)

"De que maneira eles são parecidos?"

"Uma banana e uma laranja".

(Caso ocorra falha total: "eles não são parecidos" ou falha parcial: "ambas têm casca", ajude o paciente dizendo: "tanto a banana quanto a laranja são..."; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

"Uma mesa e uma cadeira".

"Uma tulipa, uma rosa e uma margarida".

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

- Três corretas: 3
- Duas corretas: 2
- Uma correta: 1
- Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

"Diga quantas palavras você puder começando com a letra 'S', qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios".

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: "por exemplo, sapo". Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: "qualquer palavra começando com a letra 'S'". O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

- Mais do que nove palavras: 3
- Seis a nove palavras: 2
- Três a cinco palavras: 1
- Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

"Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo".

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria "punho-borda-palma".

"Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho".

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: "Agora, faça sozinho".

Escore

- Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3
- Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2
- Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1
- Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade a interferência)

"Bata duas vezes quando eu bater uma vez".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

"Bata uma vez quando eu bater duas vezes".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

"Bata uma vez quando eu bater uma vez".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

"Não bata quando eu bater duas vezes".

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-1-1-2.

Escore

- Nenhum erro: 3
- Um ou dois erros: 2
- Mais de dois erros: 1
- Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

"Não pegue minhas mãos".

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: "Agora, não pegue minhas mãos".

Escore

- Paciente não pega as mãos do examinador: 3
- Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2
- Paciente pega as mãos sem hesitação: 1
- Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

Escala SCOPA - Cognitiva

Marque uma cruz indicando o estado do paciente no momento da avaliação.

ON OFF

Memória e Aprendizagem

1. Recordação verbal:

Nota: Coloque o caderno adequadamente orientado para o paciente. Esta orientação do caderno se manterá para toda a escala. Mostram-se 10 palavras sucessivamente por pelo menos quatro segundos cada uma. O paciente deve lê-las em voz alta. O tempo para recordar é ilimitado.

Instrução ao paciente: "Leia em voz alta as 10 seguintes palavras que vou lhe mostrar. Tente memorizar todas que puder. Quando acabar de lê-las, eu pedirei que me diga todas as palavras que você lembrar. A ordem das palavras não é importante".

Manteiga	<input type="checkbox"/>
Braço	<input type="checkbox"/>
Praia	<input type="checkbox"/>
Carta	<input type="checkbox"/>
Rainha	<input type="checkbox"/>
Cabine	<input type="checkbox"/>
Pau	<input type="checkbox"/>
Bilhete	<input type="checkbox"/>
Grama	<input type="checkbox"/>
Motor	<input type="checkbox"/>
SOMA	<input type="checkbox"/>

Pontuação:	10 corretas	= 5
	8-9 corretas	= 4
	6-7 corretas	= 3
	5 corretas	= 2
	4 corretas	= 1
	≤ 3 corretas	= 0

Pontuação..... / 5

2. Dígitos inversos

Nota: Série de números em sentido inverso. Os números são lidos em voz alta, um número por segundo, uma vez somente. Assegure-se de que o intervalo de tempo entre os números é o mesmo. Apenas se a tentativa 1 for repetida incorretamente se apresenta a tentativa 2. O teste tem fim quando as duas tentativas de uma linha tenham sido repetidas erroneamente. Pontua-se a série mais longa de números em que uma tentativa tenha sido repetida corretamente. Não se permite que o paciente escreva os números.

Instrução ao paciente: "Vou ler uma série de números. Quando terminar gostaria que você os repetisse em ordem inversa. Por exemplo, se digo 2-7-3, você deve dizer... (pausa) 3-7-2. Entendeu?"

Em ordem inversa:

Tentativa 1	Resposta correta	Tentativa 2	Resposta correta	Pontuação
2-4	(4-2)	5-8	(8-5)	= 1
6-2-9	(9-2-6)	4-1-5	(5-1-4)	= 2
3-2-7-9	(9-7-2-3)	4-9-6-8	(8-6-9-4)	= 3
1-5-2-8-6	(6-8-2-5-1)	6-1-8-4-3	(3-4-8-1-6)	= 4
5-3-9-4-1-8	(8-1-4-9-3-5)	7-2-4-8-5-6	(6-5-8-4-2-7)	= 5
8-1-2-9-3-6-5	(5-6-3-9-2-1-8)	4-7-3-9-1-2-8	(8-2-1-9-3-7-4)	= 6
9-4-3-7-6-2-5-8	(8-5-2-6-7-3-4-9)	7-2-8-1-9-6-5-3	(3-5-6-9-1-8-2-7)	= 7

Pontuação..... / 7

3. Indicar os quadrados

Nota: Sinalize lentamente com o dedo os quadrados na ordem em que se mostra abaixo. O paciente deve imitar cada série. Deixe o paciente realizar a tarefa com qualquer mão que queira. O quadrado 1 é aquele da extrema esquerda do examinador e o 4 é o da extrema direita.

Instrução ao paciente: "Gostaria que você fizesse exatamente o que faço. Você deve tocar os quadrados, na mesma ordem, quando eu terminar".



- a. 1-2-4-2
- b. 1-2-3-4-3
- c. 3-4-2-1-4
- d. 1-4-2-3-4-1
- e. 1-4-2-3

Pontuação..... / 5

Atenção**4. Contar de 30 até 0, de 3 em 3.**

- Nota: Os erros podem ser:
- 1) de ordem
 - 2) errar um número ou não dizê-lo
 - 3) não completar a série

Instrução ao paciente: "Você deve diminuir de 3 em 3, começando por 30 e terminando em 0".

30 – 27 – 24 – 21 – 18 – 15 – 12 – 9 – 6 – 3 – 0

Pontuação:

0 erros = 2
1 erro = 1
≥ 2 erros = 0

Pontuação...../ 2

5. Dizer os meses do ano em ordem inversa

- Nota: os erros podem ser:
- 1) de ordem
 - 2) errar um mês ou não dizer-lo
 - 3) não completar a serie

Instrução ao paciente: "Gostaria que você dissesse os meses do ano de trás para frente, começando pelo último mês. Tente não se esquecer de nenhum".

Dezembro–Novembro–Outubro–Setembro–Agosto–Julho–Junho–Maio–Abril–Março–Fevereiro–Janeiro

Pontuação:

0 erros = 2
1 erro = 1
≥ 2 erros = 0

Pontuação...../ 2

Funções executivas**6. Punho-lado-palma**

- Nota:
1. O PUNHO com o dedo polegar para baixo
 2. O LADO com os dedos estendidos e o polegar para baixo
 3. A PALMA com os dedos estendidos

Pratique lentamente 5 vezes, com ajuda verbal: PUNHO-LADO-PALMA. Anote o número de vezes que o paciente tenha feito corretamente a seqüência de um total de 10. O paciente escolhe qual mão usar.

Pontuação:

10 corretas = 3
9 corretas = 2
8 corretas = 1
≤ 7 corretas = 0.

Pontuação...../ 3

7. Fluência semântica

Nota: Instrua o paciente que diga animais durante um minuto. Não são permitidas repetições ou variações de palavras, por exemplo, leão – leões, leão – leoa, etc. Categorias são permitidas: pássaro e pombo são ambos corretos. Anote os animais nomeados.

Animais.....

Pontuação (Animais):

≥ 25 corretas = 6
20-24 corretas = 5
15-19 corretas = 4
10-14 corretas = 3
5-9 corretas = 2
1-4 corretas = 1
0 corretas = 0.

Pontuação...../ 6

8. **Dado**

Nota: Use as 2 páginas do caderno, uma com SIM = PAR; NÃO = ÍMPAR; a outra com SIM = MAIOR, NÃO = MENOR. Ponha as páginas correspondentes de forma que possam ser vistas pelo paciente durante a explicação de cada uma das 2 provas, assegure-se de que ele não veja a página não correspondente. Coloque, como sempre, o caderno orientado para o paciente.

Situação 1: SIM = PAR; NÃO = ÍMPAR

Nota: Na situação 1, corrigir o paciente quando seja necessário. **Na situação 1 NÃO se aplicam pontos.**

Instrução: "Diga SIM quando você veja um dado com um número par, e diga NÃO quando seja ímpar."

Situação 2: SIM = MAIOR, NÃO = MENOR

Nota: Pergunte depois o paciente de acordo com este outro critério: SIM = MAIOR, NÃO = MENOR. Pontua-se a primeira resposta. Não são permitidas correções.

Instruções: "Preste atenção neste dado (passe a página). Diga SIM quando o número do dado apresentado for maior que o anterior e diga NÃO quando o número do dado for menor que o anterior".

Nº do dado	Resposta correta	Pontos (0/1)
4	-	-
2	Não	
1	Não	
5	Sim	
3	Não	
2	Não	
5	Sim	
4	Não	
5	Sim	
6	Sim	
5	Não	
SOMA:		

Pontuação:	10 corretas	= 3
	9 corretas	= 2
	8 corretas	= 1
	≤ 7 corretas	= 0

Pontuação...../ 3

Função visuoespacial

9. Composição de figuras

Nota: São apresentados ao paciente cinco padrões incompletos. Com dois ou três dos padrões mostrados, deve-se compor uma figura igual ao modelo que é apresentado no lado esquerdo da página. Os primeiros dois padrões (A e B) são para treinamento. A pontuação obtida será o número de figuras corretas obtidas.

Instruções: "Abaixo, vou lhe mostrar uma série de padrões e uma figura completa à esquerda da página. Unindo-se dois ou três consegue-se uma figura idêntica à mostrada. Você deve decidir quais padrões unir para conseguir a figura. Faremos primeiro uns exemplos".

- | | |
|------------|--------------------------|
| 1. (1,4) | <input type="checkbox"/> |
| 2. (2,3) | <input type="checkbox"/> |
| 3. (2,5) | <input type="checkbox"/> |
| 4. (1,3,5) | <input type="checkbox"/> |
| 5. (2,3) | <input type="checkbox"/> |

Pontuação...../ 5

Memória

10. Recordação tardia

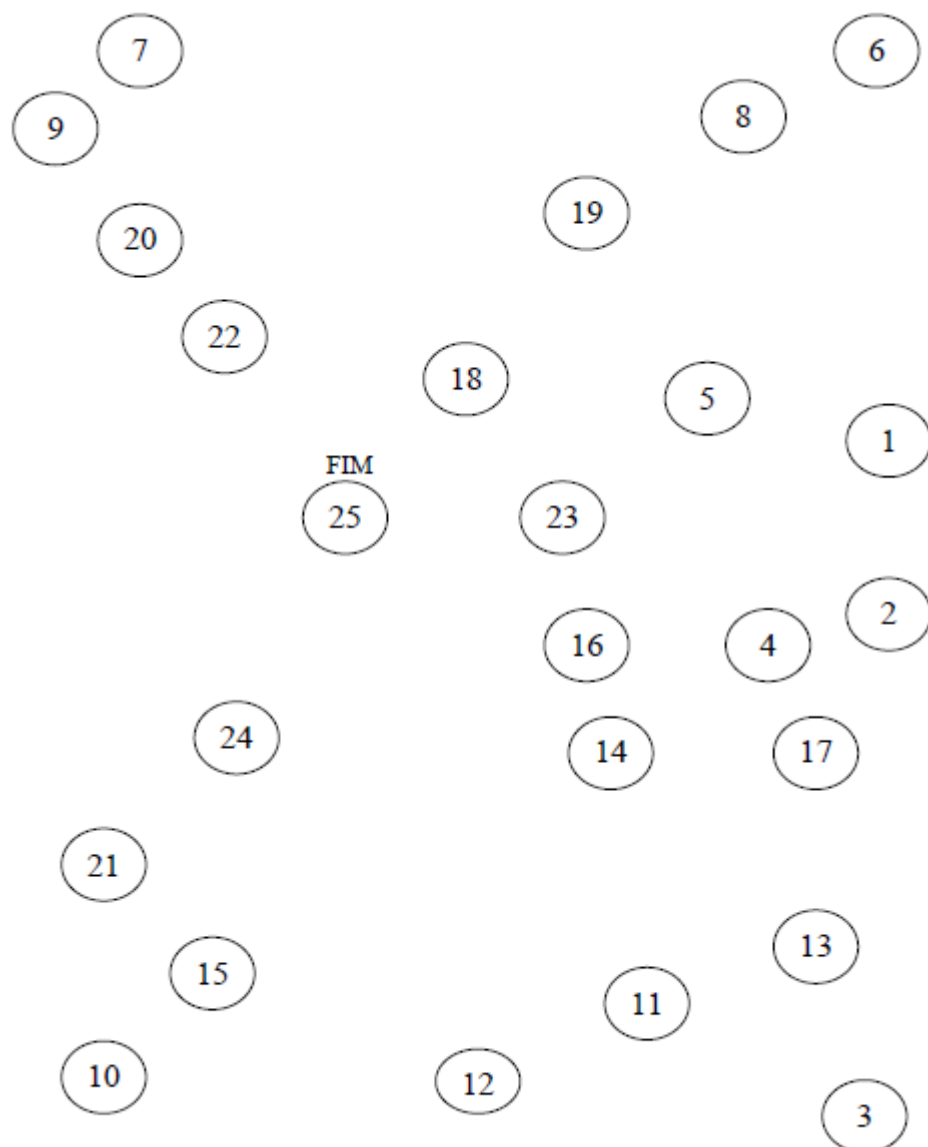
Instrução: "Me diga todas as palavras que se recorde dentre as 10 que você aprendeu no princípio do teste".

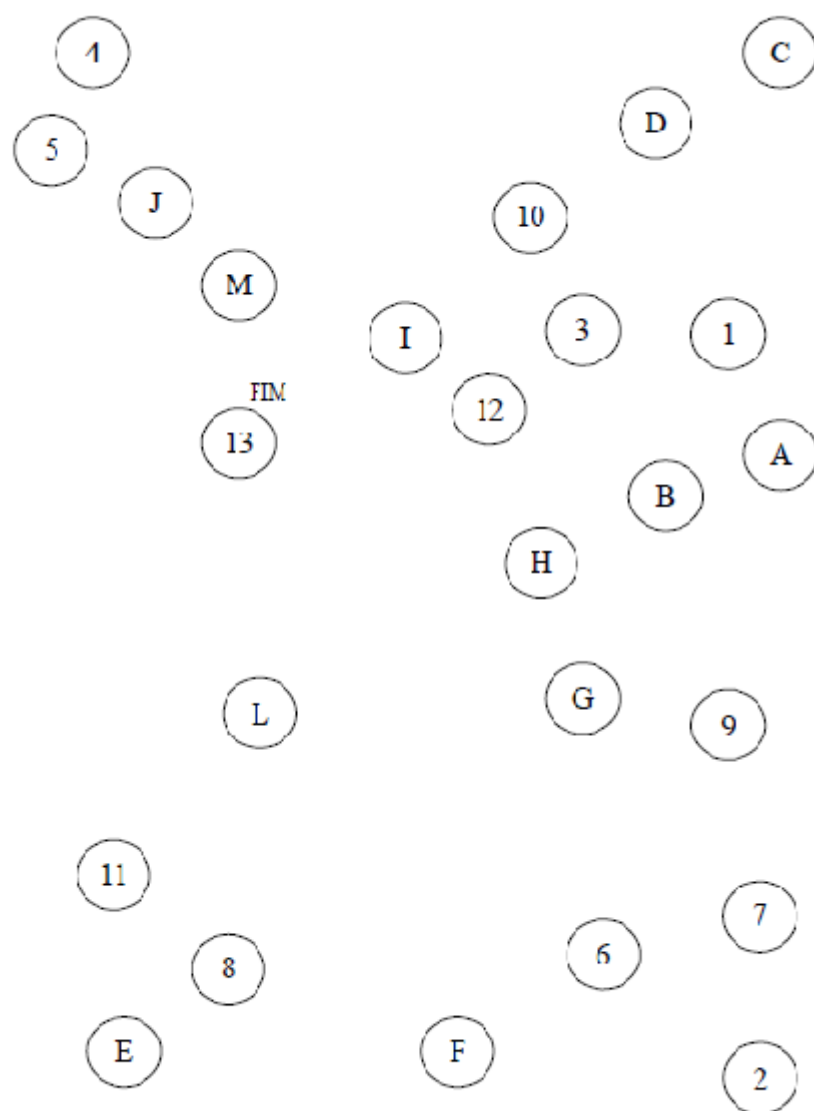
Manteiga	<input type="checkbox"/>
Braço	<input type="checkbox"/>
Praia	<input type="checkbox"/>
Carta	<input type="checkbox"/>
Rainha	<input type="checkbox"/>
Cabine	<input type="checkbox"/>
Pau	<input type="checkbox"/>
Bilhete	<input type="checkbox"/>
Grama	<input type="checkbox"/>
Motor	<input type="checkbox"/>
SOMA	<input type="checkbox"/>

Pontuação:	10 corretas	= 5
	8-9 corretas	= 4
	6-7 corretas	= 3
	5 corretas	= 2
	4 corretas	= 1
	≤ 3 corretas	= 0

Pontuação/5

Pontuação total SCOPA-COG/43





APÊNDICE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos você a participar do estudo: **“Comparação longitudinal do desempenho cognitivo de pacientes com doença de Parkinson com tratamento medicamentoso e submetidos à cirurgia de DBS (Deep Brain Stimulation)”**.

O objetivo do estudo é verificar os efeitos da cirurgia de estimulação cerebral profunda na cognição indivíduos com Doença de Parkinson.

Este estudo visa trazer benefícios para os pacientes com Doença de Parkinson submetidos à DBS, uma vez que a realização do mesmo permitirá identificar os aspectos clínicos afetados pela DBS de forma positiva ou negativa, possibilitando assim o planejamento e a elaboração de estratégias que visarão evitar prejuízos para o paciente, e auxiliar ainda mais na melhora de sua qualidade de vida.

A sua participação é voluntária. Os dados coletados serão utilizados somente para pesquisa e a identidade dos participantes é confidencial, ou seja, os resultados serão publicados em conjunto e o nome dos participantes não será revelado.

Aceitando participar do estudo você será submetido a uma avaliação da cognição - por meio de questionários. A avaliação terá duração média de uma hora e ocorrerá nos seguintes momentos:

- Avaliação Pré –operatória: (período de internação pré- cirúrgica);
- Avaliação pós-operatória : 1 ano após a cirurgia.

Você poderá sentir-se desconfortável durante a avaliação, mas poderá interromper sua participação a qualquer momento do estudo, sem prejuízo no seu atendimento de rotina na instituição.

Os seus dados gerais serão obtidos através da consulta de seu prontuário.

Salientamos que a sua participação neste estudo não apresenta prejuízo aos tratamentos realizados.

Esclarecimentos sobre a participação no estudo:

- Você poderá solicitar informações sobre sobre a pesquisa a qualquer momento, poderá esclarecer suas dúvidas sobre todos os procedimentos; desconfortos e benefícios relacionados ao estudo.
- Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuidade da assistência no hospital.
- Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Eu _____ declaro que fui informado (a) dos objetivos, justificativas e procedimentos a serem realizados nesta pesquisa de forma clara e detalhados. Autorizo a consulta a meu prontuário. As minhas dúvidas foram respondidas e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Ficou claro que minha participação é isenta de despesas.

O pesquisador responsável pelo projeto é o Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder (Telefone: 3359.8520), que poderá esclarecer suas dúvidas durante toda a pesquisa.

Também, se houverem dúvidas quanto a questões éticas, o Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone 3359.7640, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

Este documento será elaborado em duas vias, sendo uma delas entregue ao participante e outra mantida pelo grupo de pesquisadores.

Nome do participante _____ Assinatura

Nome do responsável _____ Assinatura

(se aplicável)

Nome do pesquisador _____ Assinatura

(aquele que conduziu o processo de consentimento)

Local _____ e _____ data: _____