

TESE DE MESTRADO 2012



Mariana Campos Moura Arrais de Castro

Caracterização do funcionamento neurocognitivo, motor e emocional (ansiedade e depressão) em doentes de Parkinson. Avaliação do impacto da doença nas actividades de vida diária destes.

Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte

2011/2012

Mariana Campos Moura Arrais de Castro

Título: Caracterização do funcionamento neurocognitivo, motor e emocional (ansiedade e depressão) em doentes de Parkinson. Avaliação do impacto da doença nas actividades de vida diária destes.

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Neuropsicologia Clínica, submetida
ao Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte.

Orientador: Professor Doutor Bruno Peixoto

Instituto Superior de Ciências da Saúde – Norte

2012

Agradecimentos

Agradeço...

À minha querida Augusta, por ter-me feito rir quando apenas me apetecia chorar.

À minha irmã, por me ter amparado quando a vida me quis pregar uma rasteira.

Ao Zé, por me ter feito ver para além do que eu conseguia ver.

À Avó e a *Lady*, por terem me feito perceber que o valor das coisas encontra-se mais depressa nas coisas pequenas do que nas grandes.

Aos meus Pais, porque foi neles onde tudo começou e é neles que hoje termina também.

Este é um dia mais vosso do que meu.

E por fim, agradeço à “vida” por me ter dado mais uma oportunidade.

Índice Geral

Parte I- ENQUADRAMENTO TEORICO	13
1.1 A Doença de Parkinson	13
1.1.1 Fisiologia da Doença de Parkinson	15
1.1.2 Tratamento	16
1.1.3 Impacto, evolução e prognostico da doença	19
1.2 Sintomas motores	20
1.3 Sintomas Não Motores - alteração das funções cognitivas, aspectos neuropsiquiaticos..	21
1.3.1 Disfunção cognitiva na Doença de Parkinson	21
1.3.2 Alterações cognitivas na DP	23
1.3.3 Factores associados ao funcionamento neurocognitivo na DP	25
1.4 Aspectos neuropsicológicos da Doença de Parkinson - Depressão e ansiedade	26
1.4.1 Factores de risco das alterações neuropsiquiátricas na DP	29
1.4.2 Fisiopatologia das alterações neuropsiquiátricas da doença de Parkinson.....	29
Parte II- ENQUADRAMENTO PRÁTICO	30
2.1 Apresentação da problemática	30
2.2 Objectivos	31
2.3 Hipóteses	31
2.4 Sujeitos e Métodos	31
2.4.1 Amostra.....	31
2.4.2 Avaliação Neuropsicológica	34
2.4.2.a) Entrevista semi-estruturada	35
2.4.2.b) Mini Mental State Examination (MMSE).....	35
2.4.2.c) Breve Bateria de Avaliação Frontal (BREF)	36
2.4.2.d) <i>Clock Drawing Test</i> - Teste do Relógio (CDT).....	36

2.4.2.e) Subprova do Código da <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> (WAIS)	37
2.4.2.f) Subprova de Pesquisa de símbolos da <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> (WAIS)	38
2.4.2.g) Finger Tapper	38
2.4.2.h) Instrumental Activities of Daily Living (IADL)	39
2.4.2.i) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).....	39
2.4.3 Procedimento	40
2.4.4 Análise estatística	41
2.5 Resultados	41
2.6 Discussão e conclusões	45
2.6.1 Caracterização do funcionamento neurocognitivo em doentes com Parkinson	45
2.6.2 Caracterização do funcionamento motor nos doentes com Parkinson	48
2.6.3 Caracterização dos aspectos neuropsiquiátricos (ansiedade e depressão) na Doença de Parkinson	49
2.6.4 Impacto da doença de Parkinson nas actividades de vida diária dos doentes	50
2.6.5 Relação das variáveis contínuas, Idade, Anos de Parkinson e Escolaridade, com a doença de Parkinson	50
2.6.6 Limitações e contrariedades do estudo	51
Bibliografia.....	Erro! Marcador não definido.
Anexos	Erro! Marcador não definido.
Anexo I - Consentimento Informado e Caderno do doente.....	Erro! Marcador não definido.
Anexo II - Artigo	Erro! Marcador não definido.

Lista de acrónimos e abreviaturas

DP - Doença de Parkinson	MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-Tetrahidropirina
AVD – Actividades de Vida Diária	SN – Substancia Negra
HSJ – Hospital de São João	MAO-B – Monoaminoxidase – B
MMSE – Mini Mental State Examination	ATP – Adenosina – Trifosfato
BREF – Bateria Breve de Avaliação Frontal	L-DOPA – Dihidroxi-fenilalanina
CDT – <i>Clock Drawing Test</i>	COMT – Catecol – O- metiltransferase
WAIS - <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>	DBS – <i>Deep Brain Stimulation</i>
HADS - <i>Hospital Anxiety Depression Scale</i>	REM – <i>Rapid Eyes Movement</i>
IADL - <i>Instrumental Activities of Daily Living</i>	DDS – Síndrome de Disfunção Dopaminérgica
PD – <i>Parkinson Disease</i>	DCL – Défice Cognitivo Ligeiro
ADL – <i>Activities of daily living</i>	GE - Grupo Experimental
OMS - Organização Mundial de Saúde	GC - Grupo Controlo
IE – Índice de Envelhecimento	UPDRS – <i>Unified Disease Society Brain Bank</i>
INE – Instituto Nacional de Estatística	CES – Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de São João
GB – Gânglios da base	SPSS – <i>Statistical Package for the Social Science</i>
APDP – Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson	RC - Reserva cognitiva
PS - Parkinsonismo Secundário	

Resumo

A doença de Parkinson (DP) pertence ao grupo das chamadas doenças do Movimento e, é actualmente a segunda patologia neurodegenerativa mais comum. É uma doença crónica, idiopática, caracterizada pela presença de sintomas motores e não - motores que diminuem e limitam significativamente a qualidade de vida do doente. Assim sendo, o objectivo principal deste projecto consistiu na caracterização do funcionamento neurocognitivo e motor em doentes com Parkinson, caracterizando também o seu estado emocional (ansiedade e depressão) assim como o impacto da doença nas actividades de vida diária (AVD) destes. Pretendeu-se ainda perceber de que forma o funcionamento neurocognitivo e motor, a ansiedade e depressão e as actividades de vida diária se relacionam entre si, na doença de Parkinson.

Para isso utilizou-se uma amostra de 24 doentes e 19 controlos, num total de 43 sujeitos avaliados. A amostra de doentes foi recolhida na consulta de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional do Hospital de São João, sendo que os controlos foram na sua maioria, constituídos pelos acompanhantes dos doentes.

A metodologia de avaliação compreendeu, uma Entrevista Semi-Estruturada, o *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et al, 1975) (Adaptação – Guerreiro, M., 1999); a Bateria Breve de Avaliação Frontal (BREF) (Dubois,R., 2000; Adaptação – Lima, C.F., 2008); o Teste do Relógio – *Clock Drawing Test* CDT (Sunderland et al., 1989); as provas de Pesquisa de Símbolos e Código da *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) (Wechsler, D., 1997); o teste *Finger Tapper* (PAR, 1992); o Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983) (Adaptação - McIntyre et al., 1999) e o *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) (Lawton, M. & Brody, E. M., 1969) (adaptação de Madureira S. & Verdelho, A. no âmbito do projecto LADIS).

Concluiu-se assim que, os doentes com Parkinson evidenciaram défices no funcionamento neurocognitivo, mais especificamente ao nível das funções executivas, verificando também uma lentificação psicomotora. Consequentemente, demonstraram maiores índices de ansiedade e depressão e, um maior impacto e limitação nas actividades de vida diária.

**Palavras-chave:* Doença de Parkinson, funcionamento neurocognitivo e motor, ansiedade e depressão, impacto nas actividades de vida diária.

Abstract

Parkinson's disease (PD) belongs to the group of movement disorders, and is currently the second most common neurodegenerative disorder. It is a chronic, idiopathic disorder, characterized by the presence of motor symptoms and cognitive symptoms that significantly reduce and limit the quality of life of patients. Therefore, the main objective of this project was to characterize the neurocognitive and motor functioning in patients with Parkinson's disease, also featuring her emotional state (anxiety and depression) as well as the impact of disease on is activities of daily living (ADL) . The aim is also to understand how the motor and neurocognitive functioning, anxiety and depression and activities of daily living relate to each other, in Parkinson's disease.

We used a sample of 24 patients and controls 19 for a total of 43 individuals analyzed. The sample was collected from patients in outpatient Diseases Movement and Functional Surgery of the Hospital of São João, and the controls were mostly made by the companions of patients.

The evaluation methodology comprised a semi-structured interview, the Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al, 1975) (Adaptation - Guerreiro, M., 1999), the Frontal Assessment Battery Brief (BREF) (Dubois, R., 2000, Adaptation - Lima, CF, 2008), Test Clock - Clock Drawing Test CDT (Sunderland et al., 1989), the evidence Research and code symbols Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Wechsler , D., 1997); test Finger Tapper (PAR, 1992), the Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983) (Adaptation - McIntyre et al., 1999) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (Lawton, M. & Brody, EM, 1969) (adaptation of S. Madureira & Verdelho, A. Ladis the project).

Thus concluded that patients with Parkinson's showed deficits in neurocognitive functioning, more specifically the level of executive functions, and also verify a psychomotor retardation. Consequently, showed higher levels of anxiety and depression and a greater impact and limitations in activities of daily living.

* *Keywords:* Parkinson's disease, neurocognitive and motor functioning, anxiety and depression, impact on activities of daily living.

Introdução geral

Nas últimas décadas têm se observado mudanças profundas na organização etária da população mundial, caracterizadas por uma diminuição progressiva da população jovem e por um inverso aumento da população idosa (Gouveia, 2008). Segundo dados de 2002, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2050 o número de idosos com mais de 60 anos de idade, seja igual ou superior ao número de jovens com menos de 15 anos de idade. Em Portugal, o índice de envelhecimento (IE) ultrapassou pela primeira vez em 1999, os 100 idosos por cada 100 jovens. Estima-se que actualmente, a percentagem de população idosa em Portugal se encontre entre os 16,4% (Instituto Nacional de Estatística, 2002), podendo ser apontadas previsões para que em 2050 o IE atinja os 398 idosos, por cada 100 jovens (INE, 2004). Perante este cenário e com o continuo aumento da esperança média de vida, tornam-se crescentes os cuidados e atenção dispendida às patologias neurodegenerativas, em que o próprio envelhecimento se torna um factor de risco.

A doença de Parkinson é uma das doenças mais correntes e intrigantes da actualidade, acometendo cerca de 1 a 2% da população mundial, acima dos 65 anos de idade (Levy et al., 2003; Filho, 2006; Chen et al., 2010). Trata-se de uma doença crónica e progressiva, sendo a segunda patologia neurodegenerativa mais comum, seguindo-se à doença de Alzheimer (Bartels et al., 2009; Chen et al., 2010; Aarsland et al., 2011). Pertence ao grupo das Doenças do Movimento, que se definem pelo conjunto de patologias com afectação dos gânglios da base (GB) (Goldman et al., 2001; Jungwirth, et al., 2011). Apesar de não conhecidas na totalidade, as funções e conexões dos GB são responsáveis pelo controlo do acto motor voluntário, dos movimentos oculares, e desempenham ainda funções cognitivas (aprendizagem) e emocionais (Shannon et al., 2004). Os GB encontram-se na glia basal, sendo que deles fazem parte o núcleo caudado, os núcleos ventral anterior e ventrolateral do tálamo, o *putamen* e o globo pálido (Dujardin, 2004). Alterações nestas estruturas ou nos seus circuitos associados, conduzem a dois tipos de síndromes motores, os hipocinéticos e os hiperkinéticos (Ziropadjal, et al., 2011; Tan et al., 2012). Um exemplo de uma síndrome hipocinética, é a doença de Parkinson (Barone et al., 2011).

Tradicionalmente caracterizada por uma afectação motora, actualmente na literatura moderna a DP é conhecida como uma patologia multisintomatológica, com

repercussões ao nível motor, cognitivo e psiquiátrico (Silberman et al., 2006; Aarsland et al., 2011). Consequentemente, esta pluralidade de sintomas gera um impacto profundo ao nível da dinâmica social, económica e familiar do doente, que não pode ser negligenciado. Compreender e caracterizar esta multiplicidade de sintomas, torna-se assim fundamental para um contínuo sucesso terapêutico e evolutivo, na doença.

O estudo da cognição em doentes com Parkinson, é fundamental para amplificar e consolidar o conhecimento acerca de quais os domínios cognitivos comumente mais afectados pela doença. Só a partir deste conhecimento pode proceder-se á criação e definição de padrões de afectação cognitiva típicos, prevendo e determinando o tipo de evolução que cada um pode ter. Esta possibilidade vai contribuir para uma maior e melhor informação, acerca da progressão e evolução da doença, tanto para o doente como para o cuidador. Possibilita ainda, a criação de planos de tratamento e intervenção (farmacológica e/ou de estimulação cognitiva) mais eficazes e adaptados a cada doente, com vista a travar ou retardar a progressão dos défices (Verbaan et al, 2007). Por outro lado, também a detecção precoce da disfunção cognitiva, pode ser o primeiro passo na profilaxia da demência, na DP. Prevenir e reduzir as taxas de quadros demenciais na doença de Parkinson é crucial, uma vez que, impedirá gastos económicos mais elevados e, cumulativamente permitirá aos doentes e cuidadores uma maior e melhor qualidade de vida, facilitando a sua adaptação á doença. Estima-se que o custo anual mundial em tratamentos com doentes de Parkinson, ronde os 11 bilhões de euros, sendo este valor cerca de 3 a 4 vezes mais elevado, para doentes em fases mais avançadas da doença (Siderowf et al., 2000).

Deve-se ainda acrescentar que, apesar de não ser objectivo do presente estudo, este em conjunto com outros, irá fornecer um importante contributo, para a futura definição e validação dos critérios de diagnóstico do DCL na DP.

Para além das valências cognitivas, interessa também compreender e caracterizar o estado emocional destes doentes. Perceber de que forma a ansiedade e a depressão se manifestam, assim como a influência que exercem na progressão e evolução da doença, é indispensável. Importa ainda conhecer e diagnosticar precocemente as alterações neuropsiquiátricas típicas da doença a fim de, atempadamente actuar sobre estas, com vista a evitar que evoluam para quadros neuropsiquiátricos de maior gravidade tanto para o doente, como para o cuidador. Consequentemente, evitar um maior número de encargos económicos, permitindo uma maior qualidade de vida para o doente e

cuidador, pode tornar-se uma meta atingível. Em mais de 50% dos casos, não são reconhecidos nem diagnosticados perturbações de depressão ou ansiedade, podendo também este estudo funcionar como uma alerta para este importante facto (Silberman et al., 2004).

Mais ainda, as alterações neuropsiquiátricas na DP são de particular interesse às Neurociências, em virtude de a DP se estabelecer um interessante modelo de investigação da neurofisiologia dos transtornos neuropsiquiátricos (Melo, 2009).

Uma vez compreendidos e caracterizados os aspectos, motor, cognitivo e emocional da DP, é necessário perceber de que forma, estes se relacionam entre si na doença e, de que forma interferem nas AVD dos doentes. É neste aspecto que o presente estudo se assume pioneiro. Apesar de existirem diversos estudos acerca da caracterização cognitiva, motora e emocional na DP, nenhum deles as efectua em simultâneo, nem as relaciona com o impacto nas AVD dos doentes.

Outro aspecto que torna esta investigação relevante, é o facto de utilizar instrumentos avaliativos diferentes dos utilizados em outras investigações similares, fornecendo assim importantes informações acerca da validade destes, na doença de Parkinson. Escassos são os estudos que utilizam o teste *Finger Tapper*, para medir e avaliar o funcionamento e destreza motora, na DP. Tal como as subprovas da WAIS, para avaliar a velocidade de processamento de informação, na DP.

Deste modo, o presente estudo tem como objectivo principal, a caracterização do funcionamento neurocognitivo e motor, em doentes com doença de Parkinson, caracterizando também o seu estado emocional (ansiedade e depressão) assim como o impacto da doença nas actividades de vida diária destes. Pretendeu ainda perceber, de que forma o funcionamento neurocognitivo e motor, a ansiedade e depressão e as actividades de vida diária, se relacionam entre si, na doença de Parkinson.

Será assim dividido em duas partes, uma parte teórica e uma parte prática. No que concerne à parte teórica, será efectuada uma revisão e enquadramento bibliográfico do tema, que nos elucidará acerca da pertinência e importância do mesmo. Na parte prática, segue a caracterização dos aspectos metodológicos convencionados para esta investigação, no intuito de confirmar ou infirmar as hipóteses desenvolvidas. Por fim, inferir-se-á uma discussão e conclusão dos resultados obtidos.

1.1 A Doença de Parkinson

A DP foi descrita pela primeira vez em 1817 por *James Parkinson*, numa publicação intitulada “*An Essay on the Shaking Palsy*” (Lang et al., 1998; Hurtig et al., 2002). Trata-se de uma afecção degenerativa dos gânglios da base, sendo por isso uma patologia crónica e progressiva (Slaughter et al., 2001). Segundo a *UK Brain Bank Criteria*, o diagnóstico da DP é feito de uma forma clínica, ou seja é recolhida uma detalhada história clínica acerca do doente, correlacionando-a posteriormente com a sintomatologia observada (Hughes et al., 1992).

A idade média de início ou aparecimento da doença, situa-se entre os 60 e os 65 anos de idade, podendo no entanto surgir mais precocemente, sobe uma forma de Parkinsonismo juvenil, sendo a idade limite para esta designação os 40 anos de idade (Goulart et al., 2005; Chen et al., 2010). É uma patologia universal, atingindo todas as classes sociais e, em maior proporção o sexo masculino que o feminino (2 casos para 1), (Lauretani et al., 2012). Na Europa e continente Norte Americano a prevalência estimada para a DP encontra-se entre os 300 casos em cada 100 000, sendo que nos países Asiáticos e Africanos esta sofre um acentuado decréscimo de 145 casos em cada 100 000 (Chen et al., 2010; Levy & Ferreira, 2003). Esta evidente discrepância entre grupos étnicos e distribuição geográfica permanece ainda pouco clara, no entanto julga-se ser consequente de possíveis diferenças genéticas e da exposição aos diferentes factores de risco para a doença (Howann et al., 2003; Chen et al., 2010). A incidência da doença aumenta com a idade, obedecendo a uma proporção de 1 caso em cada 100, em indivíduos com mais de 60 anos de idade (Rasovska, 2011). Em Portugal, estima-se que actualmente existam cerca de doze mil a quinze mil doentes com Parkinson (APDP - Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson, 2011).

A etiologia da DP ainda permanece obscura, no entanto actualmente a hipótese consensualmente mais aceite pela literatura é de que, a DP é uma doença multifactorial com determinantes genéticos, ambientais e relacionados com o envelhecimento (Meneses et al., 1996; Goldman et al., 2001; Shannon, 2004; Lauretani et al., 2012).

Apesar de não se conhecerem exactamente as causas da doença, sabe-se que existem factores que tornam propício o seu desenvolvimento e progressão (Chen et al., 2010).

Embora a existência de Parkinsonismo hereditário seja rara (5% dos casos), são cada vez mais crescentes os estudos que indicam a existência de uma componente genética associada à DP (Vierregge et al., 1998). Os estudos com gémeos, revelam que este tipo de Parkinsonismo possui características muito específicas e peculiares encontrando-se maioritariamente associado a um início precoce e a mutações genéticas no gene da alfa-sinucleína no cromossoma 4 e gene *parkin* no cromossoma 6 (Tanner et al., 1999; Shannon, 2004).

O envolvimento de agentes tóxicos ambientais, (disfunção da cadeia mitocondrial), tem assumido também um papel crescente e preponderante na etiologia da DP. A exposição a alguns agentes tóxicos ambientais pode dar origem ao que se designa como Parkinsonismo Secundário (PS) ou Parkinsonismo incidente (Chen, e tal., 2010; Lauretani, et al., 2012). Este pode ocorrer por exposição a pesticidas, herbicidas, ingestão de água do poço contaminada ou por intoxicação com monóxido de carbono e manganésio (Chen et al., 2010). O PS caracteriza-se por um início abrupto, não progressivo, sendo geralmente a afectação motora bilateral (Aarsland, 2011). A neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) é, na verdade, o único agente ambiental cuja implicação no desenvolvimento de Parkinsonismo está perfeitamente documentada. A sua introdução veio permitir uma maior e melhor compreensão da doença, através da criação de modelos animais semelhantes. Por outro lado, estudos recentes e ainda controversos tem sugerido que, dietas ricas em anti-oxidantes, a ingestão de chá, cafeína e hábitos de fumadores, têm um papel protector na DP (Shannon, 2004).

Para outros autores, a DP não é nada mais do que um processo de envelhecimento acelerado, conseqüente de uma exposição a agentes tóxicos endógenos e exógenos, das células da substância negra (SN) (Chen et al., 2010). O metabolismo de oxidação da dopamina na SN, conduz à formação de peróxido de hidrogénio (H₂O₂), que na presença do ião Fe²⁺, abundante nos gânglios da base, pode gerar radicais livres. Vários estudos têm demonstrado que a enzima que degrada o peróxido de hidrogénio se encontra diminuída nos doentes com DP, resultando num aumento dos níveis deste nas células neuronais. Este peróxido de hidrogénio em excesso pode conduzir à formação do radical hidroxilo (OH⁻), que ao reagir com as membranas lipídicas conduz à

peroxidação lipídica e consequente agressão e morte celular (Steidl et al., 2007; Chen et al., 2010). No entanto, esta hipótese é bastante contestada uma vez que, apresenta muitas inconsistências no que diz respeito ao grau de perda celular e a sua distribuição (Teive, 2005). Podemos assim concluir que, a DP é uma patologia resultante da interacção entre factores genéticos e factores tóxicos endógenos e/ou ambientais, comprovando assim a sua natureza multifactorial.

1.1.1 Fisiologia da Doença de Parkinson

Os processos fisiopatológicos inerentes à DP são bastante complexos e não totalmente conhecidos, sendo que a sua descrição pormenorizada, ultrapassaria o âmbito deste trabalho. A DP encontra-se principalmente associada a baixos níveis de dopamina no sistema nigroestriado e extrapiramidal (Koerts, et al., 2011). Como lesão primária conhece-se a degenerescência dos neurónios dopaminérgicos na substancia negra, nomeadamente na *pars compacta*. Esta detém projecções sinápticas para os núcleos caudado e *putamen* do estriado, o que faz com que se liberte pouco deste neurotransmissor (Benabid et al., 2000). Embora com características distintas, o estudo laboratorial do PS, permitiu criar um modelo experimental de como este processo fisiopatológico ocorre. As lesões nos neurónios dopaminérgicos são causadas, motivado por uma conjugação de factores ambientais e genéticos, por uma neurotoxina específica da SN, o MPTP. Através de um seu metabólito MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridinico) de oxidação, resultante da acção da enzima monoaminoxidase - B (MAO-B). O MPP⁺ vai concentrar-se então nas mitocôndrias dos neurónios dopaminérgicos, inibindo assim a actividade do primeiro complexo enzimático, o complexo I (NADHCoQ) da cadeia respiratória. Isto conduz a uma consequente diminuição da síntese de ATP (Adenosina Trifosfato), conduzindo assim à morte neuronal. Estudos recentes, têm demonstrado que a actividade enzimática do complexo I, está diminuída na substancia negra em doentes com Parkinson, corroborando assim a hipótese da existência de um defeito energético primário na fisioetiologia da DP (Chen et al., 2010).

Com a progressão da doença, outras áreas cerebrais para além da substância negra podem ser acometidas, resultando assim na diminuição de outros neurotransmissores como a acetilcolina, noradrenalina e serotonina. (Herrera, et al., 2011). A afectação de outras populações neuronais, como os núcleos aminérgicos do tronco cerebral (catecolaminérgicos e serotoninérgicos); o núcleo basal de Meynert; os

neurónios hipotalâmicos; pequenos neurónios corticais (sobretudo no giro cingulado e córtex entorrinal); gânglios simpáticos; e neurónios parassimpáticos, justificam estas perdas (Lang & Lozano, 1998 *cit in* Gouveia, 2008). Só mais tarde, em estados mais avançados da doença, as alterações estendem-se a estruturas límbicas, como a amígdala e o hipocampo, e finalmente a regiões neocorticais incluindo o córtex frontal e temporoparietal, fundamentando assim a presença de sintomas não motores na DP. Assim sendo, é a interrupção das conexões estriado-palidotalâmicos-dorsolaterais-frontais que se deve a maior parte das alterações não motoras na DP (Emre, 2003).

Outras alterações neurofisiológicas estão também descritas, podendo a partir das mesmas estabelecer associações sintomatológicas. A degenerescência do bulbo olfactivo, que causa anosmia; a degenerescência dos gânglios simpáticos e parassimpáticos, que resulta na disfunção autonómica e a degenerescência dos núcleos noradrenérgicos e serotoninérgicos do tronco cerebral, causadores das alterações comportamentais típicas da doença (Lang & Lozano, 1998 *cit in* Gouveia, 2008).

Resta, no entanto, ainda muito por conhecer e explorar, acerca dos mecanismos fisiopatológicos da DP, podendo este conhecimento futuro ser o elo de ligação para a cura.

1.1.2 Tratamento

Não existe actualmente uma terapêutica etiológica para a DP, no entanto é das patologias neurodegenerativas com mais sucesso terapêutico (Lauretani, et al., 2012). Segundo Teixeira e colaboradores (2004), o tratamento da DP pode ser dividido em três formas: sintomático, neuroprotector e restaurador, apesar de actualmente apenas se comprovarem como eficazes os tratamentos sintomáticos, que visam melhorar os sintomas e sinais da doença (Silberman, 2004).

Presentemente estima-se que, a taxa de morte dos neurónios dopaminérgicos na SN seja cerca de 10% ao ano, conseqüentemente com a progressão da doença a sintomatologia parkinsoniana piora e a necessidade de medicações sintomáticas aumenta (Rieder, 2002). Existem inúmeros tratamentos farmacológicos possíveis para a DP, sendo o seu mecanismo de acção bastante variado. A escolha do tipo e forma de tratamento, depende da fase da doença, gravidade e conseqüente impacto na vida diária do doente (Hurtig, et al., 2000).

A L-DOPA (dihidroxifenilalanina) é actualmente o fármaco de maior consideração no tratamento sintomático da DP, é o precursor imediato da dopamina, necessitando de uma descarboxilase para se transformar nesta (Barone, et al., 2011). A sua introdução (1960) veio revolucionar o tratamento da DP, exponenciando as taxas de sucesso terapêutico. A drástica diminuição taxa de mortalidade na doença, contribuiu para um significativo aumento da qualidade de vida do doente e melhoria do prognóstico evolutivo da doença (Rodrigues et al., 2005). No entanto, após a introdução da L-DOPA, surgiram várias condicionantes e limitações de actuação do fármaco. Tornou-se rapidamente claro que, o tratamento a longo prazo seria muito delicado uma vez que ocorria a produção de efeitos adversos, tais como: flutuações motoras, discinesias, náuseas, vómitos, taquicardia, hipotensão e complicações neuropsiquiátricas (Limongi, 2001). Esta condicionante deve-se essencialmente ao facto de cerca de 95% da L-DOPA, absorvida no intestino, ser transformada em dopamina periféricamente (e.g fígado, intestino) sendo que apenas 1% da mesma atravessa a barreira hematoencefálica. A transformação periférica da dopamina conduz à produção dos efeitos adversos e, para além disso, com a progressão da doença, os doentes podem apresentar episódios de congelamento “*freezing*”, instabilidade postural, disfunções autonómicas e demência. Assim sendo, é frequente a associação de um inibidor da enzima descarboxilase – comumente a carbidopa (Sinemet) ou benzerazida (Madopar) - com vista a diminuir a reacção de descarboxilase periférica da L-DOPA, permitindo assim uma maior rentabilidade do fármaco e uma redução dos efeitos colaterais deste (Oliveira, 2005).

Importa também salientar que, a terapêutica com L-DOPA deve ser iniciada apenas quando os sintomas motores interferirem significativamente com as actividades de vida diária do doente ou por ineficácia terapêutica de outros fármacos. Este adiamento deve-se essencialmente ao seu elevado nível de tolerância (com o passar do tempo o grau de resposta do medicamento vai diminuído) aos fortes efeitos colaterais a que está associado e ainda à produção de radicais livres, resultante da reacção de descarboxilase da L-DOPA, contribuindo assim para uma mais rápida progressão da doença. O tratamento com levodopa deve assim, ser iniciado com doses baixas que vão progressivamente aumentando até se obter uma boa resposta com um mínimo de efeitos secundários possíveis. As tomas diárias de L-DOPA devem ser afastadas das refeições ricas em proteínas para evitar a competição na absorção intestinal (Meneses, 2003; Reis, 2004).

Outros fármacos de primeira linha podem também ser utilizados com sucesso no tratamento da DP. Os agonistas dopaminérgicos (Pergolide/Ropinirole), são substâncias molecularmente semelhantes à dopamina que tem como principal objectivo incrementar o número de receptores dopaminérgicos na substância negra. Alguns especialistas consideram também que a utilização precoce dos inibidores da monoaminoxidase (MAO B) – Seleginina e Amantadina, retardam a necessidade do uso de levodopa, reduzindo os seus efeitos secundários a longo prazo, funcionando assim como um neuroprotector. Deve referir-se no entanto que, a neuroprotecção farmacológica na DP ainda permanece inatingível, não existindo nenhum fármaco recomendado apenas para este propósito (Rieder, et al., 2002). Um outro grupo de fármacos são os inibidores da enzima catecol-O-metiltransferase - COMT (Tolcapon e Entacapon), responsável pela transformação periférica da L-DOPA em dopamina, aumentando assim a quantidade de L-DOPA que atravessa a barreira hematoencefálica. Fármacos antiglutamatérgicos e/ou anticolinérgicos (benzatropina*) são raramente utilizados, salvo se o tremor for muito intenso, uma vez que provocam efeitos secundários em doentes mais idosos, sendo por isso raramente úteis (Rieder, et al., 2002).

A decisão e escolha do fármaco mais adequado, deve contemplar: a subjectividade individual de cada sujeito, a idade, o estágio da doença, o tipo e gravidade da sintomatologia presente, a medicação em uso e o custo das mesmas (Rieder, et al., 2002; Gouveia, 2008).

Para além do tratamento farmacológico, também outras formas de tratamento sintomatológico podem e devem ser incluídas no tratamento da DP.

A estimulação e/ou reabilitação cognitiva têm-se revelado bastante eficazes, no controlo e retardamento dos défices cognitivos em doentes com DP. Segundo os autores, os exercícios de estimulação devem incidir tanto na sintomatologia motora como cognitiva. Após um programa de 6 semanas de duração, os doentes evidenciaram melhores e mais estratégias cognitivas, principalmente ao nível executivo e da memória de trabalho (Sinforiani et al., 2004).

A *Deep Brain Stimulation* (DBS) foi aprovada como método de tratamento neurocirúrgico da DP desde 2003. Surgiu em alternativa aos métodos cirúrgicos abalativos e representa actualmente um dos processos mais eficazes na resolução da sintomatologia motora da doença (Meneses et al., 1996; Pahwa et al., 2004). Consiste num processo de estimulação cerebral profunda em que, são colocados sobre cirurgia

estereotáxica (uni ou bilateralmente), eléctrodos em áreas cerebrais profundas (Pinto et al., 2002). O seu método de acção permanece ainda pouco claro, no entanto as taxas de sucesso terapêutico são bastante satisfatórias. Cerca de 60% dos doentes evidenciam melhorias significativas na sintomatologia motora, com uma diminuição de mais de 90% das discinésias e flutuações, mantendo-se por um período mínimo de dois anos (Vingerhoets et al., 2001; Pinto et al., 2002; Pahwa et al., 2004). A DBS apresenta no entanto vários contrapontos. São descritos um número significativo de casos, que após a cirurgia demonstram declínio ao nível dos sintomas não – motores, como sendo a neurocognição e o estado neuropsiquiátrico do doente. Uma outra grande dificuldade, são os aveludados custos desta cirurgia (Vingerhoets et al., 2001).

A título de conclusão, o tratamento da DP deve ser multidimensional, devendo abranger todas as dimensões da clinica sintomatológica da doença.

1.1.3 Impacto, evolução e prognostico da doença

A introdução da L-DOPA no tratamento da DP veio também, alterar muito o curso e evolução da doença. Actualmente a esperança média de vida de um doente com Parkinson, encontra-se muito próxima da esperança média de vida de uma pessoa saudável. Para além disso, como seria espectável, também a qualidade de vida destes doentes melhorou muito, podendo durante os primeiros anos da doença, o doente praticar um estilo de vida muito aproximado do que seria normal (Goldman et al., 2001).

Nos primeiros quatro a seis anos após o diagnóstico, os sintomas motores não são muito severos, e os doentes têm geralmente uma boa resposta á medicação, possibilitando uma vida relativamente normal. Com seis a oito anos de evolução da doença, os sintomas motores são mais severos, sendo que a maioria dos doentes apresenta limitações nas actividades de vida diária, consequentes da terapêutica sintomatológica efectuada. A partir dos dez anos de evolução da doença, a pluralidade dos doentes evidencia limitações importantes e incapacitantes nas AVD e uma ineficaz resposta terapêutica. Numa fase terminal, a gravidade dos sintomas motores conduzem à imobilização do doente, podendo a morte ser causada por complicações desta, através de patologias oportunistas (Silberman, 2004; Goulart et al., 2005).

1.2 Sintomas motores

Tipicamente de afectação motora, a DP caracteriza-se principalmente por: bradicinésia, tremor de repouso, rigidez e alteração dos reflexos posturais (Lang et al., 1998; Filho, 2006; Bartels et al., 2009; Chen et al., 2010; Armstrong et al., 2011; Lauretani et al., 2012). O tremor é a manifestação inicial em cerca de 80% dos doentes. È geralmente um tremor grosseiro das extremidades, ocorre em repouso, unilateralmente e num membro superior -“contar moedas/enrolar tabaco”, estendendo-se posteriormente a todo o hemicorpo e, progressivamente, ao tronco, cabeça e hemicorpo contralateral (Verreyt, et al., 2011). Acentua-se com a ansiedade e desaparece ou diminui com o sono (Koerts, et al., 2011).

A rigidez muscular consiste num aumento da resistência que os músculos agonistas e antagonistas apresentam à mobilização passiva. Acompanha-se geralmente do fenómeno “roda dentada” e contribui para a postura flectida do tronco, que os doentes vão desenvolvendo com o decorrer da doença (Aarsland, et al., 2011). A bradicinésia, que consiste na lentificação dos movimentos, encontra-se muitas vezes associada à acinesia, que se resume à dificuldade em iniciar ou cumprir determinada programação motora (*freezing*), muito característico nestes doentes (Goldman et al., 2001).

As alterações dos reflexos posturais surgem mais tardiamente e resumem-se à dificuldade que o doente apresenta em recuperar a sua posição de equilíbrio, quando esta é afectada, sendo frequentes quedas. Também é comum a hipofonia (falar baixo) e hipomimia (diminuição das expressões faciais), sendo que ambas contribuem para as perturbações da marcha típicas destes doentes (pequenos passos e diminuição do balanceio dos braços) e da escrita (micrografia) (Fazekas et al., 2004).

Estes são os principais sintomas motores da doença e sugerem o diagnóstico, no entanto outras alterações são também possíveis, tais como a astenia, sialorreia, seborreia, obstipação, dificuldades urinárias, dores e parestesias (Hurtig, et al., 2000). Também outras características como o início gradual e a assimetria dos sinais motores, bem como uma boa resposta às terapias dopaminérgicas, reforçam o diagnóstico de DP (Melo, 2009).

1.3 Sintomas Não Motores - alteração das funções cognitivas, aspectos neuropsiquiátricos

Para além da típica sintomatologia motora que caracteriza a DP, subsistem uma série de aspectos não – motores que contribuem para grande parte da morbilidade da doença (Aarsland et al., 2011; Horta et al., 2011). Destes sintomas não - motores destacam-se: a disfunção autonómica; perturbações cognitivas e comportamentais; alterações neuropsiquiátricas; alterações de peso; perturbações do sono e a fadiga (Appollonio et al., 2003; Camargos & Goulart, 2004; Barone et al., 2011; Arnaldi et al., 2011). A fadiga é uma das manifestações mais frequentes na DP, ocorrendo em cerca de 63% dos casos (Chen et al., 2010). Não tão frequentes, mas também presentes são as alucinações visuais, o jogo patológico, perturbações no sono REM (*Rapid Eyes Movement*), a síndrome de disfunção dopaminérgica (DDS) e o *punding* (Melo, 2009; Barone, et al., 2011). Recentes achados neuropsicológicos acrescentam ainda a existência de défices comunicativos, verbais e não verbais, que incluem: uma reduzida habilidade para produzir espontaneamente expressões faciais; dificuldades em gesticular durante o discurso e ainda dificuldades em reconhecer emoções em terceiros (Costa et al., 2011; Herrera, et al., 2011). Algumas destas alterações podem anteceder a doença por vários anos, sendo este facto corroborativo de que o próprio processo neurodegenerativo está envolvido na génese das alterações neuropsiquiátricas da DP (Frias et al., 2007; Melo, 2009).

A heterogenia da DP manifesta-se essencialmente nos sintomas não-motores, justificando assim as discrepantes afectações de indivíduo para indivíduo (Damholdt, et al., 2011). Verreyt (2011) refere a possibilidade de existir uma heterogeneidade nos sintomas não-motores da DP, conseqüente da dominância hemisférica individual.

1.3.1 Disfunção cognitiva na Doença de Parkinson

Charcot foi o primeiro a alertar para possíveis alterações na neurocognição destes doentes, até então desconhecidas e/ou marginalizadas (Dias et al., 2009). Desde então o estudo do funcionamento neurocognitivo em doentes com Parkinson tem sido alvo de inúmeras investigações, corroborando-se assim a hipótese da existência de défices cognitivos, associados à doença (Tedrus, 2010; Barone et al., 2011; Lloret et al., 2011).

Motivado pela heterogeneidade de casos encontrados, diversos estudos atribuíram e estratificaram, o tipo e intensidade da afectação cognitiva na DP. A recente literatura propõe então, a existência de dois quadros possíveis de afectação cognitiva nos doentes com Parkinson, o Défice Cognitivo Ligeiro (DCL) ou um estado cognitivo de maior severidade como a demência. (Silberman et al., 2002; Cools et al., 2002; Aarsland et al., 2011).

O DCL é considerado um estado patológico de ligeira afectação cognitiva que, se encontra entre o normal funcionamento neurocognitivo e o estado pré-demencial, na DP. Compreende a afectação de um ou mais domínios cognitivos, podendo ocorrer em qualquer fase da doença, sempre que não exista demência e/ou afectação significativa das AVD dos doentes (Barone, 2011). O diagnóstico e nomenclatura do DCL na DP não têm sido consensuais na literatura (Wu, Barone, 2011). Publicações recentes, discutem a possibilidade de a prevalência do DCL na DP se encontrar subvalorizada, uma vez que a maioria dos casos não são detectados (Wu et al., 2011). Um estudo recente, aponta para uma prevalência de cerca de 45% dos casos, enquanto um outro estudo não a leva para além dos 25% (Barone, et al., 2011). Esta discrepância deve-se essencialmente à frequência e perfil do comprometimento cognitivo, ao substrato neuronal envolvido e à dificuldade existente em mensurar e classificar esse defeito cognitivo (Barone, 2011). A inexistência de uma bateria de testes uniformizados para avaliação do funcionamento cognitivo na DP, tem sido a causa principal (Horta et al., 2011; Barone, 2011).

Cerca de 10% dos DCL na DP, evoluem para demência em fases mais avançadas da doença (Barone, Wu, 2011). O comprometimento de apenas um único domínio cognitivo é mais frequente, do que uma afectação de múltiplos domínios, no entanto o DCL múltiplos domínios tem maior probabilidade de evoluir para demência (60%), do que o DCL de um único domínio (40%) (Barone et al., 2011). Um DCL com afectação predominantemente temporoposterior, apesar de menos frequente, tem maior probabilidade de evoluir para um quadro demencial, do que um DCL de afectação frontoestriada (Aarsland et al., 2011). Mais pesquisas são, no entanto, necessárias para associar a cada fenótipo cognitivo de DCL, o seu curso e evolução.

A demência afecta cerca de 24% a 31% dos casos e surge normalmente em estados tardios da doença (Silberman et al., 2002; Barone, 2011). Produz um aumento significativo do risco de mortalidade para os doentes, prejudicando e incapacitando muito a qualidade de vida do mesmo e, conseqüentemente um maior e mais acelerado

desgaste do cuidador (Wu et al., 2011). Existem critérios publicados para o diagnóstico e classificação de demência na DP, no entanto não se encontram validados (Barone, et al., 2011). A afectação de pelo menos dois ou mais domínios cognitivos, assim como a significativa interferência nas actividades de vida diária, são os preceitos principais (Papapetropoulos et al., 2004; Horta, et al., 2011). As queixas surgem normalmente por terceiros aos doentes (cuidadores) e indiciam principalmente um acentuado declínio na execução de tarefas domésticas simples e mais complexas. Na generalidade dos casos, o doente não tem consciência mórbida, sendo por vezes difícil obter o consenso doente/cuidador. As alterações estruturais cerebrais associadas à demência, podem ser a atrofia neocortical e subcortical, um aumento do volume ventricular, assim como reduções metabólicas nas áreas frontais e parietais (Aarsland et al., 2011). Vários estudos sugerem que as alterações cerebrais no DCL, são as mesmas que na demência, mas com menor severidade (Appollonio et al, 2003; Aarsland et al., 2011).

1.3.2 Alterações cognitivas na DP

Tipicamente, a alteração cognitiva mais comum na DP é ao nível do funcionamento executivo (60% dos casos), sendo este o sintoma cognitivo mais presente em estados iniciais da doença e, portanto alvo do presente estudo. Segue-se a afectação mnésica (50%), a função visuoespacial (10%) e a atenção (15%) (Kudlicka et al., 2011; Koerts et al., 2011a; Horta et al., 2011; Barone et al., 2011; Wu et al., 2011).

As funções executivas podem ser definidas como processos que conduzem, controlam e optimizam comportamentos, emoções e cognição, sobretudo em condições novas (Frias, Cindy, Dixon, Roger, Strauss & Esther, 2006). Para Papazian, Afonso & Luzondo (2006), o comprometimento das Funções Executivas, apesar de não ter afectação ao nível do cuidado pessoal, tem uma afectação catastrófica na vida quotidiana do indivíduo, uma vez que lesa não só o seu cosmos problemático interno, como o externo; demonstrando então ineficácia e inadaptação do próprio à sociedade. A nível interno o sujeito pode revelar perdas de criatividade, de capacidade de resolução de conflitos mentais emocionais e sociais, diminuição da motivação e da comunicabilidade (Papazian, Afonso & Luzondo, 2006). Na DP é comum encontrar-se alterações no planeamento, tomada de decisão, conceptualização e na capacidade de iniciação. Também são frequentes dificuldades na modulação ou inibição da atenção e do comportamento, em interagir produtivamente com os outros em discussões e, planear

e controlar a conduta direccionada para o resultado (Wang et al., 1998; Koerts et al., 2011a; Koerts et al., 2011b)

A avaliação e mensuração do funcionamento executivo nos doentes com DP, tem se revelado um processo complexo. O facto de este domínio cognitivo, compreender um vasto conjunto de valências, interligadas e interdependentes, conjuntamente com a dificuldade em especificar quais os défices inerentes a este defeito, torna-se um grande obstáculo. Existem uma grande variabilidade de provas ou testes neuropsicológicos, que podem ser utilizados para a caracterização do funcionamento executivo, no entanto são raros aqueles que, apresentam especificidade para a doença de Parkinson (Koerts e tal., 2011c).

Nas provas neuropsicológicas, os doentes de Parkinson com síndrome desexecutivo exibem normalmente, dificuldades na memória de trabalho (memória para factos recentes), no controlo atencional, e no planeamento/sequenciação (Levy et al., 2002). Evidenciam ainda uma reduzida flexibilidade mental para a resolução de problemas, uma baixa fluência verbal “*drooling*” e uma diminuição acentuada da velocidade de processamento de informação (Koerts et al., 2011c; Aarsland et al., 2011).

Deve salientar-se no entanto, a existência de uma discrepância considerável entre, os resultados apresentados nos testes e o desempenho real nas AVD, uma vez que é frequente que os doentes evidenciem um bom desempenho nos testes e péssimo nas tarefas diárias. Este facto deve-se particularmente, à unidimensionalidade, direccionalidade e simplicidade de respostas passíveis de serem aceites nos testes e provas neuropsicológicas, bastante discrepantes da complexidade e pluralidade de acções e respostas implícitas em determinada tarefa (Koerts et al., 2011c).

Referente às alterações mnésicas na DP, estas residem essencialmente na capacidade de recordar informação verbal recentemente aprendida e/ou em realizar eficazmente uma codificação semântica da mesma (Koerts, et al., 2011). Ou seja, os doentes em fases iniciais da doença começam por demonstrar dificuldades na memória episódica para factos recentes, sendo que com a progressão da doença, a memória a longo prazo, pode ser também afectada. As dificuldades mnésicas encontram-se intimamente relacionadas com os défices atencionais, uma vez que estes impedem uma adequada codificação, e conseqüentemente uma retenção e recuperação deficitárias (Chaudhuri et al., 2006; Costello et al., 2011).

Na capacidade visuo construtiva estão comprometidas as respostas que exigem habilidade visual discriminatória, como a orientação linear, desenhos complexos, percepção de posição espacial, percepção de constância de formas e tamanhos e relacionamento espacial (Wesnes et al., 2005). Alguns autores afirmam que o comprometimento mnésico e das funções visuoespaciais, pode ser secundário aos défices atencionais e à disfunção executiva primariamente observados (Barone, Aarsland, Damholdt, 2011).

A linguagem é também uma função afectada, sendo que o seu controlo envolve a interação da pluralidade dos domínios cognitivos. Destaca-se assim uma grande dificuldade na nomeação e fluência verbal fonémica, intimamente relacionadas com o defeito executivo (Verbaan et al, 2007). Os doentes demonstram grande dificuldade nas tarefas de fluência verbal fonémica e categórica (Aarsland et al., 2011).

1.3.3 Factores associados ao funcionamento neurocognitivo na DP

Existem vários factores que se julga estarem associados à presença de disfunção cognitiva, na doença de Parkinson. Wu (2011), refere que um baixo grau educacional e socioeconómico, constituem factores de risco. Um estudo recente demonstra que, doentes com Parkinson com estudos e um nível de vida mais elevados, demonstravam menores danos cognitivos, que sujeitos com os mesmos anos de doença, mas com níveis de escolaridade e socioeconómico mais baixos. O autor refere que a acumulação de reservas cognitivas actua de uma forma similar a um neuroprotector, retardando ou travando a progressão dos défices cognitivos típicos da doença. Cumulativamente, os doentes com maior grau de escolaridade, apresentam ainda uma reacção mais positiva e portanto mais produtiva, na execução dos testes e provas específicos para avaliar o desempenho cognitivo na doença (Barone et al., 2011).

Também outros factores como a idade, predisposição genética e severidade dos sintomas motores, aumentam o risco de declínio e probabilidade de uma afectação cognitiva (Wu et al., 2011; Barone, et al., 2011). De igual forma o estado pré-morbido e subjectividade individual do doente, são um factor relevante (Damholdt, et al., 2011). Se o doente, precedentemente à doença, sofrer de lesões ou outra qualquer causa de injúria cerebral, terá certamente uma maior probabilidade de desenvolver um quadro de disfunção cognitiva (Barone, 2011).

Por outro lado, doentes com um parkinsonismo incidente possuem maior probabilidade, 24% a 36%, de desenvolverem mais rapidamente e com maior gravidade uma afecção cognitiva, do que doentes com um parkinsonismo idiopático (Barone, 2011; Aarsland et al., 2011). Burn e colaboradores (2006) sugerem ainda que a instabilidade postural precoce possa ser factor de risco para perda cognitiva em doentes com DP.

Um outro importante factor é o estado ou condição emocional em que o doente se encontra. Vários estudos demonstram a existência de uma relação directa entre o estado emocional do doente e o funcionamento neurocognitivo do mesmo (Kuzis et al., 1997; Bogdanov et al., 2012). Assim sendo, doentes com perturbação neuropsiquiátricas, tais como ansiedade, depressão e mania, apresentam um risco mais elevado de um maior e mais rápido declínio cognitivo (Kummer et al., 2009b). Um estudo recente verificou que, cerca de 41% dos doentes com Parkinson que sofrem de perturbação emocional do foro ansioso e depressivo, apresentam também associado um síndrome desexecutivo, acompanhado de apatia e alucinações visuais (Rasovska et al., 2011).

1.4 Aspectos neuropsicológicos da Doença de Parkinson - Depressão e ansiedade

Como já fora anteriormente referido, frequentemente associados á DP, podem encontrar-se manifestações neuropsiquiátricas e/ou perturbações comportamentais que, são por vezes, mais incapacitantes do que o quadro motor (Melo, 2009). Este tipo de sintomatologia é consequente não apenas das incapacidades e limitações que a doença gera, mas também da neurodegeneração de áreas comuns às duas patologias (McDonald et al., 2003). Geralmente estes sintomas são pouco reconhecidos e muitas vezes inadequadamente tratados, contribuindo assim para um decréscimo na qualidade de vida do doente e, dificultando ainda o próprio tratamento da sintomatologia motora (Melo, 2009; Bartels et al., 2009; Piccinni et al., 2011). Encontram-se assim frequentemente associados á DP: depressão, alucinações/delírio/*delirium*, mania/hipomania, hipo ou hipersexualidade, ansiedade/crises de pânico e transtorno obsessivo-compulsivo (Weintraub et al., 2005; Peixinho et al., 2008; Aarsland et al., 2011; Bogdanov et al., 2012).

Tipicamente as alterações neuropsiquiátricas mais comuns na DP são a ansiedade e a depressão (Silberman et al., 2004; Bartels et al., 2009; Ziropadjal, et al.,

2011). Estima-se que a prevalência esteja entre os 17% a 70% para a ansiedade e 10% - 45% para a depressão, dependendo dos critérios utilizados (Chen et al., 2010). A depressão define-se como uma combinação de valências emocionais, cognitivas e comportamentais, que incluem: anedonia, apatia, perda de motivação, perda de interesse e iniciativa, evitamento social e recusa/diminuição do afecto (McDonald et al., 2003; Ziropadjal, et al., 2011). A ansiedade depreende-se como um estado de medo ou receio constante, sem fundamento aparente. Pode manifestar-se com inquietação, sensação de perigo iminente e constante, sensação de morte iminente e de medo de perda do autocontrolo (Teng et al., 2005; Kummer et al., 2008;). Em casos mais severos, pode ser acompanhada de sensações físicas, como taquicardia, sudção, secura na boca, tremores, aperto no estômago, entre outros (Teng et al., 2005). Com uma incidência de 1,86% ao ano e um risco cumulativo de 8,6% ao longo da vida, a depressão e ansiedade quando presentes na DP, potenciam a uma maior e mais rápida progressão da doença, conduzindo mesmo ao aumento da taxa de mortalidade nesta (Cooper et al., 2002) (Silberman et al., 2004). Convertem-se assim num forte catalisador para a diminuição da qualidade de vida do doente e conseqüentemente do cuidador (Starkstein, et al., 2008). Outros estudos relatam ainda que, a presença de ansiedade e depressão na DP conduz a uma maior percepção dos sintomas físicos, por parte dos doentes, aumentando também o risco de não adesão das recomendações médicas (Teng et al., 2005)

A severidade de uma depressão na doença de Parkinson pode ir, de uma distímia a uma depressão maior, sendo no entanto a depressão menor é a mais frequente (22%), seguida da depressão maior (17%) e por fim da distímia (13%) (Ziropadjal, et al., 2011). A sintomatologia depressiva manifesta-se maioritariamente de uma forma bimodal na doença, ou seja nos primeiros anos da doença, quando o doente se depara com o diagnóstico, e em estados finais, com o aumento e progressão das limitações causadas pela severidade dos sintomas motores (Silberman et al., 2004).

Os doentes parkinsónicos deprimidos, demonstram: lentificação psicomotora, perda de energia, dificuldades no sono, perda de apetite e da expressão facial (Starkstein, et al., 2008). Deve salientar-se no entanto que, alguns destes estudos podem ser por vezes falaciosos, uma vez que é bastante difícil distinguir quais os sintomas provenientes da depressão ou da DP (Starkstein, et al., 2008).

Existem diversos factores que podem estar associados à manifestação da sintomatologia depressiva e ansiosa na DP. Facilmente se depreende que, quando maior

for a severidade dos sintomas motores e consequentemente, as limitações e incapacidades causadas, maior será o risco de desenvolvimento de uma perturbação depressiva e/ou ansiosa. A consciencialização do doente acerca do seu estado e gravidade da doença, transporta muitas vezes à perda de esperança e à manutenção de um receio quanto à progressão e futuro da mesma, que pode contribuir de forma massiva para o aparecimento de uma perturbação neuropsiquiátrica (Chen, et al., 2010).

Permanece também a evidência consistente de uma forte associação da depressão e ansiedade, aos défices no funcionamento neurocognitivo dos doentes com Parkinson. No entanto, pode apenas afirmar-se que a interacção entre depressão e ansiedade e os défices cognitivos na DP, é complexa e bidirecional (Kuzis et al., 1997; Chaudhuri et al., 2006). Ou seja, da mesma forma que a presença de depressão e ansiedade pode conduzir a um agravamento das perdas cognitivas, também a tomada de consciência do doente acerca dessas mesmas perdas cognitivas, acarreta a uma maior propensão ou agravamento da sintomatologia depressiva e ansiosa, na DP (Starkstein, et al., 2008). Um estudo recente, demonstra a existência de uma relação positiva entre a depressão e a presença da síndrome desexecutiva, em doentes com Parkinson. Destaca primordialmente uma lentificação na velocidade de processamento e manutenção de um estado de apatia (Laks et al., 1999). A fluência verbal e os restantes domínios executivos, não demonstram ser significativamente afectados pela depressão em doentes de parkinson (Jungwirth, et al., 2011). Por outro lado, estudos que avaliaram a cognição em doentes parkinsónicos, com transtorno bipolar e depressão major, observaram a existência de disfunção executiva e défices na memória de trabalho, tanto na fase clínica como no período assintomático. Estes dados apontam para evidência de transtornos cognitivos, como sendo factores de vulnerabilidade para depressão, com impacto sobre o curso e evolução da doença (Silberman et al., 2004).

Assim podemos concluir que o comprometimento cognitivo, a severidade dos sintomas motores e a progressão da doença, podem ser factores preditivos de ansiedade e depressão na DP (Chen et al., 2010). Da mesma forma, a presença de depressão e ansiedade, num doente com DP, pode agravar os défices cognitivos e motores, contribuindo para uma mais rápida progressão da doença (Quelhas et al., 2008) (Silberman et al., 2004). No entanto, divergências e contradições literárias marcam ainda o conjunto de estudos sobre cognição e depressão e ansiedade, na DP (Silberman et al., 2004).

Importa ainda referir que, também o cuidador evidencia um risco de 42% de desenvolver um quadro depressivo (Koerts, et al., 2011). Na maioria dos casos, o cuidador transporta para toda a multiplicidade de sentimentos que o doente está a vivenciar, suportando ainda todos aqueles que ele próprio experimenta (Kuzis et al., 1997). Para além disso, é ainda ao cuidador que cabe todo o suporte e o apoio emocional do doente, acarretando portanto com uma desmedida tensão emocional, que facilmente culmina em quadros depressivos graves. Consequente do facto da maioria dos cuidadores (cerca de 64%) serem conjugue, releva muitas vezes o medo e receio de “faltar” algum dia para cuidar do doente, aumentando assim a probabilidade do surgimento de uma depressão (Kuzis et al., 1997). Um estudo recente relata que entre os cuidadores, são os companheiros conjugais dos doentes os que mais sofrem de depressão (58%), seguidos das crianças ou filhos (19%), dos familiares ou amigos próximos (12%) e de desconhecidos (11%) (Koerts, et al., 2011).

A depressão nos cuidadores tende a ser mais severa do que nos doentes, encontrando-se maioritariamente depressões do tipo major. Segundo o autor, tal facto resulta da ausência de diagnóstico e acompanhamento psicológico dos cuidadores, conduzindo assim à manutenção e agravamento progressivo de estados depressivos menos graves (Chen et al., 2010).

1.4.1 Factores de risco das alterações neuropsiquiátricas na DP

Não são claramente definidos na literatura, quais os factores de risco para os transtornos psiquiátricos na DP, no entanto alguns estudos relatam com maior frequência: o género, a idade, a idade de início e duração da doença, um declínio cognitivo mais severo, uma maior gravidade da doença (formas acinético-rígidas), sintomas motores não - responsivos à L-DOPA e história familiar de DP ou de transtornos mentais (Chaudhuri et al., 2004; Schrag et al., 2004).

1.4.2 Fisiopatologia das alterações neuropsiquiátricas da doença de Parkinson

Os processos fisiopatológicos associados às alterações neuropsiquiátricas na DP, assumem um carácter multifactorial. Para além de estarem inerentes ao próprio processo neurodegenerativo da doença, são também decorrentes da terapêutica medicamentosa utilizada e da vivência pessoal e subjectiva que o doente tem, face à doença (Melo, 2009).

Tradicionalmente indicar-se-ia a perda de neurónios dopaminérgicos na SN, como o ponto-chave das alterações neuropsiquiátricas na DP, no entanto hoje sabe-se que esta teoria é reducionista (Kummer, 2008). Segundo Braak e colaboradores (2003), o processo neurodegenerativo causal às alterações neuropsiquiátricas na DP, antecede em cerca de sete anos o acometimento de áreas cerebrais, relacionadas com a sintomatologia motora (Dias, 2009). Inicialmente são acometidos os núcleos motores dorsais do nervo glossofaríngeo e do vago e, o núcleo anterior do nervo olfatório. Seguidamente ocorre a afectação dos núcleos das porções inferiores do tronco cerebral, como os núcleos de rafe, a formação reticular e complexo locus – coeruleus (Melo, 2009). Só posteriormente as áreas mesencefálicas do tronco cerebral são então acometidas, justificando assim a sintomatologia motora, assim como o posterior acometimento do córtex cerebral, justificando assim as alterações cognitivas. No entanto esta teoria apresenta algumas falhas uma vez que, os autores basearam-se apenas na distribuição dos corpos de Lewy e não na neurodegeneração especificamente e, não obtêm explicação para a heterogeneidade de alguns quadros parkinsonianos, como por exemplo os que se iniciam com alterações cognitivas e alucinações precocemente (Melo, 2009).

Parte II- ENQUADRAMENTO PRÁTICO

2.1 Apresentação da problemática

De acordo com a revisão teórica efectuada, torna-se evidente a existência de acentuados défices no funcionamento neurocognitivo e motor dos doentes com Parkinson, assim como de um maior índice de ansiedade e depressão e, conseqüentemente maiores limitações nas actividades de vida diárias destes. Ou seja, é assumido pelo presente estudo que, as conclusões obtidas em trabalhos efectuados acerca do tema, apontam para a existência de diferenças estatísticas entre o GE e o GC. A pertinência do presente estudo, prende-se assim com a necessidade de aprofundar e acrescentar informação, ao que actualmente se conhece acerca da doença de Parkinson. Mais do que dados estatísticos, espera-se que as conclusões obtidas, constituam uma importante mais-valia bibliográfica, no contínuo estudo e sucesso terapêutico da doença.

2.2 Objectivos

O *objectivo principal* deste trabalho consistiu na caracterização do funcionamento neurocognitivo e motor, em doentes com doença de Parkinson, caracterizando também o seu estado emocional (ansiedade e depressão) assim como o impacto da doença nas actividades de vida diária destes.

Como *objectivo secundário* pretendeu-se ainda perceber, de que forma o funcionamento neurocognitivo e motor, a ansiedade e depressão e as actividades de vida diária, se relacionam entre si, na doença de Parkinson.

2.3 Hipóteses

H1- Espera-se encontrar diferenças estatisticamente significativas entre, o funcionamento neurocognitivo e motor, do grupo controlo e do grupo experimental.

H2- Espera-se encontrar diferenças estatisticamente significativas entre, o estado de ansiedade e depressão, do grupo controlo e do grupo experimental.

H3- Espera-se encontrar diferenças estatisticamente significativas entre, o desempenho nas actividades de vida diária, do grupo controlo e do grupo experimental.

H4- Espera-se que o funcionamento neurocognitivo e motor, a ansiedade e depressão e as actividades de vida diária, se relacionem entre si, na doença de Parkinson.

2.4 Sujeitos e Métodos

2.4.1 Amostra

Neste estudo participaram um total de 43 indivíduos, de ambos os sexos, divididos por dois grupos, o grupo experimental (GE) e o grupo controlo (GC).

Do GE fizeram parte um total de 24 sujeitos de nacionalidade Portuguesa, seguidos na consulta externa de Doenças do Movimento e cirurgia funcional do Hospital de São João, com diagnóstico de doença de Parkinson idiopática confirmado há cerca de 5,33 anos (DP = 2,26). O diagnóstico foi feito por um neurologista experiente, de acordo com os critérios do *UK Parkinson Disease Society Brain Bank*

(Hughes, 1992) e a severidade dos sintomas motores foi avaliada através do *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). A UPDRS foi introduzida em 1987 e é actualmente o instrumento padrão ideal para se avaliar os sintomas, assim como as incapacidades da doença em ambientes de pesquisa e clínicos (Ebersbach et al., 2006). Todos os doentes eram dextros, tendo sido irrelevante a existência ou não de tratamento neurocirúrgico prévio, a natureza étnica do doente e a medicação ou tratamento em curso. Como critérios de exclusão indagaram-se, o analfabetismo e a existência de outro tipo de patologia neurológica, psiquiátrica ou sistémica, que não a doença de Parkinson.

No GC participaram um total de 19 elementos, obtidos como acompanhantes dos doentes do GE, da consulta externa de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional, do Hospital de São João. Foram tidos como critérios de inclusão, a nacionalidade Portuguesa e a ausência de qualquer patologia física ou mental no seu historial clínico, que pudesse influenciar os resultados. Todos os sujeitos eram dextros, não tendo sido relevante a natureza étnica de cada um. Como critérios de exclusão definiu-se, o analfabetismo e/ou qualquer incumprimento dos critérios de inclusão acima referidos.

Seguidamente procedeu-se à caracterização da amostra de sujeitos do GC e do GE, de acordo com os dados sociodemográficos. Desta forma, através da análise das Tabelas 1 e 2, que se encontram abaixo, verifica-se que, a amostra de sujeitos do GC foi constituída por sujeitos de ambos os géneros, 52,6 % do sexo masculino (n=10) e 47,3% do sexo feminino (n=9), sendo a média de idade de M= 63,95 (DP=8,75). No que diz respeito aos Anos de Escolaridade, a média foi de M= 5,45 (DP=2,37) e quanto ao Estado civil, verificou-se que a maioria dos sujeitos eram casados, perfazendo um total de 84,2% (n=16), 10,5% eram viúvos (n=2) e apenas 5,26% eram solteiros (n=1). Relativamente à situação profissional, verificou-se que a maioria dos sujeitos estava reformada, 57,8% (n=11), sendo que os restantes 42,1% (n=8) ainda se encontravam no activo. Dos participantes deste grupo, 73,6 % exercem ou exerceram uma profissão do foro manipulativo (n=14), o que designamos de Colarinho Azul, e 26,3% desempenham ou desempenharam uma profissão com maior exigência intelectual (n=5), a qual designamos por Colarinho Branco.

No caso da amostra de sujeitos do GE, esta foi constituída por sujeitos de ambos os géneros, 54,1 % do sexo masculino (n=13) e 45,8% do sexo feminino (n=11), sendo a média de idade de M= 65,21 (DP=5,48). No que diz respeito aos Anos de Escolaridade, a média foi de M= 4,46 (DP=2,09) e quanto ao Estado civil, verificou-se

que a totalidade dos sujeitos era casada, perfazendo um total de 100% (n=24). Relativamente à situação profissional, verificou-se que a maioria dos sujeitos estava reformada, 87,5% (n=21), sendo que os restantes 12,5% (n=3) ainda se encontravam no activo. Dos participantes deste grupo, 91,66 % exercem ou exerceram uma profissão do foro manipulativo (n=22), o que designamos de Colarinho Azul, e 8,3% desempenham ou desempenharam uma profissão com maior exigência intelectual (n=2), a qual designamos por Colarinho Branco.

Conclui-se assim que, o GC e o GE não diferem quanto à idade (p=.566), quanto ao sexo ($\chi^2=0,617$;p=.432) e nos anos de escolaridade (p=.143). Verifica-se ainda que, não existem diferenças estatisticamente significativas, no que diz respeito ao estado civil ($\chi^2=4,074$;p=.130) e no tipo de profissão exercida actualmente ou no passado ($\chi^2=2,516$;p=.113). Apenas se observam diferenças significativas, entre o GC e o GE, na situação profissional actual ($\chi^2=4,882$;p=.027).

Tabela 1

Caracterização da amostra de sujeitos, do GC e GE, de acordo com as variáveis Idade e Anos de Escolaridade

Variável	GC		GE	
	M	DP	M	DP
Idade	63,95	8,75	65,21	5,48
Anos de Escolaridade	5,47	2,37	4,46	2,09

Tabela 2

Caracterização da amostra de sujeitos, do GC e GE, de acordo com as variáveis Sexo, Estado Civil, Situação Profissional e Tipo de Profissão

Variável	Descrição	GC		GE	
		n	%	n	%
Sexo	Masculino	10	52,6%	13	54,1 %
	Feminino	9	47,3%	11	45,8%
	Total	19	100%	24	100%

Estado Civil	Casado	16	84,2%	24	100%
	Solteiro	1	5,26%	0	0%
	Viúvo	2	10,5%	0	0%
	Total	19	100%	24	100%
Situação Profissional	Activo	8	42,1%	3	12,5%
	Reformado	11	57,8%	21	87,5%
	Total	19	100%	24	100%
Tipo de profissão	Colarinho Azul	14	73,6 %	22	91,6 %
	Colarinho Branco	5	26,3%	2	8,3%
	Total	19	100%	24	100%

2.4.2 Avaliação Neuropsicológica

A selecção e escolha dos instrumentos, foi baseada na natureza dos fenómenos que se pretendiam estudar e nas qualidades psicométricas dos mesmos, para essa finalidade. De referir que existe ainda um considerável corpo de literatura que demonstra a validade e sensibilidade de algumas das provas utilizadas, neste estudo. Para os instrumentos não adaptados à população portuguesa, foram determinadas as qualidades psicométricas na amostra estudada.

Desta forma, a metodologia de avaliação compreendeu: uma Entrevista semi-estruturada; o teste *screening Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et al, 1975) (Adaptação – Guerreiro, M., 1999); a Bateria Breve de Avaliação Frontal (BREF) (Dubois, R., 2000; Adaptação – Lima, C.F., 2008); o Teste do Relógio – *Clock Drawing Test* CDT (Sunderland et al., 1989); as provas de Pesquisa de Símbolos e Código da *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) (Wechsler, D., 1997); o teste *Finger Tapper* (PAR, 1992); a *Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983) (Adaptação - McIntyre et al., 1999) e por ultimo o *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) (Lawton, M. & Brody, E. M., 1969) (adaptação de Madureira S. & Verdelho, A. no âmbito do projecto LADIS).

Para uma melhor organização e respeito pela confidencialidade dos sujeitos avaliados, foi elaborado aquilo que se designou como o “Caderno do doente”. Neste constou toda a metodologia de avaliação aplicada, obedecendo à sua ordem de aplicação, sendo que a identificação de cada sujeito foi feita a partir de um algarismo numérico, correspondente ao número da avaliação efectuada. No anexo 1, encontra-se um exemplar do referido “Caderno do doente”.

2.4.2.a) Entrevista semi-estruturada

Esta pequena entrevista, foi concebida com o intuito de obter informações acerca dos participantes, nomeadamente ao nível das características sócio - demográficas (idade, sexo, escolaridade, estado civil, tipo de profissão e a situação laboral actual), e das características clínicas (lateralidade, tipo de Parkinsonismo, tempo decorrido desde o diagnóstico e tipo de tratamento e/ou medicação em curso). Aferiu-se ainda a presença de antecedentes psicopatológicos, de doença neurológica ou de outras patologias.

Sempre que possível, os dados sócio - demográficos e clínicos eram previamente recolhidos a partir do processo clínico do doente, sendo posteriormente completados e/ou confirmados, com a informação adquirida junto do sujeito.

2.4.2.b) Mini Mental State Examination (MMSE)

O MMSE é um curto questionário, cuja primeira versão data de 1975 (Folstein et al.). É classificado como um teste *screening* das funções cognitivas superiores, sendo muito útil no despiste de defeito cognitivo global, mas nunca como auxiliar de diagnóstico. Trata-se de um teste de fácil e rápida aplicação (cerca de dez minutos), que apenas deve ser aplicado a adultos com mais de quarenta anos de idade. É composto por 30 itens, divididos em seis partes, que avaliam as seguintes competências: a orientação, a retenção, a atenção e cálculo, a evocação, a nomeação, a repetição, a compreensão, a leitura, a escrita e a habilidade construtiva. Estas 6 partes são cotadas no intervalo de 0 a 1, dependendo do desempenho do sujeito. Deste modo, a pontuação máxima possível será de 30 pontos. Assume como pontos de corte para a população portuguesa os seguintes: analfabetos e até 2 anos de escolaridade, ≤ 22 ; 3 a 6 anos de escolaridade, ≤ 24 ; e escolaridade superior a 7 anos, ≤ 27 (Guerreiro et al., 2003).

O MMSE tem sido frequentemente utilizado no despiste da demência na DP, motivado pelo facto de ser um instrumento simples e de utilização universal, que pode ser facilmente e rapidamente utilizado pelo clínico em contexto de consulta ou internamento (Dubois et al., 2007).

2.4.2.c) Breve Bateria de Avaliação Frontal (BREF)

A BREF é um instrumento criado para a avaliação do funcionamento executivo, do lobo frontal. É também um instrumento curto, de fácil e rápida aplicação, aproximadamente quinze minutos. Eficiente no despiste de defeito executivo, é constituída por seis sub-testes que avaliam a formação de conceitos (abstracção), a fluência verbal (flexibilidade mental), a programação motora, a susceptibilidade à interferência, o controlo inibitório e a autonomia ambiental (Dubois, Slachevsky, Litvan & Pillon, 2000). Cada subteste é cotado entre 0-3 pontos, sendo a pontuação total resultante da soma de todas as pontuações obtidas nos seis subtestes. A pontuação máxima é dezoito pontos, sendo que esta varia em função da idade do sujeito e dos anos de escolaridade (Koerts et al., 2011).

Alguns estudos têm aplicado a BREF em conjunto com o MMSE na DP uma vez que, o MMSE tem pouca sensibilidade para despiste de disfunção executiva, contrariamente à BREF (Paviour et al., 2005 ; Matsui et al., 2006).

2.4.2.d) *Clock Drawing Test* - Teste do Relógio (CDT)

O CDT é um teste curto e de aplicação fácil. Consiste em solicitar ao doente que desenhe o mostrador de um relógio redondo, contendo todos os números e a marcar as onze horas e dez minutos. No caso de o doente não conseguir executar a tarefa requerida, é lhe dado um relógio já desenhado, onde apenas terá que marcar as onze horas e dez minutos, avaliando assim a sua capacidade de abstracção. Não existe tempo definido para a execução da prova.

Avalia a capacidade de planeamento, organização visuo perceptiva e espacial do doente, assim como a sua capacidade de abstracção. Permite ainda uma ténue apreciação das funções executivas, uma vez que exige ao doente a planificação da tarefa, monitorização da resposta, identificação de erros e respectivas correcções ou planificação de novas estratégias para a realização da tarefa (Shulman et al., 2002;

Koerts et al., 2011). Trata-se também de uma tarefa de atenção e concentração, implicando a integridade ao nível da linguagem e da compreensão auditiva. Incita ao uso da memória semântica (recordar como é um relógio) e da memória episódica, para recordar todos os elementos do pedido efectuado. Avalia, ainda, a capacidade de pensamento abstracto que envolve a compreensão do conceito de tempo e a capacidade de recodificar a hora pedida, de forma a processar e representar de forma correcta as horas (11h10m), ou seja, com o ponteiro dos minutos apontado par o número 2 e não para o número 10 (Shulman, Gold, Cohen & Zuccherro, 1993; Fuzikawa, Uchôa & Lima-Costa, 2003).

A cotação deste teste varia muito de acordo com o autor. No entanto, no presente estudo foi efectuada uma avaliação meramente qualitativa (alterado ou não), tendo por base os critérios de correcção de Sunderland, (1989).

2.4.2.e) Subprova do Código da *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS)

O Código é uma subprova da WAIS, que tem como finalidade a avaliação da velocidade de codificação, retenção e processamento da informação visual (Rocha, 2008b). Trata-se de uma prova escrita onde é solicitado ao sujeito que observe uma tabela de dígitos de 1 a 9, sendo que a cada dígito corresponde um símbolo diferente. È esclarecido ao sujeito que não terá de memorizar a tabela, uma vez que esta será para consulta. De seguida é requerido ao sujeito que numa sequência aleatória de dígitos de 1 a 9, desenhe abaixo de cada um, o símbolo correspondente. O sujeito realiza os sete itens de exemplo sendo que, durante a execução destes, o sujeito deve ser corrigido no caso de cometer algum erro. A partir dos itens de exemplo, o tempo deve ser cronometrado em 120 segundos, sendo que o sujeito deverá desenhar os símbolos correspondentes, no maior número de dígitos possíveis, sendo obrigado a respeitar a sequência dos mesmos (Wechsler, 1997).

No final da prova, devem ser contados o numero de símbolos correctamente associados e desenhados, um ponto por cada símbolo correcto, obtendo um resultado bruto que, posteriormente tem de ser transformado.

2.4.2.f) Subprova de Pesquisa de símbolos da *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS)

A prova de Pesquisa de símbolos é uma subprova da WAIS, que tem como finalidade a avaliação da velocidade de pesquisa e processamento da informação visual. Trata-se de uma prova escrita, onde é solicitado ao sujeito que observe um conjunto de símbolos dispostos aleatoriamente em várias linhas. A tarefa do sujeito consiste em verificar se, existe algum símbolo em cada uma das linhas exactamente igual aos dois primeiros símbolos disposto, assinalando com uma cruz na opção “SIM” ou “NÃO” no caso de não existir nenhum. O avaliador realiza três itens de exemplo e o avaliado executa também três itens de treino. A partir deste momento o tempo de execução da prova é cotado em 90 segundos, sendo pedido ao sujeito que realize o exercício o mais rápido que conseguir, respeitando sempre a ordem dos itens.

No final da prova, devem ser assinalados o número de erros e acertos, sendo que o resultado bruto final, resulta da subtracção do total de erros ao número de acertos. Este resultado final tem de ser transformado (Wechsler, 1997).

Os resultados de ambas as subprovas, Código e Pesquisa de Símbolos da WAIS, conferem-nos o Índice de Velocidade de processamento de informação. Para isso, os resultados brutos de cada uma das provas têm de ser convertidos em resultados padronizados, em função da idade do sujeito. Posteriormente a soma dos resultados padronizados de ambas as provas é convertido no Índice Factorial de Velocidade de Processamento.

2.4.2.g) Finger Tapper

O *Finger Tapper* é um teste motor, que tem como objectivo a avaliação e mensuração da velocidade e destreza motora (Lim & Silverberg, 1996). Segundo Lezak (1995), também avalia a rigidez distal do dedo indicador, típica da DP. É constituído por uma tabuleiro em madeira, sendo que nele se encontra um pistão, ligado a um contador. Inicialmente é solicitado ao sujeito que, coloque a sua mão dominante em cima do tabuleiro de madeira. Durante cinco ensaios, de dez segundos cada, o sujeito deve carregar no pistão com o dedo indicador, o maior número de vezes que conseguir. Cada ensaio é separado por uma pausa de quinze segundos, com a excepção do terceiro

ensaio, em que a pausa deve se alargar até aos dois minutos. No final de cada ensaio, o avaliador deve anotar os valores obtidos, e colocar o contador a zero. Repete-se o mesmo processo para a mão não-dominante, nunca fazendo alternância entre as duas (PAR, 1992).

Não existem actualmente dados normalizados para a população Portuguesa, nem pontuações de corte. A análise dos resultados foi realizada através de comparação directa, da média do número de toques nos cinco ensaios, para ambas as mãos.

2.4.2.h) Instrumental Activities of Daily Living (IADL)

A IADL consiste numa escala de autoavaliação do desempenho nas actividades de vida diária. Trata-se de um questionário com cerca de cerca de 16 questões sendo que, para cada questão existem várias possibilidades de resposta. Os 16 itens encontram divididos em duas categorias, o “AVD Instrumental” ao qual correspondem 7 itens e o “AVD Físico” ao qual correspondem os restantes 9 itens.

A cada item é atribuída uma pontuação, que pode variar entre 0 e 2 pontos, de acordo com a resposta dada. A pontuação final da escala, resulta da soma das pontuações de todos os itens, sendo que quanto mais elevada for a pontuação, melhor vai ser o desempenho do sujeito nas actividades de vida diária (Lawton, M. & Brody, E. M., 1969) (adaptação de Madureira S. & Verdelho, A. no âmbito do projecto LADIS).

2.4.2.i) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

A HADS é uma escala breve de autodeterminação (aproximadamente 10 minutos), que tem como objectivo avaliar o estado emocional em duas valências, a ansiedade e a depressão. É um instrumento de autoavaliação, composto por 14 itens, sendo 7 referentes á depressão e os restantes 7 referentes á ansiedade. O modo de resposta dos 14 itens da escala varia de 0 (baixo) a 3 (elevado), numa escala de *Likert* de 4 pontos. Para cada item existem quatro possibilidades de resposta, em que o indivíduo deverá escolher aquela que melhor se adapta à forma como se tem sentido durante a última semana. A pontuação total cotada pode ir dos 0 aos 21 pontos. Os autores sugerem o valor de 8 como ponto de corte, considerando os valores inferiores como ausência de ansiedade e de depressão. Por outro lado, consideram que a severidade da ansiedade e da depressão podem ser classificadas como “normal” (0-7), leve (8-10),

moderada (11-15) e severa (16-21) (Snaith & Zigmond, 1984). Os mesmos autores referem que a pontuação total (HADS-Total) pode ser utilizada como um indicador clínico, desde que seja analisado como um índice de perturbação emocional. (Zigmond & Snaith, 1983) (Adaptação - McIntyre et al., 1999).

A escolha deste instrumento prendeu-se com vários aspectos: 1) foi desenvolvida para doentes com patologias de índole física e em tratamento ambulatorio, sendo actualmente muito utilizada na investigação e prática clínica para avaliar de uma forma breve, os níveis de ansiedade e depressão em doentes com doença de Parkinson; 2) permite avaliar os níveis mais leves de *distress*; e 3) não inclui itens focados em aspectos somáticos, o que é adequado para indivíduos com patologia não psiquiátrica.

2.4.3 Procedimento

O presente estudo realizou-se no Hospital de São João no Porto, tendo este local sido escolhido intencionalmente uma vez que, para além de corresponder ao local de estágio do investigador, beneficiou ainda do facto de ser um hospital central, possibilitando assim um aumento da qualidade e quantidade, na obtenção da amostra.

A investigação contou assim com a aprovação da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de São João (CES), sendo que todos os sujeitos da amostra foram informados do âmbito e objectivos do projecto dando, previamente à sua participação, o seu consentimento informado. A selecção da amostra, decorreu nos dias regulares da consulta de Doenças do Movimento e Cirurgia Funcional, do Serviço de Neurologia, de modo a não existir qualquer tipo de deslocação extra e/ou custo adicional, tanto para o doente como para o hospital.

A recolha de dados foi realizada sempre pelo mesmo investigador em sistema de sala fechada, individualmente, com uma ordem aleatória de escolha, estando unicamente presente o investigador e o avaliado. Cada avaliação durou em média 1 hora e 30 minutos a 2 horas, dependendo muito do estado clínico de cada doente. Eram realizadas em média duas a três avaliações por dia, de acordo com o número e disponibilidade dos doentes.

2.4.4 Análise estatística

No sentido de infirmar ou confirmar as hipóteses propostas no presente estudo, recorreu-se a um software estatístico *SPSS (Statistical Package for the Social Science) versão PAWS, versão 18, Release 18.0.0 (July, 30, 2009), Copyright 1993-2007 Polar Engineering and Consulting*, para tratar e analisar os dados recolhidos.

No tratamento dos dados, foram realizadas análises descritivas com vista a facultar a distribuição das pontuações médias e respectivo desvio padrão e percentagens, das variáveis em presença. No sentido de inferir se existiam diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo experimental, no que diz respeito ao desempenho nas provas executadas, foi utilizado o Teste de *U. Mann – Whitney*.

Também, a fim de se comprovar a existência de relações significativas entre as variáveis, foram calculados os coeficientes de correlação, através do *r* de *Spearman*, com vista a entender de que forma, o funcionamento neurocognitivo e motor, a ansiedade e depressão e o desempenho nas AVD, se relacionam entre si, na DP.

Um valor de *p* bilateral menor ou igual que .05 ($p \leq .05$), foi adoptado como nível de significância estatística para os testes.

2.5 Resultados

Em primeiro lugar, efectuou-se uma comparação do funcionamento neurocognitivo e motor, dos índices de ansiedade e depressão e das actividades de vida diária, entre o GC e o GE.

Da análise comparativa da **tabela 3** (que se encontra abaixo), verificou-se que existiram diferenças estatisticamente significativas entre o GC e o GE, em todas as provas referentes ao funcionamento neurocognitivo e motor, com excepção do MMSE ($P=.089$). Por este motivo, na sequente análise inferencial este não foi incluído.

Tabela 3

Resultados para o Teste de U. Mann- Whitney para a comparação do funcionamento neurocognitivo e motor, entre o GC e GE

	GC	GE		
	<i>Mean Rank</i>	<i>Mean Rank</i>	U	<i>p</i>
MMSE	25,58	19,7	160,00	.089

FAB	30,05	15,62	75,00	.000
CDT	15,63	27,04	349,00	.000
Código	30,05	15,62	75,00	.000
Pesquisa				
de Símbolos	30,61	15,19	64,50	.000
VP	32,89	13,38	21,00	.000
FingerI	32,79	13,46	23,00	.000
FingerII	32,29	13,85	32,50	.000

Da mesma forma, pela análise comparativa da **tabela 4** (que se encontra abaixo), verificou-se que existiram diferenças estatisticamente significativas entre o GC e o GE, na totalidade das provas referentes ao índice de ansiedade e depressão.

Tabela 4

Resultados para o Teste de U. Mann-Whitney para a comparação do índice de ansiedade e depressão, entre GC e o GE.

	GC	GE		
	<i>Mean Rank</i>	<i>Mean Rank</i>	U	<i>p</i>
HADS Total	13,42	28,79	391,00	.000
HADS Depressão	16,26	26,54	337,00	.007
HADS Ansiedade	12,92	29,15	400,50	.000

Por fim, através da análise comparativa da **tabela 5** (que se encontra abaixo), comprovou-se ainda a existência de diferenças estatisticamente significativas entre o GC e o GE, na prova referente às Atividades de Vida diárias.

Tabela 5

Resultados para o Teste de U. Mann-Whitney para a comparação das atividades de vida diária, entre o GC e o GE.

	GC	GE		
	<i>Mean Rank</i>	<i>Mean Rank</i>	U	<i>p</i>
IADL	26,47	18,46	143,00	.034

Assim, uma vez que existiram diferenças estatisticamente significativas no funcionamento neurocognitivo e motor, no estado emocional e no desempenho nas actividades de vida diária, entre o GC e GE, interessou deste modo perceber de que forma estas variáveis se relacionam entre si, na doença de Parkinson. Para isso efectuou-se uma análise da correlação entre essas mesmas variáveis e, ainda com as variáveis contínuas, Idade, Anos de Doença e Escolaridade.

Da análise da **tabela 6** (que se encontra abaixo), verificou-se que a ansiedade e depressão não evidenciaram qualquer relação significativa com as provas referentes ao funcionamento neurocognitivo e motor, nem com as Actividades de Vida diária.

Tabela 6

Resultados das correlações de Spearman para as variáveis ansiedade e depressão, funcionamento neurocognitivo e motor e Actividades de Vida Diária.

		BREF	CDT	Código	Pesquisa de Símbolos	VP	Finger I	Finger II	IADL
HADS	ρ	.032	-.012	-.013	-.257	-.282	.045	.099	-.015
	p	.882	.955	.951	.225	.182	.834	.644	.944
HADS (Depressão)	ρ	-.021	-.025	-.020	-.158	-.100	.128	.107	.027
	p	.922	.909	.926	.461	.642	.550	.620	.900
HADS (Ansiedade)	ρ	.064	.080	-.050	-.300	-.366	-.058	.073	-.066
	p	.767	.710	.815	.155	.077	.787	.735	.758

Por outro lado, da análise da **tabela 7** (que se encontra abaixo), verificou-se que existiu uma correlação significativa ($p=.002$) e positiva entre a IADL e o *Finger I* e uma correlação significativa ($p=.005$) e positiva entre a IADL e o *Finger II*. Contudo, a IADL não demonstrou qualquer relação com as provas referentes ao funcionamento neurocognitivo - BREF, CDT, Código, Pesquisa de Símbolos e VP. Mais concretamente, verificou-se uma relação positiva entre o desempenho nas Actividades de Vida Diárias e o funcionamento motor.

Tabela 7

Resultados das correlações de Spearman para as variáveis funcionamento neurocognitivo e motor e Actividades de Vida Diária.

		BREF	CDT	Código	Pesquisa de Símbolos	VP	Finger I	Finger II
IADL	ρ	.058	.013	.324	.032	-.010	.600	.556
	p	.787	.954	.123	.882	.964	.002	.005

Por fim, da análise da **tabela 8** (que se encontra abaixo), verificou-se que : 1) a Idade correlacionou-se significativamente ($p=.050$) e negativamente com o Código; 2) os Anos de Doença correlacionaram-se significativamente ($p=.018$) e negativamente com o Código; e 3) a Escolaridade correlacionou-se: significativamente ($p=.030$) e positivamente com a BREF; significativamente ($p=.000$) e positivamente com o Código; significativamente ($p=.017$) e positivamente com a Pesquisa de Símbolos; significativamente ($p=.001$) e positivamente com o *Finger I* e significativamente ($p=.005$) e positivamente com o *Finger II*. Não existiu assim qualquer relação entre a Idade e, a BREF, CDT, Pesquisa de Símbolos, VP, *Finger I*, *Finger II* e IADL. Da mesma forma, os Anos da Doença, não se correlacionaram significativamente com a BREF, CDT, Pesquisa de Símbolos, VP, *Finger I*, *Finger II* e IADL. Também a Escolaridade, não demonstrou qualquer associação com o CDT, VP e IADL.

Tabela 8

Resultados das correlações de Spearman para as variáveis contínuas, Idade, Anos de Doença e Escolaridade, com o funcionamento neurocognitivo e motor e as Actividades de vida diária.

		BREF	CDT	Código	Pesquisa de Símbolos	VP	Finger I	Finger II	IADL
Idade	ρ	-.250	.110	-.405	-.297	.180	-.232	-.239	-.121
	p	.239	.606	.050	.158	.400	.275	.251	.574
Anos de Doença	ρ	-.346	.333	-.479	-.245	-.014	-.331	-.302	-.061
	p	.096	.112	.018	.248	.149	.114	.151	.707
Escolaridade	ρ	.445	-.372	.687	.482	.295	.619	.555	.219
	p	.030	.073	.000	.017	.161	.001	.005	.305

2.6 Discussão e conclusões

Foi objectivo do presente estudo, a caracterização do funcionamento neurocognitivo e motor de doentes com DP, caracterizando também o seu estado emocional, assim como o impacto da doença nas actividades de vida diária destes. Da análise dos resultados obtidos verificou-se que, foram confirmadas as hipóteses experimentais a que o presente estudo inicialmente se propôs. Ou seja, quando comparados com os sujeitos controlo, os doentes com DP demonstraram pior desempenho na totalidade das tarefas executadas, com excepção do MMSE. Evidenciaram desta forma, um vincado compromisso executivo, com uma acentuada diminuição da velocidade e destreza motora e, conseqüentemente um maior impacto ao nível emocional e maiores limitações nas actividades de vida diária.

A literatura existente, referente à caracterização dos aspectos clínicos sintomatológicos da DP, é extensa e admite como conclusão geral que os doentes com Parkinson experimentam um acentuado compromisso motor, assim como um declínio no funcionamento cognitivo, mais especificamente ao nível das funções executivas. Existe também um amplo corpo de literatura, acerca do impacto e repercussões da doença ao nível neuropsiquiátrico e nas actividades de vida diária, destes doentes. Conhecem-se assim associados à DP, sintomatologia ansiosa e depressiva que, conjuntamente com as restantes manifestações clínicas típicas da doença conduzem a marcados défices e limitações nas actividades de vida diária.

Neste sentido, julga-se que os resultados produzidos pelo presente estudo, vêm amplificar e enriquecer o que actualmente se conhece acerca da doença de Parkinson, exaltando ainda a importância e relevância do tema na actualidade.

Seguidamente, dado o objectivo principal do presente estudo, procedeu-se à caracterização do funcionamento neurocognitivo e motor, dos doentes com Parkinson, abordando também os aspectos emocionais e as limitações e repercussões da doença, nas actividades de vida diária.

2.6.1 Caracterização do funcionamento neurocognitivo em doentes com Parkinson

Apesar de Vitiello e colaboradores (2007) indicarem que cerca de 52,2% dos doentes com Parkinson evidenciam défices no MMSE, tal facto não se verificou no presente estudo. Anthony e colaboradores (1982) já haviam referido que, o MMSE não deve ser utilizado como único critério de diagnóstico uma vez que, apresenta uma

especificidade relativamente baixa em estudos populacionais e demonstra ainda uma baixa sensibilidade na detecção de demência em indivíduos com escolaridade elevada. Estas conclusões, podem ser aceites como justificativas da discrepância de resultados encontrada.

Por outro lado, admite-se também a possibilidade de, conseqüente ao facto de a maioria dos doentes já ter anteriormente efectuado pelo menos uma vez o MMSE, ter ocorrido um fenómeno de aprendizagem. A confiabilidade do teste - reteste da versão Portuguesa do MMSE foi testada num estudo recente, numa população idosa com mais de 65 anos de idade. O MMSE foi reaplicado ao final de uma semana e verificou-se que, a versão portuguesa do MEEM utilizada neste estudo foi considerada confiável para a avaliação cognitiva de idosos (Alves et al., 2008). Lamentavelmente, conseqüente a questões burocráticas internas hospitalares, não nos foi possível no entanto verificar há quanto tempo os doentes haviam tido a última consulta, não sendo assim exequível qualquer conclusão acerca da aprendizagem no MMSE.

Apesar de não existirem actualmente certezas quanto à especificidade do MMSE para a doença de Parkinson, a grande maioria dos estudos continua a privilegiar o seu uso na avaliação do funcionamento cognitivo global (Nitrini et al., 1994; Silberman et al., 2002; Cools et al., 2002; Melo et al., 2009; Aarsland et al., 2011). A associação de outras provas neuropsicológicas ao MMSE, pode aumentar a sua capacidade diagnóstica (Nitrini et al., 1994).

No funcionamento executivo global, avaliado no presente estudo através da BREF, os doentes com Parkinson demonstraram a existência de défices executivos, quando comparados com os sujeitos controlo. Verificaram essencialmente dificuldades na capacidade de abstracção (dificuldades na categorização da fruta) e na flexibilidade mental. Nas tarefas de execução e programação motora, a maioria dos doentes perseverou nas regras do exercício anterior e demonstrou marcadas dificuldades e lentificação motora. Estes resultados confirmaram assim as características de sensibilidade e validade da BREF, para avaliação do funcionamento executivo na doença de Parkinson, propostas por um grande número de autores (Melo et al., 2009; Kudlicka et al., 2011; Koerts et al., 2011a; Horta et al., 2011; Wu et al., 2011). Ainda referente ao domínio executivo, aplicaram-se também outras provas neuropsicológicas mais específicas, como sendo o CDT e as subprovas do Código e a Pesquisa de Símbolos da WAIS, com vista a obter-se o índice de velocidade de

processamento de informação. Apesar de serem poucos os autores que apontam o CDT como uma prova complementar ao diagnóstico DP (Ribeira et al., 2004), um estudo recente verificou que a sensibilidade e a especificidade do CDT para a detecção de moderada a grave deficiência cognitiva (MMSE pontuação ≤ 17) foram de 77% e 87%, respectivamente. A sensibilidade foi maior entre as mulheres e aumentou com a idade (Nishiwaki et al., 2004). No presente estudo, os doentes com Parkinson demonstraram assim um maior número de alterações na execução da prova, quando comparados com os sujeitos controlo. Verificaram dificuldades no planeamento e sequenciação da tarefa, na organização perceptiva e na capacidade de abstracção. Para além destas conclusões, Apolinario e colaboradores (2009) já haviam verificado a presença de defeitos na atenção e concentração destes doentes, e em alguns casos verificou ainda a existência de defeitos mnésicos associados, com perda da memória semântica, na execução da prova CDT. Deve referir-se no entanto que as conclusões obtidas com esta prova podem ser bastante duvidosas uma vez que, contrariamente ao autor, no presente estudo não foram utilizados quaisquer critérios de correcção, fazendo-se apenas uma apreciação qualitativa. Desta forma, são indubitavelmente postas em causa as ilações decorrentes da aplicação do CDT no presente estudo.

Referente ao índice de velocidade de processamento de informação, os doentes com Parkinson, patentearam valores significativamente mais inferiores, que os sujeitos controlo. Muslimovic e colaboradores (2005) já haviam descrito que associado à doença de Parkinson se encontra uma lentificação psicomotora, corroborativa da disfunção executiva típica da doença e fortemente associada ao comprometimento motor (bradicinésia). Sawamoto e colaboradores (2002), demonstraram que os doentes com Parkinson evidenciavam lentificação cognitiva, tanto em tarefas de operação mental, de domínio espacial e/ou verbal. Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que, a lentificação observada na DP não é restrita ao domínio motor, manifestando-se ao nível cognitivo e comportamental (Sawamoto et al., 2002). Deve salientar-se o facto de o presente estudo ter utilizado provas de pesquisa e operação mental, para avaliar o índice de VP e não provas de tempo de reacção, uma vez que estas últimas têm sido amplamente criticadas (Sawamoto et al., 2005). Desta forma, pode concluir-se que os défices demonstrados na velocidade de processamento cognitivo, encontram-se fortemente associados a défices mnésicos, mais propriamente na memória de trabalho (Sawamoto et al., 2005). Assim sendo, a lentificação cognitiva demonstrada pelos

doentes com DP no presente estudo, é consistente com estudos anteriores, que relatam a existência de défices na memória de trabalho, na DP (Owen et al., 1997). Outra hipótese explicativa destes resultados, seria a presença de défices atencionais nos doentes com DP, capazes de dificultar e lentificar qualquer operação mental (Sawamoto et al., 2005).

Os resultados obtidos referentes ao funcionamento neurocognitivo dos doentes com DP, corroboram a ideia proposta por vários autores, da existência de défices cognitivos, predominantemente de domínio frontal, na doença de Parkinson (Appollonio et al., 2003; Camargos & Goulart, 2004; Barone e tal., 2011; Arnaldi et al., 2011).

Deste modo releva-se assim a necessidade de que a semiologia cognitiva seja parte integrante do diagnóstico e tratamento na doença de Parkinson, considerando-se como necessidade futura a elaboração de estudos que verifiquem e validem provas neuropsicológicas mais específicas, para avaliação do funcionamento cognitivo global na doença.

2.6.2 Caracterização do funcionamento motor nos doentes com Parkinson

Referente à velocidade de processamento motor, sabe-se que esta se encontra diminuída na doença de Parkinson, encontrando-se intimamente associada à lentificação cognitiva anteriormente referida (Sawamoto et al., 2005).

O presente estudo, utilizou uma prova raramente utilizada para avaliação da velocidade de processamento motor na doença de Parkinson, o *Finger Tapper*. Cahn e colaboradores (1998), já haviam utilizado a prova *Finger Tapper*, para avaliar o funcionamento motor e em doentes com DP, e verificaram que este se encontrava diminuído. Fazekas e colaboradores (2004) utilizaram uma técnica algorítmica similar, onde através do recurso a eléctrodos estima a posição e velocidade de todos os dedos de ambas as mãos de doentes com DP. Verificaram assim que a velocidade motora dos doentes com Parkinson era significativamente inferior à velocidade de motora de indivíduos saudáveis, demonstrando ainda existir uma diferença significativa entre a mão esquerda e direita nos doentes com DP, resultante da unilateralidade sintomática da doença (Fazekas et al., 2004). Mediante os resultados obtidos no presente estudo, pode concluir-se que o número de vezes que um doente consegue movimentar o seu dedo indicador, é substancialmente inferior aos valores obtidos para um controlo saudável, concluindo-se assim que os doentes com Parkinson evidenciam uma maior lentificação motora. Para além disso, ainda que sendo de forma discreta, tal como no estudo de

Fazekas e colaboradores (2004) os doentes com Parkinson demonstraram uma maior lentificação para a mão direita, do que para a mão esquerda. Tendo em conta o facto de todos os sujeitos serem dextros e portanto, com dominância hemisférica esquerda, tal resultado não deixa de ser curioso. Estudos que tentam associar a assimetria da sintomatologia motora, com os défices cognitivos na DP, têm sido contraditórios (Tomer et al., 2004). Um estudo recente sugere que, os doentes que apresentem sintomatologia motora predominantemente no lado esquerdo do corpo, têm pior prestações cognitivas, que os doentes com sintomas motores do lado direito do corpo (Tomer et al., 2004). Estes dados correlacionam-se com os dados obtidos e sugerem assim que os danos dopaminérgicos inferidos no hemisfério direito, desempenham um papel desproporcionalmente maior que os danos inferidos no hemisfério esquerdo, para a DP (Tomer et al., 2004).

Dado a concordância de resultados obtidos com os teoricamente esperados, pode afirmar-se que o teste *Finger Tapper* demonstra validade e sensibilidade, para a mensuração da velocidade de processamento motor em doentes com doença de Parkinson.

2.6.3 Caracterização dos aspectos neuropsiquiátricos (ansiedade e depressão) na Doença de Parkinson

A partir dos resultados obtidos foi possível inferir que, os doentes com Parkinson evidenciaram maior índice de ansiedade e depressão que os sujeitos controlo. Uma vez mais estes resultados vão de encontro aos resultados previstos pela literatura, corroborando uma vasta panóplia de estudos existentes nesta temática (Menza et al., 1993; Silberman et al., 2004a; Bartels et al., 2009; Ziropadjal, et al., 2011). Apesar de não existirem evidências concretas que a ansiedade e depressão constituem um factor de risco para a doença de Parkinson (Marinus et al., 2002), facilmente se percebe e depreende as possíveis consequências que as perturbações emocionais podem ter na qualidade de vida do doente com DP e cuidador. No presente estudo a ansiedade e depressão não demonstraram qualquer correlação significativa com as variáveis em estudo, assumindo-se assim que as variáveis emocionais são de certa forma variáveis isoladas na doença de Parkinson. Assim podemos concluir que, as repercussões neuropsiquiátricas na DP resultam na sua maioria de manifestações neuroquímicas

inerentes à própria doença e não da percepção que o próprio doente tem das suas limitações, físicas ou cognitivas (Menza et al., 1993).

Serve assim o presente estudo, para ampliar o alerta e a crescente necessidade de um correcto diagnóstico e tratamento da patologia psiquiátrica na doença de Parkinson, uma vez que em mais de 50% dos casos este tipo de sintomatologia não é diagnosticada, sendo portanto inadequadamente tratada.

2.6.4 Impacto da doença de Parkinson nas actividades de vida diária dos doentes

Depreende-se facilmente que, conseqüente ao conjunto de sintomas motores e não-motores típicos da doença de Parkinson, exista um impacto nas actividades de vida diária destes doentes. Nos resultados referentes á IADL, verificou-se que os doentes com Parkinson demonstram maiores limitações nas actividades de vida diária, quando comparados com sujeitos controlo. Para além disso, na análise correlacional, verificou-se a existência de uma relação significativa e positiva entre a IADL e as provas motoras de *Finger I* e *Finger II*. Desta forma é por nós aceite que, da pluralidade de sintomatologia presente na doença de Parkinson, são os sintomas motores que mais contribuem para a presença de limitações nas actividades de vida diárias destes doentes. Cahn e colaboradores (1998) referem no entanto que, o impacto nas actividades de vida diária destes doentes, depende primordialmente dos défices cognitivos evidenciados e dos défices motores, variando de forma directa com as duas variáveis.

2.6.5 Relação das variáveis contínuas, Idade, Anos de Parkinson e Escolaridade, com a doença de Parkinson

Apesar de não ser objectivo primordial, o presente estudo procurou ainda inferir se existiria alguma relação entre variáveis contínuas e a doença de Parkinson.

No caso da Idade, verificou-se que esta se correlacionou significativamente e de forma negativa com a prova do Código. Da mesma forma, verificou-se também que os Anos de Parkinson se relacionaram significativamente e negativamente com o Código. É aceite que destas duas correlações, existe aqui uma forte influência da chamada reserva cognitiva (RC), que se vai deteriorando com a Idade e com a progressão da doença (Anos de Parkinson). O termo RC é um conceito heurístico usado para designar a aparente protecção cerebral, proveniente das dimensões intelectuais do sujeito, do cérebro face à doença/lesão cerebral e/ou ao envelhecimento (Staff et al., 2004).

A hipótese vem ser corroborada pela correlação obtida referente à Escolaridade. Esta variável correlacionou-se significativamente e positivamente com a BREF, Código, Pesquisa de Símbolos. Mais ainda, observou mesmo uma correlação significativa e positiva com as provas motoras do *Finger I* e *Finger II*. Este facto não deixa de ser curioso e no entanto surpreendente, uma vez que a RC pode funcionar como uma espécie de neuroprotector cerebral, capaz mesmo de proteger o cérebro das lesões inferidas pela doença, retardando não apenas os sintomas cognitivos como também os motores. Staff e colaboradores (2004) verificaram a influência de três hipóteses, a escolaridade, o tamanho da cabeça e ocupação profissional (OP), na RC. Concluíram assim que, a escolaridade e a OP contribuem de forma significativa para o acumular de reservas cognitivas, corroborando assim os resultados obtidos no presente estudo.

2.6.6 Limitações e contrariedades do estudo

Este desenho experimental apresenta naturalmente algumas limitações, que se manifestam em três grandes aspectos: 1) na amostra; 2) inerentes à metodologia utilizada; e 3) intrínsecas às variáveis a avaliar.

No que diz respeito à amostra, uma das limitações encontradas foi o número reduzido de sujeitos. No entanto deve referir-se que, as características sociodemográficas da amostra do presente estudo, vão de encontro à maioria das características presentes em amostras de estudos similares. Existiu também alguma heterogeneidade nos sujeitos da amostra, ainda que apenas referente à situação profissional actual, que pode de certa forma ter influenciado os resultados. Mais ainda, o facto de existirem variáveis clínicas na amostra de doentes não controladas, tais como, a medicação em uso e/ou a presença de tratamento neurocirúrgico prévio (DBS), podem ter também contribuído para os resultados obtidos.

Quanto às limitações inerentes à metodologia utilizada, estas centram-se principalmente na ausência de uma uniformidade instrumental, para a medição e avaliação das funções cognitivas, na DP. A variedade de testes neuropsicológicos utilizados para esse fim é praticamente ínfima, sendo posteriormente difícil comparar e obter resultados conclusivos. O presente estudo segue assim a tendência da maioria literária, utilizando as provas e testes mais frequentemente utilizados para a avaliação do funcionamento neurocognitivo, na DP. Para além disso, a grande maioria dos testes neuropsicológicos não estão validados, podendo ser incorrectamente utilizados.

Segundo Nitrini (1994) a chave para uma correcta medição do funcionamento cognitivo na DP é o uso de provas neuropsicológicas *standartizadas*. Importa também ainda salientar que, na maioria das recentes publicações, os resultados obtidos nos testes neuropsicológicos para o funcionamento cognitivo, não reflectem as dificuldades reais experimentadas por estes doentes nas AVD (Koerts, et al., 2011). Este facto deve-se essencialmente a limitações na validade ecológica dos testes e à ausência de regras e estruturação nas AVD, existente nos testes neuropsicológicos (Koerts, et al., 2011). No entanto esta será sempre uma condição difícil de eliminar, uma vez que a experimentação será sempre uma representação pobre da realidade, não isenta de variáveis parasitas.

Referente às limitações intrínsecas às variáveis utilizadas, destacam-se limitações na mensuração do funcionamento motor, do funcionamento executivo e dos aspectos emocionais, na DP. O uso de uma prova pioneira (*Finger Tapper*) para avaliar o funcionamento motor na DP, motivado pela carência de estudos idênticos que possam funcionar de guia, amplificou o risco de erros. Para além de não ser uma prova validada para a DP, não existem também pontos de corte para a população Portuguesa, podendo a análise efectuada pelo presente estudo, não ter sido a mais correcta.

A avaliação do funcionamento executivo, prende-se com vários factores de difícil controlo. Um desses factores é a dificuldade existente em mensurar as funções executivas, uma vez que se tratam de um conjunto de valências e capacidades cognitivas interligadas, e não de uma entidade única e isolada. Assim torna-se por vezes difícil definir que variáveis são mais representativas deste domínio, dificultando assim também a escolha e selecção das provas neuropsicológicas mais adequadas para a mensuração das mesmas.

No que diz respeito aos aspectos emocionais, o facto de as bases neurofisiológicas da ansiedade e depressão na DP, se confundirem com as bases neurofisiológicas inerentes à própria doença, resulta em dificuldades na distinção do que é referente à doença ou às comorbilidades psiquiátricas da mesma.

Às limitações anteriormente referidas, deve ainda acrescentar-se a dificuldade manifestada pela maioria dos doentes na escrita (microcaligrafia), podendo isto ter limitado a prestação nas provas. Por outro lado, a oportunidade de inclusão de alguns destes doentes no programa de tratamento neurocirúrgico (DBS), pode ter conduzido ao

dissimular de algumas limitações, uma vez que a maioria dos doentes conhecia as condições e o protocolo necessário à inclusão.

Mais ainda, conseqüente ao facto de as avaliações terem decorrido num normal dia de consulta para os doentes, a grande maioria destes apresentou-se nas avaliações pouco colaborantes, facilmente irritáveis e muito fatigados. Também o facto de a investigação se ter realizado num hospital central, resultou muitas vezes situações de carência de tempo e espaços físicos, assim como na necessidade de dar prioridade a outras questões de maior relevância.

Como conclusão geral caberá dizer que, os doentes com DP demonstram défices no funcionamento neurocognitivo, mais especificamente ao nível das funções executivas, evidenciando também uma lentificação psicomotora. Consequentemente, demonstram maiores índices de ansiedade e depressão e, um maior impacto e limitação nas actividades de vida diária. Estas limitações nas actividades de vida diária, resultam essencialmente da sintomatologia motora da doença, sendo que quanto mais graves forem os sintomas motores, maiores serão as limitações.

Por outro lado, não podemos afirmar que a ansiedade e depressão constituem factores de risco para a doença, uma vez que estas variáveis se encontram de certa forma isoladas, não se relacionando nem com a sintomatologia motora ou cognitiva da doença. Contrariamente, a reserva intelectual ou cognitiva que os doentes possuem, demonstrou ser uma variável importantíssima. Para além de funcionar como um neuroprotector cognitivo, retardando a progressão dos défices, demonstrou também influenciar ao nível da própria sintomatologia motora.

Serve o presente estudo para ampliar e completar o que actualmente se conhece acerca da Doença de Parkinson, com a esperança que sejam encetados e explorados novos e futuros caminhos.

Bibliografia

- Aarsland, D., Marsh, L., Schrag, A. (2009). Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 24(15) pp. 2175–2186.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Fladby, T. (2011). Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 11: 371–378.
- Anthony, J.C., LeResche, L., Niaz, U., Von Korff, M.R., Folstein, M. (1982). Limits of the "Mini-mental state" as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med*. 12: 397-408.
- Apolinario, D., Magaldi, R.M., Busse, A.L., Lopes, L.C., Kasai, J.Y.T., Satomi, E. (2009). Cognitive impairment and driving. A review of the literature. *Dement Neuropsychol* .3(4):283-290.
- Appollonio, I.M., Russo, A., Isella, V., Forapani, E., Villa, M.L., Piolti, R. (2003). Cognitive estimation: comparison of two tests in nondemented parkinsonian patients. *Neurol Sci* . 24:153-4.
- Armstrong, R.A. (2011). Visual Symptoms in Parkinson's Disease. *SAGE-Hindawi Access to Research*.
- Arnaldi, D., Campus, C., Ferrara, M., Famà, F., Picco, A., Carli, F., Accardo, J., Brugnolo, A., Sambuceti, G., Morbelli, S., Nobili, F. (2011). What predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease? *Article in Press - Neurobiology of Aging*.
- Alves, L.R., Veras, R.P., Ribeiro, P.C.C. (2008). Confiabilidade teste-reteste do Mini-Exame do Estado Mental em uma população idosa assistida em uma unidade ambulatorial de saúde. *Rev. bras. geriatr. gerontol*. 11(1).
- Bartels, A.L., Leenders, K.L. (2009). Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *c o r t e x* . 4 5 : 9 1 5 – 9 2 1.
- Barone, P., Aarsland, D., Burn, D., Emre, M., Kulisevsky, J., Weintraub, D. (2011). Cognitive Impairment in Nondemented Parkinson's Disease. *Rev Movement Disorders*. 26 (14).
- Benabid, A.L., Krack, P.P., Benazzouz, A., Limousin, P., Koudsie, A., Pollak, P. (2000). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria. *Journal Article*. 55(6):40-44.
- Bogdanova, Y., Cronin-Golomb, A. (2012). Neurocognitive Correlates of Apathy and Anxiety in Parkinson's Disease. *Hindawi Publishing Corporation Parkinson's Disease*.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., Vos, R.A., Steur J.E.N., Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 24(2):197-211.

Brucki, S.M., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P.H.F., Okamoto, I.H. (2003). Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 61(3-B):777-81.

Burn, D.J. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 77:585-589.

Cahn, A.D., Sullivan, V.E., Shear, P.K., Pfefferbaum, A., Heit, G., Silverberg, G. (1998). Differential Contributions of Cognitive and Motor Component Processes to Physical and Instrumental Activities of Daily Living in Parkinson's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 13 (7): 575– 583.

Camargos, A. C. R., Goulart, F.(2004). O impacto da doença de Parkinson na qualidade de vida : uma revisão da literatura. *Rev. bras. fisioter.* 8(3) : 267-272.

Chaudhuri, K.R., Yates, L., Martin, P.M. (2004). The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: A comprehensive assessment is essential. [Current Neurology and Neuroscience Reports . 5\(4\) : 275-283.](#)

Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., Schapira, A.H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol . 5(3):235-45.*

Chen, S.Y., Tsai, S.T.(2010). The Epidemiology of Parkinson's Disease. *Tzu Chi Med . 22 (2).*

Cools, R., Stefanova, E., Barker, R., Robbins, T.W., Owen, A.M.(2002). Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain . 125 (3): 584-594.*

Cooper, J., Harris, Y., Macgregory, J. (2002). Sadness Predicts Death in Older People. *J Aging Health.* 14:509-26.

Costa, A., Carlesimo, G.A., Caltagirone, C. (2011). Prospective memory functioning: a new area of investigation in the clinical neuropsychology and rehabilitation of Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Review of evidence. *Neurol Science Rev.*

Costello, A., Al Khamees, H., Moriarty, J., Hulse, N., Malik, I., Selway, R., Clough, C., Ashkan, K., Samuel, M. (2011). Non-amnesic mild cognitive impairment is a prominent aspect in Parkinson's disease patients being considered for deep brain stimulation. *Basal Ganglia . 1: 213– 220.*

Damholdt, F.M, Shevlin, P., Larsen, L.B., Ostergaard, K. (2011). Clinical heterogeneity in Parkinson's disease revisited: a latent profile analysis. *Acta Neurol Scand.* 10:1600 - 44.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington OC: American Psychiatric Association; 1994.

- Dias, F.M., Doyle, F.C., Kummer, A., Cardoso F., Caramelli, P., Teixeira, A.L. (2009). Executive functioning in patients with blepharospasm in comparison with patients with hemifacial spasm. *Arq Neuropsiquiatr.* 67:12-15.
- Dissanayaka, N.N.W., Sellbach, A., Silburn, P.A., O'Sullivan, J., Marsh, R., Mellick, G.D. (2011). Factors associated with depression in Parkinson's disease. *Journal of Affective Disorders.* 132 : 82–88.
- Dodel, R.C., Eggert, K.M., Singer, M.S., Eichhorn, T.E., Pogarell, O., Oertel, W.H. (1998) Costs of drug treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 13(2):249-54.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B. (2000). The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 55:1621-6.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R.G., Broe, G.A. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 22(16):2314-24.
- Dujardin, K., Defebvre, L., Duhamel, A., Lecouffe, P., Rogelet, P., Steinling, M., Destée, A. (2004). Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. *Journal Neurol.* 251 : 1383–1392.
- Ebersbach, G., Baas, H., Csoti, I., Mungersdorf, M., Deuschl, G. (2006). Scales in Parkinson's disease. *J Neurol.* 253 (4): 32-35.
- Emre, M. (2003). What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 18 : 63-71.
- Erro, R., Santangelo, G., Picillo, M., Vitale, C., Amboni, M., Longo, K., Costagliola, A., Pellicchia, M.T., Allocca, R., Rosa, A., Michele, G., Santoro, L., Barone, P. (2011). *Journal Neurol.* 15: 245-249.
- Fazekas, G., Jobbágy, A., Harcos, P., Karoly, R. (2004). Analysis of finger-tapping movement. *Journal of Neuroscience Methods.* 141(1) : 29–39.
- Filho, D.C.B. (2006). Estudo das características clínicas de pacientes com doença de Parkinson de início precoce e depressão. *Curitiba.*
- Folstein, M.E., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975). Mini Mental State. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J Psychiatr Res.* 12: 189-98.
- Folstein, M.F., Robins, L.N., Helzer, J.E. (1983). The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry.* 40:812.
- Frias, C.M., Cindy, M., Dixon, R., Roger, A., Strauss, Esther., H. (2006). Structure of four executive functioning tests in healthy older adults. *Neuropsychology.* 20(2) :206-214.

Frias, C.M., Dixon, R.A., Fisher, N., Camicioli, R. (2007). Intraindividual variability in neurocognitive speed: A comparison of Parkinson's disease and normal older adults. Article in Press - *Neuropsychologia*. 45 : 2499–2507.

Goldman, L.E.E., Bennett, A. (2001). Doenças Neurológicas – Tratado de Medicina Interna. *Rio de Janeiro: Guanabara Koogan*. 14: 632-679.

Goulart, R.P., Barbosa, F., Silva, C.M. (2005). O impacto de um programa de atividade física na qualidade de vida de pacientes com doença de Parkinson. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. 9(1): 49-55.

Gouveia, E.J. (2008). As alterações cognitivas na doença de Parkinson: Déficit Cognitivo, Demência e Aspectos neuropsiquiátricos Associados. Universidade da Beira Interior, Covilhã.

Herrera, E., Cuertos, F., Rodríguez-Ferreiro, J. (2011). Emotion recognition impairment in Parkinson's disease patients without dementia . *Journal of the Neurological Sciences*. 310: 237–240.

Homann, C.N., Quehenberger, F., Petrovicl, K., Hartung, H.P., Ruzicka, E., Homann, B., Suppan, K., Wenzel, K., Ivanic, G., Ott, E. (2003). Influence of age, gender, education and dexterity on upper limb motor performance in Parkinsonian patients and healthy controls. *Journal of Neural Transmission* . 110: 885–897.

Horta, M.S., Kulisevsky, J. (2011). Is all cognitive impairment in Parkinson's disease "mild cognitive impairment"? *Journal Neural Transm*. 118:1185–1190.

Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic -pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 55(3):181-4.

Hurtig, H.I., Trojanowski, J.Q., Galvin, J., Ewbank, D., Schmidt, M.L., Lee, V.M., Clark, C.M., Glosser, G., Stern, M.B., Gollomp, S.M., Arnold, S.E. (2000). Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 54(10): 1916-1921.

Hurtig, H.I., Murray, G., Edgar, Z., Christine, L., Penny, P., Julia, K., Stern, M.B. (2002). Information processing speed and sentence comprehension in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 16 (2):174-181.

Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Hinterberger, M., Kudrnovsky-Moser, S., Weissgram, S., Tragl, K.H., Fischer, P. (2011). The Influence of Depression on Processing Speed and Executive Function in Nondemented Subjects Aged 75. *Journal of the International Neuropsychological Society* . 17 : 822–831.

Kandori, A., Yokoe, M., Sakoda, S., Abe, K., Miyashita, T., Hiroshi, O., Naritomi, H., Ogata, K., Tsukada, K. (2004). Quantitative magnetic detection of finger movements in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Research* . 49 : 253–260.

- Koerts, J., Beilen, M.V., Leenders, K.L., Brouwer, W.H., Tucha, L., Tucha, O. (2011a). Complaints about impairments in executive functions in Parkinson's disease: The association with neuropsychological assessment. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.10.002
- Koerts, J., Beilen, M.V., Tucha, O., Leenders, K.L., Brouwer, W.H. (2011b). Executive Functioning in Daily Life in Parkinson's Disease: Initiative, Planning and Multi-Task Performance. *PLoS ONE* 6(12): e29254. doi:10.1371/journal.pone.0029254
- Koerts, J., Tucha, L., Leenders, K.L., Beilen, M.V., Brouwer, W.H., Tucha, O. (2011c). Subjective and objective assessment of executive functions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 310: 172–175.
- Kudlicka, A., Clare, L., Hindle, J.V. (2011). Executive Functions in Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Movement Disorders*. 26 (13).
- Kummer A., Teixeira A.L. (2008). Depressive disorders in Parkinson's disease may be due to a shared immune-mediated neurodegenerative process. *Med Hypotheses* .70:201-202.
- Kummer, A., Teixeira A.L. (2009a). Neuropsychiatry of Parkinson's disease. *Arquivos de Neuropsiquiatria* . 67(3-B): 930-939.
- Kummer A., Teixeira A.L. (2009b). Parkinson's disease and obsessive-compulsive phenomena: a systematic review. *Current Psychiatry Reviews* . 5(1):55-61.
- Kuzis, G., Sabe, L., Tiberti, C., Leiguarda, R., Starkstein, S. (1997). Cognitive Functions in Major Depression and Parkinson Disease. *Arch Neurol* .54:982-6.
- Lang, A.E., Lozano, A.M. (1998). Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 339(15):1044-53.
- Laks, J., Marinho, V., Rozenhal, M., Engelhardt, E (1999). Neuropsicologia da depressão. *Rev bras Neurol*. 35:97-102.
- Lauretani, F., Maggio, M., Silvestrini, C., Nardelli, A., Saccavini, M., Ceda, G.P. (2012). Parkinson's disease (PD) in the elderly: An example of geriatric syndrome (GS)? *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 54: 242–246.
- Lee, J.H., Oh, E.S., Jeong, S.H., Sohn, E.H., Lee, T.Y., Lee, A.Y. (2011). Longitudinal changes in clock drawing test (CDT) performance according to dementia subtypes and severity. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 53 : 179–182.
- Leroi, I., Brandt, J., Reich, S.G., Lyketsos, C.G., Grill, S., Thompson, R., Marsh, L. (2004). Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 19: 1–8.

Levy, G., Jacobs, D.M., Tang, M.X., Côté, L.J., Louis, E.D., Alfaró, B., Mejia, H., Stern, Y., Marder, K. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 17(6): 1221–1226.

Levy, A., Ferreira, J. (2003). *Doença de Parkinson - Manual Prático*. Lisboa: Lidel.

Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.

Lim, K. O., Heit, G., Sullivan, E. V., Wasserstein, P., & Silverberg, G. (1996). Portable device for quantitative measurement of motor symptoms. *Biological Psychiatry*, 39, 548.

Limongi, J.C.P. (2001). *Conhecendo melhor a doença de Parkinson*. Plexus. São Paulo.

Lloret, S.P., Rossi, M., Merello, M., Rascol, O., Cardinali, D.P. (2011). Nonmotor Symptoms Groups in Parkinson's Disease Patients: Results of a Pilot, Exploratory Study. SAGE-Hindawi Access to Research Parkinson's Disease.

Marinus, J., Leentjens, A. F. G., Visser, M., Stiggelbout, A. M., Van Hilten, J. J. (2002). Evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients With Parkinson's Disease. *Clinical Neuropharmacology*. 25(6) : 318-324.

Matsui, H., Udaka, F., Miyoshi, T., Hara, N., Tamura, A., Oda, M. (2006). Frontal assessment battery and brain perfusion image in Parkinson's disease. *J Ger Psychiatry Neurol*. 19:41-5.

McDonald, W.M., Richard, I.H., DeLong, M.R. (2003) - Prevalence, etiology and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 54:363-75.

Melo, L., Barbosa, E., Caramelli, P. (2009). Declínio cognitivo e demência associados à Doença de Parkinson: características clínicas e tratamento. *Rev Psiquiatria Clínica*. 34(4) : 176-183.

Meneses, M.S., Teive, H.G. (1996). Doença de Parkinson: aspectos clínicos e cirúrgicos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. pp: 4-14.

Menza, M.A., Hoffman, D.R., Bonapace, A.S. (1993). Parkinson's disease and anxiety: Comorbidity with depression. *Biological Psychiatry*. [34\(7\)](#). 465-470.

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 65(8): 1239-1245.

Nazzaro, J.M., Pahwa, R., Lyons, K.E. (2011). The impact of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 17: 606- 609.

Nishiwaki, Y., Breeze, E., Smeeth, L., Bulpitt, C.J., Peters, R., Fletcher, A.E. (2004). Validity of the Clock-Drawing Test as a Screening Tool for Cognitive Impairment in

the Elderly. *Oxford Journals Medicine American Journal of Epidemiology*.160 (8):797-807.

Nitrini, R., Lefèvre, B.H., Mathias, S.C., Caramelu, P., Carrilho, P.E., Sauaia, N., Massad, E., Takiguti, C., Silva, I.O., Porto,C.S., Milbertoscaff, M.C. (1994). Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnostico de demência. *Arq Neuropsiquiatr*. 52(4) : 457-465.

Oliveira, S.A., Li, Y., Nouredine, M.A., Zuchner, S., Qin, X., Pericak-Vance, M., Vance, J.M, (2005). Identification of Risk and Age-at-Onset Genes on Chromosome 1p in Parkinson Disease. *The American Journal of Human Genetics*. 77 (2) : 252–264.

Owen, A.M., Iddon, J.L., Hodges, J.R., Summers, B.A., Robbins, T.W. (1997). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 35:519–532.

Pahwa, R., Lyons, K.E., Nazzaro, J.M. (2004). Deep Brain Stimulation (DBS) for Parkinson Disease. University of Kansas Medical Center.

Pal,P.K., Lee, C.S., Samii, A., Schulzer, M., Stoessl, A.J., Mak, E.K., Wudel, J., Dobko,T.,Tsui, J.K.C. (2001). Alternating two Finger tapping with contralateral activation is an objective measure of clinical severity in Parkinson's disease and correlates with PET [18F]-DOPA Ki. *Parkinsonism and Related Disorders* . pp 305 – 309.

Papapetropoulos, S., Ellul, S., Polychronopoulos, P., Chroni, E. (2004). A registry-based, case–control investigation of Parkinson's disease with and without cognitive impairment. *European Journal of Neurology* .11: 347– 351.

Psychological Assessment Resources (PAR)-1992.

Paviour, D.C., Winterburn, D., Simmonds, S., Burgess, G., Wilkinson, L., Fox, N.C. (2005). Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndromes? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. *Neurocase* . 11:274-82.

Peixinho, A., Azevedo, A.L., Simões, R.M.(2008). Alterações Neuropsiquiátricas da Doença de Parkinson. *Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca*.

Piccinni, A., Marazziti, D., Veltri, A., Ceravolo, R.,Ramacciotti, C., Carlini, M., Debbio, A.D., Schiavi, E.,Bonuccelli, U., Dell'Osso, L. (2011). Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Comprehensive Psychiatry*.

Pinto,R.A.R.S., Borges,V., Aguiar,P.M.C.,Ferraz,F.A.P., Hisatugo, M.K.I., Ferraz, H.B. (2002). Avaliação das actividades de vida diária dos doentes com Parkinson submetidos a cirurgia estereotáxica. *Arq Neuropsiquiatr* .60(2):435-441.

Quelhas, R., Costa, M. (2008). Anxiety and Depression - Quality of Life in Parkinson's Disease. *Acta Médica*. Vol 3.

Rasovska, H., Rektorova, I. (2011). Instrumental activities of daily living in Parkinson's disease dementia as compared with Alzheimer's disease: Relationship to motor disability and cognitive deficits: A pilot study. *Journal of the Neurological Sciences* . 310 : 279–282.

Reis, T. (2004). Doença de Parkinson. Porto Alegre: *Pallotti*.

Ribeira, S., Ramos, C. (2004). Avaliação inicial de demencia. *Rev Port Clin Geral*.

Rieder, C.R.M. (2002). Protocolo e diretrizes terapêuticas para a doença de Parkinson. Consulta Pública SAS/MS nº 10.

Rocha, A.M. (2008a). Escala de Memória de Wechsler – 3ª Edição – Manual Técnico (1ª Ed.) Lisboa: Cegoc-TEA, Lda.

Rocha, A.M. (2008b). Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos – 3ª Edição – Manual Técnico (1ª Ed.) Lisboa: Cegoc-TEA, Lda.

Rodrigues, P.G.F., Barbosa, C.M., Silva, C. M., Teixeira-Salmela, L., Cardoso, F. (2005). Impact of a physical activity program on quality of life among Parkinson's disease patients [Rev. bras. fisioter](#). 9(1):49-55.

Sawamoto, N., Honda, M., Hanakawa, T., Fukuyama, H., Shibasaki, H. (2002). Cognitive Slowing in Parkinson's Disease: A Behavioral Evaluation Independent of Motor Slowing. *The Journal of Neuroscience*. 22(12):5198–5203.

Schrag, A. (2004). Psychiatric aspects of Parkinson's disease--an update. *J Neurol* . 251(7):795-804.

Seichepine, D.R., Nearing, S., Miller, I., Riedel, T.R., Gilmore, G.C., Cronin Golomb, A. (2011). Relation of Parkinson's Disease Subtypes to Visual Activities of Daily Living. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 17: 841–852.

Shannon, K.M., Daroff, R.B., Fenichel, G.M., Jankovic, J. (2004). Movement Disorders. *Neurology in clinical practice*. Vol. II. Boston: Butterworth Heinemann, pp. 2131-2139.

Siderowf, A.D., Holloway, R.G., Stern, M.B. (2000) Cost-effectiveness analysis in Parkinson's disease: determining the value of interventions. *Mov Disord*. 15(3):439-45.

Silberman, C.D. (2002). Demência e doença de Parkinson. Revisão de publicações brasileiras de 1980 a 2000. *Rev Bras Neurologia*. 38 (4) p. 23.

Silberman, C.D., Laks, J., Rodrigues, C.S., Engelhardt, E. (2004). Uma revisão sobre depressão como factor de risco na Doença de Parkinson e seu impacto na cognição. *Rev Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 26 (1) : 52-60.

Silberman, C.D., Laks, J., Capitão, C.F., Rodrigues, C.S., Moreira, I., Vasconcelhos, L.F.R., Engelhardt, E. (2006). Frontal functions in depressed and nondepressed Parkinson's disease patients: Impact of severity stages. *Psychiatry Research*. [149\(1\)](#) : 285-289.

Sinforiani, E., Banchieri, L., Zucchella, C., Pacchetti, C., Sandrini, G. (2004). Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. [Archives of gerontology and geriatrics](#).9: 387-391.

Slaughter, J.R., Slaughter, K.A., Nichols, D., Holmes, S.E., Martens, M.P. (2001). Prevalence, Clinical Manifestations, Etiology, and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 13:187-196.

Shulman, K.I., Gold, D.P., Cohen, C.A. & Zuccherro, C.A. (1993). Clock drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8(6), 487-496.

Shulman, L.M., Taback, R.L., Rabinstein, A.A., Weiner, W.J. (2002). Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 8(3) :193–197.

Sommer, M., Kamm, T., Tergau, F., Ulm, G., Paulus, W. (2002). Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*. 113 : 944– 950.

Snaith, R. P. & Zigmond, A. S. (1994). HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. Windsor: NFER Nelson.

Staff, T.R., Murray, A.D., Deary, I.J., Whalley, L.J. (2004). What provides cerebral reserve? *Oxford Journals Medicine Brain*. 127 (5):1191-1199.

Starkstein, S.E. M.D., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., Petracca, G., Robinson, R.G. (2008). *Movement Disorders*. 23 (4) : pp. 538-546.

Steidl, E.M.S., Ziegler, J.R., Ferreira, F.V. (2007). Parkinson's disease: literature revision. *Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde*. 8(1) p. 115-129.

Stern, G. (1982). Parkinson's Disease. Oxford: Oxford University Press, 1982.

Sunderland: J AM GERIATR SOC 1989, 37, pp 725-729.

- Tan D.M., McGinley, J.L., Danoudis, M.E., Iansek, R., Morris, M. E. (2011). Freezing of Gait and Activity Limitations in People With Parkinson's Disease.
- Tan, D., Danoudis, M., McGinley, J., Morris, M.E. (2012). Relationships between motor aspects of gait impairments and activity limitations in people with Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism and Related Disorders*. 18 : 117 - 124.
- Tanner, C.M., Ottman, R., Goldman, S.M., Ellenberg, J., Chan, P., Mayeux, R., Langston, J.W. (1999). Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*. 281(4):341-6.
- Tedrus, G.M.A., Fonseca, L.C., Kange, P.M.(2010). Parkinson disease: impact of clinical and cognitive aspects on quality of life. *Dement. neuropsychol*.4(2).
- Teive, H.A.G. (2005). Etiopathogenesis of Parkinson Disease. *Revista de Neurociencias*. 13(4):196-200.
- Teixeira, A.L. (2004). Tratamento inicial da Doença de Parkinson. *Revista de Neurociencias*.
- Teng, C.T., Humes, E.C., Demetrio, F.N. (2005). Depression and medical comorbidity. *Rev. Psiqu. Clín.* 32 (3): 149-159.
- Thaler, A., Posen, J., Giladi, N., Manor, Y., Mayanz, C., Mirelman, A., Gurevich, T. (2012). Appreciation of humor is decreased among patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 18: 144-148.
- Tomer, R., Levin, B., Weiner, W.J. (2004). Side of onset of motor symptoms influences cognition in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 34(4) : 579–584.
- Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., Rooden, S.M., Stiggelbout, M.A., Middelkoop, H.A.M., Hilten, J.J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.78:1182-1187.
- Verreyt, N., Gudrun, M. S., Santens, P.N., Vingerhoets, G. (2011). Cognitive Differences Between Patients with Left-sided and Right-sided Parkinson's Disease. A Review. *Neuropsychol Rev* . 21:405–424.
- Vierregge, P., Heberlein, I., Detlef, K. (1998). Are Neuropsychological Tests Useful in Screening for the Genetic Risk of Parkinson's Disease? *Parkinsonism Related Disorders*. 3, pp. 141-150.
- Vingerhoets, F.J.G., Villemure, J.G., Temperli, P., Pollo, C., Pralong, E., Ghika, J. (2001). Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease. Two-year follow-up. *Neurology*. 58(3) 396-401.
- Vitiello, A.P.P., Ciríaco, J.G.M., Takahashi, D.Y., Nitrini, R., Caramelli, P.(2007). Brief cognitive evaluation of patients attended in a general neurological outpatient clinic. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 65(2).

Wang, J., Thomas, J.R., Stelmach, G.E. (1998). A meta-analysis on cognitive slowing in Parkinson's disease: are simple and choice reaction times differentially impaired? *Parkinsonism and Related Disorders* . 4: 17-29.

Weintraub, D., Stern, M.B.(2005). Psychiatric Complications in Parkinson Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*.13(10) : 844-851.

Wesnes, K.A., McKeith, I., Edgar, C., Emre, M., Lane, R. (2005). Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology*. 65(10): 1654-1656.

Wechsler, D. (1955). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. Oxford, England: Psychological Corp. (1955).

Wu, Q., Chen, L., Zheng, Y., Zhang, C., Huang, L., Guo, W., Fang, Y., Zhou, H., Chen, L., Hao, Q., Xian, W., Zeng, J., Li, J., Liu, Z., Pei, Z. Cognitive impairment is common in Parkinson's disease without dementia in the early and middle stages in a Han Chinese cohort, *Parkinsonism and Related Disorders* (2011), doi:10.1016/j.parkreldis.2011.09.009

Yokoe, M., Okuno, R., Hamasaki, T., Kurachi, Y., Akazawa, K., Sakoda, S. (2009). Opening velocity, a novel parameter, for finger tapping test in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 15 : 440–444.

Zigmond A.S., Snaith R.P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67, pp 361-370.

Ziropadja, L.J., Stefanova, E., Petrovic, M., Stojkovic, T., Kostic, V.S.(2011). Apathy and depression in Parkinson's disease: The Belgrade PD study report, *Parkinsonism*. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.11.020.

