UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E
COMPORTAMENTO

YANINA LEON USCAPI

AVALIAÇÃO DO APRENDIZADO DE SEQUÊNCIAS DETERMINÍSTICAS E
PROBABILÍSTICAS NA DOENÇA DE PARKINSON

SÃO PAULO

2020

YANINA LEON USCAPI

AVALIAÇÃO DO APRENDIZADO DE SEQUÊNCIAS DETERMINÍSTICAS E
PROBABILÍSTICAS NA DOENÇA DE PARKINSON

Dissertação apresentada ao Curso de do
Programa de Pós-Graduação em Neurociências
e Comportamento do Instituto de Psicologia
da Universidade de São Paulo, como requisito
parcial à obtenção do título de mestre em
Neurociências e Comportamento. Área de
Concentração: Neurociências e Comportamento

Orientador: Prof. André Frazão Helene

SÃO PAULO

2020

AGRADECIMENTOS

A mi querida madre por ser mi "compinche" en muchas de mis aventuras, por esas veces, que fueron bastantes, que tubo que segurar las lagrimas para dejarme emprender mis viajes impulsivos.

Ao Prof. Dr. André Frazão Helene por me orientar não só na academia, mais também na vida e por ser um bom amigo. Agradeço a oportunidade de trabalhar no "labcog", que por ser um lugar de muitas oportunidades para discutir ideais às vezes muito loucas, mas inspiradoras.

Aos meus colegas do laboratório, Dani, Pedro, Marcelo que foram importante no começo da minha vida como pesquisadora. A Mila (Charlavrau) e Patricia pelo suporte emocional constante e o papel importante na fase final da escrita, não tivesse conseguido sem vocês meninas. A guria Fernanda, obrigada por todas as horas dedicadas a me escutar.

Ao professor Dr. Antonio Galves e ao NEUROMAT pela grata oportunidade de trabalhar junto. Aos meus amigos Ludmila, Aline, Noslem, Morgam, Fernando, Ioannis, Raymundo, Casiano, Lucas, Giovana, Franciele. Obrigada por me acolher nessa diversa família científica.

Aos meus colegas Paulo e Celso pela ajuda com o script e ao meu amigo Carybé pelo suporte constante.

Aos meus irmãos, que nos momentos de minha ausência, sempre me fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente! A minha queria amiga Rocio, por ser minha família em São Paulo.

Agradeço a todos os professores por me proporcionar o conhecimento não apenas científico, mas por terem me feito entender o significado real de aprender.

E Associação Brasil Parkinson e ao grupo Amparo, por permitir me desenvolver na área acadêmica.

A CNPq pelo financiamento da pesquisa de mestrado via bolsa de estudos.

RESUMO

A perda progressiva de células dopaminérgicas nos gânglios da base é característica patológica da doença de Parkinson (DP), que resulta na disfunção de respostas automáticas motoras. O estudo se baseia no fato de que as disfunções motoras, de automaticidade e cognitivas compartilham a via córtico-estriatal, onde acontece esta perda dopaminérgica. Estudos dos componentes desta via detectaram ativação do estriato durante o aprendizado implícito. Por outro lado, estudos que mediram o tempo de reação em participantes com DP em diferentes tarefas revelaram correlações entre desempenho motor e aquisição implícita do conhecimento. O objetivo principal do presente trabalho é avaliar o aprendizado implícito de sequências probabilísticas na Doença de Parkinson.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Memória implícita. Sequências probabilísticas. Sequências determinísticas.

ABSTRACT

The progressive loss of dopaminergic cells at the basal ganglia is a pathological aspect of Parkinson's Disease (PD) that results in the dysfunction of motor automatic responses. The present study is based on the fact that motor, automatic, and cognitive dysfunctions share the cortical striatum pathway, which suffers from dopaminergic loss. Past studies of this pathway components have shown the striatum activation during implicit learning. Although, studies that measured reaction time in individuals with PD at different tasks revealed correlations between motor performance and implicit knowledge acquisition. Our main goal is to evaluate the implicit learning of probabilistic sequences on Parkinson's Disease.

Keywords: Parkinson's Disease. Implicit knowledge acquisition. Probabilistic sequences. Deterministic sequences.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Circuito motor córtico-estriatal-talâmico-cortical em doentes com Parkinson (COMMONS, 2014).	15
Figura 2 – Sintomas clínicos e tempo de progressão da doença de Parkinson (KALLIA; LANG, 2015)	17
Figura 3 – Jogo do Goleiro	34
Figura 4 – ANOVA das Idades	42
Figura 5 – ANOVA Anos de Estudo	43
Figura 6 – ANOVA do teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	44
Figura 7 – ANOVA do teste de Depressão (DAAS)	46
Figura 8 – ANOVA do teste de Estresse (DAAS)	47
Figura 9 – ANOVA do teste de Ansiedade (DAAS)	47
Figura 10 – Porcentagem de erros JG-2 (PDA)	49
Figura 11 – Porcentagem de erros JG-2 (PDM)	50
Figura 12 – Porcentagem de erros JG-2 (PDE)	51
Figura 13 – Porcentagem de erros JG-2 (YOG)	52
Figura 14 – Porcentagem de erros JG-2 (ELD)	53
Figura 15 – Distribuição de erros nos últimos trials (JG-2): Grupos.	54
Figura 16 – Distribuição de erros nos últimos trials (JG-2) por grupos: Parkinson e Controle.	55
Figura 17 – a) Taxa de acerto etapa JG – 2 b)Boxplot das taxas de acerto por grupo.	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Indicadores de Estrutura Etária no Brasil (VASCONCELOS; GOMES, 2012).	14
Tabela 2 – Características Gerais dos participantes	42
Tabela 3 – Contagem dos escores do teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	44
Tabela 4 – Escala de sonolência (Epworth)	45
Tabela 5 – Escala DAAS (Depressão)	45
Tabela 6 – Escala DAAS (Estresse)	46
Tabela 7 – Escala DAAS (Ansiedade)	48

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	A doença de Parkinson	11
1.1.1	<i>Fatores de risco associados à doença de Parkinson</i>	11
1.1.1.1	<i>Fatores Genéticos</i>	<i>12</i>
1.1.1.2	<i>Fatores Associados</i>	<i>12</i>
1.1.2	<i>Prevalência da doença de Parkinson</i>	14
1.1.3	<i>Prevalência no Brasil</i>	14
1.2	Sintomas motores	14
1.3	Sintomas não motores	16
1.3.1	<i>Distúrbios relacionados à doença de Parkinson</i>	17
1.3.1.1	<i>Demência</i>	<i>17</i>
1.3.1.2	<i>Depressão</i>	<i>18</i>
1.3.1.3	<i>Ansiedade</i>	<i>19</i>
1.3.1.4	<i>Distúrbios do sono</i>	<i>19</i>
1.3.2	<i>Qualidade de vida na doença de Parkinson</i>	20
1.3.3	<i>Diagnóstico da doença de Parkinson</i>	22
1.3.4	<i>Tratamento da doença de Parkinson</i>	23
1.3.4.1	<i>Tratamento Farmacológico</i>	<i>23</i>
1.3.4.2	<i>Tratamento cirúrgico</i>	<i>25</i>
1.3.5	<i>Sistemas de Memória</i>	26
1.3.6	<i>Papel do núcleo estriado no aprendizado implícito</i>	27
1.3.7	<i>Aspectos cognitivos na doença de Parkinson</i>	29
2	JUSTIFICATIVA	30
3	OBJETIVOS	31
3.1	Geral	31
3.2	Específicos	31
4	MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1	Arranjo experimental	32
4.1.1	<i>Avaliações clínicas</i>	32

4.1.2	<i>Jogo do goleiro</i>	34
4.1.2.1	<i>JOGO DO GOLEIRO (2017)</i>	35
4.1.2.2	<i>Jogo do Goleiro (2018)</i>	37
5	ANÁLISES E RESULTADOS	41
5.1	Jogo do Goleiro (2017)	41
5.2	Jogo do Goleiro (2018)	41
5.2.1	<i>Caracterização geral dos voluntários</i>	41
5.2.1.1	<i>Características Gerais: Idade</i>	42
5.2.1.2	<i>Características Gerais: Escolaridade</i>	43
5.2.1.3	<i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i>	43
5.2.1.4	<i>Características Gerais: Gênero</i>	44
5.2.1.5	<i>Características Gerais: Sono</i>	45
5.2.1.6	<i>Escala de Depressão (DASS)</i>	45
5.2.1.7	<i>Escala de Estresse (DASS)</i>	46
5.2.1.8	<i>Escala de Ansiedade (DASS)</i>	47
5.2.1.9	<i>Medicação com L-Dopa</i>	48
5.2.2	<i>Análise do Jogo do Goleiro (2018)</i>	48
5.2.2.1	<i>Taxa de erro por jogada na etapa 2 (JG-2)</i>	48
5.3	Análise de Diagrama de caixa	54
5.4	Taxa de acerto por resposta lógica 2 (JG-2)	55
6	DISCUSSÃO	57
6.1	Idade	57
6.2	Escolaridade	58
6.3	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	58
6.4	Gênero	59
6.5	Sono	59
6.6	Depressão	60
6.7	Ansiedade	60
6.8	Medicação	60
6.9	Progressão da doença e Jogo do Goleiro	62
6.9.0.1	<i>Taxa de acerto por grupo</i>	63

7	CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS	64
	REFERÊNCIAS	66

1 INTRODUÇÃO

1.1 A doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é considerada uma doença neurodegenerativa crônica de etiologia geralmente idiopática e que promove uma incapacidade progressiva. É a segunda doença neurodegenerativa mais frequente no mundo, depois da doença de Alzheimer (FRIEDMAN, 2011).

Por ser uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva, os sintomas se manifestam e agravam de forma contínua. A perda da independência funcional que se inicia como consequência da progressão dos sintomas motores caminha na direção de complicações cognitivas e de múltiplas ordens, sendo dificuldade com que os portadores da doença de Parkinson tem que conviver pelo resto da vida. Visto que até o momento não existe cura para a doença de Parkinson a medicação existente é dirigida a atenuar os sintomas, não sendo capaz de deter sua progressão e trazendo desafios que se desdobram para uma miríade de consequências, como a desmotivação, depressão e outras, que agravam a doença. O conjunto de desafios de viver com a doença é amplo, o que significa que os portadores da doença de Parkinson requerem cuidados específicos, envolvendo diversos profissional de saúde. Atualmente é imprescindível uma abordagem multidisciplinar, visto que os portadores da doença de Parkinson *ficam progressivamente incapacitados*, esta progressão inclui os sintomas motores e uma grande variedade de sintomas não motores, como distúrbios neuropsiquiátricos, de sono, disfunção autonômica e dores de várias fontes (POST *et al.*, 2011) .

1.1.1 Fatores de risco associados à doença de Parkinson

O principal fator de risco associado à DP é o envelhecimento, mas este não é o único. Trabalhos recentes na procura da etiopatogenia da Doença de Parkinson mostraram, ao menos fatores de risco ambientais e genéticos. Na atualidade estão sendo desenvolvidas muitas pesquisas para identificar as causas que provocariam a Doença de Parkinson, infelizmente essas ainda são amplamente desconhecidas (LAU; BRETELER, 2006). De toda forma, existem fatores de risco associados que poderiam explicar a doença.

1.1.1.1 Fatores Genéticos

Um dos fatores de risco para o desenvolvimento a Doença de Parkinson é o histórico familiar. De 15 a 20% das pessoas portadoras da doença de Parkinson tem histórico familiar da doença. Isso parece indicar que há uma relação com aspectos genéticos mas que estes não estão associados necessariamente a um tipo genético específico de Doença de Parkinson. Na verdade, menos do que 5% dos casos parece estar associados ao fator genético e mais de 95% é esporádica (MORRIS, 2009) (BRAAK *et al.*, 2009). Na doença de Parkinson esporádica, múltiplos sistemas neuronais estão envolvidos, resultando em mudanças no desenvolvimento de alguns tipos suscetíveis de células nervosas (BRAAK *et al.*, 2009).

Foram identificadas várias mutações genéticas no desenvolvimento da doença de Parkinson, as quais estão associadas a diferentes fenótipos da doença. Porém as mutações genéticas representam só uma pequena proporção de casos de Doença de Parkinson (MORRIS, 2009), incluindo loci de genes PARK 1 a 11. PARK 1 codifica α -sinucleína, a qual representa um importante marcador do processo degenerativo, porque está associada à perda neural progressiva dos neurônios na porção compacta da substância negra.

É sabido também que a mutação na α sinucleína pode ser responsável da Doença de Parkinson como também da demência de Lewy-Body (MORRIS, 2009). Isto poderia explicar muitos dos distúrbios cognitivos presentes na Doença de Parkinson.

Apesar de não haver uma causa conhecida, a existência de causas variadas associadas às duas principais são descritas.

1.1.1.2 Fatores Associados

- Educação superior: indivíduos com 9 anos ou mais de escolaridade teriam mais probabilidade de ter a doença de Parkinson frente aos indivíduos que tem menor grau de escolaridade (MONTE *et al.*, 2009).
- Ocupação: algumas atividades específicas estão associadas a uma maior chance de desenvolvimento da doença. Indivíduos envolvidos no trabalho agrícola podem estar mais expostos a certos pesticidas e agrotóxicos, sendo esta causa conhecida do desenvolvimento da doença. Uma vez que estes pesticidas induzem estresse

oxidativo, que por sua vez, está associado com diversas doenças neurodegenerativas relacionadas à idade. Este estresse oxidativo pode causar danos no DNA, os quais poderiam contribuir para a neurodegeneração (SANDERS *et al.*, 2017). A exposição a pesticidas aumenta o risco da doença, de acordo com um estudo de metanálise *o risco da DP é cerca de 90% maior entre indivíduos que relataram exposição a pesticidas do que entre aqueles não expostos*. Estimativas de risco para exposição ambiental foram maiores no local de trabalho do que nas residências. Estas estimativas foram altas para jovens portadores de Parkinson, que foram expostos em ambos locais. O risco aumenta quando são expostos a mais de um pesticida (WANG *et al.*, 2011). A relação com a intoxicação por pesticidas, associada ao envelhecimento da população são indicadores da relevância do tema para o Brasil.

- Traumatismo craniano: existem controvérsias quanto a ser um fator de risco se tiver um histórico de trauma associado, porém existem estudos retrospectivos que mostram que o trauma associado aumenta o risco de desenvolver Parkinson (SHLOMO, 2009). O traumatismo craniano aumentaria a neurodegeneração dopaminérgica. Fazendo uma relação com a ocupação profissional, podemos observar que indivíduos que trabalham em situação de alto risco como na mecânica e alvenaria, por exemplo, teriam um fator de risco a mais. Os resultados de estudos caso-controle em 93 pares de gêmeos sugerem que traumatismo craniano fechado leve a moderado pode aumentar o risco de DP décadas mais tarde (GOLDMAN *et al.*, 2006).
- Estresse emocional: pode aumentar o risco de desenvolver a doença de Parkinson em pessoas que foram expostas a estresse extremo físico e mental. O estresse aumenta a disponibilidade extracelular de glicocorticóides, dopamina e glutamato no estriado, e em outras regiões do cérebro. Esses fatores podem servir para melhorar as funções do estriado nos momentos de risco. Mas cada um deles é potencialmente neurotóxico em altos níveis. Além disso, eles podem agir sinergicamente para promover a perda neuronal (SMITH *et al.*, 2002).

A exposição a estressores pode ser considerado um fator de risco muito importante para desenvolver a Doença de Parkinson, mais ainda o estresse está relacionado com muitas outras doenças mentais.

1.1.2 Prevalência da doença de Parkinson

A doença de Parkinson afeta aproximadamente sete milhões de pessoas em todo mundo (YAO *et al.*, 2013). Mais ainda, tal número vem aumentando, o que seria esperado, uma vez que a DP está relacionada com o avanço da idade. O número de indivíduos com idade avançada está aumentando no mundo, estando diretamente associado ao desenvolvimento dos países. Na Europa, as estimativas da taxa variam de 65,6 por 100,000 a 346 por 100,000 habitantes (CAMPENHAUSEN *et al.*, 2005).

1.1.3 Prevalência no Brasil

Assim como ocorre em outros países, no Brasil também há um aumento da prevalência da DP, o que seria esperado devido ao envelhecimento da população. A expectativa de vida ao nascer, no Brasil, em 1980 era de 62,6 anos, aumentou para 66,9 anos em 1990, 70,4 em 2000, 73,2 em 2009 e chegando em 76,3 em 2018. Estimativas da população brasileira para 2060 indicam que indivíduos com mais de 60 anos representarão cerca de 33,7% de toda a população (ESTATÍSTICA-IBGE, 2013). A taxa atual de prevalência por 100 habitantes acima de 64 anos, é de 3,3% (BARBOSA *et al.*, 2006). Embora a DP acometa os dois grupos de gênero, a incidência é maior no gênero masculino.

No entanto também outros fatores parecem merecer atenção, especialmente aqueles associados ao contato com pesticidas e agrotóxicos.

	ANO						
	1950	1960	1970	1980	1991	2000	2010
Menor que 15	42%	43%	43%	38%	39%	30%	24%
15 a 59	54%	53%	53%	56%	58%	62%	65%
Mais que 60	4%	5%	5%	6%	7%	9%	11%

Tabela 1 – Indicadores de Estrutura Etária no Brasil (VASCONCELOS; GOMES, 2012).

1.2 Sintomas motores

A DP idiopática, do ponto de vista fisiopatológico é caracterizada principalmente pela perda seletiva de neurônios dopaminérgicos na porção compacta da substância negra. O resultado é a deficiência de dopamina, causando disfunções da via nigro-estriatal

e afetando concomitantemente aos outros componentes dos núcleos da base tais como o corpo estriado e globo pálido. Este desequilíbrio causa a fisiopatologia da doença.

Figura 1 – Circuito motor córtico-estriatal-talâmico-cortical em doentes com Parkinson (COMMONS, 2014).

Os núcleos da base fazem parte do circuito córtico-motor, que está envolvido na seleção das ações, na preparação e na execução do movimento, no movimento em sequência, nos movimentos memorizados ou auto iniciados, no controle dos parâmetros dos movimentos e no aprendizado por reforço. Os sintomas motores da DP resultariam da falta da dopamina neste circuito motor, por causa da perda da dopamina no nível dos receptores dopaminérgicos. Sintomas como lentidão de movimento (bradicinesia), dificuldade em iniciar movimentos voluntários (acinesia), aumento do tônus muscular (rigidez) e tremores das mãos e mandíbula (mais proeminentes em repouso quando o portador de Parkinson não está tentando movimentar-se) são frequentes, marcadamente presentes nas fases iniciais da doença (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003). Na figura 1, observa-se que a diminuição de dopamina na circuitaria acarreta a perda de ação inibitória do segmento lateral do globo pálido sobre o núcleo subtalâmico. Como existe uma ação hiper-excitatória do núcleo sub-talâmico sobre o segmento medial do globo pálido, o resultado final será uma menor

ação excitatória do tálamo sobre o córtex motor. *Resultando em uma ativação excessiva dos neurônios de saída dos núcleos da base acompanhados por inibição excessiva dos sistemas motores, levando a características motoras do Parkinson.* (OBESO *et al.*, 2000).

Outra característica marcante é a dificuldade em realizar movimentos simultâneos, dada a perda da automatização do movimento. Isto leva à necessidade de maior controle voluntário, o que está diretamente relacionado ao prejuízo dopaminérgico dos núcleos da base (BROOKS, 2000). Esta perda da automatização é apenas perceptível tardiamente, apesar de, nas fases iniciais, já ser esperado um comprometimento das estruturas envolvidas na automatização (KALIA; LANG, 2015).

Estes sintomas motores ocasionam cada vez mais dificuldades para os portadores de Parkinson. Por ser uma doença progressiva, os sintomas como o tremor, por exemplo, começam unilateralmente. Os portadores de Parkinson declaram ter no mínimo alguma dificuldade permanente para se locomoverem sozinhos pela rua.

1.3 Sintomas não motores

No entanto, sabe-se que o comprometimento não é somente motor. Stewart (2008) sugere que as alterações patológicas da doença podem explicar a hiposmia (com marcada perda olfativa), a disautonomia leve (com perda das funções autonômicas) e algum comprometimento cognitivo na fase pré diagnóstico (WEINER, 2008). Pirozzolo e colaboradores (1982) demonstraram que 93% portadores Parkinson tem um comprometimento cognitivo que ocorre independentemente dos efeitos motores (PIROZZOLO *et al.*, 1982).

Mais ainda, características não-motoras são frequentemente presentes na doença de Parkinson antes do início dos sintomas motores clássicos (KALIA; LANG, 2015).

Estudos *post-mortem* comparativos de encéfalos de portadores de Parkinson e sujeitos-controle, assim como estudos em animais experimentais mostraram que os primeiros sinais motores evidentes da doença ocorrem quando 70% ou mais da dopamina no estriado já foram perdidas (BROOKS, 2000). Nesse sentido um indicador do prejuízo não motor parece apontar uma alternativa de antecipar os primeiros sintomas da DP. Pavão e col. (2011) propõem, em uma metanálise, que é possível observar a instalação dos

Figura 2 – Sintomas clínicos e tempo de progressão da doença de Parkinson (KALIA; LANG, 2015)

comprometimentos cognitivo, de aprendizado e motor. Assim, é possível observar que apesar do comprometimento motor ser comumente associado à DP, tipicamente, se aceita que os principais sintomas não motores da doença de Parkinson são: depressão, ansiedade, dificuldade cognitiva, distúrbio de sono e disfunções autônomas.(Figura 2) (BROOKS, 2000). Dentro das alterações cognitivas temos alterações na memória, linguagem, capacidade visuo-espacial e funções executivas (GALHARDO *et al.*, 2009). No entanto, os sinais e sintomas não-motores respondem muito pouco ou nada à terapia de reposição dopaminérgica(BROOKS, 2000), que é uma terapia padrão da doença. Vale a pena ressaltar que há uma carência na literatura na abordagem destas características, sendo assim, estudos baseados em neurofisiopatologia dos sintomas não-motores são necessários, especialmente no que se refere à progressão da doença. (PAVÃO, 2011)

1.3.1 Distúrbios relacionados à doença de Parkinson

1.3.1.1 Demência

O comprometimento cognitivo é um dos sintomas não motores mais incapacitantes da doença de Parkinson e constitui um risco para desenvolver demência.

Estudos de indivíduos com a DP idiopática que foram examinados para complicações cognitivas e psiquiátricas mostraram que mais da metade (52%) dos indivíduos com escores normais no *Mini-Mental State Examination* (MMSE) apresentaram comprometi-

mentos cognitivos de acordo com o escore. A doença de Parkinson também inclui sintomas cognitivos que se presume progredir segundo o grau da doença. Estudos mostraram que cerca de 75-80% dos portadores de Parkinson desenvolverão demência após 20 anos de evolução (AARSLAND *et al.*, 2012). Estudos longitudinais mostraram que a prevalência cumulativa de demência na doença de Parkinson é tão alta quanto 78% (AARSLAND *et al.*, 2003). A presença da demência junto com a doença de Parkinson têm sido muito (devastadoras?) para os portadores de Parkinson, além de terem já problemas motores incapacitantes, apresentam também comprometimentos cognitivos, o qual está associado a pior qualidade de vida

1.3.1.2 Depressão

A depressão é um transtorno mental mais comum em idosos. A depressão tardia afeta 1 a cada 10 idosos e está associada a características sociodemográficas, como a qualidade de vida baixa. Em níveis mais altos na DP, a depressão se apresenta normalmente, afetando 30 a 50% dos indivíduos, com taxas de prevalência de 17% para depressão maior, 22% para depressão menor e 13% para distímia (AARSLAND *et al.*, 2012).

Estudos no Brasil mostraram que as mulheres idosas estavam duas vezes mais associadas a quadros depressivos que os homens (LOPES *et al.*, 2015).

Presume-se que a depressão esteja associada à função dopaminérgica alterada na DP. Mas nos portadores de Parkinson, ela não é apenas pelas alterações neurodegenerativas, mas também porque passam por situações que provocariam o declínio da saúde mental, como o isolamento social e prostração, colocando-os num grupo de alto risco de desenvolvimento de patologias neuropsiquiátricas.

No sentido da qualidade de vida relacionada a saúde em geral, um estudo de revisão sistemática, revelou que a depressão foi o preditor mais significativo da piora na qualidade de vida, em comparação com outras variáveis, incluindo aquelas relacionadas à função física (SOH *et al.*, 2011).

Presume-se também, que estes problemas psicológicos podem ser a causa das situações estressantes e complicadas que os portadores de Parkinson têm que atravessar no seu dia a dia. Acrescenta-se a isso a necessidade deles aceitarem e enfrentarem o agravamento dos sintomas da mesma doença, uma vez que ela não apresenta cura. Resulta-

dos de um estudo de revisão revelaram relações consistentes entre fatores psicológicos, (enfrentamento e consciência da doença, suporte social e personalidade) e aumento da ansiedade e depressão nos portadores da Doença de Parkinson. O aumento de apoio social esta relacionado a níveis mais baixos de ansiedade e depressão(SOH *et al.*, 2011).

1.3.1.3 *Ansiedade*

A ansiedade tem sido tipicamente considerada como sintoma não motor, por ser resultado de desequilíbrios neuroquímicos causados pela morte de neurônios dopamínrgico nos núcleos da base dos portadores de Parkinson. Estudos de metanálise mostraram que as taxas de prevalência de transtornos de ansiedade na doença de Parkinson (DP) são de 31% para a classificação de ansiedade múltipla, 14% de ansiedade generalizada, 13,8% de fobia social. (BROEN *et al.*, 2016) Estes dados são muito preocupantes por si só, em comparação com a prevalência na população sem a doença. Em portadores de Parkinson a prevalência é muito maior, mais também afeta drasticamente na qualidade de vida dos indivíduos que a padecem.

Diante de tudo que foi mencionado acima, qual seria a melhor estratégia de tratamento para estes participantes? Se eles tem um acúmulo enorme de acometimentos físicos, mentais e emocionais, a qual desses âmbitos devemos dar mais prioridade? Ou ainda existirá um método de tratar a todos eles? No presente estudo não abarcaremos estas questões, mas estas são importantes para conseguirmos entender os portadores de Parkinson como um todo e não só pelos acometimentos físicos.

1.3.1.4 *Distúrbios do sono*

Dentre os sintomas não motores na DP, um dos mais frequentes é o distúrbio do sono que traz grande impacto clínico repercutindo significativamente na qualidade de vida dos indivíduos com esta doença. Estudos recentes mostraram que 60% a 98% dos portadores de Parkinson apresentam distúrbios noturnos do sono e cerca de 33% destes, apresentam grau moderado a grave dos distúrbios do sono(DIEDERICH; MCINTYRE, 2012). Este distúrbio inclui dificuldade em iniciar o sono, despertar noturno frequente, fragmentação do sono, apneia, síndrome das pernas inquietas (*RLS*), movimento periód-

dico dos membros durante o sono (PLMS) e distúrbio comportamental do sono REM (RBD)(RAGGI *et al.*, 2013). O RBD está presente em 25% a 50% portadores de Parkinson. (WOLTERS, 2009). A degeneração das estruturas responsáveis pela manutenção dos ciclos do sono parece ter relação com a depleção da dopamina na doença de Parkinson

1.3.2 Qualidade de vida na doença de Parkinson

A definição de qualidade de vida pode parecer difícil, mas está diretamente associada a um conjunto de aspectos que tentam determinar algo poderoso e simples de ser percebido, a satisfação que encontramos em nossa vida. Por ser uma doença incapacitante tanto no âmbito motor quanto cognitivo, a DP impõe a seus portadores grandes desafios, que certamente alterarão sua qualidade de vida. Quase sempre levando estes a sentirem um grau alto de insatisfação com a vida que levam, tanto na parte emocional, física e social.

- Percepção sobre sua saúde: O impacto da DP nas pessoas portadoras representa uma enorme variedade de riscos constantes, como sofrer quedas; "congelar"no meio da travessia de uma rua não conseguindo avançar nem retroceder; não conseguir falar "não"quando eles não querem, porque simplesmente a fala não sai; não ter o controle motor das ações básicas como decidir entre andar ou parar; entre outros. A percepção dos portadores de Parkinson com respeito ao estado de sua saúde é muito desqualificante e chega até muitas vezes a se sentirem desnecessários para a família e a sociedade.
- Perda de independência funcional. Os portadores de Parkinson geralmente têm uma percepção negativa sobre a sua funcionalidade na vida dos familiares. Do ponto de vista econômico, Parkinson representa um problema. Os portadores não conseguem mais trabalhar, levando a uma diminuição do aporte econômico da residência e tendo os custos convertidos em um necessidade econômica a mais. Além do mais, o sistema único de saúde (SUS) do Brasil não cobre todas as necessidades que demandam da doença. Sendo uma doença que atinge pessoas em todas as esferas econômicas e sociais. Um estudo de metanálise demonstrou que os fatores associados à DP são: exposição à pesticidas (Herbicidas ou inseticidas); vida rural; ocupação agrícola e exposição à água de poços (NOYCE *et al.*, 2012)). Por ser um país em desenvolvimento, o Brasil apresenta uma porcentagem alta de pessoas abaixo da

renda mínima de sobrevivência. No Brasil o número de pessoas que vivem abaixo da linha da pobreza (renda mensal per capita inferior a 145 reais) é alto, cerca 13,5 milhões de pessoas. Mais ainda, esse número aumentou desde 2014 segundo o IBGE (Síntese de Indicadores Sociais, 2019). Sendo assim, uma possível explicação à exposição de fatores de risco para o desenvolvimento da DP.

Desigualdade social é uma problemática global e está diretamente relacionada com a economia de cada país. Os países com altos índices de desigualdade social apresentam, coincidentemente, menores investimentos em assistência em saúde. A realidade para os portadores de Parkinson não é diferente. O acesso ao sistema de saúde é limitado neste caso, e por esta razão, o Brasil ainda não está preparado para atender pessoas com doenças degenerativas. A adequação de uma infraestrutura para evitar, quedas por exemplo, é essencial para este grupo específico. No cotidiano dos portadores de Parkinson há uma percepção constante de que as pessoas com quem eles tem convivência não estão preparadas adequadamente para dar apoio social. Dado que as necessidades dos portadores de Parkinson vão desde cuidados básicos a cuidados profissionais, dependendo do grau da doença podendo levar a uma internação hospitalar.

Um exemplo de caso envolvendo uma complicação típica da doença, como "*freezing*", juntamente com a falta de um cuidador pessoal, na maioria das vezes, os deixam isolados dentro de suas residências. Como não conseguem realizar atividades corriqueiras no ambiente externo, como a compra de uma medicação ou apenas um contato social com outras pessoas, este isolamento resulta em alguns riscos aos quais eles estão constantemente expostos. Possuir doença de Parkinson e não ter condições econômicas suficientes para lidar com esta doença, é um problema realmente preocupante. Qual a porcentagem de portadores de Parkinson que não tem acesso aos cuidados básicos de saúde? Um censo estatístico no Brasil, mostrou que 69,7% da população adulta declarou não ter um plano de saúde (ESTATÍSTICA-IBGE, 2013). O Brasil é considerado um país de alta e persistente desigualdade de renda. A renda da população brasileira não é muito alta e a quantidade das pessoas que tem acesso ao sistema de saúde diminuiu nos últimos anos, impedindo um diagnóstico precoce da DP. Um diagnóstico precoce poderia prevenir muitas complicações da doença,

especialmente na população idosa. Mas será que o Brasil estará preparado para ter este tipo específico de população?

1.3.3 Diagnóstico da doença de Parkinson

Apesar das evidências de que pode haver sintomas não-motores na fase pré diagnóstica e, mais ainda, ser aceito que estes podem ser decorrentes do prejuízo dos núcleos da base e do circuito córtico-motor, atualmente não se opera diagnóstico com base neles. O diagnóstico é baseado, essencialmente, nos sintomas motores. Atualmente é usada a escala Hoehn e Yahr (1967), que se baseia no duplo conceito de que a gravidade da disfunção parkinsoniana geral está relacionada ao comprometimento motor bilateral e ao equilíbrio/ marcha comprometidos. O aumento do comprometimento motor, pode ser mapeado em: doença unilateral (estágio 1); envolvimento unilateral e axial (estágio 1,5); doença bilateral sem déficit de equilíbrio (recupera o equilíbrio dando três passos para trás ou menos) (estágio 2); doença bilateral leve, com recuperação no "teste do empurrão"(empurra-se bruscamente o paciente para trás a partir dos ombros, o paciente dá mais que três passos, mas recupera o equilíbrio sem ajuda)(estágio 2,5); doença bilateral leve a moderada, com alguma instabilidade postural e capacidade para viver independente (estágio 3); incapacidade grave, mas capaz de caminhar ou permanecer em pé sem ajuda (estágio 4); e incapacidade grave, mas confinado à cama ou cadeira de rodas, a não ser que receba ajuda (estágio 5)(HOEHN *et al.*, 1998).

As funções comprometidas envolvendo áreas de controle oculomotor, córtex associativo, sistema límbico e órbita frontal, e funções como atenção, aprendizagem, memória e emoções são abundantes. Todos estes aspectos funcionais são dependentes da dopamina, e consequentemente, são afetados também na doença de Parkinson. Entretanto, parecem ocorrer de maneira pouco preditiva sequencialmente (MAIA; FRANK, 2011), além de estarem presentes em diversas outras doenças até mesmo no envelhecimento saudável. Assim o diagnóstico diferencial não poderia ser baseado em tais aspectos.

Este diagnóstico diferencial é menos acessível à maioria da população por causa do custo e acesso, e também porque a DP pode ser confundida com outras doenças, como o tremor essencial ou parkinsonismo. Além disso, para se ter um diagnóstico final e certo da doença, o indivíduo tem que passar por uma série de avaliações englobando

técnicas de neuroimagem (tomografia computadorizada, eletroencefalograma, entre outros). Ainda assim, é difícil obter um padrão de neurodegeneração que possa indicar que estes indivíduos poderiam desenvolver Parkinson, não sendo possível a predição da doença.

1.3.4 Tratamento da doença de Parkinson

A doença de Parkinson, como mencionada acima, tem seu diagnóstico baseado no conjunto de sintomas motores e, igualmente a estes, o tratamento terá como objetivo aprimorar os sintomas motores. A primeira medida clínica para os portadores de Parkinson é a reposição de dopamina para compensar as disfunções provocadas pela perda dos neurônios dopaminérgicos. Embora não existam tratamentos capazes de interromper a doença, nem curá-la, o desafio na clínica é uma constante regulação da medicação no controle dos sintomas motores, para assim, devolver a autonomia aos portadores de Parkinson. Os benefícios da medicação quase sempre duram pouco tempo, porém a perda de autonomia continua progredindo, concomitantemente à complicação de outros sintomas, dessa maneira, levando a necessidade de elevar as doses da medicação. Os portadores de Parkinson estão constantemente na procura de outras formas de tratamento.

1.3.4.1 Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico é o principal meio para o controle dos sintomas motores na doença de Parkinson.

- ***Tratamento de cunho dopaminérgico:***

O objetivo do tratamento com dopamina é aumentar a atividade dopaminérgica nos núcleos da base. Os sintomas motores clássicos da DP nos estágios iniciais respondem bem às terapias de substituição dopaminérgica. São utilizados fármacos como agonistas da dopamina e levodopa (meia-vida plasmática de 50 a 120 minutos). Normalmente no horário do pico da medicação, movimentos involuntários coreicos como discinesia, são observados. Estes movimentos estão relacionadas com os níveis plasmáticos máximos de levodopa. Entretanto, conforme a doença progride, se faz necessária a adição de doses, presumivelmente, por causa do grau de aumento da depleção de dopamina no estriado. Tornando assim, o tratamento limitado pelo fato

de doses elevadas de levodopa (>600mg/dia) levarem a complicações motoras como discinesias, distonias e flutuações potencialmente incapacitantes para os portadores de Parkinson. Tais efeitos, como discinesias, ocorrem pelo excesso de inibição de neurônios de projeção do putâmen -GPe, reduzindo os efeitos inibitórios dos neurônios tálamo-corticais (OBESO *et al.*, 2000).

Usualmente é administrada a L-dopa junto com benserazida ou carbidopa, com a finalidade de inibir a conversão de L-dopa em dopamina periférica, assim reduzindo os efeitos adversos dopaminérgicos. Também pode auxiliar na concentração central, a qual contribui na redução da dose necessária de L-dopa. Finalmente esta combinação pode contribuir para diminuir as flutuações plasmáticas, dado que estes agregados auxiliariam na prolongação da da L-dopa (MÜNCHAU; BHATIA, 2000). Todavia, há uma série de controvérsias teóricas sobre a toxicidade da dopamina. Muitos autores indicam que ela pode ser neurotóxica, pois tem o potencial de formar radicais livres, os quais podem prejudicar os neurônios restantes, e assim trazer mais complicações motoras, como acelerar o curso da doença. Isto não impede que outros sintomas não motores também estariam progredindo. Infelizmente esta discussão ainda continua.

Não obstante, a doença de Parkinson não inclui somente déficit de sistemas dopaminérgicos, mas também déficit de sistemas colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. O tratamento farmacológico pode incluir agonistas de dopamina, que são utilizados normalmente em fases iniciais da doença com a finalidade de evitar as complicações motoras ou flutuações entre estado *ligado "ON"* e *desligado "OFF"*. Este último estado estaria relacionado, principalmente, a perda crescente de terminais nervosos dopaminérgicos. Logo a L-dopa não poderia ser mais armazenada nesses terminais, e os sintomas dos portadores de Parkinson começam a flutuar de acordo com a concentração plasmática da L-dopa. Na lista dos agonistas da dopamina regularmente utilizados, está a apomorfina, pramipexol e bromocriptina. Além da L-dopa, existem outros medicamentos utilizados por portadores de Parkinson. A segelina (inibidor de monoamina oxidase tipo B), por exemplo, é prescrita junto com a levodopa, com a finalidade de prologar a ação da dopamina. Não obstante, o uso da segelina aumentaria potencialmente os efeitos colaterais da L-

dopa como discinesias e problemas psiquiátricos (MÜNCHAU; BHATIA, 2000). A amantadina tem sido usada há muito tempo, pois possui ações anticolinérgicas e, principalmente, por ser um bloqueador pre-sináptico da dopamina e noradrenalina. Estudos mostraram que a amantadina pode reduzir as discinesias provocadas pela dopamina (MÜNCHAU; BHATIA, 2000). Existem também outros fármacos, como os inibidores de catecol-O-metil-transferase (entacapone), que são usados conjuntamente com a levodopa, reduzindo o metabolismo periférico da L-dopa, dessa maneira, prolongando a meia vida plasmática desta. Desse modo, reduz as flutuações das concentrações plasmáticas de L-dopa de modo que os benefícios do medicamento seriam mais prolongados (KAAKKOLA *et al.*, 1994). Os anticolinérgicos como biperideno, prociclidina, orfenadrina, entre outros, melhoram o tremor e a rigidez em menor grau, mas os efeitos colaterais podem ser potencialmente perigosos, já que podem causar estados de confusão e prejudicar à atenção. Entretanto, muitos portadores de Parkinson ainda os utilizam, na esperança de que possa ser um tratamento que atenuará os sintomas do Parkinson (PONDAL *et al.*, 1996). Como foi mostrado, nenhum dos medicamentos são prescritos com a finalidade de tratar os outros sintomas que acarretam a DP. E alguns destes também podem prejudicar as funções cognitivas dos portadores de Parkinson.

1.3.4.2 Tratamento cirúrgico

A cirurgia na doença de Parkinson pode soar como uma medida drástica para as pessoas que não portam a doença. Relatos de muitos portadores de Parkinson podem demonstrar o contrário. Muitos deles conseguiram dar alguns passos e até caminhar após a realização destas cirurgias atualmente. Existem motivos significativos que levam a esta intervenção cirúrgica. Como exposto acima, a L-dopa causa complicações motoras ao longo do tratamento, e estas complicações progridem até a L-dopa não fazer mais efeito. Uma das alternativas encontradas é a estimulação cerebral profunda, que consiste em estimulações elétricas em locais como os núcleos subtalâmicos, o globo pálido interno e o núcleo pedunculopontino. A cirurgia consiste na instalação de eletrodos no cérebro e um controle externo permite regular a estimulação elétrica das áreas subcorticais mencionadas anteriormente, com a finalidade de melhorar os sintomas motores e permitir a diminuição

das doses medicamentosas. Embora exista controvérsias sobre os benefícios da cirurgia a longo prazo, alguns autores são a favor de que esta cirurgia possa devolver a autonomia aos portadores de Parkinson; enquanto outros indicam que os benefícios da cirurgia possam ter breve duração e trazer outras complicações devido à desregulação da dopamina. A cirurgia estereotáctica cerebral profunda oferece apenas alívio parcial temporário (LANGSTON, 2006) (citado por (POST *et al.*, 2011)).

Por outro lado, as terapias mal sucedidas podem desencadear ansiedade em portadores de Parkinson. Na clínica, os primeiros meses de medicação são um conjunto de reajustes na dosagem, porque nem todos os indivíduos reagem da mesma maneira a todas as terapias. Logo, a probabilidade de desenvolverem problemas emocionais por conta disto também é significativa. Compreender o fator social importante na terapia como intervenção aprimorada poderia fornecer melhores resultados.

1.3.5 Sistemas de Memória

A memória pode ser definida como *a capacidade de alterar o comportamento em função de experiências anteriores, dependentes de estruturas localizadas em diferentes regiões do sistema nervoso. O processamento de informações nessas estruturas neurais resulta em alterações nestas ou em outras regiões, levando a alterações no funcionamento do sistema* (XAVIER, 1993). O conceito de sistemas de memória é uma proposição que pode oferecer substrato teórico para compreender melhor os distúrbios cognitivos na doença de Parkinson, assim como sua definição depende da observação destes casos patológicos. Distinções entre memórias de longo e curto prazo são as mais comuns na literatura. A memória de curto prazo se refere à capacidade de armazenar pequena quantidade de informações durante um curto período de tempo segundo (BADDELEY; WARRINGTON, 1970) (citado por (XAVIER, 1993)). Acredita-se que este tipo de memória tenha a duração de alguns segundos. Um aspecto interessante desta memória é que ela pode ser armazenada no sistema de memória por meio da repetição, mas depende intensamente da atenção e do tempo (XAVIER, 1993). Em contraste, a memória de longo prazo pode armazenar muito mais informações por período indefinido de tempo.

Propostas de diferentes formas de memória são compatíveis com diferentes áreas cerebrais, por exemplo, uma é a divisão da memória de longo prazo: a memória

explícita (declarativa) e a implícita (não declarativa). A memória explícita, seria o tipo de memória acessível para consciência e que pode ser verbalizada (SQUIRE, 2004) (citado por (FOERDE; SHOHAMY, 2011)). Em contraste, a memória declarativa, pode ocorrer sem consciência (FOERDE; SHOHAMY, 2011). Esta classificação da memória de longo prazo forneceu um suporte para entender o papel dos gânglios da base na aprendizagem de hábitos e de procedimentos, considerada, nesse contexto, como memória não declarativa ou implícita (KNOWLTON *et al.*, 1996).

Historicamente, a descrição acerca de memória implícita foi estudada na doença de Parkinson por estar relacionada com a memória de circuitos motores, que estariam afetados diretamente pela morte de neurônios dopaminérgicos nos gânglios da base. Presume-se que enquanto a doença progride, os prejuízos na memória dos portadores também aumentam. Annet e Smith (1988) mostraram que portadores de Parkinson são piores ao fazer um laço de fita, mas um pouco melhores para imaginar cada fase. Isso parece indicar que no grupo estudado a aptidão motora estava preservada, apesar da incapacidade da ação, mostrando ao menos uma dissociação parcial entre os sistemas de memória envolvidos. Diferentes trabalhos clássicos tentaram mostrar uma dupla dissociação entre esses tipos de memória. As lesões realizadas no fórnix e no núcleo caudado em tarefas de memória declarativa e implícita parecem reforçar esse efeito (Cohen, 1984; Packard e col. 1989). Mais recentemente o tema foi melhor discutido, mas ainda assim a comunidade científica aceita que as pessoas portadoras da doença de Parkinson são exemplo crítico no entendimento de tipos de memória (Somamix e Foerde, 2011).

1.3.6 Papel do núcleo estriado no aprendizado implícito

O núcleo estriado é a principal estrutura de eferência para os núcleos da base, recebendo projeções proeminentes do córtex cerebral, do tronco encefálico e do tálamo (BROOKS, 2000). Estudos que utilizaram tomografia por emissão de pósitron detectaram ativação do estriado durante o aprendizado implícito em indivíduos sadios (DOYON *et al.*, 1996).

No mesmo sentido, experimentos feitos em indivíduos com DP revelaram correlações entre o rendimento motor e a aquisição implícita de conhecimento (PAVÃO *et al.*, 2012). Portanto, o estudo das funções estriatais pode ajudar a entender a perda da

automatização nas pessoas com doença de Parkinson, pois o núcleo estriado parece estar envolvido especificamente com o aprendizado motor e o estabelecimento de padrões de movimentos habituais (memória implícita) (PEIGNEUX *et al.*, 2000).

O armazenamento de tais padrões motores na forma de unidades comportamentais maiores pode ser vantajoso em termos de processamento neural necessário para a realização das sequências programadas, evitando assim, o custo de gerenciar a ação por meio de sequências de movimentos individuais. (BROOKS, 2000). Sendo assim, fica claro que, ao menos, parte do prejuízo motor envolve a perda da automaticidade, especialmente aquela necessária para a realização de ações sequenciais, evidenciáveis no aprendizado de sequências de ações. Exatamente por estes aspectos se pode esperar que este prejuízo, decorrente das perdas dopaminérgicas, já estejam nas fases pré diagnóstico, mas que sejam de difícil observação, carecendo de um método de análise mais fino para tal.

Entender o papel do estriado é importante para tratar da automaticidade. Peigneux *et al.* (2000) sugerem que o papel do estriado na aprendizagem de sequências pode ocorrer de dois modos: (1) estar envolvido na automação implícita de uma informação serial através da participação do circuito motor-cortical-subcortical ligando as áreas pré-frontais e caudado; e/ou (2) o corpo estriado estar particularmente ativo na seleção de resposta mais adequada no contexto criativo para a corrente de estímulos e a sequência de estímulos anteriores encapsulados (PEIGNEUX *et al.*, 2000). De fato, os experimentos realizados por Doyon (1996) mostraram que a dificuldade de aprendizagem em fases tardias do processo de aquisição da sequência viso-motora repetitiva na tarefa do estudo é a incapacidade de combinar os diferentes movimentos dos dedos em uma única unidade integrada com a prática, de forma que, tanto o estriado como o cerebelo contribuam para a automatização deste processo de co-articulação. Portanto, o comprometimento na automatização da sequência de movimentos dos dedos poderia ser devido a diferentes processos cognitivos. O estriado poderia não só participar do processo de aprendizado e retenção da habilidade viso-motora, como também constituir-se como uma região cerebral potencialmente importante dentro da qual os programas motores necessários para executar uma habilidade de forma eficiente poderiam ser armazenados (DOYON *et al.*, 1998).

1.3.7 Aspectos cognitivos na doença de Parkinson

DP envolve uma lesão específica da substância negra que resulta na redução dos níveis de dopamina no estriado. Estudos mostram que o estriado é uma área cerebral essencial para os circuitos motores e que também tem sido estudado por seu papel importante no aprendizado e execução de programas implícitos (KNOWLTON *et al.*, 1996) (citado por (PAVÃO, 2011)) .

Indivíduos saudáveis, treinados, são capazes de desempenhar concomitantemente tarefas complexas que supostamente utilizam os mesmos recursos de processamento com pouca ou nenhuma interferência no desempenho. Assim o treinamento repetitivo aliviaria a carga atencional em decorrência da automatização.(HELENE; XAVIER, 2003). No entanto resultados de estudos baseados em testes de desempenho de tarefas motoras associada a tarefas cognitivas em portadores de Parkinson mostram que o custo para a execução da dupla tarefa é maior em comparação com indivíduos saudáveis (TEIXEIRA; ALOUCHE, 2007). Contudo, os trabalhos revisados apontam que o menor desempenho em tarefas com alta carga atencional se deveria a uma disfunção na utilização de recursos de processamento cognitivo em pessoas com a DP.

Para entender o papel dos núcleos da base na memória implícita tem sido utilizado paradigmas de aprendizagem probabilística como tarefas de "previsão do tempo" onde a relação entre pistas e resultados era probabilístico. Nesses experimentos cada pista está associada à probabilidade de um resultado; os achados mostraram que portadores com a DP apresentavam prejuízos aprendizagem neste tipo de tarefas de natureza implícita (KNOWLTON *et al.*, 1996) [citado por (FOERDE; SHOHAMY, 2011)]. Existe uma dificuldade inerente ao aprendizado de estruturas probabilísticas, uma vez que esse tipo de estrutura não pode ser codificada explicitamente, ficando a cargo, portanto, do aprendizado gradativo implícito (FOERDE; SHOHAMY, 2011).

2 JUSTIFICATIVA

A doença de Parkinson representa o segundo transtorno neurodegenerativo mais comum, sendo um grave problema na sociedade atual. Apesar da doença estar associada à perda dopaminérgica no estriado, seu diagnóstico é baseado na clínica dos sintomas e na perda da independência. Por conta disso, o diagnóstico ocorre apenas na presença de sintomas que se instalam quando 70% ou mais da dopamina já foi perdida. No entanto, considerando que a perda dopaminérgica está associada a disfunções atualmente não identificáveis precocemente, mas ainda assim potencialmente disruptivas, é importante gerar esforços para criação de estratégias diagnósticas em populações tidas como assintomáticas.

Como demonstrado na literatura, a doença de Parkinson é caracterizada principalmente pela depleção de neurônios dopaminérgicos na substância negra, afetando consequentemente, toda a circuitaria envolvida (gânglios da base). O que se propõe aqui é avaliar uma população de pessoas portadoras da doença de Parkinson e analisar uma nova ferramenta devotada a medir quanto está comprometida a capacidade de automatização no aprendizado motor.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Caracterizar de maneira abrangente uma população de pessoas portadoras da doença de Parkinson, considerando aspectos clínicos, motores e cognitivos. Para tal avaliações tradicionais e inovadoras foram aplicadas.

3.2 Específicos

- Caracterizar os participantes com DP por categorias: idade, anos da doença, escolaridade, tratamento medicamentos, alterações cognitivas segundo o MoCa, horas de sono, sintomas motores característicos, entre outros
- Avaliar o aprendizado implícito de sequências probabilísticas na Doença de Parkinson com o uso da interface jogo do goleiro para avaliação comportamental e comparação desses resultados com os obtidos através de metodologias consagradas
- Caracterizar os pacientes com DP no jogo do goleiro por padrões de desempenho almejando separação de aspectos explícitos e implícitos da tarefa.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O experimento envolveu a análise comportamental de um conjunto de voluntários divididos em dois grupos: saudáveis e portadores da doença de Parkinson. Os experimentos foram realizados na Associação Brasil Parkinson. Essa dissertação está sendo produzida como parte das atividades do Centro FAPESP-NeuroMat de Pesquisa, Inovação e Disseminação (FAPESP 2013/07699-0).

4.1 Arranjo experimental

Voluntários: Os participantes são voluntários associados ativos da Associação Brasil Parkinson com a Doença de Parkinson Hoehn e Yahr's 1, 2 e 3 (HOEHN *et al.*, 1998) e um grupo controle (i.e. saudáveis).

O experimento foi aprovado pelo comitê de ética local (Numero CAAE 67388816.2.0000.0065) de acordo com a declaração de Helsink, e foi assinado um consentimento informado por cada participante antes do início das avaliações.

Crítérios de exclusão: Parkinsonismo induzido por drogas , atrofia do sistema múltiplo, doença cerebrovascular, epilepsia, história de alcoolismo, lesão ou tumor na cabeça, participantes com diagnóstico de demência senil, distúrbios cerebelares ou com disfunção oculomotora e disfunções autonômicas causadas por outras doenças.

4.1.1 Avaliações clínicas

- **MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA):** o MoCA foi desenvolvido como um instrumento breve de rastreio de comprometimento cognitivo leve e adaptado a um teste de triagem (NASREDDINE *et al.*, 2005). Com base nos domínios cognitivos como : execução e visuo-espacial, nomeação, memória, atenção, linguagem, abstração, evocação tardia e orientação. O escore total é de 30 pontos, sendo que escores abaixo de 26 indicam algum déficit cognitivo.

Na doença de Parkinson tem sido utilizadas baterias neuropsicológicas como ferramentas de detecção para este comprometimento. O *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) é utilizado para este tipo de avaliação, pela eficacia no rastreio cognitivo e

a maior sensibilidade do que o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) .

A Avaliação Cognitiva de Montreal possui propriedades psicométricas adequadas como instrumento de triagem para a detecção de comprometimento cognitivo leve ou demência na doença de Parkinson.

- Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson-UPDRS: a UPDRS é patrocinada pela Sociedade de Distúrbios do Movimento (Movement Disorders Society-MDS) para avaliar a Doença de Parkinson. O UPDRS é dividido em quatro partes: Parte I (aspectos não motores da vida diária), Parte II (aspectos motores da vida diária), Parte III (avaliação motora) e Parte IV (complicações motoras). (GOETZ *et al.*, 2007)
- Depression, anxiety and stress scale (DASS 21): a DASS é um conjunto de três subescalas, do tipo Likert, de 4 pontos, de auto-resposta. Cada sub-escala é composta por 7 itens destinados a avaliar os estados emocionais de depressão, ansiedade e estresse. Esta escala apresenta qualidades específicas que permitem avaliar simultaneamente estes três estados. A versão reduzida de 21 itens, que foi adaptada à língua portuguesa, foi validada por Alves (2006). A sub-escala de depressão avalia sintomas como inércia; anedonia; disforia; falta de interesse/envolvimento; auto-depreciação; desvalorização da vida e desânimo. A sub-escala de ansiedade, avalia excitação do sistema nervoso autônomo; efeitos músculo-esqueléticos; ansiedade situacional; experiências subjetivas de ansiedade. Finalmente, a sub-escala de estresse avalia dificuldade em relaxar; excitação nervosa; fácil perturbação/ agitação; irritabilidade/reação exagerada e impaciência (APÓSTOLO *et al.*, 2006)
- Escala de Epworth: a escala Epworth foi desenvolvida com base em observações sobre a natureza e ocorrência de sonolência diurna. Trata-se de um questionário de autorrelato que avalia a probabilidade de adormecer em oito situações que envolvem atividades diárias, algumas conhecidas como altamente soníferas (JOHNS, 1991). O escore global varia de 0-24, escores acima de 10, sugerem o diagnóstico de sonolência diurna excessiva (SDE) (JOHNS, 2000).

4.1.2 Jogo do goleiro

O *JogodoGoleiro* (<http://game.numec.prp.usp.br/>), é uma ferramenta computacional desenvolvida pelo nosso grupo em conjunto com o Centro de Pesquisa, Inovação e Disseminação de Neuromatemática (NeuroMat - CEPID FAPESP) com o objetivo inicial de ser um novo protocolo experimental. O jogo consiste no dilema de um goleiro prever a posição (entre 3 possíveis) em que será batida a bola na tentativa de defender um chute na hora do pênalti. O goleiro só será bem sucedido se identificar corretamente a árvore de contextos que define a cadeia de alcance variável formada pela sequência de direções escolhidas pelo batedor. Assumindo que o participante aprendeu a melhor estratégia possível, ele deverá ser capaz de antever a posição mais provável, dado o contexto associado pela árvore de contextos do batedor (CASTRO, 2016). O jogo do Goleiro foi utilizado como ferramenta amigável de avaliação junto com testes motores, com a finalidade de medir o poder preditivo no desempenho de marcha em situações complexas e condições de dupla tarefa, frente ao MoCA. O resultado das análises nas fases determinísticas do jogo foi capaz de avaliar aspectos do desempenho de tarefas cognitivas, tornando-a uma ferramenta comparável aos testes MoCA para DP. (STERN *et al.*, 2018) A partir de uma versão inicial (Jogo do Goleiro 2017) do jogo coletas foram realizadas e as análises geradas deram origem a um trabalho específico.

Figura 3 – Jogo do Goleiro

4.1.2.1 JOGO DO GOLEIRO (2017)

No primeiro semestre de 2017 foram realizados experimentos com o intuito de avaliar a metodologia sugerida e já coletar dados que permitam tratar as disfunções e automatização em pessoas com DP. A plataforma de coleta de dados é um experimento (com uma tarefa de tempo de reação com escolha) revestido de uma aplicação em forma de um jogo on-line: no jogo do goleiro foram avaliados 74 participantes. Os voluntários estavam divididos em: 23 com a doença de Parkinson na escala HY-1; 31 com a doença de Parkinson na escala HY-2 e 20 participantes controles; a fim de caracterizar os participantes segundo seu desempenho e tempo de reação. As coletas de dados foram sempre realizadas na mesma sala, onde cada participante foi posicionado em frente a um monitor e o participante comandava o jogo com o teclado.

O jogo apresenta três fases:

- 1) Baseline (treino): mede o tempo mínimo de respostas. Essa metodologia foi usada para limpar possíveis ruídos produzidos pelas respostas por disfunções motoras. A fase de baseline foi dividida em duas: AQ, referente a escolha sem limite de tempo; e AR, com limite de 5 segundos para o limite de resposta.
- 2) Jogo: as fases de jogo ocorrem em quatro etapas, onde os participantes têm que perceber os padrões de sequências probabilísticas nas diferentes etapas. As fases de jogo estão divididas em: $JG - 0$, $JG - 1$, $JG - 2$, $JG - 3$. As diferenças entre as estruturas seguem mais abaixo.
- 3) Jogo da memória: o jogo da memória explícita, onde o participante devia memorizar a sequência apresentada e utilizar para defender o gol. Esta fase apresenta uma sequência de estrutura fixa para o participante memorizar. As fases de memorização estão subdivididas em: $JM - 0$ e $JM - 1$, sendo ambas oportunidades de resposta à tarefa de memorização. $JM - 0$ terá apenas uma oportunidade de memorizar a sequência, enquanto $JM - 1$ apresentará a opção da sequência até o jogador decorar.

A ideia de caracterizar o desempenho na tarefa pela capacidade de automatização (uso de memória implícita) depende, essencialmente, dos desempenhos nas etapas do jogo. As etapas de baseline e memorização servem para a caracterização geral dos portadores de Parkinson na tarefa em si, especificamente no desafio de resposta motora

(baseline) e memorização dos eventos. O jogo pode ser caracterizado como uma tarefa de tempo de reação e decisão, sendo a escolha correta derivada da análise do padrão serial de eventos definidos previamente por uma árvore de contexto. Assim, cada evento define uma tentativa, em que consiste na escolha de três lados possíveis (referente as setas do teclado convencional). A seta para a esquerda é equivalente ao 0 (chute para a esquerda), a seta para baixo ao 1 (chute no centro) e a seta para a direita ao 2 (chute para a direita). As árvores de contexto foram selecionadas de maneira que, na fase 2, há quatro estruturas que definem as sequências probabilísticas da seguinte forma:

- Etapa $JG - 0$ e $JG - 1$: as probabilidades associadas aos contextos da árvore está dada por $P(X_n = 0|X_{n-1} = 2) = 1, P(X_n = 1|X_{n-1} = 0) = 1, P(X_n = 2|X_{n-1} = 1) = 1$. Assim, estas probabilidades geram um sequência fixa de $\dots 012012\dots$

$$\mathbf{P} = \begin{matrix} & \begin{matrix} 0 & 1 & 2 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 0 \\ 1 \\ 2 \end{matrix} & \left\| \begin{matrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \end{matrix} \right\| \end{matrix}$$

- Etapa $JG - 2$: no conjunto de $\tau = \{00, 10, 20, 1, 02, 12, 22\}$, a sequência é gerada pelo par (τ, p) onde p é uma família de probabilidades associada a τ . Pois cada probabilidade depende de cada elemento de τ . Assim estas probabilidades geram sequências da forma $\dots 22102212001022102212001022102210\dots$

A matriz de probabilidade é dada pela árvore:

$$\mathbf{P} = \begin{matrix} & \begin{matrix} 0 & 1 & 2 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 00 \\ 10 \\ 20 \\ 1 \\ 02 \\ 12 \\ 22 \end{matrix} & \left\| \begin{matrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0.7 & 0 & 0.3 \\ 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{matrix} \right\| \end{matrix}$$

- Etapa $JG - 3$: no conjunto de $\tau = \{00, 10, 20, 01, 11, 21, 2\}$, da mesma maneira que no $JG - 2$, a sequência é gerada pelo par (τ, p) onde p é uma família de probabilidades associada a τ . Já que cada probabilidade depende de cada elemento de τ .

$$\mathbf{p} = \begin{array}{c|ccc} & 0 & 1 & 2 \\ \hline 00 & 0 & 0 & 1 \\ 10 & 0 & 0 & 1 \\ 20 & 0.3 & 0.7 & 0 \\ \hline 01 & 0 & 0 & 1 \\ 11 & 0 & 0 & 1 \\ 21 & 0.3 & 0.7 & 0 \\ \hline 2 & 0.3 & 0.7 & 0 \end{array}$$

4.1.2.2 Jogo do Goleiro (2018)

A partir de experimentos realizados em 2017, uma versão mais atual do jogo foi construída. A ideia inicial dessa nova versão era realizar pequenos arranjos na apresentação do jogo, como alteração de instruções e apresentações. Além disso, foram modificadas as estruturas das árvores de contexto e a duração de cada uma das fases. Com o enfoque em gerar um conjunto de árvores mais adequada ao desempenho dos voluntários, e uma estrutura mais longa das fases, permitindo assim, a obtenção de uma série maior de dados que possam ser analisados.

- Arranjo experimental:

No ano de 2018, foram realizados experimentos baseados no experimento piloto. Até o momento foram coletados dados de 64 participantes: 3 com a doença de Parkinson na escala HY-1; 18 com a doença de Parkinson na escala HY-2; 20 com a doença de Parkinson na escala HY-3; 1 com a doença de Parkinson na escala HY-4 e 24 participantes saudáveis (controle). Avaliação Inicial: os participantes foram agrupados segundo a escala HY, para determinar em qual grupo se encaixariam no jogo. Em seguida, foi realizada avaliação cognitiva mediante o MoCA e também avaliações de depressão, ansiedade e estresse pela escala DAAS e avaliação de sono

pela escala Epworth. Por fim, o Jogo do Goleiro foi apresentado em um monitor de 23" (altura+29 cm, largura+51 cm) posicionado a 60 cm em frente dos participantes. Foram dadas instruções iniciais, nas quais o participante deveria assumir o papel de goleiro na hora do pênalti. A versão do Jogo do Goleiro utilizada foi simplificada e adaptada à necessidade de avaliação de aspectos específicos da doença de Parkinson, de acordo com a seguinte estrutura descrita abaixo.

Esta nova versão do jogo apresenta três fases:

- Baseline (treino): mede o tempo mínimo de respostas. O AQ é referente à escolha sem limite de tempo.
- Jogo do Goleiro: ocorrem em três etapas, em que os participantes precisam perceber os padrões de sequências que se repetem nas diferentes etapas. As fases do jogo estão identificadas no gráfico como $JG - 0, JG - 1, JG - 2$.
- Jogo de Memória Explícita: em que os participantes memorizavam a sequência apresentada e a utilizavam para defender o gol. Esta fase apresenta uma sequência de estruturas fixas para o participante memorizar. No gráfico, esta fase está identificada como $JM - 0$, seguindo uma nova estratégia, na qual o participante deve responder com a sequência decorada. Se ele não responder a sequência correta, o jogo continuará apresentando a opção da sequência até o jogador responder corretamente.

A escolha correta derivada da análise do padrão serial de eventos é definida por uma árvore de contexto. Assim, cada evento, ou tentativa, ocorrerá em um dos três lados possíveis, a partir da estrutura definida pela árvore em questão.

Esta nova versão foi baseada em experimentos anteriores onde participantes saudáveis testaram o jogo do goleiro com seis árvores diferentes durante três dias consecutivos. Este experimento definiu o nível de dificuldade de cada árvore de contexto. Os resultados demonstraram que as árvores de contexto 1 recuperadas a partir dos dados dos participantes parece ter dificuldade menor em aprendizagem em comparação com as outras. (HERNANDEZ ANTONIO GALVES, 2018). Esta árvore, considerada como mais fácil, foi utilizada na programação da fase $JG - 3$ do jogo.

As fases são definidas da seguinte maneira:

- Etapa $JG - 0$: as probabilidades associadas aos contextos da árvore são dadas por $P(X_n = 0 | X_{n-1} = 1) = 1, P(X_n = 1 | X_{n-1} = 2) = 1, P(X_n = 2 | X_{n-1} = 0) = 1$. Dessa

maneira, estas probabilidades geram um sequência fixa de $\dots 102102\dots$

$$\mathbf{p} = \begin{array}{c} 0 \quad 1 \quad 2 \\ \begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 2 \end{array} \left\| \begin{array}{ccc} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \end{array} \right\| \end{array}$$

Etapa $JG - 1$: as probabilidades associadas aos contextos da árvore são dadas por $P(X_n = 0|X_{n-1} = 2) = 1, P(X_n = 1|X_{n-1} = 0) = 1, P(X_n = 2|X_{n-1} = 1) = 1$. Assim, estas probabilidades geram um sequência fixa de $\dots 201201\dots$

$$\mathbf{p} = \begin{array}{c} 0 \quad 1 \quad 2 \\ \begin{array}{c} 0 \\ 1 \\ 2 \end{array} \left\| \begin{array}{ccc} 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{array} \right\| \end{array}$$

Etapa $JG - 2$: no conjunto de $\tau = \{0, 01, 11, 2\}$, a sequência é gerada pelo par (τ, p) onde p é uma família de probabilidades associada a τ . Dessa forma, cada probabilidade depende de cada elemento de τ . Assim, estas probabilidades geram sequências da forma $\dots 011012012012012011012012012011012012012011011012012012\dots$

A matriz de probabilidades é dada pela árvore:

$$\mathbf{p} = \begin{array}{c} 0 \quad 1 \quad 2 \\ \begin{array}{c} 0 \\ 01 \\ 11 \\ 2 \end{array} \left\| \begin{array}{ccc} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0.25 & 0.75 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{array} \right\| \end{array}$$

O jogo da memória explícita apresenta uma sequência de estrutura fixa de 4 dígitos para o participante memorizar. No gráfico, esta fase está identificada como $JM - 0$, seguindo uma nova estratégia na qual o participante deve responder com a sequência decorada. Se ele não responder a sequência correta, o jogo continuará apresentando a

opção da sequência. O jogador deve ter 12 acertos mínimos consecutivos para finalizar o jogo.

5 ANÁLISES E RESULTADOS

5.1 Jogo do Goleiro (2017)

Foram feitas análises das fases $JG - 0$, $JG - 1$ do jogo, na versão 2017. Comparamos as variáveis e o escore do MoCA em relação ao poder preditivo para variáveis clínicas relacionadas à automação. Especificamente, foi construído um classificador com base no JG e na pontuação do MoCA para prever se as pontuações DGI e TUG estão acima ou abaixo da mediana. Os classificadores foram ajustados por regressão logística regularizada com rede elástica. Os resultados obtidos demonstram que o Jogo do Goleiro é pelo menos tão bom quanto o MoCA para prever o custo de tarefas motoras, medidas pelo índice Dinâmico de Marcha (DGI) e testes de dupla tarefa que fornecem informação de equilíbrio e mobilidade (DT-TUG). Na análise de índice de área da curva ROC para DGI, o Jogo do Goleiro resultou em um melhor preditor do DGI em comparação com o MoCA, com uma proporção de 65% para o Jogo do Goleiro e 56% para o MoCA. (STERN *et al.*, 2018). Consta em anexo o texto publicado referente ao conjunto de análises destes dados (ANEXO 1).

5.2 Jogo do Goleiro (2018)

Para esta etapa, referente aos dados coletados em 2018, foi realizado, também, um conjunto de análises para a caracterização do perfil dos voluntários.

5.2.1 Caracterização geral dos voluntários

As características clínicas dos 74 participantes de ambos grupos (controle e Parkinson) foram comparadas com uso do teste de análise de variâncias (ANOVA). Foram considerados 3 grupos com a doença de Parkinson divididos pela escala Hoehn e Yahr, 7 da escala HY-1, 18 da escala HY-2 e 23 da escala HY-3) e um grupo controle com 26 participantes. As características gerais dos participantes seguem nas tabelas embaixo.

Tabela 2 – Características Gerais dos participantes

	Controle (n=26)	HY1 (n=7)	HY2 (n=18)	HY3 (n=23)	Total(74)
Idade	60,80 (11,24)	65,24 (9,94)	66,44 (8,91)	70,73 (8,58)	65,70 (10,43)
Idade início da doença		61,87 (9,06)	59,5 (10,68)	63,04 (11,44)	61,54 (10,76)
Duração da doença		3,53 (3,34)	6,87 (6,08)	7,63 (5,58)	6,74 (5,59)
Anos de educação	14,2 (5,56)	15,86 (3,80)	12,89 (4,50)	11,60 (6,13)	13,21 (5,45)
Familiaridade/computador	S(22) N(4)	S(6) N(1)	S (15) N (3)	S (16) N (7)	S (59) N (15)
MoCA	25,30 (2,05)	25,57 (3,45)	25,94 (2,15)	22,83 (2,95)	24,71 (2,79)
Genero	F (19) M (7)	F (2) M (5)	F (7) M (11)	F (10) M (13)	F (38) M (36)
Atividade profissional	A (7) At (19)	A (4) At (3)	A (14) At (4)	A (19) At (4)	A (44) At (30)
Horas de sono	6,50 (1,19)	6,78 (0,90)	6,13 (1,56)	6,28 (1,19)	6,37 (1,26)

5.2.1.1 Características Gerais: Idade

Em relação à idade, a ANOVA revelou a existência de diferenças significativas em relação ao fator grupo ($p < 0,00843$) (Figura 4)

No Tukey comparisons, mostra que as diferenças marcantes são entre (HY-3 e control $p = 0,0039306$), o que dificultaria explicar a progressão da doença conforme a idade. Isto pode ser por um fator de dificuldade ao se fazer os diagnósticos certos na clínica, já que muitos dos portadores de Parkinson são diagnosticados quando já estão em grau avançado da doença. Contudo, não existe uma diferença significativa entre as idades nas escalas HY do grupo de Parkinson. Isto pode ser porque a progressão da doença

Figura 4 – ANOVA das Idades

não necessariamente está ligada à idade. Um modelo que foi criado a partir de dados experimentais de estudos prévios mostrou que a progressão das deficiências motoras e as deficiências cognitivas na DP poderiam ser explicadas por uma relação não linear (PAVÃO *et al.*, 2012). Assim mesmo, a relação entre a progressão dos acometimentos cognitivos e os distúrbios motores através do tempo não está muito relacionada com a progressão da doença segundo o tempo (PAVÃO *et al.*, 2012).

5.2.1.2 Características Gerais: Escolaridade

Com fim de descartar o efeito dos anos de estudo sobre a performance nos testes cognitivos, foi feita a análise de ANOVA $p = 0,185$. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos testados (Figura 5).

Figura 5 – ANOVA Anos de Estudo

5.2.1.3 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Antes de utilizar o "Jogo do Goleiro", foi feita uma avaliação cognitiva prévia por meio do MoCA.

O resultado da ANOVA mostrou diferenças significativas em relação ao fator

Figura 6 – ANOVA do teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

grupo $p = 0,000648$, o que indica que os grupos obtiveram pontuações diferentes na avaliação cognitiva (MoCA). O teste Tukey mostrou diferenças significativas entre grupos HY3-Control $p=0,0055084$ e HY3-HY2 $p=0,0011493$. Observou-se que o grupo HY3 apresenta uma pontuação mais baixa que os outros. (Figura 6)

5.2.1.4 Características Gerais: Gênero

O teste qui-quadrado revelou uma diferença significativa do gênero dos grupos controle e Parkinson ($p=0,04486$).

Efeito Binomial Podemos observar que 60% dos indivíduos do grupo controle são do gênero feminino e 40 % do gênero masculino ($p=0,04$). Projetando a ocorrência de cuidadores no grupo controle para o gênero feminino se achou $p = 0,0657$, o que mostra que 66% seriam cuidadoras mulheres. Se analisarmos a porcentagem de homens e

Tabela 3 – Contagem dos escores do teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Escala	Controle	HY-1	HY-2	HY-3	Total
Demência	1	1	1	6	9
Declínio cognitivo leve	17	3	9	15	44
Normal	8	3	8	2	21
Total Geral	26	7	18	23	74

	Escala				
Gênero	<i>Controle</i>	<i>HY-1</i>	<i>HY-2</i>	<i>HY-3</i>	<i>Total</i>
<i>Feminino</i>	19	2	7	10	38
<i>Masculino</i>	7	5	11	13	36
Total	26	7	18	23	74

mulheres do grupo controle é compatível com o complementar do grupo com a DP.

5.2.1.5 Características Gerais: Sono

Tabela 4 – Escala de sonolência (Epworth)

Escala	Controle	HY-1	HY-2	HY-3	Total
Leve a moderada	1	1	3	2	7
Severa			2	1	3
Normal	25	6	13	20	64
Total	26	7	18	23	74

Foram feitas análises de ANOVA, de modo que não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos $p=0,09$. Isto significa que os grupos estariam melhor distribuídos, porém na contagem, podemos ver que de 10 participantes com um grau de sonolência, 9 pertencem ao grupo de Parkinson.

5.2.1.6 Escala de Depressão (DASS)

Também foram aplicados instrumentos que mediam a Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS). A Escala de Depressão foi aplicada para ambos os grupos Controle e Parkinson nos 3 níveis HY-1, HY-2 e HY-3.

Tabela 5 – Escala DAAS (Depressão)

Escala	Controle	HY-1	HY-2	HY-3	Total
Extrema\severa			1	1	2
Severa				3	3
Moderada	2	1	2	4	9
Média	2	1	4	2	9
Normal	22	5	11	13	51
Total Geral	26	7	18	23	74

O resultado da ANOVA (Figura 7) não mostrou diferenças significativas em

relação ao fator grupo $p = 0,126$, porém na contagem o número dos participantes com Depressão é muito preocupante. 23 indivíduos do total de Participantes apresentaram ter pelo menos um grau de depressão. Destes, 19 pertencem ao grupo dos portadores de Parkinson.

5.2.1.7 Escala de Estresse (DASS)

Os resultados da ANOVA (Figura 8) não revelaram diferenças significativas em relação ao fator grupo $p = 0,55$. Embora a contagem dos participantes que apresentam um grau de estresse mostra que destes, 30 apresentam pelo menos um grau de Estresse, dos quais 20 pertencem ao grupo dos portadores de Parkinson.

Tabela 6 – Escala DAAS (Estresse)

Escala	Controle	HY-1	HY-2	HY-3	Total
Extrema\severa	2		2		4
Severa	1		1	3	5
Moderada	3		3	4	10
Média	4	1	1	5	11
Normal	16	6	11	11	44
Total Geral	26	7	18	23	74

Figura 7 – ANOVA do teste de Depressão (DAAS)

5.2.1.8 Escala de Ansiedade (DASS)

A escala de Ansiedade também foi aplicada, e os resultados da ANOVA mostraram diferenças significativas em relação ao fator grupo $p = 0,0068$. (Figura 9).

É interessante observar as diferenças entre o grupo de portadores de Parkinson

Figura 8 – ANOVA do teste de Estresse (DAAS)

Figura 9 – ANOVA do teste de Ansiedade (DAAS)

com grau HY-2 e HY-3. Na comparação múltipla de Tukey, encontraram-se diferenças significativas entre o grupo Controle e HY-2 $p = 0,004$, e entre o grupo Controle com HY-3 $p = 0,002$. Estes resultados sugerem que no grupo de Parkinson mais participantes padecem de Ansiedade em comparação com o grupo controle.

Tabela 7 – Escala DAAS (Ansiedade)

Escala	Controle	HY-1	HY-2	HY-3	Total
Extrema\severa			2	5	7
Severa	1		4	2	7
Moderada		1	4	2	7
Média	4	1	1	4	10
Normal	21	5	7	10	43
Total Geral	26	7	18	23	74

Fazendo a contagem, dos 31 participantes que apresentam pelo menos um grau de Ansiedade, 26 deles pertencem ao grupo de Parkinson.

5.2.1.9 Medição com L-Dopa

Em relação à quantidade em mg de Levodopa que os portadores de Parkinson consomem, podemos ver na contagem que 15 (35,71%) de 42 participantes ultrapassam as doses recomendadas.

5.2.2 Análise do Jogo do Goleiro (2018)

5.2.2.1 Taxa de erro por jogada na etapa 2 (JG-2)

Para esta fase do jogo, foram admitidos 70 participantes entre controle e Parkinson. Distribuídos da seguinte forma: 11 do grupo controle jovem (YOG), 14 do grupo controle maiores de 60 anos (ELD), 6 do grupo Parkinson na fase inicial(PDE), 19 do grupo Parkinson na fase média (PDM) e 20 do grupo Parkinson na fase avançada (PDA).

Portadores de Parkinson que usam L-Dopa			
Escala Hoehn	<i>Doses <600 mg</i>	<i>Doses >600 mg</i>	<i>Total</i>
<i>HY-1</i>	3	1	4
<i>HY-2</i>	9	7	16
<i>HY-3</i>	15	7	22
Total	27 (64,29%)	15 (35,71%)	42

Figura 10 – Porcentagem de erros JG-2 (PDA)

Para quantificar o desempenho dos grupos controle e os portadores da doença de Parkinson, foi proposta uma metodologia de análise na qual se observa a porcentagem de pessoas que erraram em cada jogada. Sendo assim, o eixo horizontal do gráfico representa as jogadas, enquanto o eixo vertical representaria a porcentagem das pessoas de

um determinado grupo que erraram em uma determinada jogada.

Figura 11 – Porcentagem de erros JG-2 (PDM)

O gráfico em vermelho representa a curva de porcentagem de erros de cada grupo por jogada. O gráfico azul representa as árvores programadas para cada jogada. Quando o gráfico azul está na posição vertical de 1, indica que a entrada da máquina é o valor da esquerda, a posição 1,25 indica a posição do centro e a posição 1,5 a direita.

Figura 12 – Porcentagem de erros JG-2 (PDE)

Percebe-se que para todos os grupos há picos de erros quando há uma mudança no padrão de sequências. À medida que as sequências se repetem os portadores de Parkinson tendem a acertar mais e a curva de erros diminui, voltando a ter picos de erro novamente quando há uma quebra da estrutura de maior probabilidade.

Quando ocorre uma repetição de sequência, o grupo de jovens sem Parkinson tende a diminuir a curva de erros de maneira mais rápida em comparação com os outros grupos. Um exemplo é curva de erros se reduziu a zero nas sequências próximas à jogada 10 e à jogada 90. Sendo que na jogada 90 houve uma redução de erro quase instantânea quando a sequência se repetiu, indicando que poderia haver um aprendizado das sequências

em jogadas anteriores. (Figura 13)

Figura 13 – Porcentagem de erros JG-2 (YOG)

O grupo controle (ELD) seguiu um padrão semelhante com o apresentado pelo grupo controle jovem(YOG), porém a porcentagem de erros quando ocorre uma sequência não reduziu da mesma forma que os portadores de Parkinson na fase inicial (PDE). Ainda assim, a porcentagem de erros média durante as sequências foi diminuindo conforme o prosseguimento do jogo, pressupondo um possível aprendizado das sequências anteriores.(Figura 14)

Figura 14 – Porcentagem de erros JG-2 (ELD)

Os grupos de portadores de Parkinson (PDA, PDE e PDM) apresentaram redução de erro à medida que a sequência se repetiu. Entretanto a medida que o eixo horizontal foi avançando, é observado irregularidades na redução do erro. Essas irregularidades são mais acentuadas no grupo de Parkinson de grau avançado (PDA) e no grupo de Parkinson de grau médio (PDM).

5.3 Análise de Diagrama de caixa

Foram feitas análises de distribuição da taxa de erro por grupos: Controle jovem saudáveis (YOG), controle idoso sem a doença de Parkinson (ELD), portadores de Parkinson na fase inicial (PDE), portadores de Parkinson na fase média (PDM), portadores de Parkinson na fase avançada (PDA) (figura 15). O grupos de Parkinson apresentaram uma mediana maior que os grupos controle. Além disso os valores extremos e o primeiro quartil foi maior nos portadores de Parkinson.

Figura 15 – Distribuição de erros nos últimos trials (JG-2): Grupos.

Como as irregularidades na redução de erro dos portadores de Parkinson é mais expressiva nas jogadas finais, é interessante fazer um teste de hipótese para verificar se os portadores de Parkinson erram mais no final do jogo. Para isso foi considerado a quantidade de erros de cada portadores de Parkinson a partir da jogada 89, jogada no qual repete-se a sequência que mais apareceu no jogo.

Figura 16 – Distribuição de erros nos últimos trials (JG-2) por grupos: Parkinson e Controle.

O grupo Parkinson na taxa de erro, apresentou uma distribuição maior a 50%. O grupo controle tem menor distribuição de erros nas ultimas trials do jogo (JG-2) (figura 16). O teste t para inferir a população deu ($p = 0,0369$) mostrando que os portadores de Parkinson (PDA) erram mais nas jogadas finais do que os controles (YOG). O grupo controle (YOG) apresentou desempenho superior ao grupo Parkinson (PDA) na fase final do GG.

5.4 Taxa de acerto por resposta lógica 2 (JG-2)

Para esta foram testadas as taxas de acerto relativo, tentativa a tentativa, com base em sua probabilidade de ocorrência. Para isso foi definido, a partir do conjunto τ uma tabela de contingências probabilísticas estabelecida tentativa a tentativa. Após isso foi comparada cada resposta realizada pelo voluntário com essa tabela e dado a esta resposta o valor da probabilidade de ocorrência com base na árvore de contexto que definiu o conjunto τ . Assim, para aquelas tentativas em que apenas uma única resposta era possível os valores serão 0 ou 1, quando o voluntário acerta ou erra a tentativa. Já para aquelas em que a resposta pode ser mais de uma, foi definido o valor de probabilidade daquela escolhida pelo voluntário. A análise aqui realizada foi implementada em métricas utilizando (Matlab) com o objetivo de descobrir "erros lógicos" referente a cada unidade do conjunto $\tau = \{0,01,11,2\}$ (figura 17). No gráfico podemos observar uma marcada divisão

de desempenho dos grupos . Na análise de ANOVA das taxas de acerto, se obteve um efeito de grupo ($p < 0,001$). Na análise de comparações múltiplas de Tukey foi possível observar que as diferenças significantes são entre todos os grupos com a exceção daquela entre PDE-ELD ($p < 0,05$)

Figura 17 – a) Taxa de acerto etapa *JG* – 2 b) Boxplot das taxas de acerto por grupo.

6 DISCUSSÃO

Foi observado no presente estudo que a tarefa aplicada do jogo do goleiro permite uma avaliação da progressão da doença de Parkinson tão eficaz quanto o MoCA. Também foi possível observar que a análise dos dados de desempenho no jogo do goleiro permite observar diferenças relevantes quanto ao desempenho de aprendizado das estruturas probabilísticas utilizadas. Por fim, os padrões de doenças associadas ao Parkinson são amplos, com especial atenção à ansiedade, distúrbios de sono e depressão.

6.1 Idade

A progressão da doença com o avanço da idade não é delimitada somente aos portadores de Parkinson, mas também é um problema social que tende a se agravar, já que é fortemente associada ao avanço da idade. Estimativas indicam que a população de idosos no Brasil chegue a 33,7% em 2060. Nesse contexto, é possível afirmar que a doença de Parkinson representa um problema de saúde pública importante, e será preciso que o governo esteja preparado para as demandas futuras. No entanto, é importante ressaltar que a doença de Parkinson representa um problema grave tanto para os indivíduos que portam a doença quanto para seus cuidadores, visto que demanda muita dedicação e cuidado. Estes portadores de Parkinson fazem uso de medicação pelo resto da vida, sendo que nem sempre retarda ou cura o avanço da doença. Assim, o tratamento é contínuo e, como os sintomas continuam progredindo, mesmo os portadores tendo acesso ao tratamento sintomático, os cuidados tendem a se intensificar. Com isso, a doença de Parkinson se torna mais ampla, representando também um maior desafio econômico ao país.

Por ser uma doença neurodegenerativa e progressiva, esta doença tem fatores que confundem o diagnóstico. A gravidade da depressão é um fator que cabe ter sua relação com os prejuízos motores da doença de Parkinson questionada, como trata (COOPER *et al.*, 1991)

6.2 Escolaridade

O presente estudo mostrou que, possivelmente, os resultados em testes cognitivos não tiveram o efeito na escolaridade. Segundo o p -valor obtido no teste de ANOVA, não obteve diferenças significativas entre os grupos avaliados. Podendo sugerir que outras variáveis estariam influenciando no desempenho dos participantes.

6.3 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

O MoCA tem a capacidade de medir os comprometimentos cognitivos como execução e visuo-espacial, nomeação, memória, atenção, linguagem, abstração, evocação tardia e orientação.

Os resultados do presente estudo mostraram que um dos grupos de Parkinson (HY3) apresentou uma pontuação baixa no teste de rastreio de comprometimento cognitivo (MoCA) em comparação com os outros grupos. Na escala HY, o nível 3 está associado a um comprometimento físico, sendo um estágio moderado da DP. (HOEHN *et al.*, 1998). Estes resultados mostraram a existência de uma coerência, ao menos entre o HY3 e o MoCA, em que os níveis avançados da DP na escala HY teria um maior prejuízo cognitivo. Isto parece estar de acordo com a literatura, que aponta que a DP representa um alto risco alto no surgimento de demência. Estudos longitudinais mostraram que nas fases iniciais do experimento, 35% das pessoas portadoras de Parkinson apresentaram comprometimento cognitivo leve, após 3 anos a porcentagem aumentou para 53% e, após 5 anos, 20 dos 123 participantes portadores de Parkinson e que tiveram comprometimentos cognitivos leves, tinham desenvolvido demência.

Com isso, o esperado para nosso estudo é que o grupo HY-3 apresentaria um declínio tanto no MoCA quanto no jogo do Goleiro, por serem instrumentos sensíveis à variações cognitivas. Entretanto, nossos resultados de porcentagem de erro mostram que o grupo HY-3, aparentemente, joga de acordo com a árvore programada no jogo. É importante ressaltar que, apesar disso, é possível ver um desempenho marcadamente diferente quando comparamos seu desempenho com aquele observado em qualquer um dos outros grupos.

Vale ressaltar a ausência de diferença na comparação do desempenho entre o

grupo de voluntários controle e HY-1. Também vale lembrar que a observação simples do gráfico a não linearidade da progressão da disfunção de aprendizado ao longo da progressão da doença, como mostra Pavão (PAVÃO *et al.*, 2012).

6.4 Gênero

Nas análises foi demonstrado que o grupo controle possuía um número maior de mulheres. Talvez, é possível pensar que tal aspecto esteja associado ao maior número de homens no grupo de pessoas portadoras da doença de Parkinson. Ou seja, por ser um grupo controle composto em sua maioria por cuidadoras, há um efeito complementar em relação ao grupo Parkinson. De fato, 66% da amostra de controle é composta por cuidadores do sexo feminino. Também vale ressaltar que, geralmente, o cuidador é um membro feminino da família, devido a aspectos culturais, incluindo aqueles que levam à formação de casais de idades diferentes. Esta sobrecarga poderia levar a muitos problemas sociais ou mentais da saúde da mulher. Resultados de um estudo (MARTÍNEZ-MARTÍN *et al.*, 2007), que teve como objetivo analisar a sobrecarga do cuidador, mostrou que, de 79 cuidadores, 62 são do sexo feminino e que de 80 portadores da DP, 52 são do sexo masculino. Isso mostra que existe uma desigualdade na distribuição de gênero entre cuidadores, o que poderia ser um problema futuro, já que muitas mulheres, que agora são cuidadoras, são em sua maioria esposas dos indivíduos portadores de Parkinson. Surgem perguntas como: quem cuidará das mulheres que anteriormente foram cuidadoras? Pelo mostrado na literatura, elas precisariam também ter uma cuidadora mulher, então qual seria a probabilidade de elas terem uma filha mulher que cuide delas?

6.5 Sono

Em relação ao sono, a tabela de frequências indicou que 9 a cada 10 participantes que apresentava um grau de sonolência, pertenciam ao grupo de Parkinson, estando de acordo com os resultados mostrados na literatura. Os portadores de Parkinson apresentam frequentemente distúrbios de sono, destes, 66% a 98% são associados à depleção da dopamina. (DIEDERICH; MCINTYRE, 2012)..

6.6 Depressão

A análise de depressão dos participantes mostrou que em 23 participantes que apresentaram depressão, 19 pertenciam ao grupo de Parkinson. 10 deles com grau avançado de Parkinson (HY-3), porém na análise do teste de ANOVA, não identificaram diferenças significativas. Não é surpreendente que o grupo avançado de Parkinson apresente depressão, um estudo que utilizou um banco de dados de 800 portadores de Parkinson, mostrou que indivíduos no estágio II apresentaram escores mais altos de depressão em comparação com os do estágio I (JANKOVIC *et al.*, 1990). Isto poderia ser explicado pela deficiências da dopamina nos portadores de Parkinson. É interessante também observar que dentro do grupo controle há participantes que apresentaram algum grau de depressão, muitos dos quais eram cuidadores dos portadores de Parkinson. É possível assumir que a carga de trabalho e a qualidade de sono estariam influenciando nestes resultados.

6.7 Ansiedade

A análise da Ansiedade mostrou que existem diferenças significativas entre os grupos de estudo, especificamente entre o grupo controle com o grupo Parkinson avançado (HY-3) e médio (HY-2). Pelo mostrado na literatura, a prevalência do transtorno de ansiedade chega a 31% para ansiedade múltipla e 13,8% para fobia social. Estes resultados não são muito diferentes dos resultados no presente estudo em que 26 de 48 portadores de Parkinson apresentaram este transtorno. A ansiedade pode causar fobia social, muitos dos participantes portadores de Parkinson ficavam em casa trancados. Este problema pode significar um problema de natureza social, visto que seria complicado reincorporá-los à sociedade com estes sintomas.

6.8 Medicação

A levodopa é o tratamento mais básico para a doença de Parkinson, porém as doses que ultrapassam o limiar podem levar a algumas complicações motoras, já que interferem de maneira inadequada com a modulação dopaminérgica. Embora não exista nenhuma evidência de que a l-dopa leva a progressão da doença de Parkinson (UPDRS). De

fato, os dados clínicos sugerem que a levodopa diminui os efeitos associados à progressão da doença de Parkinson. Por outro lado, estudos com neuroimagem sugerem que a levodopa acelera a perda de terminais nervosos da dopamina nigrostriatal ou que seus efeitos farmacológicos modificam o transportador de dopamina. Por conta desses aspectos, os efeitos potenciais a longo prazo da levodopa na doença de Parkinson permanecem incertos. Estudos que avaliaram os efeitos da levodopa na progressão da doença mostraram que doses pequenas são eficazes, embora menos que doses mais altas. Altas doses, no entanto, foram associadas a uma maior frequência de eventos adversos. A dopamina liberada anormalmente pode participar do desenvolvimento de discinesias induzidas por L-DOPA (GROUP, 2004). No entanto, como foi dito anteriormente, a dopamina não só é parte de circuitarias motoras, cabe mencionar que também, estaria envolvida em processos cognitivos.

Os portadores de Parkinson, em estágios mais avançados, tendem a receber doses mais altas de L- dopa que leva a uma maior duração do tratamento com L- dopa. Estudos clínicos mostraram que o tratamento com 600 mg de levodopa por dia, após 9,5 meses pode provocar discinesias, náuseas, infecção, hipertonia e dor de cabeça. Estes mesmos participantes apresentaram uma piora na Escala de Classificação de Doenças de Parkinson Unificada (UPDRS) (GROUP, 2004). No nosso grupo de Parkinson foi identificado que 35,71% dos participantes fazem uso de doses maiores de 600 mg de levodopa. Como esperado para uma doença progressiva, portadores de Parkinson com graus 2 e 3 na escala Hoehn seriam aqueles que utilizam doses mais altas do que o grau 1.

É possível que os resultados das avaliações cognitivas deste estudo estejam enviesados por diversos fatores. Um dos fatores mais relevantes é a medicação dopaminérgica, especialmente por não termos controlado o tempo desde a última dose. Isso faz com que não saibamos os níveis de concentração plasmática do medicamento e, portanto, se estes estão na fase ON ou OFF da medicação (PAVÃO *et al.*, 2012). A consequência desse efeito pode ser incerta. Resultados em tarefas de “spatial trial-error learning task”, aplicadas em pessoas portadoras da DP, mostraram que os participantes melhoraram após a retirada da medicação (FERN-POLLAK *et al.*, 2004). A hipótese do autor é que este efeito seria causado por uma superdosagem de efeitos da medicação para tarefas mediadas pelo estriado ventral (o qual estaria relacionado a tarefas de aprendizado por reforço) e

regiões conectadas (FERN-POLLAK *et al.*, 2004).

6.9 Progressão da doença e Jogo do Goleiro

Os distúrbios cognitivos se iniciam nas primeiras etapas da doença, instalando-se enquanto as interrupções da aquisição implícita de conhecimento e os distúrbios motores ainda estão progredindo (PAVÃO *et al.*, 2012). Portadores de Parkinson com sintomas motores mais avançados, como congelamentos ou discinesias, apresentavam desempenho cognitivo pior do que os portadores de Parkinson em estados iniciais. (JANKOVIC *et al.*, 1990)

Resultados de estudos usando sequências de aprendizagem motora em indivíduos portadores de Parkinson (sem demência) e grupo controle mostraram que são ativadas áreas cerebrais similares neste tipo de tarefa (NAKAMURA *et al.*, 2001)(citado por (CARBON *et al.*, 2010)). No entanto, para atingir um nível normal de desempenho na aprendizagem, os pacientes com DP, em etapas iniciais, tendem a empregar estratégias de ativação, tais quais as usadas pelos indivíduos controle em tarefas com maior dificuldade (MENTIS *et al.*, 2003)(citado por (CARBON *et al.*, 2010)). Essa resposta compensatória no início da DP poderia explicar os resultados do desempenho dos participantes do grupo Parkinson (PDE) e (PDM), no jogo do Goleiro 2018 etapa (JG-2), onde foi utilizada a árvore de contexto.

Provavelmente, com o avanço da doença, com o decorrer da morte neural, outras circuitarias, que são utilizadas em processos cognitivos, também são afetadas. Este parece ser um fator importante, mais ainda quando observamos tais resultados frente àqueles indicados pelos padrões de medicação. Vale lembrar que se o estriado dorsal deve estar relacionado aos sintomas motores. Estudos com fMRI mostraram que, na região ventral do estriado, a "antecipação" ativa o mesmo circuito de recompensas monetárias e sócio-humanas. (IZUMA *et al.*, 2008) Esta ativação se dá tanto pela antecipação quanto pela entrega das recompensas. A recompensa social compartilha a mesma base neural da recompensa monetária. Segundo Pavão e col. (2012), em qualquer estágio da doença, a medicação dopaminérgica parece reduzir substancialmente os sintomas motores, mas esta incrementa as disrupções na aquisição de conhecimentos implícitos e prejuízos sutis

na cognição. (PAVÃO *et al.*, 2012), reforçam ainda o porquê parece que não existe uma correlação temporal entre os distúrbios motores e distúrbios cognitivos.

6.9.0.1 Taxa de acerto por grupo

Nos resultados referentes às taxas de acerto, com base na probabilidade de ocorrência tentativa a tentativa, podemos identificar diferenças significativas entre os desempenhos por grupos ($p < 0,001$) (figura 17). A diferença de desempenho observada parece condizente com aquela postulada inicialmente no trabalho. A incapacidade do grupo HY3 de obter desempenho compatível a todos os outros, assim como do grupo HY2 em relação aos grupos HY1, e controles jovem e idoso e o fato do grupo controle jovem ser melhor que todos os outros, parece expressar a capacidade de adequar as respostas em relação a contingência de probabilidades expressas pela árvore de contexto. Em outras palavras, parece ser esta a indicação de que, de fato, é possível observar o comprometimento associado à progressão da doença a partir da capacidade de adequar a resposta a uma estrutura de probabilidade específica. Alternativamente é possível interpretar que o grupo HY3, Parkinson avançado (PDA), tenha mostrado um desempenho pior em relação ao resto dos grupos por conta da diferença de idade, que apesar de não ser estatisticamente distinta, parece ser presente. Análises adicionais devem ser realizadas para aprimorar o entendimento.

7 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

É bastante claro que os grupos diferem tanto nas características gerais (MoCA, idade, escolaridade etc) quanto no desempenho na tarefa do jogo do goleiro. É bastante promissor termos observado que o jogo do goleiro é tão eficiente, ou mais, que o MoCA para prever a progressão dos sintomas motores da doença de Parkinson. Também é importante observar que os desempenhos de adequação das probabilidades de resposta parecem diferir entre os grupos, mostrando que este pode ser indicador da alteração da capacidade e automatização da tarefa. No entanto, são preocupantes os resultados obtidos na caracterização geral, os fatores associados à doença mostram um grupo fragilizado e que carece de atenção de saúde pública. Também vale mencionar que a expectativa de envelhecimento da população merece atenção.

Os sintomas presentes na doença de Parkinson vão desde aqueles motores, como já vimos anteriormente, até sintomas cognitivos, como a incapacidade de fazer duas tarefas complexas ao mesmo tempo (dual task). Isto pode ser evidenciado no momento em que os participantes foram testados. No jogo do Goleiro foi perguntado como se sentiam. Fomos informados que muitos deles se sentiam desmotivados durante o jogo, porque eles não conseguiam decorar as sequências apresentadas no jogo. Não sabemos se o estresse foi um fator que interferiu na performance dos participantes com Parkinson, uma vez que em situações de estresse durante a tarefa, observou-se que os sintomas motores pareceram se agravar. Não exploramos se as capacidades cognitivas foram afetadas pelo estresse, mas é evidente que nos participantes com pior performance, ela parecia relacionada a fatores emocionais.

No presente estudo foi mostrado que os participantes com a DP têm níveis muito altos de ansiedade, e outros estudos mostraram uma prevalência alta de depressão. Como foi apresentado na literatura, estes sintomas poderiam interferir drasticamente na qualidade de vida dos portadores de Parkinson, inclusive no meio em que eles circulam. Estes resultados reforçam a importância de que as estratégias terapêuticas devem sempre priorizar os cuidados emocionais e talvez assim conseguir que este grupo fragilizado possa se incorporar à sociedade. Ajudando, assim, a diminuir essa dor tanto motora como emocional, além de tratar de diferentes formas utilizando terapias distintas de um ponto de

vista abrangente.

Existe o fator "cansaço" dos participantes e como já é conhecido, os participantes usam mais o córtex pré-frontal para tarefas de memória de trabalho, as quais requerem mais recursos cognitivos nas tarefas. Dessa forma, se a tarefa é muito difícil e os participantes tem que além de decorar as sequências, estarem atentos a todo tempo para predizer quando a sequência vai mudar, é possível que eles comesçassem a chutar as respostas, o que pioraria a performance no jogo. Em sequências com menos probabilidade de acontecer, que seria aquela que "quebra a expectativa do participante", muitos dos nossos voluntários com Parkinson não se recuperam facilmente, (voltar ao ritmo anterior à quebra é um processo demorado), levando-os, às vezes, a querer desistir. Isso pode ser fator presente em nossos dados.

Olhando para o padrão de medicação administrado aos pacientes e medidos no estudo, podemos observar que merece atenção as doses de levodopa encontradas. É possível que estas devam ser ajustadas para atender às necessidades do paciente.

A principal limitação metodológica do nosso estudo foi a interdisciplinaridade. Inicialmente o jogo do Goleiro 2017 teve muitos problemas de programação das mesmas jogadas que seriam das árvores de contexto, que poderiam ser muito difíceis para os participantes com Parkinson, que já tem prejuízos cognitivos. Por outro lado o desafio de trabalhar em projetos tão multidisciplinares é parte contemporânea do desafio de produzir ciência.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D.; ANDERSEN, K.; LARSEN, J. P.; LOLK, A. Prevalence and characteristics of dementia in parkinson disease: an 8-year prospective study. **Archives of neurology**, American Medical Association, v. 60, n. 3, p. 387–392, 2003.

- AARSLAND, D.; PÅHLHAGEN, S.; BALLARD, C. G.; EHRT, U.; SVENNINGSSON, P. Depression in parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. **Nature Reviews Neurology**, Nature Publishing Group, v. 8, n. 1, p. 35, 2012.

- APÓSTOLO, J. L. A.; MENDES, A. C.; AZEREDO, Z. A. Adaptation to portuguese of the depression, anxiety and stress scales (dass). **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, SciELO Brasil, v. 14, n. 6, p. 863–871, 2006.

- BADDELEY, A.; WARRINGTON, E. **Amnesia and the distinction between long-and shortterm memory. J Verbal Learn Verbal Behav. 9: 176-189.** 1970.

- BARBOSA, M. T.; CARAMELLI, P.; MAIA, D. P.; CUNNINGHAM, M. C. Q.; GUERRA, H. L.; LIMA-COSTA, M. F.; CARDOSO, F. Parkinsonism and parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in brazil (the bambui study). **Movement Disorders**, Wiley Online Library, v. 21, n. 6, p. 800–808, 2006.

- BRAAK, H.; TREDICI, K. D.; RÜB, U.; VOS, R. A. D.; STEUR, E. N. J.; BRAAK, E. Parkinson's disease: Clinican's desk reference. In: _____. [S.l.]: Grosset, Donald and Fernandez, Hubert and Grosset, Katherine and Okun, Michael, 2009. cap. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.

- BROEN, M. P.; NARAYEN, N. E.; KUIJF, M. L.; DISSANAYAKA, N. N.; LEENTJENS, A. F. Prevalence of anxiety in parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, Wiley Online Library, v. 31, n. 8, p. 1125–1133, 2016.

- BROOKS, D. J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of parkinson's disease. **Journal of neurology**, Springer, v. 247, p. II11–II18, 2000.

- CAMPENHAUSEN, S. von; BORNSCHEIN, B.; WICK, R.; BÖTZEL, K.; SAMPAIO, C.; POEWE, W.; OERTEL, W.; SIEBERT, U.; BERGER, K.; DODEL, R. Prevalence and incidence of parkinson's disease in europe. **European Neuropsychopharmacology**, Elsevier, v. 15, n. 4, p. 473–490, 2005.

- CARBON, M.; REETZ, K.; GHILARDI, M. F.; DHAWAN, V.; EIDELBERG, D. Early parkinson's disease: longitudinal changes in brain activity during sequence learning. **Neurobiology of disease**, Elsevier, v. 37, n. 2, p. 455–460, 2010.

- CASTRO, B. M. de. **Processos estocásticos conduzidos por cadeias com memória de alcance variável e o Jogo do Goleiro.** Tese (Doutorado) — Universidade de Sao Paulo, 2016.

- COMMONS, W. **Disfunção a nível do circuito motor cortico-estriato-talâmico-cortical em doentes com Parkinson.** 2014. [Online; accessed 04-July-2017]. Disponível

em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Disfun%C3%A7%C3%A3o_a_n%C3%ADvel_do_circuito_motor_cortico-estriato-tal%C3%A2mico-cortical_em_doentes_com_Parkinson.jpg>.

COOPER, J. A.; SAGAR, H. J.; JORDAN, N.; HARVEY, N. S.; SULLIVAN, E. V. Cognitive impairment in early, untreated parkinson's disease and its relationship to motor disability. **Brain**, Oxford University Press, v. 114, n. 5, p. 2095–2122, 1991.

DAUER, W.; PRZEDBORSKI, S. Parkinson's disease. **Neuron**, v. 39, n. 6, p. 889 – 909, 2003. ISSN 0896-6273. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627303005683>>.

DIEDERICH, N. J.; MCINTYRE, D. J. Sleep disorders in parkinson's disease: Many causes, few therapeutic options. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 314, n. 1, p. 12 – 19, 2012. ISSN 0022-510X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X11006423>>.

DOYON, J.; LAFORCE, R.; BOUCHARD, G.; GAUDREAU, D.; ROY, J.; POIRIER, M.; BÉDARD, P. J.; BÉDARD, F.; BOUCHARD, J.-P. Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the automatization of a repeated visuomotor sequence of movements. **Neuropsychologia**, Elsevier, v. 36, n. 7, p. 625–641, 1998.

DOYON, J.; OWEN, A. M.; PETRIDES, M.; SZIKLAS, V.; EVANS, A. C. Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. **European Journal of Neuroscience**, Wiley Online Library, v. 8, n. 4, p. 637–648, 1996.

ESTATÍSTICA-IBGE, I. B. de Geografia e. **Estudo e Pesquisa. informação Demográfica e Socioeconômica**. 2013.

FERN-POLLAK, L.; WHONE, A. L.; BROOKS, D. J.; MEHTA, M. A. Cognitive and motor effects of dopaminergic medication withdrawal in parkinson's disease. **Neuropsychologia**, Elsevier, v. 42, n. 14, p. 1917–1926, 2004.

FOERDE, K.; SHOHAMY, D. The role of the basal ganglia in learning and memory: insight from parkinson's disease. **Neurobiology of learning and memory**, Elsevier, v. 96, n. 4, p. 624–636, 2011.

FRIEDMAN, J. H. **Advances in Parkinson's Disease Management**. [S.l.]: Future Medicine Ltd, 2011.

GALHARDO, M. M. d. A. M.; AMARAL, A. K. d. F. J.; VIEIRA, A. C. d. C. *et al.* Characterizing cognitive disorders in parkinson's disease. **Revista CEFAC**, SciELO Brasil, v. 11, p. 251–257, 2009.

GOETZ, C. G.; FAHN, S.; MARTINEZ-MARTIN, P.; POEWE, W.; SAMPAIO, C.; STEBBINS, G. T.; STERN, M. B.; TILLEY, B. C.; DODEL, R.; DUBOIS, B. *et al.* Movement disorder society-sponsored revision of the unified parkinson's disease rating scale (mds-updrs): process, format, and clinimetric testing plan. **Movement Disorders**, Wiley Online Library, v. 22, n. 1, p. 41–47, 2007.

GOLDMAN, S. M.; TANNER, C. M.; OAKES, D.; BHUDHIKANOK, G. S.; GUPTA, A.; LANGSTON, J. W. Head injury and parkinson's disease risk in twins. **Annals of neurology**, Wiley Online Library, v. 60, n. 1, p. 65–72, 2006.

GROUP, P. S. Levodopa and the progression of parkinson's disease. **New England Journal of Medicine**, Mass Medical Soc, v. 351, n. 24, p. 2498–2508, 2004.

HELENE, A. F.; XAVIER, G. F. A construção da atenção a partir da memória building attention from memory. **Rev Bras Psiquiatr**, SciELO Brasil, v. 25, n. Supl II, p. 12–20, 2003.

HERNANDEZ ANTONIO GALVES, B. M. F. N. C. V. N. Assessment of estrutural learning in humans. **Porter session presented at: Geometry and scaling of random estrutures**, CIMPA School and X Escuela Santtoló, ICM RIO Satellite workshop, Buenos Aires, 2018.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. *et al.* Parkinsonism: onset, progression, and mortality. **Neurology**, [New York: Lancet Publications, 1951]-, v. 50, n. 2, p. 318–318, 1998.

IZUMA, K.; SAITO, D. N.; SADATO, N. Processing of social and monetary rewards in the human striatum. **Neuron**, Elsevier, v. 58, n. 2, p. 284–294, 2008.

JANKOVIC, J.; MCDERMOTT, M.; CARTER, J.; GAUTHIER, S.; GOETZ, C.; GOLBE, L.; HUBER, S.; KOLLER, W.; OLANOW, C.; SHOULSON, I. *et al.* Variable expression of parkinson's disease: A base-line analysis of the dat atop cohort. **Neurology**, AAN Enterprises, v. 40, n. 10, p. 1529–1529, 1990.

JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the epworth sleepiness scale. **sleep**, Oxford University Press, v. 14, n. 6, p. 540–545, 1991.

JOHNS, M. W. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (mslt), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the mslt as a gold standard. **Journal of sleep research**, Wiley Online Library, v. 9, n. 1, p. 5–11, 2000.

KAAKKOLA, S.; GORDIN, A.; MÄNNISTÖ, P. T. General properties and clinical possibilities of new selective inhibitors of catechol o-methyltransferase. **General Pharmacology: The Vascular System**, Elsevier, v. 25, n. 5, p. 813–824, 1994.

KALIA, L. V.; LANG, A. E. Parkinson's disease. **The Lancet**, Elsevier, v. 386, n. 9996, p. 896–912, 2017/07/03 2015. ISSN 0140-6736. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)>.

KNOWLTON, B. J.; MANGELS, J. A.; SQUIRE, L. R. A neostriatal habit learning system in humans. **Science**, The American Association for the Advancement of Science, v. 273, n. 5280, p. 1399, 1996.

LANGSTON, J. W. The parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, Wiley Online Library, v. 59, n. 4, p. 591–596, 2006.

LAU, L. M. D.; BRETELIER, M. M. Epidemiology of parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, Elsevier, v. 5, n. 6, p. 525–535, 2006.

LOPES, J. M.; FERNANDES, S. G. G.; DANTAS, F. G.; MEDEIROS, J. L. A. d. Associação da depressão com as características sociodemográficas, qualidade do sono e hábitos de vida em idosos do nordeste brasileiro: estudo seccional de base populacional. **Rev. bras. geriatr. gerontol**, p. 521–531, 2015.

MAIA, T. V.; FRANK, M. J. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. **Nature neuroscience**, Nature Publishing Group, v. 14, n. 2, p. 154–162, 2011.

MARTÍNEZ-MARTÍN, P.; FORJAZ, M. J.; FRADES-PAYO, B.; RUSINOL, A. B.; FERNÁNDEZ-GARCÍA, J. M.; BENITO-LEÓN, J.; ARILLO, V. C.; BARBERÁ, M. A.; SORDO, M. P.; CATALÁN, M. J. Caregiver burden in parkinson's disease. **Movement disorders**, Wiley Online Library, v. 22, n. 7, p. 924–931, 2007.

MENTIS, M.; DHAWAN, V.; NAKAMURA, T.; GHILARDI, M.; FEIGIN, A.; EDWARDS, C.; GHEZ, C.; EIDELBERG, D. Enhancement of brain activation during trial-and-error sequence learning in early pd. **Neurology**, AAN Enterprises, v. 60, n. 4, p. 612–619, 2003.

MONTE, D. A. D.; LAVASANI, M.; MANNING-BOG, A. B. Parkinson's disease: Clinican's desk reference. In: _____. [S.l.]: Grosset, Donald and Fernandez, Hubert and Grosset, Katherine and Okun, Michael, 2009. cap. Environmental factors in Parkinson's disease.

MORRIS, H. R. Parkinson's disease: Clinican's desk reference. In: _____. [S.l.]: Grosset, Donald and Fernandez, Hubert and Grosset, Katherine and Okun, Michael, 2009. cap. Genetics of Parkinson's disease.

MÜNCHAU, A.; BHATIA, K. P. Pharmacological treatment of parkinson's disease. **Postgraduate medical journal**, The Fellowship of Postgraduate Medicine, v. 76, n. 900, p. 602–610, 2000.

NAKAMURA, T.; GHILARDI, M.; MENTIS, M.; DHAWAN, V.; FUKUDA, M.; HACKING, A.; MOELLER, J.; GHEZ, C.; EIDELBERG, D. Functional networks in motor sequence learning: abnormal topographies in parkinson's disease. **Human brain mapping**, Wiley Online Library, v. 12, n. 1, p. 42–60, 2001.

NASREDDINE, Z. S.; PHILLIPS, N. A.; BÉDIRIAN, V.; CHARBONNEAU, S.; WHITEHEAD, V.; COLLIN, I.; CUMMINGS, J. L.; CHERTKOW, H. The montreal cognitive assessment, moca: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **Journal of the American Geriatrics Society**, Wiley Online Library, v. 53, n. 4, p. 695–699, 2005.

NOYCE, A. J.; BESTWICK, J. P.; SILVEIRA-MORIYAMA, L.; HAWKES, C. H.; GIOVANNONI, G.; LEES, A. J.; SCHRAG, A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for parkinson disease. **Annals of neurology**, Wiley Online Library, v. 72, n. 6, p. 893–901, 2012.

OBESO, J. A.; RODRIGUEZ-OROZ, M. C.; RODRIGUEZ, M.; LANCIEGO, J. L.; ARTIEDA, J.; GONZALO, N.; OLANOW, C. W. Pathophysiology of the basal ganglia in parkinson's disease. **Trends in neurosciences**, Elsevier, v. 23, p. S8–S19, 2000.

PAVÃO, R. **Entropia informacional e aprendizagem de sequências**. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2011.

PAVÃO, R.; HELENE, A. F.; XAVIER, G. F. Parkinson's disease progression: implicit acquisition, cognitive and motor impairments, and medication effects. **Frontiers in integrative neuroscience**, v. 6, 2012.

PEIGNEUX, P.; MAQUET, P.; MEULEMANS, T.; DESTREBECQZ, A.; LAUREYS, S.; DEGUELDRE, C.; DELFIORE, G.; AERTS, J.; LUXEN, A.; FRANCK, G. *et al.* Striatum forever, despite sequence learning variability: a random effect analysis of pet data. **Human brain mapping**, Wiley Online Library, v. 10, n. 4, p. 179–194, 2000.

PIROZZOLO, F. J.; HANSCH, E. C.; MORTIMER, J. A.; WEBSTER, D. D.; KUSKOWSKI, M. A. Dementia in parkinson disease: a neuropsychological analysis. **Brain and cognition**, Elsevier, v. 1, n. 1, p. 71–83, 1982.

PONDAL, M.; SER, T. D.; BERMEJO, F. Anticholinergic therapy and dementia in patients with parkinson's disease. **Journal of neurology**, Springer, v. 243, n. 7, p. 543–546, 1996.

POST, B.; EIJK, M. Van der; MUNNEKE, M.; BLOEM, B. R. **Multidisciplinary care for Parkinson's disease: not if, but how!** [S.l.]: BMJ Publishing Group Ltd, 2011.

RAGGI, A.; BELLA, R.; PENNISI, G.; NERI, W.; FERRI, R. Sleep disorders in parkinson's disease: a narrative review of the literature. **Reviews in the Neurosciences**, De Gruyter, v. 24, n. 3, p. 279–291, 2013.

SANDERS, L. H.; PAUL, K. C.; HOWLETT, E. H.; LAWAL, H.; BOPPANA, S.; BRONSTEIN, J. M.; RITZ, B.; GREENAMYRE, J. T. Editor's Highlight: Base Excision Repair Variants and Pesticide Exposure Increase Parkinson's Disease Risk. **Toxicological Sciences**, v. 158, n. 1, p. 188–198, 04 2017. ISSN 1096-6080. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx086>>.

SHLOMO, B. Parkinson's disease: Clinician's desk reference. In: _____. [S.l.]: Grosset, Donald and Fernandez, Hubert and Grosset, Katherine and Okun, Michael, 2009. cap. The epidemiology of Parkinson's disease. Baillieres Clinical Neurology and Neurosurgery.

SMITH, A. D.; CASTRO, S. L.; ZIGMOND, M. J. Stress-induced parkinson's disease: a working hypothesis. **Physiology & behavior**, Elsevier, v. 77, n. 4-5, p. 527–531, 2002.

SOH, S.-E.; MORRIS, M. E.; MCGINLEY, J. L. Determinants of health-related quality of life in parkinson's disease: a systematic review. **Parkinsonism & related disorders**, Elsevier, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2011.

SQUIRE, L. R. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. **Neurobiology of learning and memory**, Elsevier, v. 82, n. 3, p. 171–177, 2004.

STERN, R. B.; D'ALENCAR, M.; USCAPI, Y. L.; GUBITOSO, M. D.; ROQUE, A. C.; HELENE, A. F.; PIEMONTE, M. E. P. Goalkeeper game: A new assessment instrument in neurology showed higher predictive power than moca for gait performance in people with parkinson's disease. **bioRxiv**, Cold Spring Harbor Laboratory, p. 400457, 2018.

TEIXEIRA, N.; ALOUCHE, S. O desempenho da dupla tarefa na doença de parkinson. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, Associação Brasileira de Pesquisa e Pós-Graduação em Fisioterapia, v. 11, n. 2, 2007.

VASCONCELOS, A. M. N.; GOMES, M. M. F. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços/Secretaria de . . . , v. 21, n. 4, p. 539–548, 2012.

WANG, A.; COSTELLO, S.; COCKBURN, M.; ZHANG, X.; BRONSTEIN, J.; RITZ, B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. **European journal of epidemiology**, Springer, v. 26, n. 7, p. 547–555, 2011.

WEINER, S. A. F. . W. J. **Parkinson's Disease, Diagnosis and Clinical Management**. second edition. [S.l.]: Demos New York, 2008.

WOLTERS, E. C. Non-motor extranigral signs and symptoms in parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, Elsevier, v. 15, p. S6–S12, 2009.

XAVIER, G. F. A modularidade da memória e o sistema nervoso. **Psicologia USP**, Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, v. 4, n. 1-2, p. 61–115, 1993.

YAO, S. C.; HART, A. D.; TERZELLA, M. J. An evidence-based osteopathic approach to parkinson disease. **Osteopathic Family Physician**, Elsevier, v. 5, n. 3, p. 96–101, 2013.