CAROLINA DE OLIVEIRA SOUZA

**A relação entre aspectos cognitivos e aspectos
motores em pacientes com doença de Parkinson**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutora em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Egberto Reis Barbosa

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Carolina de Oliveira

A relação entre aspectos cognitivos e aspectos motores em pacientes com doença de Parkinson / Carolina de Oliveira Souza -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Egberto Reis Barbosa.

Descritores: 1.Doença de Parkinson 2.Escolaridade 3.Função executiva
4.Cognição 5.Equilíbrio postural 6.Marcha

USP/FM/DBD-188/17

“Porque Dele, por Ele, e para Ele são todas as coisas.”

Romanos 11:38

À minha querida vovó Avelina, “in memoriam”, minha primeira paciente com doença de Parkinson. Sua incansável luta no combate à doença despertou em mim o interesse em ajudar os pacientes e em estudar a doença.

À minha amada família, sempre meu maior apoio, fonte incondicional de amor em todas as horas.

AGRADECIMENTOS

Ao querido Professor Dr. Egberto Reis Barbosa, mestre ao me ensinar o gosto pelo estudo dos distúrbios dos movimentos. Orientador, sempre me dando liberdade para pensar e criar. Amigo, ao participar de maneira determinante no meu processo de amadurecimento profissional.

À amiga Professora Dra. Mariana Callil Voos, sem dúvida a melhor fisioterapeuta que eu conheço! Uma mente brilhante, que não é maior que seu coração. Sou grata e me sinto privilegiada pela sua participação efetiva na minha formação desde os tempos do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

À amiga Dra. Susan Chien, que me impactou com seu profundo conhecimento sobre reabilitação nos distúrbios do movimento. Um verdadeiro exemplo de ética e rigor científico.

Ao amigo Professor Dr. Erich Fonoff, que abriu as portas para o meu conhecimento em Neurocirurgia Funcional e investiu com afinco em meu crescimento profissional e pessoal.

Às queridas amigas do REMOVE, Débora, Janini e Alessandra, pela importante ajuda na elaboração desse e de tantos outros estudos na área dos distúrbios do movimento.

Aos amigos de equipe do Ambulatório de Neurologia Clínica e Neurocirurgia Funcional do Hospital das Clínicas da FMUSP pela inestimável parceria em tantos anos de trabalho; minha admiração, meu respeito e minha gratidão serão eternos.

Aos meus queridos pacientes com doença de Parkinson e seus familiares, pelo amor e aprendizado diário e pela de maneira voluntária e solidária com que se dispuseram a participar deste estudo, contribuindo para o desenvolvimento da ciência.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	6
2.1	Objetivo Primário	7
2.2	Objetivo Secundário	7
3	REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1	Doença de Parkinson: Prevalência, Sinais, Sintomas, Diagnóstico e Anatomopatologia	9
3.2	Doença de Parkinson: Tratamento	13
3.3	A Instabilidade Postural na DP e o Freezing	18
3.4	Perfil Cognitivo da DP	24
3.5	Escolaridade, a teoria da reserva cognitiva e suas implicações na DP	26
3.6	Funções Executivas e a Instabilidade Postural na DP	30
3.7	A Posturografia Estática e Dinâmica e a Avaliação de Equilíbrio Funcional na DP	30
3.8	O Estudo Atual e Suas Perspectivas	32
4	MÉTODOS	34
4.1	Tipo de Estudo	35
4.2	Casuística	35
4.3	Critérios de Elegibilidade	35
4.4	Alocação dos Participantes	36
4.5	Procedimentos	36
4.5.1	Testes clínicos	37
4.5.2	Avaliações posturográficas (estática e dinâmica)	39
4.6	Análise Estatística	44
5	RESULTADOS	45
5.1	Correlação Entre Escolaridade e Aspectos Motores	47
5.2	Correlação Entre Função Executiva e Aspectos Motores	50
5.3	Correlação Entre Fluência Verbal e Aspectos Motores	56
5.4	Correlação Entre Escalas Motoras Clínicas e as Posturografias Estática e Dinâmica	59
6	DISCUSSÃO	64
6.1	Correlação da Escolaridade, Função Executiva, Fluência Verbal com Aspectos Motores	65

6.2	Posturografia Estática e Dinâmica e Escalas Clínicas de Equilíbrio	72
6.3	Limitações	77
6.4	Direcionamentos Futuros	77
7	CONCLUSÕES	78
8	ANEXOS	80
9	REFERÊNCIAS.....	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVD	- Atividade de vida diária
CCL	- Comprometimento cognitivo leve
CM	- Centro de cassa
DAT	- Análise de transportador de dopamina
DP	- Doença de Parkinson
DT	- Dupla tarefa
DT	- Dupla tarefa
GPI	- Globo pálido interno
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICOMT	- Inibidores da catecol-ortometiltransferase
MDS	- <i>Movement Disorder Society</i>
MEEM	- Mini-exame do estado mental
MPTP	- Metil-fenil-tetra-hidropiridina
NB	- Núcleos da base
NPP	- Núcleos pedúnculo pontino
NST	- Núcleo subtalâmico
OA	- Olhos abertos
OF	- Olhos fechados
PET	- Tomografia com emissão de pósitrons
SNC	- Sistema nervoso central
SPECT	- Tomografia por emissão de fóton único
TMT	- <i>Trail Making Test</i>
TUG DT	- <i>Timed up and Go</i> de dupla tarefa
TUG	- <i>Timed up and Go</i>
UPDRS	- <i>Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>
VM	- Velocidade média

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para a doença de Parkinson	10
Tabela 2 - Dados clínicos e demográficos: média e desvio-padrão de idade, gênero, duração da doença de Parkinson (DP), pontuações na UPDRS - III, Hoehn e Yahr, Escala de Equilíbrio de Berg, MiniBESTest, <i>Trail Making Test</i> e Teste de Fluência Verbal	46
Tabela 3 - Representação das correlações fracas, moderadas e fortes (em destaque).....	63
Tabela 4 - Representação das correlações fracas, moderadas e fortes.....	63

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Correlação entre os anos de educação formal e a pontuação na Escala de Equilíbrio de Berg em pacientes com DP.....	47
Gráfico 2 -	Correlação entre os anos de educação formal e a pontuação no MiniBESTest em pacientes com DP	48
Gráfico 3 -	Correlação entre os anos de educação formal e o tempo no TUG em pacientes com DP	48
Gráfico 4 -	Correlação entre os anos de educação formal e o tempo no TUG DT em pacientes com DP.....	49
Gráfico 5 -	Correlação entre os anos de educação formal e a pontuação na UPDRS - III em pacientes com DP	49
Gráfico 6 -	Correlação entre função executiva (TMT A) e a Escala de Equilíbrio de Berg em pacientes com DP	50
Gráfico 7 -	Correlação entre função executiva (TMT A) e o MiniBESTest em pacientes com DP	51
Gráfico 8 -	Correlação entre a função executiva (TMT A) e o TUG em pacientes com DP.....	51
Gráfico 9 -	Correlação entre a função executiva (TMT A) e o TUG - DT em pacientes com DP	52
Gráfico 10 -	Correlação entre a função executiva (TMT A) e a UPDRS-III em pacientes com DP	52
Gráfico 11 -	Correlação entre a função executiva (TMT B) e a Escala de Equilíbrio de Berg em pacientes com DP.....	53
Gráfico 12 -	Correlação entre a função executiva (TMT B) e o MiniBESTest em pacientes com DP	53
Gráfico 13 -	13: Correlação entre a função executiva (TMT B) e o TUG em pacientes com DP	54
Gráfico 14 -	Correlação entre a função executiva (TMT B) e o TUG DT em pacientes com DP	54
Gráfico 15 -	Correlação entre a função executiva (TMTB) e a UPDRS - III em pacientes com DP	55

Gráfico 16 - Correlação entre a função executiva (TMT delta) e a Escala de Equilíbrio de Berg em pacientes com DP.....	55
Gráfico 17 - Correlação entre a função executiva (TMT delta) e o MiniBESTest nos pacientes com DP	56
Gráfico 18 - Correlação entre a Fluência Verbal e o MiniBESTest em pacientes com DP.....	57
Gráfico 19 - Correlação entre a Fluência Verbal e a Escala de Equilíbrio de Berg em pacientes com DP	57
Gráfico 20 - Correlação entre a Fluência Verbal e o TUG em pacientes com DP.....	58
Gráfico 21 - Correlação entre a Fluência Verbal e o TUG DT em pacientes com DP.....	58
Gráfico 22 - Correlação entre a Fluência Verbal e a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (tempo de movimento da perna E) em pacientes com DP.....	59
Gráfico 23 - Correlação entre a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (tempo de movimento da perna E) e o TUG em pacientes com DP.....	60
Gráfico 24 - Correlação entre a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (índice de elevação da perna E) e o TUG DT em pacientes com DP	60
Gráfico 25 - Correlação entre a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (índice de elevação da perna D) e o TUG DT em pacientes com DP.....	61
Gráfico 26 - Correlação entre a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (tempo de movimento perna esquerda) e o TUG DT em pacientes com DP	61
Gráfico 27 - Correlação entre a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (tempo de movimento perna direita) e o TUG DT em pacientes com DP.....	62

RESUMO

Souza, CO. *A relação entre aspectos cognitivos e aspectos motores em pacientes com doença de Parkinson* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: Estudos recentes mostram que fatores cognitivos podem estar relacionados ao desempenho motor em pacientes com doença de Parkinson (DP). Aspectos motores, como o equilíbrio e a marcha, e aspectos cognitivos (função executiva) podem ser usados para estimar o risco de quedas, que são causadas tanto por instabilidade postural, quanto por disfunções executivas em pacientes com DP. Entretanto, a correlação entre escolaridade, função executiva, equilíbrio estático, equilíbrio dinâmico e marcha permanece pouco explorada. **OBJETIVO:** O objetivo desse estudo foi verificar se há correlação entre variáveis cognitivas (escolaridade, função executiva) e motoras (Escala de Berg, MiniBESTest, *Timed Up and Go Test* (TUG), TUG Dupla Tarefa (DT), UPDRS - III, posturografias estática e dinâmica) em pacientes com DP. **MÉTODOS:** Setenta e um pacientes com DP participaram deste estudo. Os participantes relataram seu tempo de estudo formal. Para a avaliação da função cognitiva dos participantes, foram usados o *Trail Making Test* e o teste de Fluência Verbal. A avaliação do equilíbrio funcional foi realizada por meio da Escala de Equilíbrio de Berg e do MiniBESTest. A avaliação da marcha foi realizada com o TUG e TUG DT. A posturografia estática foi utilizada para quantificar os deslocamentos do centro de pressão (COP), como medida de equilíbrio estático. A posturografia dinâmica permitiu avaliar o controle postural, enquanto os participantes fizeram algumas tarefas que exigiam equilíbrio. **RESULTADOS:** Os coeficientes de correlação de Pearson indicaram que houve correlações moderadas entre a escolaridade e aspectos motores (todas as escalas clínicas de equilíbrio e marcha). Houve correlação

moderada entre função executiva e aspectos motores (ambas as escalas clínicas de equilíbrio). Houve correlação moderada entre a posturografia dinâmica e o TUG e TUG DT. **CONCLUSÃO:** Houve correlação entre aspectos cognitivos (escolaridade, função executiva) e motores (Escala de Equilíbrio de Berg, MiniBESTest, TUG, TUG DT e UPDRS - III) nos pacientes com DP. Apenas a posturografia dinâmica esteve correlacionada com os testes clínicos.

Descritores: Doença de Parkinson; Escolaridade; Função executiva; Cognição; Equilíbrio postural; Marcha.

ABSTRACT

Souza, CO. *The relationship between cognitive aspects and motor aspects in patients with Parkinson's disease* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

BACKGROUND: Recent studies have shown that cognitive factors can be related to motor performance in patients with Parkinson disease (PD). Motor aspects, such as balance and gait and cognitive aspects (executive function) can be used to estimate the risk of falls, which are caused by postural instability and executive dysfunction in patients with PD. However, the correlation between educational status, executive function, static balance, dynamic balance and gait remains poorly explored. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to verify if there would be correlation between cognitive variables (educational status, executive function) and motor variables (Berg balance scale, MiniBESTest, *Timed Up and Go* (TUG) TUG dual task (DT), UDPRS - III, static and dynamic posturography) in patients with PD. **METHODS:** Seventy patients with PD participated in this study. Participants reported their time of formal education. They were assessed with Trail Making Test and verbal fluency test (cognitive assessment). Functional balance evaluation was performed by Berg balance scale, MiniBESTest and UPDRS- III. Gait was assessed with TUG, and TUG DT. Static posturography was used to quantify the center of pressure displacement (CoP). **RESULTS:** Pearson correlation coefficients indicated that there were moderate correlations between education and motor aspects (all balance and gait clinical scales). There was moderate correlation between executive function and motor aspects (both clinical balance scales). There was moderate correlation between verbal fluency and balance (balance scales and dynamic posturography). **CONCLUSION:** There was correlation between

cognitive (education, executive function) and motor aspects (Berg balance scale, MiniBESTest, TUG, TUG DT and UDPDS- III), in patients with PD. Only dynamic posturography was correlated to clinical balance tests.

Descriptors: Parkinson disease; Educational status; Executive function; Cognition; Postural balance; Gait.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP), inicialmente descrita por James Parkinson, em 1817, e por ele denominada “paralisia agitante”, é uma afecção neurológica muito comum, considerada a segunda maior causa de doença neurodegenerativa depois da doença de Alzheimer. Está presente em até 1% da população após os 65 anos (Polymeropoulos *et al.*, 1996), chegando a atingir de 4% a 5% da população acima dos 85 anos (Fahn, 2003). Estudos epidemiológicos mostram um aumento da incidência de acordo com a idade, que tem crescido rapidamente após a quinta década (Mayeux *et al.*, 1995).

A doença de Parkinson é caracterizada pela téttrade clássica, composta pelos seguintes sinais motores: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural. Além disso, tem sido também caracterizada pelo comprometimento de funções cognitivas (Jankovick, 2008). Alguns estudos, com efeito, reportam declínios em diversos domínios cognitivos, como atenção, habilidades visuo-espaciais e de memória (Yogev-Seligmann *et al.*, 2008; Cools *et al.*, 2010). A progressão da doença pode, assim, trazer como consequência a perda da independência nas atividades de vida diária (AVD's) (Boonstra *et al.*, 2008).

Quanto à instabilidade postural, sabe-se que é uma manifestação refratária ao tratamento baseado na reposição dopaminérgica, promovido

pela levodopa e seus antagonistas. Por esse motivo, um melhor entendimento de fatores que interferem no controle postural faz-se necessário, com a finalidade de desenvolver novas propostas de tratamento para minimizar as perdas funcionais causadas pelo distúrbio de equilíbrio.

Aproximadamente um quinto da população mundial tem dificuldades para ler e escrever. De acordo com Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a média de anos de estudo formal na atual população idosa no Brasil é de apenas três anos (IBGE, 2010). A educação influencia na formação da reserva cognitiva cerebral. O conceito de reserva funcional, por sua vez, ganhou impulso a partir da definição de envelhecimento proposta por Comfort, em 1979. Segundo o autor, o processo de envelhecimento seria a redução progressiva da capacidade de manutenção da homeostase, em condições de sobrecarga normal. Pode-se, portanto, definir a capacidade de manutenção da homeostase como uma reserva funcional que um indivíduo naturalmente perderia através dos anos, ao longo do processo de envelhecimento.

O conceito de reserva cognitiva é semelhante ao conceito de reserva funcional proposto por Comfort (1979). A teoria da reserva cognitiva explica o papel que alguns fatores, entre eles a escolaridade, desempenha nas diferenças individuais detectadas durante o envelhecimento normal e também em algumas doenças cerebrais como demência (Stern *et al.*, 1999), traumatismo craniano (Green *et al.*, 2008), esclerose múltipla (Sumowski *et al.*, 2010) e na DP (Kotagal *et al.*, 2015). Indivíduos portadores dessas doenças e com mais anos de escolaridade possuem maior mecanismo de

plasticidade e compensação por redes neuronais alternativas (Buckner, 2004, Stern *et al.*, 2005).

A influência da educação formal na função executiva é bem estabelecida (Tombaugh, 2004; Tun e Lachman, 2008; Zalonis *et al.*, 2008). Conhecidamente, o desempenho em diversos testes neuropsicológicos varia de acordo com a escolaridade (Castro-Caldas *et al.*, 1998; Brucki e Nitrini, 2008). Estudos abordam a influência das funções executivas no controle do equilíbrio e da marcha em pacientes com DP (Nocera *et al.*, 2010; Amboni *et al.*, 2010), nos quais deficiências em variáveis específicas do equilíbrio têm sido associadas a um aumento do declínio cognitivo. Assim, a correlação entre declínio cognitivo e distúrbios de equilíbrio torna-se mais comum com a progressão da doença e isso acarreta um impacto significativo no prognóstico em longo prazo da doença (Ebersbach e Gunkel, 2011).

Se a educação formal influencia no desenvolvimento da função executiva e se a função executiva está relacionada ao equilíbrio (Ble *et al.*, 2005; Voos *et al.*, 2011), então pode-se supor que a educação formal exerce influência não apenas sobre aspectos cognitivos, mas também sobre aspectos motores como o controle do equilíbrio (Souza *et al.*, 2012 e 2013; Kotagal *et al.*, 2015).

Em estudos clínicos prévios (Souza *et al.*, 2012 e 2013), verificou-se que indivíduos com DP e baixa escolaridade obtiveram piores pontuações no *Trail Making Test* parte B e também em seu equilíbrio funcional, avaliado pela Escala de Equilíbrio de Berg, quando comparados a indivíduos com alta escolaridade, no mesmo estágio da doença. Atribuímos esse resultado a

uma maior reserva funcional apresentada pelos indivíduos com DP de alta escolaridade. O acompanhamento dos pacientes em estudo anterior gerou outras questões, que motivaram a proposta do presente estudo, o qual previu a investigação de aspectos antes não observados na esfera comportamental.

Acredita-se que os resultados do presente estudo possam contribuir para o campo das neurociências com informações importantes sobre como o tempo de escolaridade interfere não apenas em aspectos cognitivos, mas também em aspectos do controle do equilíbrio em pacientes com DP. Também podem trazer novos direcionamentos para avaliação e condutas de neuro-reabilitação em pacientes com DP, especialmente aqueles com menos anos de escolaridade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Verificar se há correlação entre variáveis cognitivas (escolaridade, função executiva) e motoras (medidas pela Escala de Equilíbrio de Berg, MiniBESTest, *Timed up and Go* (TUG), *Timed up and Go* de dupla tarefa (TUG DT), *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS - III), posturografia estática e dinâmica) em pacientes com DP.

2.2 Objetivo Secundário

Investigar se há correlação entre medidas clínicas de equilíbrio funcional (Escala de Equilíbrio de Berg, MiniBESTest, UPDRS- III, TUG e TUG DT) e posturografia estática (amplitude média de deslocamento nos planos médio-lateral e anteroposterior do centro de pressão) e dinâmica (desempenho em três tarefas: sentado para bípede, marcha tandem e subir um degrau).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Doença de Parkinson: Prevalência, Sinais, Sintomas, Diagnóstico e Anatomopatologia

Entre as doenças que afetam o sistema nervoso central (SNC), a DP apresenta importância especial, pois se insere entre as mais frequentes enfermidades neurológicas, com prevalência na população ao redor de 100 a 150 casos por 100.000 habitantes. A prevalência na população brasileira acima dos 64 anos é por volta de 3,3% (Barbosa *et al.*, 2006).

Por atingir considerável número de indivíduos, a DP é uma das doenças degenerativas do SNC que mais tem recebido atenção dos pesquisadores, tanto da área experimental, quanto da área clínica. Contribuem para esse quadro: (a) o crescimento exponencial da população de idosos em todo o mundo, já que os idosos são as maiores vítimas da doença, e (b) o fato de a DP ser ainda o principal modelo para a compreensão das funções dos núcleos da base (NB), que ainda não são completamente conhecidas. Os núcleos da base fazem conexões com áreas do córtex cerebral e tálamo e estão envolvidos em funções motoras, particularmente no controle de movimentos automáticos. Além disso, integram funções cognitivas, como, por exemplo, funções executivas e funções emocionais, como o controle do humor e da motivação.

A DP é uma moléstia neurodegenerativa progressiva e para a qual ainda não existe cura. As manifestações cardinais da DP são tremor de

repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural. Com base nos critérios do Banco de Cérebros de Londres (Hughes *et al.*, 1992), o paciente terá diagnóstico de DP se apresentar bradicinesia e pelo menos um dos demais sintomas (tremor de repouso, rigidez ou instabilidade postural).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos para a doença de Parkinson

Critérios necessários para diagnóstico de doença de Parkinson
Bradicinesia (e pelo menos um dos seguintes sintomas abaixo) <ul style="list-style-type: none"> - Rigidez muscular em roda denteada - Tremor de repouso (4-6 Hz) - Instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivos
Critérios excludentes para doença de Parkinson <ul style="list-style-type: none"> - História de AVC por repetição - História de trauma craniano grave nida de encefalite - Crises oculóginas - Tratamento prévio com neurolépticos - Remissão espontânea dos sintomas - Quadro clínico estritamente unilateral após 3 anos - Paralisia supranuclear do olhar - Sinais cerebelares - Sinais autonômicos precoces - Demência precoce - Liberação piramidal com Sinal de Babinski - Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante - Resposta negativa a altas doses de levodopa - Exposição à metil-fenil-tetra-hidropiridina (MPTP)
Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de doença de Parkinson <ul style="list-style-type: none"> - Início unilateral - Presença do tremor de repouso - Doença progressiva - Persistência da assimetria dos sintomas - Boa resposta a levodopa - Hiposmia - Presença de discinesias induzidas por levodopa - Resposta a levodopa por 5 anos ou mais - Evolução clínica de 10 anos ou mais - Alucinação visual

O diagnóstico é feito através da história clínica e de exame neurológico. Os testes laboratoriais, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, são utilizados para descartar outras patologias cujos sintomas assemelham-se aos da DP (Jankovic, 2008). A função dopaminérgica dos núcleos da base pode ser medida com radiotraçadores Tomografia com emissão de pósitrons (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e pode auxiliar no diagnóstico da doença (Brooks, 2010).

Associados aos sintomas motores estão os sintomas não-motores, que são categorizados em disfunções sensoriais, neuropsiquiátricas, autonômicas e distúrbios do sono. Eles podem ocorrer em qualquer fase da doença.

Os déficits associados à doença produzem grande impacto na vida do doente e da família, particularmente nos estágios moderados e avançados (Chekani *et al.*, 2016).

O tremor de repouso ocorre em cerca de 70% dos pacientes e tende a ser o primeiro sinal a ser manifestado. Aparece em situações de repouso e diminui de intensidade durante movimentos voluntários. Apresenta oscilações entre quatro e seis Hertz, com características de “contar dinheiro” ou “rolar pílulas” e acomete principalmente os segmentos distais dos membros, embora também possa atingir os lábios e/ou membros inferiores. Raramente acomete o controle do pescoço e da cabeça ou a voz (Jankovic, 2008).

A bradicinesia é caracterizada por dificuldade global para iniciar os movimentos, associada à diminuição de sua velocidade e amplitude (Marsden, 1989). Ela prejudica o comportamento motor voluntário dos pacientes e leva à restrição em atividades de vida diária (Chekani *et al.*, 2016).

A rigidez ou hipertonia plástica é caracterizada por resistência à movimentação do membro afetado, podendo ser contínua ou intermitente, sendo que, neste último caso, configura o fenômeno da “roda denteada”. Outra característica importante é o acometimento preferencial de grupos musculares flexores, fator também responsável pelo comprometimento da postura, com antero-flexão do tronco e semiflexão dos membros, postura denominada simiesca. Além disso, é também observada a exacerbação dos reflexos tônico-segmentares (Barbosa e Sallem, 2005).

A instabilidade postural é uma manifestação que está presente nas fases mais avançadas da DP. É caracterizada por uma deficiência das ações reflexas posturais, manifestadas tanto na manutenção do corpo em equilíbrio, como nos ajustes de postura de caráter antecipatório e compensatório (este, avaliado pelo “*pull-test*”) (Nicholson *et al.*, 2002; Klockgether, 2004; Samii *et al.*, 2004; Jankovic, 2008).

A principal alteração anatomopatológica é a morte de neurônios dopaminérgicos na porção compacta da substância negra, além da presença de corpos de Lewy nos neurônios remanescente. Estes são inclusões citoplasmáticas proteináceas e eosinofílicas que contêm proteínas, livres e conjugadas a ubiquitina, diversas enzimas e proteínas do citoesqueleto celular. O conteúdo proteináceo dos corpos de Lewy inclui neurofilamentos, ubiquitina, α sinucleína ligada à proteína sinfilina1 e torsina A, enzimas de ubiquitinação e deubiquitinação, ativadores de proteossomos e proteínas induzidas por choque térmico. O centro do corpo de Lewy é formado de agregados de proteínas ubiquitinizadas e a radiação é formada de neurofilamentos e α sinucleína.

É sabido que na DP ocorre degeneração neuronal em outras regiões do cérebro, tais como o *locus coeruleus*, núcleo dorsal do vago, córtex cerebral, núcleo basal de Meynert, sistema olfatório e até mesmo em neurônios periféricos, como os do plexo mioentérico (Braak *et al.*, 2003).

A teoria de Braak (2003) explica a progressão dos fenômenos pré-motores e motores da doença assim: no estágio 1, os corpos de Lewy estariam distribuídos no bulbo, trato olfatório e neurônios periféricos intestinais; no estágio 2, na porção dorsal do bulbo e da ponte, e, no estágio 3, os corpos de Lewy finalmente alcançariam o mesencéfalo e a substância negra, iniciando assim a sintomatologia motora da doença.

3.2 Doença de Parkinson: Tratamento

Como não há tratamento curativo para a doença de Parkinson, conforme mencionado anteriormente, o seu tratamento é eminentemente sintomático e baseado em abordagens farmacológicas, neurocirúrgicas e fisioterapêuticas.

Na abordagem farmacológica, a levodopa, combinada com inibidores periféricos da dopa descarboxilase, é considerada a terapia mais efetiva. A maioria dos pacientes tem boa resposta nos primeiros anos da doença com a administração da dose diária de 300 mg a 600 mg de levodopa. Embora não seja possível fazer uma previsão da resposta terapêutica de cada indivíduo, os sintomas geralmente apresentam boa melhora. Os sintomas axiais são geralmente menos responsivos à terapia com levodopa e costumam se agravar com a progressão da doença (Nyholm *et al.*, 2012). Os agonistas dopaminérgicos são drogas menos eficazes que a levodopa, mas apresentam

menor risco de provocarem discinesias (movimentos involuntários induzidos pelo uso a longo prazo de medicações de ação dopaminérgica). Esses medicamentos são considerados como a primeira opção terapêutica para pacientes que iniciam a doença. Os agonistas dopaminérgicos, de forma mais frequente que a levodopa, podem causar efeitos adversos como alterações psiquiátricas e sonolência diurna (Rodriguez *et al.*, 2011; Herrero *et al.*, 2011). Os inibidores da enzima monoamina oxidase do tipo B, a selegilina e a rasagilina são bem tolerados e podem ser administrados uma vez ao dia, mas têm efeito sintomático inferior ao da levodopa e dos agonistas dopaminérgicos. Entretanto, podem retardar a progressão da doença quando a sua administração tem início nos primeiros estágios (Herrero *et al.*, 2011). A amantadina também é uma droga anti-parkinsoniana bem tolerada, que pode ser utilizada nos estágios iniciais da DP (Luquin-Piudo *et al.*, 2011). Os inibidores da catecol-ortometiltransferase (ICOMTs) tolcapona e entacapona são fármacos que agem bloqueando o catabolismo da levodopa periféricamente. No caso da tolcapona, agente mais potente e com meia-vida maior, há evidências experimentais com animais indicando sua ação no SNC, ou seja, interferindo diretamente no metabolismo da dopamina. Sabe-se que em humanos a tolcapona cruza a barreira hematoencefálica e, apesar de não haver dados experimentais mostrando que sua ação central seja clinicamente relevante, a maioria dos pesquisadores acredita que esse efeito pode explicar sua maior potência em relação à entacapona. Os ICOMTs diminuem o fenômeno *wearing off* mediante o aumento da meia-vida da levodopa, favorecendo sua permanência no SNC.

Nas fases iniciais da doença, o tratamento com levodopa ou agonistas dopaminérgicos é muito eficaz. Muitos pacientes voltam a se tornar quase assintomáticos com a sua instituição, período chamado de *luademel*. Após alguns anos, muitos pacientes entram em uma nova fase, marcada por flutuações motoras da doença. Nesta fase, a perda da eficácia do tratamento farmacológico causa grande prejuízo de qualidade de vida, pois muitos pacientes permanecem cognitivamente intactos, capazes de serem produtivos e ativos em suas vidas; assim, o tratamento neurocirúrgico tornar-se uma boa opção.

Nos últimos anos, houve um refinamento das técnicas de neuromodulação, tornando-as capazes de propiciar um controle sintomático da doença de Parkinson em pacientes que apresentam flutuações motoras, discinesias induzidas por levodopa (pois há a possibilidade de redução gradual da dose das medicações dopaminérgicas) e tremor (Benabid *et al.*, 1991). A estimulação bilateral do núcleo subtalâmico (NST) ou do globo pálido interno (GPI) tem sido amplamente utilizada no tratamento de pacientes com DP. O teste de resposta à levodopa permite uma avaliação aproximada da melhora que pode ser obtida com a cirurgia. O candidato ideal para a cirurgia é aquele gravemente comprometido na condição *off*, geralmente com pontuação na escala UPDRS, parte 3, superior a 30 pontos, mas independente na condição *on*, com UPDRS, parte 3, inferior aos 30 pontos, e com complicações motoras relacionadas ao tratamento com levodopa ou com tremor refratário (Hamani *et al.*, 2008; Fonoff, 2012).

Enquanto a estimulação cerebral profunda incrementa a qualidade de vida em pacientes com DP avançada, mediante a melhora de três dos seus

sintomas cardinais e a redução das complicações da levodopaterapia crônica, outros sintomas ainda podem incidir, mesmo diante de resposta favorável a DBS clássica. Mais especificamente, os distúrbios de equilíbrio podem ser extremamente incapacitantes e comprometerem gravemente a qualidade de vida dos pacientes.

Assim, outros alvos foram testados como potenciais alternativas de tratamento, entre eles o núcleo pedúnculo pontino e a medula espinal. Considerando a importância do núcleo pedúnculo pontino na iniciação e manutenção da marcha e sua excessiva inibição em modelo de DP em primatas não humanos induzidos pela administração de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina, aventou-se a possibilidade de utilizar essa estrutura como alvo alternativo para tratar distúrbios posturais. Os resultados parecem promissores, especialmente na melhora do equilíbrio (Souza *et al.*, 2016).

Outros estudos experimentais em roedores mostraram que a estimulação da medula espinal é efetiva na melhora da locomoção e supressão das oscilações de baixa frequência associadas a bradicinesia e rigidez (Fuentes *et al.*, 2009). Tais resultados foram reproduzidos em primatas (Santana *et al.*, 2014) e, mais recentemente, em seres humanos (Souza *et al.*, 2017). Constatou-se significativa melhora na locomoção, com incremento de 50% a 60% nos testes de marcha, além de melhora nos demais quesitos motores do UPDRS.

A fisioterapia é indicada como um tratamento coadjuvante da DP. O número de pesquisas de qualidade concernentes à fisioterapia na DP tem aumentando consideravelmente durante as últimas décadas. Alguns dos

mais importantes resultados permitiram a elaboração de orientações que defendem a prática clínica baseada em evidências (Keus *et al.*, 2007; Van de Kolk e King, 2013). Goodwin *et al.* (2008), em uma revisão sistemática, reportaram os resultados de intervenções fisioterapêuticas em pacientes com DP. A maioria dos estudos mostrou que a fisioterapia foi benéfica para a melhora da funcionalidade, da qualidade de vida, da força muscular, da velocidade da marcha e do equilíbrio. Segundo Keus *et al.* (2007), o tratamento fisioterapêutico deve ser baseado nas seguintes recomendações: (a) estratégias com pistas externas; (b) estratégias cognitivas para o movimento, nas quais movimentos complexos são divididos em subcomponentes simples que devem ser memorizados pelos pacientes e executados em determinada ordem, sob controle consciente (antes da execução, os movimentos devem ser praticados mentalmente, com o intuito de transpassar os déficits, devidos aos acometimento dos NB, em automatizar programas de movimentos sequenciais); e (c) treino de equilíbrio e marcha em dupla tarefa (DT) e com pistas memorizadas.

A abordagem fisioterapêutica dos distúrbios de marcha e equilíbrio na DP tem chamado maior atenção da comunidade científica e clínica nos últimos anos, pois se sabe que esses distúrbios são determinantes na diminuição da qualidade de vida e no aumento da mortalidade (Soh *et al.*, 2011). Recentemente, equipamentos portáteis que utilizam pistas visuais e auditivas têm se mostrado efetivos para a reabilitação de transtornos de marcha em pacientes com DP (Lopez-Contreras *et al.*, 2014; Souza *et al.*, 2015). Os estudos mostraram que, mesmo com nível sérico baixo de

levodopa, alguns pacientes puderam utilizar pistas visuais e auditivas para gerar um maior comprimento do passo e aumentar a velocidade da marcha. Diante desta perspectiva, o reconhecimento precoce dos prejuízos de equilíbrio e dos fatores de risco para quedas pode contribuir para a elaboração de programas de reabilitação direcionados a minimizar tais complicações (Morris *et al.*, 2001).

3.3 A Instabilidade Postural na DP e o *Freezing*

O homem é capaz de adotar uma infinidade de posturas, cada uma delas correspondendo a um estado do equilíbrio humano. Qualquer postura adotada pelo corpo exige uma interação complexa entre componentes que fazem parte do sistema de controle postural: sistemas sensoriais e sistema motor. Os sistemas sensoriais captam as informações sobre a posição dos segmentos corporais em relação aos outros segmentos e ao ambiente e enviam essas informações ao SNC, num processo contínuo e dinâmico. O SNC é responsável por integrar as informações sensoriais para obter uma informação mais precisa sobre a configuração do corpo no espaço e, baseado nestas informações, selecionar respostas mais adequadas (Woolacott *et al.*, 1986). O sistema motor é responsável pela execução de ações motoras com os objetivos de: (a) garantir, por exemplo, que a postura ereta e com os pés imóveis, que é a projeção vertical do centro de massa (CM) (Winter, 1990), seja mantida dentro da base de suporte (polígono delimitado pelas bordas laterais dos pés); (b) dar estabilidade ao corpo para que suporte as forças que estão continuamente sendo aplicadas

a ele (por exemplo, a força da gravidade) e, (c) dar estabilidade ao corpo durante a realização de movimentos voluntários com um ou mais segmentos corporais. Alterações em qualquer um desses sistemas pode levar a declínios no sistema de controle postural. Assim, em virtude da instabilidade do corpo, as limitações na capacidade de selecionar uma resposta motora adequada e executar essa resposta motora de forma rápida e precisa podem comprometer o equilíbrio e, conseqüentemente, levar a quedas. Portanto, o controle do equilíbrio é um processo cerebral ativo, que integra informações de todos os níveis do sistema nervoso e musculoesquelético, não apenas quando nos movemos (equilíbrio dinâmico), mas também quando estamos parados (postura quieta). Os núcleos da base, uma estrutura chave na DP, estão envolvidos no controle do equilíbrio via alças tálamo-córtico-espinais, via núcleo pedúnculo-pontino e sistema retículo-espinal (Takakusaki *et al.*, 2003). Os núcleos da base participam do controle da flexibilidade do tono postural, da ampliação da magnitude de movimentos posturais, da seleção de estratégias posturais para o contexto ambiental ('conjunto central', "*central set*"), da automatização de respostas posturais e da marcha (Horak *et al.*, 1996; Takakusaki *et al.*, 2003; Horak *et al.*, 2005).

Em um estudo recente, publicado pelo grupo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), com o uso de ressonância magnética funcional, verificou-se que idosos portadores de DP demonstram um padrão alterado de respostas posturais quando comparados a jovens saudáveis; estes mostraram padrões de ativação cerebral coerentes com o movimento planejado (Lima-Pardini *et al.* 2017).

Eventualmente, pacientes com DP apresentam instabilidade postural, mas a gravidade de cada tipo de prejuízo de equilíbrio pode ser bastante variável, já que muitos fatores contribuem para a instabilidade postural. Entre tais fatores, pode-se destacar: rigidez, bradicinesia, alterações cinestésicas, *freezing*, alterações da marcha e alterações cognitivas.

A rigidez resulta em muitos prejuízos biomecânicos, tais como: diminuição da amplitude de movimento articular, síndrome da torre de Pisa e postura fletida. Essas alterações afetam o controle postural. A postura fletida é decorrente da excessiva atividade da musculatura flexora e está associada ao aumento da velocidade e a abalos de oscilação postural na postura quieta (Bloem *et al.*, 1999; Jacobs *et al.*, 2005). As respostas ao desequilíbrio do corpo para trás (como avaliadas pelo *pull-test*) estão especialmente comprometidas pela postura fletida, possivelmente devido ao encurtamento do músculo tibial anterior, que é crítico para respostas de ajustes antecipatórios e compensatórios. A gravidade da rigidez está correlacionada a dificuldades no girar durante a marcha (Franzén *et al.*, 2009). Um padrão inflexível de tônus postural e a consequente redução da amplitude de movimento prejudicam, do ponto de vista biomecânico, a habilidade para executar reações posturais efetivas.

Além disso, em pacientes com DP, as estratégias de resposta são reduzidas e mais lentas do que as normais, como decorrência da bradicinesia, que prejudica as respostas posturais e os ajustes posturais antecipatórios. Pacientes recentemente diagnosticados com DP mostram sinais de marcha bradicinética, tais como: rotação de tronco reduzida,

diminuição do balanço dos braços, lentidão para girar, mesmo quando a velocidade da marcha está normal (Zampieri *et al.*, 2010).

Outro fator que prejudica a integração sensorial é a redução das respostas cinestésicas. A integração sensorial central envolve a interpretação ativa de aferências visuais, vestibulares e somatossensoriais para orientação do corpo no espaço. Por exemplo, as aferências somatossensoriais contribuem em 70% para a estabilidade postural quando estamos parados em uma superfície firme com olhos abertos, mas as aferências vestibulares contribuem em 100% para a estabilidade postural quando estamos parados em uma superfície instável com os olhos fechados (Cenciarini e Peterka, 2006). Pacientes com DP avançada são muitas vezes incapazes de ficar de pé em uma superfície instável com olhos fechados, embora seu sistema vestibular esteja geralmente preservado (Frenklach *et al.*, 2009). Esses achados sugerem que pacientes com DP podem demorar mais tempo para responder a processos sensoriais do que pessoas saudáveis.

Por fim, o controle do equilíbrio dinâmico envolve ajustar o CM em uma base de suporte, mas não necessariamente sobre ela. A marcha torna-se menos automática na DP, por isso exige mais atenção, particularmente para ações mais desafiadoras, como girar, caminhar entre obstáculos ou realizar *dupla tarefa*. Alterações na atenção podem afetar o controle do equilíbrio. Normalmente os humanos podem andar eficientemente, com perfeito equilíbrio, enquanto pensam ou carregam objetos, mas pessoas com DP frequentemente falham quando andam nesse contexto de *dupla tarefa* (Kelly *et al.*, 2012).

O *freezing* é uma manifestação da DP mais presente em pacientes em estágio avançado (Yogev-Seligmann *et al.*, 2008). Atualmente, pacientes com DP são classificados como com ou sem *freezing*, a partir dos sinais clínicos apresentados (Nutt *et al.*, 2011). De fato, estudos comportamentais comprovam que os pacientes com *freezing* possuem alterações de equilíbrio postural e da marcha mais graves em comparação aos pacientes sem *freezing* (Spildooren *et al.*, 2010), aumentando ainda mais o risco de queda dos primeiros (Latt *et al.*, 2009). Tipicamente, o *freezing* é um episódio breve, com marcada redução da progressão anterior do pé, apesar da intenção de andar (Giladi e Nieuwboer, 2008). Os fatores desencadeantes do *freezing* são a iniciação da marcha, a mudança de direção durante a marcha, o andar através de passagens estreitas (por exemplo, portas), a mudança de contexto ambiental, a ansiedade, o andar sob pressão temporal ou estresse (Cohen *et al.*, 2011). Existem situações que amenizam os sintomas do *freezing*, como as pistas sensoriais e foco de atenção na marcha (Snijders *et al.*, 2008). O fato de que a atenção na marcha e as pistas sensoriais diminuem os sintomas do *freezing* sugere que há compensação de regiões corticais sobre as regiões subcorticais acometidas no controle da marcha (modulação de cima para baixo, “*top-down modulation*”).

A instabilidade postural também se correlaciona com pior desempenho em testes que avaliam disfunção executiva e atenção. Por exemplo, em testes de *dupla tarefa*, idosos saudáveis possuem uma tendência a priorizar o equilíbrio em detrimento da outra tarefa concomitante, enquanto portadores de DP não o fazem, o que aumenta o risco de quedas nesses pacientes (Yarnall *et al.*, 2011).

Evidências fisiológicas, imagens funcionais e estudos clínico-patológicos sugerem distúrbios em regiões corticais frontais, nos NB e na região locomotora do mesencéfalo como origens possíveis do *freezing* (Alvarez e Emory, 2006; Zgaliardic *et al.*, 2006).

Estudos sugerem que, dentre os sinais cardinais da DP, ou seja, bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural, os três primeiros respondem de forma satisfatória à terapia dopaminérgica. Por outro lado, a instabilidade postural, assim como o *freezing* da marcha, costuma responder mal ao tratamento com essa medicação, apontando para uma fisiopatologia subjacente, que envolveria sistemas de neurotransmissão não dopaminérgicos (Bastiaan *et al.*, 2004; Olanow *et al.*, 2009). Assim, a disfunção colinérgica tem sido associada à instabilidade postural e ao transtorno de marcha. Em um estudo com PET, Bohnen *et al.* (2009) verificaram que a maior redução da atividade colinérgica cortical e talâmica foi encontrada em pacientes com história de quedas quando comparados a pacientes que não caíam e a idosos saudáveis. O núcleo pedúnculopontino (NPP) é a maior fonte de neurônios colinérgicos que se projetam para o tálamo. Muitos estudos justificam sua importância no controle da postura e do movimento (Hamani *et al.*, 2011; Fasano *et al.*, 2015).

Segundo Gilman *et al.* (2010), pacientes portadores de parkinsonismo atípico, que cursam com quedas precoces e frequentes, apresentam redução da atividade colinérgica ainda mais significativa do que na DP; ela se dá em todo o córtex e em regiões subcorticais, como mesencéfalo e cerebelo, que também se conectam com o NPP.

Chung *et al.* (2010) verificaram que há redução pela metade do risco de quedas em pacientes com DP que fazem uso do inibidor da acetilcolinesterase donepezil, o qual aumenta a atividade colinérgica. Esses autores concluem que a redução do número de quedas está relacionada à melhora da estabilidade postural, influenciada pelo aumento da atividade colinérgica no córtex pré-frontal dorsolateral, NPP, tálamo e núcleos da base.

O controle postural durante a postura vertical é comumente avaliado por meio do uso da posturografia, que consiste na mensuração de forças exercidas contra o chão, registradas por uma plataforma de força durante a postura quieta. Esse método permite a avaliação da estabilidade postural (Valkovic *et al.*, 2009; Ickenstein *et al.*, 2012).

3.4 Perfil Cognitivo da DP

As alterações neuropsiquiátricas presentes na DP estão relacionadas a alterações neurobiológicas próprias da doença ou resultam do efeito de fármacos utilizados em seu tratamento. O substrato neural subjacente envolve a participação de circuitos frontoestriatais não motores e mesmo de estruturas não relacionadas aos núcleos da base, como os núcleos colinérgicos do prosencéfalo basal (Barbosa *et al.*, 1997). A depressão é considerada o distúrbio neuropsiquiátrico mais comum na DP. Sua prevalência varia entre 4% e 70% em diferentes estudos, porém situa-se em torno de 40% em pesquisas que utilizaram escalas de avaliação mais adequadas, como as de Beck e de Hamilton (Prado e Barbosa, 2005). A depressão parece ser mais comum em pacientes em que predominam

rigidez e bradicinesia do que naqueles com tremor como sintoma principal (Starkstein *et al.*, 1998). Uma das dificuldades do diagnóstico de depressão na DP está correlacionada com a observação de Cummings (1992), para quem a depressão na DP tem padrão diferente do transtorno de humor depressivo, caracterizando-se por: maior ansiedade e irritabilidade, maior frequência de tentativa de suicídio e menor ideação autopunitiva.

O perfil neuropsicológico da DP também é caracterizado por disfunções executivas evidentes, como prejuízos em testes de Fluência Verbal (Cools *et al.*, 2010). Esta alteração também inclui prejuízos no planejamento, como testado pela torre de Londres, bem como dificuldade em tarefas de atenção dividida e memória operacional (Owen *et al.*, 1992). As disfunções executivas podem estar presentes desde os estágios iniciais da doença em 20% e 70% dos casos (Elgh *et al.*, 2009) e outras formas de prejuízo cognitivo leve podem evoluir para demência nos estágios mais graves da doença. Déficits nas funções executivas e na recuperação da memória de curto prazo são preditores de demência na DP (Barker e; Williams-Gray, 2014; Kawada *et al.*, 2015).

Os déficits neuropsicológicos na DP variam de disfunção executiva leve nos estágios iniciais a comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência nos estágios avançados. Em pacientes recém-diagnosticados e não tratados, o prejuízo cognitivo foi mensurado em 18% (Aarsland *et al.*, 2009). Com a progressão da doença, alguns pacientes mostram características de CCL (Aarsland *et al.*, 2009), que tem uma prevalência média de 27% (Litvan *et al.*, 2011).

O critério diagnóstico para CCL na DP foi recentemente proposto por uma força tarefa da *Movement Disorder Society* (MDS) (Litvan *et al.*, 2012). CCL pode incluir disfunção executiva, prejuízo de atenção e memória operacional, assim com déficits de linguagem, memória ou domínios visuo-espaciais. CCL é um preditor de demência na DP, a qual, a longo prazo, desenvolve-se em até 80% dos pacientes (Aarsland *et al.*, 2003; Pigott *et al.*, 2015). A avaliação das funções cognitivas e motoras na DP é importante para prescrição de programas de reabilitação adequados e específicos.

3.5 Escolaridade, a teoria da reserva cognitiva e suas implicações na DP

Um fenômeno relevante e frequente em países em desenvolvimento é a escolaridade baixa. No Brasil, a escolaridade dos adultos é de aproximadamente seis anos e a dos idosos é de aproximadamente três anos (Alves *et al.*, 2008). Aprender a ler e escrever influencia a organização funcional do cérebro humano. Indivíduos com escolaridade baixa tendem a apresentar menor ativação em regiões corticais, núcleos da base, tálamo e cerebelo, em tarefas cognitivo-motoras (Castro-Caldas *et al.*, 1998) e no giro fusiforme esquerdo em tarefas perceptuais (Dehaene *et al.*, 2010). A escolaridade baixa parece mudar o padrão de potenciais cerebrais relacionados a eventos (Angel *et al.*, 2010) e a ativação do hipocampo direito, ínsula posterior, tálamo e opérculo (Stern *et al.*, 2005) durante a realização de tarefas de memória. Também está relacionada à baixa do metabolismo de glicose na realização de tarefas cognitivas no giro cingulado posterior, precuneus (Eisenberg *et al.*, 2005), giro temporal lateral, médio e

superior, bilateralmente, e temporal medial à esquerda (Chiu *et al.*, 2004). Em indivíduos com doença de Alzheimer, a escolaridade baixa aumenta o efeito negativo (alterações cognitivas) dos depósitos anormais de substância beta-amiloide no tecido cerebral (Bennet *et al.*, 2005).

Em certos estudos, indivíduos com escolaridade baixa demonstraram maior dificuldade em tarefas de percepção visual (foram mais lentos e cometeram mais erros), como, por exemplo, na de identificação de representações bidimensionais de objetos (Reis *et al.*, 2001; Nitrini *et al.*, 2004). Além disso, também dispenderam mais tempo e cometeram mais erros em tarefas de cancelamento de figuras (Nitrini *et al.*, 2004). Com relação a outras habilidades cognitivas, alguns estudos mostraram pior desempenho em linguagem, aritmética e memória. Indivíduos não alfabetizados apresentaram pior desempenho do que os alfabetizados em tarefas de Fluência Verbal, cálculo, representação monetária e retenção de palavras (Sahadevan *et al.*, 1997; Ardila *et al.*, 2000; Nitrini *et al.*, 2004; Kawano *et al.*, 2010).

Há muitos estudos sobre diferenças perceptuais e cognitivas causadas por diferenças de escolaridade, mas poucos sobre diferenças motoras. Testes neuropsicológicos utilizam respostas motoras (falar, escrever, desenhar), mas as discussões costumam estar centradas no desempenho cognitivo. Por outro lado, muitos estudos que avaliaram o comportamento motor ignoraram a escolaridade dos participantes e não discutiram possíveis influências dessa variável (Voos *et al.*, 2015).

A teoria da reserva cognitiva propõe que a educação fornece uma reserva cognitiva, por meio de mudanças neuronais e/ou aumento da eficiência

de redes de processamento; assim, por exemplo, os sintomas clínicos da degeneração decorrente da doença de Alzheimer surgem mais tardiamente entre os mais escolarizados (Alley *et al.*, 2007; Tun e Lachman, 2008; Paradise *et al.*, 2009). Sabe-se também que há maior prevalência de demência entre os idosos com escolaridade mais baixa (Scazufca *et al.*, 2010).

Homann *et al.* (2003) avaliaram indivíduos com DP em uma tarefa de apertar teclas alternadas em um teclado, o mais rapidamente possível, mas sem comprometer a precisão. Verificaram que indivíduos mais idosos e com escolaridade mais baixa apresentaram menor velocidade.

De acordo com Koerts *et al.* (2013), existem consideráveis diferenças cognitivas entre indivíduos com DP que podem ser explicadas pela teoria da reserva cognitiva. Os autores avaliaram 48 pacientes com DP, que realizaram tanto testes cognitivos, quanto testes voltados para características da doença e da depressão. Após análise de idade, gênero, características da doença e depressão em uma regressão linear, a reserva cognitiva mostrou-se um preditor independente do desempenho cognitivo. Os autores concluíram que a reserva cognitiva influencia a cognição na DP, isto é, que pacientes com alta habilidade intelectual mostraram menores prejuízos cognitivos do que pacientes com baixa habilidade intelectual. Portanto, o estudo apontou que a capacidade de reserva cognitiva deve ser considerada no monitoramento da evolução da cognição na DP.

Hindle *et al.* (2015) descreveram efeitos de reserva cognitiva em um estudo longitudinal que avaliou a cognição e a gravidade da demência em indivíduos com DP. Neste estudo, as avaliações iniciais da cognição, das

características clínicas e de dados demográficos e sociais foram realizadas em 525 participantes com DP, acompanhados por quatro anos. Os autores verificaram que o alto nível educacional, o status socioeconômico e o engajamento social estavam associados com melhor desempenho cognitivo global. Naqueles com cognição normal na avaliação inicial, o nível educacional mais alto estava associado à melhor cognição global após quatro anos de acompanhamento. O aumento da idade e os baixos níveis de engajamento social foram associados ao maior risco de demência.

Kotagal *et al.* (2015), em um estudo transversal de neuroimagem com 142 pacientes com DP em diferentes estágios, avaliados por meio da *MDS-UPDRS*, concluíram que a alta escolaridade estava associada a menor prejuízo motor; mostraram, dessa forma, uma associação entre escolaridade, desempenho motor e reserva cognitiva.

Sunwoo *et al.* (2016) investigaram se o alto nível de escolaridade exerce uma influência benéfica nos sintomas motores da DP. Nessa investigação, foram registrados dados de 182 pacientes com DP em estágio inicial e sem demência. Os participantes foram submetidos a análise de transportador de dopamina (DAT) e divididos em dois grupos, de acordo com sua escolaridade: alto nível de escolaridade (HE-PD, ≥ 12 anos de escolaridade) e baixo nível de escolaridade (LE-PD, < 12 anos de escolaridade). Os resultados mostraram que o grupo de alta escolaridade exibiu escores maiores no mini exame do estado mental, menos déficits motores (avaliado pela *UPDRS* sessão III), quando comparados aos do grupo com baixa escolaridade, apesar de aquele grupo apresentar maiores reduções de dopamina no putâmen posterior. A

diferença nos déficits motores permaneceu estatisticamente significativa após o controle dos potenciais fatores de confusão. Os autores acreditam que este resultado sustenta a hipótese de que a alta escolaridade poderia proporcionar uma maior capacidade de compensação para suportar a depleção de dopamina na DP.

3.6 Funções Executivas e a Instabilidade Postural na DP

Existe evidência da associação entre marcha, quedas e cognição na DP. A instabilidade postural na DP está associada com o pior desempenho em testes de atenção e funções executivas (Nocera *et al.*, 2010) e pacientes que caem realizam piores testes de atenção do que pacientes que não caem (Allcock *et al.*, 2009). Mesmo na condição “on” da medicação dopaminérgica, pacientes que caem têm pior função executiva do que pacientes que não caem (Plotnik *et al.*, 2011). Estes resultados também enfatizam a relação entre sintomas cognitivos e motores na DP.

3.7 A Posturografia Estática e Dinâmica e a Avaliação de Equilíbrio Funcional na DP

A posturografia estática utiliza propriedades do centro de pressão, o ponto de localização do vetor da força de reação do solo, que reflete o balanço corporal, e as forças usadas para manter o centro de gravidade dentro da base de suporte. Embora a posturografia estática seja frequentemente usada para avaliar o equilíbrio em pacientes com DP, tem

apresentado alguns resultados conflitantes (Lee *et al.*, 2012; Ferrazzoli *et al.*, 2015). A posturografia dinâmica, por sua vez, avalia o controle postural, enquanto os participantes realizam várias tarefas de equilíbrio ou tarefas em resposta a perturbações externas (Ebersbach e Gunkel, 2011; Lee *et al.*, 2012). Testes clínicos têm sido utilizados para identificar os riscos individuais de queda e o grau de instabilidade postural dos pacientes com DP (Ebersbach e Gunkel, 2011). Entretanto, a relação entre esses protocolos (avaliação clínica e posturografia) não é bem estabelecida.

Em um estudo prévio realizado pelo grupo do HC-FMUSP, comparou variáveis posturográficas com testes clínicos em um grupo de pacientes com DP e em um grupo de idosos saudáveis, com o objetivo de estimar o impacto de uma tarefa sensório-cognitivo-motora no equilíbrio de pacientes com DP. Os achados posturográficos mostraram que os pacientes apresentaram pior desempenho que os controles em todas as avaliações. O desempenho do equilíbrio na *dupla tarefa* (tarefa cognitiva + motora) foi pior do que nos momentos em que o paciente realizou a posturografia com os olhos fechados, mostrando a relação entre controle postural e aspectos cognitivos (Barbosa *et al.*, 2015).

Poucos estudos investigaram a relação entre dados posturográficos e testes cognitivos. Lee *et al.* (2012) investigaram o controle postural de pacientes no estágio inicial da DP, sem instabilidade postural, usando posturografia dinâmica e a relação entre instabilidade postural e prejuízo cognitivo. Foi feita avaliação neuropsicológica, que incluiu, como testes cognitivos, o Mini-exame do estado mental, *digit span*, teste de Fluência

Verbal, teste de Stroop, o de figura complexa de Rey e o teste *Go-No-Go*. Os autores encontraram uma forte relação entre instabilidade postural e funções cognitivas na DP. Com base nesse estudo, acredita-se que pacientes com Hoehn Yahr 2-3 também podem apresentar correlações entre controle postural (posturografia estática) e desempenho cognitivo, porque esses prejuízos são maiores em pacientes a partir deste estágio.

3.8 O Estudo Atual e Suas Perspectivas

A influência da educação formal na função executiva é bem estabelecida (Seo *et al.*, 2006; Tun e Lachman, 2008; Voos *et al.*, 2011), portanto, o nível educacional pode influenciar no desempenho dos testes motores e cognitivos.

Em um estudo clínico prévio (Souza *et al.*, 2013), verificou-se que indivíduos com DP e baixa escolaridade obtiveram piores pontuações no *Trail Making Test* (TMT) parte B e também em seu equilíbrio funcional (avaliado pela Escala de Equilíbrio de Berg) quando comparados a indivíduos com alta escolaridade, no mesmo estágio da doença. Atribuímos esse resultado a uma maior reserva funcional apresentada pelos indivíduos com DP de alta escolaridade. O acompanhamento daqueles pacientes gerou outras questões, que motivaram a proposta do presente estudo; neste, previmos a continuidade da investigação anterior, com foco em aspectos antes não observados na esfera comportamental. Nessa nova fase, em vista disso, realizou-se a análise dos efeitos da escolaridade na função executiva, no equilíbrio e em aspectos a ele relacionados, após a realização de uma

avaliação mais detalhada. São escassos os estudos comparativos aprofundados dos efeitos da escolaridade nos distúrbios de equilíbrio postural e na locomoção com a metodologia que foi empregada.

No presente estudo, foram avaliados pacientes com PD com o *MiniBESTest* e a Escala de Equilíbrio de Berg, que são testes de equilíbrio funcional padrão-ouro (Scalzo *et al.*, 2009; Franchignoni *et al.*, 2010; Leddy *et al.*, 2011a e 2011b). Além de avaliar a marcha através do *Timed Up and Go test* simples e com *dupla tarefa*, também foi realizado o *Trail Making Test*, que é uma medida confiável de função executiva, também associada à tomada de decisão e ao risco de quedas (Nocera *et al.*, 2010). Foi investigado o possível vínculo entre esses dados e medidas das posturografias estática e dinâmica. Nossa hipótese era a de que haveria (a) correlações entre os escores dos testes clínicos, cognitivos e motores e os resultados das posturografias estática e dinâmica, (b) e correlação entre os dados das posturografias estática e dinâmica e os das medidas cognitivas.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Um estudo simples cego, clínico, controlado, transversal, de correlação.

4.2 Casuística

Foram recrutados 98 pacientes diagnosticados com DP, oriundos da Clínica de Distúrbios do Movimento do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.3 Critérios de Elegibilidade

Dos pacientes recrutados, 71 preencheram os critérios de inclusão para participação no estudo. Esses critérios foram: diagnóstico de DP, de acordo com o critério clínico diagnóstico do *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (Hughes *et al.*, 1992); estágio *Hoehn and Yahr* (Hoehn e Yahr, 2001) entre 2 e 3; medicação de ação anti-parkinsoniana estável e com dose diária otimizada por pelo menos quatro semanas antes de iniciar o estudo; escolaridade de, no mínimo, um ano.

Os participantes foram excluídos caso apresentassem: analfabetismo; doença pulmonar obstrutiva crônica, moderada ou severa; hipertensão

arterial não controlada; doença metabólica não controlada; lesões ortopédicas agudas; outras lesões neurológicas; depressão; prejuízo cognitivo significativo [determinado pela nota de corte de cada nível educacional, de acordo com a versão brasileira do mini-exame do estado mental (MEEM) (Brucki *et al.*, 2003)] ou prejuízo significativo da visão [detectado pelo cartão de Snellen, (Kalinowski 2008)], embora indivíduos usando lentes corretivas não tenham sido excluídos.

4.4 Alocação dos Participantes

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de São Paulo no protocolo 0551/11. Todos os participantes receberam informações sobre o estudo e assinaram termo de consentimento para participação.

4.5 Procedimentos

Todos os pacientes foram testados enquanto estavam sob efeito da medicação antiparkinsoniana. As avaliações foram realizadas no mesmo dia e tiveram duração máxima de uma hora e trinta minutos.

Foram selecionados os seguintes testes para avaliação da função motora: *MiniBESTest*, Escala de Equilíbrio de Berg e a posturografia estática e dinâmica, e, para avaliar a função cognitiva, o *Trail making test*, partes A, B e Delta, e o teste de Fluência Verbal com a letra F.

4.5.1 Testes clínicos

A Escala de Equilíbrio de Berg (Scalzo *et al.*, 2009), o *MiniBESTest* (Leddy *et al.*, 2011b) e o *Timed Up and Go* (Herman *et al.*, 2014) e o TUG dupla tarefa foram os testes clínicos usados para avaliar o equilíbrio funcional. Também foram avaliados a função cognitiva com o *Trail Making Test* e o teste de Fluência Verbal (com a letra F) (Henry e Crawford, 2004). A Escala de Equilíbrio de Berg é uma escala ordinal, bem estabelecida, confiável e validada (de Figueiredo *et al.*, 2009; Scalzo *et al.*, 2009). Avalia a habilidade de manutenção do equilíbrio enquanto foram realizadas tarefas funcionais. Scalzo *et al.* (2009) validaram a versão brasileira da Escala de Equilíbrio de Berg para pacientes com DP. Durante o teste, os pacientes realizaram 14 tarefas de equilíbrio, envolvendo manter-se sentado, transferir-se de uma cadeira para outra, manter-se de pé, alcançar um objeto e mudar de direção em bipedestação. O desempenho em cada tarefa foi classificado de 0 a 4, onde 0 era o pior desempenho e 4 era o melhor. A soma dos 14 testes foi calculada para obter a pontuação total, de 0 a 56. Estudos anteriores mostraram que pontuações na Escala de Equilíbrio de Berg em indivíduos com DP estavam correlacionados com suas pontuações na UPDRS, no Teste de alcance funcional, com seu tempo no *Timed Up and Go test*, assim como com níveis de independência (Leddy *et al.*, 2011b).

O *MiniBESTest* é uma versão curta do *Balance Evaluation Systems Test* e foi desenvolvido usando técnicas psicométricas para diminuir a redundância e simplificar a pontuação (Franchignoni *et al.*, 2010). O teste é uma bateria de avaliações de mobilidade e equilíbrio, baseado em outros

testes validados, como a Escala de Equilíbrio de Berg. Ele foi desenvolvido como uma ferramenta clínica abrangente para avaliar seis diferentes sistemas de controle do equilíbrio: controle biomecânico, limites de estabilidade/verticalidade, controle antecipatório, reações, orientação sensorial e estabilidade da marcha. A avaliação específica de cada sistema é útil para direcionar o tratamento e para garantir que um déficit significativo em algum sistema específico não seja negligenciado. A versão curta foi testada e re-testada ($ICC > 0,88$) entre avaliadores ($ICC > 0,91$) com excelente confiabilidade (Leddy, 2011b).

O *Timed up and Go test* é teste de mobilidade frequentemente utilizado, tem sensibilidade e especificidade moderadas para identificar risco de quedas em pacientes com DP (Vance *et al.*, 2015). No TUG dupla tarefa, foi incluída uma tarefa de Fluência Verbal para concorrer com a caminhada (pacientes com DP têm dificuldades para realizar *tarefas duplas*).

O *Trail Making Test* é uma medida reconhecida de função executiva, com dados normativos bem estabelecidos, estratificados pelo nível educacional e pela idade (Tombaugh, 2004; Zalonis *et al.*, 2008). A confiabilidade e a validade deste teste foram mostradas anteriormente (Tombaugh, 2004; Zalonis *et al.*, 2008). No presente estudo, um examinador com extensa experiência aplicou o *Trail Making Test*, de acordo com as instruções de Bowie e Harvey (2006). Na parte A do TMT, os participantes deveriam conectar, em ordem crescente, o mais rapidamente possível, 25 números distribuídos randomicamente (1, 2, 3...). Na parte B, os participantes foram instruídos a conectar randomicamente números

posicionados (1 a 12) e letras (A a M) em uma sequência, alternando número – letra (por exemplo: 1, A, 2, B, 3, C, etc..). Na parte B, há maior demanda cognitiva, porque ela avalia flexibilidade mental e memória operacional (Hanna-Pladdy, 2007). O TMT Delta é derivado da subtração do tempo gasto na parte A menos tempo gasto na parte B. O TMT Delta é considerado uma medida cognitiva pura, uma vez que elimina o tempo gasto na parte A, que é um teste de componente motor (Bowie e Harvey 2006).

O Teste de Fluência Verbal é um teste cognitivo complexo que avalia função executiva, linguagem e memória semântica. Nesse teste, os participantes foram instruídos a dizer palavras com a letra F, exceto nomes próprios, tantos quantos pudessem se lembrar, em um minuto, sem repetição. Cada palavra foi registrada como um ponto, as palavras repetidas não foram pontuadas. Esse teste mostrou-se um preditor de desenvolvimento de demência tardia. A pontuação total é a soma de todos os pontos (Brucki e Rocha, 2004).

4.5.2 Avaliações posturográficas (estática e dinâmica)

A avaliação da posturografia estática foi realizada com uma plataforma móvel modelo *AMTI's AccuSway Plus Balance Platform, Advanced Mechanical Technology Inc, Watertown, MA*. Para aquisição dos dados, a plataforma foi conectada a um amplificador de sinal e uma interface foi conectada ao computador por meio de um cabo RS – 232. Os dados foram coletados e armazenados usando o software *Balance Clinic®* (versão 2.02.01). Para analisar o equilíbrio postural, a força de reação do solo e os

momentos foram registrados na plataforma de força nas direções mediolateral (x), anteroposterior (y) e vertical (z), em uma frequência que usa um sistema de aquisição de dados 12- bits, com um filtro passa-baixa tipo *butterworth*, de quarta ordem, com frequência de corte de 10Hz (Schmid *et al.*, 2002).

Os participantes foram orientados a ficar de pé na plataforma, sem calçados, parados em uma posição confortável dos pés. Durante os testes, todos os pacientes permaneceram na mesma posição pré-estabelecida dos pés. A posição dos pés foi marcada em uma folha de papel, que foi anexada à plataforma. Quatro pontos foram marcados em cada pé, o hálux, a cabeça do quinto metatarso, o maléolo lateral e o maléolo medial. Esta base foi registrada no *software* e assim foi usada em todos os testes, após aplicação de uma força de 10 lbs em cada um dos pontos marcados na folha de papel. Os braços estavam parados e os olhos deveriam estar fixados em um ponto a um metro de distância, que estava 10 cm abaixo da altura do participante. Após o posicionamento, um comando verbal foi dado, indicando o início do teste. Os registros dos dados iniciavam cinco segundos depois, para descartar o balanço inicial. Os sujeitos eram instruídos a permanecer quietos. Três tentativas de 60 segundos foram realizadas com os olhos abertos (OA) e três com os olhos fechados (OF) e DT.

Após cada teste, os dados foram salvos e a plataforma foi reiniciada para o próximo teste. Os dados de três tentativas com os OA e também com os OF foram registrados no *software Balance Clinic*®. As medidas dos parâmetros de estabilidade foram: a) a amplitude média do deslocamento do

centro de pressão nos planos anteroposterior e mediolateral; b) velocidade média (VM), calculada pela divisão total do deslocamento do centro de pressão em todas as direções pelo período de tempo; c) Área elíptica de 95% do deslocamento (calculada de tal modo que 95% do total do deslocamento do centro de pressão nela poderiam ser inseridos).

A avaliação da posturografia dinâmica foi realizada com uma plataforma modelo *Balance Master System* (versão 8.1, *Neurocom Intl., USA*). Foi analisado o desempenho nas tarefas: (a) sentado para bípede, (b) marcha tandem e (c) subida de um degrau. Todos os sinais foram registrados em uma frequência de 20Hz.

Durante a tarefa de sentado para bípede, os participantes estavam sentados e foram instruídos a levantarem, empurrando os pés contra a plataforma, mantendo a postura bípede por cinco segundos. A transferência de peso foi mensurada para avaliar o tempo (em segundos) de execução da transferência da postura sentada para bípede e entre levantar-se e estabilizar o centro de gravidade dentro da base de apoio. A incapacidade de deslocar o centro de gravidade para a frente pode interferir neste processo de transferência, aumentando o tempo necessário para concluir a tarefa. O índice crescente é a quantidade de força exercida pelas pernas durante a fase de subida (de sentado para bípede), expressa como uma percentagem do peso corporal. Qualquer força insuficiente pode resultar em uma incapacidade de levantar, mas isso não ocorreu no presente estudo. Escores mais altos significam que os pacientes transferiram o centro de gravidade para a nova base de apoio. Foram realizadas três tentativas da

tarefa e a média das tentativas foi calculada para se obterem os valores finais de transferência de peso e índice de subida.

Durante a marcha tandem, os participantes foram convidados a caminhar na postura tandem o mais rapidamente possível, ao longo da plataforma de força. Os parâmetros de largura de passo e de velocidade em tandem foram medidos pelo *Balance Master System*. A largura do passo é a distância média entre os pés esquerdo e direito em passos sucessivos, expressa em centímetros. Os participantes capazes de realizar esta tarefa são considerados sujeitos com bom controle de equilíbrio. A base suporte menor indica melhor controle postural. Portanto, os participantes com problemas no centro de gravidade compensam-nos aumentando a base de apoio. Velocidade em tandem é a velocidade média de progressão da caminhada em tandem (cm/segundos). Durante o teste, como já foi dito, os participantes foram incentivados a caminhar o mais rapidamente possível; no entanto, sabe-se que a gravidade da DP pode fazer o paciente andar mais lentamente. Foram realizadas três tentativas e o resultado foi a média das três.

Para executar a tarefa de subir um degrau, os participantes foram instruídos a pisar em uma caixa de madeira de 10 centímetros com um pé, balançar a outra perna sobre a caixa e manter ambas as pernas o mais estável possível na plataforma, por cinco segundos. Todos os participantes iniciaram a tarefa com a perna esquerda. O índice de elevação quantifica a força de elevação máxima exercida pela perna ao pisar no obstáculo e é representado como uma percentagem do peso corporal. Foram realizadas três tentativas, das quais foi calculada a média correspondente ao índice

médio de elevação para as pernas esquerda e direita. O índice mais baixo indicava que os participantes não tinham força suficiente para mover o corpo sobre o objeto. Também foi registrado o tempo de movimento (em segundos) necessário para realizar a tarefa. Os participantes com melhor controle postural realizaram a tarefa mais rapidamente. Todas as variáveis foram registradas pelo *Balance Master System*.

A Figura 1, a seguir, mostra o desenho experimental do estudo.

Figura 1 - Fluxograma do desenho experimental do estudo

4.6 Análise Estatística

A correlação entre variáveis cognitivas (escolaridade, função executiva, Fluência Verbal) e motoras (Escala de Equilíbrio de Berg, MiniBESTest, TUG, TUG DT, UPDRS - III, posturografias estática e dinâmica) em pacientes com DP foi avaliada por meio dos coeficientes de correlação de Pearson.

A correlação entre medidas clínicas de equilíbrio funcional (Escala de Equilíbrio de Berg, MiniBESTest e *Timed Up and Go*) e posturografias estática e dinâmica também foram avaliados pelos coeficientes de correlação de Pearson.

O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. Valores de r entre 0,40 e 0,69 foram considerados correlações moderadas e valores iguais ou maiores que 0,70 foram considerados correlações fortes.

5 RESULTADOS

Os dados apresentaram distribuição normal, avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

As características clínicas e demográficas dos pacientes com DP estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados clínicos e demográficos: média e desvio-padrão de idade, gênero, duração da doença de Parkinson (DP), pontuações na UPDRS - III, Hoehn e Yahr, Escala de Equilíbrio de Berg, MiniBESTest, *Trail Making Test* e Teste de Fluência Verbal

Variáveis	Média	(Mín-Máx)	SD
Idade (anos)	63,4	50-75	6,7
Sexo			
Feminino	21	-	-
Masculino	53	-	-
Duração da doença	8,6	4-30	5,6
Hoehn e Yahr	2,4	2-3	0,3
UPDRS (III)	23	14-40	6,2
Berg	51,8	40-56	3,8
TUG	8,8	6-16	2,1
TUG DT	11,8	6-22	3,3
MiniBESTest	25,7	13-32	5,3
TMT A	74,4	23-292	54,2
TMT B	167,9	36-300	91,7
Fluência Verbal (palavras)	9,5	3-20	4,3

5.1 Correlação Entre Escolaridade e Aspectos Motores

Nos pacientes com DP, os anos de estudo formal estiveram correlacionados com as medidas clínicas de funções motoras, como a Escala de Equilíbrio de Berg ($r=0,75$; $p=0,001$), MiniBESTest ($r=0,84$; $p=0,001$), TUG ($r=-0,57$; $p=0,001$), TUG Dupla tarefa ($r=-0,44$; $p=0,001$) e UPDRS ($r=-0,52$; $p=0,001$). Em relação às posturografias estática e dinâmica, houve apenas correlações fracas.

Gráfico 1 - Correlação entre os anos de educação formal e a pontuação na Escala de Equilíbrio de Berg em pacientes com DP

Gráfico 2 - Correlação entre os anos de educação formal e a pontuação no MiniBESTest em pacientes com DP

Gráfico 3 - Correlação entre os anos de educação formal e o tempo no TUG em pacientes com DP

Gráfico 4 - Correlação entre os anos de educação formal e o tempo no TUG DT em pacientes com DP

Gráfico 5 - Correlação entre os anos de educação formal e a pontuação na UPDRS - III em pacientes com DP

5.2 Correlação Entre Função Executiva e Aspectos Motores

Nos pacientes com DP, o TMT A mostrou correlação com a Escala de Equilíbrio de Berg ($r=-0,48$; $p=0,001$), com o MiniBESTest ($r=-0,60$; $p=0,001$), o TUG ($r=0,43$; $p=0,001$) e o TUG DT ($r=0,49$; $p=0,001$).

O TMT B correlacionou-se com a Escala de Equilíbrio de Berg ($r=-0,60$; $p=0,001$), o MiniBESTest ($r=-0,72$; $p=0,001$), o TUG ($r=0,51$; $p=0,001$), o TUG DT ($r=0,43$; $p=0,001$) e a UDPRS-III ($r=0,42$; $p=0,001$).

O delta mostrou correlação com a Escala de Equilíbrio de Berg ($r=-0,40$; $p=0,001$) e o MiniBESTest ($r=0,46$; $p=0,001$). Ele apresentou correlação fraca com o TUG, o TUG DT e a UPDRS. Houve, ainda, correlação fraca entre o TMT A, B e delta e as variáveis posturográficas.

Gráfico 6 - Correlação entre função executiva (TMT A) e a Escala de Equilíbrio de Berg em pacientes com DP

Gráfico 7 - Correlação entre função executiva (TMT A) e o MiniBESTest em pacientes com DP

Gráfico 8 - Correlação entre a função executiva (TMT A) e o TUG em pacientes com DP

Gráfico 9 - Correlação entre a função executiva (TMT A) e o TUG - DT em pacientes com DP

Gráfico 10 -Correlação entre a função executiva (TMT A) e a UPDRS-III em pacientes com DP

Gráfico 11 - Correlação entre a função executiva (TMT B) e a Escala de Equilíbrio de Berg em pacientes com DP

Gráfico 12 -Correlação entre a função executiva (TMT B) e o MiniBESTest em pacientes com DP

Gráfico 13 - 13: Correlação entre a função executiva (TMT B) e o TUG em pacientes com DP

Gráfico 14 -Correlação entre a função executiva (TMT B) e o TUG DT em pacientes com DP

Gráfico 15 - Correlação entre a função executiva (TMTB) e a UPDRS - III em pacientes com DP

Gráfico 16 - Correlação entre a função executiva (TMT delta) e a Escala de Equilíbrio de Berg em pacientes com DP

Gráfico 17 - Correlação entre a função executiva (TMT delta) e o MiniBESTest nos pacientes com DP

5.3 Correlação Entre Fluência Verbal e Aspectos Motores

Em pacientes com DP, o Teste de Fluência Verbal (palavras com a letra F) apresentou correlação com a Escala de Equilíbrio de Berg ($r=0,42$; $p=0,001$), MiniBESTest ($r=0,52$; $p=0,001$), o TUG ($r=-0,44$; $p=0,001$), o TUG DT ($r=-0,47$; $p=0,001$). Apresentou correlações fracas com a UPDRS e a posturografia estática. Na posturografia dinâmica, na tarefa de subir um degrau, houve correlação moderada ($r=-0,43$; $p=0,001$) com o tempo total do movimento quando realizado com a perna esquerda.

Gráfico 18 - Correlação entre a Fluência Verbal e o MiniBESTest em pacientes com DP

Gráfico 19 - Correlação entre a Fluência Verbal e a Escala de Equilíbrio de Berg em pacientes com DP

Gráfico 20 - Correlação entre a Fluência Verbal e o TUG em pacientes com DP

Gráfico 21 - Correlação entre a Fluência Verbal e o TUG DT em pacientes com DP

Gráfico 22 - Correlação entre a Fluência Verbal e a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (tempo de movimento da perna E) em pacientes com DP

5.4 Correlação Entre Escalas Motoras Clínicas e as Posturografias Estática e Dinâmica

Entre as variáveis da posturografia estática, houve apenas correlações fracas com as escalas motoras clínicas.

Em relação à posturografia dinâmica, houve correlações moderadamente significativas na tarefa de subir um degrau, entre o tempo de movimento e o TUG ($r=0,40$; $p=0,001$). Na mesma tarefa houve correlação entre o TUG DT e o índice de elevação da perna esquerda ($r=-0,46$; $p=0,001$) o índice de elevação da perna direita ($r=-0,44$; $p=0,001$), o tempo de movimento com a perna esquerda ($r=0,44$; $p=0,001$) e o tempo de movimento com a perna direita ($r=0,41$; $p=0,001$).

Gráfico 23 - Correlação entre a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (tempo de movimento da perna E) e o TUG em pacientes com DP

Gráfico 24 - Correlação entre a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (índice de elevação da perna E) e o TUG DT em pacientes com DP

Gráfico 25 - Correlação entre a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (índice de elevação da perna D) e o TUG DT em pacientes com DP

Gráfico 26 - Correlação entre a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (tempo de movimento perna esquerda) e o TUG DT em pacientes com DP

Gráfico 27 - Correlação entre a posturografia dinâmica durante a tarefa de subir um degrau (tempo de movimento perna direita) e o TUG DT em pacientes com DP

As Tabelas 3 e 4 apresentam uma síntese dos resultados.

Tabela 3 - Representação das correlações fracas, moderadas e fortes (em destaque)

	Escolaridade	TMTA	TMTB	TMT Delta	Fluência Verbal - F
Berg	$r = 0,75$ $p = 0,001$	$r = -0,48$ $p = 0,001$	$r = -0,60$ $p = 0,001$	$r = -0,40$ $p = 0,001$	$r = 0,42$ $p = 0,001$
MBT	$r = 0,84$ $p = 0,001$	$r = -0,60$ $p = 0,001$	$r = -0,72$ $p = 0,001$	$r = 0,46$ $p = 0,001$	$r = 0,52$ $p = 0,001$
TUG	$r = -0,57$ $p = 0,001$	$r = 0,43$ $p = 0,001$	$r = 0,51$ $p = 0,001$	$r = 0,34$ $p = 0,005$	$r = -0,44$ $p = 0,001$
TUG DT	$r = -0,44$ $p = 0,001$	$r = 0,49$ $p = 0,001$	$r = 0,43$ $p = 0,001$	$r = 0,18$ $p = 0,13$	$r = -0,47$ $p = 0,001$
UPDRS III	$r = -0,52$ $p = 0,001$	$r = 0,38$ $p = 0,002$	$r = 0,42$ $p = 0,001$	$r = 0,26$ $p = 0,01$	$r = -0,32$ $p = 0,008$
Posturografia Estática (VM)	$r = -0,27$ $p = 0,02$	$r = 0,24$ $p = 0,04$	$r = 0,28$ $p = 0,02$	$r = 0,17$ $p = 0,16$	$r = 0,06$ $p = 0,59$
Posturografia Dinâmica	$r = 0,15$ $p = 0,20$	$r = -0,20$ $p = 0,10$	$r = -0,19$ $p = 0,12$	$r = -0,09$ $p = 0,45$	$r = -0,43$ $p = 0,001$

MiniBESTest, MBT; Timed UP and Go test, TUG; *Timed UP and Go test* Dupla tarefa, TUG DT; Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS III; Velocidade Média, VM; *Trail Making Test* A, TMT A; *Trail Making Test* B, TMT B; *Trail Making Test* Delta, TMT Delta.

Tabela 4 - Representação das correlações fracas, moderadas e fortes

	Berg	MiniBESTest	TUG	TUG DT	UPDRS III
Posturografia estática (V/M)	$r = -0,27$ $p = 0,02$	$r = -0,27$ $p = 0,02$	$r = 0,10$ $p = 0,38$	$r = 0,17$ $p = 0,17$	$r = 0,01$ $p = 0,88$
Posturografia dinâmica - subir um degrau (TM)	$r = -0,21$ $p = 0,08$	$r = -0,29$ $p = 0,014$	$r = 0,40$ $p = 0,001$	$r = 0,45$ $p = 0,001$	$r = 0,24$ $p = 0,05$
Posturografia dinâmica - subir um degrau (IEE)	$r = 0,20$ $p = 0,116$	$r = 0,27$ $p = 0,02$	$r = -0,29$ $p = 0,01$	$r = -0,46$ $p = 0,001$	$r = -0,17$ $p = 0,15$
Posturografia dinâmica - subir um degrau (IED)	$r = 0,09$ $p = 0,43$	$r = 0,10$ $p = 0,41$	$r = -0,41$ $p = 0,001$	$r = -0,44$ $p = 0,001$	$r = -0,25$ $p = 0,03$
Posturografia dinâmica - subir um degrau (TME)	$r = -0,21$ $p = 0,08$	$r = -0,29$ $p = 0,01$	$r = 0,42$ $p = 0,01$	$r = 0,44$ $p = 0,001$	$r = 0,24$ $p = 0,05$
Posturografia dinâmica - subir um degrau (TMD)	$r = -0,02$ $p = 0,83$	$r = -0,08$ $p = 0,47$	$r = 0,37$ $p = 0,002$	$r = 0,41$ $p = 0,001$	$r = 0,16$ $p = 0,19$

Tempo de Movimento, TM; Índice de elevação da perna esquerda, IEE; Índice de elevação da perna direita, IED; Tempo de movimento perna esquerda, TME; Tempo de movimento perna direita, TMD.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, foi investigada a possível correlação entre variáveis cognitivas (escolaridade, função executiva) e motoras (Escala de Equilíbrio de Berg, MiniBESTest, TUG, TUG DT, UPDRS–III, posturografias estática e dinâmica) em pacientes com DP.

Além disso, foi investigada a correlação entre medidas clínicas de equilíbrio funcional (Escala de Equilíbrio de Berg, MiniBESTest e *Timed Up and Go*, TUG DT, UPDRS III) e posturografia estática (amplitude média de deslocamento nos planos médio-lateral e anteroposterior do centro de pressão) e dinâmica (nas tarefas de sentado para bípede, marcha tandem e subir um degrau).

6.1 Correlação da Escolaridade, Função Executiva, Fluência Verbal com Aspectos Motores

Constatou-se que tanto a escolaridade quanto a maioria das medidas de função executiva investigadas estavam correlacionadas às escalas clínicas de equilíbrio funcional nos pacientes com DP, embora apenas tenha havido correlações moderadas entre a Fluência Verbal e algumas variáveis da posturografia dinâmica na tarefa de subir um degrau.

Os pacientes do presente estudo com DP com mais escolaridade realizaram melhor o TUG, TUG DT, a Escala de Equilíbrio de Berg e o

MiniBESTest, quando comparados aos participantes com DP menos escolarizados. Esses achados podem ser parcialmente explicados pela mais alta reserva cognitiva nos pacientes com DP que possuíam mais anos de educação formal. Recursos cognitivos são influenciados pelo nível de escolaridade do indivíduo (Voos *et al.*, 2011; Kierzyńska *et al.*, 2011; Souza *et al.*, 2013).

Segundo Stern *et al.* (1999), a educação formal aumenta a reserva cognitiva funcional e estrutural do cérebro. A teoria da reserva cognitiva e cerebral explica o papel que a educação desempenha nas diferenças individuais detectadas durante o envelhecimento normal e em algumas doenças cerebrais, como demência, esclerose múltipla e DP (Stern *et al.*, 2005; Sumowski *et al.*, 2010; Kotagal *et al.*, 2015). Tarefas motoras podem ser influenciadas pelo nível educacional porque ele interfere na realização de ações que envolvem percepção visual, atenção dividida e coordenação (Nitrini *et al.* 2004; Dansilo e Charamelo, 2005; Andrade-Machado *et al.*, 2011). Indivíduos menos escolarizados podem ter poucas estratégias disponíveis e, conseqüentemente, um controle de equilíbrio mais pobre (Voos *et al.*, 2011; Andrade-Machado *et al.*, 2011). Recursos cognitivos como memória, atenção dividida e função executiva ajudam a reduzir o risco de quedas e compensam prejuízos de equilíbrio em idosos (Yogev-Seligmann *et al.*, 2008). Indivíduos menos escolarizados, assim, tendem a ter mais declínio funcional com o envelhecimento (Snowdon *et al.*, 1989a e 1998b; Yao *et al.*, 2009).

Voos *et al.* (2011) relataram que tanto o pior desempenho em testes de função executiva (avaliado pelo TMT), quanto a baixa escolaridade

(avaliada pelos anos de educação formal), podem estar relacionados a menores pontuações na Escala de Equilíbrio Funcional de Berg em idosos saudáveis. Mais anos de educação formal podem ajudar tanto indivíduos idosos saudáveis quanto indivíduos com DP a desenvolverem estratégias para realizarem melhor habilidades motoras.

Pernecky *et al.* (2008) utilizaram marcador de dopamina (fluorodeoxiglicose) com captação por PET para investigar o substrato neural de atividades de vida diária prejudicadas em pacientes com DP, DP com demência e demência com corpos de Lewy. Esses autores avaliaram o tempo de escolaridade e a relação entre mudanças do metabolismo cerebral e o desempenho nas atividades de vida diária mensuradas por escalas funcionais. Os resultados mostraram forte associação entre hipometabolismo nas regiões pré-frontal, têmporo-parietal, córtex de associação occipital e pré-cúneos, apontando prejuízo na independência funcional no grupo com menos escolaridade, quando comparado aos indivíduos mais escolarizados. Os resultados desse estudo sugerem que alterações metabólicas no cérebro estão significativamente associadas com a perda das funções de vida diária e que a educação modifica esta relação em indivíduos com DP, DP e demência e demência com corpos de Lewy.

Kotagal *et al.* (2015) conduziram um estudo transversal de neuroimagem com 142 pacientes em diferentes estágios da DP e concluíram que a alta escolaridade estava associada a menor prejuízo motor, mensurado pela MDS-UPDRS. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o nível de escolaridade (alta e baixa escolaridade).

Foram avaliados quanto à idade, gênero, duração da doença, MDS-UPDRS motor, HY, MoCA, PET (para confirmar a denervação dopaminérgica da via nigroestriatal) e RMG do encéfalo para estimar o volume da substância cinzenta cortical. Os pacientes foram testados na fase “*off*-medicação”. Após ajustes para possíveis vieses, incluindo covariáveis dopaminérgicas e cognitivas, assim como covariáveis não específicas de neurodegeneração (idade, duração da doença e total de ajuste do volume da substância cinzenta cortical), o baixo nível de escolaridade permaneceu como um preditor significativo de pontuações mais altas na MDS-UPDRS.

Semelhantemente, Sunwoo *et al.* (2016) mostraram que a alta escolaridade exerce uma influência benéfica nos sintomas motores da DP. Seus resultados indicaram que pacientes com DP e alta escolaridade exibiram escores maiores no mini de exame mental, menos déficits motores (avaliados pela *UPDRS* sessão III) quando comparados ao grupo com baixa escolaridade, mesmo apresentando maiores reduções dopaminérgicas no putamen posterior (medido pelo PET). Os autores acreditam que este resultado sustenta a hipótese de que a alta escolaridade poderia proporcionar uma maior capacidade de compensação para suportar a depleção dopaminérgica na DP.

Esses resultados estão de acordo com estudos prévios (Souza *et al.*, 2012; 2013), nos quais observaram correlação entre o desempenho do equilíbrio e a escolaridade de pacientes com DP. Também fortalecem o presente estudo, no qual foram encontradas correlações moderadas entre a escolaridade e a pontuação na UDPRS-III.

Como já estabelecido na literatura, a DP caracteriza-se pela disfunção motora primariamente relacionada à depleção dopaminérgica na via estriatal. Os sintomas motores da DP não se desenvolvem até que 50-60% dos neurônios dopaminérgicos na substância negra sejam perdidos, o que sugere haver compensação significativa do sistema motor antes de atingir esse limiar. Esta capacidade compensatória (isto é, a capacidade funcional do cérebro para produzir sem prejuízo, até que o dano neuronal alcance um limiar crítico) pode se refletir na capacidade de um indivíduo de tolerar a depleção dopaminérgica do estriado. Experimentos em animais mostraram que o enriquecimento ambiental envolvendo níveis aumentados de estimulação sensorial, cognitiva e motora durante o confinamento pode proteger os neurônios dopaminérgicos de várias neurotoxinas indutoras de parkinsonismo (Nithianantharajah *et al.*, 2009). Um estudo epidemiológico identificou uma relação inversa entre o número de anos de escolaridade e o risco de DP (Taylor *et al.*, 2009), embora outros tenham mostrado resultados diferentes (Rocca *et al.* 1996; Frigerio *et al.*, 2005). Assim, semelhantemente à reserva cognitiva na DA, a maior escolaridade pode estar associada a uma capacidade compensatória aumentada para tolerar a depleção dopaminérgica do estriado na DP, como visto no trabalho de Sunwoo *et al.* (2016).

Há evidências de que a reserva cognitiva torna as conexões cerebrais mais eficientes e auxilia o cérebro (Stern *et al.*, 2005), que, juntamente com mudanças ambientais (estilo de vida, lazer, escolaridade, condição de saúde), compensam tanto prejuízos motores, quanto cognitivos. Embora o

conceito de reserva cognitiva tenha sido proposto e previamente estabelecido por meio de estudos que avaliavam a cognição no processo de envelhecimento normal e na demência, e sua interação com alguns outros fatores, entre eles a escolaridade, acredita-se que ele possa ser extrapolado para a interpretação de resultados de estudos que avaliam aspectos como os relacionados ao desempenho motor.

O maior conhecimento da interface entre funções cognitivas e equilíbrio tem fortes implicações clínicas, na medida em que aponta para a possibilidade de integração de ferramentas de avaliação para potenciais novas linhas de intervenção, incluindo terapias cognitivas e motoras para a prevenção de quedas.

Como vimos, a maioria das medidas de função executiva investigadas estavam correlacionadas às escalas clínicas de equilíbrio funcional e a algumas variáveis da posturografia dinâmica nos pacientes com DP. Postura e equilíbrio em DP são influenciados por vários fatores, incluindo duração da doença, idade, condição física, escolaridade e funções executivas (Lee *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2013; Mak *et al.* 2014; Barbosa *et al.*, 2015).

Estudos recentes demonstraram que a instabilidade postural na DP está associada a pior desempenho em testes de funções executivas e de atenção (Nocera *et al.*, 2010) e que pacientes que sofrem quedas geralmente realizam testes de atenção com mais dificuldade do que pacientes que não caem (Allcock *et al.*, 2009).

A instabilidade postural e as alterações de marcha na DP estão associadas com pior função executiva (Smulders *et al.*, 2013). De acordo

com Mak *et al.* (2014), função executiva prejudicada é um preditor significativo de quedas recorrentes no futuro em pacientes com DP. Nesse estudo de 12 meses de duração, a função executiva prejudicada foi preditor independente do número de quedas em pacientes com DP, indicando que o prejuízo da função executiva aumenta o risco de quedas nesta população.

Complementarmente, alguns estudos investigaram a relação entre demência e DP e mostraram que a instabilidade postural e os distúrbios de marcha foram mais prevalentes em pacientes com DP e com demência do que naqueles não demenciados. Os autores acreditam que alterações da fala e de equilíbrio são preditores de demência em pacientes com DP (Lyros *et al.*, 2008; Gago *et al.*, 2009).

Os achados do presente estudo são consistentes com esses estudos e reforçam a hipótese de que o controle do equilíbrio e o funcionamento cognitivo estão, até certo ponto, relacionados. Nesta perspectiva, o sistema colinérgico pode desempenhar um papel essencial como um fator unificador. De fato, o núcleo basal de Meynert supre a maioria das aferências colinérgicas para o córtex cerebral, modulando a atividade hipocampal das vias frontoparietais (Coyle *et al.*, 1983). Entretanto, o núcleo colinérgico pedúnculo-pontino pode exercer um papel chave tanto no funcionamento da atenção quanto no funcionamento do equilíbrio (Mena-Segovia *et al.*, 2004).

Rochester *et al.* (2012), em estudo de neuroimagem, utilizaram um método de inibição de aferência de curta latência para aferir a atividade colinérgica e demonstraram associação entre disfunção da marcha, deficiência colinérgica e prejuízo da atenção na DP.

No presente estudo, foi observada a presença de correlação entre a Fluência Verbal e os testes clínicos de equilíbrio funcional, além correlação moderada com a posturografia dinâmica na tarefa de subir um degrau. Como vimos, alguns estudos correlacionam o desempenho em testes cognitivos ao equilíbrio de pacientes com DP (Smulders *et al.*, 2013; Mak *et al.*, 2014). Fernandes *et al.*, (2015) investigaram as diferenças do equilíbrio estático entre pacientes com DP e idosos saudáveis em duas condições: em tarefa única e em tarefa dupla (uma tarefa de Fluência Verbal) durante a posturografia estática. Não foi encontrada nenhuma interação significativa entre grupo e condição, sugerindo que os deslocamentos na posturografia durante as tarefas não foram influenciados pela doença. Acredita-se que a posturografia dinâmica seja mais sensível para investigar possíveis diferenças como as encontradas no presente estudo.

6.2 Posturografia Estática e Dinâmica e Escalas Clínicas de Equilíbrio

Investigou-se a existência de uma possível relação entre medidas de avaliação clínica do equilíbrio funcional (Escala de Equilíbrio de Berg, *MiniBESTest*, TUG, TUG DT e UPDRS - III) e medidas das posturografias estática e dinâmica. Constatou-se que houve apenas correlação fraca entre as escalas clínicas de equilíbrio funcional e a posturografia estática na população estudada. Entretanto houve correlações moderadas entre a posturografia dinâmica na tarefa de subir um degrau com o TUG e o TUG DT.

Estudos prévios com posturografia em DP têm produzido alguns resultados conflitantes, uns mostrando a correlação entre o controle postural

estático e dinâmico prejudicados (Matinolli *et al.*, 2007; Rossi *et al.*, 2009; Frenklach *et al.*, 2009), outros não encontrando nenhuma correlação (Nardone e Schieppati, 2006 Chastan *et al.*, 2008). Sugere-se que essas diferenças entre os estudos se devem a alguns fatores, como o uso de diferentes métodos de avaliação e a realização de diferentes análises dos dados posturográficos, assim como a diferenças no estágio da doença e na gravidade dos prejuízos motores nos pacientes estudados.

Johnson *et al.* (2013) avaliaram a instabilidade postural em indivíduos com DP nos estágios de 1 a 3 de HY, que sofriam quedas ou não, por meio de testes clínicos, escalas de equilíbrio e posturografia estática e dinâmica. Seus achados mostraram que a posturografia estática foi útil para detectar diferenças no desempenho entre indivíduos com DP e idosos saudáveis, porém foi pouco eficaz para diferenciar o desempenho entre indivíduos com DP que sofriam quedas ou não. Tal como no presente estudo, a posturografia dinâmica apresentou coeficientes mais elevados e mais relações com os dados das escalas clínicas. Portanto, a posturografia dinâmica foi o método mais preciso para avaliar pacientes com DP, podendo ser usada para discriminar os indivíduos com DP que sofriam quedas – o que sugere que a combinação entre escalas clínicas e posturografia seja mais efetiva para mensurar o equilíbrio e eventual risco de quedas em pacientes com DP.

Além disso, o presente estudo investigou as correlações entre outras medidas de posturografia dinâmica – incluindo transferência de peso, índice crescente, largura do passo, velocidade de caminhada em tandem, índice de

elevação e tempo de movimento –, que envolvem instruções e parâmetros diferentes. Pode-se observar que algumas dessas variáveis posturográficas dinâmicas estavam correlacionadas com TUG e o TUG DT. Esses testes funcionais utilizados na avaliação da posturografia dinâmica, como subir um degrau, são semelhantes ao exigido durante o TUG e o TUG DT, porque envolvem tarefas da vida diária e estavam correlacionados.

A posturografia dinâmica fornece informações que podem auxiliar no desenvolvimento estratégias de tratamento, orientadas pelo fisioterapeuta, como, por exemplo: na tarefa de tarefa de subir um degrau: O paciente pode transferir o peso para a frente? O paciente pode levantar a perna? O paciente pode estabilizar o quadril? Como o *Balance Master* fornece informações quantitativas, é possível comparar os pacientes com valores normativos e condições pré e pós-tratamento. O TUG e o TUG DT são confiáveis e simples, mas a posturografia dinâmica fornece importantes informações quantitativas complementares para avaliar e acompanhar pacientes com DP. Ademais, em pacientes com quadro inicial de DP ou entre idosos saudáveis, o TUG e TUG DT podem mostrar efeito teto, em virtude de o equilíbrio ser menos comprometido. A posturografia dinâmica pode fornecer uma avaliação mais detalhada das tarefas funcionais e detectar alterações sutis devidas ao envelhecimento ou a processos patológicos. Esses resultados comprovam nossa hipótese, que sugere que as tarefas de posturografia dinâmica podem estar mais intimamente relacionadas com os testes de equilíbrio clínico. As tarefas dinâmicas utilizadas nos testes clínicos e na posturografia têm similaridade porque

ambos requerem correções posturais às perturbações internas e controle antecipatório do movimento. A posturografia dinâmica mostrou, de fato, maiores correlações com os testes de equilíbrio clínico do que a posturografia estática. Portanto, os dados de estudos experimentais com posturografia dinâmica podem ser mais confiáveis a tomada de decisão clínica sobre o tratamento da DP.

Ferrazzoli *et al.* (2015) utilizaram medidas de posturografia estática para avaliar o equilíbrio de pacientes com DP (sem queixa de alterações de equilíbrio) e indivíduos saudáveis, com o intuito de desenvolver programas de reabilitação direcionados para a prevenção. Os participantes foram avaliados por meio da posturografia estática, com os olhos abertos, realizando uma tarefa cognitiva simples (contagem), além de também terem sido avaliados com a Escala de Equilíbrio de Berg. Os resultados mostraram que, durante a posturografia estática, o balanço corporal foi maior nos pacientes com DP do que nos indivíduos saudáveis, embora a pontuação na Escala de Equilíbrio Funcional Berg tenha sido normal para ambos.

Como no presente estudo, Ferrazzoli *et al.* (2015) não encontraram relação entre a posturografia estática e a Escala de Equilíbrio de Berg, mas sugerem que as disfunções de equilíbrio em pacientes com DP podem ser descobertas antes do aparecimento de sinais clínicos evidentes, usando a posturografia estática. Contudo, a Escala de Equilíbrio Funcional de Berg foi pouco sensível nesta detecção. Em um estudo prévio do grupo do HC-FMUSP, Barbosa *et al.* (2015) também concluíram que dados posturográficos apresentaram correlações fracas com a Escala de Equilíbrio

de Berg e o MiniBESTest em pacientes com DP, indicando que os resultados da posturografia estática devem ser generalizados com cuidado nas inferências sobre equilíbrio.

Lee *et al.* (2012) investigaram o equilíbrio de pacientes com DP no estágio inicial (HY 1 - 2) e a sua relação com a função cognitiva, usando posturografia dinâmica e a UPDRS III. Seus resultados mostraram que: (a) a posturografia dinâmica não estava relacionada à única medida clínica de equilíbrio funcional utilizada no estudo (UDPRS III); (b) nenhuma diferença entre pacientes com DP no estágio inicial (HY1, 2) e idosos saudáveis foi encontrada; (c) a posturografia dinâmica não detectou instabilidade postural em pacientes em estágio inicial da DP; (d) foi encontrada uma forte relação entre instabilidade postural e funções cognitivas na DP. No presente estudo mostrou uma relação moderada entre o TUG, TUG DT e posturografia dinâmica, bem como correlações fracas entre a posturografia estática e as escalas clínicas de equilíbrio funcional em pacientes com parkinsonismo moderado, isto é, com classificação de Hoehn e Yahr 2-3. Portanto, os achados complementam os achados de Lee *et al.* (2012). Em conjunto, ambos os estudos mostram que a instabilidade postural e as funções cognitivas também estão correlacionadas na DP.

Como vimos, alguns autores mostraram que a associação de medidas clínicas de equilíbrio e posturografia dinâmica é provavelmente mais efetiva em determinar o controle postural e, conseqüentemente, o risco de quedas na DP (Johnson *et al.*, 2013). Outros encontraram a correlação entre a cognição e a posturografia (Lee *et al.*, 2012).

Futuros estudos com posturografia estática devem ser conduzidos para responder à questão de se ela pode ser um método adequado para prever o controle postural. Pode-se sugerir que a posturografia estática pode ser usada para a avaliação do equilíbrio funcional em pacientes com DP, desde que seja combinada a outra forma de avaliação complementar. É importante avaliarmos os pacientes com DP com vários os testes para obtermos resultados mais detalhados sobre o controle do equilíbrio.

6.3 Limitações

Uma limitação do presente estudo é a ausência de exames de neuroimagem, como DAT SPECT e [18F] - fluorodopa PET. Outra limitação é a ausência de uma avaliação neuropsicológica mais detalhada. Isso não foi possível, porque aumentaria excessivamente a duração da avaliação.

6.4 Direcionamentos Futuros

A proposta de um novo paradigma: a escolaridade deve ser considerada nos testes motores? Deve ser considerada, como o é atualmente, em testes cognitivos como o MEEM? Propomos o desenvolvimento de um *cut-off* para escolaridade em escalas motoras, como a Escala de Equilíbrio de Berg, o MiniBESTest, a UPDRS- III e o *Timed Up and Go test*.

7 CONCLUSÕES

Houve correlação entre aspectos cognitivos (escolaridade, função executiva) e motores (Escala de Equilíbrio de Berg, MiniBESTest, *UPDRS* III, TUG e TUG DT) em pacientes com DP.

A posturografia estática não esteve correlacionada com os testes clínicos cognitivos e motores. Entretanto, houve correlação entre a posturografia dinâmica e o TUG e TUG DT.

Anexo A - Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson - UPDRS

Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson - UPDRS

I) ESTADO MENTAL / COMPORTAMENTO / ESTADO EMOCIONAL

1) Comprometimento intelectual

- 0 = Nenhum
- 1 = Mínimo. Esquecimento consistente com lembrança parcial de eventos, sem outras dificuldades.
- 2 = Moderado. Perda moderada da memória, com desorientação. Dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Mínimo, mas definitivo, comprometimento das atividades em casa, com necessidade de ajuda ocasional.
- 3 = Grave. Perda grave da memória com desorientação temporal e, frequentemente, de lugar. Grande dificuldade para resolver problemas.
- 4 = Grave. Perda grave da memória com orientação preservada apenas para sua pessoa. Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas. Necessita de muita ajuda para cuidados pessoais. Não pode ficar sozinho em nenhuma situação.

2) Desordem do pensamento (devido a demência ou intoxicação por drogas)

- 0 = Nenhum
- 1 = Sonhos vívidos
- 2 = Alucinações 'benignas' com julgamento (*insight*) mantido.
- 3 = Ocasionais a frequentes alucinações, sem julgamento, podendo interferir com atividades diárias.
- 4 = Alucinações frequentes ou psicose evidente. Incapaz de cuidar-se.

3) Depressão

- 0 = Ausente
- 1 = Períodos de tristeza ou culpa acima do normal. Nunca permanece por dias ou semanas.
- 2 = Depressão permanente (uma semana ou mais).
- 3 = Depressão permanente, com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, desinteresse).
- 4 = Depressão permanente, com sintomas vegetativos. Pensamentos ou tentativa de suicídio.

4) Motivação / Iniciativa

- 0 = Normal
- 1 = Mais passivo. Menos interessado que o habitual.
- 2 = Perda da iniciativa ou desinteresse por atividades fora da rotina.
- 3 = Perda da iniciativa ou interesse por atividades do dia a dia.
- 4 = Retraído. Perda completa de motivação.

II) ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

5) Fala

- 0 = Normal
- 1 = Comprometimento superficial. Nenhuma dificuldade em ser entendido.
- 2 = Comprometimento moderado. Solicitado a repetir frases, às vezes.
- 3 = Comprometimento grave. Solicitado frequentemente a repetir frases.
- 4 = Incompreensível a maior parte do tempo.

6) Salivação

- 0 = Normal
- 1 = Excesso mínimo de saliva, mas perceptível. Pode babar à noite.
- 2 = Excesso moderado de saliva. Pode apresentar alguma baba (*drooling*).
- 3 = Excesso acentuado de saliva. Baba frequentemente.
- 4 = Baba continuamente. Precisa de lenço constantemente.

7) Deglutição

- 0 = Normal
- 1 = Engasgos raros.
- 2 = Engasgos ocasionais.
- 3 = Deglute apenas alimentos moles.
- 4 = Necessita de sonda nasogástrica ou gastrostomia.

8) Escrita

- 0 = Normal
- 1 = Um pouco lenta ou pequena.
- 2 = Menor e mais lenta, mas as palavras são legíveis.
- 3 = Gravemente comprometida. Nem todas as palavras são legíveis.
- 4 = A maioria das palavras não são legíveis.

9) Cortando alimentos ou manipulando

- 0 = Normal
- 1 = Lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.
- 2 = Capaz de cortar todos os alimentos, embora desajeitado e lento. Pode precisar de ajuda.
- 3 = Alimento cortado por outros, ainda pode alimentar-se, embora lentamente.
- 4 = Precisa ser alimentado por outros.

10) Vestir

- 0 = Normal
- 1 = Lento, mas não precisa de ajuda.
- 2 = Necessita de ajuda para abotoar-se e para colocar os braços em mangas de camisa.
- 3 = Necessita de bastante ajuda, mas consegue fazer algumas coisas sozinho.
- 4 = Não consegue vestir-se (nenhuma peça) sem ajuda.

11) Higiene

- 0 = Normal
- 1 = Lento, mas não precisa de ajuda.
- 2 = Precisa de ajuda no chuveiro ou banheira; ou muito lento nos cuidados de higiene.
- 3 = Necessita de assistência para se lavar, escovar os dentes, pentear-se, ir ao banheiro.
- 4 = Sonda vesical ou outra ajuda mecânica.

12) Girar no leito e colocar roupas de cama

- 0 = Normal
- 1 = Lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.
- 2 = Pode girar sozinho na cama ou colocar lençóis, mas com grande dificuldade.
- 3 = Pode iniciar, mas não consegue rolar na cama ou colocar lençóis.
- 4 = Não consegue fazer nada.

13) Quedas

- 0 = Nenhuma
- 1 = Quedas raras.
- 2 = Cai ocasionalmente, menos de uma vez por dia.
- 3 = Cai, em média, uma vez por dia.
- 4 = Cai mais de uma vez por dia.

14) *Freezing* quando anda

- 0 = Nenhum
- 1 = Raro *freezing* quando anda. Pode ter hesitação no início da marcha.
- 2 = *Freezing* ocasional, enquanto anda.
- 3 = *Freezing* frequente; pode cair devido ao *freezing*.
- 4 = Quedas frequentes devido ao *freezing*.

15) Marcha

- 0 = Normal
- 1 = Pequena dificuldade. Pode não balançar os braços ou tende a arrastar as pernas.
- 2 = Dificuldade moderada, mas necessita de pouca ajuda ou nenhuma.
- 3 = Dificuldade grave de marcha, necessita de assistência.
- 4 = Não consegue andar, mesmo com ajuda.

16) Tremor

- 0 = Ausente
- 1 = Presente, mas não frequente.
- 2 = Moderado, mas incomoda o paciente.
- 3 = Grave, interfere em muitas atividades.
- 4 = Marcante. Interfere na maioria das atividades.

17) Queixas sensitivas relacionadas ao Parkinsonismo

- 0 = Nenhuma
- 1 = Dormência e formigamento ocasional; alguma dor.
- 2 = Dormência, formigamento e dor frequente, mas suportável.
- 3 = Sensações dolorosas frequentes.
- 4 = Dor insuportável.

III) EXAME MOTOR

18) Fala

- 0 = Normal
- 1 = Perda discreta da expressão, do volume ou da dicção.
- 2 = Comprometimento moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível.
- 3 = Comprometimento grave, difícil de ser entendido.
- 4 = Incompreensível.

19) Expressão facial

- 0 = Normal
- 1 = Hipomímia mínima.
- 2 = Diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial.
- 3 = Hipomímia moderada, lábio caídos/afastados por algum tempo.
- 4 = Faces em máscara ou fixa, com perda grave ou total da expressão facial. Lábios afastados $\frac{1}{4}$ de polegada ou mais.

20) Tremor de repouso

- 0 = Ausente
- 1 = Presente, mas não frequente ou leve.
- 2 = Persistente, mas de pequena amplitude. Ou moderado em amplitude, mas presente de maneira intermitente.
- 3 = Moderado em amplitude mas presente a maior parte do tempo
- 4 = Com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

21) Tremor postural ou de ação das mãos

- 0 = Ausente
- 1 = Leve, presente com a ação.
- 2 = Moderado em amplitude, presente com a ação.
- 3 = Moderado em amplitude, tanto na ação como mantendo uma postura.
- 4 = Grande amplitude, interferindo na alimentação.

22) Rigidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado; ignorar roda dentada).

- 0 = Ausente
- 1 = Pequena ou detectável somente quando ativado por movimento em espelhos outros.
- 2 = Leve e moderado.
- 3 = Marcante, mas pode realizar movimento completo da articulação.
- 4 = Grave, e o movimento completo da articulação se consegue com grande dificuldade.

23) Bater dedos continuamente - *finger taps* (paciente bate o polegar no dedo indicador em sequências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez).

- 0 = Normal
- 1 = Leve lentidão e/ou redução da amplitude.
- 2 = Comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento.
- 3 = Comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento, ou paradas durante o movimento que está realizando.
- 4 = Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

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

- 0 = Normal
- 1 = Lentidão leve e/ou redução em amplitude.
- 2 = Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento.
- 3 = Comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento, ou paradas durante o movimento que está realizando.
- 4 = Realiza o teste com grande dificuldade quase não conseguindo.

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

- 0 = Normal
- 1 = Lentidão leve e/ou redução em amplitude.
- 2 = Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento.
- 3 = Comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento, ou paradas durante o movimento que está realizando.
- 4 = Realiza o teste com grande dificuldade quase não conseguindo.

26) Agilidade da perna (paciente bate com o calcanhar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna; a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas).

- 0 = Normal
- 1 = Lentidão leve e/ou redução em amplitude.
- 2 = Comprometimento moderado. Fadiga precoce bem clara. Pode ter paradas ocasionais durante o movimento.
- 3 = Comprometimento grave. Hesitação frequente em iniciar o movimento, ou paradas frequentes durante o movimento.
- 4 = Realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

27) Levantar de uma cadeira (paciente tenta levantar-se de uma cadeira de espaldar reto, de madeira ou ferro, com os braços cruzados em frente ao peito).

- 0 = Normal
- 1 = Lento; ou pode precisar de mais de uma tentativa.
- 2 = Levanta-se apoiando os braços na cadeira.
- 3 = Tende a cair para trás, e pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue se levantar.
- 4 = Incapaz de levantar-se sem ajuda.

28) Postura

- 0 = Normal em posição ereta.
- 1 = Não bem ereto, levemente curvado para frente (*stooped*); pode ser normal para pessoas mais velhas.
- 2 = Moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.
- 3 = Acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.
- 4 = Bem fletido com anormalidade acentuada na postura.

29) Marcha

- 0 = Normal
- 1 = Anda lentamente; pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.
- 2 = Anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma; pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.
- 3 = Comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.
- 4 = Não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

30) Estabilidade postural (respostas a deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés um pouco separados; o paciente deve ser informado a respeito do teste).

- 0 = Normal
- 1 = Retropulsão, mas se recupera sem ajuda.
- 2 = Ausência de resposta postural; cairia se não fosse ajudado pelo examinador.
- 3 = Muito instável; sujeito a perder o equilíbrio espontaneamente.
- 4 = Incapaz de ficar ereto sem ajuda.

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

- 0 = Nenhum
- 1 = Lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.
- 2 = Movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.
- 3 = Lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.
- 4 = Lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

IV) COMPLICAÇÕES DA TERAPIA (NA SEMANA QUE PASSOU)**A - DISCINESIAS****32) Duração. Que percentual do dia acordado apresenta discinesias?**

- 0 = Nenhum
- 1 = 25% do dia.
- 2 = 26-50% do dia.
- 3 = 51-75% do dia.
- 4 = 76-100% do dia.

33) Incapacidade. Quão incapaz é a discinesia? (Informação da história; pode ser modificada durante o exame)

- 0 = Não incapacitante.
- 1 = Incapacidade leve.
- 2 = Incapacidade moderada.
- 3 = Incapacidade grave.
- 4 = Completamente incapaz.

34) Discinesias dolorosas. Quão dolorosas são as discinesias?

- 0 = Discinesias não dolorosas.
- 1 = Leves.
- 2 = Moderadas.
- 3 = Graves.
- 4 = Extremas.

35) Presença de distonia do amanhecer (informação da história).

- 0 = Não.
1 = Sim.

B - FLUTUAÇÕES CLÍNICAS**36) Algum período *off* previsível em relação ao tempo após uma dose do medicamento?**

- 0 = Não.
1 = Sim.

37) Algum período *off* imprevisível em relação ao tempo após uma dose do medicamento?

- 0 = Não.
1 = Sim.

38) Algum período *off* se instala subitamente? Em poucos segundos?

- 0 = Não.
1 = Sim.

39) Em qual o percentual de tempo acordado, em um dia, o paciente está em *off*, em média?

- 0 = Nenhum.
1 = 1-25% do dia.
2 = 26-50% do dia.
3 = 51-75% do dia.
4 = 76-100% do dia.

C - OUTRAS COMPLICAÇÕES**40) O paciente apresenta anorexia, náusea ou vômito?**

- 0 = Não.
1 = Sim.

41) O paciente apresenta algum distúrbio do sono? Insônia ou hipersonolência?

- 0 = Não.
1 = Sim.

42) O paciente apresenta hipotensão ortostática sintomática?

- 0 = Não.
1 = Sim.

Anexo B - Escala de Estadiamento de Hoehn & Yahr

Escala de Estadiamento de Hoehn & Yahr

- **Estágio 0** = Nenhum sinal da doença;
- **Estágio 1** = Doença unilateral;
- **Estágio 2** = Doença bilateral sem comprometer o equilíbrio;
- **Estágio 3** = Doença bilateral de leve a moderada; alguma instabilidade postural; fisicamente independente;
- **Estágio 4** = Incapacidade grave; ainda capaz de andar e ficar ereto sem ajuda;
- **Estágio 5** = Preso a cadeira de rodas ou ao leito; necessita de ajuda.

Anexo C - Mini Mental

Mini Mental (Brucki et al., 2003)

Agora vou lhe fazer algumas perguntas que exigem atenção e um pouco de sua memória, por favor tente se concentrar para respondê-las."

1. Que dia é hoje?	(1) Certo	(0) Errado
2. Em que mês estamos?	(1) Certo	(0) Errado
3. Em que ano estamos?	(1) Certo	(0) Errado
4. Em que dia da semana estamos?	(1) Certo	(0) Errado
5. Que horas são, aproximadamente?(considere correta a variação de mais ou menos uma hora).	(1) Certo	(0) Errado
6. Em que local estamos? (consultório, dormitório, sala, apontando para o chão).	(1) Certo	(0) Errado
7. Que local/instituição é este (a) aqui?	(1) Certo	(0) Errado
8. Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima?	(1) Certo	(0) Errado
9. Em que cidade nós estamos?	(1) Certo	(0) Errado
10. Em que estado nós estamos?	(1) Certo	(0) Errado
11. Vou dizer 3 palavras, e você irá Carro	(1) Certo	(0) Errado
repeti-las a seguir:		
Vaso	(1) Certo	(0) Errado
CARRO, VASO, TIJOLO.		
Tijolo	(1) Certo	(0) Errado
(Caso não consiga, repita no máximo 3 vezes para aprendizado. Pontue a primeira tentativa).		
12. Gostaria que você me dissesse 100 - 7	(1) Certo	(0) Errado
quanto é (se houver erro corrija-o e prossiga. Considere correto se o 93 - 7	(1) Certo	(0) Errado
examinado espontaneamente se 86 - 7	(1) Certo	(0) Errado
corrigir).		
79 - 7	(1) Certo	(0) Errado
72 - 7	(1) Certo	(0) Errado
65-7		
13. Você consegue se lembrar das 3 Carro		
palavras que lhe pedi que repetisse Vaso		
agora há pouco ?		
Tijolo		
14. Mostre um RELÓGIO e peça ao entrevistado que diga o nome	(1) Certo	(0) Errado
15. Mostre uma CANETA e peça ao entrevistado que diga o nome	(1) Certo	(0) Errado
16. Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que repita depois de mim (1) Certo		(0) Errado
NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ. (Considere somente se a repetição for perfeita).		

17. Agora pegue este papel com a mão direita. Dobre-o ao meio e coloque-o no chão.
Pega a folha com a mão correta	(1) Certo	(0) Errado
Dobra corretamente	(1) Certo	(0) Errado
Coloca no chão	(1) Certo	(0) Errado
18. Vou lhe mostrar uma folha onde está escrita uma frase. Gostaria que você fizesse o que está escrito. (FECHE OS OLHOS)
	(1) Certo	(0) Errado
19. Gostaria que você escrevesse uma frase de sua escolha, qualquer uma, não precisa ser grande. (Se não compreender, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer). Não são considerados erros gramaticais ou ortográficos. Escrever no verso da folha.
	(1) Certo	(0) Errado
20. Vou lhe mostrar um desenho, gostaria que você copiasse tentando fazer o melhor possível. Desenhar no verso da folha. (considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados, 10 ângulos, formando uma figura de 4 lados ou com 2 ângulos)
	(1) Certo	(0) Errado

FRASE:

Notas de corte para o MEEM:

0 anos	17 pontos
1- 4 anos	22 pontos
5 - 8 anos	24 pontos
9 e mais	26 pontos

Anexo D - Escala de Equilíbrio de Berg

Escala de Equilíbrio de Berg

INSTRUÇÕES GERAIS

Demonstre cada tarefa e/ou instrua o sujeito da maneira como está escrito abaixo. Quando reportar a pontuação, registre a categoria da resposta de menor pontuação relacionada a cada item. Na maioria dos itens pede-se ao sujeito manter uma dada posição por um tempo determinado. Progressivamente mais pontos são subtraídos caso o tempo ou a distância não sejam atingidos, caso o sujeito necessite de supervisão para a execução da tarefa, ou se o sujeito apoia-se num suporte externo ou recebe ajuda do examinador. É importante que se torne claro aos sujeitos que estes devem manter seus equilíbrios enquanto tentam executar a tarefa. A escolha de qual perna permanecerá como apoio e o alcance dos movimentos fica a cargo dos sujeitos. Julgamentos inadequados irão influenciar negativamente no desempenho e na pontuação.

1. SENTADO PARA EM PÉ

INSTRUÇÕES: Por favor, fique de pé. Tente não usar suas mãos como suporte.

- () 4 capaz de permanecer em pé sem o auxílio das mãos e estabilizar de maneira independente
- () 3 capaz de permanecer em pé independentemente usando as mãos
- () 2 capaz de permanecer em pé usando as mão após várias tentativas
- () 1 necessidade de ajuda mínima para ficar em pé ou estabilizar
- () 0 necessidade de moderada ou máxima assistência para permanecer em pé

2. EM PÉ SEM APOIO

INSTRUÇÕES: Por favor, fique de pé por dois minutos sem se segurar em nada.

- () 4 capaz de permanecer em pé com segurança por 2 minutos
- () 3 capaz de permanecer em pé durante 2 minutos com supervisão
- () 2 capaz de permanecer em pé durante 30 segundos sem suporte
- () 1 necessidade de várias tentativas para permanecer 30 segundos sem suporte
- () 0 incapaz de permanecer em pé por 30 segundos sem assistência

Se o sujeito é capaz de permanecer em pé por 2 minutos sem apoio, marque pontuação máxima na situação sentado sem suporte. Siga diretamente para o item #4.

3. SENTADO SEM SUPORTE PARA AS COSTAS MAS COM OS PÉS APOIADOS SOBRE O CHÃO OU SOBRE UM BANCO

INSTRUÇÕES: Por favor, sente-se com os braços cruzados durante 2 minutos.

- () 4 capaz de sentar com segurança por 2 minutos
- () 3 capaz de sentar com por 2 minutos sob supervisão
- () 2 capaz de sentar durante 30 segundos
- () 1 capaz de sentar durante 10 segundos
- () 0 incapaz de sentar sem suporte durante 10 segundos

4. EM PÉ PARA SENTADO

INSTRUÇÕES: Por favor, sente-se.

- () 4 senta com segurança com o mínimo uso das mãos
- () 3 controla descida utilizando as mãos
- () 2 apoia a parte posterior das pernas na cadeira para controlar a descida
- () 1 senta independentemente mas apresenta descida descontrolada
- () 0 necessita de ajuda para sentar

5. TRANSFERÊNCIAS

INSTRUÇÕES: Pedir ao sujeito para passar de uma cadeira com descanso de braços para outra sem descanso de braços (ou uma cama)

- () 4 capaz de passar com segurança com o mínimo uso das mãos
- () 3 capaz de passar com segurança com uso das mãos evidente
- () 2 capaz de passar com pistas verbais e/ou supervisão
- () 1 necessidade de assistência de uma pessoa
- () 0 necessidade de assistência de duas pessoas ou supervisão para segurança

6. EM PÉ SEM SUPORTE COM OLHOS FECHADOS

INSTRUÇÕES: Por favor, feche os olhos e permaneça parado por 10 segundos

- () 4 capaz de permanecer em pé com segurança por 10 segundos
- () 3 capaz de permanecer em pé com segurança por 10 segundos com supervisão
- () 2 capaz de permanecer em pé durante 3 segundos
- () 1 incapaz de manter os olhos fechados por 3 segundos mas permanecer em pé
- () 0 necessidade de ajuda para evitar queda

7. EM PÉ SEM SUPORTE COM OS PÉS JUNTOS

INSTRUÇÕES: Por favor, mantenha os pés juntos e permaneça em pé sem se segurar

- () 4 capaz de permanecer em pé com os pés juntos, independentemente, com segurança por 1 minuto
- () 3 capaz de permanecer em pé com os pés juntos, independentemente, com segurança por 1 minuto, com supervisão
- () 2 capaz de permanecer em pé com os pés juntos, independentemente, e se manter por 30 segundos
- () 1 necessidade de ajuda para manter a posição, mas capaz de ficar em pé por 15 segundos com os pés juntos
- () 0 necessidade de ajuda para manter a posição, mas incapaz de se manter por 15 segundos

8. ALCANCE A FRENTE COM OS BRAÇOS EXTENDIDOS, PERMANECENDO EM PÉ

INSTRUÇÕES: Mantenha os braços estendidos a 90 graus. Estenda os dedos e tente alcançar a maior distância possível. (o examinador coloca uma régua no final dos dedos quando os braços estão a 90 graus. Os dedos não devem tocar a régua enquanto executam a tarefa. A medida registrada é a distância que os dedos conseguem alcançar enquanto o sujeito está na máxima inclinação para frente possível. Se possível, pedir ao sujeito que execute a tarefa com os dois braços para evitar rotação do tronco.)

- () 4 capaz de alcançar com confiabilidade acima de 25cm (10 polegadas)
- () 3 capaz de alcançar acima de 12,5cm (5 polegadas)
- () 2 capaz de alcançar acima de 5cm (2 polegadas)
- () 1 capaz de alcançar mas com necessidade de supervisão
- () 0 perda de equilíbrio durante as tentativas / necessidade de suporte externo

9. APANHAR UM OBJETO DO CHÃO A PARTIR DA POSIÇÃO EM PÉ

INSTRUÇÕES: Pegar um sapato/chinelo localizado a frente de seus pés

- () 4 capaz de apanhar o chinelo facilmente e com segurança
- () 3 capaz de apanhar o chinelo mas necessita de supervisão
- () 2 incapaz de apanhar o chinelo, mas alcança 2-5cm (1-2 polegadas) do chinelo e mantém o equilíbrio de maneira independente
- () 1 incapaz de apanhar e necessita de supervisão enquanto tenta
- () 0 incapaz de tentar / necessita de assistência para evitar perda de equilíbrio ou queda

10. EM PÉ, VIRAR E OLHAR PARA TRÁS SOBRE OS OMBROS DIREITO E ESQUERDO

INSTRUÇÕES: Virar e olhar para trás sobre o ombro esquerdo. Repetir para o direito. O examinador pode pegar um objeto para olhar e colocá-lo atrás do sujeito para encorajá-lo a realizar o giro.

- () 4 olha para trás por ambos os lados com mudança de peso adequada
- () 3 olha para trás por ambos por apenas um dos lados, o outro lado mostra menor mudança de peso
- () 2 apenas vira para os dois lados mas mantém o equilíbrio
- () 1 necessita de supervisão ao virar
- () 0 necessita assistência para evitar perda de equilíbrio ou queda

11. VIRAR 360 GRAUS

INSTRUÇÕES: Virar completamente fazendo um círculo completo. Pausa. Fazer o mesmo na outra direção

- () 4 capaz de virar 360 graus com segurança, em 4 segundos ou menos
- () 3 capaz de virar 360 graus com segurança para apenas um lado, em 4 segundos ou menos
- () 2 capaz de virar 360 graus com segurança mas lentamente
- () 1 necessita de supervisão ou orientação verbal
- () 0 necessita de assistência enquanto vira

12. COLOCAR PÉS ALTERNADOS SOBRE DEGRAU OU BANCO PERMANECENDO EM PÉ E SEM APOIO

INSTRUÇÕES: Colocar cada pé alternadamente sobre o degrau/banco. Continuar até cada pé ter tocado o degrau/banco quatro vezes.

- () 4 capaz de ficar em pé independentemente e com segurança e completar 8 passos em 20 segundos
- () 3 capaz de ficar em pé independentemente e completar 8 passos em mais de 20 segundos
- () 2 capaz de completar 4 passos sem ajuda mas com supervisão
- () 1 capaz de completar mais de 2 passos necessitando de mínima assistência
- () 0 necessita de assistência para prevenir queda / incapaz de tentar

13. PERMANECER EM PÉ SEM APOIO COM OUTRO PÉ À FRENTE

INSTRUÇÕES: (DEMOSTRAR PARA O SUJEITO) Colocar um pé diretamente em frente do outro. Se você perceber que não pode colocar o pé diretamente na frente, tente dar um passo largo o suficiente para que o calcanhar de seu pé permaneça a frente do dedo de seu outro pé. (Para obter 3 pontos, o comprimento do passo poderá exceder o comprimento do outro pé e a largura da base de apoio pode se aproximar da posição normal de passo do sujeito).

- () 4 capaz de posicionar o pé independentemente e manter por 30 segundos
- () 3 capaz de posicionar o pé para frente do outro independentemente e manter por 30 segundos
- () 2 capaz de dar um pequeno passo independentemente e manter por 30 segundos
- () 1 necessidade de ajuda para dar o passo mas pode manter por 15 segundos
- () 0 perda de equilíbrio enquanto dá o passo ou enquanto fica de pé

14. PERMANECER EM PÉ APOIADO EM UMA PERNA

INSTRUÇÕES: Permaneça apoiado em uma perna o quanto você puder sem se apoiar

- () 4 capaz de levantar a perna independentemente e manter por mais de 10 segundos
- () 3 capaz de levantar a perna independentemente e manter entre 5 e 10 segundos
- () 2 capaz de levantar a perna independentemente e manter por 3 segundos ou mais
- () 1 tenta levantar a perna e é incapaz de manter 3 segundos, mas permanece em pé independentemente
- () 0 incapaz de tentar ou precisa de assistência para evitar queda
- () **PONTUAÇÃO TOTAL (máximo = 56)**

Anexo E - MINIBESTest

MINIBESTest

Paciente _____ DATA ____/____/____

Os indivíduos devem ser testados com sapatos sem salto ou sem sapatos nem meias.
Se o indivíduo precisar de um dispositivo de auxílio para um item, pontue aquele item em uma categoria mais baixa.
Se o indivíduo precisar de assistência física para completar um item, pontue na categoria mais baixa (0) para aquele item.

1. SENTADO PARA DE PÉ

- (2) Normal: Passa para de pé sem a ajuda das mãos e se estabiliza independentemente
- (1) Moderado: Passa para de pé na primeira tentativa COM o uso das mãos
- (0) Grave: Impossível levantar de uma cadeira sem assistência – OU – várias tentativas com uso das mãos

2. FICAR NA PONTA DOS PÉS

- (2) Normal: Estável por 3 segundos com altura máxima
- (1) Moderado: Calcanhares levantados, mas não na amplitude máxima (menor que quando segurando com as mãos) OU instabilidade notável por 3 s
- (0) Grave: ≤ 3 s

3. DE PÉ EM UMA PERNA

Esquerdo

Tempo (em segundos) Tentativa 1: _____
Tentativa 2: _____

Direito

Tempo (em segundos) Tentativa 1: _____
Tentativa 2: _____

- (2) Normal: 20 s
- (1) Moderado: < 20 s
- (0) Grave: Incapaz

- (2) Normal: 20 s
- (1) Moderado: < 20 s
- (0) Grave: Incapaz

4. CORREÇÃO COM PASSO COMPENSATÓRIO - PARA FRENTE

- (2) Normal: Recupera independentemente com passo único e amplo (segundo passo para realinhamento é permitido)
- (1) Moderado: Mais de um passo usado para recuperar o equilíbrio
- (0) Nenhum passo, OU cairia se não fosse pego, OU cai espontaneamente

5. CORREÇÃO COM PASSO COMPENSATÓRIO - PARA TRÁS

- (2) Normal: Recupera independentemente com passo único e amplo
- (1) Moderado: Mais de um passo usado para recuperar o equilíbrio
- (0) Grave: Nenhum passo, OU cairia se não fosse pego, OU cai espontaneamente

6. CORREÇÃO COM PASSO COMPENSATÓRIO - LATERALEsquerdo

- (2) Normal: Recupera independentemente com um passo (cruzado ou lateral permitido)
- (1) Moderado: Muitos passos para recuperar o equilíbrio
- (0) Grave: Cai, ou não consegue dar passo

Direito

- (2) Normal: Recupera independentemente com um passo (cruzado ou lateral permitido)
- (1) Moderado: Muitos passos para recuperar o equilíbrio
- (0) Grave: Cai, ou não consegue dar passo

7. OLHOS ABERTOS, SUPERFÍCIE FIRME (PÉS JUNTOS) (Tempo em segundos: _____)

- (2) Normal: 30 s
- (1) Moderado: < 30 s
- (0) Grave: Incapaz

8. OLHOS FECHADOS, SUPERFÍCIE DE ESPUMA (PÉS JUNTOS) (Tempo em segundos: _____)

- (2) Normal: 30 s
- (1) Moderado: < 30 s
- (0) Grave: Incapaz

9. INCLINAÇÃO - OLHOS FECHADOS (Tempo em segundos: _____)

- (2) Normal: Fica de pé independentemente 30 s e alinha com a gravidade
- (1) Moderado: Fica de pé independentemente < 30 s OU alinha com a superfície
- (0) Grave: Incapaz de ficar de pé > 10 s OU não tenta ficar de pé independentemente

10. MUDANÇA NA VELOCIDADE DA MARCHA

- (2) Normal: Muda a velocidade da marcha significativamente sem desequilíbrio
- (1) Moderado: Incapaz de mudar velocidade da marcha ou desequilíbrio
- (0) Grave: Incapaz de atingir mudança significativa da velocidade E sinais de desequilíbrio

11. ANDAR COM VIRADAS DE CABEÇA – HORIZONTAL

- (2) Normal: realiza viradas de cabeça sem mudança na velocidade da marcha e bom equilíbrio
- (1) Moderado: realiza viradas de cabeça com redução da velocidade da marcha
- (0) Grave: realiza viradas de cabeça com desequilíbrio

12. ANDAR E GIRAR SOBRE O EIXO

- (2) Normal: Gira com pés próximos, RÁPIDO (≤ 3 passos) com bom equilíbrio
- (1) Moderado: Gira com pés próximos, DEVAGAR (≥ 4 passos) com bom equilíbrio
- (0) Grave: Não consegue girar com pés próximos em qualquer velocidade sem desequilíbrio

13. PASSAR SOBRE OBSTÁCULOS

- (2) Normal: capaz de passar sobre as caixas com mudança mínima na velocidade e com bom equilíbrio
- (1) Moderado: passa sobre as caixas porém as toca ou demonstra cautela com redução da velocidade da marcha.
- (0) Grave: não consegue passar sobre as caixas OU hesita OU contorna

14. "GET UP & GO" CRONOMETRADO (ITUG) COM DUPLA TAREFA

(TUG: _____s; TUG dupla tarefa _____s)

(2) Normal: Nenhuma mudança notável entre sentado e de pé na contagem regressiva e nenhuma mudança na velocidade da marcha no TUG

(1) Moderado: A tarefa dupla afeta a contagem OU a marcha

(0) Grave: Para de contar enquanto anda OU para de andar enquanto conta 14

TUG *timed up and go* test

Levantar-se da cadeira sem ajuda dos braços, andar a uma distância de três metros e voltar à posição inicial. O paciente deve apoiar as costas na cadeira do início ao fim do teste

Tempo _____ segundos

Anexo F - Teste de Fluência Verbal

TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL (Brucki et al., 2004)

“Gostaria que você falasse os nomes de animais que conseguir se lembrar. Vale qualquer tipo de bicho”. (*Dê 1 minuto. Anote os nomes ditos divididos em blocos de 15 segundos*). (Considere “boi e vaca” como dois animais, mas “gato e gata” como um só. Se disser “passarinho, cobra, lagarto” conte como três animais; se disser “passarinho, canário e peixe”, conte como dois. Ou seja: a classe semântica vale como nome se não houver outros nomes dentro desta mesma classe).

0 a 15" _____

15" a 30" _____

30" a 45" _____

45" a 60" _____

15": _____ 15" a 30": _____ 30" a 45": _____ 45" a 60": _____

TOTAL: _____

Anexo G - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO HC-FMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO..... CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO..... CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : “A INFLUÊNCIA DA ESCOLARIDADE E ASPECTOS COGNITIVOS (FUNÇÃO EXECUTIVA) NO EQUILÍBRIO FUNCIONAL E MARCHA DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON ”

1. PESQUISADOR: Prof Dr Egberto Reis Barbosa
CARGO/FUNÇÃO: Diretor Técnico de Serviço de Saúde
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 19843
UNIDADE DO HCFMUSP: Ambulatório de Neurologia

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO X RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

O Sr (a) está convidado (a) a participar voluntariamente deste estudo, que tem como objetivo verificar as alterações do equilíbrio, da atenção e da memória em pacientes com doença de Parkinson. Será também perguntado o grau de sua escolaridade e todas essas informações serão comparadas com participantes do projeto sem doença de Parkinson. A pesquisa consistirá de uma avaliação, feita por médico e fisioterapeutas. Essa avaliação possuirá os seguintes testes:

- a) Perguntas sobre sua escolaridade e dados de identificação pessoal.
- b) Mini exame do estado mental: consiste de perguntas relacionadas à sua memória e a sua capacidade de retenção de ordens verbais e escritas.
- c) *Trail Making Test*: neste teste, o senhor (a) deverá ligar pontos impressos em um papel em uma determinada ordem que será melhor explicada no momento da realização do teste.
- d) Teste de Berg: consiste de ordens verbais e execução de tarefas motoras simples para avaliar o seu equilíbrio.

Este estudo não há benefício direto para o Sr (a); em qualquer etapa dele, o Sr(a) poderá ter acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Egberto Reis Barbosa, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, no departamento de Neurologia, telefone: 3069-6401. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar- telefone 3069-6442 Ramais 16,17,18 ou 20, FAX: 3069-6442 Ramal 26- Email: cappesq@hcnet.usp.br .

É garantida ao Sr (a) a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

O Sr (a) tem direito de ser mantido atualizado sobre resultados parciais da pesquisa quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o Sr (a) em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos deste estudo (nexo casual comprovado), o Sr (a) tem direito a tratamento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

O pesquisador compromete-se a utilizar os dados e material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li, ou que foram lidas para mim descrevendo o estudo "A INFLUÊNCIA DA ESCOLARIDADE E ASPECTOS COGNITIVOS (FUNÇÃO EXECUTIVA) NO EQUILÍBRIO FUNCIONAL E MARCHA DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON"

Eu discuti com o Dr. Egberto Reis Barbosa sobre a minha decisão de participar deste estudo. Ficou claro para mim quais são os propósitos deste estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de sigilo e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho a garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo, ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

9 REFERÊNCIAS

Aarsland D, Andersen K, Larsen J, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003; 60(3):387-92.

Aarsland D, Bronnick K, Alves G, Tysnes O, Pedersen K, Ehrt U, Larsen J. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(8):928-30.

Allcock LM, Rowan E, Steen I, Wesnes K, Kenny R, Burn D. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(2):110-5.

Alley D, Suthers K, Crimmins E. Education and cognitive decline in older Americans: results from the AHEAD sample. *Res Aging*. 2007; 29(1):73-94.

Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*. 2006; 16(1):17-42.

Alves LC, Leite IC, Machado CJ. Conceituando e mensurando a incapacidade funcional da população idosa: uma revisão de literatura. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008; 13(4):1199-207.

Amboni M, Barone P, Picillo M, Cozzolino A, Longo K, Erro R, Iavarone A. Two-year follow-up study of executive dysfunctions in parkinsonian patients with freezing of gait at on-state. *Mov Disord*. 2010; 25(6):800-2.

Andrade-Machado MS, Voos MC, Teixeira PPS. The impact of educational status on dual-task performance. *Braz J Mot Behav*. 2011; 6:32-8.

Angel L, Fay S, Bouazzaoui B, Baudouin A, Isingrini M. Protective role of educational level on episodic memory aging: an event-related potential study. *Brain Cogn*. 2010; 74(3):312-23.

Ardila A, Ostrosky-Solis F, Rosseli M, Gómez C. Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000; 15(6):495-513.

Barbosa AF, Souza CO, Francato DV, Chen J, Chien HF, Barbosa ER, Voos MC. Sensory-cognitive-motor interaction on postural balance in patients with Parkinson disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73:906-12.

Barbosa ER, Limongi JCP, Cummings J. Parkinson's disease. *Psychiat Clin*. 1997; 20:769-90.

Barbosa ER, Sallem FAS. Doença de Parkinson - Diagnóstico. *Rev Neuroc*. 2005; 13(3):158-65.

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

Barker RA, Williams-Gray CH. Mild cognitive impairment and Parkinson's disease something to remember. *J Parkinsons Dis*. 2014; 4(4):651-6.

Bastiaan RB, Hausdorff JM, Visser J, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord*. 2004; 19(8):871-84.

Benabid AL, Pollak P, Hommel M, Gaio JM, de Rougemont J, Perret J. Treatment of Parkinson tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 1991; 337(8738):403-6.

Bennet DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Education modifies the association of amyloid but not tangles with cognitive function. *Neurology*. 2005; 65(6):953-5.

Ble A, Volpato S, Zuliani G, Guralnik JM, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, Maraldi C, Fellin R, Ferrucci L. Executive function correlates with walking speed in older persons: The InCHIANTI study. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(3):410-5.

Bloem BR, Beckley DJ, Van Dijk JG. Are automatic postural responses in patients with Parkinson's disease abnormal due to their stooped posture? *Exp Brain Res*. 1999; 124(4):481-8.

Bohnen NI, Muller MLTM, Koeppe RA, Studenski SA, Kilbourn MA, Frey KA, Albin RL. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology*. 2009; 73(20):1670-6.

Boonstra TA, Van der Kooji M, Munneke M, Bloem BR. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21(4):461-71.

Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*. 2006; 1(5):2277-81.

Braak H, Del T, Rub U, de Vos RA, Jansen EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24(2):197-211.

Brooks DJ. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med*. 2010; 51(4):596-609.

Brucki SM, Nitrini R. Cancellation task in very low educated people. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008; 23(2):139-47.

Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(3B):777-81.

Brucki SMD, Rocha MSG. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37(12):1771-7.

Buckner RL. Memory and executive functions in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*. 2004; 44(1):195-208.

Castro-Caldas A, Petersson KM, Reis A, Stone-Elander S, Ingvar M. The illiterate brain: learning to read and write during childhood influences the functional organization of the adult brain. *Brain*. 1998; 121(Pt 6):1053-63.

Cenciarini M, Peterka RJ. Stimulus-dependent changes in the vestibular contribution to human postural control. *J Neurophysiol*. 2006; 95(5):2733-50.

Chastan N, Debono B, Maltete D. Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson's disease patients in the early stages of the disease. *Mov Disord*. 2008; 23(3):366-72.

Chekani F, Bali V, Aparasu RR. Quality of life of patients with Parkinson's disease and neurodegenerative dementia: A nationally representative study. *Res Social Adm Pharm*. 2016; 12(4):604-13.

Chiu NT, Lee BF, Hsiao S, Pai MC. Educational level influences regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2004; 45(11):1860-3.

Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology*. 2010; 75(14):1263-9.

Cohen RG, Chao A, Nutt JG, Horak FB. Freezing of gait is associated with a mismatch between motor imagery and motor execution in narrow doorways, not with failure to judge doorway passability. *Neuropsychologia*. 2011; 49(14):3981-8.

Comfort A. The myth of senility. Diagnosing nonspecific major illness in the elderly. *Postgrad Med*. 1979; 65(3):130-42.

Cools R, Miyakawa A, Sheridan M, D'Esposito M. Enhanced frontal function in Parkinson's disease. *Brain*. 2010; 133(Pt 1):225-33.

Coyle JT, Price DL, Delong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervations. *Science*. 1983; 219(4589):1184-90.

Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992; 149(4):443-54.

Dansilo S, Charamelo A. Constructional functions and figure copying in illiterates or low-schooled Hispanics. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005; 20(8):1105-12.

de Figueiredo KM, de Lima KC, Cavalcanti Maciel AC. Interobserver reproducibility of the Berg Balance Scale by novice and experienced physiotherapists. *Physiother Theory Pract*. 2009; 25(1):30-6.

Dehaene S, Pegado F, Braga LW, Ventura P, Nunes Filho G, Jobert A. How learning to read changes the cortical networks for vision and language. *Science*. 2010; 330(6009):1359-64.

Ebersbach G, Gunkel M. Posturography reflects clinical imbalance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26(2):241-6.

Eisenberg DP, London ED, Matochik JA, Derbyshire S, Cohen LJ, Steinfeld M. Education-associated cortical glucose metabolism during sustained attention. *Neuroreport*. 2005; 16(13):1473-6.

Elgh E, Domellof M, Linder J, Edstrom M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2009; 16(12):1278-84.

Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 991:1-14.

Fasano A, Aquino C, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11(2):98-110.

Fernandes Â, Coelho T, Vitória A, Ferreira A, Santos R, Rochan N, Fernandes L, Tavares JM. Standing balance in individuals with Parkinson's disease during single and dual-task conditions. *Gait Posture*. 2015; 42(3):323-8.

Ferrazzoli D, Fasano A, Maestri R, Bera R, Palamara G, Ghilardi MF, Pezzoli, Fazzita G. Balance dysfunction in Parkinson disease: the role of posturography in developing a rehabilitation program. *Parkinsons Dis*. 2015; 2015:520128.

Fonoff ET. *Efeitos da estimulação elétrica bilateral do núcleo subtalâmico sobre os sintomas motores e não motores em doentes com doença de Parkinson idiopática*. [Tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2012.

Franchignoni F, Horak F, Godi M, Nardone A, Giordano A. Using psychometric techniques to improve the balance evaluation systems test: the mini-BESTest. *J Rehabil Med*. 2010; 42(4):323-31.

Franzén E, Paquette C, Gurfinkel VS, Cordo PJ, Nutt JG, Horak FB. Reduced performance in balance, walking and turning tasks is associated with increased neck tone in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2009; 219(2):430-8.

Frenklach A, Louie S, Koop MM, Bronte-Stewart H. Excessive postural sway and the risk of falls at different stages of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24(3):377-85.

Frigerio RA, Elbaz KR, Sanft E, Peterson BJ, Bower JH, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Maraganore DM, Rocca WA. Education and occupation preceding Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology*. 2005; 65(10):1575-83.

Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, Caron MG, Nicoletis MAL. Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. *Science*. 2009; 323(5921):1578-82.

Gago MF, Garrett MC, Fonseca MR, Rosas MJ, Simões MF, Vieira S, Botelho F. How do cognitive and axial motor signs correlate in Parkinson's disease? A 6-year prospective study. *J Neurol*. 2009; 256(10):1655-62.

Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord*. 2008; 23 Suppl 2:S423-5.

Gilman S, Koeppe RA, Nan B, Wang CN, Wang X, Junck L, Chervin RD, Consensus F, Bhaumik A. Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology*. 2010; 74(18):1416-23.

Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbel JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2008; 23(5):631-40.

Green RE, Colella B, Christensen B, Johns K, Frasca D, Bayley M, Monette G. Examining moderators of cognitive recovery trajectories after moderate to severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(12 Suppl):S16-24.

Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*. 2008; 62(Suppl 2):863-74.

Hanna-Pladdy B. Dysexecutive syndromes in neurologic disease. *J Neurol Phys Ther*. 2007; 31(3):119-27.

Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004; 10(4):608-22.

Herman T, Weiss A, Brozgol M, Giladi N, Hausdorff JM. Identifying axial and cognitive correlates in patients with Parkinson's disease motor subtype using the instrumented Timed Up and Go. *Exp Brain Res*. 2014; 232(2):713-21.

Herrero MT, Pagonabarraga J, Linazasoro G. Neuroprotective role of dopamine agonist: evidence from animal models and clinical studies. *Neurologist*. 2011;17(6 Suppl 1): S54-66.

Hindle JV, Hurt CS, Burn DJ, Brown RG, Samuel M, Wilson KC, Clare L. The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease-a longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016; 31(1):13-23.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 2001; 57(10 Suppl 3):S11-26.

Homann CN, Quehenberger F, Petrovic K, Hartung HP, Ruzincka E, Homann B, Suppan K, Wenzel K, Ivanic G, Ott E. Influence of age, gender, education and dexterity on upper limb motor performance in Parkinsonian patients and healthy controls. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003; 110(8):885-97.

Horak FB, Dimitrova D, Nutt JG. Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2005; 193(2):504-21.

Horak FB, Frank J, Nutt J. Effects of dopamine on postural control in parkinsonian subjects: scaling, set, and tone. *J Neurophysiol*. 1996; 75(6):2380-96.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(3):181-4.

IBGE -Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [online database]. 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em 15 nov 2016.

Ickenstein GW, Ambach H, Kloditz A, Koch H, Isenmann S, Reichmann H, Ziemssen T. Static posturography in aging and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2012; 6:4:20.

Jacobs JV, Dimitrova DM, Nutt JG, Horak FB. Can stooped posture explain multidirectional postural instability in patients with Parkinson's disease? *Exp Brain Res.* 2005; 166(1):78-88.

Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79(4):368-76.

Johnson L, James I, Rodrigues J, Stell R, Thickbroom G, Mastaglia F. Clinical and posturographic correlates of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28(9):1250-6.

Kalinowski MA. "Eye" identifying vision impairment in the geriatric patient. *Geriatr Nurs.* 2008; 29(2):125-32.

Kawada T, Anang JB, Postuma R. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology.* 2015; 84(12):1285-9.

Kawano N, Umegaki H, Suzuki Y, Yamamoto S, Mogi N, Iguchi A. Effects of educational background on verbal fluency task performance in older adults with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 2010; 22(6):995-1002.

Kelly VE, Eusterbrock AJ, Shumway-Cook A. A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications. *Parkinsons Dis.* 2012; 2012:918719.

Keus SH, Bloem BR, Hendriks EJ, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Practice Recommendations Development Group. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord.* 2007; 22(4):451-60.

Kierzynka A, Kazmierski R, Kazubski W. Educational level and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2011; 45(1):24-31.

Klockgether T. Parkinson's disease: clinical aspects. *Cell Tissue Res.* 2004; 318(1):115-20.

Koerts J, Tucha L, Lange KW, Tucha O. The influence of cognitive reserve on cognition in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2013;120(4):593-6.

Kotagal V, Bohnen I, Muller M, Koeppe RA, Frey KA, Langa KM, Albin RL. Educational Attainment and Motor Burden in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2015; 30(8):1143-7.

Latt MD, Lord SR, Morris JG, Fung VS. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(9):1280-9.

Leddy AL, Crowner BE, Earhart GM. Functional gait assessment and balance evaluation system test: reliability, validity, sensitivity, and specificity for identifying individuals with Parkinson Disease who fall. *Phys Ther*. 2011a Jan;91(1):102-13.

Leddy AL, Crowner BE, Earhart GM. Utility of the mini-BESTest, BESTest, and BESTest sections for balance assessments in individuals with Parkinson disease. *J Neurol Phys Ther*. 2011b;35(2):90-7.

Lee JM, Koh S-B, Chae SW, Seo W-S, Kwon DY, Kim JH, Oh K, Baik JS, Park WK. Postural instability and cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 2012; 39(4):473-82.

Lima-Pardini AC, de Azevedo Neto RM, Coelho DB, Boffino CC, Shergill SS, de Oliveira Souza C, Brant R, Barbosa ER. et al. An fMRI-compatible force measurement system for the evaluation of the neural correlates of step initiation. *Sci Rep*. 2017; 7:43088.

Litvan I, Aarsland D, Adler C, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, Weintraub D. MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011; 26(10):1814-24.

Litvan I, Goldman J, Tr€oster A, Schmand B, Weintraub D, Petersen R, Emre M. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012; 27(3):349-56.

Lopez-Contreras WO, Higuera CA, Fonoff ET, Souza CO, Albicker U, Martinez JA. Listenmee and Listenmee smartphone application: synchronizing walking to rhythmic auditory cues to improve gait in Parkinson's disease. *Hum Mov Sci.* 2014; 37:147-56.

Luquin-Piudo MR, Sanz P. Dopamine receptors, motor responses, and dopaminergic agonists. *Neurologist.* 2011; 17(6 Suppl 1):S2-8.

Lyros E, Messinis L, Papathanasopoulos P. Does motor subtype influence neurocognitive performance in Parkinson's disease without dementia? *Eur J Neurol.* 2008; 15(3):262-7.

Mak MK, Wong A, Pang MY. Impaired executive function can predict recurrent falls in Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014; 95(1):2390-5.

Marsden CD. Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1989;4 Suppl 1:S26-37.

Matinolli M, Korpelainen JT, Korpelainen R. Postural sway and falls in Parkinson's disease: a regression approach. *Mov Disord.* 2007; 22(13):1927-35.

Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, Tang MX, Lantigua R, Wilder D, Gurland B. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan. *Am J Epidemiol.* 1995; 142(8):820-27.

Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ. Pendunculo pontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci.* 2004; 27(10):585-8.

Morris ME, Huxham F, McGinley J, Dodd K, Iansek KR. The biomechanics and motor control on gait in Parkinson's disease. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2001; 16(6):459-70.

Nardone A, Schieppati M. Balance in Parkinson's disease under static and dynamic conditions. *Mov Disord.* 2006; 21(9):1515-20.

Nicholson G, Pereira AC, Hall GM. Parkinson disease and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2002; 89(6):902-16.

Nithianantharajah J, Hannan A J. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog. Neurobiol.* 2009; 89(4):369-82.

Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthert MT, Takada LT, Lima EP. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004; 10(4):634-8.

Nocera J, Price C, Fernandez H, Amano S, Vallabhajosula S, Okun M. Tests of dorsolateral frontal function correlate with objective stability in early to moderate stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Nov;16(9):590-4.

Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallet M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol*. 2011 ;10(8):734-44.

Nyholm D, Johansson A, Lennernas H, Askmark H. Levodopa infusion combined with entacapone or tolcapone in Parkinson's disease: a pilot trial. *Eur J Neurol*. 2012; 19(6):820-6.

Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 2009; 72(21 Suppl. 4):S1-136.

Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*. 1992; 115(Pt 6):1727-51

Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2009; 21(1):25-32.

Pernecky R, Drzezga A, Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Granert O, Forstl H, Kurz A, Haussermann P. Activities of daily living, cerebral glucose metabolism, and cognitive reserve in Lewy body and Parkinson's disease. *Dementia Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26(5):475-81.

Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, Morley JF, Chahine LM, Dahodwala N, Akhtar RS, Siderowf A, Trojanowski JQ, Weintraub D. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*. 2015; 85(15):1276-82.

Plotnik M, Giladi N, Dagan Y, Hausdorff J. Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: Impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the 'on' medication state. *Exp Brain Res*. 2011; 210(3-4):529-38.

Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G, Sanges G, Stenroos ES, Pho LT, Schaffer AA, Lazzarini AM, Nussbaum RL, Duvoisin RC. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science*. 1996; 274(5290):1197-9.

Prado RC, Barbosa ER. Depression in Parkinson's disease: study of 60 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63(3B):766-71.

Reis A, Petersson KM, Castro-Caldas A, Ingvar M. Formal schooling influences two- but not three-dimensional naming skills. *Brain Cogn*. 2001; 47(3):397-411.

Rocca WA, Anderson DW, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, Savettieri G, Di Perri R. Occupation, education, and Parkinson's disease: a case-control study in an Italian population. *Mov Disord*. 1996; 11(2):201-6.

Rochester L, Yarnall AJ, Baker MR, David RV, Lord S, Galna B, Burn DJ. Cholinergic dysfunction contributes to gait disturbance in early Parkinson disease. *Brain*. 2012; 135(Pt 9):2779-88.

Rodriguez-Oroz MC, Marin C, de Fabregues O. Continuous dopaminergic stimulation: clinical aspects and experimental bases. *Neurologist*. 2011; 17(6 Suppl 1):S30-7.

Rossi M, Soto A, Santos S, Sesar A, Labella T. A prospective study of alterations in balance among patients with Parkinson's disease. Protocol of the postural evaluation. *Eur Neurol*. 2009; 61(3):171-6.

Sahadevan S, Tan NJ, Tan T, Tan S. Cognitive testing of elderly Chinese people in Singapore: influence of education and age on normative scores. *Age Ageing*. 1997; 26(6):481-6.

Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*. 2004; 363(9423):1783-93.

Santana MB, Halje P, Simplício H, Richlter U, Freire MA, Petersson P, fuentes R, Nicolelis MA. Spinal cord stimulation alleviates motor deficits in primate modelo of Parkinson's disease. *Neuron*. 2014; 84(4):716-22.

Scalzo PL, Nova IC, Perracini MR, Sacramento DRC, Cardoso F, Ferraz HB, Teixeira AL. Validation of the Brazilian version of the Berg Balance Scale for patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(3B):831-5.

Scazufca M, Almeida OP, Menezes PR. Theroleofliteracy, occupation and income in dementia prevention: the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Int Psychogeriatr*. 2010; 22(8):1209-15.

- Schmid M, Conforto S, Camomilla V, Cappozzo A, D'Alessio T. The sensitivity of posturographic parameters to acquisition settings. *Med Eng Phys.* 2002; 24(9):623-31.
- Seo EH, Lee DY, Kim KW, Lee JH, Jhoo JH, Youn JC, Choo IH, Ha J, Woo JI. A normative study of the Trail Making Test in Korean elders. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006; 21(9):844-52.
- Smulders K, van Nimwegen M, Munneke M, Bloem BR, Kessels RP, Esselink RA. Involvement of specific executive functions in mobility in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(1):126-8.
- Snijders AH, Nijkrake MJ, Bakker M, Munneke M, Wind C, Bloem BR. Clinimetrics of freezing of gait. *Mov Disord.* 2008; 23(Suppl. 2):S468-74.
- Snowdon DA, Ostwald SK, Kane RL, Keenan NL. Years of life with good and poor mental and physical function in the elderly. *J Clin Epidemiol.* 1989a; 42(11):1055-66.
- Snowdon DA, Ostwald SK, Kane RL. Education, survival, and independence in elderly Catholic sisters, 1936-88. *Am J Epidemiol.* 1989b; 130(5):999-1012.
- Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease : a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17(1):1-9.

Souza CO, de Lima-Pardini AC, Coelho DB, Brant Machado R, Alho EJ, Di Lorenzo Alho AT, Teixeira LA, Teixeira MJ, Barbosa ER, Fonoff ET. Pedunculopontine DBS improves balance in progressive supranuclear palsy: Instrumental analysis. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(11): 3470-1.

Souza CO, Voos MC, Francato D, Hsin FC, Barbosa ER. Influence of Educational Status on Executive Function and Functional Balance in Individuals with Parkinson Disease. *Cogn Behav Neurol*. 2013; 26(1):6-13.

Souza CO, Voos MC, Hsin FC, Brant R, Barbosa AF, Barbosa ER, Fonoff ET. Combined auditory and visual cuing provided by eyeglasses influence gait performance in Parkinson disease patients submitted to DBS: a pilot study. *Int Arch Med*. 2015; 8:132-8.

Souza CO, Voos MC, Hsin FC, Fonoff ET, Barbosa ER. Relation between educational status and motor scales (UPDRS-III, Berg balance scale and Time UP and Go test) in individuals with Parkinson's disease [abstract]. *Mov Disord*. 2012; Suppl 1:328.

Souza CP, Hamani C, Souza CO, Lopez Contreras WO, Dos Santos Ghilardi MG, Cury RG, Reis Barbosa E, Jacobsen Teixeira M, Talamoni Fonoff E. Spinal cord stimulation improves gait in patients with Parkinson's disease previously treated with deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2017; 32(2):278-82

Spildooren J, Vercruysse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhof E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord*. 2010; 25(15):2563-70.

Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Tesón A, Sabe L, Merello M, Leiguarda R. Depression in classic versus akinetic-rigid. *Mov Disord*. 1998; 13(1):29-33.

Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*. 1999; 53(9):1942-7.

Stern Y, Habeck C, Moeller J, Scarmeas N, Anderson KE, Hilton HJ, Flynn J, Sacheim H, van Heertum R. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex*. 2005; 15(4):394-402.

Sumowski JF, Wylie GR, Deluca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain*. 2010; 133(Pt 2):362-74.

Sunwoo MK, Hong JY, Lee JJ, Lee PH, Sohn YH. Does education modify motor compensation in Parkinson's disease? *J Neurol Sci*. 2016; 351:118-20.

Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtsuka-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*. 2003; 119(1):293-308.

Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Cupples LA, Thomas CA, Burchard AE, Feldman RG, Myers RH. Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease: a New England-based case control study. *Am J Med Genet*. 1999; 88(6):742-9.

Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004; 19(2):203-14.

Tun PA, Lachman ME. Age differences in reaction time and attention in a national telephone sample of adults: education, sex, and task complexity matter. *Dev Psychol*. 2008; 44(5):1421-9.

Valkovic P, Abrahamová D, Hlavacka F, Benetin J. Static posturography and infraclinical postural instability in early-stage Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24(11):1713-4.

Van de Kolk NM, King LA. Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013; 28(11):1587-96.

Vance RC, Healy DG, Galvin R, French HP. Dual tasking with the timed "up & go" test improves detection of risk of falls in people with Parkinson disease. *Phys Ther*. 2015; 95(1):95-102.

Voos MC, Custodio EB, Malaquias M Jr. Relationship of executive function and educational status with functional balance in older adults. *J Geriatr Phys Ther*. 2011; 34(1):11-8.

Voos MC, Piemonte MEP, Castelli LZ, Machado MSA, dos Saantos Teixeira PP, Caromano FA, Ribeiro do Valle LE. Association between educational status and dual-task performance in young adults. *Percept Mot Skills*. 2015; 120(2):416-37.

Winter DA. *Biomechanics and motor control of human movement*. 2^a ed.. New York: John & Sons, 1990.

Woolacott MH, Shumway-Cook A, Nashner LM. Aging and posture control: changes in sensory organization and muscular coordination. *Int J Aging Hum Dev*. 1986; 23(2):97-114.

Yao S, Zeng H, Sun S. Investigation on status and influential factors of cognitive function of the community: dwelling elderly in Changsha City. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009; 49(3):329-34.

Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26(14):2496-503.

Yogev-Seligmann G, Hausdorf JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord*. 2008; 23(3):329-42.

Zalonis I, Kararizou E, Triantafyllou NI. A normative study of the trail making test A and B in Greek adults. *Clin Neuropsychol*. 2008; 22(5):842-50.

Zampieri C, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Aminian K, Nutt JG, Horak FB. The instrumented timed up and go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(2):171-6.

Zgaliardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis PJ, Gordon MF, Feigin A, Eidelberg D. An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006; 28(7):1127-44.