Fernanda Martins Maia

**Avaliação da geração de palavras, em
indivíduos com doença de Parkinson, através
de ressonância magnética funcional**

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

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Egberto Reis Barbosa

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Maia, Fernanda Martins

Avaliação da geração de palavras, em indivíduos com doença de Parkinson, através de ressonância magnética funcional / Fernanda Martins Maia. -- São Paulo, 2009.

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

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Egberto Reis Barbosa.

Descritores: 1.Doença de Parkinson 2.Imagem por ressonância magnética
3.Linguagem

USP/FM/SBD-215/09

DEDICATÓRIA

À minha família

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não teria sido realizado sem a colaboração de diversas pessoas que estiveram presentes durante as várias fases de sua execução. Aqui deixo registrado meu muito obrigada.

Ao **Prof. Dr. Egberto Reis Barbosa**, que demonstrou grande paciência e compreensão, além de todos os conhecimentos que me repassou a respeito da doença de Parkinson.

Ao **Prof. Dr. Edson Amaro Júnior**, idealizador desta tese a quem devo grande parte dos conhecimentos que hoje tenho sobre metodologia científica e neuroimagem funcional.

Ao **Prof. Dr. Ellison Cardoso**, pessoa central deste projeto, grande incentivador de seu começo, meio e fim. Participou de todas as fases do estudo, desde sua idealização até a confecção da tese e do artigo.

A **João Sato e Cesário Cruz**, pela contribuição nas estatísticas no X Bam e execução das ressonâncias.

A todos os meus amigos e, em especial, a **Karen Coracini, Norberto Anisio Frota, Jerusa Smid, Tarso Adoni, José Erasmo Dal'Col, Roger Brock e Jovana Ciríaco** que me deram todo o apoio e conseguiram dar cobertura a outras atividades enquanto dedicava tempo à tese.

Ao Instituto de Psiquiatria, em especial ao **Prof. Dr. Sérgio Paulo Rigonatti** e **Prof. Dr. Marco Marcolin**, que forneceram espaço para que as avaliações neuropsicológicas e psiquiátricas fossem executadas, e à Secretaria do Instituto, em especial à **Barbara**, por sua paciência e disponibilidade para agendamento das entrevistas.

Aos membros da banca de qualificação – **Prof. Dr. Luiz Henrique Martins, Profa. Dra. Marcia Radanovic, Profa. Dra. Hsin Fen Chien**, pelas valorosas contribuições que foram fundamentais para o enriquecimento deste estudo.

A meus amigos, professores da Universidade de Fortaleza, em especial **Profa. Dra. Siulmara Galera, Profa. Dra. Eliane Abreu, Profa. Milena Castelo, Prof. Ricardo Sidou e Profa. Dra. Josenilia Gomes**, que possibilitaram o apoio logístico para a finalização desta tese e ao **Prof. Dr. Francisco José Mont’Alverne**, pela ajuda na formatação e finalização deste trabalho.

A meu marido **Felipe Carvalho**, meus pais, **Assis e Catarina Maia**, a meus irmãos **Assis e Alan Maia**, meus sogros, **Mario e Sara Carvalho**, aos cunhados **Carolina, Camila, Rodrigo, Suyanne, Daniel, Raquel e Luciana**, que me ajudaram de forma indescritível e, em especial, a meu filho **Gustavo** que aceitou minha ausência tantas vezes.

Se podes olhar, vê. Se podes ver, repara.

Livro dos Conselhos

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua confecção:

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. de Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Novas Regras do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
<i>Summary</i>	

1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVOS	05
3 REVISÃO DA LITERATURA	07
3.1 Doença de Parkinson	08
3.1.1 Doença de Parkinson e cognição	10
3.2 Do funcionamento da circuitaria dos núcleos da base	12
3.3 Das alterações na produção de palavras	16
3.4 Das alterações de neuroimagem funcional e cognição	25
3.4.1 Estudos de metabolismo basal e medicina nuclear.....	25
3.4.2 Neuroimagem com paradigmas funcionais	27
3.4.2.1 Ressonância magnética funcional	29
3.4.2.2 Ressonância Magnética e cognição na DP	39
4 MÉTODOS	43
4.1 Casuística	44
4.1.1 Ética	44
4.1.2 Pacientes com DP e voluntários	44
4.1.3 Critérios de inclusão e exclusão	45
4.1.4 Avaliação médica	47
4.1.4.1 Instrumentos utilizados	48
4.1.5 Avaliação neuropsicológica	49
4.2 Ressonância magnética funcional	50
4.2.1 Equipamento	50
4.2.2 Segurança	50
4.2.3 Posicionamento dos sujeitos	51
4.2.4 Sequências estruturais.....	51
4.2.5 Ressonância magnética funcional	53
4.2.5.1 Paradigma da ressonância	53
4.2.5.2 Apresentação e coleta dos dados	56
4.2.5.3 Análise das imagens de ressonância magnética	
funcional	57
4.2.5.4 Análise dos dados comportamentais	61
4.3 Análise estatística	62

5 RESULTADOS	63
5.1 Dados demográficos	65
5.2 Dados dos pacientes com doença de Parkinson.....	65
5.3 Avaliação neuropsicológica	66
5.4 Ressonância magnética funcional	67
5.4.1 Áreas de ativação nos pacientes com doença de Parkinson	67
5.4.2 Áreas de ativação nos controles normais.....	69
5.4.3 Áreas de maior atividade nos pacientes com doença de Parkinson em relação aos controles normais.....	71
5.4.4 Áreas de maior atividade nos controles em maior proporção	73
5.5 Análise comportamental	75
6 DISCUSSÃO	76
6.1 Dados demográficos	77
6.2 Dados dos pacientes com Doença de Parkinson.....	77
6.3 Avaliação neuropsicológica	79
6.4 Ressonância magnética funcional	80
6.4.1 Áreas de ativação nos pacientes com doença de Parkinson	80
6.4.2 Áreas de ativação nos controles normais.....	81
6.4.3 Áreas de maior atividade nos pacientes com doença de Parkinson em relação aos controles normais.....	82
6.4.4 Áreas de maior atividade nos controles em maior proporção	85
6.5 Correlação com dados comportamentais.....	87
7 CONCLUSÕES	88
8 ANEXOS	90
9 REFERÊNCIAS	108
Apêndice	

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Circuitos dos núcleos da base a estruturas talamocorticais proposto por Alexander et al.	13
Figura 2 -	Relação entre execução do paradigma e resposta observada.....	32
Figura 3 -	Estratégias de apresentação de estímulos dos paradigmas	34
Figura 4 -	Desenho em bloco de paradigma de fluência verbal com aquisição comprimida.....	37
Figura 5 -	Letra visualizada pelo paciente para geração de palavras.....	54
Figura 6 -	Palavra “NADA” visualizada pelo indivíduo examinado.....	54
Figura 7 -	Exemplo de apresentação do paradigma apresentado, utilizando o modo <i>compressed</i>	55
Figura 8 -	Algoritmo do fluxo de pacientes durante o estudo.....	64
Figura 9 -	Mapa de ativação do grupo de pacientes com DP durante paradigma de geração de palavras	67
Figura 10 -	Mapa de ativação do grupo controle durante paradigma de geração de palavras	69
Figura 11 -	Mapas de ativação das análises de variância ANOVA (ABAM), comparando a atividade cerebral de pacientes com DP e grupo controle.....	71
Figura 12 -	Mapas de ativação das análises de variância ANOVA (ABAM) comparando atividade cerebral em indivíduos do grupo controle e pacientes com DP.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos comparando grupo de DP <i>versus</i> grupo controle	65
Tabela 2 -	Avaliação da fluência verbal nos indivíduos com DP e grupo controle	66
Tabela 3 -	Áreas de ativação nos pacientes com DP	68
Tabela 4 -	Áreas de ativação no grupo controle	70
Tabela 5 -	Áreas de maior atividade nos indivíduos com DP em comparação ao grupo controle	72
Tabela 6 -	Áreas de maior atividade no grupo controle em relação ao grupo de pacientes com DP	74
Tabela 7 -	Comparação entre grupo com DP e controle em relação ao desempenho na geração de palavras durante execução de paradigma da RMf.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

[(123)I] β -CIT	2 beta-carbometoxi-3 beta-(4-iodofenil) trofano
BA	Área de Broadman
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
DP	Doença de Parkinson
DSM-IV	Manual diagnóstico e estatístico de doenças – 4 ^a edição
DTBZ	Dihidrotetrabenazina
ECP	Estimulação cerebral profunda
<i>EPI-compressed</i>	aquisição <i>echo-planar compressed</i>
et al.	e outros
FDG	Fluorodesoxiglicose
FOV	Campo de aquisição
FSE	<i>Fast spin echo</i>
GPI	Globo pálido interno
HC – FMUSP	Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IR	<i>Inversion recovery</i>
MAS	Área motora suplementar
MDmc	Núcleo médio dorsal, porção magno celular
MDpc	Núcleo talâmico médio dorsal parvocelular
MEEM	Miniexame do estado mental
NST	Núcleo subtalâmico
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância Magnética funcional

SNpr	Substância negra <i>pars reticulata</i>
SPECT	Tomografia computadorizada com emissão de fóton único
SPGR	<i>Spoiled gradient recalled</i>
SSQ	Coeficiente residual da soma dos quadrados
TE	Tempo de echo
TR	Tempo de repetição
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VAmc	Núcleo ventral anterior, porção magnocelular
VAPc	Núcleo talâmico ventral anterior porção parvocelular
WAIS III	Escala Wechsler de inteligência – 3ª edição
WCST	Teste de seleção de cartões de Wisconsin
XBAM	<i>Brain activation mapping</i>

RESUMO

Maia FM. *Avaliação da geração de palavras, em indivíduos com doença de Parkinson, através de ressonância magnética funcional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2009. 120p.

INTRODUÇÃO: As alterações cognitivas na doença de Parkinson (DP) têm sido mais estudadas nos últimos anos, porém alterações de linguagem, embora detectadas clinicamente, permanecem pouco exploradas. Neste estudo, avalia-se a capacidade de pacientes com DP de gerar palavras, durante paradigma de ressonância magnética funcional (RMf), comparando-se com voluntários sadios. **MÉTODOS:** Neste estudo, foram incluídos 17 pacientes com doença de Parkinson, em seguimento no ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e 20 voluntários normais, pareados quanto à idade e escolaridade. Todos foram submetidos à avaliação neurológica e neuropsicológica. Cada indivíduo realizou dois exames de RMf, sendo utilizado o paradigma de geração de palavras, constando de 70 letras cada, durante os quais dados comportamentais foram coletados. As imagens foram analisadas com testes não paramétricos e mapas de correlação entre os resultados de RMf e dados comportamentais (percentagem de acertos) foram construídos. **RESULTADOS:** Os grupos apresentavam perfis neuropsicológicos semelhantes, com diferenças somente em testes que envolviam velocidade motora. Nos indivíduos com DP, observou-se ativação das regiões frontal dorsolateral esquerda, giro do cíngulo anterior, área motora suplementar esquerda e do cerebelo à direita durante a geração de palavras, à semelhança do grupo controle. Na comparação entre grupos, notou-se maior resposta hemodinâmica nos pacientes com DP, em relação aos controles, em áreas do córtex frontal dorsolateral esquerdo. Observou-se, ainda, no grupo com DP, menor atividade na porção anterior do cíngulo e área motora suplementar esquerda. Na análise comportamental, incluindo a classificação dos erros, não houve diferenças entre os grupos. Para explicar esses resultados, especula-se que as diferenças nas áreas subcorticais possam estar relacionadas com o aumento da atividade no córtex frontal dorsolateral, uma vez que a degeneração das vias mesolímbicas é descrita na DP, associada com disfunção no circuito dos núcleos da base, provavelmente envolvendo as alças do cíngulo e dorsolateral. Isso significaria uma manobra compensatória, garantindo um desempenho funcional normal nos pacientes com DP. **CONCLUSÃO:** Ativação do córtex frontal dorsolateral esquerdo, giro do cíngulo anterior, área motora suplementar esquerda e do cerebelo à direita foram observadas nos pacientes com DP durante paradigma de geração de palavras. Maior ativação do córtex frontal dorsolateral esquerdo ocorre nos pacientes com DP e menor atividade foi observada no cíngulo anterior e área motora suplementar esquerda, quando comparados a voluntários normais, durante paradigma de geração de palavras.

Descritores: 1.Doença de Parkinson. 2.Imagem por ressonância magnética 3.Linguagem

SUMMARY

Maia FM. *Word generation in Parkinson's disease – a functional magnetic resonance study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2009. 120p.

Cognitive disturbances have been studied in patients with Parkinson's disease (PD) in the last years but language dysfunction, although observed in clinical practice, are just now being explored. In this study, we investigate PD patients' ability to generate words using a functional magnetic resonance (fMRI) paradigm and compare these areas with healthy volunteers. We selected 17 PD patients from the Movement Disorders Clinics of Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo and 20 healthy volunteers, matched for age and years of formal education. Both groups were evaluated from neurological and neuropsychological perspective and showed similar profiles, with differences only in tests that involved motor speed. Each subject was scanned twice using an overt-speech block design fMRI paradigm with visual presentation of 70 stimuli during which behavioral data were collected. Images were analyzed using a non-parametric approach, and correlation maps between fMRI results and behavioral data (percentage of correct responses) were produced. PD patients showed activity on the left dorsolateral frontal cortex, anterior cingulate gyrus, motor supplementary areas and right cerebellum during the word generation paradigm, similar to the healthy volunteers group. PD patients had increased hemodynamic response in the left dorsolateral frontal cortex and a reduction was found at anterior cingulate gyrus and motor supplementary area compared to healthy volunteers. Behavioral analyses (including error classification) did not show any differences between groups. We speculate that the difference found in subcortical areas may be related to the increment observed in the frontal dorsolateral cortex, since degeneration of mesolimbic dopaminergic pathways is described in PD associated with dysfunction on basal ganglia circuitry, especially involving the cingulate and dorsolateral loop. A possible mechanism involves a compensatory maneuver, in a way to maintain a normal functional performance in PD patients. In conclusion, we observed the activation on the left dorsolateral frontal cortex, anterior cingulate gyrus, motor supplementary areas and right cerebellum during the word generation paradigm in PD patients. These patients had greater cortical activity on the left dorsolateral frontal cortex and less activity on the anterior portion of the cingulate gyrus and motor supplementary area when compared to normal controls.

Descriptors: 1.Parkinson's disease. 2.Magnetic resonance imaging
3.Language

1 INTRODUÇÃO

Em 1817, em sua publicação *An essay on the shaking palsy*, considerada a primeira descrição da doença de Parkinson (DP), James Parkinson afirmava que os sentidos e o intelecto mantinham-se intactos na *Paralysis Agitans* (Parkinson, 1817). Posteriormente, entre suas várias contribuições ao estudo da DP, Jean Martin Charcot destacava a presença de demência em alguns portadores da moléstia. Mais recentemente, entre 1970 e 1980, sintomas relacionados à esfera cognitiva em pacientes com DP passaram a ser melhor conhecidos e documentados.

Brown e Marsden, em 1984, na metanálise inicial sobre a prevalência de demência na DP, reportaram a presença desse tipo de manifestação em 15% dos casos. Posteriormente, foram identificados ainda fatores de risco relacionados a ocorrência de quadros demenciais na DP, como idade e gravidade dos sintomas motores (Hughes et al., 2000).

A importância do reconhecimento do quadro demencial na evolução da DP é importante, não só em termos de qualidade de vida, mas também por haver um aumento da mortalidade nesse subgrupo (Louis et al., 1997). Na tentativa de identificar fatores preditores de demência, Jacobs et al. (1995) conseguiram detectar alterações de fluência verbal em fases anteriores ao aparecimento da demência. Desde então, diversos estudos sobre o desempenho em testes de fluência verbal foram publicados, iniciando uma grande discussão nessa área.

A compreensão dos mecanismos por trás da fluência verbal também ganhou importância com o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas para o tratamento da DP. Apesar desses pacientes apresentarem resposta motora satisfatória no pós-operatório, observava-se uma piora cognitiva importante, muitas vezes, com prejuízo funcional significativo (Voon et al., 2006; Temel et al., 2006). O déficit de fluência verbal vem se mostrando como achado consistente nesses pacientes, porém a fisiopatologia dessa alteração não foi devidamente esclarecida.

De forma concomitante, também nas últimas décadas, exames de neuroimagem funcional tiveram avanços extraordinários, permitindo o estudo do funcionamento cerebral durante a execução das mais variadas tarefas (Chollet et al, 2001). Inicialmente, o uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) conseguiu explorar com mais detalhes esse funcionamento, porém envolvia uso de radioatividade, o que limitou sua aplicação em diversos centros. Com o surgimento da ressonância magnética funcional (RMf), por meio do estudo do fluxo sanguíneo durante a execução de tarefas, foi possível um aprofundamento nesse campo.

Entretanto, o uso da RMf em pacientes com DP representava um grande desafio, visto que os artefatos provocados por movimentos involuntários presentes na doença poderiam vir a influenciar sobremaneira os dados obtidos. Com o aprimoramento de análises estatísticas e de técnicas de fixação cefálica, o método passou a ser aplicável nesses pacientes, permitindo investigações para elucidar a fisiopatologia de alguns

sintomas pouco esclarecidos no DP, como os quadros depressivos (Cardoso et al., 2008). O estudo da fluência verbal ainda constituía um grande desafio, mesmo em indivíduos normais, pois envolvia a execução da atividade com possível movimentação do segmento cefálico durante a aquisição da imagem. Com o aprimoramento do desenho de paradigmas, passou a ser possível o estudo dessa função (Amaro et al., 2002).

Respaldado neste histórico, foi elaborado o presente estudo. Comparando pacientes com diagnóstico de DP e voluntários sem doença neurológica, pareados por idade e escolaridade, investigou-se, através de RMf, se existe alguma diferença nos circuitos neurais envolvidos na produção de palavras.

2 OBJETIVOS

Estudar áreas de ativação cerebral por meio da RMf, em pacientes com DP, durante a atividade de geração de palavras.

Comparar áreas de ativação cerebral, por meio da RMf, entre pacientes com DP e voluntários sem doença neurológica, durante a atividade de geração de palavras.

Hipótese: Detectar diferenças quanto às áreas de ativação cerebral relacionadas à geração de palavras entre pacientes com DP e voluntários sem doença neurológica. Espera-se encontrar maior ativação no córtex relacionado à geração de palavras nos pacientes com DP.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença de Parkinson

A DP é uma doença neurodegenerativa, clinicamente caracterizada pela combinação de dois ou mais dos seguintes sinais: tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. No Brasil, em estudo de base populacional, realizado recentemente na cidade de Bambuí, a prevalência de DP em pacientes acima de 64 anos foi de 3,3% (Barbosa et al., 2006). Por ser uma doença progressiva, a DP é responsável por grandes encargos econômicos e sociais, levando a um risco sete vezes maior do que o encontrado na população geral, de hospitalização em clínicas de saúde (Parashos et al., 2002).

Quanto à etiologia da DP, os fatores genéticos são considerados importantes, assim como os fatores ambientais. Dentre as causas genéticas, o primeiro *locus* relacionado com a DP foi descrito, em 1997, por Polymeropoulos et al. (1997). Posteriormente, nesse *locus*, foram identificadas mutações do gene codificador da alfa-sinucleína. As mutações causam alterações conformacionais na molécula de alfa-sinucleína, sendo responsáveis por uma redução na solubilidade da molécula incorporada a vesículas ou a outras membranas celulares (Volles e Lansbury, 2002). Desde então, várias mutações foram descritas relacionadas à DP (Feany, 2004; Chien et al., 2006; Healy et al., 2008). Quanto aos fatores ambientais,

estão descritas associações com exposição a pesticidas, metais pesados, água de poço, dentre outros (Lang e Lozano, 1998a).

Do ponto de vista patológico, a DP é caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta*, associada a inclusões intracitoplasmáticas conhecidas como corpúsculos de Lewy, sabendo-se que, em sua composição, a alfa-sinucleína é encontrada em grande quantidade. Este achado também pode ser verificado em alguns núcleos do tronco cerebral (serotoninérgicos e catecolaminérgicos), no núcleo colinérgico basal de Meynert, hipotálamo, córtex cerebral (especialmente no giro do cíngulo e córtex entorrinal), assim como no bulbo olfatório e em componentes periféricos e centrais do sistema nervoso autônomo. Recentemente, Braak et al. (2003) demonstraram que, possivelmente, os primeiros sinais de acometimento do sistema nervoso pela doença de Parkinson possam se relacionar com lesões em bulbo olfatório, núcleo motor dorsal do vago e formação reticular, acometendo a substância negra somente em níveis de envolvimento intermediários.

O tratamento clínico da DP é basicamente sintomático. Várias classes de medicações podem ser utilizadas, inicialmente, em monoterapia, ocorrendo várias associações no decorrer da doença, sendo baseado sobretudo no uso de agonistas dopaminérgicos e levodopa. A levodopa ainda constituiu o principal tratamento da DP, especialmente por sua ação sobre o desempenho motor desses pacientes. Embora o tratamento com levodopa proporcione um controle efetivo da doença em um período de 5 a

10 anos, a maioria dos pacientes desenvolve efeitos adversos na forma de discinesia, flutuações da resposta motora e complicações psiquiátricas. Em fases mais tardias da doença, pode haver agravamento do quadro motor e instalação de quadro demencial, com disfunções autonômicas graves que, geralmente, não respondem à terapia com levodopa (Lang e Lozano, 1998a; Lang e Lozano, 1998b).

O tratamento cirúrgico da DP restringe-se a melhorar alterações motoras da doença. As técnicas mais utilizadas são procedimentos ablativos (talamotomia, palidotomia e subtalamotomia) e estimulação cerebral profunda. Embora seus resultados sejam relativamente satisfatórios, estas técnicas ainda ocasionam diversos efeitos colaterais, sendo indicadas para casos refratários ao tratamento clínico (Jankovic, 2001).

3.1.1 Doença de Parkinson e cognição

A DP, que tem como sinais cardinais alterações motoras, cada vez mais vem sendo reconhecida como uma doença na qual também estão presentes disfunções cognitivas. Com o envelhecimento progressivo da população, há uma tendência de aumento dos casos de DP e, com a maior sobrevida atualmente alcançada por esses pacientes, os problemas cognitivos advindos dessa condição ganham maior projeção. Estudo realizado por Aarsland et al. (2006) revelou incidência de demência em pacientes com DP até 5,9 vezes maior do que em indivíduos normais,

chegando a acometer 33% dos pacientes de sua amostra. Os principais fatores de risco identificados foram: idade, tempo de duração da doença, menor escore no miniexame do estado mental (MEEM), escore mais elevado na avaliação de desordens do pensamento da escala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), parkinsonismo mais grave e uso de doses mais elevadas de levodopa no início do estudo. No Brasil, um dos primeiros estudos a explorar a presença de quadros demenciais na DP demonstrou prevalência de 18,7% (Barbosa et al., 1987).

Pacientes com DP desenvolvem quadro demencial que envolve sobretudo funções subcorticais. Em particular, são mais comuns déficits cognitivos nos seguintes domínios: atenção, memória (especialmente memória declarativa e evocação tardia), funções executivas e funções visuoespaciais (Marinus et al., 2003).

Com o advento da estimulação cerebral profunda (ECP), estes déficits cognitivos ganharam maior importância, já que, apesar da melhora motora na avaliação pós-cirúrgica, os pacientes apresentavam piora das funções cognitivas, dentre as quais se destaca a fluência verbal (De Gaspari et al., 2006; Wojtecki et al., 2006). Estudo realizado por Saint-Cyr et al. (2000) evidenciou piora significativa com seis meses após procedimento cirúrgico na memória de trabalho, velocidade do processamento mental, velocidade motora bilateral, troca de categorias, fluência fonêmica e semântica, consolidação de material verbal de longo prazo e codificação visuoespacial. Os pacientes com déficit de fluência verbal não mostraram qualquer

recuperação após um ano de seguimento. Em estudo prospectivo, controlado realizado por Smeding et al. (2000), a piora na fluência verbal mostrou-se evidente na avaliação após seis meses do procedimento cirúrgico. Os autores concluem ainda que seria necessário estabelecer preditores que poderiam dizer quais os pacientes que estariam em risco para piora cognitiva e emocional após o ECP bilateral. Desta forma, o estudo das bases fisiológicas da produção de palavras na DP se faz necessário.

3.2 Do funcionamento da circuitaria dos núcleos da base

Antes de discorrer sobre aspectos cognitivos específicos, é interessante rever alguns aspectos da circuitaria dos núcleos da base. Segundo Alexander et al. (1986), circuitos talamocorticais exercem influências segregadas sobre o córtex sensoriomotor e córtex de associação, por meio dos núcleos da base. Inicialmente, supôs-se que essas vias seriam constituídas por duas alças principais: a alça motora e a alça de associação complexa. A primeira teria sua passagem principal pelo putame, recebendo aferência do córtex sensoriomotor [área motora suplementar (AMS), motor, arqueado, premotor, somatossensitivo] e exercendo influência sobre áreas pré-motoras e AMS. A segunda alça teria passagem pelo caudado, recebendo aferências sobretudo das áreas de associação.

Nos estudos de Alexander et al., foi proposta a existência de cinco alças compondo as vias córtico-tálamo-estriato-corticais, que seriam as seguintes (Figura 1):

Figura 1 – Circuitos dos núcleos da base a estruturas talamocorticais proposto por Alexander et al. Abreviações utilizadas: ACA: área do cíngulo anterior; APA: área pré-motora; CAUD: caudado, (b) corpo (h) cabeça; DLC: córtex pré-frontal dorsolateral; EC: córtex entorrinal; FEF: campo visual frontal; GPI: globo pálido interno; HC: córtex hipocampal; ITG: giro temporal inferior; LOF: Cortex lateral orbitofrontal; MC: Cortex motor; MDpl: *pars paramelaris* medial dorsal; MDmc: *pars magnocellularis* medial dorsal; MDpc: *pars parvocellularis* medial dorsal; PPC: córtex parietal posterior; PUT: putame; SC: córtex somatossensitivo; SMA: área motora suplementar; SNr: substância negra *pars reticulata*; STG: giro temporal superior; VAmc: *pars magnocellular* ventral anterior; Vapc: *pars parvocellularis* ventral anterior; VLm: *pars medialis* ventral lateral; VLo: *pars oralis* ventral lateral; VP: pálido ventral; VS: striatum ventral; cl: caudolateral; cdm: caudal dorsomedial; dl: dorsolateral; l: lateal; ldm: lateral dorsomedial; m: medial; mdm: medial dorsomedial; pm: posteromedial; rd: rostródorsal; rl: rostralateral; rm: rostromedial; vm: ventromedial; vl: ventrolateral (Adaptado de Alexander et al. 1986)

- a. Circuito motor – agiria sobretudo na área motora suplementar, influenciando na programação e no controle do movimento. Dessa área, partiriam projeções para o córtex motor, área pré-motora arqueada e direto para a medula espinhal, sempre mantendo segregação topográfica em toda a via.
- b. Circuito orbitofrontal – da área de Broadmann (BA) 8, partem projeções para a porção central do corpo do núcleo caudado, seguindo a via pelo globo pálido interno (GPi), porções dorsomedial e caudal e pela substância negra *pars reticulata* (SNpr), interagindo ainda com o colículo superior. Essas projeções passariam então pelo tálamo (porções ventral anterior e médio dorsal), seguindo de volta à área visual frontal, exercendo influência sobre a motricidade ocular.
- c. Circuito pré-frontal dorsolateral – as aferências são, em especial, do córtex dentro e ao redor do sulco principal e da convexidade pré-frontal (BA 9 e 10), recebendo ainda projeções com sobreposição mais grosseira, que saem também do córtex parietal posterior (BA 7) e da área pré-motora arqueada, sem contudo ter relação direta com o circuito. A via segue pelo caudado, porção dorsolateral da cabeça e por meio da expansão contínua rostrocaudal que se estende até a cauda do caudado. Deste, seguem projeções para GP, terço dorsomedial e SNr, porção rostral, mantendo-se o gradiente mediolateral de distribuição das fibras. A via segue para o tálamo, sendo que as fibras do GPi

projetam sobre o núcleo talâmico ventral anterior (porção parvocelular) – VAp_c e as da SNr para o núcleo talâmico médio dorsal (parvocelular) – MDp_c. O final da via seria as projeções do VAp_c para a convexidade do lobo frontal, incluindo áreas pré-frontais caudais e do MDp_c para o córtex pré-frontal dorsolateral, sendo inicialmente relacionado com a memória espacial.

- d. Circuito orbitofrontal lateral – As aferências são originadas sobretudo do córtex orbitofrontal lateral (BA 10), recebendo também fibras de outras áreas de associação, como áreas de associação auditivas e visuais e dos giros temporais superior e inferior, chegando ao caudado por setor ventromedial (cabeça à cauda). Do caudado, essas projeções seguiriam para o GPi, setor dorsomedial (medial ao setor do circuito anterior), e SNpr, porção rostromedial. No tálamo, encontram-se nos núcleos ventral anterior, porção magnocelular (VAm_c) e médio dorsal, porção magno celular (MDm_c), sendo a porção final da alça localizada no córtex orbitofrontal. Observou-se que lesões nessa alça correlacionavam-se com a interferência perseverativa na capacidade de fazer trocas apropriadas em sets situacionais.
- e. Circuito do giro do cíngulo anterior – segundo os mesmos autores, estaria relacionado particularmente ao estriato ventral (accumbens e tubérculo olfatório). As aferências viriam do giro do cíngulo anterior, além do temporal (pplos, giros inferior e superior), estruturas límbicas como hipocampo, amígdala, cortes entorrinal

(BA 28) e perirrinal (BA 35) e córtex orbitofrontal medial (BA 11) para o accumbens. Essas projeções seguem pelo pálido ventral, SN rostródorsal e GPi rostralateral, indo depois à porção paramediana do MDmc. As vias voltariam, então, ao cíngulo anterior, finalizando o circuito. Inicialmente, essa via não foi muito explorada, sendo relacionada ao processamento límbico emocional. Evidências mais recentes, contudo, correlacionam-na a diversas funções subcorticais, como atividades executivas.

3.3 Das alterações na produção das palavras

Nos últimos anos, alterações de linguagem têm sido descritas na DP. Apesar de relatos de alterações cognitivas, implicando sobretudo a fluência verbal, já terem sido descritos em pós-operatório de talamotomia desde a década de 1970 (Almgren et al., 1972), alterações em pacientes não demenciados e não submetidos à cirurgia só mais recentemente vêm sendo valorizadas.

Dos achados clínicos mais frequentes nos pacientes com DP, encontra-se a disartria hipocinética, caracterizada por: hipofonia, taquifemia, palilalia e períodos de silêncio inapropriados. Um dos primeiros a investigar as alterações de linguagem em indivíduos com DP foi Matison (1982). Observou-se que pacientes com DP apresentavam dificuldade de encontrar palavras durante o discurso fluente, fenômeno denominado “ponta da

língua”. O autor compara com os pacientes afásicos, após lesão frontal, nos quais se observa anomia para geração de palavras, sendo facilitada por pistas fonéticas e semânticas. Observando-se essas alterações na produção de palavras, diversos estudos surgiram, sobretudo envolvendo a fluência verbal, para tentar elucidar esse comportamento.

A fluência verbal é um instrumento de avaliação neuropsicológica de grande utilidade na prática clínica, podendo ser aplicado na avaliação da linguagem e de funções executivas (Brucki e Rocha, 2004). Dentre as variações em sua aplicação, as mais utilizadas são a fluência verbal semântica e a fonêmica. Na fluência verbal semântica, é dada ao paciente uma categoria taxonômica comum, por exemplo, animais, frutas ou vegetal, e solicitado ao paciente gerar o maior número possível de palavras relacionadas em determinado tempo, tendo maior correlação com o processamento semântico da categoria. Na fluência verbal fonêmica, é apresentada uma letra ao paciente e este deve gerar o maior número possível de palavras iniciadas com aquela letra, respeitando limites, como evitar nomes próprios e derivados. Esta fluência tem maior ênfase nas características fonêmicas das palavras do que em seu significado (Diaz et al., 2004) . Nesta avaliação, o teste mais aceito é o que utiliza as letras F – A – S, porém, em estudos mais detalhados sobre as propriedades da fluência verbal, sabe-se que variações do desempenho normal podem ocorrer a depender de fatores como idade, nível educacional, gênero,

idioma, etnia, dentre outros (Brucki e Rocha, 2004; Senhorini et al., 2006; Marra et al., 2007).

Na execução de testes de fluência verbal, devem ser observadas variações no tamanho e grupamentos das categorias e troca entre grupamentos, pois estes também podem fornecer dados importantes sobre o desempenho cognitivo, sendo mais explorados recentemente.

De maneira geral, alguns autores atribuem alterações na fluência semântica à disfunção de mecanismos de evocação envolvendo disfunção de estruturas parietais e temporais, e as alterações na fluência fonêmica estariam mais relacionadas a doenças que envolvessem a rede subcortical-frontal, gerando erros na geração de listas de palavras (Canning et al., 2004).

Outro fator a ser observado é influência do gênero sobre esses padrões de ativação, pois há evidências na literatura de diferenças nos padrões de ativação cortical entre os dois sexos. Um exemplo é o estudo realizado por Bell et al. (2006) que comparou a ativação em diferentes atividades cognitivas. No paradigma de produção de palavras, os autores observaram que indivíduos do sexo masculino apresentaram ativação significativa, além daquelas verificadas no grupo de mulheres, no córtex dorsolateral pré-frontal direito e esquerdo, lobo parietal inferior direito e cíngulo.

Estudos sobre a fluência verbal em DP mostram resultados muito variáveis (Globus et al., 1985; Gurd e Ward, 1989; Raskin et al., 1992; Auriacombe et al., 1993; Jacobs et al., 1995). A grande variabilidade desses resultados pode ser explicada por uma série de fatores, dentre os quais a diferença entre as fases da doença, a presença de quadros demenciais associados à ocorrência de sintomas depressivos e o uso de levodopa durante a avaliação.

Em relação à diferença entre as fases da doença e a ocorrência de quadros demenciais, Azuma et al. (1997), ao investigarem 88 pacientes com DP sem demência, 11 com demência questionável e 15 com demência, comparando com 46 voluntários normais, encontraram déficit maior na fluência fonêmica quando comparada com a semântica em indivíduos com DP sem demência, mas, nos outros dois grupos de indivíduos com DP, o desempenho foi abaixo do normal nas duas categorias.

Mais recentemente foi publicada uma metanálise para caracterizar os déficits de fluência verbal na DP. Henry e Crawford (2004) avaliaram 68 estudos com total de 4.644 participantes. Concluíram que tanto a fluência semântica como a fonêmica estavam moderadamente prejudicadas, mas nenhuma teve correlação com outros sintomas da doença. A fluência semântica estava mais prejudicada do que a fonêmica, assim como a nomeação por confrontação também estava prejudicada proporcionalmente ao desempenho das fluências.

A depressão também é outro fator de confusão na caracterização do perfil da fluência verbal dos pacientes com DP, podendo aumentar a quantificação dos déficits cognitivos (Troster et al., 1995). Green et al. (2002) estudaram o perfil neuropsicológico de 61 pacientes com DP, no qual quadros de demência e depressão foram devidamente excluídos, antes do início do estudo. Observaram desempenho inferior em medidas para atividade da rede subcortical frontal (*Wisconsin Card Sorting Test* e na fluência para letras), sendo ainda constatado que o pior desempenho era relacionado à idade, a baixos níveis de educação e a maior tempo de duração da doença.

Nos achados, outra causa de discrepância pode estar na técnica de exame aplicada. Randolph et al. (1993) reportaram significativa queda no desempenho de pacientes com DP em relação a controles normais na fluência por categoria sem pistas, porém o desempenho foi normalizado quando pistas de evocação foram fornecidas, pois pacientes com DP têm dificuldade de iniciar estratégias cognitivas para evocar informações armazenadas. A influência da dopamina no desempenho em testes neuropsicológicos também não é detalhada na maioria, o que pode explicar parcialmente essas diferenças. Isso fica evidente no estudo realizado por Gotham et al. (1988), em que os pacientes por eles estudados apresentaram melhor desempenho na fluência verbal durante o efeito *on* da levodopa, sendo observado piora significativa no período *off*. Como explicação, ressaltam alguns pontos importantes, relacionando a influência da dopamina

na circuitaria frontoestriatal e, conseqüentemente, sobre as funções cognitivas normais. A perda celular na área tegmentar ventral leva à perda de dopamina nas áreas límbicas (núcleo accumbens, giro paraolfatório, córtex do cíngulo, córtex entorrinal, hipocampo e tubérculos olfatórios) e áreas neocorticais (frontal, temporal e occipital). Níveis de dopamina no núcleo accumbens, hipocampo e córtex frontal estão em torno de 40% dos níveis encontrados em indivíduos normais; ao nível do córtex do cíngulo, amígdala e hipotálamo estes níveis estariam em torno de 50%. O déficit de dopamina levaria à interrupção da função do caudado, reduzindo o input dos núcleos da base no córtex pré-frontal (interrupção dos circuitos orbitofrontal lateral e dorsolateral) e a depleção direta de dopamina em áreas corticais frontais inervadas pela área tegmentar ventral. Os autores cogitam ainda que mecanismos como aumento do *turnover* de dopamina e supersensibilidade do receptor possam permitir que níveis moderados de dopamina produzam atividade neuronal normal e atividade sináptica funcional.

Outra variável interessante, porém não considerada em estudos subsequentes, foi levada em consideração por Taylor et al. (1987). Estudando quatro grupos de pacientes com DP, compararam indivíduos sem tratamento, indivíduos com boa resposta a levodopa, indivíduos com flutuações de resposta e indivíduos com resposta pouco expressiva ao tratamento. Não foram observadas diferenças quanto à atenção, manutenção de concentração, evocação imediata e tardia de material verbal

e visual, memória de reconhecimento para lista de palavras e processos visuoespaciais complexos, porém verificou-se déficit evidente na fluência verbal em indivíduos com falha secundária ao tratamento. Esta observação favorece a hipótese de que a falta da ação da levodopa sobre a circuitaria responsável pela execução desta tarefa levaria a uma queda de desempenho. Os autores consideram que seja possível que os não respondedores possam sofrer uma maior perda de plasticidade em termos de *turnover* e número e sensibilidade de receptores dentro do sistema dopaminérgico; porém, como há maior depleção no putame do que no caudado, isso permite um desempenho cognitivo próximo ao normal na maioria dos pacientes. O menor desempenho, especificamente relacionado à fluência verbal, seria explicado pela perda mais localizada na região anterodorsal da cabeça do caudado, que recebe projeção maciça do córtex pré-frontal e, sobretudo, da convexidade lateral. Em estudos animais, esta área é responsável pela formação e retenção de tarefas que demandam planejamento subjetivamente organizado.

Evidência indireta do envolvimento da circuitaria dos núcleos da base na atividade de fluência verbal poderia ser investigada também ao se estudar os pacientes submetidos à palidotomia. Como comentado previamente, sabe-se que um dos efeitos não desejados, mais comuns após a cirurgia, é a queda no desempenho da fluência verbal. Uma hipótese para essa disfunção seria a de que a ausência ou redução da atividade do GPi poderia causar um excesso de desinibição das saídas talamocorticais e

consequente inabilidade de filtrar o superfluxo de atividade cortical, também resultando ou acentuando déficits cognitivos.

Em pacientes submetidos à palidotomia ventral posterior, a fluência fonêmica é a mais afetada. Estando esta ligada a estratégias de evocação e de decisão lexical, é possível que as estruturas dos núcleos da base estejam envolvidas nesses processos. Uma vez que, nesses pacientes, a lesão é direcionada ao GPi, postulam-se dois modelos quanto a seu papel nos processos linguísticos:

1. Modelo resposta-liberação com *feedback* semântico > GPi participa na ativação tônica do córtex cerebral assim como na regulação da liberação de segmentos de linguagem semântica verificada para eferência verbal, em conjunto com o núcleo caudado
2. Modelo de decisão lexical - GPi é capaz de manipular múltiplos graus de liberdade com respeito à isossincronização temporal de módulos lexicais e contextuais gerados corticalmente (Whelam et al., 2004).

Com isso, o envolvimento dos núcleos da base na produção da linguagem pode se dar por estruturas diretamente participantes na produção de palavras, como estruturas com papel secundário participando, por exemplo, de processos subcorticais de escolhas lexicais, permitindo exploração flexível e organização da linguística, sendo essencial esclarecer o papel de cada componente.

A importância da detecção de alterações cognitivas precoces pode ter valor prognóstico, como o estudo realizado por Jacobs et al. (1995). Este estudo, de base populacional, avaliou pacientes com DP não demenciados, com nova avaliação em um ano. Observou-se que os indivíduos que evoluíram para demência apresentavam desempenho inferior ao percentil 20, tanto para fluência semântica como para fonêmica, em relação àqueles que não mostravam demência, com resultados em torno do percentil 44. Nesse estudo, a fluência verbal foi o único preditor de quadro demencial futuro. Estudo consecutivo realizado por Mahieux et al. (1998), em que avaliaram 89 indivíduos com DP não demenciados, confirmou a alteração no teste de fluência verbal (menos do que nove palavras por minuto) como tendência a desenvolver quadro de demência ligada à DP após 3,5 anos de seguimento, com a presença de idade de início acima dos 60 anos e alterações no teste de Stroop e no Wechsler. Ambos os autores afirmam que este déficit pode ser secundário a um déficit de planejamento e de iniciação da memória semântica mais do que um déficit primário na linguagem.

Pela multiplicidade de variáveis clínicas, estudos mais objetivos são necessários para elucidar os mecanismos que envolvem os déficits cognitivos vistos na prática clínica. Desta forma, encontra-se na neuroimagem funcional uma alternativa mais objetiva para avaliar esses parâmetros.

3.4 Das alterações em neuroimagem funcional e cognição

Funções cognitivas têm sido amplamente investigadas do ponto de vista da neuroimagem funcional. Em relação especificamente à linguagem, os estudos ainda são poucos, sendo mais exploradas questões como memória de trabalho, paradigmas que avaliam funções executivas e aprendizado motor. Em relação à metodologia utilizada, inicialmente não era possível a realização de atividades simultaneamente à aquisição de imagens, dando origem a estudos de metabolismo basal. Com o advento da tomografia por emissão de pósitrons (PET) e da ressonância magnética (RM), essa dificuldade foi ultrapassada, permitindo melhor correlação anatomofuncional.

3.4.1 Estudos de metabolismo basal e medicina nuclear

Tendo como base o transporte de dopamina em sua fase de recaptção e o uso de marcadores biológicos, o emprego do [(123)I] β -CIT (2beta-carbometoxi-3beta-(4-iodofenil) trofano) para obtenção de imagens na DP, tem sido restrito a estudos envolvendo diagnóstico diferencial em DP e para demonstração da evolução da doença. As principais limitações são a radioatividade envolvida no procedimento e o acesso ao marcador específico. A tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT) com [(123)I] β -CIT demonstrou redução anual de 4% a 13% na recaptção putaminal em comparação com 0% a 2,5% em indivíduos

normais. Uma sensibilidade maior que 95% e especificidade de 83% a 100% foram identificadas na diferenciação entre DP provável e tremor essencial (Ravina, 2005).

Em relação à cognição, em razão das limitações do método, não é possível a correlação entre execução de paradigmas e aquisição simultânea da imagem. Muller et al. (2000) investigaram a relação de captação entre o [123I] β -CIT e disfunção pré-frontal. Comparando 20 pacientes com DP não demenciados *versus* voluntários normais, observaram-se déficits na memória de trabalho verbal, memória estratégica e funções executivas, indicando déficit pré-frontal. Correlação significativa foi evidenciada entre a densidade de transportador de dopamina no putame e no caudado com a disfunção pré-frontal.

Estudo realizado por Rinne et al. (2000), por meio do uso de PET e 18 Fluorodopa, incluindo 28 pacientes com DP e 16 voluntários sadios pareados, demonstrou que a constante de influxo da fluorodopa apresentava correlação positiva com o desempenho nos testes de extensão de dígitos, fluência verbal e evocação verbal imediata, mostrando que quanto maior na necessidade da memória de trabalho, memória imediata e demanda de tarefas executivas maior será a atividade no córtex frontal.

Outro achado interessante encontrado em estudo com PET e espectroscopia por ressonância magnética é a presença de hipometabolismo em córtex temporoparietal bilateral em indivíduos com DP

não demenciados. Os autores sugerem haver deafferentação das vias estriato-nigrais ou patologia cortical primária, talvez indicativa de indivíduos com maior risco de demência (Hu et al., 2002). À espectroscopia, redução na relação N-acetilaspártato:creatina em córtex temporoparietal de pacientes não demenciados pode ocorrer antes de manifestações clínicas de demência (Burn e O'Brien, 2003).

Embora os resultados positivos, em razão da baixa especificidade desses achados, estudos com paradigmas funcionais tornaram-se necessários para maior elucidação da circuitaria cerebral envolvida.

3.4.2 Neuroimagem com paradigmas funcionais

O PET foi uma das primeiras ferramentas no estudo da atividade cerebral durante a execução de tarefas. Assim como ocorre com o SPECT, o estudo com PET, seja com fluorodopa, dihidrotetrabenazina (DTBZ) ou com fluorodesoxiglicose (FDG), ainda se encontra restrito em nível experimental, sem grande papel na prática clínica (Ravina et al., 2005). Em relação à doença de Parkinson, diversas funções foram estudadas, merecendo destaque os estudos que se seguem.

Utilizando o PET, Owen et al. (1998) realizaram estudo comparando seis pacientes com DP com seis voluntários sadios, durante a execução da “Torre de Londres”, atividade que demanda planejamento estratégico de alto nível. Os autores observaram um decremento do fluxo sanguíneo para GPi

direito, durante a atividade de planejamento mais complexa, o que não foi observado nas tarefas mais simples. Posteriormente, uma das possibilidades levantadas é a de que a depleção de dopamina romperia o padrão normal de disparo do GPi e, conseqüentemente, afetaria a expressão de funções corticais frontais. Pode-se admitir ainda que a falta de dopamina levasse a alteração no funcionamento de alças corticoestriatais normais que saem do córtex pré-frontal, durante a execução das tarefas de planejamento e memória operacional espacial. Essa incapacidade de modular a aferência excitatória cortical para neurônios estriatais pode resultar em influência anormal no GPi e conseqüente processamento anormal da atividade neuronal dentro dos núcleos da base (Owen e Doyon, 1999). Estudo subsequente realizado por Dagher et al. (2001), ainda com a Torre de Londres, mostrou que, em indivíduos normais, o nível de ativação do caudado aumentava proporcionalmente a complexidade da tarefa. Nos pacientes com DP, porém, observou-se que não havia incremento de atividade no caudado, ocorrendo sim um aumento na atividade do hipocampo, sendo questionado se essa atividade hipocampal não teria um efeito compensatório em relação à menor ativação do caudado. Em estudo subsequente do mesmo grupo, observou-se que, após a administração de levodopa, ocorreu normalização na ativação cortical na região pré-frontal dorsolateral direita com modificações clínicas no desempenho da tarefa de planejamento, fortalecendo a hipótese levantada no estudo anterior (Cools et al., 2002).

De forma geral, os estudos com PET sugerem que um declínio do efluxo dos núcleos da base, modulado pela dopamina, parece contribuir com a disfunção executiva e com as modificações no padrão de ativação cortical nessas alças, em pacientes com DP inicial, enquanto a degeneração mesocortical estaria mais envolvida com o aumento ineficiente da ativação no córtex dorsolateral pré-frontal, provavelmente associada com estágios mais avançados da doença (Carbon e Marie, 2003).

3.4.2.1 Ressonância magnética funcional

A ressonância magnética funcional (RMf) tem sido um valioso instrumento para a pesquisa das doenças neurológicas de maneira geral. Seu princípio para aferir atividade em áreas cerebrais baseia-se nas idéias relacionadas a seguir.

Na corrente sanguínea, o transporte de oxigênio é realizado quase que exclusivamente pela molécula de hemoglobina que, em condições normais, se encontra no interior das hemácias. As propriedades magnéticas da hemoglobina no estado máximo de saturação de oxigênio (oxiemoglobina) e no estado de saturação parcial (desoxiemoglobina) são diferentes.

A desoxiemoglobina apresenta cinco elétrons não pareados em estado de alta energia que lhe confere paramagnetismo (propriedade que é relacionada à capacidade de alinhamento com o campo magnético) o que,

por sua vez, altera o campo magnético a seu redor, aumentando a magnitude dos vetores. A oxiemoglobina não apresenta elétrons não pareados de alta energia, nem causa distúrbio magnético, diferente da maioria das moléculas do plasma e das regiões inter e intracelular.

Desta forma, o microambiente magnético dentro das hemácias com concentração elevada de desoxiemoglobina torna-se distinto daquele do sangue livre a seu redor, sendo o campo magnético maior em seu interior quando comparado ao plasma. Esta heterogeneidade de campos magnéticos na vizinhança das hemácias é tanto maior quanto maior for a concentração de desoxiemoglobina em seu interior.

Durante a realização da RM, sequências de pulso diferentes são utilizadas, com o objetivo de estudar as propriedades dos elétrons não pareados da desoxiemoglobina, a depender do alinhamento dos *spins* com o vetor do campo magnético gerado, promovendo diferenças de contraste entre regiões, a depender da velocidade de relaxamento longitudinal e do relaxamento transversal destes *spins*; quanto maior a diferença de contraste, maior será o sinal à ressonância. De maneira geral, à medida que aumenta a magnetização longitudinal dos *spins*, a magnetização transversal diminui, pois a diferença de magnetização entre os tecidos começa a cair, acarretando menor sinal à ressonância. Portanto, variando-se o tempo entre os pulsos (TR) e o intervalo de tempo entre o pulso e a aquisição dos dados (TE), torna-se possível estudar as diferentes propriedades dos tecidos.

Durante sequências tipo gradiente *echo*, a presença de sangue desoxigenado reduz o sinal medido pela ressonância em relação à presença de hemoglobina. Partindo desta observação, Ogawa et al. (1990) descreveram o que hoje se reconhece como efeito BOLD (*Blood Oxygenation-Level Dependent*), no qual a quantidade de oxigênio presente no sangue afeta a visibilidade dos vasos. Associando-se às conclusões de Sokolov, que observou que as mudanças no metabolismo neuronal de glicose estavam acopladas ao aumento do fluxo sanguíneo na mesma região, estabeleceu-se a base para o uso da RMf como método válido de investigação de atividade neuronal. Nas áreas de maior metabolismo, observa-se um aumento do sinal BOLD, consequente ao maior fluxo sanguíneo naquela área e, em razão disso, há maior quantidade de hemoglobina oxigenada, conforme demonstra a Figura 2 (Huettel et al., 2004).

Em resumo, em locais onde a relação da concentração de oxiemoglobina dividida pela concentração de desoxiemoglobina ($[\text{oxiemoglobina}]/[\text{desoxiemoglobina}]$) é alta, há elevação do efeito BOLD e, provavelmente, haja maior atividade neuronal, como propõe a hipótese do acoplamento neurovascular (Amaro e Barker, 2006).

Figura 2 – Relação entre execução do paradigma e resposta observada. A execução do paradigma na ressonância leva a um aumento na atividade neuronal em locais específicos, o que leva a aumento de fluxo sanguíneo naquela área e consequente aumento do sinal BOLD, podendo ser visualizado na ressonância magnética (Adaptado de Huettel et al., 2004)

Estas conclusões permitiram o estudo de diversas funções cerebrais, como demonstrado por Kwong et al. (1992), que evidenciaram a possibilidade de utilização de contraste intrínseco para identificação de áreas cerebrais relacionadas a tarefas cognitivas realizadas por seres humanos.

Para o estudo das tarefas específicas, foram criados os paradigmas que, de forma simplista, são atividades predeterminadas, realizadas pelos indivíduos durante a RMf que são compostas de uma condição controle e de uma condição que o experimento que se propõe a estudar. As respostas a essas condições podem ser comparadas de diversas formas (subtração, fatorial, paramétrica ou conjunção), permitindo pressupor atividade neuronal relacionada ao experimento. A elaboração do paradigma e a análise de sua resposta, portanto, são partes fundamentais do estudo com RMf, visto que o investigador deve tentar prever o objeto a ser estudado e a resposta possível a este com maior detalhamento (Amaro e Barker, 2006).

Os paradigmas podem ser planejados de duas formas principais: em bloco ou relacionado a eventos (Ramsay et al., 2002). No primeiro, compara-se um bloco de condição controle com um bloco de condição experimental, sendo o efeito BOLD mensurado durante toda a aquisição dos blocos. No segundo, o efeito BOLD é mensurado durante cada estímulo, que é apresentado em ordem aleatória, sem haver necessariamente alternância com a tarefa controle (Huettel et al., 2004).

Os paradigmas relacionados a eventos podem relacionar eventos específicos no seu exato momento, com áreas corticais envolvidas somente naquele evento, evitando o problema de longos tempos de aquisição (podendo incluir dados que não tinham relação com determinado evento). Existe ainda um terceiro desenho que seria o paradigma misto, cujos desenhos em blocos e relacionados a eventos estariam integrados, permitindo a mensuração das respostas sustentadas e das respostas transitórias (Figura 3).

Durante a realização desses paradigmas, as imagens são captadas pelo *coil* para o processamento estatístico; que se faz necessário, visto que a alteração do sinal é somente da ordem de 1% a 5% na maioria dos aparelhos de ressonância utilizados, necessitando de processamento para reduzir a quantidade de artefatos (Amaro e Barker, 2006).

Figura 3 - Estratégias de apresentação dos estímulos dos paradigmas. **A** – Desenho em bloco: estímulos com a mesma condição são apresentados de forma subsequente e a resposta BOLD é composta de várias respostas hemodinâmicas a cada estímulo, geralmente resultando em maior magnitude. **B** – Desenho relacionado a eventos: detecção individualizada da resposta hemodinâmica de cada estímulo, permitindo análise mais detalhada. **C** – Desenho misto – combinação de eventos apresentados de maneira muito próxima, entremeados com atividade controle, permitindo análise relacionada a eventos assim como informação sobre o estado comportamental. Abreviaturas: T – apresentação da condição (Adaptado de Amaro e Barker, 2006)

Além do processamento, outras técnicas devem ser empregadas durante a elaboração dos paradigmas para reduzir artefatos durante a aquisição das imagens, com o objetivo de aumentar a correlação entre as áreas ativadas encontradas e a presença da atividade neuronal real. Um dos grandes desafios é o artefato do movimento. Sabe-se que movimentos milimétricos da cabeça podem alterar a localização de determinada área de ativação, durante o processamento da imagem, levando a conclusões inadequadas.

Nos estudos de linguagem, uma vez que o articular da palavra pode piorar esse artefato, utilizou-se inicialmente a metodologia *covert*, no qual o paciente apenas pensava na resposta, eliminando o artefato de movimento, porém com grande limitação em relação à fidedignidade da resposta comportamental. Apesar da melhor qualidade na imagem, a certeza da execução correta do paradigma passou a ser questionada e a metodologia *overt* consolidou-se como preferencial nos estudos de linguagem. Com esta, permite-se uma análise comportamental, pois o paciente deve expressar verbalmente sua resposta e, em se controlando o tempo dessa resposta, é possível uma boa correlação com atividade cortical, minimizando os efeitos do artefato de movimento sobre os resultados com outras técnicas (Basho et al., 2007).

Uma técnica que pode ser utilizada, é a introdução do “período de silêncio” no paradigma. Como ocorre um atraso de cerca de 5 segundos entre a apresentação do estímulo e o pico da resposta hemodinâmica

cerebral, é possível apresentar o estímulo enquanto a ressonância não está adquirindo as imagens, estando assim em silêncio e, em seguida, obter as imagens que se correlacionariam melhor com a resposta neuronal relacionada à tarefa, sem haver estimulação das áreas corticais correlacionadas ao estímulo auditivo produzido pela ressonância.

Para que isso seja possível, é preciso que a aquisição das imagens seja feita por intermédio de aquisição comprimida (*compressed acquisition*), reduzindo o período silencioso breve entre cada *slice* da aquisição, permitindo, além disso, menor quantidade de artefatos de movimento dentro daquela aquisição. Esta forma de paradigma está ilustrada na Figura 4 (Amaro et al., 2002). Este método de aquisição mostrou-se eficaz para estudos de fluência verbal com ressonância magnética funcional, permitindo quantificação das respostas e correlação com áreas ativadas (Fu et al., 2002)

Figura 4 – Desenho em bloco de paradigma de fluência verbal com aquisição comprimida. **A** – Desenho dos blocos em ABC, onde em cada bloco um mesmo estímulo é apresentado. **B** – Representação de bloco único, demonstrando a apresentação de estímulo e vocalização intercalados com períodos de aquisição da imagem. O período de pausa para vocalização é, neste paradigma, de 2,9s e o período de aquisição da imagem de 1,1s. **C** – Imagem de mapa individual obtida, mostrando ativação de áreas relacionadas ao paradigma (Adaptado de Amaro et al., 2002).

Após a obtenção das imagens, estas são pré-processadas por software de escolha do examinador a depender das características do experimento. De maneira geral, nesta etapa, estão incluídos os processos computacionais para correção do movimento, realinhamento e filtração espacial e temporal. Em etapa seguinte, a função da resposta hemodinâmica é adaptada à evolução do sinal da RMf, geralmente representada com funções gamma ou de Poisson. Em seguida, abordagens paramétricas ou não paramétricas são aplicadas, resultando em mapas de ativação

individuais. Estes mapas são então combinados com os de outros indivíduos do mesmo grupo, pelas técnicas de normatização, com o objetivo de aumentar o poder estatístico da amostra e conseguir reduzir a individualidade dos dados coletados (Amaro e Baker, 2006). Comparações entre grupos podem ser feitas na sequência para elucidar diferenças fisiológicas ou fisiopatológicas no processamento de determinada informação.

Em comparação a outros métodos de estudo com neuroimagem, outra vantagem da RMf encontra-se em relação à resolução espacial. Enquanto a maioria dos estudos que utilizam imagens de PET tem cerca de 8 mm, o método de RM tem resolução espacial da ordem de 3 a 5 mm. A localização da origem do sinal de RMf pode ser feita em resolução submilimétrica em aparelhos de 4,0 Tesla ou para uso em pequenos animais (Menon, 1999).

A ressonância também tem melhor resolução temporal, maior disponibilidade e ausência de isótopos radiotativos, não expondo os pacientes aos riscos envolvidos com radiação (Rosen et al., 1998). Com isso, utilizando o sinal BOLD, cria-se a oportunidade de analisar as redes funcionais na DP e sua modulação farmacológica, com alta resolução espacial e temporal, em comparação com o PET.

A maior limitação desse método ocorre em pacientes com implantes elétricos ou metálicos, cuja interferência no sinal compromete o resultado da

avaliação (Ceballos-Baumann, 2003). Apesar disso, a ressonância constitui o principal método para investigação dos mecanismos envolvidos com tarefas cognitivas, permitindo um maior conhecimento da fisiologia e fisiopatologia envolvidas nestas habilidades.

3.4.2.2 Ressonância magnética funcional e cognição na DP

Como ressaltado previamente, apesar da DP ser mais reconhecida por suas alterações motoras, sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos são comuns. As alterações comportamentais vistas ao longo da evolução dos pacientes com DP podem ocorrer no início das manifestações clínicas ou ainda aparecerem antes das queixas motoras, sugerindo que estas manifestações sejam decorrentes das alterações degenerativas (Lang, 1998).

Especificamente relacionado à linguagem na DP, o estudo de Grossman et al. (2003), avaliando por RMf a compreensão de frases em pacientes com DP, merece menção. Neste estudo, foram avaliados sete pacientes destros com DP inicial comparados com nove controles pareados. O paradigma para compreensão de sentenças com quatro tipos foi usado, variando em relação ao sujeito e ao objeto ou sentenças de curta a longa duração. Os autores observaram redução do recrutamento estriatal e do córtex pré-frontal medial esquerdo durante a compreensão das sentenças, ambos componentes das alças fronto-estriato-talâmicas. Também foi

encontrada redução na ativação no córtex temporal posterolateral direito nos pacientes com DP, sendo esta ativação mais ligada à memória de trabalho, relacionada com o processamento de sentenças longas. Paradoxalmente, observou-se aumento do recrutamento de certas áreas corticais, com ativação bilateral do córtex frontal dorsal inferior, favorecendo a hipótese de ativação de áreas relacionadas à memória de trabalho com compensação por fontes cognitivas limitadas nos pacientes com DP. Os pacientes com DP apresentaram ainda aumento da ativação do córtex temporal posterolateral esquerdo, mostrando que o substrato neural essencial para o processamento de sentenças encontra-se íntegro nesses pacientes.

Outra evidência de disfunção do lobo frontal, na DP, com expressão cognitiva foi encontrada, em 2003, por Lewis et al. Com um paradigma para testar memória operacional, comparou-se, utilizando-se a RMf, três grupos de indivíduos: dez voluntários sadios *versus* dez pacientes com DP sem acometimento cognitivo *versus* 11 pacientes com DP, apresentando disfunção executiva.

A análise revelou menor ativação no caudado bilateral durante a evocação nos pacientes com disfunção prévia. Nos indivíduos com DP sem disfunção, observou-se menor ativação no caudado bilateral durante a fase de manipulação do paradigma. Nesta fase, os indivíduos com disfunção executiva prévia apresentaram ativação reduzida também no córtex pré-frontal dorsolateral e ventrolateral, além do putame direito.

Desta forma, os resultados encontrados sugerem que os déficits cognitivos encontrados na DP refletem a depleção dopaminérgica em vias nigroestriatais e sua influência rompendo o funcionamento de circuito frontoestriatal. Em paradigmas envolvendo a troca de set (*set-shifting*), observou-se também disfunção nos pacientes com DP. Na avaliação por RMf, mostrou-se uma redução na ativação do córtex pré-frontal ventrolateral e posterior, quando os pacientes receberam *feedback* negativo, enquanto nos controles ocorria uma ativação dessas áreas corticais em concomitância com o estriato. Já ao se comparar tarefas em que não havia coativação estriatal em indivíduos normais, os pacientes parkinsonianos apresentavam uma maior ativação do córtex pré-frontal dorsolateral e posterior, sugerindo que tanto uma depleção nigroestriatal de dopamina como uma deficiência intracortical de dopamina poderia estar envolvida nas disfunções cognitivas do Parkinson, a depender do envolvimento do estriato na tarefa em questão (Monchi et al., 2004).

Essas funções cognitivas também sofrem influência da terapia dopaminérgica. Em estudo realizado para avaliar a memória operacional e atividade motora em estados hipodopaminérgicos (última dose 12 horas antes da intervenção) e hiperdopaminérgicos, observou-se uma maior captação na área motora com melhora do desempenho no estado hiperdopaminérgico, ao contrário do que ocorreu durante a memória de trabalho, no qual se observou uma maior extensão espacial da ativação cortical no estágio hipodopaminérgico. Nesta tarefa ainda, observou-se que

quanto maior a atividade cortical nessas áreas pior será a acurácia no desempenho da tarefa, mostrando que o estado hipodopaminérgico está correlacionado com redução na eficiência do processamento cortical durante a atividade de memória de trabalho (Mattay, 2002).

Outra informação interessante que pode ser obtida com a RMf, esclarecendo melhor o papel da circuitaria frontoestriatal, diz respeito à conectividade existente entre as áreas cerebrais. Rowe et al. (2002), estudaram disfunção executiva em pacientes com DP, evidenciaram que, quando submetidos a paradigma de atenção para a ação, os pacientes com DP não mostraram aumento adicional de atividade no córtex motor suplementar e nas áreas pré-frontais, parietais e paracingulares observado nos controles. Ao estudar-se a conectividade, o aumento na efetividade da conexão entre o córtex pré-frontal e córtex pré-motor lateral e área motora suplementar também não foi observado nesses pacientes, mostrando uma desconexão entre essas áreas corticais durante tarefa executiva.

4. MÉTODOS

4.1 Casuística

4.1.1 Ética

Este estudo respeitou as normas recomendadas pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina de São Paulo (HC-FMUSP), recebendo aprovação como projeto de pesquisa antes do início de sua execução (CAPPESQ: 414/03). Também foram seguidas as normas estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), com emendas em Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong-Kong (1989) e Sommerset West (1996) (Anexo A).

Todos os participantes receberam o termo de consentimento antes do início do protocolo, que deveria ser devidamente assinado depois de esclarecidas todas as dúvidas (Anexo B). Não houve remuneração para a participação no estudo.

4.1.2 Pacientes com DP e voluntários

Nesse estudo, são comparados dois grupos de pacientes do sexo masculino, um constituído por pacientes com DP em estágios leve a moderado e o outro por voluntários sem doença neurológica, pareados para idade e escolaridade. Optamos por realizar o estudo somente com

indivíduos do sexo masculino, uma vez que, em relação à linguagem, poderia haver diferenças de ativação cerebral entre os sexos.

Os pacientes com DP foram selecionados do ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade do Estado de São Paulo, no período de outubro de 2005 a outubro de 2006. Todos os pacientes tinham investigação, tendo sido descartadas outras causas de parkinsonismo e vinham em seguimento há, pelo menos, seis meses no referido serviço (Grupo I).

Os voluntários foram recrutados por meio de convite pessoal, sendo submetidos à avaliação médica para descartar outras patologias, respeitando os seguintes critérios de inclusão e exclusão (Grupo II).

4.1.3 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

- Homens destros;
- Idade entre 45 - 80 anos;
- Com diagnóstico de DP idiopático (conforme critério do banco de cérebros de Londres) (Anexo C) – válido para o grupo I;
- Escores entre dois e três na escala de Hoehn e Yahr (Anexo D) – válido para o grupo I;

- Escala de Schwab maior ou igual a 50% (Anexo E) – válido para o grupo I;
- Alfabetizados;
- Outorga por escrito de consentimento informado para participar do estudo (Anexo B).

Critérios de exclusão:

- Paciente com dependência química;
- Quadros demenciais, psicóticos ou deprimidos, baseados nos critérios do Manual diagnóstico e estatístico de doenças mentais – 4ª edição – (DSM – IV, 1994);
- Doença orgânica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias, cardiopatias, patologias digestivas, diabetes mellitus tipo I ou tipo II;
- Tremor ou distonia em segmento cefálico que impossibilite estudo de RMf (tremor maior ou igual a 3 em cada segmento corporal, segundo escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS – anexo F);
- Preenchimento de qualquer critério de contraindicação ao exame de RM (como, por exemplo, marca-passo cardíaco; clips de aneurismas intracranianos; implantes cocleares);

- Presença de artefatos ortodônticos que causem distúrbios no campo magnético ou quaisquer fontes de variação da susceptibilidade magnética.
- Presença de lesões em parênquima encefálico nas imagens estruturais. Faz-se exceção a discretas áreas puntiformes na substância branca ou redução discreta do volume encefálico; e
- Qualquer outra condição que, na opinião do investigador responsável, torne problemática a inclusão do paciente em um ensaio dessa natureza, assim como pacientes que não aderem ou não cooperam.

Uma vez preenchidos os critérios, os indivíduos selecionados foram submetidos aos passos seguintes.

4.1.4 Avaliação médica

Na avaliação dos pacientes com DP, foi feita a história clínica com coleta dos dados desde o início da doença, medicações em uso, presença de complicações da doença e do tratamento. Foi ainda quantificado o estágio da doença, segundo a escala de Hoehn & Yarn e aplicado o UPDRS – parte III.

Durante a avaliação dos voluntários, foram colhidos dados demográficos, histórico de moléstias prévias, uso de medicações para outras doenças.

Nesta consulta, ainda era feita a adaptação para lentes apropriadas para a realização de ressonância magnética, permitindo uma visualização adequada das letras, durante a execução da ressonância magnética.

Todos incluídos no estudo foram submetidos à avaliação para descartar depressão, aplicando os critérios do DSM-IV, sendo solicitada avaliação com psiquiatra em caso de dúvidas diagnósticas.

4.1.4.1 Instrumentos utilizados

De seleção e diagnóstico:

- Critério de Doença de Parkinson Idiopático do Banco de Cérebro do Reino Unido (*UK Parkinson's Disease Brain Bank Criteria*) (Anexo C).
- Escala de Hoehn e Yahr (Anexo D).
- Escala de atividades cotidianas de Schwab e England (*Schwab and England Activities of Daily Living*) (Anexo E).
- MEEM (Folstein, 1975)

De avaliação dos sintomas motores da DP:

- UPDRS – parte III (Anexo F).

4.1.5 Avaliação neuropsicológica

Todos os incluídos foram submetidos à avaliação neuropsicológica, com equipe especializada que incluía os seguintes instrumentos:

De avaliação de funcionamento global:

- Teste de QI estimado (subtestes de vocabulário e cubos – WAIS III)

Avaliação neuropsicológica:

- Teste de Fluência Verbal – FAS e animais (Lezak, 1995; Spreen, 1998).
- Teste de seleção de cartões de Wisconsin (WCST) (Lezak, 1995; Spreen, 1998).
- Extensão de dígitos – ordem direta e ordem inversa (subteste do WMS – *Wechsler Memory Scale*) (Lezak, 1995; Spreen, 1998).
- Teste de Trilhas A e B (Lezak, 1995; Spreen, 1998).
- Teste de Stroop (Spreen, 1988; Lezak, 1995)
- Teste de aprendizagem verbal auditiva de Rey (RAVLT) (Lezak, 1995; Spreen, 1998).
- Teste dos cinco pontos (Lezak, 1995; Spreen, 1998).

4.2 Ressonância magnética funcional

4.2.1 Equipamento

Os sujeitos foram submetidos à Ressonância Magnética funcional (RMf) no Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, sendo utilizado o aparelho de RM de 1,5Tesla (GE – Milwaukee), equipado com gradiente de 23mT/m e com a mesma versão do software de operação. Durante todo o tempo de estudo, esta máquina teve seu comportamento aferido diariamente, segundo o modelo descrito em 1997 por Brammer et al.

4.2.2 Segurança

Antes de iniciado o exame, os pacientes eram novamente entrevistados pelos pesquisadores em relação a quaisquer contraindicações para a realização da RM. O protocolo padronizado do Instituto de Radiologia do HC – FMUSP foi aplicado (Anexo G).

Durante a realização do exame, os pacientes eram constantemente questionados quanto a sintomas de claustrofobia e desconforto, estando livres para interromper a avaliação.

4.2.3 Posicionamento dos sujeitos

Para o exame de RM, foram adotadas medidas de contenção leve de movimentos, desde a fase inicial (estrutural) até o final dos experimentos. Estas medidas constavam de duas fitas adesivas na fronte e coxins de espuma nas laterais, propiciando boa imobilização do segmento cefálico, sem causar desconforto. Solicitou-se aos pacientes que permanecessem imóveis, sobretudo no segmento cefálico, durante a aquisição das imagens.

Todos os pacientes e voluntários normais foram treinados para as tarefas de geração de palavras por período de 10 a 15 minutos, fora da sala de exame, até que estivessem se sentindo confortáveis com a tarefa e que fossem capazes de gerar palavras com as letras utilizadas como teste. Aqui se apresentavam letras que não foram incluídas nas sequências a serem utilizadas no exame. Os pacientes eram instruídos a não verbalizarem nomes próprios e palavras derivadas, também a não repetição de palavras já produzidas era orientada.

4.2.4 Ressonância Magnética Estrutural

As imagens estruturais foram orientadas conforme a linha ântero-posterior e seguiram a seguinte sequência:

1. Localização um: sequência de localização em três planos, com cinco cortes em cada um, TR= 45 s, TE= 1,6s, t= 0:19s, matriz 256

x 128, Espessura: 5mm, Espaçamento: 1mm. No caso de posicionamento inadequado do paciente, o mesmo era reposicionado e a sequência repetida.

2. Localização dois: sequência sagital FSE T2, TR= 45s, TE= 1,6s, matrix 256 x 128, Espessura: 5mm, Espaçamento: 1mm, dez níveis incluindo apenas as porções medianas e paramedianas até o limite lateral dos núcleos da base, t=0:30s. No localizador coronal ou axial de maior desvio, foi orientado em relação ao posicionamento ideal, no intuito de corrigi-lo. Tal sequência permitiu a adequada identificação das comissuras anterior e posterior, no corte mediano.
3. Volumétrica SPGR com aquisição axial: TR= 20s, TE= 3s, Matriz: 256 x 192, FOV 22, Flip: 20, Espessura: 1,5 mm com 124 níveis incluindo todo o segmento cefálico, t=6:20s.
4. Flair axial: TR= 1000, TE=140, IR=1000, FOV= 24 cm, Espessura= 5mm, Espaçamento= 2,5mm, 20 níveis, para eventual identificação de outras comorbidades, t=4:40s.
5. Difusão: TR= 1000, TE= mínimo, B= 1000, FOV=24, Espessura= 5mm, Espaçamento= 0mm incluindo todo o segmento cefálico, t=40s.

4.2.5 Ressonância Magnética Funcional

4.2.5.1 Paradigma da RMf

Para o paradigma de geração de palavras, foram coletados 106 volumes (64 x 64 pixels, 20 x 20 mm FOV, ângulo de 90°, TR 3000ms, TE 40ms, tempo de silêncio 1,5s) sendo desprezados os primeiros quatro TR's, referentes ao decaimento do sinal.

Foi realizado paradigma com desenho em bloco, com aquisição *echo-planar compressed (EPI-compressed)* (Amaro et al., 2002). A tarefa era composta por dez blocos com letras e cinco blocos de condição controle, os quais se alternavam de forma irregular. Em cada bloco, a mesma letra era repetida por sete vezes, com exposição de 1,5 segundos, seguido de período de silêncio de 2,5 segundos, durante os quais o paciente era orientado a vocalizar a palavra que começava com a letra projetada, respeitando os limites descritos previamente. Cada vez que a letra aparecia (Figura 5), o paciente era orientado a vocalizar uma palavra (geração de palavras – condição A). Entre os intervalos a cada sete palavras, seguia-se a apresentação da palavra “NADA” (Figura 6), também sete vezes, que deveria ser vocalizada, como atividade controle (condição B) ou seguia-se outra sequência de sete letras (Figura 7). A aquisição da imagem era feita durante a apresentação do estímulo e registrada para análise posterior.

A elaboração das sequências foi baseada em estudo feito na população brasileira, misturando letras de baixa, média e maior dificuldade

(Senhorini, 2006), sendo as sequências randomizadas e não repetidas em um mesmo exame. As palavras foram registradas por meio de microfone adaptado à ressonância magnética, em software apropriado para análise posterior (Cool Edit 2000 – Syntrillium Software Corporation).

Figura 5 - Letra visualizada pelo paciente para geração de palavras. Depois de finalizado o barulho de aquisição, o paciente era treinado a falar palavra que se iniciasse com a letra apresentada

Figura 6 - Palavra “NADA” visualizada pelo indivíduo examinado. O mesmo era orientado a falar a palavra “NADA” ao término do som de aquisição da ressonância

Figura 7 - Exemplo de apresentação do paradigma apresentado, utilizando o modo *compressed*. Observa-se que enquanto a letra é apresentada visualmente, é feita a aquisição da imagem, durante 1,5s. Segue-se então a vocalização, por 2,5s. Após sete repetições da letra P, outros blocos repetiam-se com o mesmo desenho, até o final do exame

Os pacientes foram submetidos ao exame duas vezes, sendo utilizadas sequências diferentes, com intervalo de cerca de 30 minutos entre um exame e o outro. No segundo, somente sequências funcionais foram

adquiridas. O objetivo da repetição do exame foi para fins de redução da variabilidade interexame em um mesmo sujeito.

Durante a realização da RMf, foram realizados ainda outros paradigmas, para avaliação de percepção de faces e ativação visual, que não estão descritos neste estudo por fazerem parte de outros protocolos, do mesmo grupo (Cardoso et al., 2008).

4.2.5.2 Apresentação dos estímulos e coleta dos dados comportamentais

Para a apresentação dos estímulos, foram utilizados os seguintes equipamentos:

- **Projeto multimídia:** utilizado para a projeção das letras na tela, posicionado na sala de comando, conectado ao computador que continha as sequências.
- **Tela:** confeccionada de material não ferromagnético e posicionada no interior da sala do magneto, próximo aos pés do paciente. O paciente visualizava a imagem através de um jogo de espelhos contido no interior da bobina.
- **Caixa *trigger*:** aparelho responsável pelo disparo do início da sequência de letras, permitindo maior precisão entre a apresentação do estímulo e a aquisição da imagem de RMf por computador apropriado (Zurc & Zurc, São Paulo – SP).

- Computador de apresentação de estímulos: continha dados técnicos do paradigma e as sequências a serem utilizadas. Por ser ligado ao projetor e ao *trigger*, permitia sincronização entre a apresentação do estímulo e coleta dos dados comportamentais. As palavras vocalizadas eram gravadas em software apropriado, para análise posterior (Cool Edit 2000 – Syntrillium Software Corporation).

4.2.5.3 Análise das Imagens de RMf

Foi utilizado o “Brain Activation Mapping” (XBAM) programa gratuito, disponível na rede mundial de computadores (www.brainmap.co.uk), desenvolvido pelo Center for Neuroimaging Sciences, Institute of Psychiatry, Kings College em Londres (Brammer, 2005). Este programa baseia-se no modelo linear generalizado (GLM), utilizando uma abordagem não paramétrica e, para a análise, os seguintes passos são realizados:

- Conversão das imagens adquiridas para o formato compatível com a análise do XBAM. Geralmente, as imagens de RMf são adquiridas no formato DICOM que precisam ser convertidos para um formato quadridimensional, denominado de *Analyze*.
- Registro – Nesta etapa, foi feita a correção de artefatos de movimento, considerando sobretudo movimentos de rotação e translação da cabeça. Para que isso ocorra, foi construído um

modelo padrão para cada indivíduo, utilizando o método de *rigid body transformation* (considerando apenas movimentos rotacionais e de translação da cabeça). Neste caso com a maximização da correlação, e depois foi feito o realinhamento, com o objetivo de aumentar a correlação entre as intensidades de imagem obtidas com o modelo. Nesta etapa ainda, foi feita a correção temporal e espacial das imagens, em razão das excitações nos *spins* por diferentes estímulos.

- Construção de mapas de ativação individuais (IBAM) – A base de todo o cálculo do XBAM baseia-se na construção do mapa individual. O maior objetivo deste passo foi deixar o sinal encontrado com o menor fator de confusão possível. Para isso, uma série de procedimentos foi realizada. Em primeiro lugar, foi feita a suavização temporal, em que se tenta melhorar a relação de sinal *versus* barulho (*signal to noise ratio* - SNR). Como um baixo SNR implica menor possibilidade de detectar voxels ativos, atenuou-se a imagem como um todo por convolução, utilizando-se uma função Gauseana bidimensional, sendo sua variância indicada pelo tamanho do filtro. Em seguida, correção da linha de base foi efetuada, atuando como um filtro de toda a imagem. A aplicação do GLM constituiu a próxima etapa, uma vez que permite descrever a relação entre uma variável de resposta e preditiva, por meio do modelo de regressão linear, sendo realizada com o cálculo do coeficiente residual da soma dos quadrados

(SSQ), dando ideia do valor de vetor que minimiza a quantidade de erros residuais para cada *voxel* em todo o volume, que será a estatística de interesse nos passos seguintes. É importante lembrar que a função da resposta hemodinâmica é considerada a variável preditiva, e esta é modelada por uma combinação de duas funções de Poisson, com picos em quatro e oito, respectivamente. Ao se testar a significância do vetor residual, pois ele se correlaciona diretamente com a função hemodinâmica, nos *voxels* em que ele é diferente de zero, vai haver correlação do sinal BOLD desta área com resposta ao estímulo. Para validar esta correlação, em que o erro randômico deixa de ser independente, foi aplicado o método de permutação para dados dependentes com uso de ondaletas, permitindo a retestagem. Assim, após obter os valores de SSQ de cada ponto, estes foram testados milhares de vezes com o objetivo de descobrir os pontos em que este é diferente de um e, assim, acessar a distribuição nula do SSQ. Desta forma, foram construídos os mapas de SSQ e, ao se utilizar, neste caso, o nível de significância de $<0,05$, obteve-se o mapa individual com voxels ativos de cada indivíduo. Uma vez que isso poderia gerar problemas de comparações múltiplas, foi feita então a significância para os agrupamentos (*clusters*) de voxels, utilizando nível de significância $<0,01$. Como última etapa, foi feita ainda a modelação da função de resposta hemodinâmica, atrasando-se analiticamente esta função em cada *slice*, a

depende de seu tempo de aquisição (*slice time correction*), já que existe uma diferença de tempo na aquisição de cada imagem.

- Normalização para o Talairach (TBAM) – com o objetivo de normalizar os diferentes formatos do parênquima cerebral, permitindo comparação posterior, nesta etapa, foi feita a adaptação dos mapas individuais a um mapa padronizado, no caso o modelo de Talairach (Talairach e Tournoux, 1988). Isso foi feito em dois passos. No primeiro, foi feito o registro das imagens funcionais em um mapa individual de alta resolução, utilizando *rigid body transformation*; em seguida, foi realizado o registro dessa imagem estrutural no modelo padronizado.
- Mapa de grupos (GBAM) – mapa construído obtendo-se uma ativação média de cada grupo de interesse com base nos valores de SSQ de cada indivíduo, no caso do estudo em questão, construção de um mapa para o grupo com DP e um mapa para o grupo controle.
- Comparação entre os grupos (ABAM) – utilizando teste ANOVA para detectar diferenças entre os grupos de interesse, nesta etapa foram empregadas inferências baseadas em permutação, testando *voxel* por *voxel* os mapas de grupo. Foram considerados $p < 0,05$ para análise de voxels. Para a análise 3D completa de conectividade, cujo programa procura massas de *clusters* com números contínuos ativos, foi utilizado $p < 0,01$.

- Correlação com dados comportamentais (BBAM) – Foi feita correlação com os dados comportamentais obtidos durante o exame com o nível de atividade em áreas cerebrais. Nesta etapa, o programa usa o coeficiente de correlação linear de Pearson, além de utilizar técnicas de permutação, permitindo acessar a significância estatística de qualquer correlação observada.

4.2.5.4 Análise dos dados comportamentais obtidos durante a aquisição das imagens de RMf

Os dados comportamentais foram classificados cinco grupos de erros durante o exame. Estes dados foram utilizados para correlação com as imagens do último passo do XBAM. Os erros foram os seguintes:

- De produção: durante o exame, ao visualizar a letra, o paciente não emitia qualquer som;
- De desistência: caso o paciente não conseguisse evocar nenhuma palavra, era instruído a falar a palavra “passo”;
- De articulação: quando o examinador não conseguia identificar a palavra falada, mesmo após análise mais ponderada;
- Gramaticais: quando havia erros na gramática da palavra, quer fossem de repetições de palavras faladas anteriormente, uso de nomes próprios, de soletração ou neologismos;
- Agrupados: todos os erros descritos acima foram considerados em conjunto.

4.3 Análise estatística

Para a análise estatística dos dados demográficos, neuropsicológicos e desempenho durante a realização da ressonância, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para estudar a distribuição das variáveis, sendo depois aplicado o teste t – Student para variáveis com distribuição normal e teste de Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas.

5 RESULTADOS

Um total de 19 pacientes com DP e 24 controles foram avaliados, dentre os quais foram selecionados 19 pacientes com DP e 23 controles, com uma exclusão neste último grupo, por presença de lesão temporal extensa à ressonância, provavelmente relacionado a traumatismo cranioencefálico sem repercussão clínica, omitido pelo paciente na avaliação inicial. Destes, foram considerados para análise 17 indivíduos com DP (um excluído por associação com gene da doença de Gaucher e um excluído por má qualidade dos dados) e 20 controles (três excluídos por dados de má qualidade), conforme demonstrado no fluxograma abaixo (Figura 8).

Figura 8 - Algoritmo do fluxo de pacientes durante o estudo

5.1 Dados demográficos

Os pacientes com DP apresentaram média de idade de 61,9 anos, com variação de 54 a 73 anos, e o grupo controle apresentou média de 59,5 anos e variação entre 49 a 74 anos. Quanto à escolaridade, no grupo com DP esta foi em média de 8 anos, com variação de 3 a 15 anos e no grupo controle, média de 7,5 anos, variação de 4 a 15 anos, conforme demonstram os dados da Tabela 1 (dados absolutos no Apêndice 1).

Tabela 1 – Dados demográficos comparando grupo de DP *versus* grupo controle

Dados demográficos			
	DP	Voluntários sadios	P
Idade	61,9 (6,3)	59,5 (6,4)	0,256
Anos de educação	8,2 (5,1)	7,5 (3,6)	0.869

5.2 Dados dos pacientes com DP

Em relação ao grupo com DP, os pacientes apresentavam tempo de doença que variou de 2 a 11 anos, com média de 6,2 anos. A grande maioria encontrava-se em estágio II, segundo classificação de Hoehn & Yarn e com independência funcional significativa, conforme medido pela escala de Schwab and England. A média de pontuação, em relação ao UPDRS foi de 30,5 pontos, variando de 19 a 46 pontos. Observou-se ainda que a grande maioria dos indivíduos encontrava-se em uso de levodopa, à exceção de dois pacientes (dados descritivos nos Apêndices 2).

5.3 Avaliações neuropsicológicas

Em relação aos testes da avaliação neuropsicológica, observa-se não haver diferença com significância estatística na maioria dos testes, considerando-se $p < 0,05$ e utilizando-se o teste t de Student e Mann-Whitney não paramétrico para comparação da distribuição de variáveis.

No segundo tempo do teste de Rey, no teste dos cinco pontos considerando construções não repetidas e no Winsconsin (parâmetro de falha de manutenção do set), observa-se uma tendência à diferença, mas com p não significante. Já no teste de trilhas e no teste dos cinco pontos (escore total e repetições), observa-se diferença com significância estatística quando comparados os dois grupos (vide Apêndice 3).

É válido ressaltar que não ocorreram diferenças nas avaliações de fluência verbal fonêmica e semântica (Tabela 2), assim como no MEEM.

Tabela 2 – Avaliação da fluência verbal nos indivíduos com DP e grupo controle

Resultados de fluência verbal			
	DP	Voluntários	P
Avaliação neuropsicológica			
Fluência semântica	14,8 (2,3)	14,1 (3,9)	0,488
Fluência fonêmica F	11,3 (3,7)	11,1 (3,9)	0,996
Fluência fonêmica A	10,4 (3,2)	10,5 (3,3)	0,935
Fluência fonêmica S	9,8 (3,1)	9,5 (3,8)	0,853

5.4 Dos resultados de Ressonância Magnética Funcional

5.4.1 Áreas de ativação cortical dos indivíduos com DP

Durante o paradigma de geração de palavras, foi observado aumento da resposta hemodinâmica nas áreas demonstradas na Figura 9. As áreas que aparecem na topografia dos ventrículos cerebrais foram consideradas artefatos. Nos dados da Tabela 3, pode ser visualizada a intensidade de ativação dos grupamentos de *voxels*.

Figura 9 - Mapa de ativação do grupo de pacientes com DP durante paradigma de geração de palavras. Nota-se maior atividade no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (em amarelo). Atividade também significativa no cíngulo anterior, área motora suplementar à esquerda e cerebelo à direita, considerando-se $p < 0,01$ (áreas em vermelho, com ativação mais significativa indicada em amarelo)

Tabela 3 - Áreas de ativação nos pacientes com DP

Região cerebral ^a	Lado	Coordenadas ^b			Pico βSSQr ^c	Número de Voxels ^d	p ^e
		X	y	z			
Lobo frontal							
Área de Broca (BA 44)	Esq	-40	19	31	0,3658	773	<0,001
Área de Broca (BA 45)	Esq	-43	19	20	0,0400	194	<0,001
Área motora suplementar (BA 6)	Esq	-11	-11	48	0,0134	893	0,005
Giro do Cíngulo							
Anterior (BA 24)	Dir	-18	30	15	0,0068	196	0,003
Anterior (BA 24)	Esq	-18	15	31	0,0087	699	0,001
Cerebelo							
Cerebelo (BA 71)	Dir	7	-74	-24	0,0206	10	<0,001

^a Números referem-se às áreas de Broadmann aproximadas (BA)

^b Coordenadas do voxel de maior significância estatística dentro da região, de acordo com o atlas de Tailarach e Tornoux (Tailarach et al., 1988)

^c Escore Z para o voxel de maior significância estatística em cada região.

^d Número total de voxels contínuos nas regiões com significado estatístico ($p < 0,005$)

^e Nível de significância estatística para cada agrupamento de voxel

Abreviaturas: DLPFC – Cortex dorsolateral pré-frontal; Dir – lado direito; Esq – lado esquerdo

5.4.2 Áreas de ativação cortical nos controles normais

No grupo controle, observou-se aumento de fluxo em áreas semelhantes ao grupo I, conforme apresentado na Figura 10. Nota-se atividade proeminente na região do cíngulo anterior. Os valores ativação encontrados no mapa, encontram-se especificados nos dados da Tabela 6.

Figura 10 - Mapa de ativação do grupo controle durante paradigma de geração de palavras. Nota-se atividade proeminente na região do cíngulo anterior e área motora suplementar esquerda. Observa-se atividade também na região do córtex frontal dorsolateral esquerdo e cerebelo à direita. As imagens presentes nos tálamos e em ventrículos foram consideradas como artefatos. Considerado como significativo para *voxel* $p < 0,05$ e $p < 0,01$ para *cluster* $p < 0,01$

Tabela 4 - Áreas de ativação no grupo controle

Região cerebral ^a	Lado	Coordenadas ^b			Pico β SSQr ^c	Número de voxels ^d	p ^e
		X	Y	z			
Lobo Frontal							
Área de Broca (BA 45)	Esq	-40	22	20	0,0283	285	<0,001
Área de Broca(BA 44)	Esq	-43	15	15	0,0247	249	<0,001
Área motora suplementar (BA 6)	Esq	0	7	53	0,0306	1560	<0,001
Giro do Cíngulo							
Anterior Médio (BA 24)	Dir	0	11	37	0,0394	371	<0,001
Anterior Médio (BA 24)	Esq	-14	7	31	0,0065	1084	0,001
Cerebelo							
Cerebelo (BA 71)	Dir	0	-70	-7	0,0157	166	<0,001

^a Números referem-se às áreas de Broadmann aproximadas (BA)

^b Coordenadas do voxel de maior significância estatística dentro da região, de acordo com o atlas de Tailarach e Tornoux (Tailarach et al., 1988)

^c Escore Z para o voxel de maior significância estatística em cada região.

^d Número total de voxels contínuos nas regiões com significado estatístico ($p < 0,005$)

^e Nível de significância estatística para cada agrupamento de voxel

Abreviaturas: DLPFC – Cortex dorsolateral pré-frontal; Dir – lado direito; Esq – lado esquerdo

5.4.3 Áreas de maior ativação cortical dos indivíduos com DP em relação aos controles normais

Na comparação entre os dois grupos, observou-se maior atividade no córtex frontal dorsolateral esquerdo, nos indivíduos com DP, conforme demonstrado na Figura 11. Nos dados da tabela 5, encontram-se as especificações de intensidade de ativação, localização e significância de atividade.

Figura 11 - Mapas de ativação das análises de variância ANOVA (ABAM), comparando a atividade cerebral de pacientes com DP e grupo controle. Observa-se presença de maior atividade sobretudo no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo nos indivíduos com DP (giro frontal e inferior – BA 44) com $p < 0,05$ para significância de *voxel* e $p < 0,01$ para *cluster*

Tabela 5 – Áreas de maior atividade nos indivíduos com DP em comparação ao grupo controle

Região cerebral ^a	Lado	Coordenadas ^b			Pico β SSQr ^c	Número de voxels ^d
		x	y	z		
Lobo frontal						
Área de Broca (BA 44)	Esquerdo	-43	11	25	0,0240	19

^a Números referem-se às áreas de Broadmann aproximadas (BA)

^b Coordenadas do voxel de maior significância estatística dentro da região, de acordo com o atlas de Tailarach e Tornoux (Tailarach et al., 1988)

^c Escore Z para o voxel de maior significância estatística em cada região.

^d Número total de voxels contínuos nas regiões com significado estatístico ($p < 0,001$)

5.4.4 Áreas de ativação nos controles em maior proporção

Quando as áreas de maior ativação no grupo controle foram analisadas em relação aos indivíduos com DP, encontrou-se atividade evidente na região do cíngulo anterior e área motora suplementar, conforme visualizado na Figura 12. A especificação dos clusters ativados pode ser encontrada nos dados da Tabela 6.

Figura 12 - Mapas de ativação das análises de variância ANOVA (ABAM) comparando atividade cerebral em indivíduos do grupo controle e pacientes com DP. Observa-se atividade significativa na área motora suplementar e giro do cíngulo, considerando-se $p < 0,05$ para significância de *voxel* e $p < 0,01$ para *cluster*

Tabela 6 – Áreas de maior atividade no grupo controle em relação ao grupo de pacientes com DP

Região cerebral ^a	Lado	Coordenadas ^b			Pico β SSQr ^c	Número de Voxels ^d
		x	y	z		
Lobo frontal						
Córtex premotor e área motora suplementar (BA 6) estendendo-se às áreas 32 e 24	Dir	4	15	48	0.0075	12
Córtex premotor e área motora suplementar (BA 6), estendendo-se às áreas 32 e 24	Esq	- 4	15	48	0.0087	13

^a Números referem-se às áreas de Broadmann aproximadas (BA)

^b Coordenadas do voxel de maior significância estatística dentro da região, de acordo com o atlas de Tailarach e Tornoux (Tailarach et al., 1988)

^c Escore Z para o voxel de maior significância estatística em cada região.

^d Número total de voxels contínuos nas regiões com significado estatístico ($p < 0,001$)

^e Nível de significância estatística para cada agrupamento de voxel

5.5 Análise comportamental

Na avaliação dos erros e acertos cometidos durante a execução do exame, dois pacientes com DP tiveram seus dados excluídos por problemas técnicos não relacionados aos pacientes. Utilizando-se o t de Student e Mann-Whitney para dados não paramétricos e, considerando-se como significativo $p < 0,05$, não foram observadas diferenças em relação ao desempenho durante o exame (Tabela 7). Os mapas de comparação não mostraram diferenças nas áreas ativadas entre os grupos. Dados absolutos encontram-se descritos no Apêndice 4.

Tabela 7 – Comparação entre grupo com DP e controle em relação ao desempenho na geração de palavras durante execução de paradigma da RMf

Resultados de fluência verbal			
Grupos de erros	Porcentagem de respostas corretas		P
	Grupo com DP	Grupo controle	
Excluídos erros de produção	95,1 (3,8)	90,3 (10,8)	0,400
Excluídos erros de desistência	95,2 (10)	90,6 (16,4)	0,458
Excluídos erros de articulação	91,1 (12,9)	95,4 (4,7)	0,158
Excluídos erros gramaticais	89,0 (7,4)	85,7 (9,6)	0,364
Excluídos todos os erros	75,5 (13,3)	72,1 (16)	0,610

6 *DISCUSSÃO*

6.1 Dos dados demográficos

Não foram observadas diferenças com significância estatística. Optou-se por realizar o estudo somente com indivíduos do sexo masculino, uma vez que, em relação à linguagem, existe evidência na literatura de diferenças nos padrões de ativação cortical entre os dois sexos. Um exemplo é o estudo realizado por Bell et al. (2006), comparando a ativação em diferentes atividades cognitivas. No paradigma de produção de palavras, observou-se que indivíduos do sexo masculino apresentaram ativação significativa, além daquelas apresentadas no grupo de mulheres, no córtex dorsolateral pré-frontal direito e esquerdo, lobo parietal inferior direito e cíngulo. O fato de não se incluir pacientes do sexo feminino, de certa forma, limita a aplicabilidade das conclusões, visto que estes não podem ser extrapolados, em toda a sua extensão, para o sexo feminino.

6.2 Dos pacientes com DP

Em relação ao grupo com DP, observou-se uma heterogeneidade na composição do grupo, sobretudo em relação ao tempo de duração da doença e drogas utilizadas. Dois dos pacientes não faziam uso de levodopa (DP9 e DP18), porém um já fazia uso de agonista dopaminérgico em posologia adequada há muitos meses com boa resposta clínica, e o outro

vinha em uso de amantadina mantendo boa capacidade funcional, assim optou-se por manter os mesmos no estudo. A presença de biperideno dentre as medicações utilizadas pelos pacientes também merece comentário. Na literatura, encontra-se evidência de que o biperideno esteja associado com piora do desempenho cognitivo a longo prazo e maior incidência de quadros de demências (Nishiyama, 2003). Contudo, os pacientes aqui incluídos estavam em doses progressivamente menores da medicação e, em razão das limitações sociais, o biperideno ainda se constitui na medicação extensamente utilizada no Brasil no tratamento da DP, fazendo com que a exclusão desses indivíduos tornasse o estudo de difícil execução.

Observou-se ainda que a grande maioria constituiu-se de pacientes com doença leve a moderada, sem grandes restrições motoras, estando a maior parte incluída no estágio II da escala de Hoehn & Yarn e com escore na escala de Schwab & England igual ou acima de 80. De certa forma, houve viés de seleção, uma vez que a presença de grandes limitações motoras dificultaria sobremaneira a realização da RMf.

A heterogeneidade em relação ao tempo de doença constituiu outro ponto de discussão. O tempo de duração da doença foi muito valorizado nos primeiros estudos que avaliaram os déficits cognitivos relacionados à DP (Aarsland et al., 2001). Mas, estudos subsequentes mostraram não ser o tempo de doença e sim o avançar da idade, o principal fator de risco para aparecimento de transtornos cognitivos (Burn et al., 2003; Emry et al., 2007).

6.3 Dos dados neuropsicológicos

Os pacientes não apresentaram diferença significativa em relação ao grupo controle na maior parte dos dados. Observou-se a tendência de diferença em relação à execução do teste de memória auditiva de Rey no 2º minuto e em relação à manutenção do set, em conformidade com estudos já previamente publicados (Monchi et al., 2004). A diferença mais significativa ocorreu em relação ao teste de trilhas e ao teste dos cinco pontos, porém é possível que haja, em ambos, influência de dificuldades motoras, o que poderia ter distorcido esses resultados.

Observou-se que os grupos não diferiram clinicamente nos parâmetros de fluência verbal, neste teste em específico, o que é interessante do ponto de vista fisiopatológico, pois poderiam inferir que alterações encontradas na ressonância magnética nesses pacientes poderiam anteceder as manifestações clínicas. Críticas, porém, poderão ser feitas a essa inferência, já que o número total de pacientes utilizado neste estudo possa ter sido insuficiente para demonstrar uma pequena diferença existente. Por outro lado, os dados de literatura são controversos em relação à existência dessa diferença em pacientes com DP leve a moderada, sobretudo pela falta de avaliação psiquiátrica na maioria desses estudos, nos quais não houve preocupação em excluir depressão no grupo de pacientes com DP, o que poderia influenciar o desempenho de fluência verbal, tanto semântica como fonêmica.

6.4 Dos dados de Ressonância Magnética Funcional

Técnicas de RMf em pacientes com DP têm se mostrado extremamente úteis para elucidar a circuitaria envolvida na fisiopatologia da doença, mas as dificuldades técnicas envolvidas podem comprometer os resultados, visto que os aspectos da própria doença, como o tremor, podem causar artefatos nas imagens obtidas (Arantes et al., 2006)

Apesar das dificuldades técnicas em se realizar RMf em pacientes com DP, considera-se ter havido perda de poucos dados, provavelmente pela experiência do grupo envolvido em específico em estudos com pacientes parkinsonianos. O paciente com DP de número 14 foi o único que teve seu exame não aproveitado por motivos técnicos que comprometiam a análise, não sendo processado pelo XBAM até as fases finais.

6.4.1 Do mapa de ativação nos indivíduos com DP

Observa-se a área de ativação mais proeminente na região frontal dorsolateral esquerda, seguida por ativação da porção anterior do cíngulo, área motora suplementar e do cerebelo à direita.

Estudos realizados inicialmente com PET demonstraram aumento de atividade no córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo e hipoatividade temporal superior bilateral (Frith, 1991). Posteriormente, diversos estudos mostraram o envolvimento do cíngulo e da área de Broca durante a produção de palavras (Heim, 2003; Heim, 2008; Whitney, 2008). Portanto, apesar da

patologia, redes basais de produção de palavras foram ativadas, conforme esperado nos indivíduos com DP.

Em relação ao envolvimento do cerebelo, é bem documentada sua participação no planejamento motor, mas alguns autores acreditam em sua participação em processos lingüísticos mais desenvolvidos. Alguns pesquisadores defendem que o envolvimento dos hemisférios cerebelares ocorreria de forma dimidiada, onde indivíduos com linguagem à esquerda teriam ativação cerebelar à direita (Hubrich-Ungureanu, 2002).

6.4.2 Do mapa de ativação nos controles normais

Observa-se, da mesma forma que nos parkinsonianos, presença de ativação no cíngulo, área motora suplementar, giro frontal dorsolateral esquerdo e do cerebelo à direita. Observa-se hipersinal em região de ventrículos laterais, o que pode ser atribuído a artefatos.

Analisando criticamente as áreas de ativação, fica evidente um envolvimento proeminente da região anterior do cíngulo e área motora suplementar. O envolvimento da área motora suplementar durante a produção de palavras também é fato bem documentado na literatura, apesar de ainda existirem muitos detalhes a serem elucidados. Lesões na área motora suplementar esquerda podem causar afasia transcortical motora, em que o paciente consegue repetir e compreender a linguagem, porém tem comprometimento importante na produção de palavras, apresentando

discurso não fluente. Evidências de lesões isquêmicas e hemorrágicas nessa área demonstram grande acometimento na iniciação do processo articulatorio e talvez um menor componente no processo semântico (Ziegler, 1997). Ainda há diferenciação entre os papéis da área motora suplementar direita, que é mais relacionada com processos articulatorios, enquanto a área motora suplementar esquerda estaria ligada a processos articulatorios e produção linguística (Mendez, 2004).

6.4.3 Áreas de maior ativação dos pacientes com DP em relação aos controles

Fica evidente a presença de ativação no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Esse achado é análogo ao que ocorreu em outros protocolos, em que se observou uma maior ativação de áreas corticais nos indivíduos com DP. Um desses estudos foi o de Grossman, em que se aplicou paradigma de compreensão de sentenças e observou-se maior ativação do córtex parietotemporal esquerdo nos indivíduos com DP (Grossman, 2003). As anormalidades na função pré-frontal em pacientes com DP pode resultar das interações anormais entre as áreas, aumentando a atividade das áreas corticais, de forma a compensar uma menor ativação das estruturas subcorticais, ainda que o desempenho clínico seja o mesmo.

Em estudos relacionados à função motora na DP, pode-se também encontrar achados semelhantes, com aumentos compensatórios na ativação do córtex parietal e premotor (Samuel, 1997, Sabatini 2000 e Haslinger

2001). Provavelmente, signifiquem maior plasticidade para o movimento, na presença de uma disfunção na área motora suplementar na DP ou ainda podem representar diferentes estratégias cognitivas para a iniciação do movimento como, por exemplo, maior atenção para a ação do que nos indivíduos normais (Rowe, 2002).

Explorando o córtex frontal dorsolateral, atualmente diversas projeções do estriato que chegam até esta área são reconhecidamente implicadas em funções cognitivas mais específicas. Em estudos envolvendo a memória operacional, a ativação dessa área ocorre de forma consistente, sendo mais especificamente o córtex frontal dorsolateral médio responsável pela manipulação de informação, dentro da memória de trabalho e pela identificação de estratégias para facilitar o desempenho de tarefas; atividades que envolvem memória mnemônica, como codificação e recuperação, ocorreriam em regiões mais ventrais. Desta forma, postulou-se uma divisão funcional do córtex frontal lateral:

1. Região ventrolateral (Br 45 e 47): Nível de atenção entre regiões corticais posteriores e o córtex frontal lateral. Capacidade para processos de baixo nível de controle, como comparações ou julgamentos sobre a ocorrência ou não ocorrência de estímulos lembrados e a iniciação de evocação intencional da memória de longo prazo.
2. Região frontal dorsolateral média (46 e 9): nível mais alto de controle executivo, recrutada apenas quando há manipulação

ativa e monitorização de informação dentro da memória. É recrutada quando estratégias organizacionais são necessárias para facilitar o desempenho com redução da carga sobre a memória.

Estas áreas provavelmente estariam mais susceptíveis à disfunção em pacientes com DP. Isso se daria porque, do circuito frontal dorsolateral de Alexander e DeLong, a principal saída da projeção dorsomedial do trato nigroestriatal é para a cabeça do núcleo caudado, que tem ligação com a porção média e dorsolateral do córtex frontal, e há correlação entre a perda de neurônios dopaminérgicos nessa região e o grau de demência (Rinne, 1989). O padrão de déficit executivo pode não ser por patologia do lobo frontal *per se*, mas secundário a depleção dopaminérgica estriatal, que efetivamente interrompe o fluxo normal de informação por meio da circuitaria frontoestriatal (Owen, 2004).

No caso específico do paradigma da geração de palavras, imagina-se em primeiro momento que esta atividade envolveria somente circuitaria cortical ligada primariamente à linguagem, porém, como relatado nos estudos mencionados e há uma forte participação das estruturas subcorticais nessa tarefa, muito provavelmente relacionada a mecanismos de evocação e de memória de trabalho, necessários para a execução adequada do paradigma (Rowe, 2002).

Pode-se fazer uma correlação interessante com os achados do estudo de Kalbe et al. (2009). Neste, nove pacientes com DP foram investigados antes e seis meses após cirurgia para ECP. Observou-se que, após a cirurgia, houve redução de captação no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, área de Broca e no cíngulo dorsal correlacionando-se com a queda no aprendizado verbal. Uma vez que, assumindo-se que esta área estaria exercendo uma atividade compensatória no pré-operatório e que, com a cirurgia, houve ruptura da área compensatória, é compreensível que estes pacientes tenham tido queda no aprendizado verbal.

6.4.4 Áreas de ativação mais evidentes no grupo controle

Observa-se atividade proeminente no cíngulo anterior e da área motora suplementar nos indivíduos normais em comparação com os parkinsonianos.

O papel do cíngulo ainda não é totalmente entendido, mas seu envolvimento é reconhecido em diversas atividades que envolvem funções executivas, sobretudo aquelas ligadas à memória operacional. Estudos com pacientes submetidos à estimulação cerebral profunda do NST mostraram que a redução do fluxo sanguíneo cerebral regional no córtex do cíngulo anterior (CCA) durante o teste de Stroop, correspondeu à piora no desempenho da tarefa, com redução também no estriato ventral, que recebe aferências do CCA, por meio da alça do cíngulo anterior descrita acima.

A modulação dopaminérgica das vias motoras e da memória ocorre por duas vias diferentes: projeções nigroestriatais que facilitam funções motoras indiretamente por projeções talâmicas para o córtex motor e projeções mesocorticais que facilita memória operacional por intermédio de diferentes aferências para o córtex pré-frontal (Cebalos-Baunmann, 2003). Com isso, poder-se-ia atribuir a menor atividade no cíngulo dos pacientes com DP à degeneração das vias mesocorticais que estariam influenciando o desempenho nessas vias relacionadas à memória operacional, com consequente menor ativação nessas áreas.

Estudos mais aprofundados, na tentativa de elucidar a conectividade dessas regiões, demonstraram haver conexões efetivas entre o CCA, o giro frontal medial esquerdo e o precuneus. Fu et al. (2006), testando paradigma de geração de palavras, em que eram apresentadas letras com dificuldades diferentes, constataram que, durante a geração de letras com dificuldade menor, o giro frontal teria um efeito facilitador sobre o precuneus e este uma função de suprimir o cíngulo. Já durante geração com letras de dificuldade progressivamente maior, mostraram que a influência frontal sobre o precuneus passava a ser negativa, com redução da ligação entre o precuneus e o cíngulo, que passava a ter uma ativação mais proeminente, talvez reforçando o papel de função executiva que tem a fluência verbal fonêmica. Mas, não se sabe se há alguma relação do cíngulo diretamente com a área frontal dorsolateral; o que se observa nesse estudo é que a área frontal aumentou sua atividade em parkinsonianos simultaneamente à menor

ativação do CCA e AMS, porém a ordem desses processos só poderia ser determinada por estudos prospectivos, estabelecendo uma melhor relação causal.

6.5 Da correlação comportamental durante o exame

Dado da maior importância observado neste estudo foi a constatação de que o desempenho nos dois grupos foi semelhante durante a aquisição de dados da RMf, o que fortalece a hipótese de que essas alterações de ativação cerebral precedem o aparecimento das alterações clínicas vistas em fases mais avançadas da doença.

Embora tenha havido perda de dados comportamentais de dois pacientes com DP, o fato não compromete as conclusões, uma vez que as alterações vistas nas áreas de ativação são significativas.

A ausência de diferença nas áreas de ativação em relação aos erros cometidos durante o exame pode ser atribuída a duas causas. Em primeiro lugar, o número de pacientes pode ser reduzido para alcançar poder estatístico; em segundo lugar, ao fato das áreas ativadas serem semelhantes e que, durante os erros, não haveria diferenças significativas quanto à atividade cortical.

7 CONCLUSÕES

Pacientes com DP apresentam áreas de ativação cortical anatomicamente semelhantes às áreas ativadas em indivíduos normais durante a atividade de geração de palavras: região frontal dorsolateral esquerda, giro do cíngulo anterior, área motora suplementar e do cerebelo à direita.

A ativação cortical em indivíduos com DP difere de controles normais no que diz respeito à intensidade de ativação: aumentada em relação, aos controles, em áreas do córtex frontal dorsolateral e reduzida nas proximidades da porção anterior do cíngulo e área motora suplementar.

8 ANEXOS

ANEXO A

Declaração de Helsinki V

Associação Médica Mundial - 1964 – 1996

Adotada na 18a. Assembléia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia (1964), alterada na 29a. Assembléia, em Tóquio, Japão (1975), 35a. em Veneza, Itália (1983), 41a. em Hong Kong (1989) e 48a. Somerset West/África do Sul

Introdução

É missão do médico salvar e preservar a saúde do povo. O conhecimento e consciência dele ou dela são devotados ao cumprimento desta missão.

A Declaração de Genebra da Associação Médica Mundial vincula o médico com o mundo. "A saúde de meu paciente será a minha principal consideração" e o Código Internacional de Ética Médica declara que "Qualquer ato ou Conselho que possa vir a reduzir a resistência física ou mental de um ser humano só poderá ser usado em seu interesse".

A finalidade da pesquisa médica envolvendo seres humanos deve ser o aperfeiçoamento do diagnóstico, procedimentos terapêuticos e profiláticos e a compreensão da etiologia e da patologia da doença.

Na prática médica atual, a maioria dos diagnósticos, procedimentos terapêuticos e profiláticos envolve riscos. Isto se aplica "a fortiori" à pesquisa biomédica.

O processo médico baseia-se na pesquisa a qual em última análise deve alicerçar-se em parte em experiência envolvendo seres humanos.

No campo da pesquisa biomédica, uma distinção fundamental deve ser feita entre a pesquisa médica na qual o objetivo é essencialmente o diagnóstico ou a terapêutica para um paciente e a pesquisa médica, cujo objeto essencial é puramente científico e sem um valor direto diagnóstico ou terapêutico para a pessoa sujeita à pesquisa.

Deve ser tomado um cuidado especial na condução de pesquisa que possa afetar o meio ambiente e ainda o bem estar dos animais utilizados para a pesquisa deve ser respeito.

Devido ao fato de que é essencial que os resultados de experiências de laboratório sejam aplicados aos seres humanos para maior conhecimento científico, e a fim de amenizar o sofrimento da humanidade, a Associação Médica Mundial elaborou as seguintes recomendações como um guia para todo médico na pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Elas devem ser revistas no futuro. Deve-se acentuar que os padrões conforme delineados são apenas um guia para os médicos de todo o mundo. Os médicos não estão isentos de responsabilidades criminais, civis e éticas segundo as leis de seus próprios países.

I - Princípios básicos

1. A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve estar de acordo com os princípios científicos geralmente aceitos e basear-se tanto na experimentação, adequadamente conduzida com animais ou em laboratório, como no conhecimento profundo da literatura científica.
2. O planejamento e a execução de qualquer procedimento experimental que envolve seres humanos devem ser claramente formulados em protocolo experimental (projeto de pesquisa) a ser encaminhado para consideração, comentários e orientação a um comitê independente do pesquisador e do

patrocinador, este comitê deve estar de acordo com as leis e regulamentos do país no qual a pesquisa irá se desenvolver.

3. A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser conduzida apenas por pessoal com qualificação científica e sob a supervisão de um médico com competência clínica. A responsabilidade sobre o ser humano deve recair sempre sobre a pessoa com qualificação médica e nunca sobre o indivíduo submetido à pesquisa, mesmo que esse indivíduo tenha dado seu consentimento.
4. A pesquisa biomédica que envolve seres humanos só pode ser conduzida com legitimidade quando a importância do objetivo for proporcional ao risco inerente ao trabalho.
5. Todo projeto de pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser precedido por uma avaliação cuidadosa dos riscos previsíveis e dos possíveis benefícios, tanto para o indivíduo submetido à experimentação como para os outros. Os interesses do indivíduo devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.
6. Deve ser sempre respeitado o direito do indivíduo submetido à pesquisa em preservar a sua integridade. Devem ser tomadas todas as precauções para respeitar a privacidade do indivíduo e minimizar o dano que a pesquisa possa causar à sua integridade física e mental e à sua personalidade.
7. Os médicos devem evitar comprometer-se em projetos de pesquisa que envolvem o uso de seres humanos, a menos que estejam convencidos de que os riscos envolvidos são previsíveis. Os médicos devem interromper qualquer pesquisa se observarem que os riscos são maiores do que os possíveis benefícios.
8. Na publicação dos resultados da pesquisa, o médico é obrigado a preservar a precisão dos resultados. Não devem ser aceitos para publicação os relatos de experimentos que não estejam em conformidade com os princípios estabelecidos nesta Declaração.
9. Em qualquer pesquisa com seres humanos, cada participante em potencial deve ser adequadamente informado sobre as finalidades, os métodos, os benefícios esperados, os possíveis riscos e sobre o desconforto que a pesquisa possa trazer. O participante em potencial deve ser informado de que tem plena liberdade para se abster de participação na pesquisa e de que é livre para suspender o consentimento sobre sua participação a qualquer momento. O médico deve obter então o consentimento informado, dado de forma livre e preferentemente por escrito.
10. Na obtenção de consentimento informado para projeto de pesquisa, o médico deve ser particularmente cuidadoso com o indivíduo que, de alguma forma, dependa dele ou possa ter concordado sob pressão. Nesse caso, o consentimento informado deve ser obtido por um médico que não esteja envolvido na pesquisa e que seja completamente independente nesse relacionamento oficial.
11. No caso de incapacidade legal, o consentimento informado deve ser dado pelo responsável, estabelecido segundo a legislação do país. Se a capacidade física e mental tornar impossível obter consentimento informado ou se o participante for menor de idade, a permissão dada por um parente responsável substitui a do participante, de acordo com a legislação de cada país.

Sempre que a criança for de fato capaz de dar seu consentimento, este deve ser obtido em acréscimo àquele fornecido pelo seu guardião legal.

12. O projeto de pesquisa deve sempre conter uma declaração sobre as considerações éticas envolvidas e indicar se foram cumpridos os princípios enunciados na presente Declaração.

II - Pesquisa médica combinada com cuidados profissionais (Pesquisas clínicas)

1. O médico deve ser livre para usar novo método de diagnóstico ou terapia no tratamento de pessoas doentes se, de acordo com o seu julgamento, este novo método trazer a esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento.
2. Os possíveis benefícios, riscos e desconfortos de um novo método devem ser contrabalançados com as vantagens dos melhores métodos correntes de diagnóstico e terapia.
3. Em qualquer estudo médico deve ser garantido o melhor método corrente de diagnóstico e terapia para cada paciente - incluindo os do grupo-controle, se houver esse grupo no estudo. Isto não exclui o uso de placebos inertes em estudos onde não existam métodos diagnósticos ou terapêuticos comprovados.
4. O fato de um paciente se recusar a participar de uma pesquisa nunca deve interferir no relacionamento médico-paciente.
5. Se o médico considerar que é fundamental não obter consentimento informado, as razões específicas para este propósito devem ser explicadas no protocolo do experimento para conhecimento da comissão independente (artigos I.1 e I.2).
6. O médico pode combinar pesquisa médica com cuidados profissionais, com o objetivo de adquirir novos conhecimentos médicos, somente se a pesquisa médica seja justificada pelo potencial valor diagnóstico ou terapêutico para o paciente.

III - Pesquisa biomédica não-terapêutica envolvendo seres humanos - (Pesquisa biomédica não-clínica)

1. Na aplicação puramente científica da pesquisa médica conduzida em ser humano, é dever do médico permanecer como protetor da vida e da saúde da pessoa na qual a pesquisa está sendo realizada.
2. Os participantes devem ser voluntários, sejam pessoas saudáveis ou pacientes, nestes o delineamento experimental não deve estar relacionado à sua doença.
3. O pesquisador ou a equipe de pesquisa devem interromper a pesquisa se julgarem que a continuação possa ser prejudicial ao participante.
4. Na pesquisa com seres humanos, as considerações sobre o bem-estar dos participantes da pesquisa devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

ANEXO B**Termo de consentimento livre e esclarecido pós-informado dos indivíduos incluídos****HOSPITAL DAS CLINICAS****DA****FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

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

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: *“Avaliação da fluência verbal em pacientes com Doença de Parkinson –estudo com Ressonância Magnética Funcional”*
2. PESQUISADOR: Dra. Fernanda Martins Maia
CARGO/FUNÇÃO: Aluna de Pós Graduação do Doutorado do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .102.238
UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO	☐	RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO
☐ RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐	
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 (um) ano

Fernanda Martins Maia

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

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

O senhor está sendo convidado para participar de uma pesquisa sobre a fluência verbal nos pacientes com doença de Parkinson. Fluência verbal é a capacidade que uma pessoa tem de falar o maior número de palavras que tenham semelhanças entre si em um certo tempo. Cada vez mais os pesquisadores conseguem detectar alterações neste teste nos pacientes com doença de Parkinson e isso pode ser pela forma diferente com que os pacientes com Doença de Parkinson se lembram das palavras, usando áreas do cérebro de forma diferente.

O senhor responderá questionários gerais e outros mais específicos para avaliar sua linguagem e memória. Também passará por uma avaliação médica para saber a respeito da sua saúde. Para que possamos compara-lo com os voluntários sem doença de Parkinson, os senhor realizará um exame chamado Ressonância Magnética Funcional, que serve para ver as áreas do cérebro que funcionam mais enquanto o senhor enxerga algumas figuras e enquanto o senhor fala palavras que começam com determinadas letras.

No dia deste exame, o senhor vai ser colocado dentro do aparelho de ressonância magnética, que é um grande ímã com um túnel. Durante o exame, o senhor irá ouvir um som relativamente alto, porém seus ouvidos serão protegidos com fones. Então serão realizadas imagens do cérebro. O senhor será instruído durante o exame para realizar algumas tarefas simples como repetir mentalmente número, falar palavras que começam com determinadas letras ou olhar para imagens na tela. Isso é feito sem necessidade de injetar qualquer substância ou de usar radiação, só a força do campo magnético e ondas de rádio (bastante semelhantes às ondas das rádios de FM) que não causam efeitos maléficos à sua saúde. O senhor ficará cerca de 1 hora no equipamento, haverá um intervalo para descanso e retornará para 30 minutos finais.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Como explicado acima, o senhor foi escolhido para que possamos comparar pacientes com Doença de Parkinson com voluntários saudáveis. O senhor será examinado por um médico para avaliação de sua saúde. Então fará alguns testes com um neuropsicólogo para avaliar sua memória, linguagem, capacidade de calcular entre outras coisas. Além disso realizará um exame de ressonância magnética, conforme descrito acima.

Se o senhor tomar alguma medicação, deverá continuar tomando-as da mesma forma.

3. Desconfortos e riscos esperados

O exame de Ressonância Magnética não causa nenhum mal à saúde. O médico estará o tempo todo observando o exame e pode se comunicar com a pessoa dentro do aparelho. A qualquer momento, o senhor poderá apertar um botão para parar o exame. O túnel é iluminado e tem um ventilador, mas algumas pessoas se sentem mal em lugares pequenos. Se este for o caso, basta pedir e a pessoa será retirada prontamente. Caso isso aconteça, o aparelho possui diversos microfones e o senhor deverá dizer o que está sentindo e prontamente será atendido, e caso necessários, será retirado do aparelho.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

O senhor passará por avaliações com médicos e psicólogos que farão testes para o diagnóstico de depressão, problemas de linguagem e de memória. Caso o senhor tenha algum destes problemas, será encaminhado para tratamento específico.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não há outras maneiras alternativas de obter as mesmas informações sobre a atividade cerebral com a mesma precisão e características que a ressonância magnética funcional

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Direito, em qualquer momento, a ter informações sobre a forma da pesquisa e os seus riscos e vantagens, inclusive para esclarecer as dúvidas do paciente.
2. Em qualquer momento, o paciente poderá desistir do estudo e isso NÃO irá causar nenhum problema ao tratamento futuro do paciente no Hospital das Clínicas.
3. É garantido ao paciente que todas as informações da pesquisa serão confidenciais (secretas).
4. Se ocorrer qualquer problema de saúde com o paciente por causa da pesquisa, o paciente terá o direito de ter tratamento específico no Hospital das Clínicas da FMUSP.
5. Se houver qualquer problema de saúde ao paciente devido a pesquisa, este terá direito a receber uma recompensa (indenização).

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra Fernanda Martins Maia. Fone: (11) 3060.9132 ou (11) 9242.5920

Dr. Egberto Reis Barbosa. Fone: (11) 3069.6401

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Não há.

VII - 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 200__.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Fernanda Martins Maia

ANEXO C

CrITÉRIOS CLÍNICOS para o Diagnóstico de Doença de Parkinson do Banco de Cérebros do Reino Unido - (UK *Parkinson's Disease Brain Bank Criteria*)

1º passo: Diagnóstico de Síndrome Parkinsoniana

- Bradicinesia (lentidão da iniciação de movimentos voluntários com a progressiva redução na velocidade e amplitude em ações repetitivas)
- Pelo menos um dos seguintes:
 - Rigidez muscular
 - Tremor de repouso de 4-6Hz
 - Instabilidade postural não causada por disfunção: visual primária, vestibular, cerebelar, ou propriocepção.

2º passo: Critérios de exclusão para doença de Parkinson

- História de AVC de repetição com progressão em degraus das características parkinsonianas
- História de TCE de repetição
- História de encefalite
- Crises oculogíricas
- Tratamento com neurolépticos no início dos sintomas
- Mais de um parente afetado
- Sintomas exclusivamente unilaterais após 3 anos de doenças
- Paralisia supranuclear do olhar
- Sinais cerebelares
- Envolvimento autonômico grave
- Demência grave com distúrbios de memória, linguagem e praxia
- Sinal de Babinski
- Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante na TC de crânio

- Resposta negativa a grandes doses de levodopa (se a foi excluída mal absorção)
- Exposição a MPTP

3º passo: Critérios prospectivos de suporte para doença de Parkinson

(três ou mais são requeridos para o diagnóstico definitivo de doença de Parkinson)

- Início unilateral
- Tremor de repouso presente
- Desordem progressiva
- Assimetria persistente afetando o lado de início mais frequentemente
- Resposta excelente a levodopa (70-100%)
- Coréia grave induzida por levodopa
- Reposta a levodopa por cindo ou mais anos
- Curso clínico de 10 anos ou mais

ANEXO D

Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease

1. Estagio um
 1. Sinais e sintomas em um lado do corpo
 2. Sintomas leves
 3. Sintomas inconvenientes, mas não debilitantes
 4. Geralmente, apresenta com tremor de um membro
 5. Amigos notaram mudanças na postura, locomoção e expressão facial
2. Estagio dois
 1. Sintomas são bilaterais
 2. Mínima debilidade
 3. Postura e marcha estão afetados
3. Estagio três
 1. Diminuição dos movimentos do corpo significantes
 2. Prejuízo no equilíbrio no início da marcha ou em posição ortostática
 3. Disfunção generalizada que é moderadamente grave
4. Estagio quatro
 1. Sintomas graves
 2. Consegue andar em um espaço limitado
 3. Rigidez e bradicinesia
 4. Não consegue mais viver sozinho
 5. Tremor tende a ser menor que nos estágios iniciais
5. Estagio cinco
 1. Estagio caquético
 2. Invalidez completa
 3. Não consegue andar ou ficar de pé
 4. Necessita de cuidados de cuidador constante

ANEXO E

Escala de atividades cotidianas de Schwab and England (*Schwab and England Activities of Daily Living*)

A pontuação pode ser feita pelo avaliador ou próprio paciente:

- * **100%**-Completamente independente. hábil para fazer todas tarefas sem lentificação, dificuldade ou prejuízo
- * **90%**-Completamente independente. hábil para fazer todas tarefas com alguma lentificação, dificuldade ou prejuízo Pode levar o tempo dobrado
- * **80%**-Independente na maioria das tarefas. Leva o tempo dobrado para realizá-las. Consciente da dificuldade e lentificação
- * **70%**-Não completamente independente. Mais dificuldades com algumas tarefas. 3 a 4 vezes mais tempo em algumas tarefas. Pode levar grande parte do tempo para algumas atividades.
- * **60%**-Alguma dependência. Pode fazer a maioria das tarefas, mas muito lento e com muito esforço, erros, algumas impossíveis
- * **50%**-mais dependente. Ajuda na metade das tarefas. Dificuldade com tudo.
- * **40%**-Muito dependente. Pode precisar de assistência em todas as tarefas, mas faz algumas sozinho
- * **30%**-Com algum esforço, consegue fazer algumas atividades sozinho. Muita ajuda é necessária.
- * **20%**-Não faz atividades sozinho. Pode, com discreta ajuda, fazer algumas atividades sozinho.
- * **10%**-Totalmente dependente.
- * **0%**-Funções vegetativas como deglutição, função vesical e intestinal não estão funcionando. Restrito a cama.

ANEXO F**Escala unificada da doença de Parkinson (Unified Parkinson Disease Rating Scale - UPDRS) – Parte III (Sessão Motora)****Exame motor***** Fala**

0-normal

1-leve perda da expressão, dicção ou volume

2-monotono, empastada, mas compreensível

3-marcadamente prejudicada, difícil de entender

4-não compreensível

*** Expressão facial**

0-Normal

1-Leve hipomimia, pode ser face de "poker"

2-discreto, mas definidamente anormal na expressão

3-hipomimia moderada, lábios separados parte do tempo

4-face em mascara, lábios separados 1/4 de polegada com perda completa da expressão

*** Tremor no repouso***** Face**

0-ausente

1-leve e infreqüente

2-leve e presente maior parte do tempo

3-Moderado e presente maior parte do tempo

4-marcante e presente maior parte do tempo

• Membro superior direito (MSD)

0-ausente

1-leve e infreqüente

2-leve e presente maior parte do tempo

3-Moderado e presente maior parte do tempo

4-marcante e presente maior parte do tempo

*** MSE**

0-ausente

1-leve e infreqüente

2-leve e presente maior parte do tempo

3-Moderado e presente maior parte do tempo

4-marcante e presente maior parte do tempo

* **MID**

0-ausente

1-leve e infreqüente

2-leve e presente maior parte do tempo

3-Moderado e presente maior parte do tempo

4-marcante e presente maior parte do tempo

* **MIE**

0-ausente

1-leve e infreqüente

2-leve e presente maior parte do tempo

3-Moderado e presente maior parte do tempo

4-marcante e presente maior parte do tempo

* **Tremor postural ou de ação**

* **MSD**

0-ausente

1-leve, presente com ação

2-moderado, presente com ação

3- moderado, presente com ação e postura

4-marcante, interfere com alimentação

* **MSE**

0-ausente

1-leve, presente com ação

2-moderado, presente com ação

3- moderado, presente com ação e postura

4-marcante, interfere com alimentação

* **Rigidez**

* **Pescoço**

0-ausente

1-discreto ou somente com ativação

2-leve/moderado

3-marcante, toda a extensão do movimento

4-grave

* **MSD**

0-ausente

1-discreto ou somente com ativação

2-leve/moderado

3-marcante, toda a extensão do movimento

4-grave

* **MSE**

0-ausente

1-discreto ou somente com ativação

2-leve/moderado

3-marcante, toda a extensão do movimento

4-grave

* **MID**

0-ausente

1-discreto ou somente com ativação

2-leve/moderado

3-marcante, toda a extensão do movimento

4-grave

* **MIE**

0-ausente

1-discreto ou somente com ativação

2-leve/moderado

3-marcante, toda a extensão do movimento

4-grave

* **Bater dedos**

* **Direita**

0-normal

1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude

2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção

3-intensamente prejudicado. Paradas e hesitações freqüentes

4-mal consegue executar

* **Esquerda**

0-normal

1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude

2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção

3- intensamente prejudicado. Paradas e hesitações freqüentes

4-mal consegue executar

* **Movimentos da mão (abrir e fechar mãos em rápida sucessão)**

* **Direita**

0-normal

1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude

2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção

3- intensamente prejudicado. Paradas e hesitações freqüentes

4-mal consegue executar

* **Esquerda**

0-normal

1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude

2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção

3- intensamente prejudicado. Paradas e hesitações freqüentes

4-mal consegue executar

* **Movimentos rápidos alternantes**

* **Direita**

0-normal

1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude

2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção

3- intensamente prejudicado. Paradas e hesitações freqüentes

4-mal consegue executar

* **Esquerda**

0-normal

1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude

2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção

3- intensamente prejudicado. Paradas e hesitações freqüentes

4-mal consegue executar

* **Agilidade com a perna (bater o calcanhar no chão, a amplitude precisa ser de 3 polegadas ou 9 centímetros)**

* **Direita**

0-normal

1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude

2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção

3- intensamente prejudicado. Paradas e hesitações freqüentes

4-mal consegue executar

* **Esquerda**

0-normal

1-levemente devagar, e/ou redução em amplitude

2-moderadamente prejudicado. Fadiga definida e precoce pode causar interrupção

3- intensamente prejudicado. Paradas e hesitações freqüentes

4-mal consegue executar

* **Levantando da cadeira (paciente levanta da cadeira com os braços cruzados sobre o peito)**

0-normal

1-devagar, pode precisar de mais de uma tentativa

2-Empurra a si mesmo pelos braços ou pelo assento

3-tende a cair para trás, pode precisar de varias tentativas, mas pode levantar sem assistência

4-Não capaz de levantar sem ajuda

* **Postura**

0-normal

1-Discretamente inclinado, pode ser normal para pessoas idosas

2-definitivamente anormal, moderadamente inclinado, pode balançar para o lado

3- intensamente inclinado com cifose

4-flexão marcada com extrema anormalidade de postura

* **Marcha**

0-normal

1-anda devagar, pode se arrastar com pequenos passos, sem festinação ou propulsão

2-anda com dificuldade, pouca ou nenhuma assistência, pouca festinação, passos pequenos ou propulsão

3-distúrbio grave, não consegue andar

4- não consegue andar

* **Instabilidade postural (teste da retropulsão)**

0-normal

1-recupera-se sem ajuda

2 - pode cair se não segurado

3-cai espontaneamente

4-incapaz de ficar de pé

* **Bradicinesia/hipocinesia corporal**

0-nenhuma

1-Lentificação mínima, pode ser normal

2-lentificação leve, pobreza de movimentação ou diminuição da amplitude de movimentos

3-lentificação moderada, pobreza ou pequena amplitude

4-lentificação, pobreza ou amplitude marcante diminuídas

ANEXO G

Questionário de Segurança para Ressonância Magnética

Nome: _____

Data: ____/____/____ Data do Nascimento: ____/____/____

Peso: _____ Altura: _____

1. Você já foi submetido à alguma cirurgia ? () Não () Sim Qual ?

2. Usa Marca passo ou algum tipo de prótese (ouvido, dentes, etc) ? () Não () Sim

Local: _____

3. Possui algum clip de metal no corpo ? () Não () Sim

Local: _____

4. Já sofreu algum ferimento com serra ou farpas metálicas ? Com estilhaço ou arma de fogo ? () Não () Sim

Local: _____

5. Tem claustrofobia ? () Não () Sim _____

6. É hipertenso ? () Não () Sim _____

7. É diabético ? () Não () Sim _____

8. É cardiopata ? () Não () Sim _____

9. É nefropata ? () Não () Sim _____

10. Tem problemas respiratórios ? () Não () Sim _____

11. É alérgico ? () Não () Sim _____

12. Já utilizou contraste iodado ? () Não () Sim _____

13. Região a ser estudada: CRANIO

14. Diagnóstico clínico: _____

15. Prescrição do Contraste

Dosagem	Médico	Administrado	Enfermagem
---------	--------	--------------	------------

--	--	--	--

9 REFERÊNCIAS

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease – a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001; 56:730-36.

Alexander GE, DeLong MR, Strick P. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci*. 1986; 9:357-81.

Almgren PE, Andersson AL, Kullberg G. Long-term effects on verbally expressed cognition following left and right ventrolateral thalamotomy. *Confin Neurol*. 1972; 34(1):162-8.

Amaro Jr E, Barker GJ. Study design in fMRI: Basic principles. *Brain Cogn*. 2006; 60:220-32.

Amaro Jr E, Williams SC, Shergill SS, Fu CH, MacSweeney M, Picchioni MM, et al. Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging: current strategies and future prospects. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 16:497-510.

Auriacombe S, Grossman M, Carvell S, Gollomp S, Stern MB, Hurtig H. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 1993; 7:182-92.

Arantes PR, Cardoso EF, Barreiros MA, Teixeira MJ, Gonçalves MR, Barbosa ER, et al. Performing functional magnetic resonance imaging in patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2006; 21(8):1154-62.

Azuma T, Bayles KA, Cruz RF, Tomoeda CK, Wood JA, McGeagh A. Comparing the difficulty of letter, semantic and name fluency tasks for normal elderly and patients with Parkinson's Disease. *Neuropsychology*. 1997; 11(4):488-97.

Barbosa ER, Lefèvre BH, Comerlatti LR, Scaff M, Canelas HM. Neuropsychological disfunction in patients with Parkinson's Disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 1987; 45(2):109-18.

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

Basho S, Palmer ED, Rubio MA, Wulfeck B, Muller RA. Effects of generation mode in fMRI adaptations of semantic fluency: Paced production and overt speech. *Neuropsychologia*. 2007; 45 (8):1697-706.

Bell EC, Willson MC, Wilman AH, Dave S, Silverstone PH. Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. *Neuroimage*. 2006; 30(2):529-38.

Braak H, Tredici KD, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Udo Rub. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*. 2000; 249(Suppl 3):III 1-5.

Brammer MJ, Bullmore ET, Simmons A et al. Generic brain activation mapping in functional magnetic resonance imaging: a nonparametric approach. *Magn Reson Imaging*. 1997;15:763-70.

Brammer M. XBAM_v3.4 Method (January 2005 version). Brain Image Analysis Unit, Centre for Neuroimaging Studies, Institute of Psychiatry, London [Internet]. Available from: <http://www.brainmap.co.uk/Documents/XBAM%20Method.doc>

Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet*. 1984; 1:1262-1265.

Brucki SM, 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; 37:1771-77.

Burn DJ, O'Brien JT. Use of functional imaging in Parkinsonism and dementia. *Mov Disord*. 2003;18(6):S88-95.

Canning S, Leach L, Stuss D, Ngo L, Black S. Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology*. 2004; 62:556-62.

Carbon M, Marie RM. Functional imaging of cognition in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16:475-80.

Cardoso EF, Fregni F, Martins Maia F, Boggio PS, Luis Myczkowski M, Coracini K, et al. rTMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008; 11(2):173-83.

Ceballos-Baumann AO. Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT. *J Neurol*. 2003; 250 (Suppl 1): I/15-23.

Chien HF, Rohé CF, Costa MD, Breedveld GJ, Oostra BA, Barbosa ER, et al. Early-onset Parkinson's disease caused by a novel parkin mutation in a genetic isolate from north-eastern. *Brazil Neurogenetics*. 2006; 7(1):13-9.

Chollet F, Loubinoux L, Pariente J, Carel C, Albucher JF, Rascol O, et al. Modulation pharmacologique de l'activité cérébrale: apport de La neuroimagerie fonctionnelle. *Rev Neurol (Paris)*. 2001; 157(8-9):827-31.

Cools R, Stefanova E, Barker RA, Robbins TW, Owen AM. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain*. 2002; 125(3):584-94.

Dagher A, Owen AM, Boeker H, Brooks DJ. The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain*. 2001; 124 (5):1020-32.

De Gaspari D, Siri C, Di Gioia M, Antonini A, Isella V, Pizzolato A, et al. Clinical correlates and cognitive underpinnings of verbal fluency impairment after chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006; 12(5):289-95.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition (DSM-IV). Washington: American Psychiatric Publishing;1994.

Diaz M, Sailor K, Cheung D, Kuslansky G. Category size effects in semantic and letter fluency in Alzheimer's patients. *Brain Lang*. 2004; 89:108-14.

Diemling M, Barth M, Moser E. Quantification of signal changes in gradient recalled echo FMRI. *Magn Reson Imaging*. 1997; 15(7):753-62.

Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707.

Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Parkinson Study Group Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(24):2498-508.

Feany, Mel B. New Genetic Insights into Parkinson's Disease. *N Eng J Med*. 2004; 351 (19):1937-40.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.

Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83(4):1140-4.

Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ¹⁵O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr*. 1980; 4(6):727-36.

Frith CD, Friston KJ, Liddle PF, Frackowiak RS. A PET study of word finding. *Neuropsychologia*. 1991; 29(12):1137-48.

Fu CHY, Morgan K, Suckling J, Williams SCR, Andrew C, Vythelingum GN, et al. A functional magnetic resonance imaging study of overt letter verbal fluency using a clustered acquisition sequence: greater anterior cingulate activation with increased task demand. *Neuroimage*. 2002; 17:871-9.

Fu CH, McIntosh AR, Kim J, Chau W, Bullmore ET, Williams SC, Honey GD, McGuire PK. Modulation of effective connectivity by cognitive demand in phonological verbal fluency. *Neuroimage*. 2006; 30(1):266-71.

Gati JS, Menon RS, Ugurbil K, Rutt BK. Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue. *Magn Reson Med*. 1997; 38(2):296-302.

Globus M, Mildworf B, Melamed E. Cerebral blood flow and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology*. 1985; 35:1135-9.

Gotham AM, Brown RG, Mardsen CD. Frontal cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain*. 1998; 111:299-321.

Green J, McDonald WM, Vitek JL, Evatt M, Freeman A, Haber M, et al. Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology*. 2002; 59:1320-24.

Grossman M, Cooke A, DeVita C, Lee C, Alsop D, Detre J, et al. Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease: an fMRI study. *Neurology*. 2003; 60(5):775-81.

Gurd JM, Ward CD. Retrieval from semantic and letter-initial categories in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 1989;27:743-46.

Haslinger B, Erhard P, Kampfe N, Boecker H, Rummery E, Schwaiger M, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging in PD before and after levodopa. *Brain*. 2001; 124(3):558-70.

Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. (International LRRK2 Consortium). Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2008; 7(7):583-90.

Heim S, Opitz B, Müller K, Friederici AD. Phonological processing during language production: fMRI evidence for a shared production-comprehension network. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003; 16(2):285-96.

Heim S, Eickhoff SB, Amunts K. Specialisation in Broca's region for semantic, phonological, and syntactic fluency? *Neuroimage*. 2008; 40(3):1362-8.

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

Hu MTM, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, Bell JD, Labbe C, Cunningham VJ, et al. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients – a combined 31P-MRS and 18FDG-PET study. *Brain.* 2000; 123:340-52.

Hubrich-Ungureanu P, Kaemmerer N, Henn FA, Braus DF. Lateralized organization of the cerebellum in a silent verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci Lett.* 2002;319(2):91-4.

Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging.* Sunderland: Sinauer Associates; 2004.

Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham, RHS, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2000; 54(8):1596-1603.

Jankovic J. Surgery for Parkinson disease and other movement disorders: benefits and limitations of ablation, stimulation, restoration, and radiation. *Arch Neurol.* 2001; 58(12):1970-2.

Jacobs DM, Marder K, Cote LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology.* 1995; 45:1691-6.

Kalbe E, Voges J, Weber T, Haarer M, Baudrexel S, Klein JC, et al. Frontal FDG-PET activity correlates with cognitive outcome after STN-DBS in Parkinson disease. *Neurology.* 2009; 72(1):42-9.

Kim SG, Rostrup E, Larsson HB, Ogawa S, Paulson OB. Determination of relative CMRO₂ from CBF and BOLD changes: significant increase of oxygen consumption rate during visual stimulation. *Magn Reson Med.* 1999; 41(6):1152-61.

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity

during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(12):5675-79.

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998; 339(15):1044-53a.

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med*. 1998; 339(16):1130-43b.

Lewis SJG, Dove A, Robbins TW, Baker RA, Owen AM. Cognitive Impairments in Early Parkinson's Disease are accompanied by Reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci*. 2003; 23(15):6351-56.

Lezak M. *Neuropsychological Assessment*. 3 ed New York: Oxford University Press; 1995.

Li D, Wang Y, Waight DJ. Blood oxygen saturation assessment in vivo using T2* estimation. *Magn Reson Med*. 1998; 39(5):685-90.

Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1997; 54:260-4.

Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64:178-83.

Mandeville JB, Marota JJ. Vascular filters of functional MRI: spatial localization using BOLD and CBV contrast. *Magn Reson Med*. 1999; 42(3):591-8.

Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FRJ, Middelkoop HAM, Stiggelbout AM, van Hilster JJ. Assessment of cognition in Parkinson's Disease. *Neurology*. 2003; 51:1222-28.

Marra C, Ferraccioli M, Gainotti G. Gender-related dissociations of categorical fluency in normal subjects and in subjects with Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*. 2007; 21(2):207-11.

- Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S "Tip-of-the-tongue" phenomenon in Parkinson disease. *Neurology*. 1982; 32(5):567-70.
- Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Komatsu K, Kubori T, Uda F. Minor depression and brain perfusion images in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:169-74.
- Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, Bertolino A, Goldberg TE, Chase TN, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's Disease. *Ann Neurol*. 2002; 51:156-64.
- Mendez MF. Aphemia-like syndrome from a right supplementary motor area lesion. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004; 106(4):337-9.
- Menon RS, Goodyear BG. Submillimeter functional localization in human striate cortex using BOLD contrast at 4 Tesla: implications for the vascular point-spread function. *Magn Reson Med*. 1999; 41(2):230-5.
- Monchi O, Petrides M, Doyon J, Postuma RB, Worsley K, Dagher A. Neural Bases of Set-Shifting Deficits in Parkinson's Disease. *J Neurosci*. 2004; 24(3):702-710.
- Müller U, Wächter T, Barthel H, Reuter M, von Cramon DY. Striatal [123I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2000; 107(3):303-19.
- Nishiyama K, Mizuno T, Sakuta M, Kurisaki H. Chronic dementia in Parkinson's disease treated by anticholinergic agents. Neuropsychological and neuroradiological examination. *Adv Neurol*. 1993; 60:479-83.
- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 1990; 14(1):68-78.
- Oja JM, Gillen J, Kauppinen RA, Kraut M, van Zijl PC. Venous blood effects in spin-echo fMRI of human brain. *Magn Reson Med*. 1999; 42(4):617-26.

Owen AM, Doyon J, Dagher A, Sadikot A, Evans AC. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain*. 1998; 121:949-65.

Owen AM, Doyon J. The cognitive neuropsychology of Parkinson's disease: a functional neuroimaging perspective. *Adv Neurol*. 1999; 80:49-56.

Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson-s disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist*. 2004; 10(6): 525-37.

Parashos SA, Maraganore DM, O'Brien PC; Rocca WA. Medical services utilization and prognosis in Parkinson's Disease: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77(9): 918-25.

Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*, Sherwood: Neely and Jones, 1817. Reedição em *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002; 14(2):223-36.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997; 276(5321):2045-7.

Randolf C, Braun AR, Goldbert TE, Chase TN. Semantic fluency in Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's disease: dissociation of storage and retrieval failures. *Neuropsychology*. 1993; 7(1):82-8.

Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog J E, Albin R L, Brooks D J, Carbon M, et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 64(2):208-15.

Ramsay NF, Hoogduin H, Jansma JM. Functional MRI experiments: acquisition, analysis and interpretation of data. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2002; 12:517-26.

Raskin SA, Sliwinski M, Borod JC. Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1992; 30:95-9.

Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, et al. Cognitive Impairment and the Brain Dopaminergic System in Parkinson

Disease: [^{18}F]Fluorodopa Positron Emission Tomographic Study. Arch Neurol. 2000; 57(4):470-475.

Rosen BR, Buckner RL, Dale AM. Event-related functional MRI: past, present, and future. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95:773-80.

Rowe J, Stephan KE, Friston K, Frackowiak R, Lees A, Passingham R. Attention to action in Parkinson's disease. Brain. 2002; 125:276-89.

Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. Brain. 2000; 123 (2):394-403.

Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Brain. 2000; 123(Pt 10):2091-108.

Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. Brain. 1997;120:963-76.

Scheffler K, Seifritz E, Haselhorst R, Bilecen D. Titration of the BOLD effect: separation and quantitation of blood volume and oxygenation changes in the human cerebral cortex during neuronal activation and ferumoxide infusion. Magn Reson Med. 1999; 42(5):829-36.

Senhorini MCT, Amaro Junior E, Ayres AM, De Simone A, Busatto GF. Phonemic Fluency in Portuguese-speaking Subjects in Brazil: Ranking of Letters. J Clin Exp Neuropsychol. 2006; 28:1191-200

Smeding HMM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, Schuurman PR, Nijssen P, van Laar T, et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease – A controlled study. Neurology. 2006; 66:1830-6.

Spreen O, Strauss A. Compendium of Neuropsychological Tests. 2nd ed., New York: Oxford University Press; 1998.

Tailarach J, Tornoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportion system: an approach to cerebral imaging. New York: Thieme Medical Publishers; 1988.

Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Parkinson's Disease – Cognitive changes in relation to treatment response. *Brain*. 1987; 110:35-51.

Teive HAG. O papel de Charcot na doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56: 141-5.

Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006; 12: 265-72.

Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta*. 1982; 714(2):265-70.

Turner R, Le Bihan D, Moonen CT, Despres D, Frank J. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn Reson Med*. 1991; 22(1):159-66.

Tröster AI, Stalp LD, Paolo AM, Fields JA, Koller WC. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol*. 1995; 52(12):1164-9.

Volles MJ, Lansbury PT Jr. Vesicle permeabilization by protofibrillar alpha-synuclein is sensitive to Parkinson's disease-linked mutations and occurs by a porelike mechanism. *Biochemistry*. 2002; 41(14):4595-4602.

Voon V, Kube C, Krack P, Houeto JL, Troster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord*. 2006; 21(Suppl 14):305–27.

Whelan BM, Murdoch BE, Theodoros DG, Darnell R, Silburn P, Hall B. Redefining functional models of basal ganglia organization: role for the posteroventral pallidum in linguistic processing? *Mov Disord*. 2004; 19(11):1267-78.

Whitney C, Weis S, Krings T, Huber W, Kircher T. Task-dependent modulations of prefrontal and hippocampal activity during intrinsic word production. *J Cogn Neurosci*. 2009; 21(4):697-712.

Wojtecki L, Timmermann L, Jörgens S, Südmeyer M, Maarouf M, Treuer H, et al. Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol*. 2006; 63(9):1273-6.

Ziegler W, Kilian B, Deger K. The role of the left mesial frontal cortex in fluent speech: evidence from a case of left supplementary motor area hemorrhage. *Neuropsychologia* 1997; 35(9):1197-208.

APÊNDICES

Apêndice 1**Dados demográficos objetivos pacientes e controles**

PACIENTES	INICIAIS	IDADE	ESCOLARIDADE
DP 1	FAC	60	8
DP 2	SPA	68	4
DP 3	NSD	57	4
DP 4	JB	72	15
DP 5	GFQ	63	4
DP 7	FCM	54	15
DP 8	DFG	65	15
DP 9	VV	58	4
DP 10	JBM	63	4
DP 11	SR	73	3
DP 12	JAP	49	15
DP 13	MLC	63	4
DP 14	AS	72	8
DP 15	AAS	64	4
DP 16	RUS	57	4
DP 17	EFS	64	11
DP 18	MRS	56	11
DP 19	CG	67	15

CONTROLES	INICIAIS	IDADE	ESCOLARIDADE
CS4	JSS	49	7
CS5	UFM	69	8
CS6	JFN	72	4
CS7	JJS	59	15
CS8	JRV	58	15
CS9	DFS	59	4
CS10	FCS	57	11
CS11	MPS	49	11
CS12	MAS	57	5
CS13	FS	74	11
CS14	MAO	60	8
CS15	VJS	60	4
CS16	JFV	54	8
CS18	MFV	62	8
CS19	CMS	61	4
CS20	ARM	64	4
CS21	RNS	54	5
CS22	WJP	56	9
CS23	JAR	58	5
CS24	RSS	58	4

Apêndice 2**Dados dos pacientes com Doença de Parkinson**

PACIENTES	Tempo de Doença	UPDRS	Hoehn & Yarn	Schawb and England	MEDICAÇÕES
DP 1	9	35	II	90	Biperideno, levodopa, pramipexol
DP 2	10	40	III	80	Biperideno, levodopa, parlodel, selegilina
DP 3	7	30	II	80	Biperideno, levodopa e amantadina
DP 4	6	25	II	100	Levodopa, pramipexol
DP 5	5	25	II	90	Biperideno, Levodopa e pramipexol
DP 7	11	29	II	100	Biperideno, Levodopa e pramipexol
DP 8	4	19	II	100	Levodopa e pramipexol
DP 9	5	38	III	80	Pramipexol, biperideno, selegilina
DP 10	6	24	II	100	Levodopa, pramipexol e amantadina
DP 11	3	27	II	80	Levodopa
DP 12	3	46	II	80	Levodopa e pramipexol
DP 13	6	23	II	100	Levodopa e pramipexol
DP 14	23	22	III	90	Levodopa, pramipexol, amantadina e tolcapone
DP 15	4	27	II	90	Levodopa e pramipexol
DP 16	6	41	II	90	Levodopa, pramipexol e amantadina
DP 17	10	19	II	90	Levodopa, pramipexol, amantadina e selegilina
DP 18	2	39	II	90	Amantadina e Biperideno
DP 19	9	33	II	90	Levodopa, parlodel, tolcapone, selegilina e biperideno

Apêndice 3

Medicações em uso pelos pacientes com DP e média de doses

Medicações utilizadas pelos pacientes com DP		
	Dose média	Percentagem dos pacientes em uso
Levodopa	950	88 %
Pramipexole	1,5	76 %
Biperideno	4	47 %
Amantadina	300	35 %
Seleginina	10	24 %
Bromocriptina	12,5	12 %
Tolcapone	250	12 %
DDEL	1009	

DDEL – Dose diária equivalente de levodopa (calculada segundo Mastui et al., 2006)

Apêndice 4**Resultado da avaliação neuropsicológica comparando pacientes com DP e grupo controle**

Variáveis	Grupo	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	P
MEEM	PARKINSON	17	28,294	1,863	29,0	0,141
	CONTROLE	20	27,550	1,638	27,5	
Stroop cores_fala	PARKINSON	17	23,941	8,430	24,0	0,164
	CONTROLE	20	20,650	5,566	19,5	
Stroop cores palavras	PARKINSON	17	36,235	21,470	30,0	0,537
	CONTROLE	20	35,500	23,397	25,0	
Stroop cores leitura	PARKINSON	17	49,059	36,884	37,0	0,478
	CONTROLE	20	52,000	25,381	45,5	
Stroop erros cores_leitura	PARKINSON	17	1,000	1,904	0,0	0,845
	CONTROLE	20	1,450	2,762	0,0	
Rey 1º	PARKINSON	17	3,941	1,713	4,0	0,892
	CONTROLE	20	4,250	2,359	4,0	
Rey 2º	PARKINSON	17	5,294	1,687	5,0	0,097
	CONTROLE	20	6,600	2,479	6,5	
Rey 3º	PARKINSON	17	6,176	2,378	6,0	0,373
	CONTROLE	20	7,100	2,789	7,0	
Rey 4º	PARKINSON	17	6,941	2,487	7,0	0,117
	CONTROLE	20	8,350	2,796	8,5	
Rey 5º	PARKINSON	17	7,647	2,999	8,0	0,206
	CONTROLE	20	8,800	2,441	8,5	
Rey total	PARKINSON	17	26,059	11,924	27,0	0,493
	CONTROLE	20	29,350	16,204	31,0	
Interferência	PARKINSON	17	3,765	0,970	4,0	0,177
	CONTROLE	20	4,700	1,895	4,0	
Evocação imediata	PARKINSON	17	6,118	3,018	6,0	0,502
	CONTROLE	20	6,850	3,468	6,0	
Evocação tardia	PARKINSON	17	5,706	3,077	5,0	0,244
	CONTROLE	20	6,850	3,066	7,0	
Teste de Trilhas A	PARKINSON	17	135,529	161,679	109,0	0,030
	CONTROLE	20	72,900	29,255	71,5	
Teste de Trilhas B	PARKINSON	12	241,833	151,102	191,0	0,917
	CONTROLE	18	246,056	158,801	207,5	
Dígitos direta	PARKINSON	17	5,706	1,649	6,0	0,167
	CONTROLE	20	7,150	2,961	6,5	
Dígitos inversa	PARKINSON	17	3,765	1,200	4,0	0,517
	CONTROLE	20	4,600	2,909	4,0	
Dígitos total	PARKINSON	17	9,471	2,503	9,0	0,457
	CONTROLE	20	10,050	2,188	10,0	

Teste dos cinco pontos total	PARKINSON	17	17,000	6,403	16,0	0,023
	CONTROLE	20	23,050	8,941	21,0	
Teste dos cinco pontos	PARKINSON	17	14,647	5,314	15,0	0,077
Respostas únicas	CONTROLE	20	18,350	6,777	18,5	
Teste dos cinco pontos	PARKINSON	17	2,471	3,484	1,0	0,036
Repetições	CONTROLE	20	4,350	3,856	3,0	
Winconsin Categorias	PARKINSON	17	2,176	1,131	2,0	0,641
	CONTROLE	20	2,450	1,234	2,0	
Winconsin falha na manut. do set	PARKINSON	17	7,118	7,721	4,0	0,069
	CONTROLE	20	5,000	5,921	3,5	
Winconsin respostas certas	PARKINSON	17	25,941	5,782	27,0	0,662
	CONTROLE	20	24,650	8,798	26,5	
Winconsin erros	PARKINSON	17	22,294	5,599	21,0	0,988
	CONTROLE	20	23,100	8,867	20,5	
Cubos	PARKINSON	17	22,471	10,852	23,0	0,861
	CONTROLE	20	23,100	10,716	21,0	
Vocabulário Pontos	PARKINSON	17	30,529	12,140	32,0	0,717
	CONTROLE	20	29,050	12,369	27,0	

* Teste t_Student e o teste não paramétrico de Mann Whitney para comparar os grupos em relação à distribuição das variáveis

Apêndice 5

Dados comportamentais durante o exame de RMF em percentagem de acerto excluindo o erro especificado

PACIENTES	PRODUÇÃO	DESISTÊNCIA	ARTICULATÓRIOS	GRAMATICAI	AGRUPADOS
DP 1	96,025	100	96,77	96,77	89,14
DP 2	93,1	100	47,36	71,05	38,57
DP 3	92,98	100	94,66	83,49	75,71
DP 7	93,085	100	98,5	94,47	87,13
DP 8	99,035	100	93,68	78,78	74,28
DP 9	100	100	97,02	94,88	92,13
DP 10	95,31	100	95,31	95,31	87,14
DP 11	92,135	100	82,46	91,55	72,6
DP 12	87,63	100	98,24	91,94	79,99
DP 13	93,64	99,1	91,16	89,99	77,14
DP 14	79,34	100	96,17	95,45	74,28
DP 15	98,225	97,34	88,09	92,51	79,28
DP 16	98,81	72	92,5	85	60,71
DP 17	89,42	70,91	100	97,91	64,28
DP 18	100	88,96	94,77	89,43	76,42
DP 19	97,3	100	97,125	82,75	79,28

CONTROLES	PRODUÇÃO	DESISTÊNCIA	ARTICULATÓRIOS	GRAMATICAI	AGRUPADOS
CS4	92,92	100	94,4	95,99	84,99
CS5	96,97	100	99,21	94,08	90,71
CS6	95,69	100	94,77	83,84	78,57
CS7	99,15	88,79	97,24	83,45	73,55
CS8	100	84,44	100	95,06	80,71
CS9	69,69	100	88,16	75,53	53,56
CS10	80,89	100	92,23	86,5	67,85
CS11	97,5	100	95,76	85,63	80,71
CS12	87,84	100	98,28	94,33	82,13
CS13	95,96	100	84,89	79,27	67,85
CS14	96,15	87,55	99,18	89,72	77,14
CS15	75,18	65,55	99,72	57,95	36,42
CS16	98,27	83,07	99,05	93,88	77,14
CS18	85,64	72,17	92,09	76,9	59,28
CS19	99,15	100	97,48	85,29	82,85
CS20	89,125	99,07	93,3	92,7	79,99
CS21	94,33	37,57	86	76,83	37,85
CS22	96,15	95,29	98,97	79,14	73,57
CS23	61,025	100	98,86	96,73	59,28
CS24	94,36	100	100	92,06	98,57