Alessandra Shenandoa Heluani

**Cognição, humor e atividades funcionais em pacientes com doença
de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda
bilateral em núcleo subtalâmico**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental
Orientador: Dr. Arthur Cukiert

**São Paulo
2014**

Alessandra Shenandoa Heluani

**Cognição, humor e atividades funcionais em pacientes com doença
de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda
bilateral em núcleo subtalâmico**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental
Orientador: Dr. Arthur Cukiert

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Heluani, Alessandra Shenandoa

Cognição, humor e atividades funcionais em pacientes com doença de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda bilateral em núcleo subtalâmico / Alessandra Shenandoa Heluani. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Arthur Cukiert.

Descritores: 1.Cognição 2.Neuropsicologia 3.Estimulação cerebral profunda 4.Núcleo subtalâmico 5.Doença de Parkinson

USP/FM/DBD-339/14

Ao meu esposo Jaime e minhas filhas Samara e Júlia, que sempre foram extremamente compreensivos nos momentos em que estive ausente.

A minha mãe, que sempre valorizou a Educação e a importância desta em nossas vidas.

Agradecimentos

Ao meu orientador Dr. Arthur Cukiert, que sempre demonstrou acreditar no trabalho ao qual me dediquei ao longo destes anos, compartilhando seu precioso tempo e amplo conhecimento nos momentos em que precisei.

Em especial, ao Dr. José Oswaldo de Oliveira Jr, chefe do Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital Euryclides de Jesus Zerbini/Hospital Brigadeiro, que se mostrou ser uma pessoa singular durante todos os anos em que trabalhamos juntos, sempre respeitando a todos e compartilhando seus ensinamentos de maneira clara e objetiva bem como enfocando a importância de um trabalho multiprofissional coeso com um único objetivo a ser alcançado: o bem estar do paciente.

A todos os pacientes que foram meus principais motivadores para que esta pesquisa pudesse ser realizada.

À minhas amigas do Hospital Euryclides de Jesus Zerbini Cristiana Rodrigues Rua e Jovita Carneiro de Lima que sempre me ouviram nos momentos mais difíceis.

Normatização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de tabelas

Resumo

1	Introdução.....	1
1.1	A doença de Parkinson.....	1
1.2	O tratamento cirúrgico.....	1
1.3	A escolha do alvo.....	3
1.4	Cirurgia e cognição.....	4
2	Objetivos.....	7
3	Métodos.....	8
3.1	Seleção dos pacientes.....	8
3.2	Coleta de dados.....	9
3.3	A Amostra.....	9
3.4	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	10
3.5	Instrumentos da testagem.....	10
3.6	Descritivo dos instrumentos de rastreio, neuropsicológico, humor e atividades funcionais.....	11
3.7	Dados qualitativos das funções cognitivas.....	16
3.8	Análise estatística.....	17
4	Resultados.....	18
5	Discussão.....	24
6	Conclusão.....	44
	Anexos.....	45
	Anexo A - Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Brigadeiro.....	45
	Anexo B - Carta de ciência do Comitê de Ética e Pesquisa da FMUSP.....	46
	Anexo C – HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale.....	47
	Anexo D – Pfeffer – Atividades de Vida Diária Funcionais.....	48
	Anexo E – Planilha - Dados demográficos – Idade, Escolaridade, Sexo e Tempo de Doença.....	49

Anexo F – Planilha dos dados qualitativos brutos da avaliação cognitiva - Flexibilidade cognitiva e atenção seletiva (pré-operatória).....	50
Anexo G – Planilha escores bruto ou percentis da avaliação cognitiva/Rastreo, Humor, QI e Atividades Funcionais (pré-operatória).....	52
Anexo H – Dados estatísticos.....	59
Anexo I – Data da cirurgia e das avaliações pré e pós-operatórias.....	74
Referências bibliográficas.....	75

Lista de abreviaturas

AVDI's – Atividades de Vida Diária Instrumentais

BVMT – Teste Breve de Memória Visuoespacial

DBS – Deep Brain Stimulation (Estimulação Cerebral Profunda)

DP – Doença de Parkinson

DRS – Escala de Demência Mattis

GPI – Globo Pálido Interno

HADS – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

HVLT – Teste de Aprendizagem Verbal de Hopkins

MCST – Teste de Classificação de Cartas Modificado

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

NST – Núcleo Subtalâmico

PET –Tomografia de Emissão de Pósitrons

QI – Quociente Intelectual

TMT – Teste das Trilhas

WAIS – Escala de Inteligência Wechsler para Adultos

Lista de tabelas

Tabela 1- Idade, escolaridade e tempo de doença.....	18
Tabela 2 - Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (P) no Rastreo, Atividades Funcionais, QI Estimado e Raciocínio Matricial.....	19
Tabela 3 - Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância(P) das Funções Atencionais, Velocidade de Processamento, Praxia e Nomeação.....	20
Tabela 4 - Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (P) das Funções de Memória.....	21
Tabela 5 - Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (P) das Funções Executivas (Fluência Categórica, Fluência Verbal Nominal e Flexibilidade Cognitiva).....	22
Tabela 6 - Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância(P) dos Escores de Depressão e Ansiedade.....	22
Tabela 7 - – Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (P) do Desempenho Qualitativo nas Funções Executivas, Atencionais e de Linguagem.....	23

Resumo

Heluani, AS. Cognição, humor e atividades funcionais em pacientes com doença de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda bilateral em núcleo subtalâmico (dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: A estimulação cerebral profunda (DBS) tem sido utilizada para controle das alterações motoras nos pacientes com Doença de Parkinson (DP). O núcleo subtalâmico (NST) é o alvo preferencialmente escolhido na cirurgia. Entretanto, a técnica tem sido associada com declínio cognitivo, principalmente na fluência verbal, alterações de humor e de comportamento. **Objetivo:** Verificar a ocorrência de alterações na cognição, humor e atividades funcionais por meio de avaliação neuropsicológica. **Métodos:** Vinte e um pacientes submetidos à cirurgia no período de Maio de 2008 a Março de 2013 foram examinados por meio da avaliação neuropsicológica incluindo testes de memória, funções executivas, funções atencionais, linguagem, praxia, escala hospitalar de depressão e ansiedade (HADS) e atividades funcionais (Pfeffer), nas fases pré e pós-operatória. Os dados foram analisados utilizando SPSS versão 17.0 e os resultados foram comparados através do teste pareado t-Student ou chi-quadrado. Foi adotado um nível de significância igual ou menor que 5% ($p < 0,05$) para todas as análises. **Resultados:** Não foram encontradas diferenças significativas nas funções cognitivas, no humor e nas atividades funcionais avaliadas. Resultado marginal foi observado na memória episódica imediata verbal ($p=0,051$). **Conclusão:** DBS-NST parece não ter impacto negativo nas funções cognitivas e humor. Apesar da amostra ser relativamente pequena, a técnica parece ser segura do ponto de visto cognitivo em pacientes adequadamente selecionados.

Descritores: cognição, neuropsicologia, estimulação cerebral profunda, núcleo subtalâmico, doença de Parkinson.

Abstract

Heluani, AS. Cognition, mood and activities of daily living assessment in patients with Parkinson's disease submitted to bilateral deep brain stimulation in the subthalamic nucleus (dissertation). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introduction: Deep brain stimulation (DBS) has been used for control of motor disorders in patients with Parkinson's disease (PD). The subthalamic nucleus (STN) is the main target used in surgery. However, the technique has been associated with cognitive decline, mainly in verbal fluency, mood and behavior. **Objective:** To investigate the occurrence of changes in cognition, mood, and activities of daily living through neuropsychological assessment. **Methods:** Twenty one patients operated between May, 2008 and March, 2013 were submitted to pre- and post-operative neuropsychological testing including memory, executive functions, attentional functions, language and praxis assessment, and to hospital anxiety and depression scale (HADS) and activities of daily living (Pfeffer) scale rating as well. Data were analyzed using SPSS version 17.0 and the results were compared using the paired Student t-test or chi-square. A significance level equal or lower than 5% ($p < 0.05$) was adopted. **Results:** No significant differences were found in cognitive functions, mood and activities of daily living. Marginal results were observed in immediate verbal episodic memory ($p = 0.051$). **Conclusion:** DBS - STN did not show a negative impact on cognitive function, mood and daily activities. Despite the relatively small sample, the technique appears to be safe from the cognitive point of view in appropriately selected patients.

Keywords: cognition, neuropsychologia, deep brain stimulation, subthalamic nucleus, Parkinson's disease.

1. INTRODUÇÃO

1.1 – A doença de Parkinson

A primeira descrição sintomática da Doença de Parkinson (DP) foi oficialmente divulgada em 1817, pelo médico inglês James Parkinson. Em seu estudo, houve uma detalhada descrição da sintomatologia motora e diferenciação em relação a outras doenças da época, trazendo como principais sintomas os movimentos involuntários tremulantes, redução da força muscular, inclinação do tronco para frente e da marcha. Acreditava-se que a doença não afetava o funcionamento cognitivo do paciente (Goetz, 2011; Massano e Garrett, 2012).

Após 60 anos, Charcot incluiu na descrição os quatro sinais cardinais (tremor, bradicinesia, rigidez e dificuldade no equilíbrio) e outras alterações que poderiam acompanhar a doença, tais como a micrografia, hipomimia, fala expressiva e cognição (Teive, 1998).

Hoje o conhecimento sobre a doença e sua evolução é mais abrangente, porém a etiologia ainda não é conhecida.

Os sintomas motores prejudicam as atividades de vida diária do paciente e nas fases mais avançadas ocorrem alterações cognitivas e comportamentais (alucinações e psicose) na maioria dos casos. A depressão pode estar presente nos estágios iniciais da doença (Romann et al., 2012).

1.2 – O tratamento cirúrgico

Os primórdios do tratamento cirúrgico para os distúrbios do movimento iniciaram-se com Victor Horsley em 1908 que juntamente com o engenheiro Clarke, desenvolveu o conceito da estereotaxia, um sistema feito de coordenadas que guiava a inserção um

eletrodos em animais. Em 1947, Spigel e Wycis realizaram a primeira talamotomia em humanos por meio de estereotaxia (Enchev, 2009; Goetz, 2011).

Houve um desenvolvimento maior do tratamento cirúrgico para doença de Parkinson nos Estados Unidos e na Europa a partir do desenvolvimento da estereotaxia e na ausência de uma droga eficiente no tratamento (Ferraz et al., 1998).

Entretanto, com o surgimento da levodopa ao final da década de 60, as intervenções cirúrgicas deixaram de ser realizadas intensamente. Tal medicação proporcionava melhora nos sintomas motores, porém após alguns anos de uso, apareceram efeitos colaterais importantes tais como as discinesias e as flutuações motoras (Williams et al., 2010).

Neste ínterim, as técnicas cirúrgicas foram sendo aperfeiçoadas e ao final do século XX, ocorreu uma retomada dos procedimentos cirúrgicos ablativos e o desenvolvimento da estimulação cerebral profunda (Goetz, 2011)

A estimulação cerebral profunda inclui o implante de eletrodos cerebrais (Deep Brain Stimulation - DBS) por meio da estereotaxia visando atingir de maneira precisa o alvo escolhido. Sua ação imita os efeitos da ablação (Benabid, 2003; Benabid et al. 2009). Os eletrodos cerebrais funcionam exercendo na região alocada estimulação de alta frequência contínua, modulada por meio de um gerador de pulsos, similar a um marcapasso cardíaco (Pizolatto e Mandat, 2012). Foi realizada pela primeira vez no núcleo subtalâmico (NST) bilateralmente em 1993 pelo grupo de Benabid que considerou o método seguro ao paciente (Hariz et al., 2010). Assim, o DBS é considerado um método relativamente novo para o tratamento da doença.

1.3 - A escolha do alvo

A estimulação cerebral profunda foi primeiramente cogitada para melhorar o tremor porém, pelo fato de poder ser realizada bilateralmente, passou a ser objeto de diversos estudos (Nasser et al., 2002).

O núcleo subtalâmico é o alvo preferencialmente escolhido para a diminuição das complicações motoras (Espay et al., 2010).

Outros alvos passaram também a ser objeto de interesse, tal como o Globo Pálido Interno (GPI). A vantagem da estimulação subtalâmica em comparação ao GPI é sutil, mas pode ocorrer significativa diminuição da medicação antiparkinsoniana bem como melhora dos sintomas motores desencadeados pela doença, tais como o tremor, a rigidez e a bradicinesia, em aproximadamente 60% dos casos (Limousin et al., 1995). As discinesias e flutuações motoras desencadeados pela medicação dopaminérgica também são atenuadas pelo procedimento (Espay et al., 2010; Duker e Espay, 2013; Schuepbach et al., 2013). Além destes aspectos, o NST são fisiologicamente mais fácil de definir durante a cirurgia com microregistro, ao contrário do GPI que tem uma estrutura anatômica maior e mais complexa (Vitek, 2002).

Apesar dos benefícios em questão, o procedimento não modifica a evolução da doença, ou seja, ao longo dos anos os pacientes podem desenvolver sintomas refratários, tais como as alterações na marcha e o declínio cognitivo, características próprias do estágio avançado (Pizolatto e Mandat, 2012).

Em relação ao funcionamento do NST, Hamani et al. (2003) sugerem que dois terços do NST interagem com o sistema límbico e áreas associativas e um terço com o circuito motor. Alguns teóricos acreditam que ele é uma estrutura intermediária devido às suas projeções para estruturas dos gânglios da base, especialmente para o globo pálido interno (GPI). No entanto, há indícios para considerar o NST como uma estrutura

que recebe diretamente projeções do lobo frontal. Há diversas estruturas que se projetam diretamente para o NST, fazendo com que este aumente a atividade dentro do GPI, que por sua vez aumenta o seu potencial de inibição de atividade do tálamo. Esta é uma via importante no controle dos impulsos (Koziol e Budding, 2009).

1.4 – Cirurgia e cognição

Mais recentemente, diversos estudos vêm sendo realizados para compreender melhor a cognição durante o tratamento cirúrgico de pacientes com DP, tanto ablativos quanto de neuroestimulação. Tais estudos utilizaram metodologias distintas, tais como grupos controle variados (com DP não operados, pacientes sem doenças neurológicas, etc), uso de exames como PET para melhor compreensão das mudanças após intervenção cirúrgica, avaliações com o estimulador ligado e desligado, etc. Diante destes aspectos, há grande variabilidade de resultados.

Diversos estudos referem que a prevalência de demência nos pacientes com DP é elevada em relação aos indivíduos sem a doença (Halpern et al., 2008; Svenningsson et al., 2012).

Em um estudo longitudinal realizado por Williams et al. (2010) com pacientes submetidos ao DBS-NST, comparando-os com um grupo de pacientes que receberam o melhor tratamento medicamentoso apenas, concluiu-se que a estimulação cerebral foi o tratamento que proporcionou melhor qualidade de vida ao paciente. Observações similares foram encontradas no estudo de Daniels et al. (2010).

A redução da medicação em aproximadamente 30% foi conseguida em alguns estudos (Ford et al., 2004) juntamente com a melhora nos sintomas motores após DBS-NST. Melhora dos movimentos anormais induzidos pela medicação (discinesias) e diminuição dos períodos “OFF” em aproximadamente 60% dos pacientes com DBS-

NST (Broggi et al., 2003) foram notadas. Os estudos iniciais em pacientes com Doença de Parkinson contemplaram apenas as modificações motoras ocorridas após o procedimento. No entanto, a necessidade de analisar a cognição dos mesmos por meio da avaliação cognitiva formal foi incluída como parte de todo este processo de seleção.

As diversas alterações cognitivas são parte da própria doença e do percurso natural da DP. Quadros demenciais representam contraindicação à colocação do DBS (York et al., 2008; Benabid et al., 2009; Bronstein et al., 2011). Diante disto, a avaliação neuropsicológica extensa é obrigatória nesses pacientes.

A indicação cirúrgica nas fases mais iniciais da DP com a presença de complicações motoras é uma possibilidade de tratamento a ser considerada. Para estes casos, haveria o intuito de proporcionar uma melhora na qualidade de vida ao paciente por tempo mais prolongado (Schuepbach et al., 2013).

Os dados da literatura sobre os aspectos cognitivos nos pacientes com DP submetidos ao DBS-NST são conflitantes, provavelmente devido à heterogeneidade das populações e testes cognitivos utilizados nos diferentes estudos. São relatados déficits na memória, fluência verbal, funcionamento executivo e alterações comportamentais e de humor (Limousin et al., 1995; Parsons et al., 2006; Jae-Hyeok et al., 2008; Castelli et al., 2010).

Diversos estudos utilizaram na avaliação pré ou pós-operatórias apenas testes de rastreio para avaliar o funcionamento cognitivo do paciente. Entretanto, tais instrumentos não possuem sensibilidade suficiente para obter de maneira mais detalhada o status cognitivo dos mesmos e dimensionar as possíveis mudanças ocorridas bem como a intensidade destas (Parsons et al., 2006; Zangaglia et al., 2009; Rodrigues-Oroz, 2010; Williams et al., 2011).

Uma avaliação neuropsicológica detalhada no pré-operatório tem como intuito obter dados mais fidedignos sobre o funcionamento cognitivo dos pacientes antes de submetê-los a qualquer tipo de intervenção cirúrgica.

Os pacientes com uma desordem cognitiva progressiva poderiam ter sua qualidade de vida muito afetada, mesmo com a melhora motora após DBS (Benabid et al., 2009). Nos estudos longitudinais, a mudança mais marcante foi a redução da fluência verbal e tal alteração foi considerada como sendo pouco impactante no funcionamento cognitivo global do paciente.

Para reduzir os fatores de risco envolvidos no procedimento cirúrgico, a seleção de candidatos deve ser criteriosa e multiprofissional; 30% dos problemas pós-operatórios com DBS podem decorrer de uma inadequada indicação cirúrgica (Ostergaard e Sunde, 2006; Benabid et al. 2009; Zangaglia et al. 2009; Fasano et al. 2010; Bronstein et al. 2011; Smeding et al., 2011; Duker e Espay, 2013). Para obter-se êxito nesta seleção, diversos centros atuam com equipes multidisciplinares, das quais fazem parte neurologista clínico, neurocirurgião, neuropsicólogo e psiquiatra (Broggi et al., 2003; Bronstein et al., 2011).

A estimulação cerebral profunda é um recurso utilizado para o tratamento dos pacientes com Doença de Parkinson visando melhorar a qualidade de vida dos mesmos. No entanto os estudos sobre os efeitos do DBS-NST na cognição, humor e atividades funcionais são inexistentes na população brasileira com DP. Este estudo objetiva avaliar os possíveis efeitos no funcionamento cognitivo, no humor e nas atividades de vida funcionais de pacientes com DP submetidos a DBS-NST.

2. OBJETIVOS

- Avaliar a ocorrência de alterações na cognição por meio de uma avaliação neuropsicológica extensa em pacientes com doença de Parkinson submetidos ao DBS-NST.

- Verificar se ocorreram alterações no humor após o DBS-NST.

- Avaliar a independência funcional dos pacientes submetidos à DBS-NST.

3. MÉTODOS

3.1 - Seleção dos pacientes

Foram incluídos pacientes submetidos ao DBS-NST bilateralmente no período de maio de 2008 a março de 2013 no Hospital Brigadeiro.

Primeiramente, os pacientes chegavam ao Ambulatório de Distúrbio dos Movimentos por meio de encaminhamento do neurologista clínico que os acompanhavam em seu local de origem. Tal ambulatório é composto por equipe multiprofissional (neurologista clínico, neurocirurgiões, neuropsicóloga, fonoaudióloga e assistente social).

De acordo com os critérios de inclusão listados posteriormente, todos os pacientes selecionados ao procedimento cirúrgico (quer sejam ablativos ou de estimulação cerebral profunda) obrigatoriamente são submetidos à avaliação neuropsicológica, humor e das atividades funcionais.

Critérios de inclusão

- Pacientes com DP idiopática refratária ao tratamento clínico;
- Tempo de doença de no mínimo 5 anos;
- Responsividade prévia à levodopa.

Critérios de exclusão

- Pacientes com cirurgias ablativas e de neuromodulação prévias;
- Doença psiquiátrica descompensada;
- Demência de acordo com critérios vigentes (Benabid, 2009; Kehagia et al., 2010);

- Predomínio de sintomas axiais não responsivos à levodopa;
- Pacientes com complicações cirúrgicas (hemorragia ou convulsões).

3.2 - Coleta de dados

A coleta de dados foi obtida por meio da análise de prontuário e entrevista semi-estruturada com o(a) paciente e cuidador(a) para obtenção de dados sócio-demográficos (profissão, escolaridade, cidade em que reside, etc) e clínicos (medicações, tempo de doença, sintomas motores e não motores dentre outros) bem como atividades de vida diárias e funcionais (Pfeffer).

3.3 – A amostra

Vinte e oito pacientes realizaram DBS-NST e foram avaliados na etapa pré-operatória. Destes, vinte e um pacientes (16 homens) foram também avaliados no pós-operatório. Os outros sete não puderam realizar a avaliação pelos seguintes fatores:

- três pacientes tiveram infecção após o implante e retiraram o gerador;
- um paciente fez o reposicionamento dos eletrodos antes da data agendada para a avaliação pós-operatória;
- três pacientes não compareceram na avaliação pós-operatória agendada.

Todos os pacientes foram avaliados em estado “ON” no pré-operatório, ou seja, sob o efeito da medicação antiparkinsoniana de acordo com a orientação do neurologista que o acompanhava.

A avaliação pós-operatória foi realizada entre o 6º e o 8º mês (média= 6,8 meses), e os pacientes estavam com o gerador em funcionamento e em uso da medicação habitual (estado “ON”).

3.4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todos os procedimentos realizados nesta pesquisa foram aprovados pelo Comitê de Ética do Hospital Brigadeiro 003/11P (Anexo A).

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) tomou ciência do Projeto (500/11 em 14.12.11) (Anexo B).

3.5 – Os instrumentos da testagem

Os testes para avaliar as funções cognitivas e de humor especificadas abaixo foram elencados por serem sensíveis às mudanças cognitivas e comportamentais que habitualmente ocorreram nos pacientes acometidos pela doença, mesmo nos estágios iniciais, tal como a memória, funções executivas, atencionais, linguagem, depressão dentre outras (Janvin et al., 2006; Dubois, 2007; Kehagia et al., 2010; Romann et al., 2012).

As atividades funcionais habitualmente apresentam alterações nos estágios mais avançados da doença em que há declínio cognitivo, mas também foram investigadas em alguns estudos após DBS-NST (Contarino et al., 2007; Fasano et al., 2010; Massano e Garret, 2012). Utilizamos a Escala Pfeffer para tal análise.

Grande parte destes instrumentos foram utilizados em diversos estudos citados nesta pesquisa.

3.6– Descritivo dos instrumentos de rastreio, neuropsicológicos, humor e escala funcional.

Mini Exame do Estado Mental - MEEM (Folstein et al., 1975; Brucki et al., 2003).

É um instrumento de rastreio cognitivo amplamente utilizado no Brasil e em diversos países, sendo de fácil aplicação. Ele avalia de maneira breve a orientação temporal, orientação espacial, memória imediata e de evocação, cálculos, nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho (pentágono). Em média, a aplicação leva cerca de 10 minutos.

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão – HADS (Zigmond e Snaith, 1983)
(Anexo C)

Esta escala é composta por 14 itens, sendo que sete abordam sintomas de ansiedade e sete sintomas de depressão. É fácil e rapidamente aplicada, sendo solicitado ao paciente que escolha a opção que mais se aproxima de como ele se sente na última semana.

Cada questão é pontuada de 0 a 3, totalizando 21 pontos para cada subgrupo. Os pontos de corte adotados são de 8 para os sintomas de ansiedade e 9 para os sintomas de depressão.

QI Estimado (Ringe et al. 2002).

O estudo proporciona obter o quociente intelectual por meio da análise de dois subtestes da Wechsler Adult Intelligence Scale, podendo ser: Vocabulário+Cubos, Informação+Cubos, Vocabulário+Raciocínio Matricial ou Informação+Raciocínio Matricial.

A administração da forma abreviada foi adotada visando otimizar o tempo de aplicação tendo em vista a extensão de toda a bateria neuropsicológica empregada.

Teste de Raciocínio Matricial – avalia o raciocínio abstrato por meio de informações visuais. O examinando deve escolher dentre cinco possibilidades de uma série de padrões incompletos.

Teste de Vocabulário – avalia a Memória semântica por meio do significado de palavras solicitadas ao examinando.

Dígitos (Subteste Dígitos da WAIS III ordem direta e inversa).

O subteste Dígitos-Ordem Direta, juntamente com Dígitos-Ordem Inversa uma medida de avaliação de memória de curto prazo verbal.

Cada uma, avaliada de maneira independente, estuda a Memória Imediata e a Memória Operacional ou de Trabalho, respectivamente.

Na primeira etapa (OD), uma sequência de números é lida ao examinando e o mesmo deve repeti-los ao término da leitura.

Na segunda etapa (OI), uma sequência de números é lida ao examinando e o mesmo deve repeti-los ao término da leitura na sequência inversa.

Teste de Aprendizagem Verbal de Hopkins Revisado– Form 1- HVLT (Brandt e Benedict, 2001).

É um teste que avalia a memória episódica de evocação imediata, tardia e de reconhecimento verbal. Na primeira etapa (Imediata) o examinador lê ao examinando 12 palavras e quando este terminar, o examinando deve recordar a maior quantidade possível, independente da ordem de lembrança. O examinador lê a lista mais duas vezes, solicitando a recordação logo em seguida. Após 25 a 30 minutos o examinador faz a evocação tardia, e em seguida o reconhecimento.

Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado– Form 1 – BVMT (Benedict, 1997).

É um teste que avalia a memória episódica de evocação imediata, tardia e reconhecimento visuo-espacial. É composta por seis figuras que são apresentadas ao paciente por três vezes por 10 segundos (cada apresentação). É informado ao paciente que o examinador apresentará uma folha com seis figuras, que ele deve vê-la cuidadosamente e que ele deve lembrar-se do maior número possível de figuras. Após 10 segundos, o examinador irá retirá-la e o paciente deverá desenhar as figuras exatamente como apareceram, incluindo sua localização correta na folha. No total são três evocações imediatas. Após 25 à 30 minutos realiza-se a evocação tardia, seguida do reconhecimento.

Modified Card Sorting Test (MCST) – Teste de Classificação de Cartas Modificado - (Nelson, 1976).

A versão Nelson é composta por 48 cartas, onde as cartas ambíguas do teste original são excluídas. As quatro cartas-chaves permanecem, as quais são posicionadas à frente do paciente, para que este possa colocar as que combinam com uma das quatro cartas-chaves abaixo dela. É informado ao paciente que ele deve combinar cada uma das

cartas nos conjuntos (o examinador aponta para os conjuntos de cartas de resposta) com uma das quatro cartas-chave (o examinador aponta para cada uma das cartas chave, iniciando com o triângulo vermelho), de acordo com determinadas regras que o examinador diz não poder informar. O examinador solicita que ele tente diferentes regras, e a cada vez que colocar a carta no local em que ele escolher o examinador dirá se ele está certo ou errado. Informa-se que o paciente deve sempre retirar a carta superior do baralho e colocá-la abaixo da carta-chave que considerar que combina. Se estiver errado, a carta deve ser deixada no lugar em que a colocou e ele deve tentar obter a próxima carta correta. Não há tempo limite neste teste. O paciente é quem deve encontrar a primeira regra. Após seis respostas consecutivas corretas para o princípio de classificação, é informado ao paciente que ele deve escolher uma regra diferente para classificar (combinar) as cartas.

Fluência Verbal Nominal (FAS) (Spreen e Strauss, 1998)

O examinador solicita que o examinando mencione palavras que iniciam com determinadas letras do alfabeto (“F”, “A”, “S”). O paciente terá um minuto (para cada letra) para dizer o maior número de palavras possíveis, exceto nomes próprios e palavras derivadas.

Fluência Verbal Categórica Animais (Brucki et al., 1997)

O examinador explica que o paciente deve dizer o maior número possível de animais em um minuto. Anota todas as palavras verbalizadas, incluindo repetições.

Velocidade de processamento de informações - Symbol Digit Modalities Test – Forma Oral (Smith, 2000).

Requer escrever abaixo de cada símbolo o número correspondente, o mais rapidamente possível. Na forma oral, os números são verbalizados pelo paciente e anotados pelo examinador por 90 segundos (sem contar a parte do treino).

Linguagem de Nomeação -- Boston Naming Test (Kaplan et al., 2001)

Nomeação por confrontação visual - Boston Naming Test. São apresentadas ao examinando algumas figuras que vão tornando-se mais complexas no decorrer da apresentação, das quais ele deve dizer o nome. Se o examinando errar ou não souber a resposta, são fornecidas pistas semânticas ou fonêmicas pré-estabelecidas.

Funções atencionais

Avalia a atenção seletiva (controle inibitório). Teste de Stroop–Versão Vitória (Spreeen e Strauss, 1998).

É composto por três cartões, sendo que o primeiro cartão é formado por retângulos coloridos dos quais o examinando deve falar rapidamente o nome das cores que está vendo. No segundo cartão as mesmas cores aparecem só que ao invés de retângulos elas são substituídas por palavras; a regra mantém-se, e o examinando deve falar rapidamente as cores que está vendo. O terceiro cartão que avalia o “efeito stroop” possui palavras escritas (nome das cores) divergente da cor impressa. A regra mantém-se, o examinando deve falar a cor que está pintada no cartão (e não a que está escrita).

Atenção Concentrada e Dividida - Trail Making Test - Parte A e B (Spreeen e Strauss, 1998)

O teste é composto por duas partes (A e B). Na primeira etapa, que mede a atenção concentrada, o examinando deve ligar os números que estão impressos aleatoriamente

em uma folha, na ordem numérica crescente. Na segunda etapa da tarefa (parte B), que mede a atenção dividida, verá que estão impressos números e letras; estes devem ser ligados alternando-se número e letras (1A, 2B, 3C e assim sucessivamente).

Praxia Visuoconstrutiva - Subteste Cubos (WAIS III - Wechsler Adult Intelligence Scale).

Por meio de cubos com face vermelha, branca ou vermelha e branca, que são apresentados ao avaliando como um modelo construído ou uma imagem impressa que o mesmo deve reproduzir dentro de um determinado tempo-limite.

Atividades de Vida Diária Funcional – Pfeffer (Nitrini et al., 2005) (Anexo D)

Escala composta por dez itens que tem como objetivo avaliar a funcionalidade através do grau de independência para realização das atividades funcionais de vida diária. O escore mínimo é 0 e o máximo é 30. Quanto maior número de pontos, maior é a dependência do paciente. As informações são obtidas com o informante que convive com o paciente.

3.7 – Dados qualitativos das funções cognitivas (Anexo E)

Resultados qualitativos também foram estudados. Na tarefa de nomeação por confrontação visual analisou-se se houve mudança no desempenho, por meio do auxílio de pistas semânticas e fonêmicas.

O controle inibitório foi estudado por meio da quantidade de erros cometidos em tarefa de atenção seletiva.

Na tarefa de flexibilidade cognitiva (MCST) os erros totais, erros perseverativos e a dificuldade em manter o contexto (perda de setting) também foram estudados.

3.8 – Análise estatística

Para as análises estatísticas foram usados os resultados brutos obtidos ou o tempo em segundos de acordo com cada instrumento.

A análise de dados foi efetuada usando os escores brutos e percentis de cada teste (Anexo F).

A análise estatística foi feita com o Software SPSS, versão 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). O teste Kolmogorov-Smirnov foi usado para determinar a normalidade dos dados, o teste Chi-Quadrado para as variáveis nominais e as pontuações do teste pareado T-Student para comparações de pré e pós-operatório.

Foi adotado um nível de significância igual ou menor que 5% ($p < 0,05$) para todas as análises (Anexo G).

4. RESULTADOS

Dos vinte e um pacientes avaliados, alterações motoras da fala tais como a disartria ou hipofonia estavam presentes em 85,71% dos pacientes (n=18) antes do procedimento.

O intervalo entre as avaliações pré- e pós-operatória foi de 9,9 (DP=3,6) meses e o tempo entre a cirurgia e a avaliação de pós-operatória foi de 6,8 (DP=0,7) meses (Anexo H).

A idade média dos pacientes foi de 56,7 (DP=7,1) anos e a escolaridade média de 8 anos (DP=5,2), equivalente ao ensino fundamental completo. A duração da doença foi em média de 11,6 (DP=5,6) anos, conforme Tabela 1. (Anexo E)

Tabela 1: Idade, escolaridade e tempo de doença

N=21	Tempo (DP) (Anos)	Mediana	Intervalo (Anos)
Idade	56,7(7,1)	57	41-68
Escolaridade	8,1 (5,2)	5	3-20
Tempo de doença	11,6(5,6)	11	5-26

N= número de sujeitos; DP= desvio padrão

Não houve diferença no teste de rastreio (MEEM), no quociente intelectual e em raciocínio lógico avaliado pelo subteste raciocínio matricial antes e após o DBS-NST. As atividades funcionais de vida, mensuradas pelo Questionário de Pfeffer também foram similares no pré- e pós-operatório (Tabela 2).

Tabela 2- Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (P) no Rastreo, Atividades Funcionais, QI-Est e Rac- Mat

	PRÉ- OPERATÓRIO	PÓS- OPERATÓRIO		
	Média (DP)	Média (DP)	95% IC	P
MEEM	26 (2,1)	26 (3,6)	[-1,1; 1,1]	1,00
QAFP	0,7(1,3)	0,6(1,4)	[-0,6; 0,8]	0,793
QI-Est	92,1 (13,0)	93,8 (12,6)	[-4,2; 0,9]	0,208
RAC-MAT	9 (5,6)	9,5 (6,1)	[-1,7; 0,6]	0,353

MEEM= Mini Exame do Estado Mental, QAFP= Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer.

Não foram observadas mudanças significativas nas funções atencionais após o DBS-NST. Tais funções envolvem o aspecto tempo, ou seja, quanto menor o tempo dispensado para a execução da tarefa, melhor o desempenho do sujeito. Os dados qualitativos (erros) destas tarefas serão expostos em tabela separada. A velocidade de processamento também não apresentou diferenças relevantes em relação ao desempenho antes e depois do DBS-NST (Tabela 3).

A Praxia Visuoconstrutiva, que envolve tempo na execução, e a linguagem de nomeação por confrontação visual se mostraram inalteradas (Tabela 3). Os aspectos qualitativos em relação aos benefícios frente ao uso de pistas semânticas ou fonêmicas serão expostos à parte (Tabela 6).

Tabela 3 – Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância(P) das Funções Atencionais, Velocidade de processamento, Praxia e Nomeação

	PRÉ- OPERATÓRIO	PÓS- OPERATÓRIO		
	Média (DP)	Média (DP)	95% IC	P
At. Seletiva-(Stroop)	41,9 (18)	43,6 (19,9)	[-7,4; 4]	0,538
At. Conc. -TMT-A	68,5 (30,5)	70,9 (43,6)	[-18,7; 13,9]	0,762
At. Dividida - TMT-B	217,8(120,4)	212,9 (97,1)	[-31,4; 41,2]	0,780
Vel. Proc – Symbol	30 (11,2)	32,1 (10,9)	[-5,1; 0,9]	0,159
Pr. visuocons–Cubos	19,4 (11,5)	19,5(12,6)	[-2,4; 2,3]	0,934
Nomeação – Boston	46,6 (9,6)	47 (9,0)	[-1,7; 0,9]	0,502

At.Seletiva= Atenção Seletiva; At-Conc.= Atenção concentrada; At.Dividida= Atenção Dividida; TMT-A= Trail Making Test–parte A; TMT-B= Trail Making Test–parte B; Vel.Proc= Velocidade de processamento; Pr.visuocons= Praxia Visuoconstrutiva.

No que diz respeito à memória de longo prazo episódica visual (nas fases imediata, tardia e de reconhecimento), semântica e memória de curto prazo verbal (imediata e operacional), não foram observadas mudanças relevantes após a intervenção cirúrgica. Na memória de curto prazo verbal não houve alterações significativas no “*span*” (quantidade de dígitos) tanto na ordem direta, quanto na inversa, onde há maior manipulação de informações na execução da tarefa (Tabela 4).

Na memória episódica verbal, na fase imediata, as mudanças foram marginais ($p=0,051$), observando-se que houve um discreto aumento de evocação após o procedimento cirúrgico, porém não estatisticamente significativo. Não houve observações similares na etapa tardia e de reconhecimento da mesma função (Tabela 4).

Tabela 4 – Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (P) das Funções de Memória

	PRÉ- OPERATÓRIO	PÓS- OPERATÓRIO		
	Média (DP)	Média (DP)	95% IC	P
Mem. Verb. Imed.- HVL	22 (4,42)	24,2 (6,5)	[-4,5; 0,1]	0,051
Mem. Verb. Tardia-HVL	7,1 (2,2)	7,3 (2,7)	[-1,1; 0,8]	0,764
Mem. Verb. REC – HVL	10,2 (1,5)	10,2 (1,2)	[-0,7; 0,7]	1,00
Mem. Vis. Imed- BVMT	12 (8,5)	12,8 (9)	[-3,3; 1,7]	0,506
Mem. Vis. Tardia – BVMT	5,1 (3,6)	5,3 (3,5)	[-1,4; 1,1]	0,799
Mem. Vis. –Rec – BVMT	4,7 (1,1)	5,4 (3,2)	[-2,1; 0,7]	0,303
MCP verbal – dígitos	12,1 (3,6)	11,5 (3,2)	[-0,2; 1,5]	0,153
Span – OD	5 (1,2)	4,9 (1,1)	[-0,2; 0,5]	0,419
Span – OI	3,7 (1,2)	3,4 (0,8)	[-0,1; 0,6]	0,171
Memória semântica – Voc.	32,1 (9,7)	31,5 (9,1)	[-1,7; 2,8]	0,603

Mem. Verb. Imed.= Memória Imediata Verbal; HVL=Hopkins Verbal Learning Test; Mem. Vis. Imed=Memória Visual Imediata; BVMT= Brief Visuospatial Memory Test; Rec=reconhecimento; MCP=Memória de curto prazo; OD= Ordem direta; OI= Ordem Inversa; Voc.= Vocabulário.

Em relação às funções executivas (das quais a fluência verbal é um dos componentes avaliados relacionados funcionamento do lobo frontal), não se obteve mudanças comparando-se antes e após o DBS-NST, inclusive na fluência semântica ($p=0,59$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância (P) das Funções Executivas (Fluência Categórica, Fluência Verbal Nominal e Flexibilidade Cognitiva)

	PRÉ- OPERATÓRIO	PÓS- OPERATÓRIO		
	Média (DP)	Média (DP)	95% IC	P
Fluência categórica (animais)	15,1 (4,6)	13,4 (3,7)	[-0,7; 3,6]	0,059
Fluência Verbal – FAS	29,3 (11,2)	25,8 (11,1)	[-0,3; 7,4]	0,073
Flexibilidade- MCST	2,8 (1,5)	2,9 (2)	[-0,9; 0,6]	0,691

MCST= Teste de classificação de cartas modificado.

Em nenhuma das investigações envolvendo resultados qualitativos obtiveram-se resultados estatisticamente significativos entre o período pré e pós-operatório (Tabela 6).

Neste estudo não foram observadas modificações no humor, nem nos índices relacionados à depressão e ansiedade prévios a cirurgia (Tabela 6).

Tabela 6 – Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de Significância(P) dos Escores de Ansiedade de Depressão

	PRÉ- OPERATÓRIO	PÓS- OPERATÓRIO		
	Média (DP)	Média (DP)	95% IC	P
HADS –A	6,9 (3,8)	5,6 (3,6)	[-0,6; 3,2]	0,160
HADS-D	6,9 (4,1)	5,2 (2,6)	[-0,14; 3,6]	0,069

HADS-A= Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade–componentes de ansiedade;
HADS-D= Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade–componentes de depressão.

Tabela 7 – Média, Desvio Padrão (DP), Intervalo de Confiança (IC) e Nível de significância (P) do desempenho qualitativo nas Funções Executivas, Atencionais e de Linguagem

	PRÉ- OPERATÓRIO	PÓS- OPERATÓRIO		
	Média (DP)	Média (DP)	95% IC	P
MCST-erros	22,5 (10,2)	20,3 (10,6)	[-1,9; 6,3]	0,286
MCST-EP	8 (5,8)	6,1 (4,6)	[-0,5; 4,4]	0,111
MCST-OS	1 (1,3)	0,8 (1)	[-0,5; 0,9]	0,551
Stroop-erros	1,8 (1,7)	1,9 (1,9)	[-1,3; 1,1]	0,861
Boston – OS	12,4 (10)	11,5 (9,4)	[-1,3; 3,1]	0,404
Boston – Ac.APS	2 (2,1)	2,2 (2)	[-0,9; 0,6]	0,701
Boston-PF	12,5 (10)	11,8 (9,3)	[-1,5; 2,7]	0,548
Boston –Ac.APF	3,3 (2,9)	3,2 (3,1)	[-1,1; 1,2]	0,932
TMT-A –erros	0,5 (0,7)	0,1 (0,3)	[-0,1; 0,7]	0,110
TMT-B – erros	1,3 (1,8)	1,9 (2,4)	[-1,4; 0,2]	0,137

MCST= Teste de classificação de cartas modificado; EP= erros perseverativos; PS=Perda de setting; PS= Pista semântica; Ac.APS= acerto após pista semântica; PF= pista fonêmica; Ac.APF= acerto após pista fonêmica; TMT-A= Trail Making Test-A; TMT-B= Trail Making Test B,

Em todas as funções cognitivas avaliadas não ocorreram mudanças significativas após o implante de eletrodo bilateral em núcleo subtalâmico. Também não foram observadas mudanças no humor (ansiedade e depressão).

5. DISCUSSÃO

Existem ainda diversas controvérsias em relação aos efeitos cognitivos nos pacientes submetidos ao DBS-NST. As diversas variáveis relacionadas ao procedimento (alvos, trajetória), à redução de dosagem de levodopa, à idade, ao tempo de doença, etc, dificultam ainda mais esta análise.

A cirurgia é usualmente indicada para pacientes com DP moderada ou avançada. No entanto, a progressão natural da doença e o declínio cognitivo progressivo torna-se um complicador para estudos longitudinais. Estudos sugerem que a incidência de demência é seis vezes maior em indivíduos com DP do que em indivíduos da população geral (Aarsland e Kurz, 2010). A presença de demência é uma contra-indicação para a cirurgia.

Os procedimentos de DBS são reversíveis, ao contrário dos procedimentos ablativos. A escolha do NST como alvo leva em conta sua localização espacial bem como a otimização do tratamento farmacológico (Benabid et al., 2003). O NST é preferencialmente escolhido para o procedimento principalmente para o controle das flutuações motoras.

Mais de setenta mil pacientes foram submetidos às cirurgias de DBS desde a aprovação pelo FDA (Food and Drug Administration) no ano de 2002, como um tratamento para os sintomas motores em pacientes com DP inicialmente responsivos à levodopa (Bronstein et al., 2011; Okun, 2012). Estudos documentaram efetiva melhora na sintomatologia motora da doença (Erola et al., 2005; Temel et al. 2006; Contarino et al., 2007; Bronstein et al., 2011; Nazarro et al., 2011; Smeding et al., 2011). No entanto,

ainda há controvérsias em relação ao impacto do DBS-NST nas funções cognitivas e no humor dos pacientes com Doença de Parkinson submetidos a tal procedimento.

As variações nos resultados descritos na literatura devem-se à heterogeneidade da população estudada, tal como diferentes idades, tempo de doença e medicação, instrumentos neuropsicológicos utilizados, tempo de seguimento e de reavaliação. É importante frisar que a DP possui declínio cognitivo progressivo, um importante fator de risco em tal doença (Halpern et al., 2009).

Charles et al. (2002) observaram que os pacientes com idade avançada e comprometimento cognitivo não responderam bem ao DBS, considerando que estes pacientes idosos são mais vulneráveis a descompensações cognitivas no pós-operatório.

Os candidatos mais idosos e sem alteração cognitiva não são excluídos por serem considerados bons candidatos ao procedimento, porém outras características devem ser consideradas na seleção do paciente com DP avançada (Benabid et al., 2003).

Melhores resultados cirúrgicos podem ser obtidos com o delineamento de algumas características clínicas tais como: resposta a levodopa, idade, ausência ou poucos sintomas axiais não responsivos a medicação, ausência de prejuízo cognitivo (na presença destes que sejam leves) e ausência de doença psiquiátrica. No entanto, a aplicação rígida destes critérios pode reduzir em muito o número de pacientes com indicação ao procedimento (Bronstein et al., 2011).

Não encontramos alterações significativas após o procedimento e uma possibilidade pode ser o fato dos pacientes por nós estudados serem considerados jovens.

Uma contra-indicação à cirurgia é a demência (Benabid et al., 2009; Bronstein et al., 2011; Massano et al., 2012). No entanto, não há consenso sobre a bateria de exames

cognitivos necessários para se detectar a existência de quadros demenciais que possam influenciar o DBS-NST.

A idade de instalação da doença é um fator de risco a ser considerado em relação aos déficits cognitivos e à demência propriamente dita. Aqueles pacientes acometidos precocemente, apesar de maior duração da doença, apresentaram menores índices de demência (Kehagia et al., 2010).

Cento e setenta e um pacientes não-demenciados fizeram parte de um estudo de coorte por aproximadamente 4 anos, com o objetivo de compreender a incidência e fatores de risco para demência nos pacientes com DP. Os autores verificaram que 33% dos pacientes desenvolveram demência e que tais pacientes apresentavam idade elevada, longo período de doença, baixos escores no MEEM, sintomas motores graves e utilizavam altas doses de levodopa. Estes resultados sugeriram que a chance de um paciente com DP desenvolver demência é aproximadamente seis vezes maior do que na população geral, com probabilidades menores de tal ocorrência nos primeiros cinco anos da doença. Todavia, com o passar dos anos a previsão cumulativa ficou em torno de 75%. Diante destes resultados, considera-se que a DP aumenta o risco de desenvolvimento de demência, risco este elevado quando comparado à população sem a doença (Aarsland et al., 2001; Aarsland e Kurz, 2010).

Evans et al. (2011) apresentaram um estudo de coorte composto por 132 pacientes, acompanhados desde o diagnóstico da DP por aproximadamente 7,9 anos, buscando fatores preditivos sobre a evolução da doença. Realizaram avaliações de seguimento com intervalos de 18 a 24 meses. As alterações na marcha e a instabilidade postural evoluíram mais rapidamente do que outros sintomas motores. O aparecimento da demência ter seu risco aumentado com a idade avançada, e um prejuízo na fluência semântica foi observado nos casos com um tipo específico de genótipo: proteína

associada ao microtúbulo (MAPT) H1/H1. Os autores fazem algumas ressalvas ao estudo pelo fato de terem avaliado os pacientes na fase “ON”, ou seja, sob o efeito da medicação, mascarando assim a progressão eventual da patologia. Este aspecto é importante, tendo em vista que o paciente avaliado sem medicação poderia fornecer dados mais fidedignos e condizentes com o avanço natural da doença.

Alguns estudos em pacientes que realizaram DBS encontraram melhora na atenção, funções executivas e velocidade de processamento. No entanto, outros estudos encontraram piora destas funções, bem como na memória, linguagem, funções visuo-espaciais e praxia, dentre outras. Declínio pós-operatório na fluência verbal tem sido o efeito adverso mais consistente relatado nos pacientes submetidos ao DBS-NST. Cerca de 200 pacientes submetidos ao DBS-NST foram acompanhados e apresentaram alteração na fluência verbal. No entanto, diante dos benefícios motores obtidos com a cirurgia, o risco pareceu válido. Isto demonstra que o desconforto motor sofrido por estes pacientes pode sobrepor-se ao risco das alterações da fluência, representando um grande aspecto para a decisão cirúrgica (Massano e Garret, 2012).

Williams et al. (2011) avaliaram 19 pacientes com DBS-NST e 18 pacientes com DP não operados (grupo controle), observando que não houve modificação no status cognitivo dos mesmos no teste de rastreio; no entanto, com avaliação neuropsicológica mais detalhada, diferenças em relação ao estado inicial puderam ser detectadas, demonstrando a importância deste tipo de avaliação na identificação de possíveis prejuízos cognitivos após a cirurgia. Não houve mudança significativa entre os grupos em relação ao desfecho para demência, presente nos dois grupos na avaliação de dois anos. Já em relação às mudanças cognitivas, constataram que os pacientes submetidos ao DBS-NST apresentaram prejuízos na memória episódica visuo-espacial tardia, velocidade de processamento de informações e fluência verbal (nominal e semântica).

Entretanto, os autores não descartaram que os pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico tivessem risco aumentado por apresentarem mais sintomas da doença na avaliação pré-operatória em relação ao grupo controle.

A avaliação neuropsicológica deve ser detalhada, já que alterações cognitivas que fazem parte da patologia podem existir mesmo nos estados iniciais da doença (Aarsland e Kurz, 2010). As alterações cognitivas em intensidade leve são encontradas entre 20 a 57% dos pacientes com DP, entre 3 e 5 anos de diagnóstico (Kehagia et al., 2010). A utilização sempre que possível de testes normatizados favorece uma melhor acurácia na testagem neuropsicológica, bem como incorpora maior fidedignidade em relação aos dados obtidos e à interpretação mais adequada aos casos. O consenso de vários especialistas em DBS, realizado em 2011, teve como foco a revisão de diversas questões sobre o procedimento. Entretanto, não se chegou a um denominador comum sobre qual a melhor testagem para avaliar-se os pacientes submetidos ao DBS-NST (Bronstein et al., 2011).

A ausência de um consenso sobre quais testes ou escalas deveriam ser utilizados para se obter dados sobre o impacto na cognição dos pacientes com DP submetidos ao DBS foi também notada em revisão sistemática recente descrita por Romann et al. (2012). Os autores apontam a inexistência de uniformidade sobre quais funções cognitivas poderiam ser avaliadas e mencionam que as funções de linguagem, memória, atencionais e funções executivas foram as mais documentadas na literatura.

A intensidade de tais alterações e os domínios em que estas ocorrem deve ser levados em consideração para a indicação cirúrgica. Entretanto, diretrizes mais detalhadas sobre os pontos de corte não foram ainda claramente definidas.

Algumas diretrizes foram traçadas por Bronstein et al. (2011) em relação aos pacientes que teriam uma melhor indicação ao DBS. Os autores sugerem que aqueles

que apresentassem flutuações motoras ou tremor intratável, sem alterações psiquiátricas ou cognitivas significativas seriam os melhores candidatos. No entanto, deixam claro que se todos estes critérios forem seguidos à risca, o número de pacientes operados ficaria muito reduzido. Estes autores discutiram as diferenças encontradas em pacientes submetidos à estimulação do NST e do GPI e também observaram melhora na qualidade de vida naqueles que se submeteram à estimulação do GPI. Além disso, apontaram alterações na fluência verbal, disfunção executiva e na velocidade de processamento de informações apenas nos pacientes submetidos ao DBS-NST.

Os estudos que documentaram alterações cognitivas após o DBS-NST não constataram impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e nem em suas atividades funcionais/instrumentais (AVDI's) (Massano e Garret, 2012). Fasano et al. (2010) buscaram avaliar o impacto nas AVDI's em 17 pacientes operados: 13 destes apresentaram declínio cognitivo sem impacto nas AVDI's. Sendo assim, quando ocorreram alterações cognitivas após DBS, estas não foram significativas no sentido de alterar as atividades funcionais dos pacientes operados.

Contarino et al. (2007) também não constataram efeito negativo nas atividades de vida diária nos pacientes que tiveram um declínio na fluência verbal.

Jae-Hyeok et al. (2008) avaliaram 46 pacientes e observaram que 6 meses após a cirurgia de DBS-NST houve declínio na memória verbal de reconhecimento e fluência verbal, que persistiu após 12 meses. Alterações na evocação tardia e em todas as etapas do Teste de Stroop também foram encontradas.

Kenney et al. (2007) descreveram 319 pacientes submetidos a DBS-NST durante um período de 10 anos. Não foram incluídos pacientes com prejuízos cognitivos de intensidade moderada a grave. Os autores relataram que 4% dos pacientes apresentaram

disfunção cognitiva, porém não especificaram quais funções, pois se basearam somente em informações subjetivas.

Na meta-análise realizada por Parsons et al. (2006), constatou-se pequenos efeitos em todos os domínios cognitivos avaliados além da fluência verbal. No entanto, os autores ressaltam um declínio significativo no domínio executivo, memória e aprendizagem verbal. Entretanto, nos estudos incluídos nesta análise a quantidade de pacientes avaliados cognitivamente variou. Por exemplo, no que diz respeito à fluência verbal, mais de 300 pacientes foram estudados. Nas funções visuo-perceptivas, menos de 70 sujeitos foram incluídos, ou seja, uma amostra menor. Muitos dos estudos incluídos não possuíam grupo controle e nem havia ensaios clínicos randomizados, dificultando a interpretação dos declínios cognitivos; estes estudos não forneceram respostas satisfatórias à questão de se os efeitos foram devidos à estimulação ou à evolução da doença. Tais resultados devem ser considerados com cautela e não devem ser generalizados para todos pacientes com DP.

Um estudo randomizado com 123 pacientes, 50 deles submetidos ao DBS-NST e 63 recebendo o melhor tratamento medicamentoso, foi descrito por Daniels et al. (2010). Eles constataram que após seis meses da intervenção houve piora na função executiva dos pacientes que sofreram a intervenção, ainda que a mesma tenha sido maior nos pacientes com idade mais avançada, sintomas axiais mais graves e que usavam doses mais elevadas de levodopa. Os autores consideraram que a trajetória do eletrodo para o implante possa ter lesionado regiões frontais, bem como que a frequência alta de estimulação nas áreas associativas do NST possa estar associada a esta piora, sugerindo que tais questões devam ser mais profundamente investigadas.

Le Jeune et al. (2010) realizaram um estudo por meio do PET em 20 pacientes submetidos ao DBS-NST e um grupo controle composto por 13 pacientes (sem doenças

neurológicas), buscando identificar as áreas corticais e subcorticais que são moduladas pelo NST. Todos realizaram avaliação neuropsicológica com diversos testes para avaliar especificamente as funções executivas. Os pacientes que realizaram o procedimento cirúrgico realizaram a avaliação três meses após a intervenção, para eliminar efeitos da microlesão causada pelo procedimento. Na análise dos resultados, não foram encontradas mudanças significativas entre o pré e o pós-operatório, com exceção dos erros totais e erros do tipo perseverativo, que ocorreram em menor quantidade depois da estimulação. Os autores concluíram que a estimulação no NST não modifica somente o circuito motor, mas pode também modular as áreas associativas e sistema límbico, sugerindo estudos com um número maior de pacientes para compreensão de tais interações.

Tais resultados foram diferentes dos encontrados no presente estudo, já que não encontramos alterações nas funções executivas, incluindo-se o desempenho qualitativo, tais como a quantidade de erros totais, erros perseverativos e perda de setting (fracasso em manter o contexto) nos pacientes submetidos ao DBS. Sendo assim, a redução na quantidade de erros perseverativos encontradas no estudo de Le Jeune et al. (2010), não foi corroborada em nosso estudo, sugerindo ausência de mudanças significativas no funcionamento do lobo frontal em relação ao controle inibitório.

Mollion et al. (2011) acompanharam o desempenho de um grupo de 24 pacientes submetidos a DBS-NST bilateral, sem uso de medicação anti-parkinsoniana habitual por 12 horas antes da tarefa de memória de trabalho visual e memória associativa. Tal tarefa estava associada à tarefa motora. Metade deles executaram as tarefas com o estimulador ligado (“ON”) e a outra metade com o estimulador desligado (“OFF”). Observaram que os pacientes em “ON” apresentaram melhor desempenho motor em relação aqueles em “OFF”. Observaram também que o grupo que estava em “OFF” apresentou resultados

piores nas tarefas motoras e cognitivas. Neste estudo, o período de coleta de dados do pós-operatório foi muito heterogêneo, variando de 6 a 48 meses, podendo ter influenciado os resultados.

Fraraccio et al. (2008) avaliaram 15 pacientes com DBS-NST, em 2 dias distintos, com o estimulador ligado (“ON”) ou desligado (“OFF”), não encontrando diferenças significativas nas funções executivas, de percepção e de linguagem. Constataram uma redução nos escores obtidos na memória episódica verbal e na nomeação, mas mencionaram que um efeito de prática pode ter ocorrido pela proximidade das avaliações. Os autores detectaram menor velocidade de processamento e maior distração na atenção seletiva avaliada por meio do Teste Stroop, nos pacientes em “ON”. Este estudo sugere que a neuromodulação não trouxe prejuízo significativo na cognição, mas que tais dados devem ser considerados com cautela diante da pequena amostra, bem como da idade dos pacientes (abaixo de 65 anos, sem déficits cognitivos e sem sintomas psiquiátricos no pré-operatório). Os autores comentaram que o período de seguimento foi curto e insuficiente para obterem-se informações mais robustas sobre o efeito da estimulação de frequência alta no núcleo subtalâmico. Além disso, no estudo ocorreu um lapso temporal amplo na realização da avaliação pós-operatória, variando de 4 a 49 meses.

Daniele et al. (2003) descreveram o seguimento de 3, 6, 12 e 18 meses em uma amostra composta por 20 pacientes submetidos ao DBS-NST. A avaliação de 18 meses foi realizada apenas com nove sujeitos. Melhora na função executiva foi observada em relação ao número de categorias completadas e à diminuição do número de erros total e do tipo perseverativo do MWCST, notada aos 6 e aos 12 meses após a intervenção, juntamente com a redução do número total de erros observada aos 6 meses. No caso dos erros perseverativos, a redução foi observada desde a primeira avaliação. Houve

redução nos sintomas de depressão e ansiedade, bem como melhora nos sintomas motores. Aos 3 meses, com o estimulador “OFF” observaram piora significativa na fluência verbal e na memória episódica imediata e tardia verbal. No entanto, houve melhora no MEEM e na função executiva com a redução dos erros perseverativos no MWCST. As alterações na memória episódica não persistiram, e, portanto, não foram encontradas nas avaliações subsequentes realizadas aos 6 e 12 meses após DBS-NST. Entretanto, as mudanças na fluência verbal mantiveram-se, porém em menor intensidade quando comparadas a avaliação de 3 meses “OFF”, mantendo melhora no MEEM e função executiva (aumento do número de critérios corretos e redução da quantidade de erros totais e perseverativos). O estudo sugere que a queda em relação ao rendimento na tarefa de fluência verbal ocorreu mais acentuadamente no período em que a estimulação não estava ligada. Com o estimulador “ON” o desempenho dos pacientes melhorou, observando-se um declínio marginal, ou seja, ainda não alcançavam os níveis da avaliação pré-operatória. Os autores consideraram que o DBS-NST aumentou a fluência verbal (em “ON”), e que tais mudanças não afetam significativamente as funções cognitivas, considerando o procedimento seguro.

Witt et al. (2008) realizaram um estudo randomizado com 60 pacientes submetidos ao DBS-NST e 63 pacientes que receberam o melhor tratamento medicamentoso. Os dados foram colhidos antes da intervenção cirúrgica e seis meses após. Constataram uma diferença em relação ao desempenho na Escala de Demência Mattis (DRS) no subitem iniciação/perseveração em uma tarefa de fluência verbal que fazia parte da pontuação total. Observaram também uma piora no desempenho em relação ao tempo necessário para a conclusão no teste Stroop (terceira fase), porém não ocorreu aumento do número de erros de inibição. Não houve alterações significativas na memória verbal, memória de trabalho e da atenção. O estudo não conseguiu distinguir

se estas alterações estavam relacionadas à intervenção cirúrgica ou à diminuição de medicação. Além disso, os autores não consideraram pontos de corte para os pacientes que possuíam prejuízo cognitivo em intensidade moderada antes da cirurgia e nem grafaram informações sobre as mudanças específicas nos idosos, que eram em pequeno número (12%). Dubois (2007) e Janvin et al. (2006) sugeriram que prejuízo cognitivo leve em domínios não-mnésicos (incluindo função executiva) indicam alto risco de demência no curso natural da doença.

Zangaglia et al. (2009) acompanharam pacientes com DP submetidos à DBS-NST comparando-os com um grupo controle quanto aos resultados da avaliação neuropsicológica com 1, 6, 12, 24 e 36 meses após a intervenção. Os pacientes apresentaram prejuízo nas funções executivas e fluência verbal no primeiro mês, mas suas pontuações voltaram aos níveis pré-cirúrgicos após um ano, mantendo-se estáveis até o terceiro ano da intervenção. Houve alteração na função executiva avaliada pelo WCST nos pacientes do grupo controle no terceiro ano de seguimento, sugerindo que o procedimento em si não altera o curso natural da doença.

Fasano et al. (2010) realizaram um estudo longitudinal com seis meses, 1, 3, 5, 6 e 8 anos de seguimento, em 20 pacientes com DBS-NST e notaram um caso de demência na avaliação de 5 anos. Cinco anos após a cirurgia houve um declínio significativo na fluência verbal e no raciocínio lógico, este último avaliado por meio das Matrizes Progressivas de Raven. Alterações limítrofes foram observadas na memória episódica tardia. Após 8 anos de cirurgia, 16 pacientes foram submetidos a nova testagem motora e cognitiva, mantendo declínio significativo na fluência verbal e raciocínio lógico, além de outras funções cognitivas tais como memória episódica imediata, tardia e na função executiva, avaliada por meio do WCST. Este estudo longitudinal de 8 anos, mostrou

mudanças significativas após cinco anos de cirurgia, mantendo a piora gradativa ao longo dos demais anos, o que poderia relacionar-se à história natural da doença.

Alterações mais discretas na fluência verbal foram constatadas no seguimento realizado por Contarino et al. (2007) em 11 pacientes com avaliações em 1 e 5 anos após DBS-NST. Eles observaram declínio marginal na fluência verbal após a cirurgia, que se acentuou na avaliação realizada aos 5 anos após a cirurgia. A análise individual de cada um dos pacientes, ajustando-se cada resultado de acordo com sua idade e escolaridade, mostrou que após cinco anos de implante, três pacientes apresentaram resultados abaixo do esperado, sendo que dois tinham alterações na função antes do implante. Especificamente na tarefa de fluência verbal, a maioria dos pacientes apresentou declínio, embora 46% tivessem manifestado alterações neste campo. Os pacientes com alterações na fluência verbal e raciocínio abstrato após 5 anos de avaliação também possuíam alterações antes do procedimento. Estes aspectos são importantes do ponto de vista qualitativo, em que as características prévias destes pacientes devem ser consideradas antes do procedimento, visando orientar os mesmos quanto aos possíveis riscos relacionados à cirurgia.

Os aspectos discutidos por estes autores em relação às alterações prévias ao procedimento, principalmente em relação a fluência verbal, sinalizam que um avanço natural da doença estaria ocorrendo nestes casos.

O estado prévio dos pacientes candidatos ao DBS-NST deve ser considerado já que alguns estudos sugerem que alterações na fluência verbal antes da cirurgia podem intensificar-se após o procedimento (Contarino et al., 2007; Lefaucher et al., 2012). Em nosso estudo, mais de 80% dos pacientes apresentavam alterações na produção motora da fala tais como disartria ou hipofonia no pré-operatório.

Ostergaard e Sunde (2006) acompanharam 26 pacientes com DBS-NST bilateral por 1 ano após a cirurgia, dos quais 22 submeteram-se a uma nova avaliação 4 anos depois. Nenhum dos pacientes apresentava demência quando avaliados pelo MEEM. Quatro deles já tinham realizado cirurgia prévia para DP. Vinte e um por cento foram classificados como dementes após a cirurgia, apresentando declínio nos domínios de memória e função executiva, avaliados pelo MEEM. Um aspecto relevante é que este estudo usou apenas o teste de rastreio para selecionar os pacientes que seriam submetidos a cirurgia, algo que, como mencionados anteriormente, são medidas insuficientes para fornecer subsídios mais fidedignos sobre funcionamento cognitivo do paciente com DP. Outro aspecto é que, além disso, o seguimento foi feito apenas após 3 anos em relação a primeira avaliação. A inclusão de pacientes com cirurgia prévia também dificulta a análise dos resultados relacionados ao DBS-NST.

O acompanhamento de 57 pacientes por aproximadamente 3 anos após o DBS-NST foi realizado por Aybek et al. (2007); cinco destes pacientes preencheram critérios para demência nos primeiros 6 meses pós-operatórios. Durante todo o período de seguimento, 24,5% de seus pacientes evoluíram com demência, observando-se que estes pacientes eram mais idosos, apresentavam piores resultados nas funções executivas e maior presença de alucinações visuais antes da intervenção cirúrgica. Os autores consideraram como possíveis fatores preditivos para demência a idade avançada, alterações nas funções executivas e presença de alucinações. No entanto, sugeriram que estudos melhor delineados devessem ser realizados para identificar-se fatores de risco.

Sáez-Zea et al. (2012) avaliaram 21 pacientes, sendo 9 submetidos ao DBS-NST e 12 que não foram operados (grupo controle) comparando os desempenhos antes da cirurgia e seis meses após a cirurgia. As alterações cognitivas encontradas após o procedimento ocorreram na fluência verbal, velocidade de processamento, atenção

seletiva (stroop – cor/nome) e atenção dividida avaliada por meio do Trail Making Test parte B (TMT-B), observando também um aumento do tempo dispendido para a conclusão da tarefa. Os autores não apresentaram dados em relação ao desempenho qualitativo nas tarefas da atenção seletiva e possíveis alterações no controle inibitório (erros cometidos) e nem dados sobre possíveis erros cometidos em relação à alternância na tarefa de atenção dividida. Na análise da atenção dividida (tempo) não observaram mudanças significativas entre os grupos, sugerindo que isto ocorreu pelo fato dos pacientes submetidos à cirurgia serem relativamente jovens. Os autores também consideraram a idade como um fator preditivo de piora no desempenho neste tipo de tarefa. Outras pequenas mudanças em alguns testes de função executiva não ocorreram nos pacientes com DBS-NST quando comparados ao grupo controle, o que pode sugerir que estivessem associadas à progressão da doença. Não houve modificação nos sintomas de depressão. As mudanças ocorridas não tiveram impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Os autores encontraram uma alta correlação entre a piora na fluência verbal e a redução da dose de levodopa diária.

Alguns estudos procuraram compreender a relação entre a neuromodulação e o fluxo sanguíneo cerebral. Campbell et al. (2008) com base em resultados obtidos por meio de PET em pacientes submetidos ao DBS-NST, estudaram a variabilidade no desempenho cognitivo de 29 pacientes. Eles encontraram alterações para mais ou para menos no fluxo sanguíneo no córtex pré-frontal dorsolateral e no córtex cingulado anterior. No entanto, os autores apontam que os diferentes parâmetros da estimulação bem como a localização variável do alvo e um amplo campo de estimulação poderiam justificar a variabilidade no desempenho e que estudos que levassem em consideração o campo de estimulação deveriam ser realizados.

Castelli et al. (2010) realizaram a avaliação de 27 pacientes submetidos ao DBS-NST e os comparou a 31 pacientes com uso exclusivo de medicação (grupo controle) antes e 1 ano após a cirurgia, mencionando que o declínio na fluência verbal observado no grupo cirúrgico não ocorreu em decorrência da progressão da doença, mas sim como um efeito colateral induzido pela estimulação. Este aspecto foi corroborado por Massano e Garret (2012).

York et al. (2009) consideraram que as diferenças em relação ao posicionamento do eletrodo podem levar a diferentes resultados cognitivos. Realizaram cálculos a partir do ponto médio da comissura anterior e posterior e o ângulo de inserção do eletrodo para avaliar possíveis mudanças na cognição em 17 pacientes com DBS-NST bilateral após 6 meses de cirurgia. Observaram que os piores resultados no MEEM e na linguagem foram encontrados quando o eletrodo estava mais lateral no lobo frontal esquerdo. Pior desempenho na aprendizagem verbal foi observado nos casos em que o eletrodo estava posicionado próximo ao NST.

Halpern et al. (2009) analisaram os estudos com pelo menos cinco sujeitos acompanhados por no mínimo 3 meses após a cirurgia e que continham dados cognitivos pré e pós-operatórios, juntamente com resultados incluindo médias e desvios-padrão. Observaram que as alterações ocasionadas na linguagem após o implante de eletrodos em NST ocorreram como aspecto secundário devido à ruptura da circuitaria fronto-estriato-talâmica, já que nos estudos analisados houve uma redução na fluência verbal com a estimulação ligada (“ON”), além de melhora no desempenho em tarefa de memória de trabalho e velocidade de processamento.

Lefaucheur et al. (2012) acompanharam 26 pacientes antes da realização de DBS-NST com o intuito de investigar as alterações ocorridas na fluência verbal. Em todos os momentos os pacientes estavam utilizando suas medicações anti-parkinsonianas de

maneira habitual. Destes pacientes, 18 realizaram as avaliações pós-operatórias. A fluência verbal foi avaliada aos 3, 10 e 180 dias após a intervenção, sendo que nas duas primeiras testagens o neuroestimulador ainda não havia sido ligado e na avaliação de 6 meses o gerador estava ligado (“ON”). O desempenho dos pacientes nas duas primeiras avaliações foi muito inferior após a cirurgia. Aos 6 meses os pacientes melhoraram em relação às duas primeiras avaliações, porém ainda obtendo resultados abaixo dos obtidos antes da intervenção. A redução da fluência verbal não foi associada ao mecanismo motor, fornecendo subsídios para uma disfunção pré-frontal originada pelo DBS.

O mecanismo associado a estas mudanças ainda não é bem compreendido. Recentemente, considera-se a existência de uma porção límbica e outra associativa no NST. Um gradiente anatômico tem sido proposto, em que porções mais dorsolaterais do NST estão mais relacionadas às funções motoras, enquanto que as porções intermediária e ântero-medial parecem estar associadas aos processos cognitivos e emocionais, respectivamente. Mesmo com uma estimulação seletiva em porções dorsais, a corrente poderia estender-se para as proximidades da porção ventral, afetando processos cognitivos e comportamentais (Massano e Garret, 2012).

Mudanças significativas logo após a cirurgia provavelmente são devidas ao procedimento cirúrgico em si (Svenningsson et al., 2012).

Smeding et al. (2011) estudaram dois grupos, um submetido ao DBS-NST e outro com DP não operado (grupo controle) para definir alguns indicativos em relação ao declínio cognitivo. Os autores observaram que os pacientes que apresentavam um prejuízo da função atencional no pré-operatório, juntamente com idade avançada e pouca resposta a levodopa, corriam maior risco cognitivo após a cirurgia. Os dois grupos apresentavam características distintas entre si, sendo que no grupo submetido à

cirurgia os pacientes eram mais jovens, com menor escolaridade, maior tempo de doença (3 anos a mais que no grupo controle), sintomas mais severos e usavam quantidade de medicação dopaminérgica maior (Smeding et al., 2011). As alterações em questão devem ser consideradas com certa cautela diante das diferenças significativas entre os grupos apontadas pelos próprios autores deste estudo.

O DBS-NST também tem sido associado a mudanças no comportamento e sintomas psiquiátricos, tais como apatia, piora nos sintomas da depressão, tentativas de suicídio e dificuldades no controle de impulsos, além da piora na fluência verbal e funções executivas (Bronstein et al., 2011; Massano e Garret, 2012).

Broen et al. (2011) tentaram compreender melhor as alterações no controle dos impulsos, porém não há dados conclusivos. O psiquiatra deve ser integrado à equipe multidisciplinar que realiza a cirurgia para avaliar minuciosamente as características psiquiátricas do paciente. Medidas subjetivas e objetivas devem fazer parte do processo de avaliação pré-operatória, visando mensurar o grau de impulsividade dos pacientes candidatos ao DBS.

Temel et al. (2006) realizaram um estudo incluindo 1398 pacientes que se submeteram ao DBS-NST com enfoque nas alterações comportamentais pós-operatórias. Oito por cento dos pacientes controlados por medicação apresentavam depressão, 4% apresentavam hipomania, 2% apresentavam transtornos de ansiedade e 0,5% possuíam outras alterações (tais como transtornos de personalidade, apatia e hipersexualidade). Os autores observaram que a redução medicamentosa obtida após o DBS-NST, que pode chegar a 60%, pode ter favorecido as alterações comportamentais, principalmente se estas reações ocorreram em curto período de tempo. No entanto, as modificações na dose da medicação foram efetuadas nos 3 primeiros meses, enquanto que os sintomas comportamentais persistiram por mais tempo ao longo do seguimento,

sugerindo que tais as mudanças comportamentais relacionam-se ao efeito da modulação no NST e não só à modificação do regime terapêutico.

York et al. (2008) acompanharam 23 pacientes submetidos a DBS-NST bilateral e 27 pacientes com DP sem intervenção cirúrgica. Eles observaram que após seis meses da cirurgia, os pacientes operados, quando comparados ao grupo controle, pioraram na memória verbal e apresentaram tendência a declínio no processamento oral da informação, mesmo que com bons resultados motores e na atenção. Não houve mudanças importantes na depressão e ansiedade.

Em nosso estudo, as mudanças observadas na memória verbal tiveram resultados marginais ($p=0,051$), e somente na fase da memória episódica de evocação imediata em que houve ínfima melhora de evocação quando comparada ao pré-operatório.

Algumas características foram apontadas como fatores de risco para demência, tal como idade, presença de alucinações visuais e alterações motoras graves, principalmente a instabilidade postural e alteração da marcha (Aarsland e Kurz, 2010). Estes últimos sintomas em geral, aparecem em períodos mais avançados da doença, 10 a 15 anos após seu início (Fasano et al., 2012).

Em nossa amostra os pacientes possuíam em média 11,6 anos de doença, uma duração que seria supostamente crítica.

Kahn et al. (2012) estudaram quinze pacientes submetidos ao DBS-NST, com idade entre 50 e 75 anos, em uso de levodopa ou outro medicamento agonista dopaminérgico, por mais de seis meses e menos de quatro anos (com boa resposta terapêutica) e ausência de flutuações motoras e discinesias. Tais pacientes foram comparados retrospectivamente com um grupo de 47 pacientes submetidos ao mesmo procedimento e operados pelo mesmo neurocirurgião entre 2002 e 2008. O estudo encontrou alterações na fala, consideradas transitórias, devido a edema ou microlesão

durante a cirurgia. Os autores consideraram que a melhora motora foi semelhante nos pacientes com DP avançada ou estágios mais precoces da doença.

Schuepbach et al. (2013) realizaram estudo randomizado com 251 pacientes com DP e complicações motoras precoces. Destes, 124 foram submetidos a DBS-NST e 127 mantiveram somente o tratamento clínico. Os pacientes eram jovens, com idade média de 52 anos, tempo de doença em torno de 7,5 anos (fase em que o tratamento medicamentoso ainda é eficaz nos sintomas motores) e com a presença de complicações motoras induzidas pela levodopa. Observaram uma melhora na mobilidade e no escore total do PDQ-39 (instrumento específico que avalia a qualidade de vida nos pacientes com DP) no grupo submetido ao DBS-NST quando comparado ao grupo controle. Não houve mudanças significativas nas atividades de vida diária. Neste estudo foi possível verificar o benefício motor após o procedimento cirúrgico, mesmo nos estágios considerados iniciais dos efeitos colaterais induzidos pela levodopa; no entanto, os autores não abordaram o aspecto cognitivo destes pacientes.

A maioria dos estudos mostram alterações cognitivas em diferentes domínios. Há necessidade de cautela frente aos resultados, tanto dos estudos com grupos menores de pacientes quanto dos mais amplos e não é possível generalizar os resultados para toda a população acometida pela DP. Entretanto, diversos autores defendem que o DBS-NST é um procedimento seguro em pacientes cuidadosamente selecionados (Daniele et al., 2003; Parsons et al., 2006; Kenney et al., 2007; Contarino et al., 2007; Zangaglia et al., 2009; Fasano et al., 2010; Massano e Garret, 2012; Sáez-Zea et al., 2012). Nosso estudo sustenta esta hipótese.

Diversas perguntas ainda permanecem sem respostas, principalmente no que diz respeito às possíveis mudanças na cognição. O próprio perfil progressivo da doença dificulta a resolução de tais dúvidas, já que estes pacientes têm risco aumentado em até

seis vezes em relação ao acometimento de quadro demencial quando comparados a indivíduos normais.

Uma seleção minuciosa dos pacientes candidatos ao procedimento é fundamental, mais uma vez levando-se em consideração a própria progressão natural da doença. Dentro deste contexto, a avaliação neuropsicológica tem um papel relevante e corrobora o conjunto de informações dos demais profissionais para favorecer uma segurança maior em relação à indicação cirúrgica do DBS-NST.

6. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo não mostraram alterações significativas na cognição dos pacientes com doença de Parkinson submetidos a estimulação cerebral profunda bilateral em núcleo subtalâmico (DBS-NST) após o procedimento.

Os resultados encontrados neste estudo não mostraram alterações significativas no humor.

Os resultados encontrados nesta pesquisa não demonstraram alterações nas atividades funcionais.

Diante dos dados obtidos, a estimulação cerebral profunda em núcleo subtalâmico nos pacientes com Doença de Parkinson, parece não ter um impacto negativo nas funções cognitivas, de humor e nas atividades funcionais.

Nosso estudo não contemplou nenhum instrumento de avaliação de impulsividade, rastreio para apatia e risco de suicídio. Estes aspectos deveriam ser estudados em maior detalhe e incluídos em investigações futuras.

É importante ressaltar algumas de nossas limitações. Primeiramente, a amostra pode ser pequena para a detecção de pequenas diferenças nas pontuações cognitivas e de humor. Em segundo lugar, nossos pacientes eram relativamente jovens e com longo tempo de doença.

O efeito de aprendizagem (teste-reteste) entre as duas avaliações não pode ser descartado, um aspecto que pode ter conduzido à subestimação do prejuízo cognitivo no pós-operatório.

Nossa amostra pode não ser representativa de toda a população acometida pela Doença de Parkinson e consequentemente nossos resultados não devem ser generalizados.

7. ANEXO A – Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Brigadeiro

Hospital de Transplantes "Dr. Euryclides de Jesus Zerbini"/Hospital Brigadeiro
SPDM - Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 2651 – 2º andar – Fone: 3170.6298

São Paulo, 03 de Outubro de 2011.

CARTA DE APROVAÇÃO

Registro CEP-HB: 003/11P

Título do Protocolo : Avaliação Neuropsicológica em pacientes com Doença de Parkinson Submetidos À Estimulação Cerebral Profunda em Núcleo Subtalâmico Bilateral

Prezada Pesquisadora,
Alessandra Shenandoa Heluani

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Brigadeiro, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, na data de 30 de Setembro de 2011, aprovou, sob o ponto de vista ético e científico o protocolo de pesquisa supracitado.

Nenhum dos pesquisadores envolvidos participou da votação.

Queremos recordar-lhe do compromisso de nos enviar relatórios semestrais da evolução do seu projeto de pesquisa, conforme orientação da CONEP.

Anexamos:

- Cadastro de Pesquisa
- Folha de Rosto
- Curriculum Vitae
- Forma de Recrutamento
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Declaração de Vínculo
- Carta de Ciência do Coordenador da Clínica
- Projeto de Pesquisa
- Orçamento Financeiro
- Termo de Compromisso
- Carta de Apresentação

Atenciosamente,

Dra. Leila de Lourdes Martins Perobelli
Coordenadora do CEP-HB

ANEXO B – Carta de ciência do Comitê de Ética e Pesquisa da FMUSP **CIÊNCIA**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **14.12.11** tomou ciência do Projeto nº **500/11** intitulado **“AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON SUBMETIDOS À ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA EM NÚCLEO SUBTALÂMICO BILATERAL”**, vinculado à pós-graduação do Programa de Fisiopatologia Experimental que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Brigadeiro, onde o projeto será executado.

Pesquisador(a) Responsável: Arthur Cukiert

Pesquisador(a) Executante : Alessandra Shenandoa Heluani

CEP-FMUSP, 14 de dezembro de 2011.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador interino
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO C – HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale

ESCALA HADS

Marque a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana.

A. Eu me sinto tenso e contraído. 3 () A maior parte do tempo. 2 () Boa parte do tempo. 1 () De vez em quando. 0 () Nunca.	D. Eu estou lento para pensar e fazer as coisas. 3 () Quase sempre. 2 () Muitas vezes. 1 () De vez em quando. 0 () Nunca
D. Ainda gosto das mesmas coisas de antes. 0 () Sim, do mesmo jeito que antes. 1 () Não tanto quanto antes. 2 () Só um pouco 3 () Já não sinto mais prazer em nada	A. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago. 0 () Nunca 1 () De vez em quando 2 () Muitas vezes. 3 () Quase sempre.
A. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer. 3 () Sim, e de um jeito muito forte. 2 () Sim, mas não tão forte. 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa 0 () Não sinto nada disso.	D. Eu perdi o interesse em cuidar de minha aparência. 3 () Completamente. 2 () Não estou mais me cuidando como eu deveria. 1 () Talvez não tanto quanto antes 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes
D. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas. 0 () Do mesmo jeito que antes. 1 () Atualmente um pouco menos 2 () Atualmente bem menos. 3 () Não consigo mais.	A. Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum 3 () Sim, demais. 2 () Bastante 1 () Um pouco 0 () Não me sinto assim.
A. Estou com a cabeça cheia de preocupações. 3 () A maior parte do tempo 2 () Boa parte do tempo. 1 () De vez em quando. 0 () Raramente.	D. Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir. 0 () Do mesmo jeito que antes. 1 () Um pouco menos que antes 2 () Bem menos que antes. 3 () Quase nunca.
D. Eu me sinto alegre. 3 () Nunca. 2 () Poucas vezes. 1 () Muitas vezes. 0 () A maior parte do tempo.	A. Consigo ficar a vontade e me sentir relaxado. 0 () Sim, quase sempre. 1 () Muitas vezes 2 () Poucas vezes 3 () Nunca.
A. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico. 3 () A quase todo momento. 2 () Várias vezes. 1 () De vez em quando. 0 () Não sinto isso.	D. Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa. 0 () Quase sempre. 1 () Várias vezes. 2 () Poucas vezes. 3 () Quase nunca.

Soma de Pontos A	
Soma de Pontos D	

ANEXO D – Pfeffer – Atividades de Vida Diária Funcionais

Atividades de Vida Diária Funcionais (Pfeffer)

Atividades	0 - Normal	1 - Faz, com dificuldade	2 - Necessita de ajuda	3 - Não é capaz	0 - Nunca ficou, mas poderia ficar agora	1 - Nunca ficou e agora teria dificuldade
1. Ele(a) manuseia seu próprio dinheiro?						
2. Ele(a) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho?						
3. Ele(a) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?						
4. Ele(a) é capaz de preparar uma comida?						
5. Ele(a) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?						
6. Ele(a) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?						
7. Ele(a) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos, familiares, feriados?						
8. Ele(a) é capaz de manusear seus próprios remédios?						
9. Ele(a) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?						
	0 - Normal	1 - Sim, com precauções	2 - Sim, por curtos períodos	3 - Não poderia	0 - Nunca ficou, mas poderia ficar agora	1 - Nunca ficou e agora teria dificuldade
10. Ele(a) é capaz de ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?						
Total esperado: < 6	Total:					

ANEXO E – Planilha - Dados demográficos – Idade, Escolaridade, Sexo e Tempo de Doença

	DADOS DEMOGRÁFICOS			
N	IDADE	ESCOLARIDADE	SEXO	TEMPO DE DOENÇA
1	56	5	F	12
2	61	3	M	15
3	57	11	M	8
4	41	15	M	13
5	54	5	M	16
6	57	16	M	13
7	65	4	F	26
8	68	11	F	5
9	42	4	F	5
10	53	3	M	7
11	63	8	M	17
12	54	17	M	8
13	61	8	M	6
14	62	4	M	19
15	59	4	M	19
16	63	4	M	12
17	64	8	M	10
18	56	4	M	8
19	47	11	M	5
20	53	5	F	11
21	55	20	M	8

ANEXO F – Planilha dos dados qualitativos brutos da avaliação cognitiva - flexibilidade cognitiva e atenção seletiva (pré-operatória)

N	FLEXIBILIDADE COGNITIVA – WISCONSIN			STROOP
	WCST erros	WCST EP	WCST Pset	Erros
1	17	3	1	5
2	36	13	1	3
3	21	8	0	2
4	6	0	0	0
5	13	4	3	
6	16	5	1	0
7	24	5	1	3
8	15	2	4	3
9	24	3	1	0
10	34	22	0	1
11	29	14	0	5
12	12	5	0	0
13	34	0	0	2
14	36	11	0	1
15	29	15	0	3
16	43	16	0	3
17	24	13	0	1
18	12	4	3	0
19	24	6	3	4
20	11	3	2	0
21	12	9	0	0

Planilha dos dados qualitativos brutos da avaliação cognitiva - Linguagem, atenção concentrada e atenção dividida (pré-operatória)

N	Boston PS	Boston acerto pós PS	Boston PF	Boston acerto pós PF	TMT A erros	TMT B erros
1	15	2	16	4	0	0
2	30	6	25	5	0	1
3	13	1	19	6	0	5
4	0	0	0	0	1	0
5	4	1	4	1	3	4
6	1	0	4	0	0	0
7	21	5	20	6	1	1
8	14	1	6	7	0	1
9	19	3	20	2	1	0
10	19	6	14	2	1	0
11	30	1	32	8	0	0
12	6	0	8	6	0	0
13	5	0	6	3	1	0
14	15	2	20	0	0	4
15	0	0	0	0	1	1
16	29	4	32	10	0	0
17	11	4	8	2	0	4
18	4	0	5	2	0	0
19	3	1	2	1	1	0
20	20	5	18	4	0	4
21	2	1	3	0	0	2

Planilha dos dados qualitativos brutos da avaliação cognitiva - Flexibilidade cognitiva e atenção seletiva (pós-operatória)

N	FLEXIBILIDADE COGNITIVA – WISCONSIN			STROOP
	WCST erros	WCST EP	WCST Pset	Erros
1	36	11	1	1
2	23	9	1	5
3	18	4	0	2
4	6	0	1	0
5	15	8	1	2
6	7	2	0	0
7	26	7	0	4
8	13	2	3	0
9	6	2	0	5
10	35	16	0	1
11	30	5	1	3
12	11	0	2	2
13	17	6	1	0
14	23	9	3	4
15	21	11	0	0
16	36	4	0	0
17	29	9	0	4
18	8	1	0	0
19	38	12	0	3
20	13	9	2	4
21	15	1	1	0

Planilha dos dados qualitativos brutos da avaliação cognitiva - Linguagem, atenção concentrada e atenção dividida (pós-operatória)

N	Boston PS	Boston acerto pós PS	Boston PF	Boston acerto pós PF	TMT A erros	TMT B erros
1	4	2	9	3	0	3
2	22	3	21	3	0	0
3	18	5	19	7	1	9
4	2	0	2	1	0	0
5	4	2	3	0	0	0
6	2	0	0	0	0	0
7	17	6	17	6	0	4
8	12	1	19	9	0	2
9	17	1	20	2	0	0
10	12	3	14	2	0	0
11	29	3	32	11	1	4
12	2	0	9	3	1	0
13	6	1	0	0	0	1
14	21	2	21	5	0	4
15	4	0	5	2	0	0
16	25	4	23	3	0	0
17	5	2	8	3	0	4
18	4	0	0	0	0	2
19	7	3	3	1	0	0
20	28	7	19	6	0	4
21	1	1	5	1	0	3

ANEXO G – Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva - Rastreio, Humor, QI e Atividades Funcionais (pré operatória)

N	MEEM	Humor		QI		ESCALAS
		HAD A	HAD D	Estimado	Percentil	PFEFFER
1	22	17	11	81	10	0
2	24	9	14	89	23	3
3	26	9	8	94	34	0
4	30	7	7	119	90	0
5	25	7	8	92	30	0
6	29	7	8	112	75	2
7	26	4	1	79	8	0
8	27	1	2	86	18	4
9	25	8	12	89	23	0
10	25	4	5	86	18	0
11	26	4	2	79	8	0
12	30	7	4	119	90	0
13	26	3	3	89	23	0
14	26	10	12	86	18	1
15	25	8	8	81	10	2
16	22	5	7	76	5	0
17	26	2	3	84	14	0
18	27	11	10	99	47	0
19	27	5	4	97	42	0
20	25	13	14	86	18	4
21	28	4	3	112	79	0

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva -Atenção seletiva, Raciocínio Matricial, Atenção concentrada e Atenção dividida (pré operatória)

N	Raciocínio Matricial		Funções atencionais					
	bruto	Percentil	STROOP3	Percentil	Trail A	Percentil	Trail B	Percentil
1	9	16	71,21	1	90	1	322	1
2	6	37	92,1	1	119,35	1	209,06	1
3	5	24	38,18	12	44,78	18	307,19	1
4	22	99	23,13	69	29,41	56	50,19	78
5	7	37	32,4	31	110	1	433	1
6	16	91	27,5	50	28	75	48	89
7	2	9	36,56	26	72	1	235	1
8	5	37	55,03	1	80	1	188,25	1
9	8	24	37,91	10	68	1	146	1
10	8	37	47,5	1	166	1	251	1
11	7	16	70	1	116	1	174	1
12	20	98	24,85	67	34,2	53	81	44
13	7	37	23,44	83	26	75	87,78	45
14	5	24	30,56	54	53,25	8	327	1
15	6	24	48,18	1	60	1	228	1
16	4	16	95,82	1				
17	5	24	40,19	14	102,13	50	418,06	1
18	10	50	29,54	45				
19	12	63	41,63	4	57,72	1	125,06	1
20	6	24	36,63	16	85	1	355	1
21	19	95	32,28	32	58,18	1	186	1

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva - Memória Episódica verbal (pré operatória)

N	Memória Verbal					
	HVLT Imediata bruto	Percentil	HVLT Tardia	Percentil	Reconhecimento	Percentil
1	15	1	6	2	11	54
2	22	16	9	38	12	82
3	19	2	7	7	10	27
4	28	46	11	66	12	76
5	19	2	5	2	10	27
6	28	54	8	14	9	10
7	19	4	8	21	12	93
8	20	21	7	27	9	21
9	19	1	8	14	12	76
10	21	5	6	2	10	27
11	14	1	0	1	7	1
12	29	66	9	27	10	27
13	24	27	8	21	10	31
14	22	27	7	10	9	12
15	19	2	7	7	10	27
16	17	2	4	1	7	1
17	23	21	9	38	11	58
18	23	14	8	16	12	84
19	27	42	8	12	11	54
20	26	34	7	7	10	27
21	28	54	8	16	11	58

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva - Memória Episódica visual (pré operatória)

N	Memória Visual					
	BVMT imediata	Percentil	BVMT Tardia	percentil	BVMT Reconhecimento	Percentil
1	4	1	3	1	4	10
2	5	1	3	1	2	2
3	12	2	3	1	4	10
4	35	98	12	92	6	16
5	8	1	2	1	4	5
6	20	27	9	54	5	16
7	11	3	5	8	6	16
8	3	1	1	1	4	10
9	11	1	7	10	6	16
10	6	1	0	1	5	11
11	2	1	1	1	3	5
12	18	14	10	73	6	16
13	27	46	10	76	6	16
14	14	7	6	12	5	11
15	9	1	6	12	5	16
16	3	1	0	1	4	6
17	3	1	1	1	4	10
18	15	7	6	10	5	10
19	17	7	7	12	5	11
20	10	1	2	1	4	5
21	14	5	9	54	6	16

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva - Memória de Curto prazo verbal e memória semântica (pré operatória)

N	Memória de curto prazo verbal		Memória Semântica	
	Dígitos	Percentil	Vocabulário	percentil
1	8	24	23	24
2	13	75	30	37
3	14	75	42	75
4	14	75	44	89
5	9	24	33	54
6	18	91	46	84
7	17	95	25	24
8	10	50	25	24
9	9	24	32	50
10	7	16	24	24
11	11	50	22	16
12	19	95	52	91
13	12	63	31	37
14	10	37	32	37
15	8	24	22	16
16	11	50	17	6
17	8	24	24	24
18	18	91	43	75
19	11	50	33	50
20	13	63	29	37
21	15	75	45	75

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva - Funções executivas (pré operatória)

N	FUNÇÕES EXECUTIVAS					
	Flexibilidade cognitiva (MWCST-Nelson)	Percentil	Fluência Nominal (fas)	Percentil	Fluência Categórica (animais)	Percentil
1	3	10	19	5	11	24
2	3	10	26	52	12	41
3	4	30	34	27	16	49
4	6	75	30	10	23	94
5	4	30	13	2	17	82
6	4	30	40	34	19	75
7	2	5	31	69	13	48
8	1	1	22	14	9	7
9	2	5	54	90	15	72
10	2	5	18	4	13	52
11	1	1	22	9	20	95
12	5	50	40	34	19	75
13	2	5	30	66	17	82
14	2	5	42	93	13	52
15	2	5	14	2	12	41
16	0	1	14	2	5	2
17	3	10	29	63	12	36
18	4	30	43	64	25	99
19	1	1	40	48	14	34
20	4	30	21	11	15	35
21	4	30	33	15	18	68

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva -Praxia, Linguagem e Velocidade de processamento (pré operatória)

	Praxia Visuocontrutiva		Linguagem		Velocidade de processamento de informações	
N	Cubos	Percentil	Boston	Percentil	Symbol oral	percentil
1	13	24	44	76	19	1
2	20	50	35	43	20	3
3	12	24	41	8	46	37
4	50	99	60	96	50	36
5	14	9	54	98	11	1
6	29	75	56	87	40	18
7	12	24	40	64	27	9
8	8	16	41	8	28	11
9	17	37	41	32	29	1
10	8	16	46	85	20	1
11	9	24	28	10	18	1
12	43	98	52	67	34	2
13	26	75	54	98	40	36
14	20	50	40	42		
15	20	8	56	98	34	5
16	4	9	28	18		
17	18	37	51	95	22	1
18	28	75	55	98	40	16
19	20	37	58	93	35	4
20	10	24	42	68	16	1
21	27	75	57	90	42	22

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva -Rastreio, Humor, QI e Atividades Funcionais (pós operatória)

		Humor		QI		ESCALAS
N	MEEM	HAD A	HAD D	Estimado	Percentil	PFEFFER
1	13	6	8	92	30	0
2	26	8	7	84	14	2
3	28	4	7	92	30	0
4	30	2	0	122	93	0
5	28	3	6	89	23	0
6	28	5	1	109	73	0
7	26	6	6	88	18	0
8	28	1	2	99	47	4
9	24	5	8	89	23	0
10	26	2	3	84	14	0
11	26	1	3	79	8	0
12	29	9	8	114	82	0
13	25	4	2	89	23	0
14	28	6	9	79	8	1
15	24	3	8	84	14	0
16	22	11	7	79	8	5
17	25	1	5	89	23	0
18	29	13	5	109	73	2
19	26	12	7	104	62	0
20	26	8	3	86	18	0
21	30	7	5	109	73	0

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva- Atenção seletiva, Raciocínio Matricial, Atenção concentrada e Atenção dividida (pós operatória)

N	Raciocínio Matricial		Funções atencionais					
	bruto	Percentil	STROOP3	Percentil	Trail A	Percentil	Trail B	Percentil
1	9	50	47,41	1	117,37	1	300	1
2	5	24	111,97	1	79,46	1	300	1
3	7	37	45,83	2	57,18	2	226,68	1
4	25	99	19,53	83	24,44	76	53,41	73
5	8	37	32,94	29	86	1	312	1
6	15	84	25,25	66	28,25	74	69,96	63
7	4	24	45,87	1	60	2	290	1
8	10	75	44,9	5	51,6	9	107,34	25
9	7	37	30,42	35	53,12	1	166,66	1
10	7	37	44,53	2				
11	4	16	56,97	1	191	1	300	1
12	21	98	27,32	56	25,34	82	90	30
13	7	37	29,53	59	31,59	64	101,44	30
14	4	7	57,6	1	143	1	300	1
15	7	37	42,82	8	54,53	6	300	1
16	5	8						
17	4	24	62,57	1	95,78	1	300	1
18	16	91	26,96	57	59,31	2	108,88	24
19	16	91	41,12	4	60	1	203,53	1
20	4	16	47,5	1	73,22	1	282,59	1
21	15	84	32,06	33	45,09	17	129	2

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva - Memória Episódica verbal – imediata, tardia e de reconhecimento (pós operatória)

N	Memória Verbal					Percentil
	HVLT Imediata bruto	Percentil	HVLT Tardia	Percentil	Reconhecimento	
1	23	14	9	31	8	2
2	25	34	7	10	12	82
3	25	27	8	16	10	27
4	32	79	11	66	12	76
5	22	10	8	16	11	58
6	29	66	11	69	11	54
7	19	18	8	42	11	50
8	21	27	7	27	11	62
9	24	14	9	27	10	18
10	24	18	6	2	10	18
11	18	3	2	1	9	12
12	23	14	8	16	11	46
13	30	79	9	38	10	31
14	15	1	3	1	10	31
15	20	4	9	3	10	27
16	14	1	0	1	8	3
17	23	42	6	16	10	38
18	20	4	6	2	9	8
19	43	24	8	12	11	54
20	28	54	9	27	9	10
21	31	79	9	31	12	84

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva - Memória Episódica visual – imediata, tardia e de reconhecimento (pós operatória)

N	Memória Visual					
	BVMT imediata	Percentil	BVMT Tardia	percentil	BVMT Reconhecimento	Percentil
1	6	1	2	1	2	2
2	9	1	4	2	3	5
3	16	10	6	10	4	10
4	35	97	12	90	6	16
5	12	2	6	10	5	16
6	30	90	11	88	16	16
7	8	1	4	4	5	16
8	10	2	0	2	4	11
9	12	1	7	10	5	11
10						9
11	3	1	3	1	3	5
12	22	21	9	54	6	16
13	22	50	9	62	6	16
14	3	1	3	1	4	6
15	4	1	1	1	4	10
16	2	1	0	1	4	6
17	6	1	3	1	4	10
18	17	12	9	58	6	16
19	9	1	4	1	3	1
20	18	14	7	18	6	16
21	13	3	6	10	12	16

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva - Memória de Curto prazo verbal e memória semântica (pós operatória)

N	Memória de curto prazo verbal		Memória Semântica	
	Dígitos	Percentil	Vocabulário	percentil
1	7	16	29	37
2	11	50	26	24
3	14	75	35	50
4	13	63	44	84
5	10	37	28	37
6	13	63	46	84
7	12	75	28	37
8	10	50	30	50
9	8	16	29	37
10	9	24	19	16
11	12	63	23	16
12	20	98	42	75
13	12	63	29	37
14	11	50	23	16
15	9	24	22	16
16	9	24	16	9
17	6	9	32	50
18	16	84	44	75
19	12	63	33	50
20	14	75	35	50
21	14	75	49	84

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva - Funções executivas (pós operatória)

N	Funções Executivas					
	Flexibilidade cognitiva (MWCST-Nelson)	Percentil	Fluência Nominal (fas)	Percentil	Fluência Categórica (anais)	Percentil
1	1	1	21	7	8	8
2	0	1	23	42	10	23
3	4	30	16	16	15	42
4	6	75	38	27	18	68
5	4	30	7	1	11	32
6	6	75	32	13	17	41
7	2	5	26	52	12	41
8	3	30	23	14	13	26
9	6	75	38	48	15	72
10	2	5	10	2	18	72
11	1	1	23	42	9	13
12	3	10	51	71	16	51
13	3	10	32	73	18	68
14	1	1	19	28	8	10
15	4	30	19	28	11	32
16	0	1	13	13	10	23
17	2	5	18	25	13	46
18	6	75	38	48	19	99
19	0	1	41	52	8	4
20	4	30	25	13	17	82
21	4	30	28	7	15	58

Planilha escores brutos e/ou percentis da avaliação cognitiva - Praxia, Linguagem e Velocidade de processamento (pós operatória)

N	Praxia visuoespacial		Linguagem		Velocidade de processamento de informações	
	Cubos	Percentil	Boston	Percentil	Symbol oral	percentil
1	14	37	51	95	19	1
2	10	7	39	60	15	1
3	11	24	40	6	39	13
4	54	99	58	93	51	20
5	12	24	57	99	33	11
6	38	95	58	93	47	20
7	15	37	42	72	26	1
8	10	24	41	8	31	16
9	20	37	38	56	36	1
10	20	50	46	85	21	1
11	11	24	28	10	15	1
12	43	98	51	61	38	3
13	24	63	54	98	42	27
14	14	24	37	46	16	1
15	18	37	55	98	35	6
16	4	9	35	43		
17	11	24	52	96	19	2
18	29	75	55	98	40	16
19	12	16	56	87	39	8
20	12	24	40	58	24	1
21	28	75	55	83	41	19

ANEXO H – DADOS ESTATÍSTICOS

Dados demográficos – Idade, Escolaridade e Sexo

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
IDADE	21	100,0%	0	,0%	21	100,0%
ESCOL	21	100,0%	0	,0%	21	100,0%
SEXO	21	100,0%	0	,0%	21	100,0%

Descriptives

			Statistic	Std. Error
IDADE	95% Confidence Interval for Mean	Mean	56,7143	1,54480
		Lower Bound	53,4919	
		Upper Bound	59,9367	
		5% Trimmed Mean	56,9656	
		Median	57,0000	
		Variance	50,114	
		Std. Deviation	7,07914	
		Minimum	41,00	
		Maximum	68,00	
		Range	27,00	
		Interquartile Range	9,00	
		Skewness	-,767	,501
		Kurtosis	,408	,972
ESCOL	95% Confidence Interval for Mean	Mean	8,0952	1,13159
		Lower Bound	5,7348	
		Upper Bound	10,4557	
		5% Trimmed Mean	7,7249	
		Median	5,0000	

Continua...

Dados demográficos – Idade, Escolaridade e Sexo

	Variance	26,890	
	Std. Deviation	5,18560	
	Minimum	3,00	
	Maximum	20,00	
	Range	17,00	
	Interquartile Range	7,00	
	Skewness	1,000	,501
	Kurtosis	-,139	,972
SEXO	Mean	1,2857	,10102
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	1,0750	
	Upper Bound	1,4964	
	5% Trimmed Mean	1,2619	
	Median	1,0000	
	Variance	,214	
	Std. Deviation	,46291	
	Minimum	1,00	
	Maximum	2,00	
	Range	1,00	
	Interquartile Range	1,00	
	Skewness	1,023	,501
	Kurtosis	-1,064	,972

Tempo de doença**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
TEMPO_DOENÇA	21	100,0%	0	,0%	21	100,0%

Continua...

Descriptives

		Statistic	Std. Error
TEMPO_DOENÇA	Mean	11,5714	1,21415
	95% Confidence Interval for Mean		
	Lower Bound	9,0388	
	Upper Bound	14,1041	
	5% Trimmed Mean	11,1534	
	Median	11,0000	
	Variance	30,957	
	Std. Deviation	5,56391	
	Minimum	5,00	
	Maximum	26,00	
	Range	21,00	
	Interquartile Range	8,00	
	Skewness	,902	,501
	Kurtosis	,613	,972

Funções cognitivas (quantitativos)**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MEEM	26,0476	21	2,10894	,46021
	MEEM_POS	26,0476	21	3,63973	,79425
Pair 2	HAD_C	6,9048	21	3,81975	,83354
	HAD_C_POS	5,5714	21	3,59960	,78550
Pair 3	HAD_D	6,9524	21	4,08015	,89036
	POS_POS	5,2381	21	2,64395	,57696
Pair 4	QI_E	92,1429	21	13,05100	2,84796
	QI_E_POS	93,7619	21	12,58135	2,74548
Pair 5	QI_P	32,5238	21	27,67060	6,03822
	QI_P_POS	36,0476	21	27,81093	6,06884
Pair 6	QAF	,7619	21	1,37495	,30004
	QAF_POS	,6667	21	1,42595	,31117

Continua...

Pair 7	STROOP	41,9410	20	18,00035	4,02500
	STROOP_POS	43,6550	20	19,91387	4,45288
Pair 8	STROOP_P	25,9500	20	26,64676	5,95840
	STROOP_P_POS	22,3000	20	27,56829	6,16446
Pair 9	RAMAT	9,0000	21	5,60357	1,22280
	RAMAT_POS	9,5238	21	6,09606	1,33027
Pair 10	RAMAT_P	42,0000	21	29,39898	6,41538
	RAMAT_P_POS	48,2381	21	31,54822	6,88439
Pair 11	TMA	68,5567	18	30,50127	7,18922
	TMA_POS	70,9428	18	43,62587	10,28272
Pair 12	TAM_P	19,2222	18	28,12066	6,62810
	TAM_P_POS	18,9444	18	30,71208	7,23891
Pair 13	TMB	217,8106	18	120,43829	28,38758
	TMB_POS	212,9228	18	97,05516	22,87612
Pair 14	TMB_P	15,0000	18	28,62537	6,74706
	TMB_P_POS	13,0556	18	22,58441	5,32320
Pair 15	MVI	22,0000	21	4,42719	,96609
	MVI_POS	24,2381	21	6,48772	1,41574
Pair 16	MVI_P	21,0476	21	20,94392	4,57034
	MVI_P_POS	29,1429	21	26,91893	5,87419
Pair 17	MVT	7,1429	21	2,22004	,48445
	MVT_POS	7,2857	21	2,75940	,60215
Pair 18	MVT_P	16,6190	21	15,95768	3,48225
	MVT_P_POS	21,6190	21	19,88335	4,33890
Pair 19	REC	10,2381	21	1,48003	,32297
	REC_POS	10,2381	21	1,17918	,25732
Pair 20	REC_P	41,5714	21	28,52292	6,22421
	REC_P_POS	37,6667	21	25,70084	5,60838
Pair 21	MVIS	12,0500	20	8,53152	1,90771
	MVIS_POS	12,8500	20	9,03953	2,02130
Pair 22	MVIS_P	11,3000	20	23,26755	5,20278
	MVIS_P_POS	15,5500	20	29,09237	6,50525
Pair 23	MVIST	5,1500	20	3,58762	,80222
	MVIST_POS	5,3000	20	3,49586	,78170

Continua...

Pair 24	MVIST_P	21,1000	20	30,08917	6,72814
	MVIST_P_POS	21,2500	20	30,51466	6,82329
Pair 25	MVIS_REC	4,7000	20	1,12858	,25236
	MVIS_REC_POS	5,4000	20	3,23468	,72330
Pair 26	MVIS_REC_P	11,1429	21	4,57478	,99830
	MVIS_REC_P_POS	10,9524	21	5,17181	1,12858
Pair 27	DIGITOS	12,1429	21	3,65083	,79668
	DIGITOS_POS	11,5238	21	3,18777	,69563
Pair 28	DIGITOS_P	55,7619	21	26,70001	5,82642
	DIGITOS_P_POS	52,2381	21	25,38682	5,53986
Pair 29	OD	5,0476	21	1,20317	,26255
	OD_POS	4,9048	21	1,13599	,24789
Pair 30	OI	3,7143	21	1,23056	,26853
	OI_POS	3,4762	21	,81358	,17754
Pair 31	VOCAB	32,0952	21	9,68971	2,11447
	VOCAB_POS	31,5238	21	9,14669	1,99597
Pair 32	VOCAB_P	45,1905	21	26,52097	5,78735
	VOCAB_P_POS	44,4762	21	24,39594	5,32363
Pair 33	CUBOS	19,4286	21	11,49596	2,50862
	CUBOS_POS	19,5238	21	12,56431	2,74176
Pair 34	CUBOS_P	42,1905	21	29,36770	6,40856
	CUBOS_P_POS	43,0000	21	29,33769	6,40201
Pair 35	FLEX	2,8095	21	1,50396	,32819
	FLEX_POS	2,9524	21	2,03657	,44442
Pair 36	FLEX_P	17,5714	21	19,35865	4,22440
	FLEX_P_POS	24,8095	21	27,61814	6,02677
Pair 37	FLUENCIAN	29,2857	21	11,17203	2,43794
	FLUENCIAN_POS	25,7619	21	11,08560	2,41908
Pair 38	FLUENCIAN_P	34,0000	21	30,39737	6,63325
	FLUENCIAN_P_POS	29,6190	21	21,76574	4,74967
Pair 39	FLUCATE	15,1429	21	4,63989	1,01251
	FLUCATE_POS	13,3810	21	3,73465	,81497
Pair 40	FLUCATE_P	55,3810	21	27,87557	6,08295
	FLUCATE_P_POS	43,3810	21	26,41870	5,76503

Continua...

Pair 41	BOSTON	46,6190	21	9,64093	2,10382
	BOSTON_POS	47,0476	21	9,03037	1,97059
Pair 42	BOSTON_P	65,4286	21	33,52249	7,31521
	BOSTON_P_POS	68,8095	21	31,28517	6,82698
Pair 43	SYMBOL	30,0526	19	11,19759	2,56890
	SYMBOL_POS	32,1579	19	10,87435	2,49475
Pair 44	SYMBOL_P	10,8421	19	13,02674	2,98854
	SYMBOL_P_POS	8,8421	19	8,58463	1,96945

Paired Samples Test

	Paired Differences				
				95% Confidence Interval of the Difference	
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper
Pair 1 MEEM - MEEM_POS	,00000	2,44949	,53452	-1,11499	1,11499
Pair 2 HAD_C - HAD_C_POS	1,33333	4,18728	,91374	-,57269	3,23936
Pair 3 HAD_D - POS_POS	1,71429	4,08831	,89214	-,14669	3,57526
Pair 4 QI_E - QI_E_POS	-1,61905	5,70505	1,24494	-4,21596	,97786
Pair 5 QI_P - QI_P_POS	-3,52381	11,48311	2,50582	-8,75086	1,70324
Pair 6 QAF - QAF_POS	,09524	1,64027	,35794	-,65140	,84188
Pair 7 STROOP - STROOP_POS	-1,71400	12,20957	2,73014	-7,42826	4,00026
Pair 8 STROOP_P - STROOP_P_POS	3,65000	17,24521	3,85615	-4,42101	11,72101
Pair 9 RAMAT - RAMAT_POS	-,52381	2,52228	,55041	-1,67194	,62432
Pair 10 RAMAT_P - RAMAT_P_POS	-6,23810	16,93489	3,69550	-13,94676	1,47057
Pair 11 TMA - TMA_POS	-2,38611	32,84519	7,74169	-18,71964	13,94742
Pair 12 TAM_P - TAM_P_POS	,27778	16,11286	3,79784	-7,73496	8,29051
Pair 13 TMB - TMB_POS	4,88778	72,99569	17,20525	-31,41212	41,18768
Pair 14 TMB_P - TMB_P_POS	1,94444	9,79479	2,30865	-2,92639	6,81528
Pair 15 MVI - MVI_POS	-2,23810	4,94879	1,07991	-4,49076	,01456
Pair 16 MVI_P - MVI_P_POS	-8,09524	21,89955	4,77887	-18,06380	1,87332

Continua...

Pair 17	MVT - MVT_POS	-,14286	2,15141	,46948	-1,12217	,83645
Pair 18	MVT_P - MVT_P_POS	-5,00000	18,47160	4,03083	-13,40817	3,40817
Pair 19	REC - REC_POS	,00000	1,44914	,31623	-,65964	,65964
Pair 20	REC_P - REC_P_POS	3,90476	31,81494	6,94259	-10,57723	18,38675
Pair 21	MVIS - MVIS_POS	-,80000	5,27756	1,18010	-3,26997	1,66997
Pair 22	MVIS_P - MVIS_P_POS	-4,25000	14,53444	3,25000	-11,05233	2,55233
Pair 23	MVIST - MVIST_POS	-,15000	2,60111	,58163	-1,36736	1,06736
Pair 24	MVIST_P - MVIST_P_POS	-,15000	18,90217	4,22665	-8,99649	8,69649
Pair 25	MVIS_REC - MVIS_REC_POS	-,70000	2,95760	,66134	-2,08420	,68420
Pair 26	MVIS_REC_P - MVIS_REC_P_POS	,19048	5,20211	1,13519	-2,17749	2,55845
Pair 27	DIGITOS - DIGITOS_POS	,61905	1,90987	,41677	-,25032	1,48841
Pair 28	DIGITOS_P - DIGITOS_P_POS	3,52381	13,53373	2,95330	-2,63667	9,68429
Pair 29	OD - OD_POS	,14286	,79282	,17301	-,21803	,50375
Pair 30	OI - OI_POS	,23810	,76842	,16768	-,11169	,58788
Pair 31	VOCAB - VOCAB_POS	,57143	4,95552	1,08138	-1,68430	2,82715
Pair 32	VOCAB_P - VOCAB_P_POS	,71429	14,10015	3,07691	-5,70403	7,13260
Pair 33	CUBOS - CUBOS_POS	-,09524	5,17595	1,12949	-2,45130	2,26083
Pair 34	CUBOS_P - CUBOS_P_POS	-,80952	17,73307	3,86967	-8,88152	7,26247
Pair 35	FLEX - FLEX_POS	-,14286	1,62129	,35379	-,88086	,59514
Pair 36	FLEX_P - FLEX_P_POS	-7,23810	23,60488	5,15101	-17,98291	3,50672
Pair 37	FLUENCIAN - FLUENCIAN_POS	3,52381	8,53006	1,86141	-,35903	7,40665
Pair 38	FLUENCIAN_P - FLUENCIAN_P_POS	4,38095	24,41613	5,32804	-6,73314	15,49504
Pair 39	FLUCATE - FLUCATE_POS	1,76190	4,02374	,87805	-,06968	3,59349
Pair 40	FLUCATE_P - FLUCATE_P_POS	12,00000	28,14072	6,14081	-,80950	24,80950

Continua...

Pair 41	BOSTON - BOSTON_POS	-,42857	2,87352	,62705	-1,73658	,87944
Pair 42	BOSTON_P - BOSTON_P_POS	-3,38095	9,90695	2,16187	-7,89054	1,12864
Pair 43	SYMBOL - SYMBOL_POS	-2,10526	6,25295	1,43453	-5,11909	,90856
Pair 44	SYMBOL_P - SYMBOL_P_POS	2,00000	7,68115	1,76218	-1,70219	5,70219

Dados estatísticos – desempenho qualitativo

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	WCST_ERRO	22,4762	21	10,24509	2,23566
	P_WSCST_EERO	20,2857	21	10,58840	2,31058
Pair 2	WCST_EP	8,0500	20	5,81717	1,30076
	P_WSCST_EP	6,1000	20	4,62146	1,03339
Pair 3	WCST_PSET	1,0000	20	1,29777	,29019
	P_WSCST_PSET	,8000	20	1,00525	,22478
Pair 4	STROOP_ERROS	1,8000	20	1,73509	,38798
	P_STRROP_ERROS	1,9000	20	1,91669	,42858
Pair 5	BOSTON_PS	12,4286	21	10,00785	2,18389
	P_BOSTON_PS	11,5238	21	9,38946	2,04895
Pair 6	BOSTON_APPS	2,0476	21	2,10894	,46021
	P_BOSTON_APPS	2,1905	21	2,01542	,43980
Pair 7	BOSTON_PF	12,4762	21	10,02806	2,18830
	P_BOSTON_PF	11,8571	21	9,35032	2,04041
Pair 8	BOSTON_APPF	3,2857	21	2,98568	,65153
	P_BOSTON_APPF	3,2381	21	3,06439	,66870
Pair 9	TMT_A	,4762	21	,74960	,16358
	P_TMT_A	,1429	21	,35857	,07825
Pair 10	TMT_B	1,2857	21	1,76473	,38510
	P_TMT_B	1,9048	21	2,36442	,51596

Continua...

Paired Samples Test

		Paired Differences	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Pair 1	WCST_ERRO - P_WSC_T_EERO	-1,98050	6,36146
Pair 2	WCST_EP - P_WSC_T_EP	-,49122	4,39122
Pair 3	WSC_T_PSET - P_WSC_T_PSET	-,48918	,88918
Pair 4	STROOP_ERROS - P_STROOP_ERROS	-1,27520	1,07520
Pair 5	BOSTON_PS - P_BOSTON_PS	-1,31080	3,12032
Pair 6	BOSTON_APPS - P_BOSTON_APPS	-,90842	,62271
Pair 7	BOSTON_PF - P_BOSTON_PF	-1,49394	2,73203
Pair 8	BOSTON_APPF - P_BOSTON_APPF	-1,09922	1,19446
Pair 9	TMT_A - P_TMT_A	-,08220	,74887
Pair 10	TMT_B - P_TMT_B	-1,45189	,21380

ANEXO I – Data da cirurgia e das avaliações pré e pós operatórias

	Procedimento cirúrgico realizado	data da cirurgia	avaliação pré	avaliação pós
1	DBS NST Bilateral	09/11/2010	04/12/2009	07/07/2011
2	DBS NST Bilateral	05/01/2010	02/10/2009	30/06/2010
3	DBS NST Bilateral	01/03/2011	25/06/2010	07/10/2011
4	DBS NST Bilateral	23/02/2010	08/01/2010	25/08/2010
5	DBS NST Bilateral	26/01/2010	14/08/2009	04/08/2010
6	DBS NST bilateral	25/06/2009	13/06/2009	03/03/2010
7	DBS NST Bilateral	09/02/2010	29/01/2010	15/09/2010
8	DBS NST Bilateral	17/11/2009	02/10/2009	16/06/2010
9	DBS NST Bilateral	12/05/2010	24/06/2009	10/12/2010
10	DBS NST bilateral	27/08/2009	10/08/2009	17/03/2010
11	DBS NST bilateral	26/08/2009	10/08/2009	24/03/2010
12	DBS NST bilateral	25/08/2009	17/08/2009	25/02/2010
13	DBS NST Bilateral	09/03/2010	06/01/2010	09/09/2010
14	DBS NST Bilateral	15/12/2009	02/12/2009	18/08/2010
15	DBS NST Bilateral	02/03/2010	27/11/2009	08/09/2010
16	DBS NST Bilateral	24/11/2009	11/09/2009	23/06/2010
17	DBS NST Bilateral	01/12/2009	28/10/2009	02/06/2010
18	DBS NST Bilateral	14/06/2011	21/01/2011	02/02/2012
19	DBS NST Bilateral	13/12/2011	07/12/2011	13/06/2012
20	DBS NST Bilateral	03/11/2009	28/08/2009	11/05/2010
21	DBS NST Bilateral	18/09/2012	02/05/2012	20/03/2013

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. *Risk of dementia in Parkinson's disease A community-based, prospective study*. Neurology. 2001;56:730–6.
- Aarsland D, Kurz MW. *The Epidemiology of Dementia Associated with Parkinson's Disease*. Brain Pathol. 2010;20:633–9.
- Aybek S, Gronchi-Perrin A, Berney A, Chiuve' SC, Villemure JG, Burkhard PR, Vingerhoets FJG. *Long-Term Cognitive Profile and Incidence of Dementia After STN-DBS in Parkinson's Disease*. Mov Disord. 2007;22(7):974-81.
- Benabid AL. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease*. Current Opinion in Neurobiology. 2003; 13:696–706.
- Benabid AL, Chabardes S, Mitropanis J, Pollak P. *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's Disease*. Lancet Neurol. 2009; 8(1):67-81.
- Benedict RHB. *Brief Visuo-spatial Memory Test-Revised*. Odessa:Psychological Assessment Resource. 1997.
- Brandt J, Benedict RHB. *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*. Odessa:Psychological Assessment Resource. 2001.
- Broen M, Duits A, Visser-Vandewalle V, Temel Y, Winogrodzka A. *Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: A review*. Parkinson Relat Disord. 2011;17:413-7.
- Broggi G, Franzini A, Marras C, Romito L, Albanese A. *Surgery of Parkinson's disease:inclusion criteria and follow-up*. Neurol Sci. 2003;24:38–40.
- Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, Horak FB, Foote KD, Krack P, Pahwa R, Henderson JM, Hariz MI, Bakay RA, Rezai A, Marks Jr WJ, Moro E, Vitek JL, Weaver FM, Gross RE, DeLong MR. *Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease – An Expert Consensus and Review of Key Issues*. (reprinted). Arch Neurol. 2011;68(2):163-71.
- Brucki MD, Nitrini, R Caramelli, PHF Okamoto IH. *Sugestão para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil*. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61(3-B):777-81.
- Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. *Dados Normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio*. Arq Neuropsiquiatr. 1997; 55(1):56-61.
- Campbell MC, Karimi M, Weaver PM, Wu J, Perantie DC, Golchin NA, Tabbal SD, Perlmuter JS, Hershey T. *Neural correlates of STN DBS-induced cognitive variability in Parkinson disease*. Neuropsychologia. 2008; 46(13):3162–9.

Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. *Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in patients: A prospective controlled study.* Parkinson Relat Disord. 2010;16:115-8.

Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. *Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD.* Neurology. 2002;59:932-934.

Contarino MF, Daniele A, Sibilio AH, Romito LMA, Bentivoglio AR, Gainotti G, Albanese A. *Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78:248–52.

Daniels C, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Bo'tzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G, Witt K. *Risk Factors for Executive Dysfunction After Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease.* Mov Disord.2010;11:1583–9.

Daniele A, Albanese A, Contarino MF, Zinzi P, Barbier A, Gasparini F, Romito LMA, Bentivoglio AR, Scerrati M. *Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:175–82.

Dubois B. *Is PD-MCI a useful concept?* Mov Disord. 2007; 22: 1215–16.

Duker AP, Espay AJ. *Surgical treatment of Parkinson disease: past, present, and future.* Neurol Clin. 2013; 31:799–808

Enchev Y. *Neuronavigation: genealogy, reality, and prospects.* Neurosurg Focus. 2009; 27(3):1–18.

Erola T, Karinen P, Heikkinen E, Tuominen J, Haapaniemi T, Koivukangas J, Myllyla V. *Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in Parkinsonian patients.* Parkinsonism Relat Disord. 2005; 11:89–94.

Espay AJ, Vaughan JE, Marras C, Fowler R, Eckman MH. *Early versus delayed bilateral subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease: a decision analysis.* Mov Disord. 2010; 25(10): 1456-63.

Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, Barker RA. *The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82:1112-8.

Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A. *Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants.* Brain. 2010;133:2664-76.

Fasano A, Daniele A, Albanese A. *Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation.* Lancet Neurol 2012; 11: 429–42.

Ferraz FP, Aguiar PMC, Ferraz HB, Bidó JO, Bouza AA, Andrade LAF. *Talamotomia e Palidotomia Estereotáxica com planejamento computadorizado no tratamento da Doença de Parkinson – avaliação do desempenho motor a curto prazo de 50 pacientes.* Arq Neuropsiquiatr. 1998;56(4):789-97.

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.

Ford B, Winfiel L, Pullman SL, Frucht SJ, Du Y, Greene P, Cheringal JH, Yu Q, Cote LJ, Fahn S, McKhann II GM, Googman RR. *Subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson’s disease: blinded assessments at one year follow up.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1255–9.

Fraraccio M, Ptito A, Sadikot A, Panisset M, Dagher A. *Absence of cognitive deficits following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson’s disease.* Arch Clin Neuropsychol. 2008;23:399-408.

Goetz CG. *The history of Parkinson’s disease: early clinical descriptions and neurological therapies.* Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1:1-15.

Halpern CS, Rick JH, Danish SF, Grossman M, Baltuch GH. *Cognition following bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson’s disease.* Int J Geriatr Psychiatry. 2009;24: 443-51.

Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. *The subthalamic nucleus in the context of movement disorders.* Brain. 2003;127: 4-20.

Hariz, MI, Blomstedt P, Zrinzo L. *Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story.* Neurosurg Focus. 2010;29(2):1-10.

Jae-Hyeok H, Kyoung-Min L, Sun HP, Min-Jeong K, Jee-Young L, Ji-Young K, Soo-Young C, Yong HL, Mi-Ryoung K, Soo YJ, Beom SJ. *The effects of bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease.* J Neurol Sci. 2008;273:19-24.

Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. *Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson’s disease: progression to dementia.* Mov Disord. 2006; 21: 1343–49.

Kahn E, D’Haese PF, Dawant B, Allen L, Kao C, Charles PD, Konrad P. *Deep brain stimulation in early stage Parkinson’s disease: operative experience from a prospective randomised clinical trial.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83:164-70.

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston naming test.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. *Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson’s Disease.* Lancet Neurol. 2010; 9:1200-13.

Kenney C, Simpson R, Hunter C, Ondo W, Almaguer M, Davidson A, Jankovic J. *Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders*. J Neurosurg. 2007;106:621–5.

Koziol LF, Budding DE. *Subcortical structures and cognition: implications for neuropsychological assessment*. USA: Springer; 2009. 27-68: The Basal Ganglia: Beyond the motor system – from movement to thought.

Lefaucheur R, Derrey S, Martinaud O, Wallon D, Chastan N, Grardin E, Hannequin D, Maltte D. *Early verbal fluency decline after STN implantation: Is it a cognitive microlesion effect?* J Neurol Sci. 2012; 321:96–9.

Le Jeune F, Pron J, Grandjean D, Drapier S, Haegelen C, Garin E, Millet B, Vri M. *Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative circuits: a PET study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37:1512–20.

Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL. *Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation*. Lancet 1995; 14;345:91-5.

Massano J, Garret C. *Deep brain stimulation and cognitive decline in Parkinson's disease: a clinical review*. Front Integr Neurosci. 2012;3:1-13.

Mollion H, Dominey PF, Broussolle E, Ventre-Dominey J. *Subthalamic Nucleus Stimulation Selectively Improves Motor and Visual Memory Performance in Parkinson's Disease*. Mov Disord. 2011; 26(11): 2019-25.

Nasser JA, Falavigna A, Alaminos A, Bonatelli A, Ferraz F. *Estimulao cerebral profunda em ncleo subtalmico para Doena de Parkinson*. Arq Neuropsiquiatr. 2002; 60(1):86-90.

Nazzaro JM, Pahwa R, Lyons KE. *The impact of bilateral subthalamic stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord . 2011;17: 606-9.

Nelson HE. *A modified card sorting test sensitive to frontal lobe deficits*. Cortex. 1976; 12:313-24.

Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. *Diagnstico de doena de Alzheimer no Brasil - Avaliao Cognitiva e Funcional - Recomendaes do Departamento Cientfico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia*. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(3-A):720-7.

Okun MS. *Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease*. N Engl J Med, 2012; 367:1529-38.

Ostergaard K, Sunde NA. *Evolution of Parkinson's Disease During 4 years of Bilateral Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus*. Mov Disord. 2006;21:624-31.

Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AL. *Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis*. Lancet Neurol. 2006; 5:578-88.

Pizolatto G, Mandat T. *Deep Brain stimulation for movement disorders*. Front Integr Neurosci. 2012;6(2):1-5.

Ringe WK, Saine KC, Laura HL, Linda SH, Munro Collum C. *Dyadic Short Forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. Assessment. 2002;9(3):254-60.

Rodrigues-Oroz MC. *Deep Brain Stimulation for Advanced Parkinson's Disease*. Lancet Neurol. 2010;9(6):558-9.

Romann AJ, Dornelles S, Mainieri ML, Rieder CRM, Olchik MR. *Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation*. Dement. neuropsychol. 2012;6(1):2-11.

Sáez-Zea C, Escamilla-Sevilla F, Katati MJ, Mínguez-Castellanos A. *Cognitive Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease: A Controlled Study*. Eur Neurol. 2012;68:361-6.

Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe M, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinski MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G. *Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications*. N Engl J Med. 2013;368:610-22.

Smeding HMM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. *Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson Disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82:754-60.

Smith A. *Symbol Digit Modalities Test*. Manual. Los Angeles. Western Psychological Services. 2000.

Spren O, Strauss E. *A compendium of Neuropsychological Tests – Administration, norms, and commentary (2nd ed.)*. Oxford University Press. 1998.

Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. *Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment*. Lancet Neurol. 2012; 11:697-707.

Teive HAG. *O papel de Charcot na Doença de Parkinson*. Arq Neuropsiquiatr. 1998;56(1):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.

Vitek JL. *Deep brain stimulation for Parkinson's disease*. Stereotact Funct Neurosurg. 2002; 78:119-131.

Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 3^a ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1997.

Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K. *Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial*. Lancet Neurol. 2010;9:581-91.

Williams AE, Arzola GM, Strutt AM, Simpson R, Jankovic J, York MK. *Cognitive outcome and reliable change indices two years following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation*. Parkinsonism Relat. Disord. 2011;17:321-7.

Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Bötzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G. *Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study*. Lancet Neurol. 2008; 7: 605–14.

York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R, Jankovic J. *Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79:789-95.

York MK, Wilde EA, Simpson R, Jankovic J. *Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location*. J Neurol Sci, 2009;287: 159–71.

Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinforiani E, Cristina S, Sassi M, Nappi G. *Deep Brain Stimulation and cognitive function in Parkinson's Disease: A Three-Year Controlled Study*. Mov Disord. 2009;11:1621-28.

Zigmond AS, Snaith RP. *The hospital anxiety and depression scale*. Acta Psychiatr Scand. 1983;67: 361-70.