



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PEDRO RENATO DE PAULA BRANDÃO

COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA DOENÇA DE PARKINSON: CORRELATOS  
CLÍNICOS, NEUROPSICOLÓGICOS E DE NEUROIMAGEM

Brasília  
2021

PEDRO RENATO DE PAULA BRANDÃO

COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA DOENÇA DE PARKINSON: CORRELATOS  
CLÍNICOS, NEUROPSICOLÓGICOS E DE NEUROIMAGEM

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Neurociências, da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Maria Clotilde Henriques Tavares  
Coorientador: Francisco Eduardo Costa Cardoso

Brasília  
2021

PEDRO RENATO DE PAULA BRANDÃO

COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA DOENÇA DE PARKINSON: CORRELATOS  
CLÍNICOS, NEUROPSICOLÓGICOS E DE NEUROIMAGEM

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Neurociências, da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

25 de novembro de 2021

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Maria Clotilde Henriques Tavares (presidente)  
Universidade de Brasília (UnB)

---

Prof. Dr. Paulo Caramelli  
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

---

Prof. Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

---

Prof. Dr. Felipe von Glehn Silva  
Universidade de Brasília (UnB)

Dedico este trabalho à minha amada esposa Lilian,  
parte mais importante da minha vida.

Dedico também aos meus pais, Flávio e Eliane, com  
todo amor e gratidão.

## **AGRADECIMENTOS**

A conclusão desta Tese de Doutorado não poderia ter acontecido sem o trabalho de um grande grupo de pessoas, com o qual possuo dívida eterna, enorme gratidão e admiração.

Ao Dr. Fernando Bisinoto Maluf, por nos apoiar e nos disponibilizar seu tempo, sua expertise na escolha dos protocolos de imagem, a estrutura e os recursos físicos e humanos do Hospital Santa Marta para a execução dos exames de Ressonância Magnética;

À Dra. Talyta Cortez Grippe, pelo seu entusiasmo em pesquisar e publicar, seu auxílio inestimável com as dificuldades nas aprovações preliminares para o projeto, e com a seleção de uma motivada equipe de alunos de medicina, que nos auxiliou com a coleta de dados clínicos;

À equipe de médicos e futuros médicos Ana Carolina Bouza, Arthur de Melo Monteiro Bastos, Andressa Matos Luiz da Costa, Cristiano Franco do Val Serafim, Ana Clara Fernandes Belchior, Beatriz Luna Coutinho de Almeida, Brenda Macedo de Almeida e Castro, Matheus Matos, Rodrigo Cardoso de Matos, Gabriel de Almeida Rios, Rodrigo Cardoso de Matos, Lorena Oliveira Carneiro, Bianca Christie Costa da Mota, Lucas Ernesto do Rêgo Castro, Vitória Luísa Silveira Rocha, com quem mais aprendi do que ensinei. Sem eles, não haveria estudo;

Ao Dr. Danilo Pereira, com quem muito aprendi sobre estatística, psicometria e validação de instrumentos. Agradeço especialmente pela enorme paciência e pela incrível disponibilidade em nos escutar, em discutir aspectos metodológicos e pelo auxílio na análise dos dados. Estendo esse agradecimento à toda equipe do Instituto Brasileiro de Neuropsicologia e Ciências Cognitivas (representados pela Dra. Márcia Yunes e Dr. Gilberto Nunes), pela parceria sempre estimulante, e por acreditarem na PD-CRS dentro do projeto BR-Normas;

Ao Dr. Diógenes Diego, que, ao se juntar ao grupo, trouxe novas possibilidades às análises de neuroimagem e diversas outras contribuições, em especial quanto à nova organização de recrutamento de sujeitos em meio à pandemia de COVID-19, à coleta de dados complementares e quanto à análise de neuroimagem volumétrica e da microestrutura cerebral com imagem de tensor de difusão e tratometria. Sua contribuição trouxe aspectos originais indispensáveis para a conclusão dessa Tese;

Ao grupo de pesquisadores do Laboratório de Investigações em Neurociência Clínica (LINC)-UFMG, pela inclusão do PD-CRS dentro do Projeto "Normatização de uma bateria de testes neuropsicológicos para avaliação de indivíduos brasileiros (BR-Normas)";

Ao Prof. Dr. Renato Munhoz, quem muito contribuiu na redação dos artigos de revisão relacionados ao estudo, nos ensinando sobre redação científica, doença de Parkinson e estimulação cerebral profunda;

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Bezerra Tomaz, pelo estímulo a me dedicar à pesquisa acadêmica, e pelos importantes ensinamentos em neurociência da memória;

Ao Dr. Nasser Allam, pela parceria profissional e acadêmica, pelo auxílio com a cessão da estrutura da clínica Neurologistas Associados para a avaliação de pacientes na segunda fase de coleta de dados, já com a pandemia em curso;

À Dra. Márcia Mortari e à equipe do Laboratório de Neurofarmacologia pela colaboração acadêmica com o financiamento no PPSUS/FAP-DF;

À Dra. Ingrid Faber, e aos Drs. Marcelo Lobo e Pedro Manzke, pela parceria acadêmica e pelo encaminhamento de pacientes ao estudo;

À minha orientadora, Prof. Dra. Maria Clotilde Tavares, por acreditar no projeto e estimulá-lo desde o início, disponibilizando a estrutura do laboratório e nos confiando a responsabilidade de entregar à sociedade resultados que sejam relevantes e potencialmente úteis. Obrigado pela paciência, pelo carinho e pelo tempo dedicado à essa nossa obstinação. Seus ensinamentos tem valor inestimável e me permitem acreditar que poderei ser um cientista independente daqui para frente;

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Francisco Cardoso, por aceitar o desafio de nos orientar à distância, e pelo grande investimento que despendeu à esse projeto. Nossos inúmeros e-mails, video-conferências, mensagens eletrônicas, revisões e artigos, foram fundamentais na minha formação como um pesquisador crítico e pragmático. Admiramos sua gentileza, dedicação e vasta cultura, que sempre vão além da medicina, e nos inspiram. É uma honra e um privilégio receber seus conselhos e ensinamentos;

A todos os colegas neurologistas, colegas de trabalho e da pós-graduação que contribuíram para a elaboração deste estudo e que nos deram suporte nos últimos anos;

Ao Grupo de Estudos em Transtornos do Movimento de Brasília (GETMov), grupo de profissionais excepcionais e dedicados, que nos estimulam a ir além;

À Câmara dos Deputados, especialmente aos profissionais do Departamento Médico e do Centro de Formação, Treinamento e Aperfeiçoamento, pelo apoio na capacitação continuada de seus servidores, fundamental nos momentos finais de redação da Tese;

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UnB (PPGCS-UnB), pelo suporte acadêmico;

À minha esposa, Lilian Brandão, por todo o amor, suporte, estímulo e presença constante apaziguadora e norteadora;

A todos os familiares e amigos, que se mantiveram presentes nessa jornada;

Aos pacientes e voluntários, porque convictos que, ao dedicar um pouco do seu tempo à produção de conhecimento, poderiam ajudar outras pessoas com Parkinson, uma verdadeira manifestação altruística. Desejo-lhes toda a saúde e bem-estar do mundo.

“Por ser o paciente tão complexo, ele é um verdadeiro sujeito de estudo. Afinal, a medicina clínica é, antes de tudo, o estudo das questões difíceis e das complexidades das doenças.”

"Se o clínico, como observador, deseja ver as coisas como realmente são, ele deve fazer uma tabula rasa com sua mente e proceder sem quaisquer noções preconcebidas."

Jean Martin-Charcot



## RESUMO

O declínio cognitivo é uma das manifestações mais incapacitantes da doença de Parkinson (DP). Apesar de avanços na descrição de sua história natural, há dificuldades em definir biomarcadores de estado que se correlacionem robustamente com as manifestações clínicas e cognitivas. O estudo buscou descrever correlatos clínicos, neuropsicológicos e de neuroimagem de comprometimento cognitivo leve (CCL) em pacientes com DP em estágios Hoehn & Yahr (HY) 1 e 2. Em um delineamento transversal observacional, foram avaliados pacientes com DP (n=69) e controles (n=15) com uma bateria neuropsicológica abrangente. A bateria incluiu: Escala de Avaliação Cognitiva da doença de Parkinson (PD-CRS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Extensão de dígitos direta e inversa, Teste de Semelhanças, Modalidades Símbolo-Dígito (SDMT), Teste das trilhas parte A e B (TMT-A, TMT-B), Bateria Automatizada de Testes Neuropsicológicos de Cambridge (CANTAB), Escala de Avaliação Funcional Cognitiva da doença de Parkinson (PD-CFRS). Os grupos também foram avaliados quanto aos sintomas motores, com a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (MDS-UPDRS, parte 3), e de sintomas não motores, com a MDS-UPDRS (parte 1), Escala de Sintomas Não Motores (NMSS), Inventário de Depressão de Beck (BDI), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), Escala de Sono da doença de Parkinson (PDSS-BR), e o Questionário de Triagem para Sintomas de Transtorno comportamental do sono REM (RBDSQ-BR). Uma subamostra (n=64) realizou Ressonância Magnética (RM) cerebral, com análise de segmentação hipocampal, volumes da superfície cortical e medidas de tensor de difusão (DTI) por estatística espacial baseada em tratamentos (TBSS) e tratometria, em modelos ajustados para variáveis de confundimento, como idade, sexo, escolaridade, gravidade dos sintomas motores e volume intracraniano. DP-CCL foi definido conforme uma aproximação das recomendações da MDS. Os indivíduos com DP (n=69) foram organizados em dois grupos: 36,2% (n=25) no grupo DP-CCL, e 73,8% (n=44) no grupo com DP e cognição intacta (DP-CI). O grupo DP-CCL demonstrou mais sintomas motores axiais, apatia, irritabilidade, alucinações, sonolência diurna, desregulação dopaminérgica e distúrbios motores noturnos (dor e distonia). A frequência dos subtipos tremor-dominante (TD) e instabilidade postural-distúrbio de marcha (PIGD), e de transtorno do sono REM, não diferiu entre os grupos com DP. Pacientes com DP mostraram sintomas depressivos e ansiosos mais intensos que o grupo controle. O grupo com DP mostrou desempenho inferior em testes executivos, como torre de Londres e TMT (B-A), de abstração (Semelhanças), e testes de memória de reconhecimento visual e espacial (Aprendizado Pareado Associado e Reconhecimento de Padrões). O volume da porção central do corpo caloso diferiu entre DP-CCL e controles. O grupo DP-CCL apresentou menores volumes de subcampos do hipocampo: camada molecular, região CA1, subículo e pré-subículo. Houve contrastes nos volumes corticais independentemente da idade, sexo, escolaridade e MDS-UPDRS-3, no giros supramarginal e temporal superior (DP-CCL vs. DP-CI) à esquerda, e no giro fusiforme e em áreas temporais inferiores à direita (DP-CCL vs. controle). Mudanças de integridade microestrutural foram encontradas nas radiações talâmicas superiores, radiações ópticas, feixe fronto-occipital inferior e fascículo longitudinal superior I, no grupo DP-CCL. O estudo complementa os modelos de disseminação neuroanatômica da atrofia na DP. Demonstrou-se redução volumétrica de subcampos da formação hipocampal (CA1, complexo subicular e camada molecular), que ocorre nos estágios HY1-2, ainda com cognição intacta. O declínio cognitivo inicial inclui envolvimento cortical posterior (córtex parietal, giros fusiforme e temporal inferior). Os resultados indicaram haver vulnerabilidade seletiva dos feixes de substância branca que se direcionam ao lobo occipital, ou conectam regiões pré-frontais às parietais, ligando o DP-CCL às regiões cerebrais posteriores.

**Palavras-chave:** doença de Parkinson, declínio cognitivo, sintomas não motores, neuroimagem, ressonância magnética quantitativa, hipocampo, tensor de difusão

## ABSTRACT

Cognitive impairment is one of the most disabling manifestations of Parkinson's disease (PD). Despite advances in the description of its natural history, there are still difficulties in defining state biomarkers that are robustly correlated with clinical and cognitive manifestations. The study sought to describe the clinical, neuropsychological and neuroimaging correlates of mild cognitive impairment (MCI) in patients with PD in Hoehn & Yahr (HY) stages I and II. From a cross-sectional observational study, we evaluated Parkinson's patients (n=69) and controls (n=15) using a comprehensive neuropsychological battery. The battery included: Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Forward and Backwards Digit Span, Similarities (WAIS), Symbol-Digit Modalities (SDMT), Trail Making Test Parts A and B (TMT-A and TMT-B), Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB), Parkinson's Disease-Cognitive Functional Assessment Scale (PD-CFRS). The groups were also assessed for motor symptoms with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS, part 3), and for non-motor symptoms with the MDS-UPDRS (part 1), Non-Motor Symptom Scale (NMSS), Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS-BR), and Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ-BR). A subsample performed quantitative brain MRI, with analysis of hippocampal segmentation, cortical surface volumes and analysis of DTI metrics using tractometry and FSL-TBSS, using generalized linear models adjusted for confounding variables such as age, gender, education, severity of motor symptoms and intracranial volume. PD-MCI was defined according to an approximation of the MDS recommendations as suggested by Pereira et al., 2014 and Goldman et al., 2015. Subjects with PD (n=69) were organized into two groups: 36.2% (n=25) in PD-MCI group, and 73.8% (n=44) in the group with PD and intact cognition (PD-IC). The PD-MCI group showed more axial motor symptoms, apathy, irritability, hallucinations, daytime sleepiness, dopaminergic dysregulation and nocturnal motor disturbances (pain and dystonia). The frequency of tremor dominant (TD) and postural instability-gait disorder (PIGD) subtypes and REM sleep behavior disorder did not differ between PD groups. The PD patient group as a whole showed more intense depressive and anxiety symptoms than controls. The PD group underperformed on executive tests, including Stockings of Cambridge, TMT (B-A), abstraction (Similarities), visual and spatial recognition memory tests (Paired Associates Learning and Pattern Recognition Memory). The volume of the central subsection of the corpus callosum differed between the PD-MCI and control groups. The PD-MCI group had smaller volumes of hippocampal subfields: molecular layer, CA1, subiculum and pre-subiculum. There were differences in cortical volumes, regardless of age, education, and severity of motor symptoms, on the left hemisphere, in the supramarginal and superior temporal gyri (PD-MCI vs. PD-IC); and in the right fusiform gyrus and inferior temporal areas (PD-MCI vs. controls). Changes in DTI scalars were found in the right hemisphere, in the superior thalamic radiations, optic radiations, inferior fronto-occipital bundle, and superior longitudinal fasciculus I in the PD-MCI group. Our study complements models for the neuroanatomical spread of atrophy in PD. It demonstrated volumetric reduction of subfields of the hippocampal formation (CA1, subicular complex and molecular layer), which occurs in stages HY 1-2, when patients still have PD-IC. Early cognitive decline includes posterior cortical involvement (parietal cortex, fusiform and inferior temporal gyrus). The results indicate a selective vulnerability of the white matter bundles that address the occipital lobe, or connect prefrontal to parietal regions, linking PD-MCI to the posterior brain regions.

**Keywords:** Parkinson's disease, cognitive impairment, non-motor symptoms, neuroimaging, quantitative magnetic resonance imaging, hippocampus, diffusion tensor imaging

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Características sociodemográficas da amostra normativa (n= 714, dados contínuos: média e dp; dados categóricos, frequência e proporção da amostra, %). . . . .	72
Tabela 2 — Estatística descritiva univariada da PD-CRS e seus itens na amostra normativa (n=714, média e dp, mediana e MAD). . . . .	73
Tabela 3 — Estatística descritiva do escore total da PD-CRS em distintos grupos etários e de escolaridade (n=714), sob a forma de médias, desvios-padrão e percentis (p10, p25, p50, p75, p90) . . . . .	74
Tabela 4 — Modelos de regressão múltipla robusta e medidas de qualidade de ajuste para itens, subtotais e pontuação total do PD-CRS (n=714). . . . .	77
Tabela 5 — Dados sociodemográficos e clínicos da amostra, comparando controles (n=15) e pacientes com DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25) . . . . .	119
Tabela 6 — Comparação dos níveis de ansiedade e depressão aferidos por meio de instrumentos padronizados, entre controles (n=15), DP-CI (n=44), e DP-CCL (n=25) . . . . .	123
Tabela 7 — Comparação de sintomas de TCSR, obtida a partir da resposta a itens do Questionário de Triagem do TCSR (RBDSQ-BR), entre controles (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25) . . . . .	128
Tabela 8 — Comparação das respostas aos itens e total da Escala de Sono da doença de Parkinson, versão brasileira (PDSS-BR), entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25) . . . . .	130
Tabela 9 — Comparação de respostas a itens e domínios da Escala de sintomas não motores da doença de Parkinson (NMSS), sob a forma de médias e desvios-padrão, entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25). A soma de cada domínio da escala encontra-se em negrito. . . . .	131
Tabela 10 — Comparação dos sintomas não motores (média ± dp), conforme a parte 1 da MDS-UPDRS, entre pacientes com DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25). . . . .	135
Tabela 11 — Comparação do desempenho na Escala de Avaliação Cognitiva da doença de Parkinson (PD-CRS) e em seus subtestes e subescores (média e dp), entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25). Os escores derivados da soma de itens e o escore total estão em negrito. . . . .	140
Tabela 12 — Comparação quanto ao desempenho em domínios do MoCA (média e dp) entre controles (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL. . . . .	143

(n=25).....	143
Tabela 13 — Comparação entre os escores compostos dos domínios cognitivos entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25)...	145
Tabela 14 — Demonstrativo do desempenho neuropsicológico nos testes administrados (escore bruto, média e dp) entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25).....	147
Tabela 15 — Demonstrativo dos subitens da Parkinson's disease Cognitive Functional Rating Scale (média e dp), segmentado entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25).....	149
Tabela 16 — Comparação de dados demográficos (média e dp) da subamostra de participantes do estudo de neuroimagem estrutural volumétrica quantitativa (imagem ponderada em T1), entre os grupos controle (n=13), DP-CI (n=36) e DP-CCL (n=15).....	153
Tabela 17 — Dados demográficos (média e dp) do grupo com dados de imagem com tensor de difusão (DTI), comparando os grupos DP-CI (n=28) e DP-CCL (n=13).....	154

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Continuum das manifestações da DP e seus estágios clínicos (Hoehn & Yahr) e patológicos (Braak), segundo teoria clássica que explica a progressão clínica. . . . .	34
Figura 2 — Representação gráfica teórica do tensor de difusão elipsoide. . . . .	54
Figura 3 — Método de cálculo das métricas tradicionais de DTI: difusividade axial (AD), difusividade radial (RD), difusividade média (MD) e anisotropia fracionada (FA). . . . .	55
Figura 4 — Padrão de covariância espacial metabólica relacionado à cognição na DP (PCDP); A cor azul representa regiões com consumo de glicose reduzido. Vermelho, consumo aumento. . . . .	60
Figura 5 — Citoarquitetura da formação hipocampal, em corte coronal de peça anatomo-patológica, com delimitação das estruturas do hipocampo, giro denteado e subículo. . . . .	62
Figura 6 — Diagrama do modelo MIMIC para a Escala de Avaliação Cognitiva da doença de Parkinson (PD-CRS), considerando toda a amostra normativa (n=714). . . . .	75
Figura 7 — Aprendizado Pareado Associado (PAL, Paired Associates Learning): esquema visual demonstrando a apresentação dos estímulos. . . . .	94
Figura 8 — Memória de Reconhecimento de Padrões (PRM): esquema visual demonstrando a apresentação dos estímulos. . . . .	96
Figura 9 — Teste das Cestas de Cambridge (OTS), One Touch Stockings of Cambridge: esquema visual demonstrando a tarefa que deveria ser executada pelo participante. . . . .	97
Figura 10 — Memória Operacional Espacial (SWM): esquema visual demonstrando o esquema de pontuação da tarefa. O objetivo do teste é aferir a memória operacional espacial. O participante deve encontrar fichas (quadrados amarelos), e usá-las para preencher uma coluna na lateral direita da tela. As fichas não aparecem novamente em caixas em que já haviam sido encontradas. . . . .	99
Figura 11 — Memória de Reconhecimento Verbal (VRM): esquema visual demonstrando, à esquerda, na diagonal, a sequência de apresentação de estímulos, e à direita, o teste de reconhecimento. . . . .	100
Figura 12 — Tempo de reação de cinco opções (RTI): esquema visual demonstrando a resposta do participante após a apresentação do estímulo. . . . .	102

Figura 13 — Delineamento do recrutamento, coleta de dados clínicos e de neuroimagem. A neuroimagem foi processada utilizando quatro diferentes técnicas: segmentação do hipocampo, análise de superfície, TBSS e tratometria. . . . .	108
Figura 14 — Etapas de processamento da imagem por Ressonância Magnética no software FreeSurfer. . . . .	109
Figura 15 — Esquema visual ilustra a segmentação do corpo caloso em porções anterior, média-anterior, central, média-posterior e posterior. . . . .	111
Figura 16 — Esquema visual demonstra segmentação dos 13 subcampos hipocampais realizada no FreeSurfer, com legenda colorida . . . . .	112
Figura 17 — Feixes de substância branca analisados no estudo, por meio de técnica de tratometria. A integridade estrutural de uma seleção de tratos potencialmente associados à função cognitiva foi avaliada. . . . .	115
Figura 18 — Gráfico de barras comparando a proporção de subtipos motores da DP entre os grupos DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25). . . . .	122
Figura 19 — Gráfico de Barras com comparação das proporções de categorias de depressão (mínima, leve, moderada e grave), conforme pontuação no Inventário de Depressão de Beck, entre controles (n=15), DP-CI (n=44), e DP-CCL (n=25). . . . .	124
Figura 20 — Gráfico de Barras comparando níveis de sintomas de ansiedade (improvável, questionável e provável) conforme pontuação na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), entre controles (n=15), DP-CI (n=44), e DP-CCL (n=25). . . . .	125
Figura 21 — Gráfico de barras comparando a frequência de TCSR provável entre os pacientes com DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25), conforme o ponto de corte da RBDSQ-BR . . . . .	126
Figura 22 — Distribuição dos déficits ao longo da bateria neuropsicológica entre os indivíduos com DP (n=69), ilustrando o perfil da disfunção cognitiva na DP. . . . .	138
Figura 23 — Análise da curva ROC para a PD-CRS, comparando (A) grupo DP-CCL (n=25) e grupo "Cognição Intacta" (DP-CI + controles, n= 59), e (B) grupo DP-CCL (n=25) e grupo DP-CI (n=44). . . . .	141
Figura 24 — Análise da curva ROC para o teste MoCA, comparando (A) grupo DP-CCL (n=25) e grupo "Cognição Intacta" (DP-CI + controles, n= 59), e (B) grupo DP-CCL (n=25) e grupo DP-CI (n=44). . . . .	144
Figura 25 — Gráfico de radar demonstra o desempenho cognitivo dos grupos DP-CI, DP-CCL e controles, organizado em domínios. O pentágono central colorido representa o conjunto de escores cognitivos em . . . . .	146

	cinco domínios (atenção, funções executivas, memória, linguagem e visuo-espacial). O gráfico representa um intervalo de 2 desvios-padrões, com média no valor de zero (escore z).....	146
Figura 26	— Modelo de equação estrutural explica construtos latentes relacionados à cognição na doença de Parkinson (n=69) .....	151
Figura 27	— Fluxograma de participantes para o estudo de ressonância magnética, quantificando o número de perdas em cada grupo.....	152
Figura 28	— Análise baseada em voxels (TBSS) da difusividade axial (AD) no cérebro inteiro, comparando pacientes com DP-CCL (n=13) e DP-CI (n=28).....	155
Figura 29	— Gráfico com representação tridimensional das diferenças de Difusividade média (MD), entre os grupos DP-CCL (n=13) e DP-CI (n=28) (acima), associado a gráfico com métricas em cada uma de 100 partições do feixe representado (abaixo). .....	158
Figura 30	— Gráfico com representação tridimensional das diferenças de Difusividade Axial (AD), entre os grupos DP-CCL (n=13) e DP-CI (n=28) (acima), associado a gráfico com métricas de cada uma de 100 partições do feixe representado (abaixo). .....	159
Figura 31	— Gráfico com representação tridimensional das diferenças de Difusividade Radial (RD), entre os grupos DP-CCL (n=13) e DP-CI (n=28) (acima), associado a gráfico com métricas em cada uma de 100 partições do feixe representado (abaixo). .....	160
Figura 32	— Correlações parciais entre integridade microestrutura de tratos da SB e escore composto de funções executivas no grupo de pacientes com Parkinson (n=41), ajustado para sexo, idade, gravidade dos sintomas motores e escolaridade.....	162
Figura 33	— Comparação de volumes de subseções do corpo caloso entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional.....	164
Figura 34	— Gráfico de barras mostrando comparação de volumes normalizados de segmentos do hipocampo direito entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional.....	166
Figura 35	— Gráfico de barras mostrando comparação de volumes normalizados de subcampos que dividem a cabeça do hipocampo direito entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional.....	167
Figura 36	— Gráfico de barras comparando volumes normalizados de .....	168

	subcampos que dividem o corpo do hipocampo direito entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional . . . . .	168
Figura 37	— Gráfico de barras comparando volumes normalizados de segmentos do hipocampo esquerdo entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional . . . . .	169
Figura 38	— Gráfico de barras comparando volumes normalizados de subcampos que dividem a cabeça do hipocampo esquerdo, entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional . . . . .	170
Figura 39	— Gráfico de barras comparando volumes normalizados de subcampos que dividem o corpo do hipocampo esquerdo, entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional . . . . .	171
Figura 40	— Análise vértice-a-vértice apresenta um mapa de p-valores demonstrando agrupamento de pontos com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sobreposto a um modelo da superfície cortical. (A) Contraste entre os grupos DP-CI (n=36) e DP-CCL (n=15). (B) Contraste entre o grupo controle (n=13) e o grupo DP-CCL. . . . .	173
Figura 41	— Correlações vértice a vértice entre volume cortical e os escores médios no domínio cognitivo “Atenção/Velocidade de processamento” em pacientes com doença de Parkinson. A barra inferior, com uma escala de cores, mostra transformação logarítmica dos valores p ( $-\log_{10}$ ). . . . .	178
Figura 42	— Correlações vértice-a-vértice entre volume cortical e os escores médios no domínio cognitivo “Funções executivas” em pacientes com doença de Parkinson (n=51). . . . .	179
Figura 43	— Correlações vértice-a-vértice entre volume cortical e os escores médios no domínio cognitivo “Memória” em pacientes com doença de Parkinson (n=51). . . . .	180
Figura 44	— Correlações vértice-a-vértice entre volume cortical e os escores médios no domínio cognitivo “Linguagem” em pacientes com doença de Parkinson (n=51). . . . .	181
Figura 45	— Correlograma com mapa de calor avaliando associação de medidas de volume de subcampos da FH e domínios cognitivos, no grupo de pacientes com Parkinson (n=51). . . . .	182



## LISTA DE FOTOGRAFIAS

Fotografia 1 — Configuração experimental para aplicação da bateria CANTAB, demonstrando paciente do estudo executando uma das tarefas, utilizando a tela sensível ao toque. . . . .	93
---	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 — Critérios diagnósticos para comprometimento cognitivo leve na doença de Parkinson segundo a MDS . . . . .	42
Quadro 2 — Sugestões de testes cognitivos domínio-específicos para definir comprometimento cognitivo na doença de Parkinson, segundo a MDS . . . . .	46
Quadro 3 — Métricas derivadas do modelo de tensor de difusão elipsóide (DTI) e da imagem de difusão com alta resolução angular (HARDI) e a habitual interpretação dos valores . . . . .	56
Quadro 4 — Principais achados de estudos de neuroimagem baseados em tensor de difusão, em cortes de pacientes com doença de Parkinson (autor e ano, pacientes estudados, métricas DTI e achados) . . . . .	58
Quadro 5 — Descrição sumária da bateria neuropsicológica aplicada à amostra normativa . . . . .	69
Quadro 6 — Critérios diagnósticos do Banco de Cérebros de Londres para a doença de Parkinson. . . . .	84
Quadro 7 — Critérios de exclusão para o diagnóstico de Parkinson segundo a MDS . . . . .	85
Quadro 8 — Principais medidas de desfecho - PAL . . . . .	95
Quadro 9 — Principais medidas de desfecho - PRM . . . . .	96
Quadro 10 — Principais medidas de desfecho - OTS . . . . .	98
Quadro 11 — Principais medidas de desfecho - SWM . . . . .	99
Quadro 12 — Principais medidas de desfecho - VRM . . . . .	101
Quadro 13 — Principais medidas de desfecho - RTI . . . . .	102

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Difusividade Axial
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
AFD	Densidade de fibras aparente
ANCOVA	Análise de covariância
ATAH	Área de transição amígdala-hipocampo
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BIC	Crítério de Informação Bayesiano, Bayesian Information Criteria
BVMT	Teste Breve de Memória Visuoespacial
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CamPaIGN	Cambridgeshire Parkinson's Incidence from GP to Neurologist
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, Bateria Automatizada de Testes Neuropsicológicos de Cambridge
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CCND	Comprometimento cognitivo, sem demência
CERAD	Consórcio para Estabelecer um Registro para a Doença de Alzheimer, Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CFI	Comparative Fit Index, Índice de ajuste comparativo
CIC	Cavidade intracraniana
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
COVID-19	Coronavirus Disease 2019, Doença por Coronavírus – 2019
CVLT-II	California Verbal Learning Test, Second Edition
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Demência com Corpos de Lewy
DDP	Demência da Doença de Parkinson
DP	Doença de Parkinson
DP-CCL	Comprometimento cognitivo leve na doença de Parkinson
DP-CI	Doença de Parkinson, cognição intacta
DSM-5	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5. <sup>a</sup> edição
DTI	Imagem por tensor de difusão

DWI	Imagem ponderada em difusão
ENF	Emaranhados neurofibrilares
FA	Anisotropia fracionada
FDG	[18]-fluorodesoxiglicose
FEEPI	Field echo echoplanar imaging
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery; Sequência inversão-recuperação com atenuação de fluidos
fODF	Função de distribuição de orientação das fibras
FOV	Field-of-view (campo de visão)
FW	Água livre, free-water
FWER	Family-wise error rate, taxa de erro familiar
GLM	Modelo generalizado linear
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HARDI	Imagem de Difusão de Alta Resolução Angular
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test, Teste de Aprendizado Verbal de Hopkins
HVOT	Teste Hooper de Organização Visual, Hooper Visual Organization Test
HY	Hoehn & Yahr
ICICLE-PD	Incidence of Cognitive Impairment in Cohorts with Longitudinal Evaluation—Parkinson's disease study
JLOT	Teste de Julgamento de Orientação de Linhas de Benton
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MAD	Desvio mediano absoluto
MAPT	Microtubule-associated protein tau
MD	Difusividade Média
MDS	International Parkinson and Movement Disorders Society (Sociedade Internacional de Parkinson e Transtornos do Movimento)
MDS-UPDRS	Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson, versão revisada pela MDS
MIMIC	Modelo de múltiplos indicadores, múltiplas causas
MLR	Estimador de Máxima Verossimilhança Robusto
MNI	Instituto Neurológico de Montreal

MNI152 T1	Imagem molde estrutural média ponderada em T1 no espaço padrão MNI152
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
mRCI	Índice de mudança confiável modificado
NMSS	Escala de sintomas não motores
ns	Não significativo no Teste de Significância da Hipótese Nula
NuFO	Número de orientação de fibras
OTS	One Touch Stockings of Cambridge
OTSPSFC	Medida do teste OTS. Número total de tentativas avaliadas em que o participante escolheu a resposta correta na primeira tentativa. Calculado ao longo de todas as tentativas realizadas.
PAL	Paired Associates Learning; Aprendizado pareado associado.
PALFAMS	Medido teste PAL. Número de vezes em que um participante escolheu a caixa correta em sua primeira tentativa, ao evocar os locais associados a cada padrão visual.
PALTEA	Medida do teste PAL. Número de vezes que o participante escolheu a caixa incorreta para um estímulo, ajustado para o número estimado de erros que teriam cometido em quaisquer tentativas, independente de ter concluído a tarefa em estágios mais fáceis ou difíceis.
PD	Parkinson's disease, doença de Parkinson
PD-CRS	Escala de Avaliação da Cognição na doença de Parkinson, Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale
PD-IC	Parkinson's disease with intact cognition
PD-MCI	Parkinson's disease with mild cognitive impairment
PDSS-BR	Escala de Sono para doença de Parkinson (versão brasileira)
Perm.	Permutação
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PPMI	Parkinson Progression Markers Initiative, Iniciativa de Marcadores de Progressão do Parkinson
PRM	Pattern Recognition Memory (Memória de Reconhecimento de Padrões)
PRMPCD	Medida-chave do teste PRM: Número de padrões corretos selecionados pelo participante na condição de escolha forçada tardia, expresso como uma porcentagem

PRMPCI	Medida-chave do teste PRM: Número de padrões corretos selecionados pelo participante na condição de escolha forçada imediata, expresso como uma porcentagem
PSP	Paralisia Supranuclear Progressiva
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey
RBDSQ-BR	Versão Brasileira do Questionário de Triagem do Transtorno Comportamental do Sono REM
RD	Difusividade Radial
REM	Rapid Eye Movement, Movimento Rápido dos Olhos
RM	Ressonância Magnética
RMSE	Raiz do erro quadrático médio
RMSEA	Root mean square error of approximation
rsfMRI	Ressonância Magnética funcional em estado de repouso (resting-state functional Magnetic Resonance Imaging)
RTI	Tempo de reação (escolha única e cinco escolhas)
RTIFMDMT	Medida do teste RTI: Tempo de movimento de cinco escolhas (mediana): latência mediana necessária para um participante soltar o botão de resposta e selecionar o estímulo alvo depois que ele piscou em amarelo na tela
RTIFMDRT	Medida do teste RTI: Tempo de reação de cinco escolhas (mediana): latência mediana que um participante levou para liberar o botão de resposta após a apresentação de um estímulo alvo
RTISMDMT	Medida do teste RTI. Tempo de movimento de escolha simples (mediana): latência mediana necessária para um participante soltar o botão de resposta e selecionar o estímulo alvo depois que ele piscou em amarelo na tela
RTISMDRT	Medida do teste RTI. Tempo de reação de escolha simples (mediana): latência mediana que um participante levou para liberar o botão de resposta após a apresentação de um estímulo alvo
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SB	Substância Branca
SC	Substância Cinzenta

SCWT	Teste Stroop de Cores e Palavras
SDMT	Teste de Modalidades Símbolo-Dígito, Symbol-Digit Modalities test
SRMR	Standardized root mean square residuals, raiz quadrada média dos resíduos padronizada
SRT	Buschke Selective Reminding Test, Teste de Recordação Seletiva de Buschke
SWM	Spatial Working Memory (Memória Operacional Espacial)
SWMBE	Medida do teste SWM: Número de vezes em que o participante revisita incorretamente uma caixa na qual um token havia sido encontrado anteriormente. Calculado em todos testes (com quatro, seis e oito tokens)
T1W	ponderada em T1
TBSS	Tract-Based Spatial Statistics, Estatística Espacial baseada em Tratos
TCI	Transtorno de controle de impulsos
TCSR	Transtorno comportamental do sono REM
TE	Tempo de eco
TFE	Turbo field echo
TI	Tempo de inversão
TLI	Índice de Tucker-Lewis
TMT	Teste das trilhas (Trail Making Test)
TR	Tempo de repetição
USSLB	Sistema Unificado de Estadiamento para Transtornos com corpos de Lewy, Unified Staging System for Lewy Body Disorders
VRM	Visual Recognition Memory (Memória de Reconhecimento Visual)
VRMDRTC	Número total de palavras-alvo identificadas corretamente na fase de reconhecimento tardio, somado ao número total de palavras distratoras rejeitadas corretamente
VRMFRDS	Número total de palavras lembradas corretamente na evocação livre imediata
VRMIRTC	Número total de palavras-alvo que o participante reconhece corretamente na fase de reconhecimento imediato, somado ao número total de palavras distratoras que o sujeito rejeita corretamente.
WAIS-III	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos, 3a. Edição

## APRESENTAÇÃO

O presente estudo nasceu de uma inquietação que me aflige enquanto neurologista clínico que lida diariamente com portadores de doença de Parkinson (DP). A experiência prática, enquanto assistia centenas de pessoas no ambulatório do Hospital de Base do Distrito Federal, no Hospital Universitário de Brasília ou no consultório, me mostrou não existir um paciente igual a outro. Cada qual parece ter uma resposta particular aos tratamentos, apresentar sintomas neuropsiquiátricos diferentes, assim como progressões da doença muito variadas. Parece não haver uma só doença de Parkinson, mas sim "doenças de Parkinson".

A heterogeneidade da DP é um tema de intenso interesse para pesquisa acadêmica, muito discutido na Sociedade Internacional de Parkinson e Distúrbios do Movimento (MDS), que tem se esforçado em muitas frentes para estabelecer marcadores biológicos e subclassificações para o transtorno.

No ano de 2016, um ano antes de me matricular na pós-graduação, participei de iniciativas para estabelecer um protocolo de indicação de cirurgia estereotáxica (implante de estimulador cerebral profundo) para DP no âmbito da Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Essas iniciativas resultaram em um artigo publicado no periódico *Arquivos de Neuropsiquiatria* (APÊNDICE A) e em contribuições para a consulta pública da CONITEC, que agregou informações ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para doença de Parkinson (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). No processo de revisão bibliográfica para a redação deste protocolo, percebi existirem algumas lacunas acadêmicas. Notei haver dificuldade em se estabelecer um diagnóstico preciso de comprometimento cognitivo leve na DP (DP-CCL) na prática clínica no Brasil. Notei, ainda, a existência de grande variabilidade de métodos para sua avaliação, com instrumentos neuropsicológicos de rastreio com precisão subótima para este fim, dada a heterogeneidade de escolaridade em um país continental.

Procurei, então, pessoalmente, o Dr. Javier Pagonabarraga, no serviço de Transtornos do Movimento do Hospital da Santa Cruz e São Paulo, na Universidade Autônoma de Barcelona, para pedir autorização para realizarmos uma tradução e adaptação do instrumento *Parkinson's disease - Cognitive Rating Scale (PD-CRS)* (PAGONABARRAGA et al., 2008) para o Brasil. Nosso intuito foi de prover evidências de validade baseada em estrutura interna, e em medidas externas, comparando os escores da PD-CRS com os de escalas que mensuram diferentes aspectos das funções executivas, tornando a escala útil ao público de neurologistas, neuropsicólogos e psiquiatras no Brasil.

Junto ao Dr. Danilo Pereira, Dra. Márcia Yunes, Dr. Gilberto Nunes, Dra.



Cândida Alves e com a colaboração de muitos psicólogos vinculados ao Instituto Brasileiro de Neuropsicologia e Ciências Cognitivas (IBNEURO) e ao Laboratório de Investigações em Neurociência Clínica (UFMG), foi recrutada uma amostra relevante da população brasileira saudável (sem diagnóstico de doença neurodegenerativa), residente em diferentes regiões, com a intenção de estabelecer dados normativos que permitissem o potencial uso clínico deste instrumento. Este projeto, nomeado BR-NORMAS, descrito parcialmente nesta tese, recrutou participantes e coletou dados cognitivos entre 2016 e 2019, e foi contemplado com um financiamento da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF) (número [193.001.612, 2016](#)).

Paralelamente à coleta de dados deste estudo normativo, somou-se o interesse de pesquisa especificamente relacionado à DP. A disposição cresceu depois de assistir a disciplinas de neurociência cognitiva do Laboratório de Neurociências e Comportamento da UnB. Sempre guardei apreço pelo laboratório e seus membros, por ser esse o lugar onde iniciei meu interesse por pesquisa, ainda na graduação, como aluno de iniciação científica. Somou-se a isso a participação frequente nos eventos do Departamento Científico de Transtornos do Movimento da Academia Brasileira de Neurologia (DCTM-ABN), onde tive a oportunidade de conhecer muitos neurologistas e acadêmicos, e entrar em contato com a pesquisa desenvolvida sobre a DP no Brasil. Procurei, então, a Profa. Clotilde Tavares e o Prof. Francisco Cardoso, manifestando meu interesse em desenvolver pesquisa, e trouxe uma proposta inicial de um estudo acadêmico envolvendo funções cognitivas e doença de Parkinson. A proposta teve uma ótima recepção e passamos a delinear o projeto.

Nesse segundo projeto, procuramos avaliar o desempenho da PD-CRS em uma população clínica, em uma pesquisa que a utilizaria como um instrumento de avaliação cognitiva, combinado com outros instrumentos computadorizados e testes tradicionais. Para viabilizar esse estudo, interagimos com grupos de estudantes de iniciação científica da Universidade de Brasília (UnB) e do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), com uma intensa colaboração da grande amiga neurologista e brilhante pesquisadora Dra. Talyta Grippe. Esse estudo foi organizado e executado no Laboratório de Neurociência e Comportamento, sob a supervisão da Profa. Maria Clotilde Henriques Tavares e do Prof. Francisco Cardoso.

Apesar do crescente número de pesquisas publicadas sobre o comprometimento cognitivo na DP, ainda há lacunas relacionadas à aplicabilidade de biomarcadores de imagem que representem situações clínicas específicas relacionadas à DP (biomarcadores de estado da doença), ou seja, que possam revelar potencial utilidade prática para o neurologista que assiste pessoas com

Parkinson. Para tentar contribuir academicamente também no campo da neuroimagem, busquei uma parceria com o Dr. Fernando Maluf, neuroradiologista e diretor do Hospital Santa Marta, em Taguatinga-DF. Ele se colocou à disposição para ajudar, e nos auxiliou no delineamento do procedimento de avaliação por ressonância magnética (RM), e com o patrocínio que permitiu a realização de exames no aparelho de alto campo instalado no hospital.

No mesmo estudo clínico, logo, buscamos avaliar a relação entre medidas volumétricas corticais, de estruturas do lobo temporal mesial, e métricas de organização microestrutura por tensor de difusão, feitas por meio de Ressonância Magnética, com o desempenho cognitivo dos pacientes.

Durante o curso da pós-graduação, tive a oportunidade de interagir com diferentes grupos de pesquisa: (a) grupo do Laboratório de Tecnologias para Terapia Gênica, da FAV/UnB e Centro de Pesquisa em Grandes Temas, liderado por Dr. Ricardo Titze de Almeida e Dra. Simoneide Titze de Almeida, levando a publicações na área de biologia molecular, sobre biomarcadores de microRNA para transtorno comportamental do sono REM e DP prodrômica (APÊNDICE B) e terapias com RNA de interferência (RNAi) para polineuropatia amiloidótica familiar (TITZE-DE-ALMEIDA et al., 2020) e porfirias hepáticas agudas (DE PAULA BRANDÃO; TITZE-DE-ALMEIDA; TITZE-DE-ALMEIDA, 2020); (b) Unidade de Neurologia do Hospital Universitário de Brasília, onde realizamos estudos sobre a COVID-19 e síndrome pós-COVID, incluindo a publicação do segundo caso de parkinsonismo agudo associado à SARS-CoV-2 (APÊNDICE C), e uma revisão sistemática sobre a relação da COVID-19 com transtornos do movimento (BRANDÃO et al., 2021); (c) Departamento de Pesquisa do Laboratório Sabin, onde iniciamos estudos de correlação fenótipo-genótipo em distúrbios do movimento raros (no prelo); (d) Consórcio Brasileiro de Parkinson, publicando, como colaborador, revisão sistemática sobre formas monogênicas da DP no Brasil (SANTOS-LOBATO et al., 2021), e (e) o recém-criado Grupo de Estudos em Neuromodulação do Departamento Científico de Transtornos do Movimento da Academia Brasileira de Neurologia, que tem se empenhado em compilar a literatura e a evidência clínica para auxiliar na incorporação prática dessas modalidades terapêuticas, invasivas ou não invasivas (GODEIRO et al., 2021).

Esta Tese, fruto das diversas colaborações delineadas acima, é dividida em dois estudos: o Estudo 1, em que mostramos evidências iniciais de validade da PD-CRS para avaliação de indivíduos brasileiros, e Estudo 2, em que descrevemos correlatos clínicos, neuropsicológicos e de neuroimagem na DP-CCL.

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	32
1.1	REVISÃO DE LITERATURA .....	32
1.1.1	<i>Doença de Parkinson - definições</i> .....	33
1.1.2	<i>Sintomas Prodrômicos, Pré-motores, e Substrato Patológico</i> .....	33
1.1.3	<i>Sintomas não motores</i> .....	35
1.2	<b>DECLÍNIO COGNITIVO NA DOENÇA DE PARKINSON</b> .....	36
1.2.1	<i>Epidemiologia do declínio cognitivo</i> .....	36
1.2.2	<i>Correlatos clínicos do declínio cognitivo: estudos de coorte em casos incidentes</i> .....	37
1.2.3	<i>Síndrome cognitiva da DP e a hipótese da síndrome dual: disfunções fronto-estriatais e corticais posteriores</i> .....	39
1.2.4	<i>Comprometimento Cognitivo Leve: um construto em evolução e validação contínua</i> .....	40
1.2.5	<i>Critérios Diagnósticos de Comprometimento Cognitivo Leve e Demência</i> .....	41
1.2.6	<i>Comprometimento cognitivo não demência (CCND)</i> .....	43
1.2.7	<i>DP-CCL baseado em avaliação longitudinal: Índice de Mudança Confiável modificado (mRCI)</i> .....	45
1.3	<b>AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA NA DOENÇA DE PARKINSON</b> .	46
1.3.1	<i>Bateria de testes recomendados pela Sociedade Internacional de Parkinson e Transtornos do Movimento (MDS)</i> .....	46
1.3.2	<i>Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale (PD-CRS)</i> .....	47
1.4	<b>FISIOPATOLOGIA E BIOMARCADORES</b> .....	48
1.4.1	<i>Substratos patológicos e biomarcadores da DDP - o que acontece no cérebro dos pacientes que apresentam declínio cognitivo?</i> .....	48
1.4.2	<i>Quantificação da degeneração cerebral regional: biomarcadores de imagem por Ressonância Magnética</i> .....	50
1.4.2.1	Resultados de estudos com avaliação da superfície cortical, hipocampo e segmentação subcortical. ....	50
1.4.2.2	Imagem por Tensor de Difusão: avaliação microestrutural. ....	52
1.4.2.3	Microestrutura da substância branca e comprometimento cognitivo na doença de Parkinson .....	56
1.4.3	<i>Correlações entre Marcadores de Imagem Metabólicos (PET) e declínio cognitivo na DP</i> .....	59
1.5	<b>ANATOMIA E CITOARQUITETURA DA FORMAÇÃO HIPOCAMPAL E SUA RELAÇÃO COM A DOENÇA DE PARKINSON</b> .....	61

1.5.1	<i>Giro Denteado</i> . . . . .	61
1.5.2	<i>Hipocampo Propriamente Dito (Corno de Ammon)</i> . . . . .	62
1.5.3	<i>Subículo</i> . . . . .	63
1.5.4	<i>Organização funcional do circuito hipocampal</i> . . . . .	63
1.5.5	<i>Patologia Tipo Lewy na Formação Hipocampal</i> . . . . .	64
2	<b>OBJETIVOS GERAIS</b> . . . . .	65
3	<b>ESTUDO 1 - ESCALA DE AVALIAÇÃO COGNITIVA DA DOENÇA DE PARKINSON (PD-CRS): EVIDÊNCIAS INICIAIS DE VALIDADE E NORMAS BASEADAS EM REGRESSÃO PARA UMA AMOSTRA BRASILEIRA</b> . . . . .	66
3.1	JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS . . . . .	66
3.2	MÉTODOS . . . . .	66
3.2.1	<i>DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS</i> . . . . .	66
3.2.2	<i>PARTICIPANTES</i> . . . . .	67
3.2.3	<i>PROCESSO DE TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO DO INSTRUMENTO</i> . . . . .	67
3.2.4	<i>PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO</i> . . . . .	68
3.2.5	<i>NORMAS BASEADAS EM REGRESSÃO</i> . . . . .	69
3.2.6	<i>ANÁLISE DE DADOS</i> . . . . .	70
3.3	RESULTADOS . . . . .	72
3.3.1	<i>CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA</i> . . . . .	72
3.3.2	<i>Propriedades psicométricas do instrumento PD-CRS</i> . . . . .	73
3.3.2.1	Evidências de Fidedignidade (consistência interna) . . . . .	73
3.3.2.2	Evidências de Validade baseada em estrutura interna . . . . .	74
3.3.2.3	Evidências de Validade baseada em relação com medidas externas . . . . .	76
3.3.2.4	Normas baseadas em regressão múltipla . . . . .	77
3.4	DISCUSSÃO . . . . .	78
4	<b>ESTUDO 2 - CORRELATOS CLÍNICOS, NEUROPSICOLÓGICOS E DE IMAGEM DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE NA DOENÇA DE PARKINSON</b> . . . . .	81
4.1	OBJETIVOS . . . . .	81
4.2	MATERIAIS E MÉTODOS . . . . .	82
4.2.1	<i>ASPECTOS ÉTICOS</i> . . . . .	82
4.2.2	<i>DELINEAMENTO DO ESTUDO</i> . . . . .	82
4.2.3	<i>RECRUTAMENTO</i> . . . . .	82
4.2.4	<i>CONTEXTO</i> . . . . .	82
4.2.5	<i>PARTICIPANTES</i> . . . . .	83
4.2.5.1	CrITÉrios de inclusão . . . . .	83
4.2.5.2	CrITÉrios de exclusão . . . . .	85

4.2.6	<i>VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, AVALIAÇÃO CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA</i> . . . . .	86
4.2.6.1	Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) . . . . .	86
4.2.6.2	Escala de Avaliação Cognitiva da doença de Parkinson (PD-CRS) . . . . .	86
4.2.6.3	Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (MDS-UPDRS) . . . . .	87
4.2.6.4	Escala de Hoehn & Yahr . . . . .	87
4.2.6.5	Escala de sintomas não motores (NMSS) . . . . .	87
4.2.6.6	Inventário de Depressão de Beck (BDI) . . . . .	87
4.2.6.7	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) . . . . .	88
4.2.6.8	Escala de Sono para doença de Parkinson (PDSS-BR) . . . . .	88
4.2.6.9	Escala de Avaliação Funcional Cognitiva da Doença de Parkinson (PD-CFRS) . . . . .	89
4.2.6.10	Extensão de Dígitos (direta e inversa) (WAIS-III) . . . . .	89
4.2.6.11	Semelhanças (WAIS-III) . . . . .	90
4.2.6.12	Teste das Trilhas, Partes A e B ( <i>Trail Making Test</i> , TMT) . . . . .	90
4.2.6.13	Teste de Modalidades Símbolo-Dígito, versão oral ( <i>Symbol Digit Modalities Test</i> - SDMT) . . . . .	91
4.2.6.14	Questionário de Triagem do Transtorno Comportamental do Sono REM (RBDSQ-BR) . . . . .	92
4.2.6.15	Questionário da Doença de Parkinson, versão reduzida (PDQ-8) . . . . .	92
4.2.7	<i>Avaliação Neuropsicológica Computadorizada Automatizada de Cambridge (CANTAB)</i> . . . . .	93
4.2.7.1	<i>Aprendizado Pareado Associado (PAL)</i> . . . . .	93
4.2.7.2	<i>Memória de Reconhecimento de Padrões (PRM)</i> . . . . .	95
4.2.7.3	<i>Cestas de Cambridge (OTS)</i> . . . . .	97
4.2.7.4	<i>Memória operacional espacial (SWM)</i> . . . . .	98
4.2.7.5	<i>Memória de Reconhecimento Verbal (VRM)</i> . . . . .	100
4.2.7.6	<i>Tempo de Reação (RTI)</i> . . . . .	101
4.2.8	<i>Exposições e variáveis independentes</i> . . . . .	103
4.2.9	<i>Escores compostos e variáveis classificatórias</i> . . . . .	103
4.2.9.1	Justificativa para o uso de escores compostos cognitivos . . . . .	103
4.2.9.2	Escores compostos motores . . . . .	104
4.2.9.3	Escores compostos de domínios cognitivos . . . . .	104
4.2.9.4	Classificação dos grupos clínicos . . . . .	105
4.2.10	<i>Imagem por Ressonância Magnética</i> . . . . .	107
4.2.10.1	Aquisição das imagens . . . . .	107
4.2.10.2	Processamento computacional . . . . .	107

4.2.10.3	Controle de qualidade do processamento automatizado . . . . .	109
4.2.10.4	Comparação entre os grupos (volume e espessura cortical) . . . . .	110
4.2.10.5	Cálculo de volume de segmentos do corpo caloso e de subcampos hipocampais . . . . .	110
4.2.10.6	Análise de métricas de difusão e tratometria. . . . .	112
4.2.10.6.1	<i>Processamento da imagem no TractoFlow</i> . . . . .	112
4.2.11	<i>Análise dos dados de DTI baseada em Tratos (TBSS)</i> . . . . .	113
4.2.12	<i>Avaliação de Tratos Automatizada (Tratometria)</i> . . . . .	113
4.2.13	<i>Análise de Dados</i> . . . . .	115
5	<b>ESTUDO 2 - RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> . . . . .	118
5.1	CLASSIFICAÇÃO DO GRUPO COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE . . . . .	118
5.2	<b>CORRELATOS CLÍNICOS</b> . . . . .	118
5.2.1	<i>Participantes</i> . . . . .	118
5.2.2	<i>Sintomas motores</i> . . . . .	121
5.2.2.1	<i>Sintomas axiais são mais intensos no grupo DP-CCL</i> . . . . .	121
5.2.3	<i>SINTOMAS NÃO MOTORES DA DP</i> . . . . .	122
5.2.4	<i>Níveis de ansiedade e depressão foram mais intensos nos pacientes com doença de Parkinson</i> . . . . .	122
5.2.5	<i>A avaliação de TCSR por meio do RBDSQ-BR não mostrou diferença entre os grupos de pacientes com Parkinson</i> . . . . .	125
5.2.6	<i>Pacientes com DP-CCL apresentaram mais sintomas motores dolorosos e sensoriais durante o sono</i> . . . . .	129
5.2.7	<i>Pacientes com DP-CCL mostram um perfil diferenciado de sintomas não motores, com mais sintomas comportamentais, conforme a NMSS</i> . . . . .	131
5.2.8	<i>O perfil distinto de sintomas não motores no grupo DP-CCL foi confirmado e ampliado na análise da parte 1 da MDS-UPDRS</i> . . . . .	134
5.3	<b>CORRELATOS NEUROPSICOLÓGICOS</b> . . . . .	137
5.3.1	<i>Frequência de desempenho deficitário dos pacientes com DP em testes de funções executivas e memória</i> . . . . .	137
5.3.2	<i>O grupo DP-CCL obteve desempenho inferior aos controles e ao grupo DP-CI em diversos subtestes da PD-CRS</i> . . . . .	139
5.3.3	<i>O grupo DP-CCL obteve desempenho inferior aos controles e ao grupo DP-CI nos sub-escores executivos e de memória do teste de rastreio MoCA</i> . . . . .	142
5.3.4	<i>Avaliação da cognição por domínios</i> . . . . .	145
5.3.5	<i>O desempenho cognitivo dos pacientes com DP-CCL mostra-se heterogêneo</i> . . . . .	145

5.3.6	<i>Escores brutos nos testes neuropsicológicos</i> . . . . .	146
5.3.7	<i>Desempenho funcional em atividades instrumentais de vida diária</i> . . .	148
5.3.8	<i>O modelo da síndrome dual da doença de Parkinson é plausível?</i> . . .	150
5.4	<b>CORRELATOS DE NEUROIMAGEM</b> . . . . .	152
5.4.1	<i>Participantes: dados demográficos das subamostras</i> . . . . .	152
5.4.2	<b>ANÁLISE BASEADA EM VOXELS DA MICROESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA BRANCA - CONTRASTE ENTRE OS GRUPOS DP-CI E DP-CCL</b> . . . . .	154
5.4.2.1	DP-CCL se diferencia de DP-CI por menores valores de AD em 2 agrupamentos de voxels no hemisfério direito. . . . .	154
5.4.3	<b>TRATOMETRIA</b> . . . . .	157
5.4.3.1	O grupo DP-CCL mostrou padrão compatível com dessaranjo microestrutural em quatro feixes de substância branca . . . . .	157
5.4.3.2	Correlações parciais: microestrutura da SB e relação com escores compostos cognitivos. . . . .	161
5.4.3.2.1	<i>Funções executivas se correlacionaram com métricas de microestrutura em feixes direcionados ao lobo occipital</i> . . . . .	161
5.4.4	<b>VOLUME DE SEGMENTOS DO CORPO CALOSO E ESTRUTURAS SUBCORTICAIS</b> . . . . .	163
5.4.4.1	O grupo DP-CCL tem menores volumes normalizados da porção central do corpo caloso, em comparação com os controles. . . . .	163
5.4.5	<b>ANÁLISE DA FORMAÇÃO HIPOCAMPAL</b> . . . . .	165
5.4.5.1	Distintos segmentos e subcampos do hipocampus estão envolvidos tanto na DP-CCL quanto na DP-CI . . . . .	165
5.4.6	<b>CONTRASTES DE ESPESSURA E VOLUME CORTICAL ENTRE OS GRUPOS CONTROLE, DP-CI E DP-CCL</b> . . . . .	172
5.4.6.1	DP-CCL se associa com redução volumétrica cortical em regiões temporais e parietais. . . . .	172
5.4.6.2	Sobre a relação das medidas de atrofia cortical por RM com a teoria de Braak . . . . .	175
5.4.6.3	Neuropatologia do acometimento cortical no contexto do DP-CCL . . .	176
5.4.7	<b>ASSOCIAÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO COM VOLUMES CORTICAIS E DE SUBCAMPOS DA FORMAÇÃO HIPOCAMPAL EM PACIENTES COM PARKINSON</b> . . . . .	176
5.4.7.1	Menores volumes em regiões corticais fronto-temporo-parietais se associam com menor desempenho cognitivo em escores compostos cognitivos .	177
5.4.7.2	Correlações parciais entre volumes normalizados de diversos subcampos da formação hipocampal e escores cognitivos foram identificadas . .	181

bilateralmente .....	181
6 <b>ESTUDO 2 - RESUMO DOS PRINCIPAIS ACHADOS</b> .....	185
6.1      VIRTUDES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	186
7 <b>CONTRIBUIÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	188
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	189
<b>APÊNDICE A — ARTIGO PUBLICADO: PROTOCOLO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE PARA DBS NA DOENÇA DE PARKINSON</b> .....	220
<b>APÊNDICE B — ARTIGO EM COLABORAÇÃO: BIOMARCADORES BASEADOS EM MICRORNA PARA DP PRODRÔMICA (TCSR)</b> .....	230
<b>APÊNDICE C — ARTIGO PUBLICADO: PARKINSONISMO E SARS-COV-9</b> .....	239
<b>APÊNDICE D — ARTIGO PUBLICADO: COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA DP</b> .....	241
<b>APÊNDICE E — FASCÍCULO ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA: SINTOMAS NÃO MOTORES NA DP</b> .....	254
<b>ANEXO A — APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (ESTUDO 1)</b> .....	272
<b>ANEXO B — ESCALA DE AVALIAÇÃO COGNITIVA DA DOENÇA DE PARKINSON (PD-CRS)</b> .....	274
<b>ANEXO C — APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS</b> .....	288
<b>ANEXO D — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	289
<b>ANEXO E — PARKINSON'S DISEASE COGNITIVE FUNCTIONAL RATING SCALE (TRADUÇÃO DOS AUTORES)</b> .....	292



## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo. Esse impacto na população mundial tende a crescer, gerando proporções pandêmicas. De 1990 a 2015, o número de indivíduos com DP no mundo dobrou, sendo estimado em cerca de 6 milhões de pessoas. Projeções feitas para o ano de 2040 sugerem que, impulsionado pelo envelhecimento da população, esse número deve novamente dobrar, chegando a 12 milhões de pessoas (DORSEY et al., 2018).

É justamente a população mais idosa quem é acometida por uma das manifestações não motoras mais incapacitantes da DP: o declínio cognitivo (PAGONABARRAGA; KULISEVSKY, 2012). O conhecimento sobre essas heterogêneas manifestações cognitivas tem crescido exponencialmente, dados os esforços no sentido da padronização de critérios de avaliação, diagnóstico e tratamento médico. Apesar desse avanço, subsistem lacunas clínicas e teóricas relevantes: há dificuldade de prever indivíduos em risco, de definir biomarcadores precisos e de separar de modo prático na clínica diária o subgrupo de pacientes que poderia se beneficiar de intervenções direcionadas a essas manifestações, em ensaios clínicos.

Este texto busca abordar alguns destes aspectos, a partir de uma revisão de literatura seguida por um estudo clínico e imaginológico.

### 1.1 REVISÃO DE LITERATURA

Publicamos artigo de revisão no periódico *Journal of the Neurological Sciences* (BRANDÃO et al., 2020), que discorre a respeito das hipóteses fisiopatológicas baseadas em neurofarmacologia, do envolvimento das vias dopaminérgicas e não-dopaminérgicas no comprometimento cognitivo da DP. Este artigo está disponível no APÊNDICE D e consiste em um sobrevoo pelas diferentes teorias que explicam o envolvimento da cognição na DP, fundamentando inicialmente nossos pressupostos de trabalho. Na próxima sessão, realizamos uma revisão a respeito de definições imprescindíveis no diagnóstico do comprometimento cognitivo na DP, de algumas das hipóteses que buscam explicar a fisiopatologia molecular, e sobre estudos com biomarcadores de neuroimagem estrutural (Ressonância Magnética) e funcional (Tomografia por Emissão de Pósitrons).

### 1.1.1 Doença de Parkinson - definições

A DP é uma condição neurodegenerativa lentamente progressiva clinicamente caracterizada por bradicinesia associada a tremor de repouso e/ou rigidez em roda denteadas (ou em "cano-de-chumbo"), de início assimétrico, responsiva à levodopa (OBESO et al., 2017; PARKINSON, 2002; HUGHES et al., 1992). A patogênese dos clássicos sintomas motores é explicada pela perda de neurônios dopaminérgicos de projeção para o estriado dorsal, localizados na *pars compacta* (principalmente área A9) da substância negra mesencefálica (BRAAK; DEL TREDICI, 2017; FAHN, 2018). A redução da produção de dopamina na via nigro-estriatal resulta em diminuição da função da via direta córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical e produz um estado de domínio da função inibitória pálido-talâmica sobre os circuitos que regulam os movimentos voluntários e automáticos (CALABRESI et al., 2014; DELONG, 1990).

Estima-se que sua prevalência, no Brasil, alcance cerca de 3% das pessoas com mais de 64 anos, segundo estudo epidemiológico realizado na cidade de Bambuí, Minas Gerais (BARBOSA et al., 2006). A fisiopatologia molecular da neurodegeneração é apenas parcialmente conhecida, e envolve o depósito neuronal de fibrilas da proteína alfa-sinucleína, agregadas sob a forma de corpos de Lewy (MCCANN; CARTWRIGHT; HALLIDAY, 2016). O envolvimento desta proteína (alfa-sinucleína) no processo patológico leva a comunidade científica a classificar a doença como uma sinucleinopatia.

### 1.1.2 Sintomas Prodrômicos, Pré-motores, e Substrato Patológico

O conhecimento sobre três importantes sintomas pré-motores da DP é fundamental para compreender o curso natural, clínico e patológico, da doença (MCCANN; CARTWRIGHT; HALLIDAY, 2016). São eles: (1) transtorno comportamental do sono REM (TCSR), caracterizado pela perda da atonia fisiológica desta fase do sono, manifestando-se como movimentação violenta durante o sono, relacionada ao conteúdo dos sonhos, e associada anatomo-patologicamente à degeneração do *loco sub-cerúleo* (mais especificamente, a equivalentes do núcleo sublaterodorsal na formação reticular pontina) (DAUVILLIERS et al., 2018) ; (2) hiposmia, denotando um envolvimento precoce do bulbo e nervo olfatório por patologia tipo Lewy (DOTY, 2012); e (3) constipação intestinal, associada a sinucleinopatia nos plexos de Meissner e Auerbach nos intestinos, e a uma possível disseminação da doença até o núcleo dorsal do vago, em um suposto sentido ascendente, via nervo vago (ADLER; BEACH, 2016). Esse envolvimento precoce do tronco encefálico, do bulbo olfatório e/ou do nervo vago

tem gerado hipóteses diferentes sobre a rota de disseminação da alfa-sinucleína neurônio a neurônio, na literatura científica, não sem controvérsia.

De fato, a mais aceita teoria de acometimento do SNC pela DP parte da descrição dos seis estágios anátomo-patológicos da deposição dos corpos de Lewy, feita pelo neuroanatomista alemão Heiko Braak em 2003. Nessa descrição, foi demonstrado, em cortes de cérebro, que os corpos de Lewy são encontrados nas fases iniciais na porção mais caudal do tronco encefálico, o bulbo, e que a sua disseminação no Sistema Nervoso Central (SNC) poderia seguir uma rota caudo-cranial (BRAAK et al., 2002; BRAAK et al., 2004; BRAAK et al., 2003).

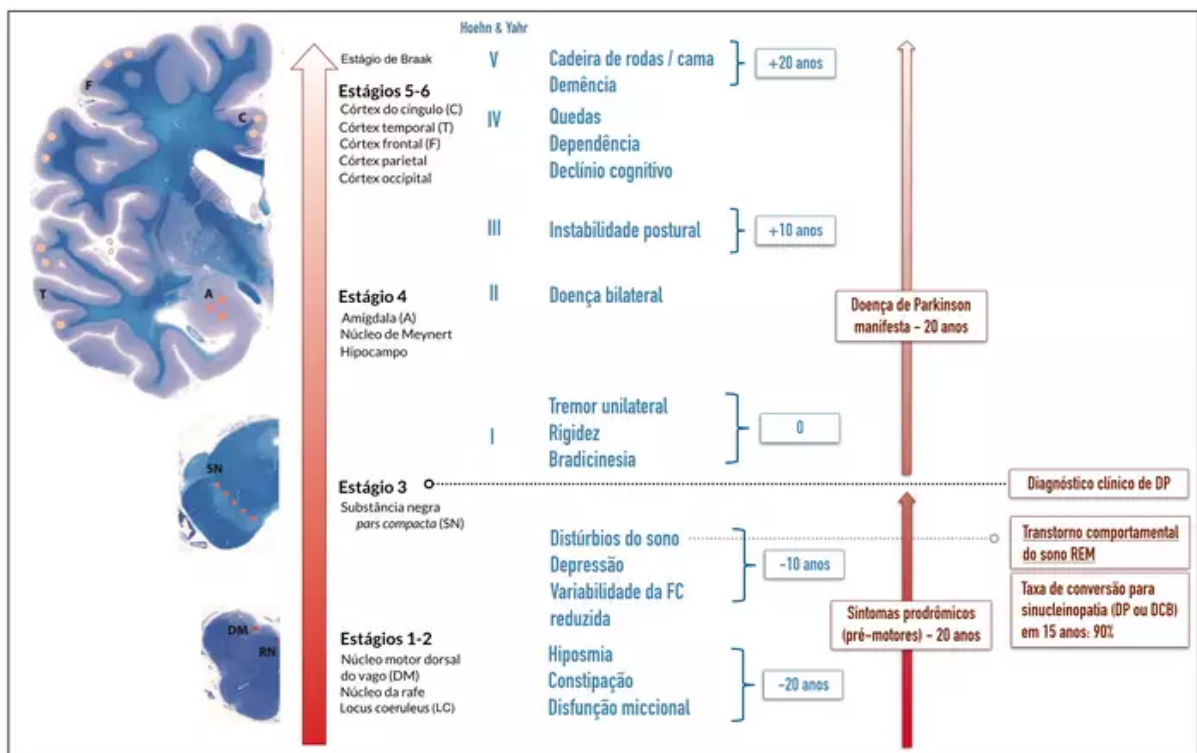


Figura 1 — Continuum das manifestações da DP e seus estágios clínicos (Hoehn & Yahr) e patológicos (Braak), segundo teoria clássica que explica a progressão clínica.

Fonte: Adaptado de TITZE et al., 2020 (APÊNDICE B). Nota: A DP se inicia na fase pré-motora ou prodrômica, nos estágios de Braak 1 e 2, com TCSR. Os estágios de Braak são representados como uma seta com gradiente vermelho-branca à esquerda. O estágio 4 de Braak está mais fortemente implicado com o diagnóstico clínico da DP. DP - doença de Parkinson; RN - núcleos da rafe; DM - núcleo motor dorsal do nervo vago; A - amígdala; T - lobo temporal; C - córtex cingulado; SN - substância negra; F - córtex frontal

Segundo a teoria de Braak (Figura 1), a fase pré-sintomática compreenderia os estágios 1 (com o envolvimento do núcleo dorsal do nervo vago e bulbo olfatório) e 2 (*locus coeruleus*, núcleos gigantocelulares e núcleos medulares da rafe). A fase sintomática passaria então pelos estágios 3 (substância negra *pars compacta*, com implicação precoce da amígdala e de núcleos do prosencéfalo basal), 4

(envolvimento inicial do mesocórtex, núcleos médio-dorsais do tálamo, pálido ventral e estriado, alça límbica, hipocampo, córtex entorrinal), 5 (córtex associativo de ordem superior, regiões pré-frontais) e 6 (córtices secundários e primários) (DEL TREDICI; BRAAK, 2016).

Reconhece-se que a DP seja, na verdade, uma doença que se distribui sistemicamente e envolve tanto neurônios dopaminérgicos quanto não dopaminérgicos (serotonérgicos, colinérgicos, noradrenérgicos), assim como sítios no SNC e extra-SNC (MCCANN; CARTWRIGHT; HALLIDAY, 2016). Justifica-se: corpos de Lewy são identificados em estruturas como os gânglios simpáticos, plexos entéricos e pélvicos, nervos simpáticos cardíacos, glândulas adrenais, nervos epidérmicos, núcleo da rafe dorsal, *locus coeruleus*, núcleos do prosencéfalo basal (núcleo basal de Meynert), núcleos tegmentais laterais, substância negra, amígdala, hipocampo, córtex pré-frontal, parietal e temporal, entre outros (ADLER; BEACH, 2016; HALLIDAY et al., 2014; BARKER; WILLIAMS-GRAY, 2016; BEACH et al., 2010).

A DP é entendida, portanto, como uma condição heterogênea em sua apresentação clínica, que abarca sintomas motores (como tremor de repouso, rigidez plástica, bradicinesia e instabilidade postural) e múltiplos sintomas não motores. Esses sintomas não motores são menos estudados em ensaios clínicos randomizados, e retratam uma sensível necessidade não completamente atendida, do ponto de vista terapêutico. Ainda assim, trazem impacto mais intenso sobre a qualidade de vida dos pacientes do que os clássicos sinais cardinais da doença (BARONE et al., 2009; SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017).

### 1.1.3 Sintomas não motores

Os sintomas não motores parecem não envolver homogêneamente todos os pacientes. Distintos subgrupos de pacientes com diferentes progressões dos sintomas motores e não motores são descritos (FERESHTEHNEJAD et al., 2015). Essa heterogeneidade na ordem de instauração e na intensidade dos sintomas não motores levou a distintas propostas de “subtipos não motores” da DP (SAUERBIER et al., 2016; TITOVA et al., 2017), supostamente dependentes da rota de propagação da alfa-sinucleína no SNC.

Segundo esta hipótese, três “fenótipos não motores” seriam distinguíveis: (1) do tronco encefálico, com hiposmia de início tardio, e predomínio de transtornos do sono (sonolência excessiva e TCSR) e/ou disautonomia; (2) límbico, em que haveria grave hiposmia ou anosmia, e predomínio de sintomas neuropsiquiátricos (depressão, ansiedade), fadiga, dor e perda de peso; e, (3) cortical, com predomínio

de declínio cognitivo amnésico, apatia, em indivíduos mais idosos (SAUERBIER et al., 2016; MARRAS; CHAUDHURI, 2016). Para alguns, o fenótipo cortical poderia ser considerado compatível com o quadro de demência com corpos de Lewy, mas aqui o consideramos sob a forma de um espectro clínico de um mesmo processo patológico (ADLER et al., 2019).

Publicamos, após convite da Academia Brasileira de Neurologia, em colaboração com a Dra. Talyta Grippe, uma breve revisão que complementa a abordagem teórica e clínica dos sintomas não motorres em um fascículo intitulado "Impacto dos sintomas não motores e qualidade de vida na Doença de Parkinson" (BRANDÃO; GRIPPE, 2017), disponível no APÊNDICE E.

## 1.2 DECLÍNIO COGNITIVO NA DOENÇA DE PARKINSON

### 1.2.1 *Epidemiologia do declínio cognitivo*

A demência da DP (DDP) afeta cerca de 30/100.000 pessoas na população em geral e responde por 4% dos casos de demência nas pessoas com 65 anos ou mais (AARSLAND; ZACCAI; BRAYNE, 2005). A prevalência de DDP é de cerca de 30% dos pacientes com DP. Ela atinge 75% daqueles que sobrevivem mais de dez anos desde o diagnóstico inicial da doença (AARSLAND; KURZ, 2010).

Além disso, até 42% dos pacientes com DP recém-diagnosticados podem atender a critérios para comprometimento cognitivo leve (DP-CCL), e uma análise conjunta internacional de estudos longitudinais mostrou que o subtipo de CCL "domínio único não amnésico" é o padrão mais comumente encontrado (AARSLAND et al., 2010). Se a cognição estiver intacta à época do diagnóstico, a incidência cumulativa de DP-CCL atinge 9,9% após um ano, 23% após três anos e 29% após cinco anos de acompanhamento (PEDERSEN et al., 2017), enquanto 39% dos casos incidentes de CCL podem evoluir para demência em cinco anos. No estudo ParkWest, 59% dos pacientes que persistiram com DP-CCL por um ano foram posteriormente diagnosticados com DDP. Os valores de prevalência e incidência sofrem relevante variabilidade entre os estudos, em função dos discrepantes critérios utilizados para classificação, assunto abordado no item 2.2.5.

A prevalência combinada de DP-CCL foi estimada em 40% (IC95%: 36-45%) em uma amostra total de 7.053 pacientes com DP, na meta-análise de Baiano et al. (2020), utilizando os critérios da MDS (LITVAN et al., 2012). Nesse estudo, o DP-CCL se associou a idade avançada, menor escolaridade, maior duração da doença, dose diária equivalente de levodopa (LEDD) mais elevada, sintomas motores mais

acentuados, subtipo motor PIGD, pior qualidade de vida, além de níveis mais graves de apatia e depressão.

A coorte multicêntrica de DP de Sidney, na Austrália, revelou taxas alarmantes de demência (83%) na fase tardia da DP, vinte anos após o início da doença, virtualmente atribuindo-a como um desfecho inevitável (HELY et al., 2008). Da mesma forma, um estudo transversal brasileiro com grande amostra, que avaliou preditores da ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos na DP, mostrou um aumento exponencial na prevalência de DDP a partir do estágio Hoehn & Yahr III (estágio III 13%, 53% no estágio IV e 84% no estágio V) (MUNHOZ et al., 2013).

### *1.2.2 Correlatos clínicos do declínio cognitivo: estudos de coorte em casos incidentes*

A história natural e os fatores de risco para doenças crônicas neurodegenerativas são tradicionalmente caracterizados a partir de estudos prospectivos tipo coorte iniciados com pacientes recém-diagnosticados em uma determinada área geográfica. A DDP é freqüentemente descrita como um distúrbio com substratos multifatoriais, no qual achados patológicos comuns relacionados à DP coexistem com insultos vasculares e patologia do tipo Alzheimer (SABBAGH et al., 2009; PAGONABARRAGA; KULISEVSKY, 2012).

Em um dos estudos essenciais sobre esse tema, Domellöf et al. (2015) acompanharam 134 pacientes desde o diagnóstico. O estudo identificou variáveis como idade avançada, menor desempenho inicial no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e maior pontuação na parte motora (III) da Escala Unificada de Avaliação de Doença de Parkinson (UPDRS) como preditores de DP-CCL e DDP de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Parkinson e Distúrbios do Movimento (MDS). Foram também descritas como variáveis prognósticas: pior desempenho na primeira avaliação em testes de memória episódica (Teste de Evocação Seletiva - SRT, Teste Breve de Memória Visuo-Espacial - BVMT), função visuoespacial (Teste de Julgamento de Orientação de Linhas de Benton - JLOT), fluência verbal semântica e flexibilidade cognitiva (Teste das Trilhas - TMT, partes A e B) (DOMELLÖF; ELGH; FORSGREN, 2011).

Desempenhos inferiores em tarefas de funções executivas, memória operacional, fluência verbal fonêmica e linguagem não foram capazes de prever conversão para DDP. O diagnóstico de DP-CCL por critérios clínicos, na primeira avaliação, previu risco seis vezes maior de demência em cinco anos (DOMELLÖF et al., 2015). Tais variáveis são comumente denominadas "fatores de risco", apesar de possivelmente representarem uma degeneração neuronal já em andamento. Seriam,

portanto, melhor semanticamente denominados "correlatos" ou "marcadores" (OFFORD; KRAEMER, 2000).

Estudos focados em subtipos específicos de DP-CCL buscaram confrontá-los com fenótipos motores, e descreveram associação entre bradicinesia, memória operacional e flexibilidade cognitiva, enquanto sinais motores axiais (instabilidade postural e distúrbios da marcha) foram associados a transtornos de memória episódica e da função visuoespacial (GRATWICKE; JAHANSHAHI; FOLTYNIE, 2015). Esses achados indicam que sinais motores responsivos à dopamina e inflexibilidade cognitiva compartilhariam redes dopaminérgicas comuns, que diferem das redes envolvidas no tremor, na memória e na função visuoespacial (KEHAGIA; BARKER; ROBBINS, 2013; KEHAGIA; BARKER; ROBBINS, 2010).

O estudo CamPaIGN, realizado em Cambridge, Inglaterra, acompanhou 142 pacientes por 10 anos usando avaliações cognitivas abrangentes (WILLIAMS-GRAY et al., 2009; WILLIAMS-GRAY et al., 2013). Os preditores mais relevantes de DDP foram idade avançada, gravidade do comprometimento motor, déficits cognitivos corticais posteriores (visuoespaciais) e um genótipo específico MAPT (H1/H1). Revelou-se forte ligação entre déficits corticais posteriores e risco de DDP por intermédio do desempenho nos testes de cópia dos pentágonos do MEEM e na fluência verbal semântica. O estudo identificou outro marco importante: 46% da amostra obteve diagnóstico de DDP após dez anos do início da DP.

Outra coorte prospectiva, o estudo ParkWest, realizado na Noruega, gerou uma diversidade de dados correlacionais e prognósticos relevantes (PEDERSEN et al., 2017; PEDERSEN et al., 2013; TVEITEN et al., 2013; AARSLAND et al., 2009). No início do estudo, 19% dos pacientes foram diagnosticados com DP-CCL, uma proporção menor que os estudos anteriores. Após três anos de acompanhamento, 27% daqueles que inicialmente atenderam aos critérios para DP-CCL converteram-se em DDP (PEDERSEN et al., 2013). O diagnóstico de DP-CCL, portanto, trouxe um risco relativo 39 vezes maior para DDP. O desempenho rebaixado em testes de controle inibitório (teste de Stroop para cores e palavras - SCWT) e de memória de lista de palavras (CVLT-II - Teste de Aprendizagem Verbal da Califórnia) foram os preditores mais fortes de conversão para demência.

Outro estudo de coorte realizado no Canadá acompanhou 80 pacientes e relatou o desenvolvimento de DDP em 37% ao longo de 4,4 anos (ANANG et al., 2014). Os fatores de risco mais significativos para DDP foram TCSR, disautonomia, perda da capacidade de discriminação de cores e disfunção da marcha. Destes fatores, TCSR foi o preditor mais fortemente associado com resultados adversos (razão de chance = 49,7).

Esses resultados alinham-se com os da proposta de existência de três

subtipos de DP ("motor benigno", "intermediário" e "difuso/maligno"). Nessa classificação, o subtipo "difuso/maligno", um fenótipo de DP com evolução mais grave e incapacitante, teria uma forte associação com DP-CCL, TCSR e hipotensão ortostática (disautonomia cardiovascular). Essas três características, portanto, representariam marcadores de piores desfechos motores e não motores (FERESHTEHNEJAD et al., 2015; FERESHTEHNEJAD et al., 2017).

Esse novo referencial, ainda em validação, que considera a existência de diferentes subtipos da DP, com taxas distintas de progressão, recebeu suporte de um estudo clínico-neuropatológico com dados do Banco de Cérebros de Londres (DE PABLO-FERNÁNDEZ et al., 2019). Nesse estudo, pacientes classificados como portadores do subtipo "difuso maligno" desenvolveram marcos clínicos mais precocemente e tiveram sobrevida mais curta.

### 1.2.3 *Síndrome cognitiva da DP e a hipótese da síndrome dual: disfunções fronto-estriatais e corticais posteriores*

A hipótese da "Síndrome Dual" admite que os déficits cognitivos na DP sejam domínio-específicos e que seria possível agrupá-los em dois conjuntos principais:

1) *Frontal-Estriatal*: envolvendo atenção, memória operacional e funções executivas; e,

2) *Cortical Posterior*, que inclui memória de reconhecimento e habilidades visuoespaciais (KEHAGIA; BARKER; ROBBINS, 2013).

Esses déficits poderiam ser discriminados usando testes neuropsicológicos específicos. A hipótese da "Síndrome Dual" explicita, sob o ponto de vista teórico, as substanciais complexidade e heterogeneidade das disfunções cognitivas observadas na DP.

Essa hipótese seria empiricamente justificada por variados graus de disfunção dos sistemas catecolaminérgicos e colinérgicos no nível individual (KEHAGIA; BARKER; ROBBINS, 2010). Domínios cognitivos executivos, como o planejamento e a memória operacional espacial, funções tipicamente fronto-estriatais, são progressivamente prejudicadas à medida que a doença avança. Seu funcionamento deficitário é sabidamente atenuado com a terapia dopaminérgica. Diversamente, déficits típicos do lobo temporal e do tipo cortical são altamente correlacionados com acinesia e com distúrbios da marcha, e melhoram, mesmo que modestamente, com os inibidores da colinesterase, o que reflete um envolvimento de redes ou circuitos colinérgicos nestas funções (HALLIDAY et al.,



2014; KEHAGIA; BARKER; ROBBINS, 2013).

#### 1.2.4 *Comprometimento Cognitivo Leve: um construto em evolução e validação contínua*

Comprometimento cognitivo leve (CCL) é um construto neuropsicológico teórico abrangente. Representa um estágio cognitivo transicional entre o envelhecimento normal e a demência, na população geral. Trata-se de um conceito em evolução, extensivamente explorado na neurologia cognitiva e comportamental, e popularizado inicialmente por Ronald Petersen, na *Mayo Clinic*, em Rochester, Minnessota (EUA), na década de 1990. O modelo original dá ênfase em declínio de memória, e se relaciona aos estágios iniciais da doença de Alzheimer. Em seus critérios originais, se definia que o CCL estaria presente se houvesse:

"(a) queixa de prejuízo da memória, preferencialmente corroborada por familiar;

(b) funcionamento da memória anormal para a idade e escolaridade;

(c) função cognitiva geral preservada;

(d) Atividades de vida diária intactas;

(e) Ausência de demência."

(PETERSEN, 2016; PETERSEN, 2004)

Este conceito foi tornado mais abrangente pelo *International Working Group on MCI*, na Conferência de Estocolmo, em 2004, não se restringindo apenas ao domínio da memória, e com alguma aceitabilidade de mínimo comprometimento das funções instrumentais complexas. Nessa reunião de consenso, um grupo de especialistas definiu o indivíduo com CCL como "não normal, não demente". Seria necessária "evidência de declínio cognitivo (informado pelo acompanhante ou paciente), e déficits demonstrados objetivamente ao longo do tempo por meio de testes neuropsicológicos; com atividades básicas de vida diária preservadas, e atividades cotidianas instrumentais complexas preservadas ou minimamente acometidas" (WINBLAD et al., 2004).

O DSM-5 incorporou posteriormente o conceito usando a nomenclatura "Transtorno Neurocognitivo Menor", construto muito similar, com a sugestão de que a adição de certas características clínicas (ou complementares) permite determinar etiologias diagnósticas específicas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

O termo CCL, portanto, tem uso diversificado, especialmente quando se considera sua a classificação em subtipos amnésico e não amnésico, de domínio

único ou múltiplo (PETERSEN, 2016). Estudos epidemiológicos têm dado suporte à utilidade clínica dessa divisão. No entanto, críticas ao construto clínico são frequentemente levantadas devido às dificuldades de se definir as fronteiras do envelhecimento normal *versus* patológico e de qual seria a magnitude de perda funcional suficiente para se atribuir a nomenclatura de demência leve.

Em adição, persistem incertezas quanto à implementação prática dos critérios de CCL na clínica e na pesquisa, uma vez que envolvem a escolha dos testes neuropsicológicos (que, naturalmente, tem distintos graus de dificuldade), dos pontos de corte destes testes, dos tipos de medidas e da prática da avaliação transversal ou longitudinal. É conhecida a variabilidade na metodologia dos estudos acadêmicos sobre este tópico: na amostragem de sujeitos, no método de avaliação e na disponibilidade de dados normativos com os quais se comparar, por exemplo (PETERSEN, 2016). No Brasil, país continental, soma-se a heterogeneidade da população nas diferentes regiões (de escolaridade, étnica e de nível sócio-econômico), a qual dificulta a obtenção de dados normativos de ampla aplicação. Essas questões, clinicamente relevantes, exemplificam as críticas e controvérsias elencadas sobre o tema.

#### 1.2.5 *Crítérios Diagnósticos de Comprometimento Cognitivo Leve e Demência*

Um Grupo de Trabalho patrocinado pela MDS, diante das controvérsias e da variabilidade das definições de "Comprometimento Cognitivo Leve", concebeu critérios diagnósticos para distúrbios cognitivos na DP, com o intuito de padronizar internacionalmente os construtos e a forma de comunicação entre pesquisadores. O objetivo primordial seria de alcançar maior precisão no diagnóstico clínico, uma vez que o critério passou a incluir medidas psicométricas objetivas do desempenho cognitivo. Esses esforços resultaram em publicações de declarações de consenso de especialistas recomendando critérios de diagnóstico para DDP (EMRE et al., 2007) e DP-CCL (LITVAN et al., 2012) (Quadro 1), além de um algoritmo simplificado de oito etapas para diagnóstico de DDP, para a prática clínica (DUBOIS et al., 2007).

Para ilustrar as dificuldades práticas no uso dos critérios de CCL, cabe ressaltar a ocorrência de nuances sutis na interpretação operacional dos mais reconhecidos critérios quanto às medidas de desempenho cognitivo. Uma das operacionalizações das recomendações do painel do *First Key Symposium* (WINBLAD et al., 2004) mais encontradas utiliza o ponto de corte de 1,5 desvios-padrões (DPs) abaixo da média (escore  $Z < -1,5$ ) dos dados normativos dos testes cognitivos, ajustados para idade e escolaridade, estando o paciente funcionalmente independente, para que os pacientes sejam diagnosticados com

CCL (GOTHLIN, 2019), na presença de queixa de declínio em relação a um estado anterior. Os critérios do DSM-5 e da MDS, por sua vez, sugerem transtorno neurocognitivo leve ou CCL se (1) o desempenho no domínio ou no teste cognitivo estiver entre -1,0 e -2,0 desvios-padrão dos dados normativos médios para o teste; ou (2) se o declínio cognitivo for percebido em avaliações cognitivas seriadas, com independência funcional poupada (LITVAN et al., 2012). Esses pontos de corte são considerados menos conservadores, ou seja, poderiam sacrificar a especificidade em favor da sensibilidade, favorecendo a ocorrência de falsos positivos (GOLDMAN et al., 2013).

Quadro 1 — Critérios diagnósticos para comprometimento cognitivo leve na doença de Parkinson segundo a MDS

I-Critérios de Inclusão	II - Critérios de Exclusão	III - Diretrizes Categóricas
Diagnóstico de DP por meio dos critérios do Banco de Cérebros de Londres	Diagnóstico de Demência pelos critérios da MDS	<b>Nível I (triagem):</b> Baixo desempenho em teste cognitivo global de rastreio validado para a DP;
Déficit cognitivo gradual, observado pelo acompanhante, pelo paciente ou pelo médico	Outras explicações para o déficit cognitivo: <i>delirium</i> , acidente vascular cerebral, anormalidades metabólicas, efeitos colaterais de medicamentos, traumatismo craniano.	Baixo desempenho em pelo menos dois testes de uma bateria neuropsicológica breve (devem ser realizados pelo menos dois testes breves para cada um de cinco domínios cognitivos testados)
Déficit identificado em testagem neuropsicológica formal		<b>Nível II (completa):</b> Testagem neuropsicológica em cinco domínios (atenção e memória operacional, função visuoespacial, função executiva, memória e linguagem)
Déficit é insuficiente para provocar incapacidade funcional, apesar de poder dificultar tarefas mais complexas		Desempenho inferior em pelo menos dois testes;
		Desempenho entre um e dois desvios-padrões abaixo da média;
		Declínio demonstrado em escalas aplicadas de maneira seriada.

Fonte: Litvan et al. (2012)

Considerando essas práticas classificatórias, Goldman et al. (2015)

investigaram o impacto do número, da qualidade e dificuldade dos testes na classificação dos pacientes com DP como portadores de CCL (DP-CCL) ou cognição intacta (DP-CI). Utilizando classificadores LASSO ("Operador de Seleção e Encolhimento da Soma dos Valores Absolutos ao Mínimo"), os autores mostraram que o ponto de corte de -2,0 DPs seria mais preciso e evitaria classificações equivocadas. Esta posição foi confirmada em estudo longitudinal mais recente (LAWSON et al., 2021). Os autores sugeriram que definir DP-CCL usando um *cut-off* de 1,5 ou 2 DPs se associou a um risco de conversão para demência em seis anos significativamente maior. Nessa coorte, a adoção de ponto de corte abaixo de 2,0 DPs obteve o melhor ajuste, produzindo uma razão de risco para demência 21 vezes maior que o risco basal de participantes classificados como DP-CI.

Reparos adicionais podem ser elencados quanto à natureza subjetiva do julgamento clínico da "independência funcional preservada", uma vez que é desafiador separar o comprometimento funcional causado por sintomas motores, cognitivos ou outros sintomas não motores da DP, dadas significativas sobreposições.

#### 1.2.6 *Comprometimento cognitivo não demência (CCND)*

Um construto teórico diverso mostra grande sobreposição com as definições de CCL. O termo Comprometimento Cognitivo Não Demência (CCND) é inicialmente citado na literatura em artigo da Conferência sobre Demências da Lancet (WRITING COMMITTEE, LANCET CONFERENCE, 1996). Seu uso inicial em larga escala aparece no Estudo Canadense de Saúde e Envelhecimento (*Canadian Study of Health and Aging* - CSHA) (GRAHAM et al., 1997), uma coorte de mais 10 mil idosos acompanhados por décadas, na província de Ontário. Dados de exame neuropsicológico com 12 medidas de memória, pensamento abstrato, julgamento e outros domínios cognitivos comumente associadas à demência foram coletados nesse estudo.

Na coorte CHSA, os diagnósticos de CCND foram estabelecidos por intermédio de consenso entre membros da equipe clínica, utilizando todas as informações disponíveis. A classificação baseou-se na exclusão de demência e na impressão clínica de que alguma forma de comprometimento cognitivo era evidente (TUOKKO et al., 2003).

No estudo americano ADAMS (*Aging, Demographics, and Memory Study*), CCND foi definido como comprometimento cognitivo ou funcional leve, relatado pelo participante ou informante, que não atendia aos critérios para demência (isto é, pontuação da Escala de Gravidade de Demência entre 6 a 11), ou desempenho em

medidas neuropsicológicas que eram abaixo da expectativa e, pelo menos, 1,5 DPs abaixo das normatizações de quaisquer testes (PLASSMAN et al., 2018). Nesse estudo, CCND foi subcategorizado em: inespecífico, doença de Alzheimer prodrômica, amnésico, vascular, secundário a AVC, secundário a condições médicas gerais, à depressão ou outras desordens psiquiátricas, à condições neurológicas, à abuso de álcool corrente ou passado, ou a prévia deficiência intelectual.

Fica claro, considerando o estudo ADAMS e a coorte CHSA, que a definição de CCND tende a ser mais inclusiva para comprometimento cognitivo, e incluir indivíduos que atendem aos critérios de CCL, bem como outros que apresentem desempenho cognitivo deficitário, mas não atendam a todos os critérios de CCL (como, por exemplo, existir queixa de declínio em relação a uma situação anterior). Essa definição, portanto, abarca uma multiplicidade de etiologias (TUOKKO; FRERICHS, 2000; FORLENZA et al., 2013).

A operacionalizações dos critérios de CCND, não raro, incluem relato do participante ou informante a respeito de declínio cognitivo ou funcional significativo; ou declínio cognitivo significativo detectado pelo médico na avaliação; desempenho em teste cognitivo pelo menos 1,5 DP abaixo da média em comparação com os dados normativos, ou abaixo do percentil 7 (UNVERZAGT et al., 2001). É homogênea a necessidade de não haver evidência de comprometimento clinicamente importante nas atividades de vida diária (avaliadas pelo médico ou relatadas pelo informante), determinando ausência de demência, segundo os critérios do DSM (FORLENZA et al., 2013).

Em um estudo brasileiro de prevalência de CCND, realizado em Tremembé-SP, observou-se o critério de consenso diagnóstico entre os pesquisadores (médicos neurologistas), levando em consideração, por exemplo, histórico médico, desempenho em testes cognitivos (memória e/ou outros domínios) abaixo das pontuações de corte ajustadas pela educação - independentemente da presença de uma queixa cognitiva - e ausência de comprometimento funcional (pontuações normais nos questionários de funcionalidade) (CÉSAR et al., 2016). Entre os instrumentos utilizados estavam: MEEM (BRUCKI et al., 2003), Bateria Breve de Rastreo Cognitivo (NITRINI et al., 1994; NITRINI et al., 2004), Questionário do informante sobre declínio cognitivo no idoso (IQCODE) (SANCHEZ; LOURENÇO, 2009) e Questionário de atividades funcionais (FAQ) (SANCHEZ; CORREA; LOURENÇO, 2011).

Alternativamente, em um exemplo brasileiro, CCND também foi definido em um critério que incluiu pontuações abaixo do intervalo de confiança (IC) de 95% do desempenho do grupo controle em testes de memória com evocação tardia, em

conjunto com desempenho prejudicado em pelo menos um teste cognitivo adicional, sem comprometimento funcional (RODRIGUES et al., 2012).

Em um terceiro exemplo nacional, proveniente do estudo longitudinal de base populacional *Pietà* (CARAMELLI et al., 2011), realizado em Caeté-MG, o diagnóstico de CCND foi convencionado a partir de um consenso entre os clínicos e pesquisadores, contemplando todo o conjunto de informações clínicas disponíveis, como desempenho nos instrumentos cognitivos, escolaridade, ocupação anterior, déficits visuais ou auditivos, entre outros (GUIMARÃES, 2017).

Na literatura internacional, portanto, a definição operacional de CCND, assim como a de CCL, admite certo nível de variabilidade e subjetividade, uma vez que depende muitas vezes de consenso entre pesquisadores, utiliza muitas vezes pontos de corte em escores de instrumentos validados, e exige inexistência de comprometimento de atividades de vida diária (CHERTKOW et al., 2008).

#### 1.2.7 DP-CCL baseado em avaliação longitudinal: Índice de Mudança Confiável modificado (mRCI)

Uma abordagem empírica alternativa para detectar DP-CCL prospectivamente, em avaliações seriadas, propõe o emprego do Índice de Mudança Confiável modificado (mRCI) (LITVAN et al., 2012). Esse índice estima a intensidade da mudança que um paciente deve mostrar em um escore específico de instrumento psicométrico (entre duas ocasiões), que seja maior do que o razoavelmente esperado devido apenas a erro de mensuração.

O mRCI é calculado como a diferença entre o segundo escore e o escore da linha de base dividido pelo erro padrão de mensuração da diferença entre os dois escores (JACOBSON; TRUAX, 1991). O índice leva em consideração a fidedignidade de cada instrumento e a variabilidade da distribuição dos escores empíricos. Se o valor do mRCI for maior que 1,65, a pontuação é considerada alterada de maneira confiável, uma vez que variação dessa magnitude não seria justificada apenas por inconsistências de mensuração. O mRCI, portanto, permitiria discriminar a variação devido à mudança real nos construtos latentes de uma variabilidade explicada por erro de mensuração. Cabe lembrar que o erro de mensuração, de acordo com a Teoria Clássica dos Testes, é uma propriedade intrínseca de um instrumento psicométrico e sua amostra normativa (DEVELLIS, 2006). Essa abordagem tem a vantagem conceitual de levar em consideração as propriedades psicométricas dos instrumentos. Porém, como exige duas mensurações sequenciais, somente é aplicável em estudos longitudinais.

### 1.3 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA NA DOENÇA DE PARKINSON

#### 1.3.1 Bateria de testes recomendados pela Sociedade Internacional de Parkinson e Transtornos do Movimento (MDS)

O painel de especialistas acima mencionado, promovido pela MDS, forneceu sugestões de instrumentos e baterias neuropsicológicas capazes de mensurar os déficits cognitivos mais comumente observados na DP (LITVAN et al., 2012), demonstradas no Quadro 2.

Quadro 2 — Sugestões de testes cognitivos domínio-específicos para definir comprometimento cognitivo na doença de Parkinson, segundo a MDS

<b>Domínio</b>	<b>Instrumentos sugeridos</b>
Atenção/memória operacional	Sequência de letras e números (WAIS)
	Códigos (WAIS)
	Teste das trilhas (Parte A e B) - TMT
	Span de dígitos direto e inverso (WAIS)
	Teste de Stroop de cores e palavras (SCWT)
Funções executivas	Teste de Cartas de Wisconsin (WCST)
	Torre de Londres ou Stockings de Cambridge
	Fluência verbal fonêmica (F.A.S.) ou semântica/categórica (animais, frutas, similar)
	Teste do desenho do relógio (10 pontos)
Linguagem	Semelhanças (WAIS)
	Tarefas de nomeação por confronto (Teste de nomeação de Boston)
Memória	Testes com aprendizado de lista de palavras, evocação livre e reconhecimento:
	Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)
	Teste de Aprendizado Verbal da Califórnia (CVLT)
	Teste de Aprendizado Verbal de Hopkins (HVLTL)
	Teste de Evocação Seletiva de Buschke (SRT)
Funções visuoespaciais	Julgamento de Orientação de Linhas de Benton
	Teste de Organização Visual de Hooper (VOT)
	Cópia do desenho do Relógio (CLOX)

Fonte: Adaptado de Litvan et al. (2012)

As diretrizes separaram o processo de avaliação de transtornos cognitivos

associados à DP em dois níveis: nível I, diagnosticado com testes de rastreio simples, rápidos, facilmente reproduzíveis e transculturalmente adaptados; e nível II, diagnosticado com uma bateria mais abrangente de testes validados localmente, que forneceriam estimativas válidas dos déficits cognitivos relacionados à DP. Esses testes, segundo os especialistas, devem abranger pelo menos cinco domínios cognitivos.

Há grande heterogeneidade na escolha dos testes neuropsicológicos para uso na prática clínica, e ainda carece a recomendação formal de uma bateria sensível o suficiente para identificar déficits mais sutis. Tem sido recomendado que os instrumentos cognitivos sejam selecionados a partir da disponibilidade de dados normativos adequados à população local (AARSLAND et al., 2021). Apenas os testes de nível II permitiriam discriminar subtipos de DP-CCL (amnésico, executivo, visuoespacial, por exemplo).

### 1.3.2 *Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale (PD-CRS)*

A avaliação neuropsicológica abrangente de pacientes com DP é um processo dispendioso, que demanda tempo prolongado, e requer avaliações de um ou mais profissionais de saúde altamente especializados. Idealmente, para simplificar o processo de obtenção de um diagnóstico cognitivo, buscam-se instrumentos de avaliação global que sejam práticos, rápidos, de fácil aplicação, porém também reproduzíveis, fidedignos e sensíveis o suficiente para o padrão peculiar de desempenho cognitivo desse grupo de pacientes.

A Escala de Avaliação Cognitiva da Doença de Parkinson (*Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale*, PD-CRS) é um exemplo de instrumento de avaliação cognitiva global, que acolhe os domínios cognitivos predominantemente comprometidos na DP (FERNÁNDEZ DE BOBADILLA et al., 2013; PAGONABARRAGA et al., 2008) e cumpre as propriedades mencionadas.

A PD-CRS é composta por nove itens (subtestes), e inclui a avaliação dos domínios cognitivos "frontal-subcortical" e "cortical posterior". A pontuação do escore "frontal-subcortical" é composta por testes de atenção sustentada, memória operacional, evocação imediata e tardia de memória verbal (lista de palavras), fluência verbal alternada, fluência verbal de ações e desenho do relógio espontâneo. A pontuação "cortical posterior" inclui a avaliação da nomeação de vinte figuras por confronto visual, somada à cópia do desenho do relógio.

A proposta original e estudos independentes com evidências de validade mostraram que a PD-CRS seria capaz de classificar corretamente pacientes com DP-CCL e DDP (SANTANGELO et al., 2017; SANTANGELO et al., 2014;



MARTINEZ-MARTIN; PRIETO-JURCZYNSKA; FRADES-PAYO, 2009). Esses estudos demonstraram adequadas reprodutibilidade entre examinadores, equivalência teste-reteste e confiabilidade. Recentemente, a MDS recomendou a PD-CRS como instrumento útil para a avaliação global do desempenho cognitivo na DP (SKORVANEK et al., 2018).

No Estudo 1 desta Tese, propomos uma versão desta escala, adaptada ao Brasil, e demonstramos evidências iniciais de fidedignidade e validade de construto.

## 1.4 FISIOPATOLOGIA E BIOMARCADORES

### 1.4.1 *Substratos patológicos e biomarcadores da DDP - o que acontece no cérebro dos pacientes que apresentam declínio cognitivo?*

O impacto de diferentes substratos neuropatológicos na DDP permanece incerto. Estudos *post-mortem* de casos de DDP revelam uma sobreposição de patologia da alfa-sinucleína (corpos de Lewy), proteína tau (emaranhados neurofibrilares) e amilóide (placas senis) (JELLINGER et al., 2002; JELLINGER, 2012; HURTIG et al., 2000; MATTILA et al., 2000; MASTAGLIA et al., 2003; AARSLAND et al., 2005; SABBAGH et al., 2009). A hipótese que afirma que a DDP é frequentemente co-mórbida à patologia da doença de Alzheimer (DA) baseia-se nos achados de baixos níveis de peptídeo amilóide- $\beta$ -42 (A $\beta$ -42) no líquido cefalorraquidiano (LCR), em conjunto com evidências patológicas e imaginológicas de deposição cortical de A $\beta$ -42 em casos de DDP (COMPTA et al., 2011), conforme descrito a seguir.

Técnicas de imagem molecular *in vivo* que quantificam marcadores patológicos de proteinopatias, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) para identificar depósito amilóide e tau, fornecem informações sobre os mecanismos e histórias naturais de alterações no tecido cerebral (PETROU et al., 2015; WINER et al., 2018; VILLEMAGNE et al., 2011). Por exemplo, uma meta-análise de estudos usando PET com composto B de Pittsburgh (C-PiB), em demência com corpos de Lewy (DCL) ou DDP, encontrou aumento da captação cerebral desse marcador amilóide em 68% do grupo DCL, 34% no grupo DDP e 5% do grupo DP-CCL (PETROU et al., 2015).

Embora o aumento da carga amilóide nas áreas corticais associativas, giro do cíngulo e corpos estriados tenha sido encontrado na DDP (VILLEMAGNE et al., 2011), esse achado é bastante inconstante, variável (WINER et al., 2018). Taxas de captação de  $^{18}\text{F}$ -florbetapir (radiofármaco que liga-se a beta-amilóide e tem

meia-vida mais longa do que o C-PiB) em áreas específicas do cérebro se correlacionaram com desempenho em distintos domínios cognitivos: córtex do cíngulo posterior vs. subescores de memória; e região frontal, pré-cuneo e córtices cingulados anteriores vs. escores de nomeação/linguagem (AKHTAR et al., 2017). Análises anatomopatológicas encontraram aumento dos escores regionais de peptídeo A $\beta$ -42 no córtex e no estriado de pacientes com DDP em comparação com casos de DP com cognição intacta (PD-CI). Proporções mais altas de depósito cortical de A $\beta$ -42 se associaram à idade mais avançada no início da DP e foram capazes de prever ocorrência de DDP. Os depósitos de A $\beta$ -42 foram também associados ao acúmulo de proteína Tau na DDP e na DCL. Modelos animais, adicionalmente, sugerem uma interação complexa entre a patologia da AD e da DP (CLINTON et al., 2010).

No entanto, o papel da interação entre as patologias  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ), tau e alfa-sinucleína na DP-CCL permanece em discussão. Em CCL devido à DA, em comparação, há um alto nível de deposição A $\beta$ , que ocorre décadas antes dos sintomas cognitivos e atinge um *plateau* antes do início do declínio cognitivo (JACK et al., 2013). Esse comportamento molecular parece não ocorrer na DP-CCL ou na DDP. Além disso, estudos usando PET com  $^{18}\text{F}$ -AV1451, em busca de depósitos cerebrais de tau hiperfosforilada, na DDP e na DCL, mostraram que os padrões de distribuição da tau não são diferentes dos encontrados na DP-CCL e DP-IC. A distribuição de  $\beta$ -amilóide não surpreendentemente não se correlacionou com o estado cognitivo (WINER et al., 2018).

A carga de proteína tau difere na DP (DP-CI, DP-CCL ou DDP), na DCL e na DA: casos de DCL mostram aumento depósitos de tau em topografia distinta da DA, envolvendo principalmente o córtices primários, enquanto que o aumento da captação de marcador tau pareceu seguir a distribuição da proteína A $\beta$ . Os casos de DP A $\beta$ -, independentemente do estado cognitivo, não tiveram aumento da captação cortical de AV1451 (marcador tau). Os casos de DP A $\beta$ + mostraram pequeno aumento não significativo no marcador tau nos córtices occipital lateral e temporal (LEE et al., 2018).

Uma redução nos níveis do peptídeo A $\beta$ -42 (conhecido por ser inversamente relacionado à densidade cerebral de placas senis) em amostras de LCR de pacientes com DP mostrou razoável poder preditivo para DDP após cinco anos de acompanhamento (ALVES et al., 2014). No entanto, um biomarcador líquido na DP seria útil para prognosticar DDP se sua detecção for mais precoce e conseguir prever DDP mais precisamente do que a mera detecção clínica da DP-CCL.

#### 1.4.2 *Quantificação da degeneração cerebral regional: biomarcadores de imagem por Ressonância Magnética*

O entendimento do processo neurodegenerativo na DDP e DP-CCL também avançou devido a técnicas quantitativas de RM, que mensuram a perda de volume cortical e subcortical e estimam a integridade microestrutural de feixes da substância branca (SB). Essas técnicas avaliam a espessura cortical e fornecem segmentação volumétrica, em conjunto com uma avaliação dos danos macro e microestruturais da substância cinzenta (SC) e da SB. Esses dados teriam potencial utilidade clínica como biomarcadores topográficos de estado de neurodegeneração.

Antes de avançar nesse tópico, é necessário definir o termo "Biomarcadores". Tratam-se de "substâncias, estruturas ou processos que podem ser medidos no corpo ou em seus produtos, e influenciam ou predizem a incidência ou o desfecho de doenças, tratamentos ou exposições ambientais" (STRIMBU; TAVEL, 2010; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2001). Definição alternativa é a que diz que um biomarcador seja "característica objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica" (BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP, 2001). Biomarcadores de estado (aqui considerados como parte do termo "biomarcadores de monitoramento") são aqueles explicados pelo processo patológico subjacente, que ocorrem devido a uma resposta à terapia ou refletem a progressão da doença (CALIFF, 2018; FURTADO et al., 2019; ARONSON, 2005). Os biomarcadores de estado objetivam correlações com desfechos clinicamente significativos e poderiam, por exemplo, melhorar a identificação e o monitoramento de subgrupo de pacientes com DP com progressão mais rápida de declínio cognitivo ou de outros sintomas incapacitantes.

A RM é uma das ferramentas radiológicas mais estudadas para este fim. Uma revisão crítica da diversidade de achados já descritos pode ser encontrada em extensas revisões bibliográficas (DUNCAN et al., 2013; ZHANG; BUROCK, 2020). Alguns são resumidamente descritos a seguir, com a intenção de ilustrar a heterogeneidade do estado atual do conhecimento.

##### 1.4.2.1 Resultados de estudos com avaliação da superfície cortical, hipocampo e segmentação subcortical

Pacientes com DDP iniciada precocemente (dentro de oito anos após o diagnóstico da DP) apresentaram atrofia da SC mais pronunciada bilateralmente na região frontal medial e no pré-cuneo direito, assim como no lobo parietal inferior

esquerdo, giro frontal superior esquerdo e giro temporal médio esquerdo (BEYER; AARSLAND, 2008). De modo diverso, a atrofia nos lobos occipitais é mais intensa no grupo DDP, em comparação com pacientes com DP-CI, que mostraram atrofia predominantemente nos lobos frontais (KENNY; BURTON; O'BRIEN, 2008).

A atrofia do lobo temporal (incluindo a formação hipocampal e giro para-hipocampal) é mais proeminente na DA do que na DP. DDP e DCL parecem não diferir na intensidade da atrofia cerebral global. Na DDP, a atrofia do hipocampo e do córtex entorrinal não é incomum, mas ocorre em grau menos pronunciado do que o observado na DA (LAAKSO et al., 1996).

As correlações com neuroimagem foram descritas não apenas comparando categorias de diagnóstico etiológico, mas também comparando déficits em domínios cognitivos específicos e medidas cerebrais regionais. Camicioli et al. (2009) relataram correlação entre os escores do CVLT-II e os volumes dos lobos temporais e do putâmen esquerdo. Ellfolk et al. (2014) evidenciaram correlação entre atrofia do estriado e um menor desempenho na fluência verbal fonêmica. O mesmo grupo de pesquisadores descreveu associação entre melhor desempenho na evocação livre de memória visual e maior espessura do córtex parietal direito (ELLFOLK et al., 2013).

Volumes de subseções do corpo caloso foram capazes de prever o desempenho em domínios cognitivos distintos, em um estudo feito pelo grupo da Universidade Rush, em Chicago: volumes da porção central do corpo caloso foram correlacionados com desempenho em atenção/memória operacional, da região médio-posterior com outras funções executivas, linguagem e memória e da seção posterior com memória e domínios visuoespaciais (GOLDMAN et al., 2017).

A disfunção cortical posterior (que envolve dificuldades em detectar objetos, categorizar estímulos visuais e reconhecer expressões faciais) foi associada também a determinados padrões de atrofia nas áreas extra-estriadas do córtex visual. Os casos de DP-CCL com déficits de reconhecimento facial mostraram envolvimento do córtex occipito-temporal (giro fusiforme), enquanto aqueles com déficits de distinção de formas visuais revelaram atrofia nas áreas parietais (PEREIRA et al., 2009; PEREIRA et al., 2012; GARCIA-DIAZ; SEGURA; BAGGIO, 2018). Déficits de estereopsia se relacionaram com atrofia do córtex visual extra-estriado não dominante (KOH et al., 2013).

O afilamento cortical é identificável na DP recém diagnosticada, mesmo antes do preenchimento dos critérios de diagnóstico de CCL, sugerindo que a disseminação cortical da patologia neuronal tipo Lewy e a conseqüente perda neuronal cortical podem acontecer muito precocemente (PEREIRA et al., 2019; PEREIRA et al., 2014). De fato, a redução da espessura cortical pôde ser

identificada ainda mais cedo na marcha patológica, durante o estágio prodromico da DP, em indivíduos com TCSR, antes dos sintomas motores. Pacientes com TCSR idiopático (n=27), por exemplo, mostraram afilamento precoce do córtex occipital lateral e giro pós-central, em comparação a controles (n=31) (PEREIRA et al., 2019).

O estudo ICICLE-PD, que avaliou a progressão dos sintomas cognitivos em intervalos regulares, mostrou que indivíduos com DP-CCL apresentaram afilamento cortical mais acelerado nos giros frontal médio esquerdo, frontal superior direito e temporal superior esquerdo. No grupo com DP sem demência, a espessura de diversas regiões corticais (córtex frontal, córtex parieto-temporal, giro fusiforme esquerdo, córtex frontal superior esquerdo, córtex parietal inferior esquerdo, córtex orbitofrontal esquerdo e giro parahipocampal direito) correlacionou-se com os escores do teste de rastreio Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (MAK et al., 2015).

A atrofia das estruturas subcorticais também pôde prever resultados clínicos: volumes menores do núcleo *accumbens* esquerdo, caudado esquerdo e ambos os hipocampos foram encontrados na DP-CCL. Os casos de DP-CCL apresentam taxas mais aceleradas de atrofia cerebral global e aumento ventricular, longitudinalmente, em comparação ao grupo com DP-CI, sugerindo que as mensurações de volume cerebral teriam potencial para uso como biomarcadores de estado ou desfechos substitutos em futuros ensaios clínicos (MAK et al., 2017). Dessa forma, tanto a expansão dos ventrículos laterais quanto a atrofia do corpo caloso foram propostos como biomarcadores de imagem que covariam com declínio cognitivo (GOLDMAN et al., 2017; MAK et al., 2017; CAMICIOLI et al., 2011).

#### 1.4.2.2 Imagem por Tensor de Difusão: avaliação microestrutural

A imagem por tensor de difusão (DTI) é uma técnica de ressonância magnética que avalia a difusão de água em pelo menos seis direções, para descrever o tensor de difusão de um único voxel. A técnica fornece informações detalhadas sobre a microestrutura tecidual, como orientação das fibras, densidade de axônios e grau de mielinização (ALEXANDER et al., 2019). Foi desenvolvida no início da década 1990 e, desde então, é aplicada para explorar a anatomia e as propriedades da SB em diversos contextos neurocientíficos e clínicos (ASSAF; JOHANSEN-BERG; THIEBAUT DE SCHOTTEN, 2019).

Não é um modelo, no entanto, livre de limitações: a mais importante é o pressuposto de difusão Gaussiana (NOVIKOV et al., 2019). Nesse modelo, uma única população de fibras é estimada por voxel. Essa limitação torna-se relevante uma vez que, em grande parte do cérebro (70-90% da SB), os voxels são

compostos por múltiplas populações de fibras que se cruzam ou feixes de fibras altamente curvos (DESCOTEAUX, 2008).

A técnica de imagem de difusão de alta resolução angular (HARDI), modelada a partir da deconvolução esférica, por sua vez, supera algumas limitações do DTI. Resolve o problema do cruzamento de fibras e fornece novas medidas de anisotropia além da FA clássica e difusividades computadas na DTI (DELL'ACQUA; TOURNIER, 2019; DESCOTEAUX, 2008).

Para análises de imagem de difusão quantitativa, com DTI e HARDI, cabe mencionar três famílias distintas de métricas não diretamente correlacionadas:

(1) mensurações baseadas em DTI (FA, MD, RD, AD), clássicas (Figura 2), baseadas no conceito de *voxel*, que se relacionam com o autovetor principal e o autovalor do tensor elipsoide unidirecional;

(2) métricas relacionadas à "neuroinflamação", baseadas em estimativas de água livre, a partir do modelo compartimental de dois tensores, que quantificam a porção do sinal de difusão explicada pela água com difusão isotrópica irrestrita no espaço extracelular (DUMONT et al., 2019); e

(3) medidas baseadas em *fixel* (RAFFELT et al., 2017), referindo-se a métricas de uma população específica de fibras dentro de um voxel, as quais permitem mensurar integridade da SB especificamente em um determinado feixe de fibras.

Anisotropia fracionada (FA), difusividade radial (RD), axial (AD) e média (MD) são as medidas mais comumente utilizadas para descrever a direção preferencial do movimento das moléculas de água em uma escala microscópica, no modelo DTI. O método com que é realizada sua estimação é esquematizado nas Figuras 2 e 3, e resumido no Quadro 3.

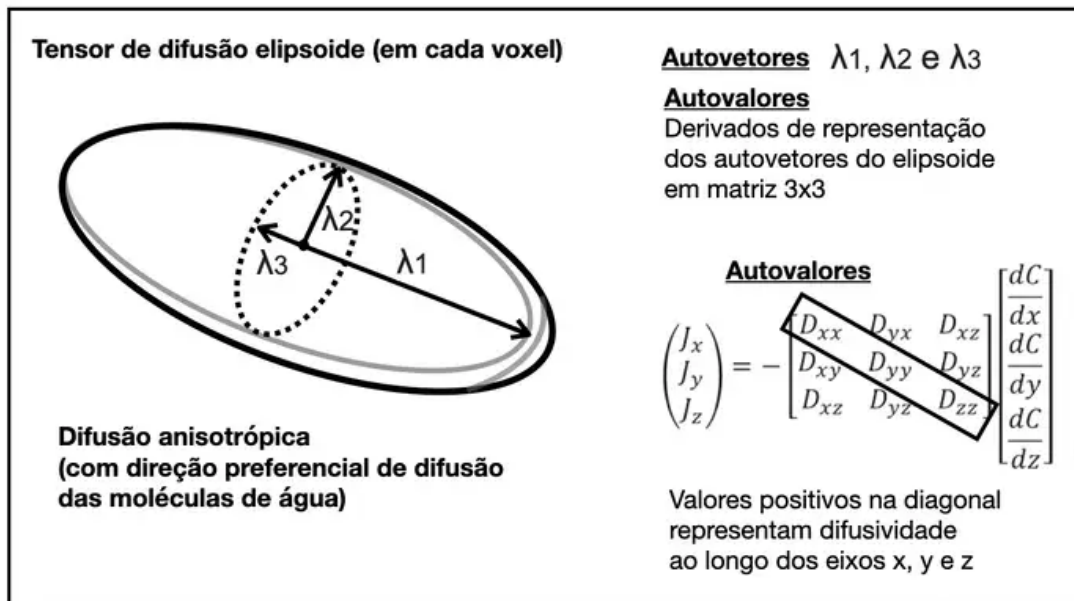


Figura 2 — Representação gráfica teórica do tensor de difusão elipsóide.

Fonte: Adaptado de <http://www.diffusion-imaging.com>. Nota: A representação do tensor é baseada nos autovetores  $\lambda_1, \lambda_2$  e  $\lambda_3$  e os respectivos autovalores. No canto direito inferior é apresentada a matriz 3x3 de onde se derivam os autovalores. Há um tensor para cada voxel da imagem DTI.

A FA, partindo da direcionalidade do movimento aleatório da água, é usada para estimar arranjos de feixes da SB, contabilizar a integridade axonal e a intensidade da mielinização dos axônios (BASSER; PIERPAOLI, 1996). FA reduzida pode refletir dano à bainha de mielina ao redor dos axônios, diâmetro axonal aumentado, densidade de arranjos axonais reduzida ou permeabilidade da membrana aumentada. A FA não é mielina-específica e invariante à rotação.

A MD mede a magnitude direcional média da difusão da água (SOARES et al., 2013). É uma medida inversa da densidade de membranas e é independente da direção de difusão. Acredita-se que uma MD alta possa indicar danos celulares variados, incluindo edema, celularidade e necrose. Seu aumento reflete redução da integridade da SB, devido a degradação axonal ou da mielina.

A AD mede a magnitude da difusão ao longo do eixo principal do tensor elipsóide, enquanto a RD mede a magnitude da difusão no eixo transversal, perpendicular ao eixo das fibras (TAE et al., 2018). RD aumentada parece correlacionar-se a perda de mielina, induzida por doenças des- ou hipo-mielinizantes, por exemplo, mas também pode ser influenciada pelo diâmetro e densidade de axônios. AD diminuída, por sua vez, indica lesão axonal aguda, calibre axonal reduzido ou orientação menos coerente dos axônios, mas não se correlaciona com dano axonal crônico.

<b>Métricas DTI</b>		
A medida dos autovalores e sua combinação permite o cálculo das métricas		
	<b>Sigla</b>	<b>Fórmula</b>
Difusividade axial (longitudinal)	<b>AD</b>	$\lambda_1$
Difusividade radial	<b>RD</b>	$(\lambda_2 + \lambda_3)/2$
Difusividade média	<b>MD</b>	$(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$
Anisotropia Fracionada	<b>FA</b>	$\frac{\sqrt{1/2 \sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}}{\sqrt{(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$

Figura 3 — Método de cálculo das métricas tradicionais de DTI: difusividade axial (AD), difusividade radial (RD), difusividade média (MD) e anisotropia fracionada (FA).

Fonte: Adaptado de <http://www.diffusion-imaging.com> (2021) e Soares et al. (2013)

O índice de água livre (FW), por sua vez, é uma medida de tensor de difusão baseada em um modelo de dois compartimentos: intracelular e extracelular (DUMONT et al., 2019). Esse índice quantifica a porção do sinal explicada por água isotropicamente irrestrita e se relaciona efetivamente à água livre no espaço extracelular, ao redor das fibras do axônio. Isto é, o índice representaria um indicador indireto de neuroinflamação.

As medidas baseadas em *fixel*, no modelo HARDI, tem a vantagem de melhorar a interpretação sobre a efetiva integridade axonal em regiões onde há fibras cruzadas e permitir a extração de métricas distintas, como a densidade aparente de fibras (AFD) específica de um feixe ( $AFD_{fixel}$ ) (RAFFELT et al., 2017). Os valores de  $AFD_{fixel}$  são aproximadamente proporcionais ao volume intra-axonal total (DHOLLANDER et al., 2021). Eles representam, portanto, apenas parte do conteúdo de um voxel, ou seja, incluem apenas a população de axônios que acompanham a orientação real do feixe de fibras. Em contraste, as métricas DTI baseadas em voxel extraem apenas a estimativa das propriedades médias de difusão no voxel em questão, o que pode implicar em perda de informações.



Quadro 3 — Métricas derivadas do modelo de tensor de difusão elipsóide (DTI) e da imagem de difusão com alta resolução angular (HARDI) e a habitual interpretação dos valores

<b>Métrica (sigla)</b>	<b>Detalhes e Significado clínico</b>	<b>Modelo matemático</b>
<b>Anisotropia fracionada (FA)</b>	Valores variam de 0 a 1. Zero representa um tensor esférico (difusão isotrópica), e um representa um tensor elipsoide. Baixa FA: redução de integridade, perda axonal, desmielinização; Alta FA: melhor alinhamento axonal, remielinização, fibras cruzadas	DTI
<b>Difusividade média (MD)</b>	Média das difusividades dos autovetores. Dá informação sobre integridade microestrutural, sem informar sobre direcionalidade. Alta MD: atrofia, dano celular, edema, necrose. Menos específica para o tipo de tecido.	DTI
<b>Difusividade axial (AD), paralela ou longitudinal</b>	Difusividade paralela ao autovetor principal do tensor. Baixa AD: lesão axonal; Alta AD: significado incerto;	DTI
<b>Difusividade radial (RD)</b>	Difusividade perpendicular ao autovetor principal. Reflete integridade de mielina. Alta RD: desmielinização ou dismielinização; mudança nos diâmetros axonais ou na densidade de axônios.	DTI
<b>Água livre (FW, <i>free water</i>)</b>	Alta FW: aumento de água no espaço extra-celular, neuroinflamação, atrofia.	Bitensor ou bicompartimental
<b>Densidade de fibras aparente (AFD)</b>	Valor é proporcional ao volume intra-axonal total. Identifica diferenças ao longo de feixes de fibras individuais em regiões contendo múltiplas populações de fibras.	fODF, HARDI/CSD
<b>Número de orientações de fibras (NuFO)</b>	Estima o número de orientações distintas de fibras em cada voxel, útil para representar a complexidade local da SB	fODF, HARDI/CSD

Fonte: Diversas fontes, incluindo Descoteaux (2008) e Zhang e Burock (2020). Legenda: DTI - tensor de difusão elipsoide; HARDI- imagem de difusão de alta resolução angular; CSD - deconvolução esférica restrita; fODF- função de distribuição de orientação de fibras.

#### 1.4.2.3 Microestrutura da substância branca e comprometimento cognitivo na doença de Parkinson

Na DP, a análise de métricas de DTI é estudada para melhorar a compreensão sobre os mecanismos fisiopatológicos de várias manifestações

clínicas, incluindo sintomas motores, disfunção cognitiva e vários sintomas comportamentais.

Em uma coorte de casos incidentes, usando imagem por DTI, os indivíduos com DP e desempenho comprometido na fluência verbal semântica e no teste de Cestas de Cambridge (*Stockings of Cambridge*, medida de função executiva) mostravam aumento da MD em tratos frontais e parietais, com FA preservada. Esses achados refletiriam perda precoce da integridade da substância branca frontal e parietal na DP-CCL (DUNCAN et al., 2016). Shin et al. (2016) identificaram, de modo semelhante, danos microestruturais da SB em casos de DP-CCL, com redução da FA e aumento de MD em áreas frontais. O processamento cognitivo lentificado se correlacionou com redução de FA na região pré-frontal, assim como com menores volumes dos núcleos caudados (PRICE et al., 2016).

Rau et al. estudaram 50 pacientes com DP de modo longitudinal, com imagem de difusão baseada em *fixel*, por um período de até 40 meses, demonstrando que uma das regiões mais precocemente afetadas da SB é o esplênio do corpo caloso. Durante o acompanhamento, os autores observaram reduções significativas de densidades de fibras (em corte transversal) no corpo caloso, *tapetum*, cíngulo, radiações talâmicas posteriores, coroa radiata e *stratum sagital* (RAU et al., 2019).

A Iniciativa de Marcadores de Progressão da DP (PPMI, *Parkinson's Progression Markers initiative*), um estudo observacional multicêntrico tipo coorte, financiado pela Fundação Michael J. Fox, têm buscado identificar biomarcadores clínicos, de imagem, genéticos e de bioamostras (p.ex. líquido cefalorraquidiano), com o objetivo final mais genérico de acelerar ensaios clínicos de terapias modificadoras de doença, com compartilhamento aberto de dados (<http://www.ppmi-info.org>). Recrutou inicialmente mais de 420 pacientes com DP recém-diagnosticada, virgens de tratamento, e 196 controles (MAREK et al., 2018).

Esta coorte gerou estudos que buscam modelar padrões de progressão de sintomas motores e não motores, com intuito preditivo. Um desses trabalhos, usando tratometria por método HARDI (COUSINEAU et al., 2017), realizado com dados derivados da PPMI, dissecou 50 fascículos da SB, escolhidos por conectar os núcleos da base e tálamos aos córtices associativo, sensitivo-motor, límbico e motor. Os autores detectaram alterações de FA e AFD em pontos específicos da via nigro-subtalâmica-putaminal-tálamo-cortical, com boa reprodutibilidade do método.

No Quadro 4, descrevemos sumariamente achados de outros trabalhos publicados com dados derivados da PPMI ou de outras coortes, para ilustrar a variabilidade de resultados (HATTORI et al., 2012; ZHENG et al., 2014; CARLESIMO et al., 2012; KOSHIMORI et al., 2015; GARGOURI et al., 2019; GUIMARÃES et al., 2018; ZHANG; BUROCK, 2020; ZHANG et al., 2016; MELZER et al., 2013)..

Quadro 4 — Principais achados de estudos de neuroimagem baseados em tensor de difusão, em coortes de pacientes com doença de Parkinson (autor e ano, pacientes estudados, métricas DTI e achados) (continua)

<b>Autores, ano</b>	<b>População estudada</b>	<b>Métricas DTI</b>	<b>Achados</b>
Zhang et al., 2016	DP (n=122), Controles (n=50)	FA, MD, RD e AD (var. anual)	Mudanças de métricas DTI na SN correlacionam-se com déficits dopaminérgicos. Alterações de DTI no tálamo se correlacionam com declínio cognitivo global.
Taylor et al., 2018	DP (n=71), Controles (n=45)	FA e MD	DP: maior declínio da FA nas radiações ópticas e corpo caloso e redução da SC parietal, occipital, temporal posterior, talâmica posterior e vermis, em 1 ano.
Hattori et al., 2012	DP-CI (n=32), DP-CCL (n=28), DDP (n=25)	FA e MD	Na substância branca parietal bilateral, os valores de FA se correlacionaram com escores do MEEM na DP.
Zheng et al., 2014	DP (n=16)	FA e MD	Correlação positiva entre funções executivas e FA (negativa com MD) em tratos frontais, perna anterior da cápsula interna, joelho do corpo caloso. Atenção correlacionou-se com FA e MD no cíngulo. Memória correlaciona-se com MD no hipocampo.
Carlesimo et al., 2012	DP (n=25), Controles (n=25)	MD	Associação entre alta MD hipocampal e desempenho inferior em memória declarativa. Menor MD no hipocampo de pacientes em relação a controles.
Koshimori et al., 2015	DP (n=26), controles (n=15)	MD	Aumento da MD (sem redução de FA) nas regiões frontais e temporais associado a comprometimento cognitivo global e executivo
Melzer et al., 2013	DP-CI (n=63), DP-CCL (n=28), DDP (n=18), Controles (n=32)	FA e MD	FA diminuída e MD aumentada na DP-CCL e D-DP, em relação a controles. Funções executivas, atenção, memória e cognição global foram associadas à alterações de MD, em tratos anteriores da substância branca.
Gargouri et al., 2019	DP sem demência (n=52), Controles (n=25)	Tratografia	Conectividade anatômica diminuída entre Ch3-4 e o córtex pré-frontal, occipital e peri-insular, na DP. Em Ch1-2, perda de integridade estrutural e conectividade se correlacionou com escores de memória, enquanto alterações em Ch3-4 se correlacionaram com cognição global e funções executivas.
Guimarães et al., 2018	DP (n=132), Controles (n=137)	FA, RD, AD, MD	FA reduzida no corpo caloso, cápsula interna e externa, coroa radiada, radiações talâmicas, estrato sagital, cíngulo e fasc. longitudinal superior. AD

Quadro 4 — Principais achados de estudos de neuroimagem baseados em tensor de difusão, em cortes de pacientes com doença de Parkinson (autor e ano, pacientes estudados, métricas DTI e achados) (conclusão)

Autores, ano	População estudada	Métricas DTI	Achados
			aumentada: corpo caloso, fórnice, trato corticoespinhal, pedúnculo cerebelar superior, pedúnculo cerebral, cápsulas internas e externas, corona radiata, radiações talâmicas e estrato sagital; RD aumentada no corpo caloso, cápsulas internas e externas, corona radiata, estrato sagital, fórnice e cíngulo.

Fonte: Diversas fontes (2021). SN- substância negra; DP- doença de Parkinson; DP-CI- DP com cognição intacta; DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve; DDP- demência da DP; AD- difusividade axial; MD- difusividade média, RD- difusividade radial; FA- anisotrópica fracionada;

A diversidade de resultados demonstra que ainda está em curso a busca por biomarcadores de estado baseados em RM, viáveis e reprodutíveis, almejando aplicabilidade clínica. Os estudos, em geral, possuem delineamento transversal, e recrutam populações diversificadas, possivelmente em estágios patológicos distintos. Como tal, ainda não está claro exatamente em que ponto temporal do curso da DP essas mudanças começam e como progridem, apesar da impressão de que o afinamento cortical se inicie ainda na fase prodrômica, paralelamente ao TCSR. A grande variabilidade nas definições operacionais específicas de CCL é dificuldade ainda a ser solucionada, que limita comparabilidade e reprodutibilidade.

#### 1.4.3 Correlações entre Marcadores de Imagem Metabólicos (PET) e declínio cognitivo na DP

A imagem metabólica feita por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET), especialmente usando o radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglicose (FDG), é um método bem estabelecido de auxílio diagnóstico nas doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, demência fronto-temporal e demência com corpos de Lewy, situações em que fornece substancial complemento às informações clínicas (TROŠT; PEROVNIK; PIRTOŠEK, 2019). O sinal emitido pelo FDG se correlaciona fortemente com atividade sináptica e fluxo sanguíneo (STOESSL, 2017).

A alteração do metabolismo de glicose, na doença de Parkinson, parece preceder a atrofia cerebral medida por método de morfometria baseada em voxel (ALBRECHT et al., 2019), sugerindo que a PET com FDG seja um método biomarcador a refletir declínio cognitivo em estágios mais precoces.

Um padrão particular de covariação metabólica, chamado de "Padrão de

covariância espacial relacionado à Cognição na DP" (PCDP), definido por análise de componentes principais (PCA), e estreitamente correlacionado com baixo desempenho em testes de funções executivas e memória, foi descrito inicialmente por Huang et al. (2007). O PCDP, se caracteriza, na PET-FDG, por hipometabolismo no córtex pré-frontal, área motora suplementar rostral, córtex pré-motor dorsal, pré-cuneo, lóbulo parietal inferior, e por hipermetabolismo relativo no verme cerebelar e núcleo dentado (Figura 4) (POSTON; EIDELBERG, 2010; TROŠT; PEROVNIK; PIRTOŠEK, 2019).

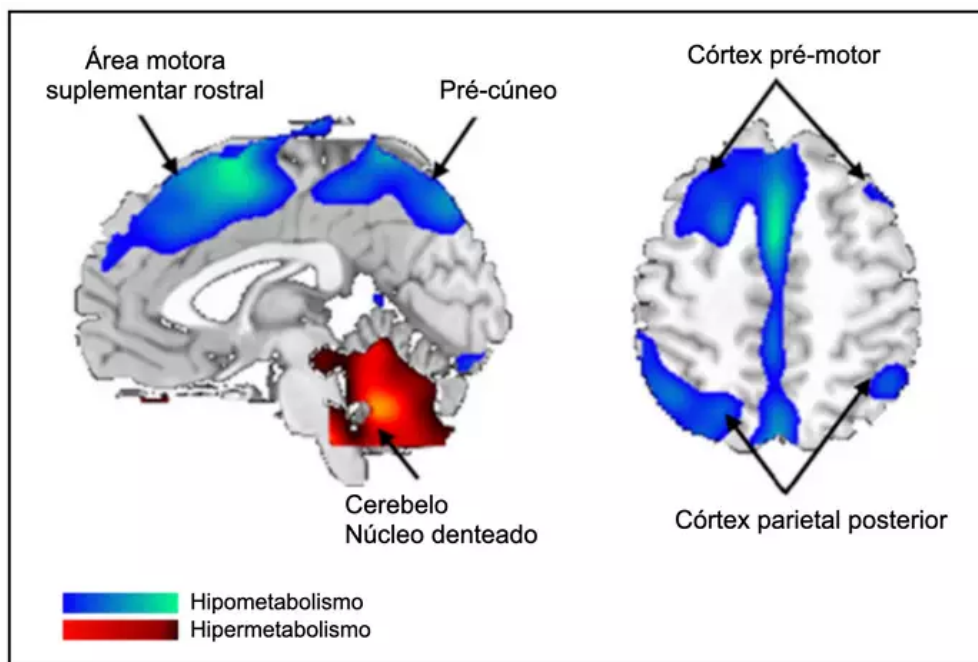


Figura 4 — Padrão de covariância espacial metabólica relacionado à cognição na DP (PCDP); A cor azul representa regiões com consumo de glicose reduzido. Vermelho, consumo aumento.

Fonte: Adaptado de Poston e Eidelberg (2010)

A magnitude da expressão do PCDP mostrou correlações relevantes com testes de função executiva/atenção (TMT-B, SDMT), memória (CVLT), e função visuo-espacial (HVOT) (TROŠT; PEROVNIK; PIRTOŠEK, 2019).

O mesmo grupo, liderado por David Eidelberg, havia descrito, anteriormente ao PCDP, outro padrão de covariância metabólica especificamente relacionado à progressão dos sintomas motores, denominado "Padrão relacionado à Doença de Parkinson" (PRDP) (POSTON; EIDELBERG, 2010). O PRDP mostra alterações de metabolismo em pontos fundamentais da via cortico-estriado-pálido-tálamo-cortical: aumento da atividade pálido-talâmica, do córtex motor primário e da ponte, e hipometabolismo relativo em regiões pré-motoras laterais e parietais superiores (MA et al., 2007; HUANG et al., 2007). Estudo com acompanhamento longitudinal

mostrou que a expressão de ambos os padrões, PRDP e PCDP, aumenta com a duração da doença, porém em taxas diferentes. O aumento da expressão do PCDP tem ritmo mais lento, o que seria explicado por uma provável neurodegeneração mais tardia do córtex cerebral (POSTON et al., 2009).

## 1.5 ANATOMIA E CITOARQUITETURA DA FORMAÇÃO HIPOCAMPAL E SUA RELAÇÃO COM A DOENÇA DE PARKINSON

Com o intuito de facilitar a interpretação dos Resultados do Estudo 2 apresentado em porção posterior desta Tese, discorreremos brevemente sobre a neuroanatomia da formação hipocampal e achados patológicos em pacientes com sinucleinopatia.

A formação hipocampal é uma estrutura proeminente em formato de C que abaula o assoalho do corno temporal do ventrículo lateral. Em sua extensão caudo-rostral, possui cerca de 5 cm (SCHULTZ; ENGELHARDT, 2014). É dividida em três estruturas: (1) giro denteado, (2) hipocampo propriamente dito (Corno de Ammon), e (3) subículo. A sua divisão citoarquitetural é detalhadamente revisada por Braak et al. (1996), e é aqui brevemente abordada. Para facilitar o entendimento dessa divisão anatômica, sugerimos a exploração da Figura 5 e da descrição de suas estruturas, nos itens 1.5.1, 1.5.2 e 1.5.3.

### 1.5.1 *Giro Denteado*

O giro denteado (GD) constitui a parte mais medial, trilaminada, do córtex cerebral. Separa-se de CA1 e do subículo pela fissura hipocampal. Possui uma camada de células granulares densamente agrupadas. Os dendritos destes neurônios se ramificam na camada molecular e se estendem até a camada polimórfica, mais interna. A união das camadas molecular e granular é chamada de *fascia dentata*. A camada polimórfica do giro denteado é, não infreqüentemente, chamada de subcampo CA4. Não há uma clara distinção entre os neurônios desta camada e os do subcampo CA3 (SCHULTZ; ENGELHARDT, 2014).

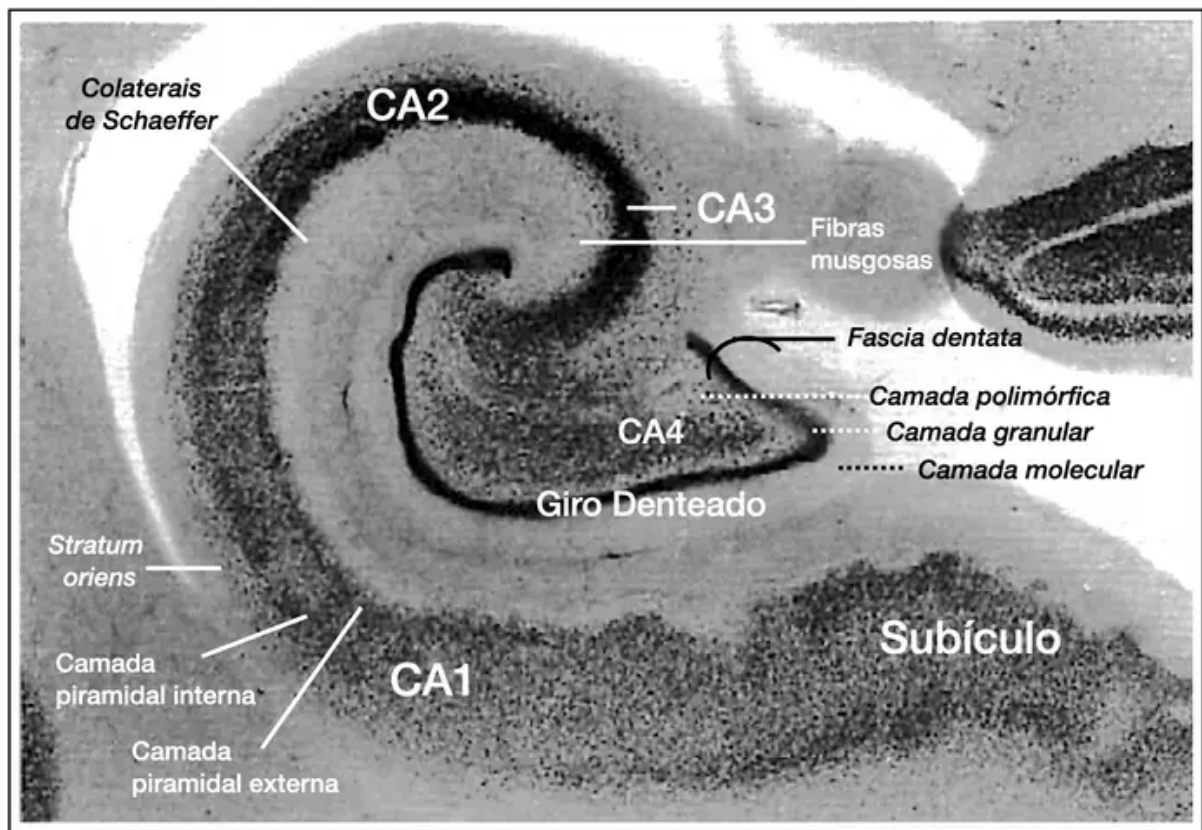


Figura 5 — Citoarquitetura da formação hipocampal, em corte coronal de peça anatomo-patológica, com delimitação das estruturas do hipocampo, giro denteado e subículo

Fonte: Com adição de legendas, adaptado de figura publicada por Braak et al. (1996)

### 1.5.2 Hipocampo Propriamente Dito (Corno de Ammon)

O hipocampo humano se divide em CA1, CA2 e CA3. As três regiões são constituídas por arquicórtex com apenas uma camada de células piramidais. A superfície subependimária, de interface com o ventrículo, é chamada de *álveo*, formada por axônios das células piramidais. A região mais superficial à camada piramidal (em direção à fissura hipocampal) contém os dendritos apicais das células piramidais e interneurônios, e foi dividida em (a) *stratum lucidum*, (b) *stratum radiatum*, onde estão os dendritos apicais, e (c) *stratum lacunosum/moleculare*, onde estão os ramos terminais desses dendritos. No polo oposto, os dendritos basais das células piramidais formam o *stratum oriens* (SCHULTZ; ENGELHARDT, 2014).

A região CA3 recebe aferências provenientes das fibras musgosas, representadas por axônios de células granulares do giro denteado. Em CA1, as projeções de CA2 e CA3 (colaterais de Schaffer), terminam no *stratum radiatum* e *stratum oriens*. A via perfurante, que projeta-se do córtex entorrinal ao giro denteado,

passa em parte no *stratum lacunosum/moleculare* hipocampal, fazendo sinapses, enquanto passa, com dendritos apicais das células piramidais (SCHULTZ; ENGELHARDT, 2014).

Curiosamente, a região CA3 é considerada classicamente uma região do hipocampo resistente a neuropatologia. A região CA2 é compacta e estreita, com limites difíceis de se estabelecer. Já a região CA1 possui células distribuídas de modo menos compacto, em uma faixa mais larga, que se divide em duas camadas de células piramidais (interna e externa). Essas camadas se sobrepõem ao subículo de modo oblíquo.

### 1.5.3 *Subículo*

Pode ser dividido em três camadas: (1) molecular, com os dendritos apicais das células piramidais; (2) camada de células piramidais externa; e, (3) camada de células piramidais interna. Do subículo partem eferências aos núcleos septais, núcleo *accumbens*, tálamo anterior, núcleos mamilares e córtex entorrinal (SCHULTZ; ENGELHARDT, 2014).

### 1.5.4 *Organização funcional do circuito hipocampal*

Informações provenientes do neocórtex associativo e sensorial se reúnem na formação hipocampal, através de uma projeção aos córtices perirrinal e parahipocampal, convergente no córtex entorrinal (CE) (DAS; HWANG; POSTON, 2019). O CE lança projeções a cada um dos subcampos do hipocampo propriamente dito.

A principal aferência que alcança a formação hipocampal, partindo do CE e chegando nas células granulares do GD, é a *via perfurante*. Dentro do hipocampo, há um circuito básico repetitivo paralelo, glutamatérgico, de três sinapses. Nesse circuito, (a) o giro denteado distribui eferências a CA3, via *fibras musgosas*; (b) CA3 projeta a CA1, via *colaterais de Schaffer*; e (c) CA1 projeta ao subículo (BRAAK et al., 1996). Uma adição importante a este circuito trissináptico é o conhecimento de que os axônios provenientes de CA3, além de projetarem a CA1, mandam colaterais que formam sinapses com outros neurônios de CA3 (via *colateral recorrente*).

No eixo longitudinal do hipocampo, parece haver também certa especialização funcional. Sua região dorsal recebe aferências do córtex entorrinal medial, proveniente de células relacionadas a memória espacial. O hipocampo ventral, por sua vez, é altamente interconectado com amígdala e córtex pré-frontal, e, portanto, teria maior importância para cognição e memória emocionais (KNIERIM, 2015).



### 1.5.5 Patologia Tipo Lewy na Formação Hipocampal

Hall et al. (2014) realizaram estudo anatomo-patológico de vias nigrais e extra-nigrais, com a intenção de comparar padrões de degeneração neuronal entre um grupo controle, um grupo de pacientes com DP sem demência e outro com demência. Os autores demonstraram que o grupo com DDP, além de apresentar maior perda neuronal na área lateral A10 dopaminérgica e em neurônios Ch4 do núcleo basal de Meynert, evidenciava maior gravidade da patologia tipo alfa-sinucleína na formação hipocampal, que se estendeu além da área CA2. A área CA2, segundo hipótese desses autores, poderia ser a primeira a sofrer disfunção neuronal e acúmulo de alfa-sinucleína, uma vez que neuritos de Lewy já eram encontrados nessa área em pacientes com DP sem declínio cognitivo.

Adicionalmente, Adamowicz et al. (2017) examinaram patologia tipo Lewy no hipocampo de 95 casos clínicos e patologicamente caracterizados como DCL, e revelaram que os subcampos CA2 e o córtex entorrinal possuíam maior densidade de neurônios com depósitos de alfa-sinucleína. No córtex entorrinal, a patologia tipo Lewy foi encontrada mais frequentemente nos corpos neuronais, enquanto na área CA2 havia predominantemente neuritos de Lewy nos terminais axonais. O desempenho em testes de memória visual e verbal foi menor (nos Testes de Aprendizagem Verbal da Califórnia, e de reprodução visual da Escala de Memória de Wechler), no entanto, quanto maior fosse a carga de alfa-sinucleína na área CA1. Segundo os autores, esse achado sugeriria que CA1 seja possivelmente funcionalmente mais relevante que CA2, no contexto da disfunção mnésica da DCL.

Em conjunto, esses achados sugeririam que a via de propagação interneuronal da alfa-sinucleína na região mesial temporal siga uma rota iniciada no córtex entorrinal, e que passe por CA2 e, posteriormente, em CA1.

Restam ainda dúvidas sobre o envolvimento diferencial de porções da formação hipocampal no curso da DP, sobre o impacto cognitivo da disfunção neuronal de subcampos do hipocampo, e sobre suas implicações no risco de ocorrência de demência ou CCL. Pretendemos adicionar informações sobre este assunto no estudo clínico de correlação entre neuroimagem e desempenho cognitivo de pacientes com DP descrito a seguir (Estudo 2).

## 2 OBJETIVOS GERAIS

Tendo em vista as incertezas e os resultados discrepantes observados nos estudos que buscaram associações topográficas entre alterações estruturais do córtex, substância branca e formação hipocampal com o comprometimento cognitivo leve na doença de Parkinson, e a carência de um instrumento neuropsicológico global desenvolvido especificamente para avaliar a cognição na DP no contexto brasileiro, foram objetivos gerais do estudo:

(1) apresentar uma versão adaptada ao Brasil da Escala de Avaliação Cognitiva da doença de Parkinson (PD-CRS), desenhada para cobrir os domínios cognitivos mais frequentemente afetados na DP, e investigar suas propriedades psicométricas, no Estudo 1;

(2) investigar substratos neuroanatômicos, e correlatos clínicos não motores e neuropsicológicos de comprometimento cognitivo leve na doença de Parkinson nos estágios Hoehn & Yahr 1 e 2, no Estudo 2.

### **3 ESTUDO 1 - ESCALA DE AVALIAÇÃO COGNITIVA DA DOENÇA DE PARKINSON (PD-CRS): EVIDÊNCIAS INICIAIS DE VALIDADE E NORMAS BASEADAS EM REGRESSÃO PARA UMA AMOSTRA BRASILEIRA**

#### **3.1 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS**

A Escala de Avaliação Cognitiva da Doença de Parkinson (PD-CRS) é um teste de triagem cognitiva global desenvolvido especificamente com o objetivo de aferir desempenho nos domínios cognitivos mais afetados pela DP (FERNÁNDEZ DE BOBADILLA et al., 2013; PAGONABARRAGA et al., 2008). Sete de seus nove subtestes cobrem uma pontuação "frontal-subcortical": atenção sustentada, memória operacional, memória verbal de evocação livre imediata e tardia, fluência verbal alternada, fluência verbal de ações e desenho do relógio espontâneo. Um escore "cortical posterior" é criado a partir das tarefas de nomeação de figuras (linguagem) e cópia do relógio (função visuoespacial). Esta ferramenta demonstrou capacidade de discernir DP-CCL de DP com cognição intacta (DP-CI) na população espanhola (FERNÁNDEZ DE BOBADILLA et al., 2013) e foi recomendada pela MDS para avaliação cognitiva global da DP (SKORVANEK et al., 2018). No entanto, não há ainda estudos que mostrem evidência de validade desta escala para aplicação na população brasileira.

O objetivo deste estudo é apresentar características psicométricas da PD-CRS em uma amostra de pessoas hípidas de diferentes regiões do Brasil, em contexto de grande heterogeneidade de perfil educacional e etário. Para esse fim, lançamos mão de modelagem por equações estruturais (modelo de múltiplos indicadores e múltiplas causas - MIMIC) e equações de regressão múltipla para ajustar os dados normativos da PD-CRS para idade e nível de escolaridade. O intuito final é que esse instrumento cognitivo possa se tornar uma ferramenta potencialmente útil para pesquisas clínicas e cognitivas na população brasileira.

#### **3.2 MÉTODOS**

##### **3.2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS**

A organização do estudo foi liderada por um grupo de neuropsicólogos da cidade de Brasília/DF (Instituto Brasileiro de Neuropsicologia e Ciências Cognitivas, IBNeuro) e de São Luís/MA (Universidade CEUMA). O estudo BR-Normas, de abrangência nacional, foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFMG (CAAE 55791716.2.0000.5149, 21/06/2016, ANEXO A). Os participantes consentiram em participar.

O delineamento do estudo é transversal, observacional, multicêntrico e analítico. Avaliamos as propriedades psicométricas e os dados normativos de uma versão do PD-CRS traduzida e adaptada para o português brasileiro em uma amostra normativa sem comprometimento cognitivo. A coleta de dados foi realizada entre outubro de 2016 e fevereiro de 2020.

### 3.2.2 PARTICIPANTES

Os dados foram coletados em 58 municípios brasileiros, das cinco distintas regiões do Brasil, por um grupo de 87 psicólogos treinados, sob supervisão dos pesquisadores principais (Marcia Pereira Yunes, Gilberto Nunes Filho, Cândida Helena Lopes Alves). Os participantes foram recrutados na comunidade e se voluntariaram para participar. Foram critérios de inclusão: ter mais de 20 anos de idade e saber ler. Os critérios de exclusão foram: história clínica de distúrbios neurodegenerativos, experiência anterior com qualquer um dos testes nos últimos seis meses, dependência de álcool ou outras drogas, afasia expressiva ou receptiva, traumatismo craniano com perda de consciência por mais de 20 minutos, psicose atual ou anterior, outros distúrbios psiquiátricos graves não tratados, problemas sensoriais como deficiência visual ou auditiva, queixas de memória significativas, avaliadas por meio de entrevista semi-estruturada.

### 3.2.3 PROCESSO DE TRADUÇÃO E ADAPTAÇÃO DO INSTRUMENTO

Em resumo, três etapas básicas foram utilizadas para avaliar as evidências de validade do instrumento: tradução, adaptação e análise psicométrica. Duas traduções independentes foram conduzidas pelos pesquisadores (P.B., D.P.), a partir do inglês, da escala fornecida pelo grupo do *Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau*, do Hospital da Santa Cruz e São Paulo, de Barcelona (<https://www.movementscales.com/>) e agrupadas sob a forma de uma primeira versão consensual.

Um pequeno estudo piloto foi conduzido com 20 participantes. Após a avaliação deste estudo piloto por cinco juízes (especialistas em neurologia, neuropsicologia e psicometria), uma segunda versão de consenso, com adaptações, foi remontada. Essa versão levou em consideração as idiossincrasias idiomáticas regionais no Brasil, especialmente na tarefa de nomeação de figuras, para obter equivalência semântica. Passaram a ser aceitas mais do que uma única resposta para algumas das figuras. A figura nomeada originalmente "turtle" aceita as palavras "tartaruga", "cágado", "jabuti" e "tracajá". A figura chamada em inglês "kite" aceita as

respostas "pipa", "papagaio" e "arraia". A figura "panel screen" considera "biombo", "tela" e "painel" como corretos. A figura "cherry" aceita tanto a cereja quanto maçã como respostas, apesar de serem frutas distintas, pois encontramos frequentemente estas respostas. Adicionamos instruções informando que outros sinônimos regionais também seriam aceitos, porém não foram aceitas descrições da função do objeto (por exemplo, "apagador de fogo" no lugar de "extintor de incêndio", ou "aparafusador" no lugar de "chave de fenda"). "Trinco", "ferrolho", "tranca", "fechadura" foram aceitos como termos para a figura "door belt". Para as imagens do "babador" (bib), "anzol" ("hook"), "fivela" ("buckle"), "crina" ("mane"), "casco" ou "pata" ("hoof") e "sino, sininho, medalha de identificação" ("jingle bell"), foram acrescentadas setas para informar que porção da figura deveria ser nomeada. A versão final foi retrotraduzida e considerada conceitualmente equivalente pelo autor da escala original, JP.

Para manter a consistência nos procedimentos realizados por cada examinador, as instruções da aplicação do teste foram acompanhadas da leitura de textos preparatórios padronizados antes da aplicação de cada item. Cada um dos psicólogos envolvidos na coleta de dados foi treinado e supervisionado. O ANEXO B inclui a versão brasileira traduzida e adaptada do PD-CRS.

### 3.2.4 PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO

Os indivíduos foram testados com uma bateria neuropsicológica incluindo instrumentos que mensuram memória ou funções executivas (controle inibitório e flexibilidade cognitiva), para comparação com a PD-CRS. A bateria incluiu:

(a) Teste das Trilhas (TMT-A e TMT-B) (CAMPANHOLO et al., 2014; CARVALHO; CARAMELLI, 2020; ARMY INDIVIDUAL TEST BATTERY, 1944; REITAN, 1979);

(b) Teste dos Cinco Pontos (FPT) (REGARD; STRAUSS; KNAPP, 1982; TUCHA et al., 2012; GOEBEL et al., 2009);

(c) Fluência verbal semântica (animais e frutas), fluência verbal alternada entre animais e frutas (DE PAULA; PAIVA; COSTA, 2015; RADANOVIC et al., 2009);

(d) Teste de Trigramas de Consoantes de Brown-Peterson (CTT) (PETERSON; PETERSON, 1959).

Além disso, a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) foi aplicada para quantificação de sintomas (ZIGMOND; SNAITH, 1983; BOTEGA et al., 1995). Este procedimento teve como objetivo avaliar a validade do construto da PD-CRS. Um resumo descritivo de cada teste está disponível no Quadro 5.

Quadro 5 — Descrição sumária da bateria neuropsicológica aplicada à amostra normativa

<b>Nome do teste</b>	<b>Abreviação</b>	<b>Construto mensurado</b>	<b>Breve descrição</b>
Teste das Trilhas, parte A e B	TMT-A, TMT-B	Velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva	Teste cronometrado que envolve varredura visual, memória de trabalho, através do desenho de uma linha entre círculos consecutivos
Trigramas de Consoantes de Brown-Peterson	TTC	Decaimento de memória de curto prazo (com interferência)	Tarefa de memória operacional que divide os processos atencionais para completar duas tarefas cognitivas distintas (com processo de interferência)
Teste dos Cinco Pontos	FPT	Funções executivas, fluência não verbal, controle inibitório	Fluência de figuras, avalia o número de desenhos geométricos únicos e as perseverações. Sensível a lesões frontais
Fluência verbal semântica (animais e frutas) e alternada	FVS	Funções executivas	Medidas de produção verbal espontânea de categorias semânticas
Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão	HADS	Depressão e ansiedade	Escala de 14 itens, projetada para avaliar os sintomas de ansiedade e depressão em população clínica, com o objetivo de reduzir o impacto de eventuais sintomas físicos na pontuação.

Fonte: Estudo BR-Normas (2021)

### 3.2.5 NORMAS BASEADAS EM REGRESSÃO

Normas baseadas em regressão foram geradas, tanto para pontuação total da PD-CRS, quanto para pontuações de domínio e subtotais, seguindo os procedimentos robustos descritos na seção Análise de Dados. Os escores previstos (variável resposta) foram regredidos em três variáveis demográficas ou suas transformações: sexo (variável dicotômica), idade e nível de escolaridade (ambos em anos), seguindo um método em estágios, sem interações. Os escores previstos foram calculados por meio de equações de regressão múltipla, com base nos valores do coeficiente  $\beta$  para as variáveis demográficas e seus interceptos (OOSTERHUIS, 2017). Os ajustes das regressões aos dados foram avaliados usando Critérios de Informação Bayesianos (BIC) e  $R^2$  ajustado.

Realizamos o cálculo do escore padronizado (escore Z) de cada subteste para um determinado indivíduo testado com a PD-CRS, em relação à amostra normativa. Para tanto, os escores obtidos puderam ser subtraídos dos escores previstos. A diferença foi então dividida pela raiz do erro quadrático médio (RMSE) da regressão, da seguinte forma:  $\text{escore Z} = (\text{pontuação obtida} - \text{pontuação prevista pela regressão}) / \text{RMSE}$  (BURGGRAAFF; KNOL; UITDEHAAG, 2017).

### 3.2.6 ANÁLISE DE DADOS

Os dados clínicos e cognitivos foram analisados usando-se o R (*R Foundation for Statistical Computing*, V4.1.0, Áustria). Os pacotes R "*lavaan*" (ROSSEEL, 2012), "*semPlots*" (EPSKAMP, 2015), "*psych*" (REVELLE, 2017) foram usados para estimar o modelo e as demais análises estatísticas.

Um procedimento de remoção de valores discrepantes (*outliers*) foi realizado para excluir casos com possíveis erros de entrada no formulário ou erros na mensuração, bem como casos possivelmente previamente não diagnosticados com comprometimento cognitivo. Excluímos 1,5% da amostra ( $n = 11/725$ ) devido ao desempenho abaixo de -2,0 desvios-padrão no fator latente de um modelo MIMIC que incluiu a subtração entre TMT-B e TMT-A e fluências verbais como variáveis endógenas. Essas exclusões foram decididas somente após uma análise criteriosa consensual a respeito do desempenho dos participantes.

Para estabelecer dados normativos potencialmente generalizáveis para cada um dos subitens, usamos um procedimento baseado em regressão linear múltipla semelhante ao publicado junto às normas italianas da PD-CRS (SANTANGELO et al., 2014; SANTANGELO et al., 2017), considerando idade, sexo e nível educacional como covariáveis.

Com a intenção de tornar distribuições assintóticas mais simétricas e melhorar o ajuste dos modelos para um eventual comportamento quadrático, aplicamos centralização de dados e transformações de raiz quadrada ou elevação ao quadrado para as informações demográficas (idade e escolaridade, em anos). Utilizamos a função "*rlm*" do pacote do R "*MASS*" (versão 7.3-54) (VENABLES; RIPLEY, 2002) para modelar o ajuste da regressão robusta final (escolhida com base nos valores de BIC mais baixos, com técnica *em estágios*, sem interações). O ajuste de quadrados mínimos ponderados iterativos (IWLS) foi usado na função "*rlm*". Utilizamos a técnica de estimativa-M e redimensionamos o desvio mediano absoluto (MAD) dos resíduos. Os estimadores-M foram escolhidos no lugar da regressão de mínimos quadrados ordinários porque são menos impactados por valores extremos ou resíduos de cauda longa. Os estimadores-M incluíram mínimos

quadrados não lineares e estimativas de máxima verossimilhança (MLE). A equação de regressão correspondente para cada subteste foi descrita na seção "Resultados", incluindo os parâmetros de ajuste do modelo (RMSE e  $R^2$  ajustado).

Para avaliar a validade do construto, com base na estrutura interna e na análise da variável latente, um modelo de múltiplas causas, múltiplos indicadores (MIMIC) incluiu pontuações de itens da PD-CRS em um fator latente unidimensional representativo da cognição global, controlando o efeito da idade e nível educacional, como variáveis exógenas. Esse modelo foi estimado usando o pacote do R "*lavaan*", com erros padrão robustos (Huber-White) (ROSSEEL, 2012).



### 3.3 RESULTADOS

#### 3.3.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

A Tabela 1 descreve as características socio-demográficas da amostra normativa, como idade, sexo, escolaridade (em anos e categorias), prevalência de possíveis sintomas depressivos e ansiosos. A Tabela 1 mostra que foi alcançada ampla heterogeneidade de idades e níveis de escolaridade. A procura por maior variabilidade das características demográficas teve o objetivo de aumentar a capacidade de generalização das normas baseadas em regressão.

Tabela 1 — Características sociodemográficas da amostra normativa (n= 714, dados contínuos: média e dp; dados categóricos, frequência e proporção da amostra, %).

Variável demográfica	n=714
Idade, média (dp)	57,18 (19,9)
Grupos etários (em anos), n (%)	
21-33	116 (16,2)
34-45	109 (15,3)
46-60	128 (17,9)
61-69	96 (13,4)
70-76	144 (20,2)
77-93	121 (16,9)
Sexo feminino, n (%)	381 (53,4)
Escolaridade em anos, média (dp)	11 (4,8)
Categoria de escolaridade, n (%)	
Primária (ensino fundamental)	232 (32,7)
Secundária (ensino médio)	245 (34,5)
Terciária (ensino superior)	233 (32,8)
Depressão (rastreo HADS-D), n (%)	
Improvável	565 (79,13)
Questionável	105 (14,70)
Provável	44 (6,16)
Transtorno de ansiedade (rastreo HADS-A), n (%)	
Improvável	549 (76,89)
Questionável	110 (15,40)
Provável	55 (7,70)

Fonte: Estudo BR-Normas (2021)

### 3.3.2 Propriedades psicométricas do instrumento PD-CRS

#### 3.3.2.1 Evidências de Fidedignidade (consistência interna)

A fidedignidade de um teste reflete a qualidade dos escores e indica o quanto eles são livres de erros, e portanto, denota uma noção mais geral de consistência das pontuações nas instâncias do procedimento de teste. Erros de mensuração representam qualquer flutuação nos escores resultante de fatores relacionados ao processo de mensuração que sejam irrelevantes ao que está sendo medido (AMERICAN EDUCATIONAL RESEARCH ASSOCIATION; AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION; NATIONAL COUNCIL ON MEASUREMENT IN EDUCATION, 2014).

A análise dos coeficientes de fidedignidade mostrou valores mais ajustados, dado o ômega de McDonald estimado em 0,83. A correlação média item-resto variou de 0,41 (desenho do relógio) a 0,60 (memória imediata). A consistência interna do teste não melhoraria se algum item fosse removido (ômega de McDonald, se algum item fosse removido, variou de 0,808 a 0,825). Média, desvio padrão, mediana e desvio mediano absoluto (MAD) de cada item do PD-CRS são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 — Estatística descritiva univariada da PD-CRS e seus itens na amostra normativa (n=714, média e dp, mediana e MAD).

Items do teste	Média	DP	Mediana	MAD
Memória verbal imediata (0-12)	8,13	2,17	8	2
Nomeação (0-20)	15,46	3,44	16	2
Atenção sustentada (0-10)	7,55	2,31	8	2
Memória operacional (0-10)	5,79	2,04	6	1
Desenho do relógio (0-10)	7,88	2,06	8	1
Cópia do relógio (0-10)	9,21	1,24	10	0
Memória verbal tardia (0-12)	5,22	2,55	5	2
Fluência verbal alternada (0-20)	9,46	3,82	9	3
Fluência verbal de ações (0-30)	12,68	5,20	12	4
<b>Escore Frontal-Subcortical (0-104)</b>	56,70	14,60	57	10
<b>Escore Cortical Posterior (0-30)</b>	24,67	4,07	26	2
<b>Pontuação total PD-CRS (0-134)</b>	81,37	17,45	83	12

Fonte: Estudo BR-Normas (2021). Legenda: PD-CRS: Parkinson's disease - Cognitive Rating Scale; DP- desvio-padrão, MAD- desvio mediano absoluto.

Na Tabela 3, os valores da pontuação total foram divididos em sextis para a

idade e em tercís para a escolaridade, descrevendo mais detalhadamente a distribuição dos dados.

Tabela 3 — Estatística descritiva do escore total da PD-CRS em distintos grupos etários e de escolaridade (n=714), sob a forma de médias, desvios-padrão e percentis (p10, p25, p50, p75, p90)

Faixa escolar	Grupo etário	n	Média	DP	p10	p25	p50	p75	p90
Primário	21-33	39	82,6	13,7	67,6	71,5	85,0	91,5	99,6
	34-45	25	79,9	11,2	66,0	73,0	78,0	91,0	93,0
	46-60	53	69,3	12,1	56,2	63,0	69,0	76,0	83,8
	61-69	32	73,4	15,3	53,0	63,3	78,0	85,0	88,8
	70-76	45	63,0	14,3	46,0	49,0	63,0	75,0	79,0
	77-94	38	65,4	15,1	43,4	56,0	66,0	74,0	85,0
Secundário	21-33	36	89,7	10,3	76,0	82,0	90,5	97,0	100,0
	34-45	49	90,1	11,1	74,8	83,0	92,0	97,0	103,0
	46-60	48	83,6	14,2	64,8	75,0	83,0	93,5	101,0
	61-69	25	87,0	13,6	68,2	80,0	90,0	94,0	100,6
	70-76	50	77,3	19,3	56,9	66,0	76,5	89,0	105,2
	77-94	37	67,1	16,1	43,2	60,0	69,0	77,0	83,6
Terciário	21-33	41	94,2	10,5	85,0	89,0	94,0	101,0	106,0
	34-45	35	95,8	12,0	82,0	89,0	98,0	103,0	108,6
	46-60	25	94,8	10,9	80,0	85,0	96,0	101,0	107,0
	61-69	39	96,1	12,4	80,6	88,0	97,0	103,0	111,0
	70-76	48	90,1	12,8	75,2	80,8	90,0	101,3	106,3
	77-94	45	76,0	17,3	53,2	62,0	77,0	87,0	97,2

Fonte: Estudo BR-Normas (2021) . DP- desvio-padrão; p- percentil

### 3.3.2.2 Evidências de Validade baseada em estrutura interna

De acordo com o rho de Spearman, houve interdependência entre os escores da Memória Verbal Tardia e Memória verbal Imediata ( $\rho = 0,738$ ,  $p < 0,001$ ), e entre Desenho do Relógio e Cópia do Relógio ( $\rho = 0,640$ ,  $p < 0,001$ ). Considerando a colinearidade dessas medidas, propomos um modelo de equação estrutural que aceita o pressuposto de interdependência de variáveis e considera a influência de variáveis exógenas, como idade e nível de escolaridade, conforme mostrado na Figura 6.

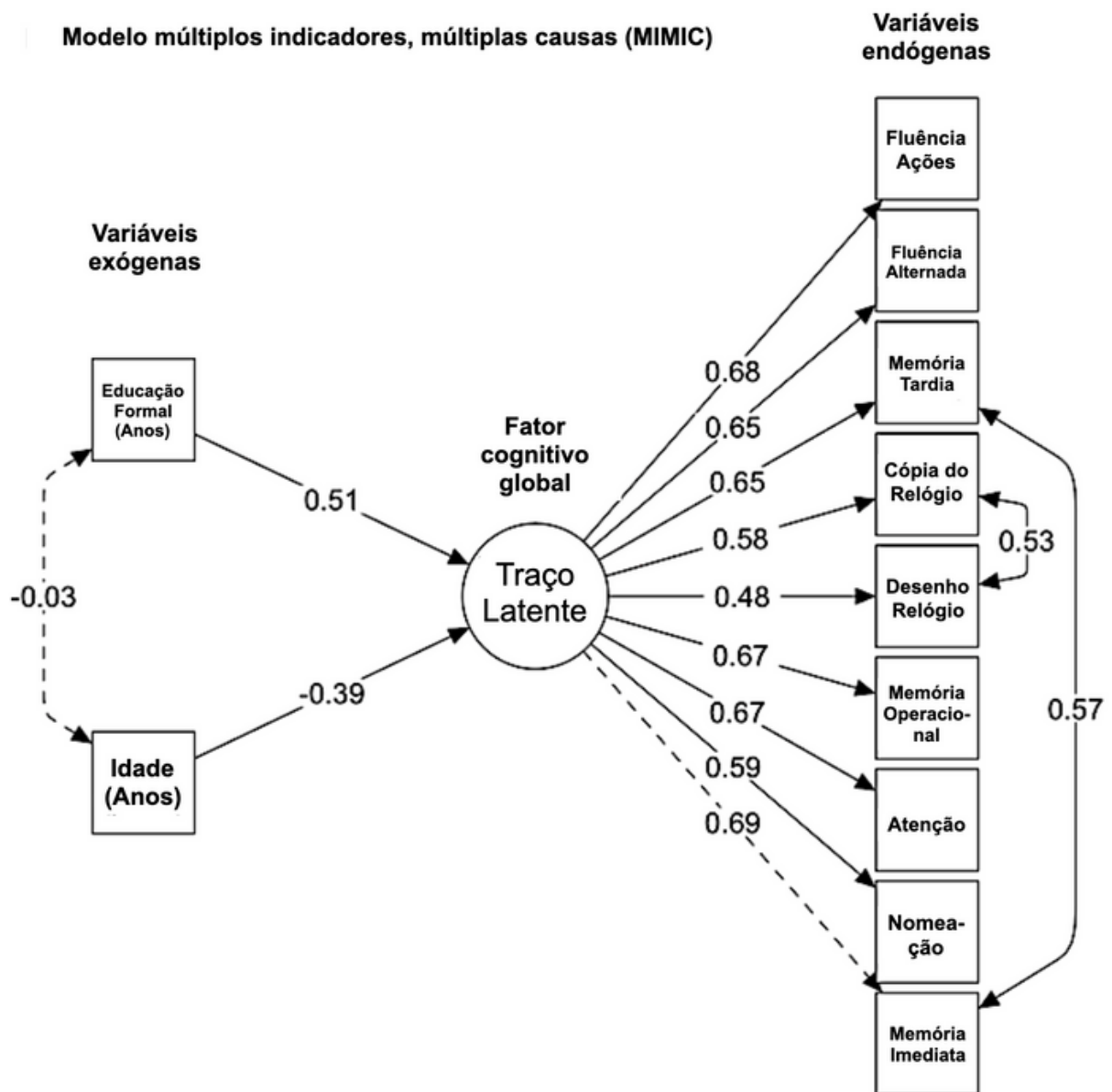


Figura 6 — Diagrama do modelo MIMIC para a Escala de Avaliação Cognitiva da doença de Parkinson (PD-CRS), considerando toda a amostra normativa (n=714).

Fonte: Dados do estudo BR-Normas (2021). Descrição: Modelagem de equações estruturais, para determinar um fator latente cognitivo global (variável latente), considerando todos os itens do teste como variáveis endógenas, com a adição das variáveis exógenas idade e educação formal (em anos).

Nota: o estimador robusto MLR foi usado.

As cargas fatoriais padronizadas do modelo MIMIC variaram de 0,48 a 0,69 (valor mínimo desejado = 0,3). O traço latente aumentou 0,51 com cada ano adicional de educação formal e diminuiu 0,39 com a cada ano de idade.

Este modelo MIMIC unidimensional revelou ajuste adequado, conforme demonstram os valores do Índice de Ajuste Comparativo (CFI = 0,957), Índice de Tucker-Lewis (TLI = 0,943), Resíduo Quadrado Médio Padronizado (SRMR = 0,037) e Erro quadrático médio de aproximação (RMSEA = 0,066 [IC90%: 0,056-0,077]).

Esses achados mostraram a plausibilidade do modelo. O modelo explica a existência de um fator cognitivo comum único que explica a variabilidade dos escores de cada subteste.

### 3.3.2.3 Evidências de Validade baseada em relação com medidas externas

As redes nomológicas foram estabelecidas por meio de correlações de Spearman. Na amostra normativa, havia correlações com grande tamanho de efeito e estatisticamente significativas entre o escore total da PD-CRS e os seguintes escores do instrumento: TMT-A ( $\rho = -0,56$ , IC95% [-0,61, -0,51],  $t(712) = -17,95$ ,  $p < 0,001$ ), TMT-B ( $\rho = -0,62$ , IC95% [-0,66, -0,57],  $t(712) = -20,82$ ,  $p < 0,001$ ), Teste de cinco pontos ( $\rho = 0,57$ , IC95% [0,52, 0,62],  $t(712) = 18,53$ ,  $p < 0,001$ ), Trigramas de consoantes de Brown-Peterson ( $\rho = 0,57$ , IC95% [0,51, 0,61],  $t(712) = 18,34$ ,  $p < 0,001$ ), fluência verbal semântica (animais) ( $\rho = 0,61$ , IC de 95% [0,56, 0,65],  $t(712) = 20,50$ ,  $p < 0,001$ ) e fluência verbal semântica (frutas) ( $\rho = 0,57$ , IC95% [0,52, 0,62],  $t(712) = 18,50$ ,  $p < 0,001$ ).

### 3.3.2.4 Normas baseadas em regressão múltipla

A Tabela 4 apresenta as equações de regressão múltipla com ajuste mais adequado aos dados normativos, com base nas características demográficas da amostra.

Tabela 4 — Modelos de regressão múltipla robusta e medidas de qualidade de ajuste para itens, subtotais e pontuação total do PD-CRS (n=714).

Itens ou Sub-escores da PD-CRS	Equações de regressão múltipla linear robusta	RMSE	R <sup>2</sup> ajustado
Memória verbal imediata (0-12)	$10,816 + [0,0561*(Idade - 58,9)] - 0,0009*Idade^2 + (0,1643*Escolaridade)$	1,932	0,342
Nomeação (0-20)	$12,044 - (0,0002*Idade^2) + (1,338*\sqrt{Escolaridade})$	2,963	0,136
Atenção sustentada (0-10)	$5,4178 - (0,0002*Idade^2) + (0,945*\sqrt{Escolaridade})$	2,023	0,170
Memória operacional (0-10)	$2,799 - [0,0282*(Idade - 58,9)] + (0,9186*\sqrt{Escolaridade})$	1,912	0,225
Desenho do relógio (0-10)	$5,6848 - [0,0196*(Idade - 58,9)] + (0,7315*\sqrt{Escolaridade})$	1,789	0,148
Cópia do relógio (0-10)	$8,11 - [0,0138*(Idade - 58,9)] + (0,3906*\sqrt{Escolaridade})$	0,798	0,180
Memória verbal tardia (0-12)	$7,44 + [0,0787*(Idade - 58,9)] - (0,0012*Idade^2) + (0,1818*Escolaridade) + (0,5863*sexo)$	2,207	0,342
Fluência verbal alternada (0-20)	$6,444 - (0,0005*Idade^2) + (1,5205*\sqrt{Escolaridade})$	3,575	0,217
Fluência verbal de ações (0-30)	$8,962 - (0,0004*Idade^2) + (0,4709*Escolaridade)$	4,374	0,261
Escore Frontal-subcortical (0-104)	$35,822 - (0,0024*Idade^2) + (9,213*\sqrt{Escolaridade})$	11,21	0,425
Escore Cortical Posterior (0-30)	$20,496 - (0,0003*Idade^2) + (1,773*\sqrt{Escolaridade})$	3,259	0,194
PD-CRS total (0-134)	$55,766 - (0,0028*Idade^2) + (11,152*\sqrt{Escolaridade})$	13,15	0,425

Fonte: Estudo BR-Normas (2021). A transformação mais adequada de variáveis demográficas foi utilizada (por exemplo, idade centralizada, idade ao quadrado e raiz quadrada da escolaridade), a partir do menor valor de BIC. As variáveis demográficas testadas foram idade (em anos), nível de escolaridade (em anos) e sexo (0=masc., 1=fem.). Legenda: RMSE - Raiz do Erro Quadrático Médio.

### 3.4 DISCUSSÃO

Este estudo visou prover as primeiras evidências de validade e fidedignidade de uma versão brasileira da Escala de Avaliação Cognitiva da doença de Parkinson (PD-CRS), em uma amostra diversificada e heterogênea da população, e determinou pela primeira vez normas brasileiras baseadas em regressão para o teste.

O modelo de equação estrutural descrito na Figura 6 confirma que as variáveis idade e escolaridade afetam a habilidade do indivíduo (traço latente), e atestam a unidimensionalidade do instrumento. Esse traço latente, não diretamente mensurável ou observável, determinado pela função cognitiva do indivíduo testado, explica a variabilidade das respostas (escores) dos itens da PC-CRS. O instrumento se mostrou fidedigno, ao se considerar os valores do ômega de McDonald e a retirada de itens do instrumento não melhoraria sua consistência interna.

As normas de um instrumento cognitivo permitem que o avaliador determine a posição aproximada de um paciente em comparação à determinado grupo amostral (AMERICAN EDUCATIONAL RESEARCH ASSOCIATION; AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION; NATIONAL COUNCIL ON MEASUREMENT IN EDUCATION, 2014). Apesar da abordagem mais comumente utilizada para a obtenção de normas ainda ser a tradicional, em que se obtém a padronização a partir da média e desvio-padrão de cada subgrupo, as normas baseadas em regressão têm demonstrado maior acurácia e eficiência, inclusive na detecção de mudanças mínimas na condição cognitiva de um indivíduo (CYSIQUE et al., 2011; TESTA et al., 2009).

É comum que, na norma tradicional, se utilize de uma ou mais variáveis simultaneamente para definição de subgrupos e, então, se estime a distribuição do escore do teste de modo separado para cada subgrupo. Esse método possui uma importante desvantagem: variáveis contínuas, como idade e escolaridade, são divididas e categorizadas, muitas vezes de modo arbitrário, como fizemos na Tabela 3, dividindo em sextis ou tercis. Essas subdivisões podem gerar interpretações diversas a depender de qual variável for escolhida para a comparação final. Em outras palavras, é de se esperar interpretações distintas quando se selecionam, por exemplo, normas segmentadas por sexo, por faixa etária, região geopolítica ou nível de escolaridade. A maneira mais básica de minimizar diretamente esses vieses seria aumentar o número de subcategorias. Isso gera outros problemas: tamanhos de amostras menores dentro de cada categoria e, portanto, normas menos precisas e mais sujeitas a interferência de dados discrepantes (*outliers*) (PARMENTER et al., 2010; SMERBECK et al., 2012).

Sabe-se que uma amostra normativa precisa ser representativa da população e grande o suficiente para garantir pequenos erros-padrão. Simulações demonstraram que, quando devidamente obedecidos os pressupostos, normas baseada em regressão requerem amostras 2,5 a 5,5 vezes menores que a abordagem tradicional de divisão em subgrupos (OOSTERHUIS; VAN DER ARK; SIJTSMA, 2016). Além de exigir menor número de indivíduos, as normas baseadas em regressão possuem outras vantagens, como: a) utilizar toda a amostra do estudo para a obter o modelo de regressão e, conseqüentemente, estatísticas mais precisas, menos dispersas; b) possibilidade de utilização de regressões robustas ou não-paramétricas, se houver violação dos pressupostos da regressão linear, não restringindo o tipo de modelo que melhor se ajusta aos dados (MITRUSHINA et al., 2005; OOSTERHUIS, 2017). Em resumo, a regressão múltipla permite determinar quais variáveis do respondente são relevantes para a obtenção da norma e quais não são (maior validade) e, por usar informações de toda a amostra, resulta em normas contínuas mais estáveis em qualquer subgrupo definido em termos de variáveis demográficas (i.e., maior confiabilidade) (VAN BREUKELEN; VLAEYEN, 2005).

Utilizamos o procedimento proposto por Van der Elst et al. (2012), de cinco etapas, para estimar as normas baseadas em regressão: a) incluímos as variáveis independentes contínuas e categóricas no modelo de regressão; b) calculamos os escores preditos para o teste; c) calculamos os resíduos; d) padronizamos os resíduos; e, e) utilizamos a distribuição cumulativa empírica dos resíduos padronizados para estimar as estatísticas da norma.

Este procedimento geralmente inclui os seguintes passos: 1) centralizar a variável idade (idade menos a média da idade) para evitar a multicolinearidade; 2) calcular a regressão múltipla considerando a idade centralizada, a idade centralizada ao quadrado, escolaridade, a raiz quadrada da escolaridade e sexo (masculino vs. feminino), com procedimento em etapas (stepwise), para seleção da regressão com o melhor ajuste. A inserção da idade elevada ao quadrado na equação tem o objetivo de se obter uma leve curvatura na região da amostra que representa os idosos. Esta medida melhora o ajuste em alguns dos dados empíricos.

Em seguida, 3) para se obter os escores Z ajustados demograficamente, os escores preditos foram calculados usando a equação da regressão múltipla, baseada nos valores dos coeficientes para as variáveis demográficas e suas constantes. Então, 4) os escores preditos foram subtraídos de cada escore obtido pelo participante e a diferença foi dividida pela raiz do erro quadrático médio (RMSE, *root mean squared error*) e, finalmente, 5) se tornou possível comparar e interpretar os escores obtidos com os escores preditos demograficamente.



Com esses resultados, esperamos que o instrumento possa ser testado em coortes clínicas e seja submetido a escrutínio quando às suas propriedades e precisão diagnóstica como teste de rastreio, não apenas para pacientes com doença de Parkinson, mas, possivelmente, para outros distúrbios cognitivos que afetem os domínios medidos pela escala. Para completar suas evidências de fidedignidade, ainda consideramos necessária realização de avaliação da consistência teste-reteste, para se atestar a invariabilidade das respostas e estabilidade temporal. As correlações entre subitens da escala e outros testes cognitivos, em população clínica, em amostras de pacientes classificados com comprometimento cognitivo leve e com demência, poderá complementar as evidências de validade baseadas em medidas externas, para uso no Brasil. Por ser um teste de rápida aplicação (cerca de 20 minutos), ele tem o potencial para abreviar avaliações neuropsicológicas, mantendo razoável precisão.

## **4 ESTUDO 2 - CORRELATOS CLÍNICOS, NEUROPSICOLÓGICOS E DE IMAGEM DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE NA DOENÇA DE PARKINSON**

### **4.1 OBJETIVOS**

O estudo visou, como objetivos gerais:

(a) investigar correlatos clínicos (padrão de sintomas não motores e desempenho cognitivo) que potencialmente ocorram em maior frequência ou intensidade no comprometimento cognitivo leve nos estágios Hoehn e Yahr I e II da DP;

(b) estabelecer ligações entre o desempenho cognitivo e biomarcadores de neuroimagem por Ressonância Magnética;

Como objetivos específicos, elencamos:

(c) investigar associação entre alterações de neuroimagem multimodal (da formação hipocampal, corpo caloso, da microarquitetura da substância branca e medidas de superfície do córtex cerebral) com desempenho cognitivo na DP, contribuindo com compreensão maior sobre a vulnerabilidade de determinadas regiões cerebrais na disfunção cognitiva da DP;

(d) dar suporte ou refutar hipóteses a respeito dos substratos neurais da disfunção executiva e da disfunção de memória declarativa na doença de Parkinson;

(e) investigar o desempenho da PD-CRS e do MoCA no rastreio diagnóstico de DP-CCL.

## 4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.2.1 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo respeita a Declaração de Princípios Éticos de Helsinki para pesquisas médicas envolvendo seres humanos. Seu protocolo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília (Parecer 3.217.185, CAAE 07073419.0.0000.0023) (ANEXO C). Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Informado, disponível no ANEXO D.

### 4.2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de estudo transversal observacional analítico prospectivo. O recrutamento de casos e controles se iniciou no primeiro semestre de 2019 e se completou em agosto de 2021. Foi temporariamente interrompido durante a maior parte do ano de 2020, em períodos de maior distanciamento social durante pandemia de COVID-19, para que os participantes não corressem risco de infecção pelo SARS-CoV-2 no ambiente de pesquisa.

### 4.2.3 RECRUTAMENTO

Os pacientes foram recrutados diretamente com seus médicos assistentes, a partir de convite feito em associações de pacientes (Associação Brasília Parkinson) e/ou por meio de divulgação pública do estudo. Foi realizado contato pessoal telefônico com neurologistas e geriatras que trabalham na cidade de Brasília, para informar sobre o estudo e estimular a participação de seus pacientes. Divulgação do estudo foi realizada junto à imprensa local (por meio de entrevista dada a programa de televisão), e convites para participação foram enviados sob a forma de publicações em redes sociais. Na campanha de divulgação foram descritos os objetivos da pesquisa e a forma de acompanhamento. Durante o estudo, o contato foi frequente com os participantes por meio de telefone, WhatsApp, ou e-mail, para coletar informações, marcar avaliações presenciais e exames de imagem.

### 4.2.4 CONTEXTO

O estudo foi realizado em centro único, coordenado na Universidade de Brasília, no Laboratório de Neurociência e Comportamento, localizado no Instituto de Ciências Biológicas, no Departamento de Ciências Fisiológicas, Campus Darcy

Ribeiro. Para sua execução, houve colaboração técnico-científica entre as seguintes instituições: Centro de Radiologia e Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Santa Marta, Instituto Brasileiro de Neuropsicologia e Ciências Cognitivas (IBNeuro), Clínica N.A. Neurologistas Associados, Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) e Universidade Federal de Minas Gerais (Departamento de Clínica Médica, Serviço de Neurologia).

#### 4.2.5 PARTICIPANTES

O estudo envolveu um grupo de pacientes portadores de DP e um grupo de participantes sem DP (grupo controle), com idade e escolaridade similares.

##### 4.2.5.1 Critérios de inclusão

Foram convidados a participar do estudo os pacientes portadores de DP que apresentassem:

(a) Diagnóstico clínico de DP conforme os critérios do Banco de Cérebros de Londres (HUGHES et al., 1992) (Quadro 6), sendo desconsiderado o item “presença de histórico familiar” como critério para exclusão, uma vez que é amplamente reconhecida a existência de casos familiares de DP;

(b) Estágio Hoehn & Yahr inferior a III (HOEHN; YAHR, 1967), com o fim de homogeneizar a amostra em estágios menos avançados da DP (estágio I ou II de Hoehn & Yahr);

Para o grupo controle concorrente, foram convidados participantes não portadores de DP, que não apresentavam (a) queixas cognitivas significativas ou (b) diagnóstico de doença neurológica ou psiquiátrica ativa ou antiga.

Quadro 6 — Critérios diagnósticos do Banco de Cérebros de Londres para a doença de Parkinson.

<b>Critérios Diagnósticos</b>
<b>I. Diagnóstico da síndrome parkinsoniana</b>
Bradicinesia associada a pelo menos um dos seguintes:
a. rigidez;
b. tremor de repouso de 4-6 Hz;
c. instabilidade postural não causada por alteração visual, vestibular, cerebelar ou proprioceptiva.
<b>II. Critérios de exclusão</b>
a. história de isquemias cerebrais recorrentes ou evolução em escada das características parkinsonianas;
b. traumas encefálicos de repetição;
c. história de encefalite definida;
d. crises oculóginas;
e. tratamento com neurolépticos no início dos sintomas;
f. remissão sustentada;
g. mais de um familiar afetado*;
h. sintomas estritamente unilaterais por mais de três anos;
i. paralisia supranuclear do olhar;
j. sinais cerebelares;
k. disautonomia grave precoce;
l. demência precoce com distúrbios de memória, linguagem e praxias;
m. sinal de Babinski;
n. tumor cerebral ou hidrocefalia em estudo de imagem;
o. exposição ao MPTP;
p. resposta negativa à levodopa, a despeito de altas doses, na ausência de má-absorção.
<b>III. Critérios de suporte prospectivos</b>
Três ou mais dos seguintes para o diagnóstico:
a. início unilateral, acometimento assimétrico;
b. presença de tremor de repouso;
c. doença progressiva;
d. assimetria persistente afetando principalmente o lado de início da doença;
e. resposta excelente à levodopa (melhora de 70 a 100%);
f. resposta a levodopa por cinco anos ou mais;
g. discinesia induzida pela terapia com levodopa;
h. evolução clínica de dez anos ou mais.

Fonte: Adaptado de Hughes et al. (1992). Nota: (\*) Histórico familiar não foi considerado critério de exclusão.

#### 4.2.5.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os candidatos recrutados que apresentassem:

- (a) demência;
- (b) critérios de exclusão listados nos Critérios da MDS para o diagnóstico de DP (POSTUMA et al., 2015), conforme o Quadro 7, com o objetivo de excluir de modo mais específico participantes com parkinsonismo atípico ou secundário;
- (c) acidente vascular cerebral;
- (d) incapacidade de compreender língua portuguesa escrita;
- (e) doença orgânica crônica avançada, segundo julgamento do pesquisador;
- (f) claustrofobia (especificamente para o estudo de neuroimagem);
- (g) participantes com alta chance de perda no acompanhamento (aqueles que planejavam se mudar de cidade, não dispostos a retornar para nova avaliação, com problema de saúde ou doença potencialmente fatal);
- (h) gestação em curso;
- (i) idade menor que 18 anos;
- (j) implante de marcapasso cardíaco, clipe de aneurisma intracraniano, implante de eletrodo cerebral profundo (contra-indicações à realização de RM).

Quadro 7 — Critérios de exclusão para o diagnóstico de Parkinson segundo a MDS

São <b>critérios de exclusão</b> quaisquer dos seguintes:
1. Anormalidades cerebelares inequívocas, como marcha cerebelar, ataxia de membro ou anormalidades oculomotoras típicas;
2. Paralisia supranuclear do olhar vertical para baixo (ou lentidão de sacadas nesta direção);
3. Diagnóstico de variante comportamental da demência fronto-temporal ou afasia primária progressiva (nos primeiros cinco anos), definidos de acordo com os critérios de consenso;
4. Parkinsonismo restrito aos membros inferiores por mais de 3 anos;
5. Tratamento com bloqueador ou depletor de dopamina em dose e curso de tempo consistente com um parkinsonismo medicamentoso;
6. Ausência de resposta motora significativa à levodopa em altas doses até estados moderadamente severos;
7. Perda sensorial cortical identificável, inequívoca (por exemplo, agrafestesia, aestereognosia), apraxia ideomotora clara, ou afasia progressiva;
8. Neuroimagem funcional normal do sistema dopaminérgico pré-sináptico;
9. Documentação de condição alternativa que cause parkinsonismo, que esteja plausivelmente associada aos sintomas do paciente, ou, que o especialista que avalie o caso julgue, baseado em toda a avaliação diagnóstica, que há uma condição alternativa que melhor explique os sintomas.

Fonte: Adaptado de Postuma et al. (2015)

#### 4.2.6 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, AVALIAÇÃO CLÍNICA E NEUROPSICOLÓGICA

Os instrumentos clínicos e neuropsicológicos utilizados para a coleta de dados são descritos abaixo. A entrada dos dados foi realizada em formulários eletrônicos na plataforma SurveyMonkey, acessada exclusivamente pelo investigador principal. Todas as avaliações foram realizadas exclusivamente no período ON, ou seja, sob o efeito farmacológico das medicações dopaminérgicas habitualmente utilizadas pelo paciente. A dose diária equivalente de levodopa (LEDD) foi calculada para cada participante de acordo com a fórmula descrita por Tomlinson et al. (2010).

##### 4.2.6.1 Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA)

A Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) é uma ferramenta de triagem para CCL (MEMÓRIA et al., 2013; SARMENTO; BERTOLUCCI, 2009; SOBREIRA et al., 2015). Trata-se de um teste de papel e caneta, de rápida aplicação (até 10 minutos), que avalia sumariamente, em teoria, habilidades visuoespaciais/executivas (0-5 pontos), nomeação (0-3 pontos), memória operacional (0-2 pontos), atenção (0-1 ponto), concentração/cálculo (0-3 pontos), repetição (0-2 pontos), fluência verbal (0-1 ponto), abstração (0-2 pontos), memória de curto prazo (0-5 pontos) e orientação temporal e espacial (6 pontos). Sua precisão foi demonstrada na detecção de CCL na doença de Alzheimer e outras doenças neurológicas, especialmente de indivíduos com comprometimento cognitivo que pontuam na faixa normal no Mini-Exame do Estado Mental (NASREDDINE et al., 2005).

Possui normas para a população brasileira recentemente publicadas, de modo estratificado por idade e escolaridade (CESAR et al., 2019). Seus escores sabidamente sofrem influência da idade, escolaridade e de fatores culturais (TUMAS et al., 2016).

##### 4.2.6.2 Escala de Avaliação Cognitiva da doença de Parkinson (PD-CRS)

A PD-CRS é um instrumento cognitivo global, de rastreio, composto por 9 itens (FERNÁNDEZ DE BOBADILLA et al., 2013; PAGONABARRAGA et al., 2008), e a versão brasileira traduzida e adaptada pelo nosso grupo de pesquisa está disponível na íntegra no ANEXO B. A soma de subitens determina dois subescores: frontal-subcortical e cortical posterior. Foi descrita detalhadamente em seção anterior (Estudo 1) dessa Tese, incluindo estudo com evidências inaugurais de fidedignidade

e validade em amostra da população brasileira.

#### 4.2.6.3 Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (MDS-UPDRS)

A MDS-UPDRS é um instrumento de avaliação abrangente, que inclui 50 perguntas a respeito de sintomas motores e não motores associados à DP (GOETZ et al., 2008). A MDS-UPDRS inclui seções que são preenchidas por pacientes com DP e seus cuidadores de forma independente, bem como seções pontuadas pelo clínico. Foram coletados dados das quatro porções da escala: experiências não motoras da vida diária (Parte 1), experiências motoras na vida cotidiana (Parte 2), exame do sistema motor (Parte 3) e complicações motoras (Parte 4).

#### 4.2.6.4 Escala de Hoehn & Yahr

A escala de Hoehn & Yahr (HY) é usada classicamente para aferir a progressão dos sintomas e o nível de incapacidade provocada pela DP de uma forma sintética, em estágios que vão de I a V. Foi publicada originalmente em 1967 no periódico *Neurology* por Margaret Hoehn e Melvin Yahr (HOEHN; YAHR, 1967).

#### 4.2.6.5 Escala de sintomas não motores (NMSS)

A NMSS é uma escala de 30 itens para avaliar uma ampla gama de sintomas não motores em pacientes com doença de Parkinson (DP). A NMSS mede a gravidade e a frequência dos sintomas não motores em nove dimensões: cardiovascular e quedas, sono/fadiga, humor/apatia, problemas perceptuais, atenção/memória, problemas gastrointestinais, urinários, sexuais e miscelânea (o último consistindo em dor, hiposmia, mudança de peso e hiperidrose). A escala cobre o período do mês anterior à sua aplicação, e quantifica os sintomas por meio da multiplicação da gravidade (pontuação 0-3) pela frequência (pontuação 1-4) para cada questão (MARTINEZ-MARTIN et al., 2015; CAROD-ARTAL; MARTINEZ-MARTIN, 2013; CHAUDHURI et al., 2007; MARTINEZ-MARTIN et al., 2009).

#### 4.2.6.6 Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O BDI é uma escala de autorrelato com 21 itens. Avalia o construto latente "intensidade da depressão", a partir de perguntas a respeito de humor, pessimismo,



sensação de fracasso, auto-insatisfação, culpa, punição, auto-aversão, auto-acusação, ideação suicida, choro, irritabilidade, isolamento social, indecisão, alteração da imagem corporal, dificuldade de trabalho, insônia, fadigabilidade, perda de apetite, perda de peso e sintomas somáticos de depressão (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996; BECK et al., 1961; BECK; STEER; GARBIN, 1988).

É um instrumento usado há várias décadas para avaliar a gravidade da depressão em pacientes diagnosticados com síndromes depressivas clínicas, porém também encontra espaço em estudos populacionais e comunitários (DE MELLO et al., 2013).

Pontos de corte são usados para interpretar os escores do BDI. Os seguintes *cut-offs* são usados, geralmente, para pacientes com transtorno afetivo: pontuação de 0 a 9 indica nenhuma ou mínima depressão; 10 a 18 pontos sugerem depressão leve a moderada; 19 a 29 pontos indicam depressão moderada; e, 30 a 63 indicam depressão grave. Para fins do presente estudo, foram mantidos estes pontos de corte.

#### 4.2.6.7 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

Zigmond e Snaith desenvolveram a HADS há mais de 30 anos para avaliar ansiedade e depressão em uma população de pacientes clínicos (ZIGMOND; SNAITH, 1983). Essa escala serve como ferramenta de rastreio de depressão e se concentra em sintomas não-físicos e, portanto, pode ser usada para diagnosticar depressão em pessoas com sintomas físicos de outra origem (FARO, 2015; BOTEGA et al., 1995). Seu preenchimento leva de 2 a 5 minutos. O questionário contém sete perguntas a respeito de ansiedade e sete perguntas sobre depressão. Ainda que os itens de ansiedade e depressão sejam intercalados ao longo do questionário, são pontuados de maneira independente. Sua interpretação é geralmente baseada em pontos de corte para definição de três níveis de ansiedade e depressão (improvável: 0-7 pontos; questionável: 8-11 pontos; e provável: >11 pontos).

#### 4.2.6.8 Escala de Sono para doença de Parkinson (PDSS-BR)

A PDSS-BR mensura 15 sintomas comuns de distúrbios do sono na DP, em uma escala visual analógica (MARGIS et al., 2009; MARTINEZ-MARTIN et al., 2008; CHAUDHURI et al., 2002). Uma cruz feita sobre uma linha de 10 centímetros denota a intensidade dos sintomas (rotulados do pior ao melhor estado possíveis).

Para quantificar as respostas, a distância ao longo de cada linha até a cruz é medida em centímetros. Assim, a pontuação de cada item vai de 0 (pior sintoma possível) a 10 (ausência do sintoma). Os itens da PDSS abordam o seguinte: qualidade geral do sono noturno (item 1); insônia inicial e de manutenção/terminal (itens 2 e 3); inquietação noturna, incluindo sintomas de síndrome de pernas inquietas (itens 4 e 5); psicose noturna (itens 6 e 7); noctúria (itens 8 e 9); sintomas motores noturnos (itens 10–13); reparação do sono (item 14); cochilos diurnos (item 15). A pontuação total da PDSS vai de 0 a 150 pontos e é proporcional à intensidade dos transtornos do sono.

#### 4.2.6.9 Escala de Avaliação Funcional Cognitiva da Doença de Parkinson (PD-CFRS)

A PD-CFRS é um instrumento especificamente desenhado para a DP, aplicável em cerca de cinco minutos (KULISEVSKY et al., 2013). Foi projetado para examinar uma variedade de aspectos funcionais suspeitos de estarem relacionados ao comprometimento cognitivo na DP, porém minimizando a influência da disfuncionalidade motora no escore final (ANEXO E).

Cada uma das 12 questões examina, por intermédio de exemplos, se o paciente encontra dificuldade para realizar atividades cotidianas rotineiras, como lidar com dinheiro, gerenciar suas finanças domésticas, planejar férias ou reuniões, manusear correspondência pessoal, controlar horários de tomada de medicamentos, organizar atividades diárias, manusear eletrodomésticos ou telefone celular, entender como usar o transporte público, resolver eventos imprevistos ou explicar coisas.

Foi realizada uma tradução da escala publicamente disponibilizada pelo grupo do *Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau* (Barcelona, Espanha), no site <https://www.movementscales.com/>, uma vez que ainda não há estudo com evidências de validade ou dados normativos da escala específicos para a população brasileira.

#### 4.2.6.10 Extensão de Dígitos (direta e inversa) (WAIS-III)

O teste de Extensão de Dígitos é um teste simples para determinar a capacidade da memória de trabalho, proveniente da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS), 3ª edição (NASCIMENTO; FIGUEIREDO, 2002; WECHSLER, 2003). Os participantes recebem uma sucessão de números, um a um, durante cada tentativa (por exemplo, a lista 3 - 4 - 1 - 2 - 7 - 8). Existem duas formas de executar a

tarefa: extensão direta e extensão inversa. No teste extensão direta, os participantes devem lembrar os números na sequência em que foram inicialmente apresentados em cada tentativa. No teste de extensão inversa, os participantes tentam lembrar os números na ordem contrária à apresentada. Para ambos os testes, o número de dígitos apresentados aumenta em uma unidade após cada tentativa bem-sucedida. A tarefa é concluída quando os participantes cometem um erro em duas tentativas consecutivas. A variável dependente, extensão de dígitos, é o número máximo de dígitos devidamente lembrados.

A extensão de dígitos direta é uma tarefa de capacidade e eficiência da atenção. Na extensão de Dígitos inversa, mensura-se memória operacional e processamento verbal (LEZAK et al., 2012).

#### 4.2.6.11 Semelhanças (WAIS-III)

O subtteste Semelhanças é composto por comparações entre diversos pares de palavras. Compõe o Índice de Compreensão Verbal da WAIS-III (NASCIMENTO; FIGUEIREDO, 2002; WECHSLER, 2003). Ao paciente é perguntado, em cada item, como duas palavras (objetos ou conceitos) são semelhantes; por exemplo, "Em que se parecem um poema e uma estátua?" (WAIS-III, item 12). O paciente tem a tarefa de determinar a relação qualitativa entre as duas palavras apresentadas.

A tarefa de Semelhanças mede a capacidade de raciocínio abstrato, de formação de conceitos e de raciocínio verbal. Também envolve inteligência cristalizada, conhecimento semântico, e distinção entre características não essenciais e essenciais da expressão verbal (GROTH-MARNAT; WRIGHT, 2016).

Uma resposta descrevendo uma diferença, ao invés de uma semelhança, demonstra inabilidade do sujeito em associar os dois elementos apresentados. A pontuação é atribuída se o participante fizer referência a uma semelhança, mesmo que concreta, em vez de uma diferença. A resposta é, então, avaliada em sua abstração. Quanto mais abstrata for a resposta, maior será a pontuação do item. De acordo com esse sistema de classificação, por exemplo, uma resposta como "os dois são obras de arte" ganha mais pontos (2 pontos); uma resposta como "uma representação de algo" ganha um ponto; e uma resposta como "o poema descreve a estátua" ou "coisas que as pessoas fazem" não ganha pontos.

#### 4.2.6.12 Teste das Trilhas, Partes A e B (*Trail Making Test*, TMT)

O TMT faz parte da Bateria Halstead-Reitan (REITAN, 1979) e, originalmente,

da Bateria de Testes Individuais do Exército Norte-Americano (ARMY INDIVIDUAL TEST BATTERY, 1944), quando foi usado para estimar o efeito de lesões cerebrais em soldados. É dividido em duas seções, e o tempo necessário para completá-las serve como medida para avaliar funções executivas (CAMPANHOLO et al., 2014; CARVALHO; CARAMELLI, 2020). A Parte A (TMT-A) exige que o participante desenhe uma linha conectando números consecutivos, de 1 a 25. Na parte B (TMT-B), o participante deve conectar números e letras, de modo alternado, em uma sequência progressiva (de 1 a A, de A para 2, 2 para B e assim sucessivamente). A diferença entre o tempo para concluir o TMT-B, que enfatiza os processos executivos centrais (como controle inibitório e flexibilidade cognitiva), e o tempo para concluir o TMT-A, que tem menor demanda executiva, é usada como uma medida do funcionamento executivo central. Essa subtração, TMT-B menos TMT-A, remove o elemento da velocidade psicomotora. Quando A é muito menor que B, o paciente apresenta uma provável dificuldade de escaneamento visual complexo, ou de memória operacional. Já a razão entre as tarefas B/A, recruta funções executivas sem o incluir o componente motor (CAVACO et al., 2013).

Foram permitidos até 180 segundos para que os participantes concluíssem a parte A e até 300 segundos para concluírem a parte B. A tarefa era interrompida pelo pesquisador se ultrapassado o tempo máximo.

#### 4.2.6.13 Teste de Modalidades Símbolo-Dígito, versão oral (*Symbol Digit Modalities Test* - SDMT)

O SDMT envolve uma tarefa de substituição simples. O participante tem 90 segundos para combinar certos números com figuras geométricas apresentadas em um quadro de referência (SPEDO et al., 2015; BENEDICT et al., 2017).

O procedimento do teste é descrito a seguir. Ao indivíduo é apresentada uma página encabeçada por um quadro-chave, que emparelha os dígitos 1 a 9 com nove símbolos abstratos. As linhas do teste contêm apenas símbolos e a tarefa do sujeito é referir o número correto no espaço correspondente abaixo dos símbolos. Depois de completar os primeiros 10 itens sob a forma de um breve treino, o teste passa a ser cronometrado, com a intenção de determinar quantas respostas corretas serão dadas pelo participante em 90 segundos.

As respostas são feitas oralmente nesta versão do teste, reduzindo o impacto da bradicinesia sobre a aferição do desempenho. É uma tarefa de escaneamento e busca visual, atenção seletiva e sustentada, coordenação visuomotora e velocidade de processamento cognitivo. Muito sensível para identificar lesões cerebrais e demência, geralmente é um dos testes que primeiro detecta comprometimento cognitivo leve (SPEDO et al., 2015).

#### 4.2.6.14 Questionário de Triagem do Transtorno Comportamental do Sono REM (RBDSQ-BR)

Trata-se de um instrumento de 13 itens dicotômicos, do tipo "sim ou não", auto-aplicável, que permite a obtenção de informações do paciente e de seu acompanhante. As perguntas representam sintomas clássicos de TCSR, questionando a respeito da presença de situações como movimentação violenta durante os sonhos, gritos/sonilóquio, sonhos vívidos, quedas da cama, entre outros. O estudo de validação para o Brasil, realizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, comparou o RBDSQ-BR com o padrão-ouro para o diagnóstico de TCSR, a polissonografia. A pontuação de corte de 4 pontos mostrou sensibilidade de 84% e especificidade de 57,9% (PENA-PEREIRA et al., 2020). Por sua vez, a pontuação de corte de 3 pontos trouxe sensibilidade aumentada (90%), significando que escores inferiores a 3 aumentariam significativamente a chance de corretamente se excluir o diagnóstico de TCSR.

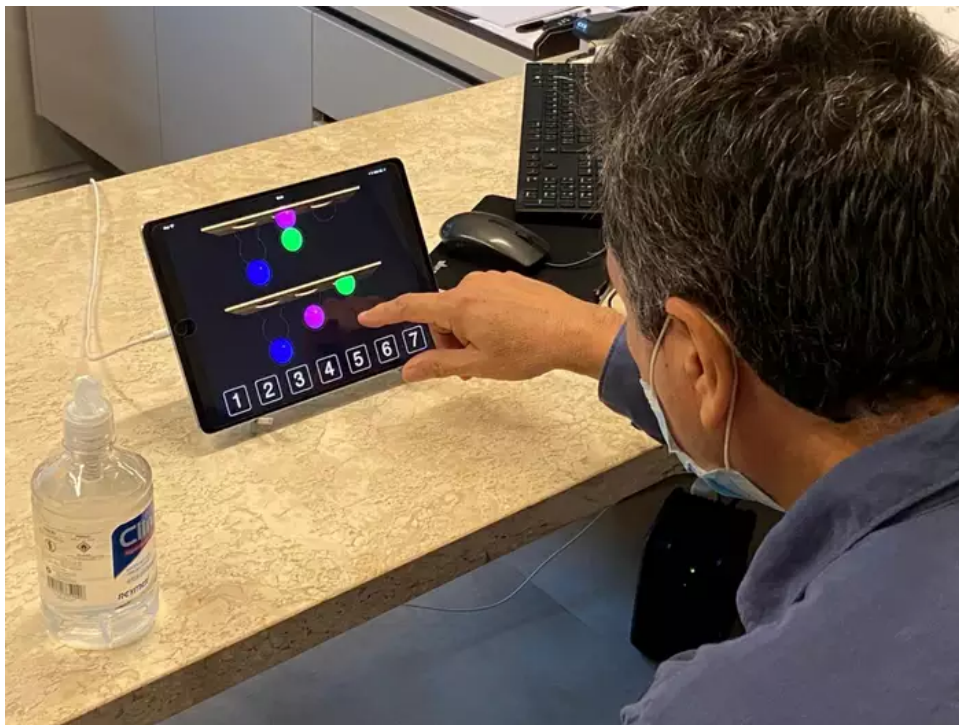
#### 4.2.6.15 Questionário da Doença de Parkinson, versão reduzida (PDQ-8)

O PDQ-8 é derivado do PDQ-39 (Questionário da doença de Parkinson, de 39 itens), e foi idealizada para brevemente avaliar o construto qualidade de vida. Nesse instrumento, uma pergunta de cada uma das oito categorias do PDQ-39 (mobilidade, atividades da vida diária, bem-estar emocional, estigma, suporte social, cognição, comunicação e desconforto corporal) foi selecionada com base em alta correlação com a pontuação específica do domínio (LUO et al., 2009; JENKINSON et al., 2015; SOUZA et al., 2007). Cada questão é pontuada em uma escala de 0-4 pontos e as pontuações dos itens são somadas. A pontuação total é então dividida pelo número total de pontos disponíveis e expressa como uma pontuação percentual de 0-100% (Índice Sumário do PDQ-8, PDQ8-SI). Quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida relacionada à saúde no contexto da DP.

#### 4.2.7 Avaliação Neuropsicológica Computadorizada Automatizada de Cambridge (CANTAB)

A coleta de dados da bateria CANTAB foi realizada em *tablets* do tipo *iPad*, obedecendo a seguinte sequência de subtestes: RTI, VRM, PAL, PRM, SWM e OTS (ROBBINS et al., 1998; ROBBINS et al., 1994)

Esses testes computadorizados são de simples execução, padronizados, e independentes de cultura. Possuem dados normativos internacionais para ampla faixa etária (4-90 anos). Eles foram aplicados em um *tablet* com tela sensível ao toque (Fotografia 1). Uma de suas vantagens é a graduação de dificuldade, que evita ocorrência de efeito teto. Descrevemos abaixo cada um dos testes selecionados para aplicação no estudo.



Fotografia 1 — Configuração experimental para aplicação da bateria CANTAB, demonstrando paciente do estudo executando uma das tarefas, utilizando a tela sensível ao toque.

Fonte: Estudo Brasília Parkinson (2021). Nota: O participante deve alcançar a tela do tablet com o dedo indicador da mão dominante. O paciente em questão está respondendo ao teste OTS, equivalente eletrônico da Torre de Londres.

##### 4.2.7.1 Aprendizado Pareado Associado (PAL)

O teste PAL avalia memória visuo-espacial e novo aprendizado. O tempo de

administração é de aproximadamente dez minutos. No início do teste, eram demonstradas caixas na tela, abertas em ordem aleatória. Uma ou mais das caixas continham um padrão visual colorido abstrato. Após o término da apresentação de cada um dos padrões, os padrões eram demonstrados no centro da tela, um por vez. O participante deveria, então, tocar a caixa em que o padrão havia aparecido (Figura 7). Se o participante errasse, os padrões eram reapresentados para lembrar as localizações. O nível de dificuldade aumentava ao longo do teste, que se iniciava com dois padrões e chegava ao máximo de oito padrões. As principais medidas de desfecho são descritas no Quadro 8.

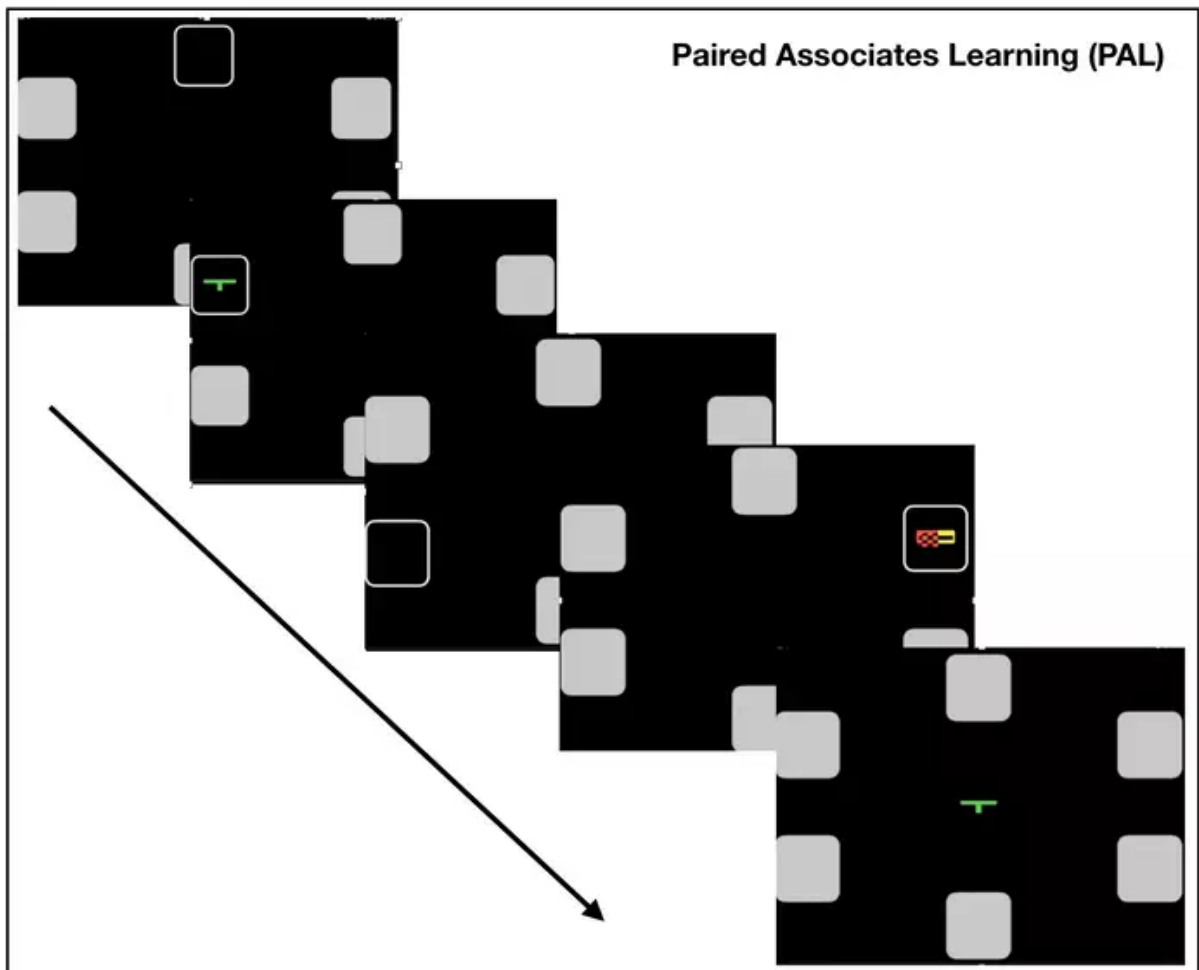


Figura 7 — Aprendizado Pareado Associado (PAL, Paired Associates Learning): esquema visual demonstrando a apresentação dos estímulos.

Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition. Descrição: Inicialmente, padrões visuais abstratos são demonstrados em caixas ao redor do centro da tela. Após a apresentação de dois a oito padrões, o padrão é reapresentado no centro da tela, e o participante deve tocar a caixa em que ele havia aparecido originalmente. O nível de dificuldade do teste aumenta gradativamente.

Quadro 8 — Principais medidas de desfecho - PAL

<b>Sigla</b>	<b>Significado</b>	<b>Desempenho mensurado</b>
<b>PALTEA</b>	Total de Erros Ajustado	Número de vezes em que o participante escolheu a caixa incorreta para um estímulo, ajustado para o número estimado de erros que teria cometido em quaisquer problemas, tentativas e evocações que o participante não tenha alcançado. Essa medida permite comparar o desempenho dos erros cometidos entre todos os participantes, independentemente de ter encerrado o teste mais cedo ou mais tarde.
<b>PALFAMS</b>	Escore de Memória na Primeira Tentativa	Número de vezes em que um participante escolheu a caixa correta na primeira tentativa, ao evocar os locais em que cada padrão foi mostrado. Calculado ao longo de todas as tentativas.
<b>PALMETS</b>	Número de erros até o sucesso	Número médio de tentativas feitas por um participante para que conclua com êxito um dos estágios da tarefa. Depende, em parte, do estágio a que o participante chegou.

Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition.

#### 4.2.7.2 Memória de Reconhecimento de Padrões (PRM)

O teste PRM mensura a memória de reconhecimento visual em um paradigma de discriminação forçada de duas opções. O tempo de administração é de cerca de 5 minutos.

Inicialmente, era apresentada uma série de 12 padrões visuais (Figura 8). Os padrões são desenhados de forma a não ser possível categorizá-los verbalmente. Na fase de reconhecimento, o participante era instruído a escolher o estímulo já conhecido, ao ser confrontado com duas opções: um padrão já visto e um padrão inédito. Nessa fase, os padrões em teste foram apresentados em ordem inversa à ordem original de apresentação. O procedimento era, então, repetido, com 12 novos padrões. A segunda fase de reconhecimento era feita tardiamente, após um intervalo de 20 minutos. As medidas de desfecho são descritas no Quadro 9.



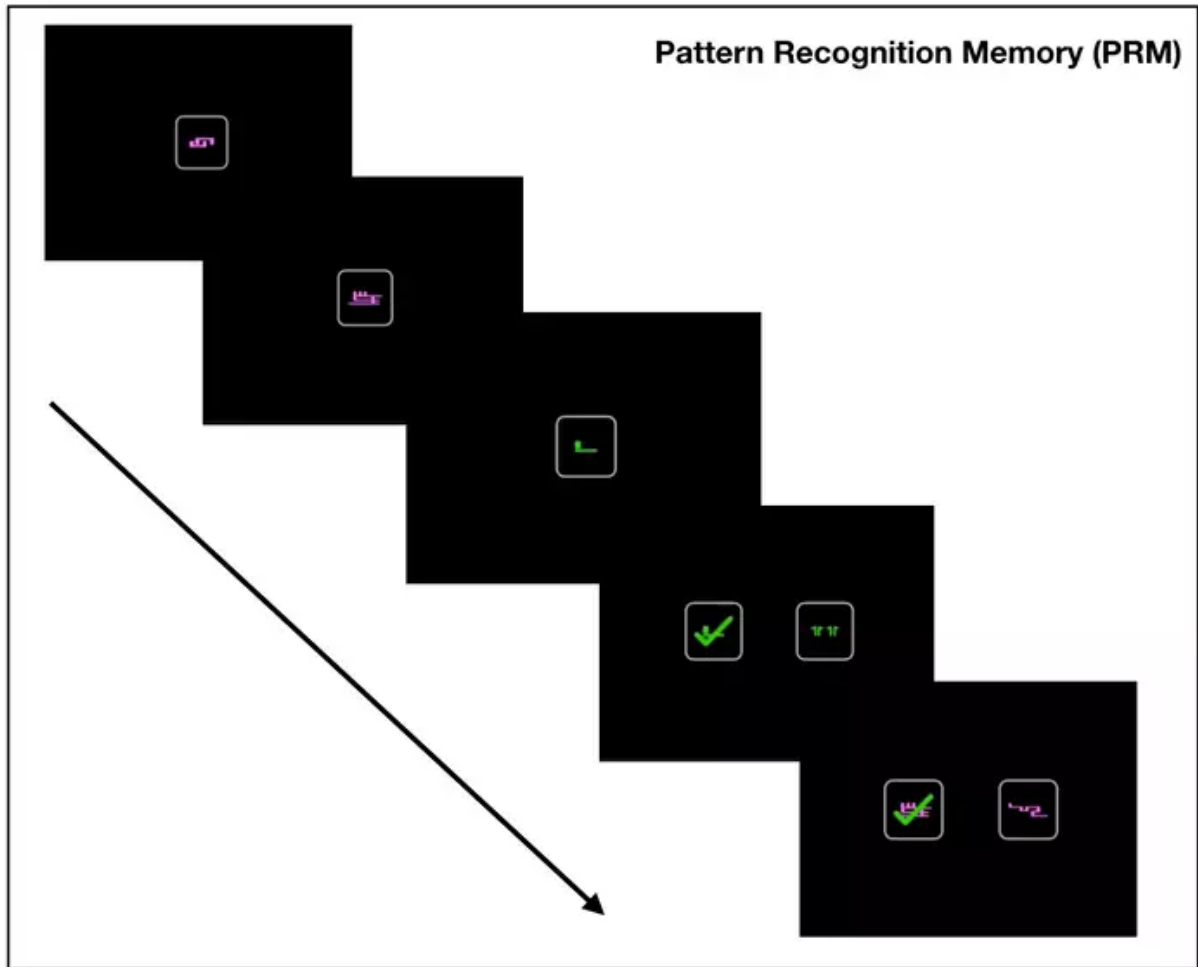


Figura 8 — Memória de Reconhecimento de Padrões (PRM): esquema visual demonstrando a apresentação dos estímulos.

Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition. Descrição: Doze padrões visuais abstratos devem ser reconhecidos entre duas opções (escolha forçada), imediatamente após sua apresentação, e após um intervalo de 20 minutos.

Quadro 9 — Principais medidas de desfecho - PRM

<b>Sigla</b>	<b>Significado</b>	<b>Desempenho mensurado</b>
<b>PRMPCI</b>	Percentual de acertos, evocação imediata	Número de padrões corretos na condição de escolha forçada imediata, expresso como uma porcentagem.
<b>PRMPCD</b>	Percentual de acertos, evocação tardia	Número de padrões corretos na condição de escolha forçada tardia (após intervalo de 20 minutos), expresso como uma porcentagem.

Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition.

#### 4.2.7.3 Cestas de Cambridge (OTS)

O Teste de Cestas de Cambridge (OTS) consiste em uma tarefa de planejamento espacial, que reflete funções executivas frontais, com intensa demanda de memória operacional. É um equivalente eletrônico do teste Torre de Londres.

Durante o teste, uma tela horizontalmente dividida era apresentada, com duas imagens contendo três bolas coloridas empilhadas no interior de cestas (meias) suspensas. O teste treinou o participante a usar movimentações das bolas da tela inferior para copiar o modelo demonstrado na parte superior da tela. O programa executava um ou mais problemas como demonstração. Nos problemas de demonstração (treino do participante), a solução requer um, dois, três ou quatro movimentos.

A seguir, o participante era apresentado a outros problemas. Deveria, então, determinar quantos movimentos das bolas entre as cestas eram necessários para solucionar o problema. O participante deveria tocar na caixa apropriada na parte inferior da tela para indicar a resposta (Figura 9).

Este teste possui quatro principais medidas de desfecho: problemas resolvidos na primeira tentativa, média de tentativas até o acerto, latência média até a primeira escolha e latência média até a resposta correta (Quadro 10).

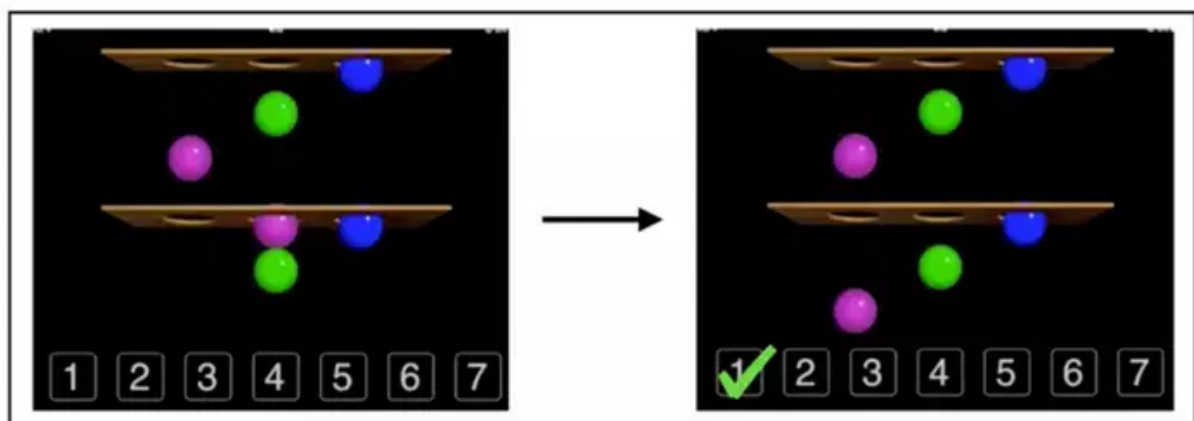


Figura 9 — Teste das Cestas de Cambridge (OTS), One Touch Stockings of Cambridge: esquema visual demonstrado a tarefa que deveria ser executada pelo participante.

Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition. O participante usa o modelo na parte superior da tela para determinar quantos movimentos as bolas coloridas devem fazer entre as cestas. É conhecida como uma versão eletrônica do teste da Torre de Londres. A resposta deve ser escolhida entre as opções 1 a 7. No problema em questão somente foi necessário um movimento da bola de cor roxa.

Quadro 10 — Principais medidas de desfecho - OTS

<b>Sigla</b>	<b>Significado</b>	<b>Desempenho mensurado</b>
<b>OTSPSFC</b>	Problemas resolvidos na primeira tentativa	Número de problemas em que a resposta correta foi descoberta na primeira tentativa. Calculado ao longo de todas as tentativas realizadas.
<b>OTSMDLFC</b>	Latência média até a primeira escolha	Latência média, medida desde o surgimento das bolas na tela, até a primeira tentativa de resposta ser feita. Calculada ao longo de todas as tentativas, é medida em milissegundos.
<b>OTSMCC</b>	Média de tentativas até o acerto	Número médio de tentativas feitas até escolher a resposta correta. Calculado contando todas as tentativas em que houve acerto.
<b>OTSMLC</b>	Latência média até o acerto	Latência média, medida desde o aparecimento das bolas, até a escolha da resposta correta ser feita. Calculada contando todas as tentativas, é medida em milissegundos.

Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition.

#### 4.2.7.4 Memória operacional espacial (SWM)

O teste SWM discrimina a capacidade de reter informação espacial e manipular os itens na memória operacional, com uma estratégia heurística (procurar, parar de procurar e tomar decisão). É uma medida de função executiva, do lobo frontal. Sua aplicação dura cerca de 8 minutos.

No teste, uma série de quadrados (caixas) com a mesma cor era mostrada na tela. Ao tocar nos quadrados, por meio de um processo de eliminação, o participante deveria encontrar uma ficha amarela e usá-la para preencher uma coluna vazia no canto direito da tela. Como regra, o participante não deveria voltar a uma caixa em que já tivesse encontrado uma ficha amarela. O número de caixas gradualmente aumentava, até um total de oito caixas (Figura 10). A cor e a posição das caixas se modificou ao término de cada teste para que não fosse usada uma estratégia planejada de busca da ficha amarela. As medidas de desfecho são descritas no Quadro 11.

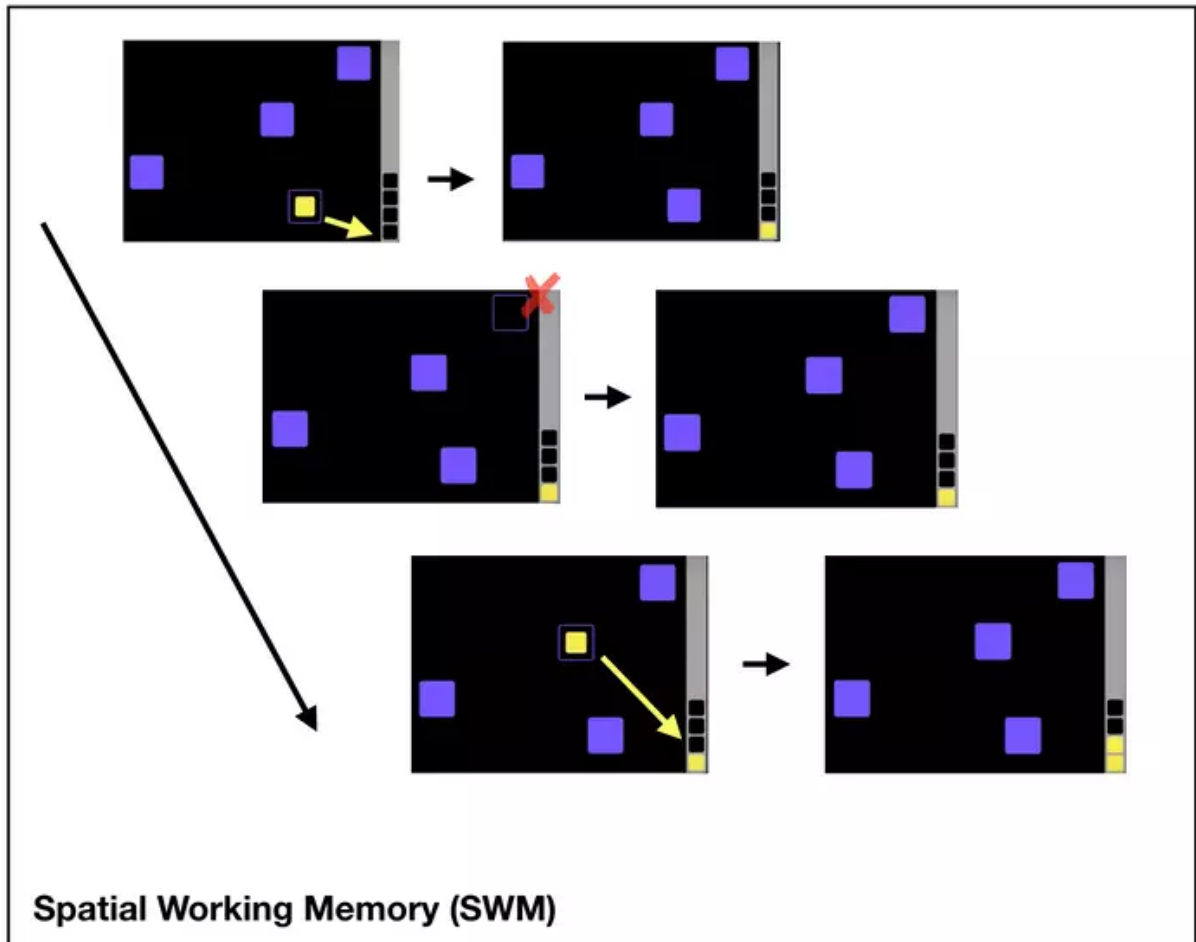


Figura 10 — Memória Operacional Espacial (SWM): esquema visual demonstrando o esquema de pontuação da tarefa. O objetivo do teste é aferir a memória operacional espacial. O participante deve encontrar fichas (quadrados amarelos), e usá-las para preencher uma coluna na lateral direita da tela. As fichas não aparecem novamente em caixas em que já haviam sido encontradas.

Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition.

Quadro 11 — Principais medidas de desfecho - SWM

Sigla	Significado	Desempenho mensurado
<b>SWMBE</b>	Conjunto de erros ( <i>between errors</i> )	Número de vezes em que o participante revisitava incorretamente uma caixa em que uma ficha amarela já havia sido encontrada. Calculado em todos testes (com quatro, seis e oito fichas).
<b>SWMS</b>	Uso de estratégia	Número de vezes que um novo padrão de busca era iniciado a partir da mesma caixa. Inferia-se, assim, que estava empregando uma estratégia planejada para encontrar as fichas. Pontuação baixa indica o uso frequente de estratégia, enquanto pontuação alta indica que as buscas eram iniciadas em caixas diferentes.

Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition.

#### 4.2.7.5 Memória de Reconhecimento Verbal (VRM)

O teste VRM avalia memória verbal, imediata e tardia, sob evocação livre e reconhecimento forçado. Era mostrada uma lista de 12 palavras, uma por vez. A primeira tarefa foi a evocação livre, sempre seguida por uma tarefa de reconhecimento com 12 palavras e 12 distratores. Após 20 minutos (reconhecimento tardio), deviam ser reconhecidas as 12 palavras originais misturadas a 12 novos distratores (Figura 11). As medidas de desfecho são descritas no Quadro 12.

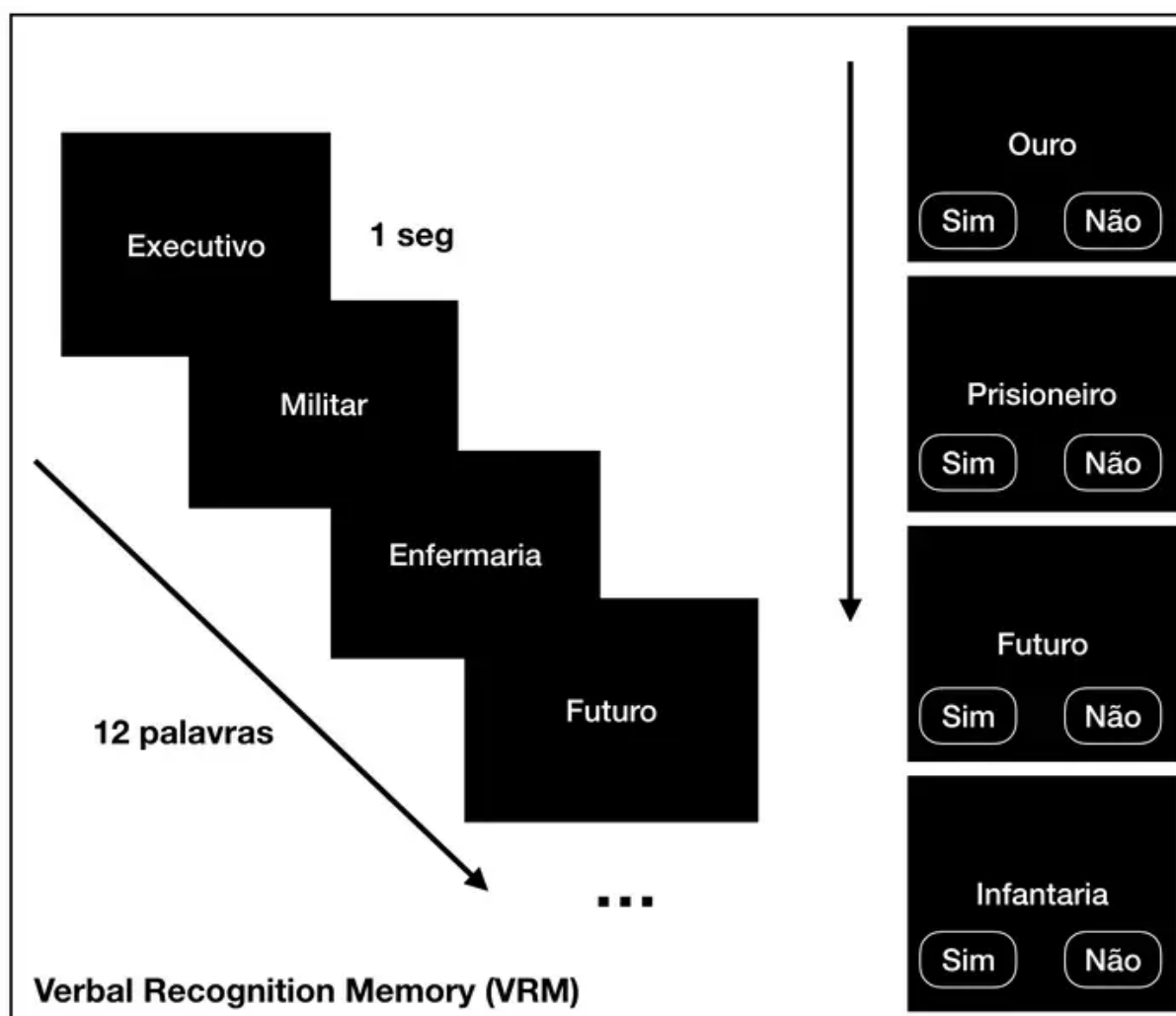


Figura 11 — Memória de Reconhecimento Verbal (VRM): esquema visual demonstrando, à esquerda, na diagonal, a sequência de apresentação de estímulos, e à direita, o teste de reconhecimento. Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition. Descrição: no teste, são realizadas etapas de evocação livre da lista de 12 palavras, reconhecimento imediato, e reconhecimento tardio (após 20 minutos).

Quadro 12 — Principais medidas de desfecho - VRM

<b>Sigla</b>	<b>Descrição</b>	<b>Desempenho mensurado</b>
<b>VRMIRTC</b>	Total de acertos, reconhecimento imediato	Número total de palavras-alvo que o participante identifica corretamente durante o reconhecimento imediato, somado ao número total de palavras distratoras que o sujeito rejeita corretamente.
<b>VRMDRTC</b>	Total de acertos, reconhecimento tardio	Número total de palavras-alvo que o participante reconhece corretamente na fase de reconhecimento tardio (após intervalo de 20 minutos), somado ao número total de palavras distratoras que o sujeito rejeita corretamente.
<b>VRMFRDS</b>	Evocação livre, palavras distintas	Número total de palavras distintas que são lembradas corretamente pelo participante durante o estágio de evocação livre imediata.

Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition.

#### 4.2.7.6 *Tempo de Reação (RTI)*

O RTI consiste em um teste que mensura a latência de resposta durante escolha simples ou múltipla (com cinco opções de resposta). É utilizado um procedimento para separar as medidas de tempo de reação daquelas de tempo de movimento. O sujeito deveria reagir assim que um círculo amarelo piscasse na parte superior da tela. A reação consistia em soltar o botão previamente pressionado e movimentar o dedo indicador o mais rápido possível até o alvo. No segundo estágio do teste (escolha múltipla), o círculo amarelo piscava em somente uma de cinco possíveis localizações, e o participante deveria realizar o mesmo procedimento (Figura 12). As medidas de desfecho são descritas no Quadro 13.

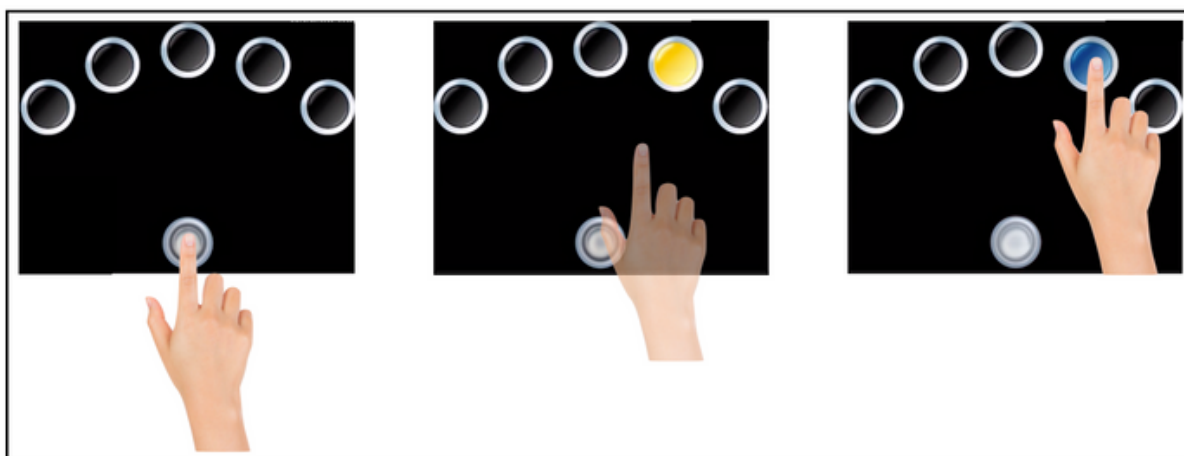


Figura 12 — Tempo de reação de cinco opções (RTI): esquema visual demonstrado a resposta do participante após a apresentação do estímulo.

Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition. Descrição: Durante o teste, o participante se mantém pressionando um botão na porção inferior da tela. Quando uma luz amarela pisca dentro de um círculo na parte superior da tela, o participante deve soltar o botão o mais rápido possível e tocar dentro do círculo em que a luz amarela apareceu.

Quadro 13 — Principais medidas de desfecho - RTI

<b>Sigla</b>	<b>Descrição</b>	<b>Desempenho mensurado</b>
<b>RTISMDRT</b>	Tempo de reação simples (mediana)	Latência mediana que um participante levou para soltar o botão de resposta após a apresentação de um estímulo alvo. Medido em milissegundos.
<b>RTISMDMT</b>	Tempo de movimento simples (mediana)	Latência mediana necessária para um participante soltar o botão de resposta e selecionar o estímulo alvo depois que ele piscou em amarelo na tela. Medido em milissegundos.
<b>RTIFMDRT</b>	Tempo de reação de cinco escolhas (mediana)	Latência mediana que um participante levou para liberar o botão de resposta após a apresentação de um estímulo alvo. Medido em milissegundos.
<b>RTIFMDMT</b>	Tempo de movimento de cinco escolhas (mediana)	Latência mediana necessária para um participante soltar o botão de resposta e selecionar o estímulo alvo depois que ele piscou em amarelo na tela. Medido em milissegundos.

Fonte: Adaptado de Cambridge Cognition.

#### 4.2.8 *Exposições e variáveis independentes*

Dados demográficos e cognitivos basais, imagens quantitativas e sintomas não motores foram analisados como variáveis potencialmente associadas ao comprometimento cognitivo, de maneira fundamentada nas escalas supracitadas.

#### 4.2.9 *Escores compostos e variáveis classificatórias*

##### 4.2.9.1 Justificativa para o uso de escores compostos cognitivos

Pontuações compostas são geralmente criadas como parte de um esforço para reduzir o erro tipo 1, pois reduzem o número de variáveis até um nível mais gerenciável e, em última análise, permitem melhorar a detecção de sinal, sendo mais sensíveis ao estado da doença, quando se consideram amostras clínicas de menor tamanho (LANGBAUM et al., 2015). Desfechos compostos cognitivos tem outras vantagens, como ter correlações mais fortes com biomarcadores, por exemplo, de neuroimagem ou LCR, ou mesmo potencial maior efetividade em acompanhar progressão de uma doença neurodegenerativa (MALEK-AHMADI et al., 2018). Os escores compostos representam conjuntos de dados clínicos relacionados entre si, conceitualmente e estatisticamente. Ao se reduzir diversas medidas cognitivas a uma única pontuação composta, conseguimos minimizar a quantidade de informações que representam um único construto subjacente.

Obviamente a decisão de usar escores compostos não deixa de acompanhar desvantagens. As pontuações derivadas podem, por exemplo, mascarar diferenças estatisticamente significativas, que se tornariam aparentes apenas nas pontuações dos testes individuais. Da mesma forma, mesmo que as pontuações compostas sejam bem construídas, é altamente improvável que todos seus componentes sejam igualmente fidedignos, tenham variâncias e inter-correlações similares, ou carga fatorial semelhante no construto latente que pretendem aferir (SCHNEIDER; GOLDBERG, 2020).

Para a escolha dos escores compostos cognitivos apresentados a seguir, procuramos combinar métodos empíricos com teóricos, pois realizamos análises de correlação entre os testes de modo exploratório e análises multivariadas (modelos de equações estruturais e análises fatoriais exploratórias) com diversos dos mais de cem distintos desfechos cognitivos mensurados, porém procuramos igualmente nos basear em princípios de localização funcional neuropsicológica e em recomendações de literatura.



#### 4.2.9.2 Escores compostos motores

A definição dos subtipos motores da DP foi baseada exclusivamente nos dados dos itens da MDS-UPDRS, partes 2 e 3: (a) tremor dominante (TD); (b) transtorno de marcha-instabilidade postural (PIGD); e (c) misto/indeterminado. Para calcular a pontuação TD/PIGD (índice de Stebbins), a média dos itens da MDS-UPDRS 2.10, 3.15a, 3.15b, 3.16a, 3.16b, 3.17a, 3.17b, 3.17c, 3.17d, 3.17e e 3.18 foi dividida pela média dos itens 2.12, 2.13, 3.10, 3.11 e 3.12. Se a razão resultante for maior que 1,15, o paciente é classificado como TD. Se a razão for menor que 0,90, o paciente é classificado como subtipo PIGD. Se a relação estiver entre 0,90 e 1,15, o subtipo é classificado como indeterminado/misto, conforme recomendação de Stebbins et al. (2013).

A quantificação dos sintomas motores foi derivada de 4 subescores da parte 3 da MDS-UPDRS (GOETZ et al., 2008):

(a) Escore de bradicinesia apendicular: soma dos itens 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 e 3.14 (LI et al., 2017);

(b) Escore de rigidez: soma dos subitens A a E do item 3.3, que avaliam rigidez dos membros e pescoço (LI et al., 2017);

(c) Escore de tremor: soma dos itens 3.15, 3.16, 3.17 e 3.18 (LI et al., 2017);

(d) Escore de sintomas axiais: soma dos itens (3.1 e 3.9 a 3.13) (LI et al., 2017).

#### 4.2.9.3 Escores compostos de domínios cognitivos

Incluimos uma abordagem fundamentada em domínios cognitivos com a intenção de permitir análises de correlações parciais entre funções cognitivas específicas e medidas de neuroimagem, além de comparações com estudos anteriores. Essa abordagem é similar à realizada por Pereira et al. (2014), com os dados do estudo PPMI (MAREK et al., 2018). Foram geradas pontuações (escores compostos) para cada domínio cognitivo recomendado pela MDS (com a exceção do domínio visuo-espacial), calculando uma média dos escores Z ajustados de testes que mensuram funções cognitivas localizadas conceitualmente em um mesmo domínio (atenção, funções executivas, memória, linguagem). Esse procedimento justifica-se pelo seu uso em estudos anteriores, mostrando boa aceitabilidade na literatura (AARSLAND et al., 2009; AARSLAND et al., 2010).

Os escores contínuos de diferentes testes foram usados para construir quatro escores compostos dos domínios: memória, funções executivas, linguagem e atenção/velocidade de processamento. A seleção dos testes para cada domínio

conceitual se baseia tanto nas sugestões teóricas da MDS quanto na variância compartilhada entre as pontuações.

O escore composto de funções executivas foi formado por medidas padronizadas de: Testes das Trilhas (B-A), Extensão de Dígitos Inversa, Cestas de Cambridge (OTSPSFC - problemas resolvidos na primeira tentativa), Memória Operacional Espacial (SWMBE, conjunto de erros). O Escore composto de memória é uma média do desempenho em medidas padronizadas dos testes Aprendizado Pareado Associado (PALTEA, erros totais ajustados), Memória de Reconhecimento Verbal (VRMDRTC, total de reconhecimentos corretos na evocação tardia) e Memória de Reconhecimento de Padrões (PRMDTC, percentual de respostas corretas, após intervalo).

O Escore composto de atenção/velocidade de processamento foi composto pelo desempenho no Teste das Trilhas (parte A), no teste de Modalidades Símbolo-Dígito (SDMT) e na Extensão de Dígitos Direta (WAIS). O Escore composto de linguagem, por sua vez, incluiu o desempenho na Nomeação por Confronto Visual (PD-CRS) e no subteste de Semelhanças (WAIS-III). O Escore de função visuo-espacial (visuo-constructiva) foi o único derivado de apenas uma medida: Cópia do Desenho do Relógio (PD-CRS).

#### 4.2.9.4 Classificação dos grupos clínicos

##### (1) Comprometimento cognitivo leve associado à DP (DP-CCL)

A abordagem de classificação de grupos cognitivos escolhida foi similar à descrita por Pereira et al. (2014). Pacientes foram classificados como portadores de DP-CCL a partir de uma aproximação dos Critérios do Grupo de Trabalho da MDS (LITVAN et al., 2012). Nosso estudo utilizou um mínimo de dois testes com medidas contínuas cobrindo quatro domínios (atenção, memória, funções executivas e linguagem), porém apenas uma tarefa representando o domínio visuo-espacial. Alguns outros ajustes ao critério da MDS também foram necessários, e são descritos abaixo.

Em primeiro lugar, foi necessário delinear a queixa cognitiva subjetiva. A presença de sintoma cognitivo subjetivo foi definida como uma resposta positiva (diferente de zero) a pelo menos um dos itens do Domínio 5 da NMSS (itens 16, 17 e 18, que avaliam manifestações do tônus atencional e memória para fatos, eventos ou tarefas cotidianas), ou um escore de pelo menos 1 ponto no Item 1.1 (disfunção cognitiva) da MDS-UPDRS.

Para avaliar os cinco domínios recomendados por Litvan et al. (2012), os

seguintes testes foram aplicados: SDMT, TMT-A e extensão de dígitos direta (atenção/velocidade de processamento), OTS, SWM, extensão de dígitos inversa e TMT(B-A) (funções executivas), Semelhanças (WAIS-III) e Nomeação da PD-CRS (linguagem), PRM, VRM e PAL (memória) e Cópia do Relógio da PD-CRS (habilidade visuoespacial). Para se definir a classificação de DP-CCL, era necessário: (a) queixa cognitiva subjetiva, combinada com (b) desempenho deficitário em pelo menos dois testes dentro do mesmo domínio cognitivo, ou um teste em dois ou mais domínios cognitivos. O desempenho deficitário foi definido a partir de uma pontuação inferior a 2,0 DPs nos testes individuais em relação a dados normativos localmente estabelecidas, de acordo com a recomendação de dois estudos realizados na Rush University, em Chicago (GOLDMAN et al., 2013; GOLDMAN et al., 2015), de modo ajustado para idade e escolaridade.

Os indivíduos classificados como DP-CCL não deveriam atender aos critérios para demência (ou seja, não poderiam apresentar perda de autonomia e independência para atividades cotidianas, explicada pelos sintomas cognitivos). A definição de caso de demência foi feita pelo autor principal, considerando todos os dados clínicos disponíveis, sob a luz dos critérios de Emre et al. (2007). Nesse contexto, casos de demência foram excluídos da análise.

## (2) Sintomas de depressão

Os sintomas de depressão foram classificados, em nível de rastreio, de modo fundamentado na pontuação do Inventário de Depressão de Beck (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996): (a) depressão maior, se moderada - escore entre 19 e 29; ou grave - entre 30-63); (b) depressão menor: escore entre 10 e 18; ou, (c) depressão ausente ou mínima (escore < 10).

## (3) Sintomas de transtorno de ansiedade

Os sintomas de ansiedade (*lato sensu*) foram avaliados em nível de rastreio, de acordo com a abordagem de Zigmond e Snaith (1983) para a escala HADS-A, que classifica a ansiedade, baseado em pontos de corte, em improvável (0-7 pontos), questionável (8-11 pontos) e provável (12-21 pontos).

## (4) Rastreio de provável TCSR

Os sintomas de TCSR foram avaliados por meio da escala RBDSQ-BR e a classificação em "provável TCSR" se baseou nos pontos de corte apresentados por Pena-Pereira et al. (2020) para a escala.

#### 4.2.10 Imagem por Ressonância Magnética

##### 4.2.10.1 Aquisição das imagens

Uma subamostra dos participantes (n=64) foi examinada por meio de neuroimagem, em aparelho de Ressonância Magnética de alto campo (3 Tesla). Nesse protocolo, foram coletados dados de sequências específicas para a mensuração dos volumes de SB e SC, e estimativa de integridade microestrutural (axonal) de tratos da SB, com análise e processamento por meio dos métodos *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS) e TractSeg, detalhados nas seções seguintes.

A aquisição das imagens foi realizada em aparelho Philips Achieva 3,0 Tesla (Best, Holanda), equipado com bobina SENSE de 8 canais, localizado no Hospital Santa Marta (Taguatinga-DF). Foram obtidas sequências semelhantes às do estudo Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative-3 (ADNI-3) (WEINER et al., 2017), incluindo: (1) 3D-T1 TFE, com FOV 208x240x256, com resolução reconstruída de 1x1x1 mm, TE=min full echo, TR=2300 ms, TI=900 ms, aquisição acelerada em 2x; (2) Tensor de Difusão (DTI), com FOV 232x232x160cm, resolução reconstruída de 2x2x2mm, TE=71 ms; TR=3300 ms, 32 direções, *single-shell*,  $b=800\text{mm/s}^2$ .

##### 4.2.10.2 Processamento computacional

Os dados quantitativos da neuroimagem foram processados computacionalmente e extraídos em softwares específicos: FreeSurfer (REUTER; ROSAS; FISCHL, 2010; DALE; FISCHL; SERENO, 1999; FISCHL; SERENO; DALE, 1999; FISCHL, 2012), MRtrix3 (TOURNIER et al., 2019), DIPY (GARYFALLIDIS et al., 2014), ANTs (AVANTS et al., 2008), FSL-FMRIB (JENKINSON et al., 2012). O processamento é resumido de forma esquemática na Figura 13.

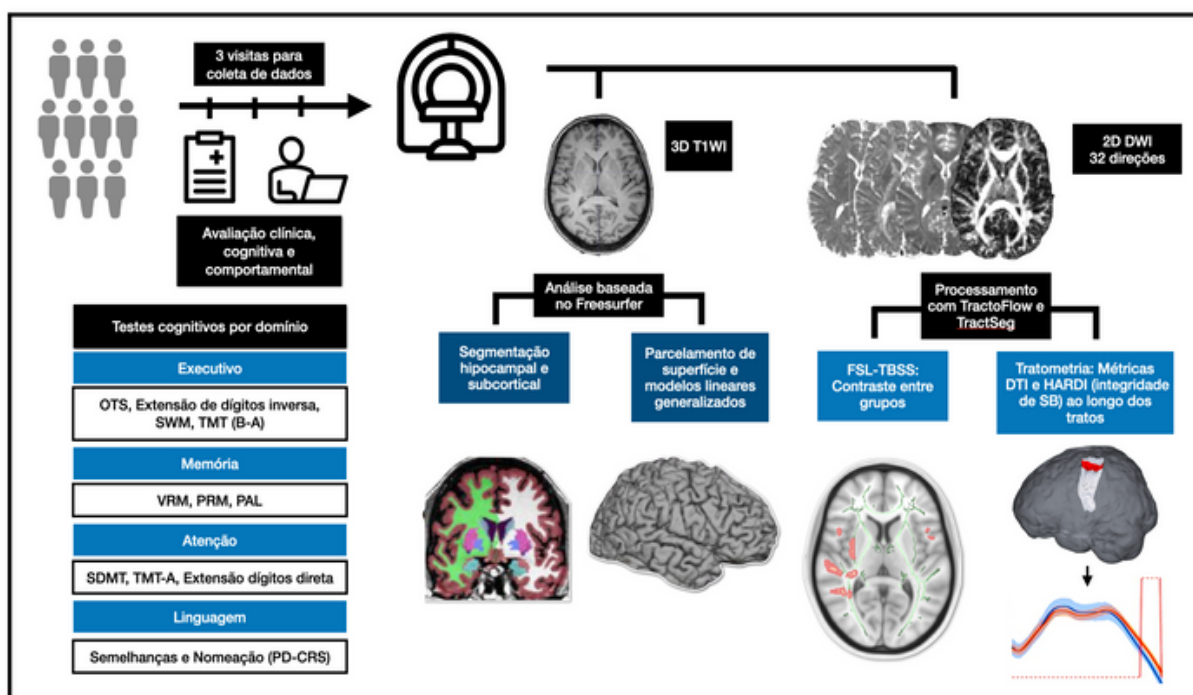


Figura 13 — Delineamento do recrutamento, coleta de dados clínicos e de neuroimagem. A neuroimagem foi processada utilizando quatro diferentes técnicas: segmentação do hipocampo, análise de superfície, TBSS e tratometria.

Fonte: Estudo Brasília Parkinson (2021). Descrição: a figura demonstra o processo de coleta de dados clínicos, neuropsicológicos e de neuroimagem e resume os passos de processamento da neuroimagem, detalhados no texto.

Na análise baseada no FreeSurfer (<http://surfer.nmr.harvard.edu/>) (FISCHL, 2012), o processamento da imagem envolveu, sumariamente: remoção de tecido não cerebral, transformação automatizada de Tailarach, normalização da intensidade de sinal, rotulagem dos volumes (REUTER; ROSAS; FISCHL, 2010), segmentação de substância branca subcortical e volume de estruturas subcortical (DALE; FISCHL; SERENO, 1999), extração da superfície cortical (FISCHL; SERENO; DALE, 1999; FISCHL et al., 1999), registro do atlas de superfície, rotulagem dos giros de acordo com o atlas de Desikan/Killiany (DESIKAN et al., 2006) e determinação da espessura, volume e curvatura do córtex cerebral (Figura 14).

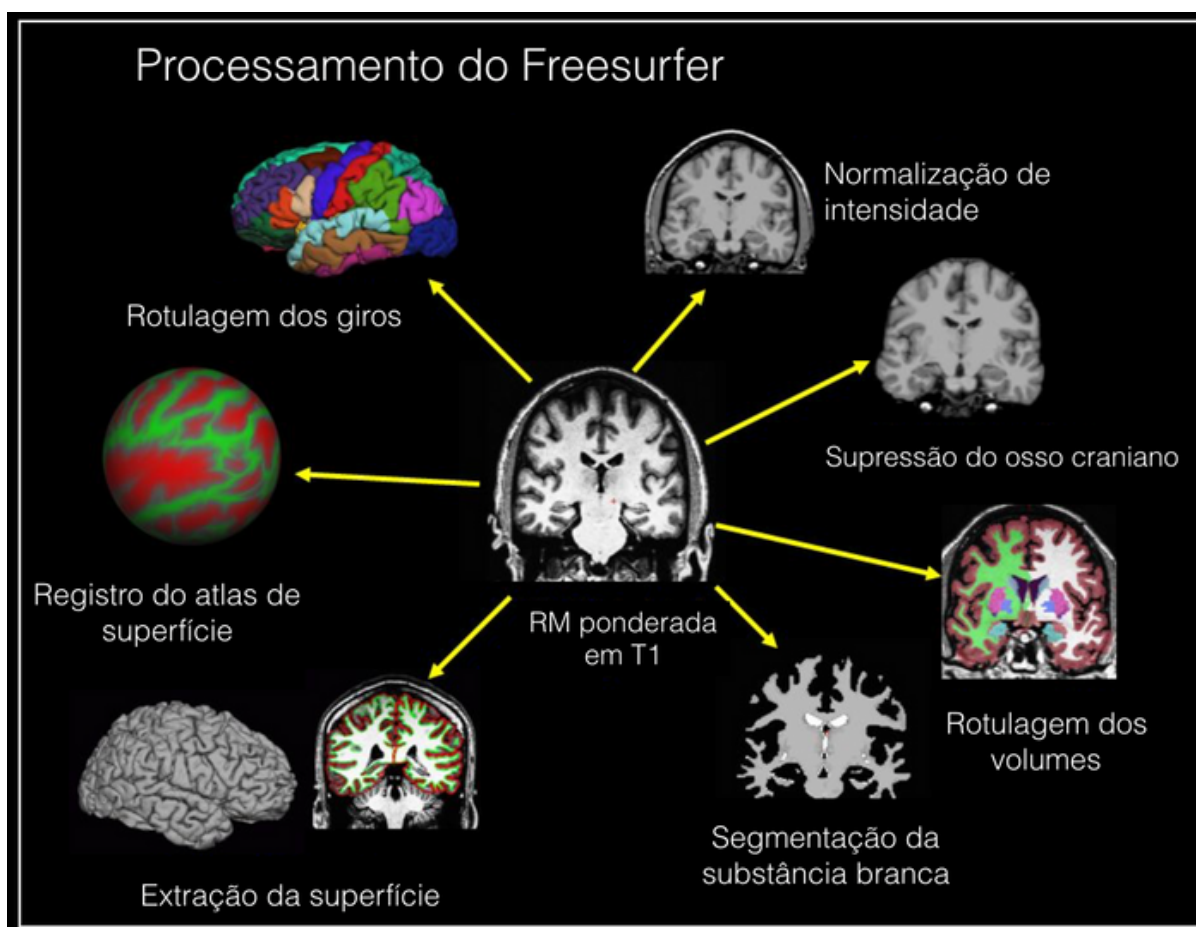


Figura 14 — Etapas de processamento da imagem por Ressonância Magnética no software FreeSurfer.

Fonte: Adaptado de: FreeSurfer Tutorials, FreeSurferWiki, MGH, Harvard University (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/Tutorials>). Descrição: o processamento da imagem se inicia com a normalização de intensidade de sinal, e vai, no sentido horário, até a atribuição de rótulos aos giros corticais.

#### 4.2.10.3 Controle de qualidade do processamento automatizado

Todas as imagens de ressonância magnética foram inspecionadas quanto a artefatos significativos, como distorções geométricas grosseiras, artefatos de movimento da cabeça ou perda de sinal. As sequências foram verificadas em busca de sinais de acidente vascular cerebral ou outras doenças estruturais cerebrais que poderiam influenciar a análise, e resultaram na exclusão de parte da amostra. Este procedimento foi detalhado no Figura 27, na seção de Resultados. Imagens ponderadas em DWI e T1 também foram analisadas com o instrumento Dmriqc-flow ([https://github.com/scilus/dmriqc\\_flow](https://github.com/scilus/dmriqc_flow)), para controle de qualidade de ressonância magnética de difusão, que utiliza a sobreposição entre as saídas do Freesurfer e a

imagem de RM não processada, assim como a inspeção dos resíduos para identificar discrepâncias, como artefatos significativos de movimentação da cabeça, ou erros de segmentação.

#### 4.2.10.4 Comparação entre os grupos (volume e espessura cortical)

A suavização dos mapas corticais foi realizada usando um núcleo gaussiano circular simétrico com uma largura total na metade do máximo (FWHM, *full width at half maximum*) de 10 mm. A sobreposição das diferenças de espessura ou volume cortical entre os grupos em uma superfície cortical de referência permitiu a representação visual dos resultados, usando os softwares Freeview ou Surf-Ice (RORDEN, 2021). Estas ferramentas renderizam um modelo de superfície do córtex com sobreposições de estatísticas ilustrativas.

Modelos lineares generalizados (GLM) foram usados para calcular a análise vértice-a-vértice das medidas corticais em cada hemisfério; os grupos clínicos (Controles, DP-CI e DP-CCL) foram comparados usando a função do FreeSurfer "*mri\_glmfit*", considerando as covariáveis idade, escolaridade e sexo. Reamostragens baseadas em permutações, com 1.000 iterações, associados a correção de erro familiar baseada em agrupamentos (*cluster-based family-wise error - FWE - correction*) para ajustar comparações múltiplas, foram utilizadas, com um limiar de  $p < 0,05$ , conforme recomendação formal de estudo simulado dos criadores do FreeSurfer, visando minimizar chance de resultados falsos positivos (GREVE; FISCHL, 2018).

#### 4.2.10.5 Cálculo de volume de segmentos do corpo caloso e de subcampos hipocampais

O corpo caloso foi segmentado em porção anterior, média-anterior, central, média-posterior, e posterior (Figura 15), e os dados volumétricos foram normalizados para o volume da cavidade intracraniana, conforme o descrito no estudo de Goldman et al. (2017). Para tanto, utilizou-se a função *mri\_cc* do software FreeSurfer 7.1, e os dados volumétricos do corpo caloso, obtidos a partir da função *aseg2stats*, foram divididos pela variável *EstimatedTotalIntraCranialVol*.

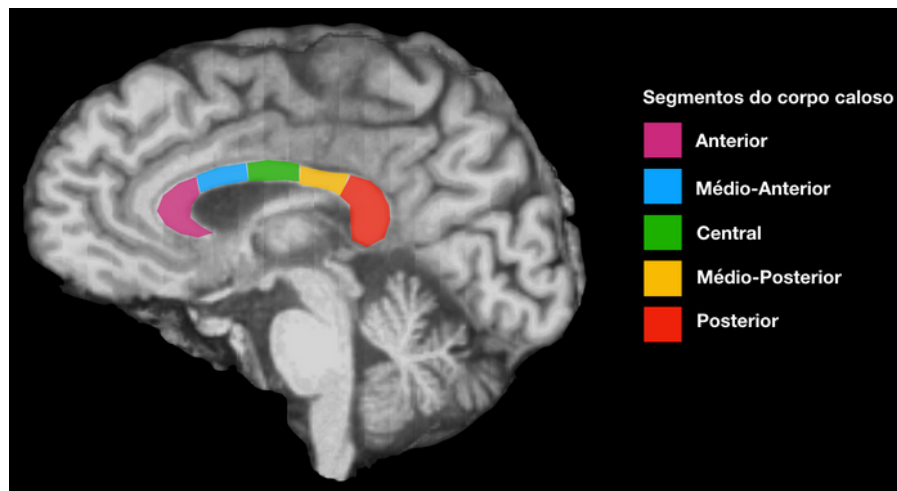


Figura 15 — Esquema visual ilustra a segmentação do corpo caloso em porções anterior, média-anterior, central, média-posterior e posterior.

Fonte: Adaptado de Goldman et al., 2017

A imagem T1 de alta resolução (3 tesla) da região temporal mesial foi utilizada para a segmentação da formação hipocampal, conforme o protocolo próprio do Freesurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/HippocampalSubfieldsAndNucleiOfAmygdala>). Essa ferramenta se baseia em um atlas probabilístico construído com dados de RM *ex-vivo* de ultra-alta resolução (aprox. 0,1x0,1mm, isotrópica) para produzir uma segmentação automatizada dos subcampos do hipocampo (IGLESIAS et al., 2015).

Os hipocampos esquerdo e direito foram segmentados nos seguintes subcampos: parassubículo, pré-subículo, subículo, CA1, CA2–3, CA4, camada de células granulares do giro dentado (GC-DG), área de transição hipocampo-amígdala (ATAH), fímbria, camada molecular, fissura hipocampal e cauda hipocampal, conforme a Figura 16 (IGLESIAS et al., 2015). De modo similar ao procedimento realizado com o corpo caloso, as medidas de volumes dos subcampos hipocampais foram ajustadas ao volume da cavidade intracraniana, dividindo-se o valor bruto pela variável *EstimatedTotalIntraCranialVol*.



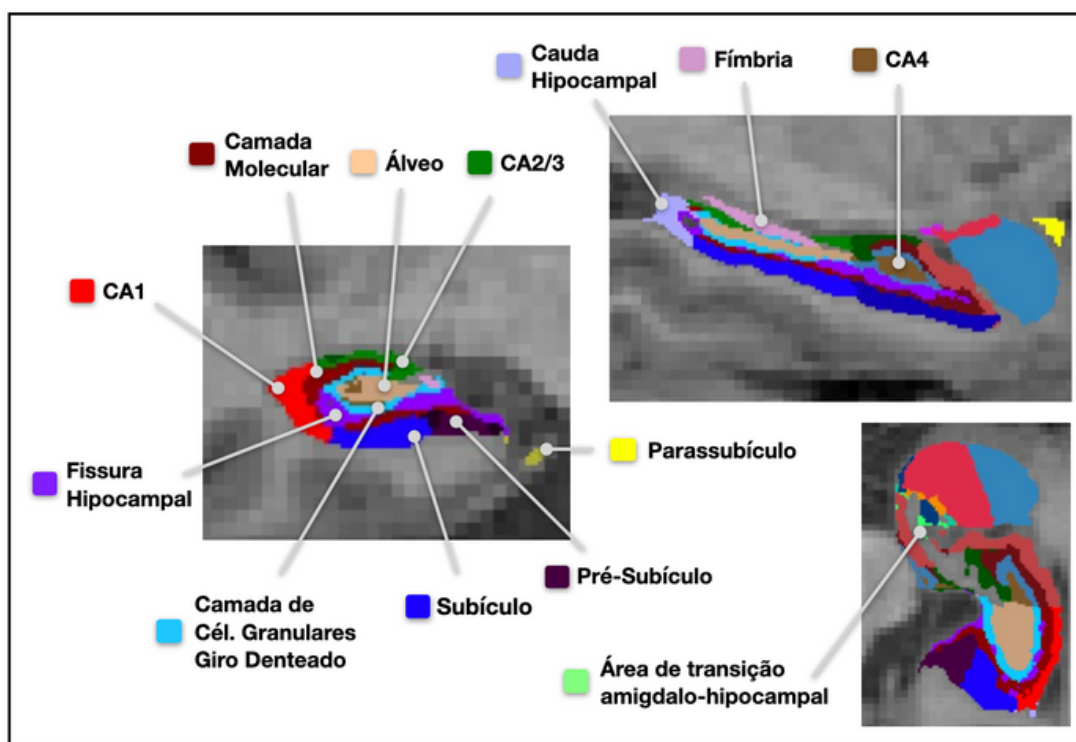


Figura 16 — Esquema visual demonstra segmentação dos 13 subcampos hipocampais realizada no FreeSurfer, com legenda colorida

Fonte: Imagem gerada a partir dos dados de neuroimagem de um paciente do estudo Brasília Parkinson (2021), com os subcampos rotulados, conforme o método de Iglesias et al. (2015)

#### 4.2.10.6 Análise de métricas de difusão e tratometria.

As imagens ponderadas em DWI e T1 foram processadas computacionalmente em conjunto com o software *TractoFlow* (<https://tractoflow-documentation.readthedocs.io/en/latest/>), ferramenta automatizada que extrai métricas DTI e HARDI (THEAUD et al., 2020), desenvolvida no *Sherbrooke Connectivity Imaging Laboratory*, Universidade de Sherbrooke (<http://scil.usherbrooke.ca/en/>). Este software de código aberto executa um fluxo automatizado de processamento que utiliza as ferramentas *Nextflow* (<https://github.com/nextflow-io/nextflow>) e *Singularity* (<https://singularity.hpcng.org>) para garantir resultados reprodutíveis, e é descrito em detalhes abaixo.

##### 4.2.10.6.1 Processamento da imagem no *TractoFlow*

O manejo de artefatos menores foi executado com a ferramenta *dwidenoise* do software MRtrix3 (TOURNIER et al., 2019). Em seguida, foram realizados os

seguintes passos utilizando comandos do FSL (JENKINSON et al., 2012): extração de máscara com o conteúdo do cérebro com o comando *bet* e aplicadas a correção *Eddy*. A máscara cerebral foi também extraída da sequência *b0* e aplicada a todo o cérebro usando o comando *bet* do FSL. Correção de viés N4, a fim de normalizar as intensidades de sinal, foi aplicada à imagem *b0* e, em seguida, a todo o cérebro usando o software ANTs (TUSTISON et al., 2010). A imagem foi recortada usando o pacote DIPY (GARYFALLIDIS et al., 2014). Normalização de intensidade DWI foi feita com a função *dwinormalise* (MRtrix3). Os dados foram reamostrados para resolução espacial isotrópica de 1 mm usando o DIPY, para refinar os detalhes anatômicos.

Imagens ponderadas em T1 foram pré-processadas usando o mesmo protocolo para limpeza de artefatos, correção de viés N4, reamostragem, extração de máscara do cérebro e recorte descrito para os dados DWI. A imagem T1 foi co-registrada, com a opção não linear multivariada (SynANTs) (AVANTS et al., 2008), nas imagens *b0* e nos mapa de FA. Segmentações da SB, SC e do líquido cefalorraquidiano foram feitas com o comando *FAST* (FSL) e essas máscaras foram usadas para computar mapas de *tracking* (localização de feixes de fibras de SB). Os *shells* DTI e as métricas foram extraídos usando as ferramentas DIPY e SCILPY (<https://github.com/scilus/scilpy>).

#### 4.2.11 Análise dos dados de DTI baseada em Tratos (TBSS)

Projetamos os mapas de métricas dos tensores (AD, RD, MD e FA) em um esqueleto padronizado da SB para uma análise estatística baseada em voxels com a técnica de estatística espacial baseada em tratos (*Tract-Based Spatial Statistics*, TBSS, FSL) (SMITH et al., 2006). Esta análise inclui modelos generalizados lineares com testes de permutação não-paramétricos, na função *randomise*, com 5.000 iterações, para correção de comparações múltiplas e aprimoramento por agrupamentos sem limiar (*threshold-free cluster enhancement*, TFCE). Os resultados foram considerados significativos se valor de  $p < 0,05$ , corrigido pelo TFCE. Os agrupamentos de voxels com diferenças estatisticamente significativas nos resultados da análise TBSS foram escolhidos como a região de interesse, e os valores médios de métricas destes agrupamentos foram extraídos.

#### 4.2.12 Avaliação de Tratos Automatizada (Tratometria)

Usamos a aplicação *TractSeg* (<https://github.com/MIC-DKFZ/TractSeg>), criada pela Divisão de Computação de Imagens Médicas (MIC) do Centro Alemão de

Pesquisa do Câncer (DKFZ), para obter estatísticas de métricas de DTI ao longo do trato (Tratometria) (WASSERTHAL et al., 2019; WASSERTHAL; NEHER; MAIERHEIN, 2018). Esse software cria tratogramas específicos de cada feixe por meio de uma rede neural totalmente convolucional, que segmenta diretamente os tratos de SB. Calcula valores de métricas DTI (FA, MD, AD, RD) ao longo de 100 partes de cada trato. Correlações e testes t são estimados ao longo desses 100 pontos. Utiliza-se a correção de comparações múltiplas baseada em 5.000 permutações de Nichols e Holmes (2002) para ajustar apropriadamente os valores de p de acordo com a estrutura de correlações entre os dados. Um nível de confiança de  $p < 0,05$  não corrigido (o valor de p corrigido é diferente para cada feixe, dependendo da estrutura de correlações entre cada ponto) foi usado. As covariáveis (idade, sexo, escolaridade e MDS-UPDRS parte 3) foram controladas, regredindo-as a partir dos dados, antes de realizar o teste de comparação de médias ou a análise de correlação. O procedimento segue o método previamente descrito por Yeatman et al. (2012).

Métricas de DTI de vinte e nove feixes de SB foram extraídas de modo automatizado: fascículo arqueado (AF), radiações talâmicas anteriores (ATR), corpo caloso (rostro, CC 1; joelho, CC 2; corpo rostral anterior, CC 3; corpo médio anterior, CC 4; corpo médio posterior, CC 5; istmo, CC 6; esplênio, CC 7), cíngulo (CG), trato corticospinal (CST), trato fronto-pontino (FPT), pedúnculo cerebelar inferior (ICP), fascículo occipito-frontal inferior (IFO), fascículo longitudinal inferior (ILF), pedúnculo cerebelar médio (MCP), radiações ópticas (OR), trato parieto-occipital-pontino (POPT), pedúnculo cerebelar superior (SCP), fascículo longitudinal superior I (SLF I), fascículo longitudinal superior II (SLF II), fascículo longitudinal superior III (SLF III), radiações talâmicas superiores (STR), fascículo uncinado (UF), trato talâmico-pré-motor (T\_PREM), tálamo-parietal (T\_PAR), tálamo-occipital (T\_OCC), estriato-fronto-orbital (ST\_FO), estriato-pré-motor (ST\_PREM). Para fins deste trabalho, analisamos a integridade estrutural de uma seleção de tratos potencialmente associados às funções cognitivas: AF, ATR, CC1-7, CG, IFO, OR, SLFI-III, STR, UF, T\_PAR, T\_OCC, ST\_FO (Figura 17).

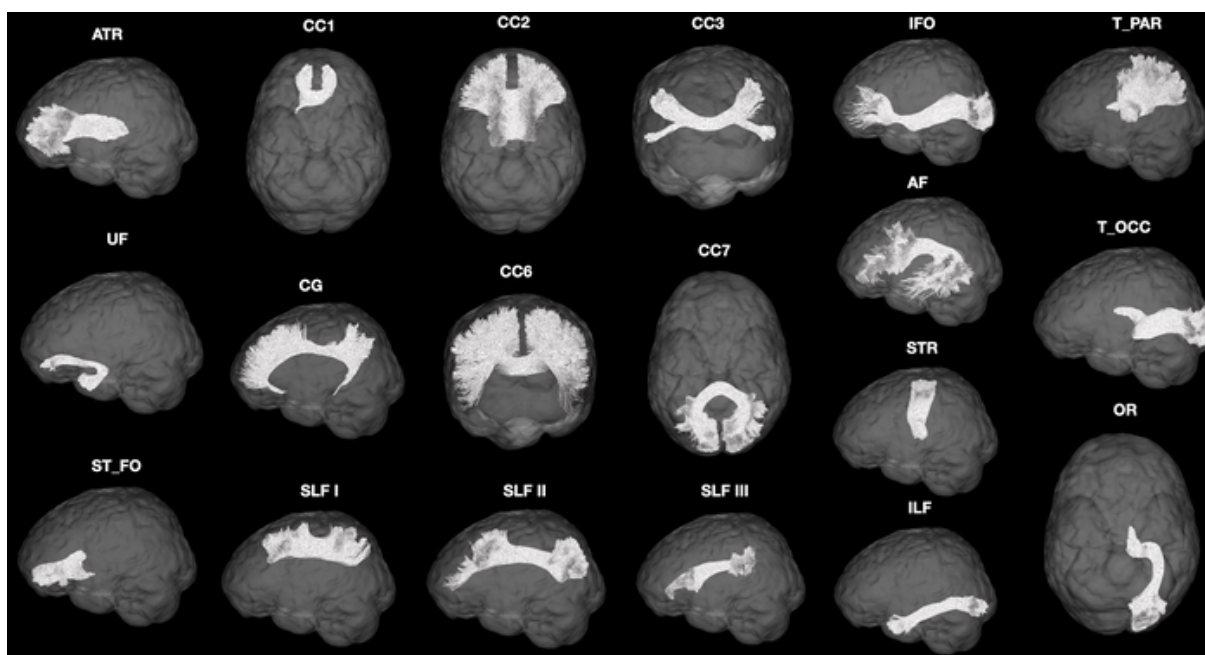


Figura 17 — Feixes de substância branca analisados no estudo, por meio de técnica de tractometria. A integridade estrutural de uma seleção de tratos potencialmente associados à função cognitiva foi avaliada.

Fonte: Dados extraídos com o software TractSeg. Os dados são de um dos participantes do estudo. Nota: Os feixes são mostrados nessa ordem, de cima para baixo, e da esquerda da a direita. Primeira coluna: radiações talâmicas anteriores (ATR), fascículo uncinado (UF), estriato-fronto-orbital (ST\_FO).

Segunda coluna: rostro do corpo caloso (CC1), giro do cíngulo (CG), primeiro feixe do fascículo longitudinal superior (SLF I). Terceira coluna: joelho do corpo caloso (CC2), istmo do corpo caloso (CC6), segundo feixe do fascículo longitudinal superior (SLF II). Quarta coluna: CC 3; corpo caloso médio-anterior (CC3), esplênio do corpo caloso (CC7), segundo feixe do fascículo longitudinal superior (SLF III). Quinta coluna: fascículo fronto-occipital inferior (IFO), fascículo arqueado (AF), radiações talâmicas superiores (STR), fascículo longitudinal inferior (ILF). Sexta coluna: feixes tálamo-parietal (T\_PAR), tálamo-occipital (T\_OCC), e radiações ópticas (OR).

#### 4.2.13 Análise de Dados

Como se trata de estudo com dados multivariados, em diversos distintos banco de dados com centenas de variáveis, a análise de dados foi realizada em grande parte sob o *software* R, versão 4.1.0 (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria), usando diversos pacotes estatísticos. Os dados de neuroimagem foram analisados com modelos generalizados lineares, ajustando o efeito de variáveis demográficas e clínicas (sexo, idade, escolaridade e gravidade do acometimento motor da DP, p.ex.). Os resultados dos valores de p são corrigidos por taxa de descoberta falsa (*false discovery rate*, FDR), quando realizados múltiplos testes simultâneos (BENJAMINI; HOCHBERG, 1995).

Os dados clínicos e neuropsicológicos foram carregados em formulários

eletrônicos com alguns mecanismos de bloqueio de entrada de informações em caso de itens em falta, como forma de minimizar "dados ausentes". A imputação de eventuais dados ausentes (<5%) foi realizada pelo pacote "VIM" do RStudio, usando método kNN (*k-Nearest Neighbor*), baseado em aprendizado de máquina não supervisionado.

A maior parte dos dados coletados possui natureza contínua, para obter maior poder estatístico. Alguns dados categóricos foram dicotomizados ou organizados ordinalmente. Os resultados de análises descritivas da amostra (tendências centrais e valores de dispersão) foram divididos por grupo clínico.

Os testes de Shapiro-Wilk somados à inspeção visual dos histogramas das variáveis contínuas demonstraram uma multiplicidade de distribuições para as centenas de variáveis (Gaussiana, Poisson, zero-inflado, normal assintótica, com cauda longa, etc.). Esta heterogeneidade de distribuições não é incomum em dados biológicos, e é bem conhecida em estudos de neurociência cognitiva, quando há escores de tempo de reação e contagem de erros, por exemplo. Por esse motivo, optou-se por utilizar modelos de regressão baseados em reordenação por permutações para o teste de hipótese nula entre os grupos, considerando como desfechos dos modelos as variáveis sociodemográficas, clínicas, neuropsicológicas, e de neuroimagem, enquanto se controlou simultaneamente por covariáveis.

Os modelos com reordenação por permutação possuem a vantagem principal de não pressupor uma distribuição de probabilidade teórica específica para a variável resposta ou para os resíduos, e ter poucas restrições, apesar de serem computacionalmente intensivos. O pressuposto fundamental que garante a validade dos métodos de permutação é o da intercambialidade sob a hipótese nula, ou seja, de que a distribuição conjunta dos dados permaneça inalterada após as permutações (ALBERTON et al., 2020). Tais modelos mostram vantagens em relação a outros modelos generalizados não paramétricos, como a regressão de quantis, ou modelos de probabilidades proporcionais (logit ordinal, generalização do método de Kruskal-Wallis): exatidão e flexibilidade para lidar com uma grande variedade de situações, não exigindo que seja ajustado um modelo diferente para cada uma das diversas diferentes variáveis.

Em outras palavras, em modelos lineares, os testes de permutação são úteis quando a suposição de normalidade dos resíduos é violada e também quando o tamanho da amostra é pequeno. Além disso, podem ser usados para controlar a taxa de erro familiar (FWER - *family-wise error rate*) no contexto de comparações múltiplas. A análise de comparações pareadas também utilizou o método baseado em permutações para discriminar as diferenças entre os três grupos clínicos, com correção de Benjamini e Hochberg (1995). Para tanto, utilizamos os pacotes do R

"ImPerm" (WHEELER; TORCHIANO, 2016) e "rcompanion" (MANGIAFICO, 2016), com as funções *aovp()*, *Imp()* e *pairwisePermutationMatrix()*, além do pacote "rstatix" (KASSAMBARA, 2021), com a função *p\_adjust()*, para o ajuste FDR, de Benjamini e Hochberg (1995).

Os dados vértice-a-vértice da superfície cortical foram analisados em modelos lineares generalizados (GLM), com entrada no *software* FreeSurfer. Como método de controle de diferenças (incluindo covariáveis, subgrupos, e interações), foram utilizadas reamostragens com 1.000 permutações, e correção para taxa de falsas descobertas por meio de uma estratégia de agrupamento (*cluster*), seguindo as recomendações de Greve e Fischl (2018).

Nos modelos lineares que envolviam métricas de tensor de difusão ou de espessura e volume cortical, idade, escolaridade e sexo foram utilizados como covariáveis, quando comparados os três grupos (Controle, DP-CI e DP-CCL). Quando a comparação incluiu apenas indivíduos com DP, a pontuação total na MDS-UPDRS parte 3 foi adicionada no ajuste. As variáveis que se referiam ao volume de estruturais cerebrais (volume cortical, segmentos do corpo caloso e subcampos do hipocampo, por exemplo) foram controladas adicionalmente pelo volume intracraniano estimado.

Correlações parciais entre os domínios cognitivos e os volumes dos subcampos da formação hipocampal, no grupo Parkinson, foram realizadas seguindo o procedimento subsequente. Em primeiro lugar, se fez o ajuste de um modelo linear tendo como desfecho uma das variáveis cognitivas e como preditores as variáveis de confundimento, e calculam-se os resíduos desse modelo. Em seguida, foi ajustado um modelo linear com uma variável cerebral como desfecho e as variáveis de confundimento como preditores, e também se calculam os resíduos desse modelo. Então, a correlação entre os resíduos foi calculada. O procedimento era repetido para cada par de variáveis de interesse (variável cognitiva e cerebral), e plotado sob a forma de um mapa de calor, usando os pacotes do R "correlation" (MAKOWSKI et al., 2019) e "corrplot" (FRIENDLY, 2002), ajustado por FDR. O código-fonte para a realização desse procedimento, utilizando o R, foi gentilmente cedido pelos pesquisadores Erikson Kaszubowski e Danilo Pereira.

## 5 ESTUDO 2 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período de março de 2019 a agosto de 2021, o estudo realizou a triagem de 93 participantes (77 pacientes e 16 controles). Três participantes com DP foram excluídos porque o diagnóstico de demência foi realizado. Um participante do grupo controle foi excluído devido a desempenho discrepante em testes de velocidade de processamento e função executiva. Dois pacientes foram excluídos devido ao diagnóstico de parkinsonismo atípico (um caso de Paralisia Supranuclear Progressiva-forma parkinsoniana, e um caso de PSP-síndrome de Richardson). Dois pacientes com DP foram excluídos devido a pequenos infartos corticais achados incidentalmente, um paciente com DP foi excluído por ser classificado no estágio Hoehn & Yahr III. Dessa forma, a amostra final foi composta de 69 pacientes e 15 controles (84 indivíduos). Cada participante realizou um mínimo de três visitas de cerca de uma hora e meia de duração, ao Laboratório de Neurociência e Comportamento - UnB, ou à Clínica N.A. Neurologistas Associados, para entrevista, exame clínico e neuropsicológico. No total, estimamos um total de cerca de 378 horas apenas para a coleta de dados clínicos e neuropsicológicos.

### 5.1 CLASSIFICAÇÃO DO GRUPO COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

Uma aproximação dos critérios de Litvan et al. (2012), proposta por Pereira et al. (2014), com modificações nos pontos de corte conforme as recomendações de Goldman et al. (2013) é apresentada como a principal categorização de grupos clínicos do estudo, uma vez que, de acordo com o racional proposto por Goldman et al. (2015), haveria menor chance de inflar o grupo DP-CCL por inclusão de falsos positivos em comparação com as recomendações originais.

Considerando os critérios de CCL acima, obtivemos uma amostra de 25 pacientes com DP-CCL, 44 pacientes com DP e cognição intacta (DP-CI), e 15 controles. A amostra com DP-CCL representou 36,23% (n=25/69) da amostra total de pacientes com DP, número que muito se aproxima à prevalência descrita em revisões sistemáticas antecedentes (AARSLAND et al., 2010; BAIANO et al., 2020).

### 5.2 CORRELATOS CLÍNICOS

#### 5.2.1 *Participantes*

As variáveis sociodemográficas de cada grupo são descritas na Tabela 5. Os grupos não mostraram diferenças estatisticamente significativas quanto à idade e ao

sexo. Considerado isoladamente o grupo DP, não houve diferenças quanto ao estágio Hoehn & Yahr, à duração da doença, à dose equivalente de levodopa diária ou à parte 3 da MDS-UPDRS.

Houve maior frequência de uso de agonistas dopaminérgicos no grupo DP-CI (50%) em relação ao grupo DP-CCL (24%). Houve efeito estatisticamente significativo do fator grupo sobre a escolaridade ( $p=0,004$ ) no modelo ANCOVA com permutações. Após comparações múltiplas ajustadas, verificou-se que o grupo DP-CCL apresentava duração da educação formal ( $13,1 \pm 4,8$  anos) significativamente diferente tanto do grupo DP-CI ( $16,3 \pm 3,3$  anos,  $p=0,007$ ) quanto do grupo controle ( $16,8 \pm 3,1$  anos,  $p=0,02$ ). O grupo DP-CI mostrou idade de início da doença estatisticamente diferente (mais jovem) do que o grupo DP-CCL.

Houve diferença entre os grupos nos escores na BDI e na escala HADS-A, assim como no índice de qualidade de vida PDQ-8-SI. Comparações pareadas mostraram que ocorreu diferença entre os dois grupos com DP e o grupo controle, porém não entre os grupos de pacientes com DP. Os resultados são descritos na Tabela 5, e explorados em detalhes mais à frente, no texto. Potenciais diferenças em relação à gravidade do acometimento motor, tanto dos sintomas axiais quanto apendiculares, são exploradas no próximo tópico.

Tabela 5 — Dados sociodemográficos e clínicos da amostra, comparando controles (n=15) e pacientes com DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25) (continua)

Variável demográfica (média $\pm$ dp)	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p
Escolaridade (anos)	16,8 $\pm$ 3,1	16,3 $\pm$ 3,3	13,1 $\pm$ 4,8	0,04 (b,c)
Idade (anos)	63,53 $\pm$ 8,92	59,75 $\pm$ 10,79	65,76 $\pm$ 10,33	ns
Dose equivalente de levodopa (LEDD, mg/dia)	-	614,02 $\pm$ 385,76	598,36 $\pm$ 311,71	ns
Duração desde diagnóstico (anos)	-	4,68 $\pm$ 3,80	3,50 $\pm$ 2,25	ns
Idade ao diagnóstico da DP (anos)	-	55,10 $\pm$ 12,14	62,12 $\pm$ 10,78	0,023
Sexo masculino, n (%)	9 (60%)	28 (66%)	16 (64%)	ns
Hoehn & Yahr, n (%)	-	I: 23 (52%) II: 21 (48%)	I: 10 (40%) II: 15 (60%)	ns
MDS-UPDRS, parte 3	-	23,59 $\pm$ 12,87	26,72 $\pm$ 13,48	ns
PD-CRS - escore total	102,53 $\pm$ 10,4	100,91 $\pm$ 12,01	81,36 $\pm$ 11,69	<0,001 (b,c)
MoCA - escore total	26,6 $\pm$ 2,69	26,02 $\pm$ 2,06	22,2 $\pm$ 3,33	<0,001 (b,c)
Horas diárias com discinesia	-	0,59 $\pm$ 1,77	0,72 $\pm$ 1,62	ns



Tabela 5 — Dados sociodemográficos e clínicos da amostra, comparando controles (n=15) e pacientes com DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25) (conclusão)

Variável demográfica (média ± dp)	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p
Horas diárias em OFF	-	1,45 ± 2,16	1,36 ± 2,04	ns
BDI	4,4 ± 3,38	10,11 ± 6,99	12,16 ± 8,2	0,0028 (a,b)
Escore PIGD	-	0,54 ± 0,5	0,74 ± 0,73	ns
Escore de tremor	-	0,42 ± 0,33	0,59 ± 0,4	ns
HADS-A	3,07 ± 2,28	5,7 ± 3,75	7,04 ± 4,12	0,0224 (a,b)
PDQ-8 Índice Sumário (PDQ-8-SI)	15,83 ± 17,01	28,91 ± 16,39	32 ± 17,8	0,0054 (a,b)
<b>Medicamentos</b>				
Levodopa, n (%)	-	37 (84%)	24 (96%)	ns
Agonista dopaminérgico, n (%)	-	22 (50%)	6 (24%)	0,043
Inibidor da MAO, n (%)	-	10 (23%)	5 (20%)	ns
Inibidor da COMT, n (%)	-	5 (11%)	1 (4%)	ns
Amantadina, n (%)	-	6 (14%)	2 (8%)	ns
<b>Comorbidades</b>				
Hipertensão arterial, n (%)	6 (40%)	11 (25%)	8 (32%)	ns
Diabetes mellitus, n (%)	2 (13%)	3 (7%)	1 (4%)	ns
Dislipidemia, n (%)	4 (27%)	6 (14%)	5 (20%)	ns
Hipotireoidismo, n (%)	1 (7%)	5 (11%)	4 (16%)	ns
Neoplasia, n (%)	0 (0%)	2 (5%)	2 (8%)	ns
Doença arterial coronariana, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (12%)	0,028 (ns)
Apneia obstrutiva do sono em tratamento, n (%)	1 (7%)	5 (11%)	6 (24%)	ns

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANCOVA com reordenação por permutações, para variáveis contínuas. Teste exato de Fisher para variáveis categóricas. DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve. Comparações múltiplas baseadas em permutação. a= DP-CI vs. controles  $p \leq 0,05$ ; b= DP-CCL vs. Controles  $p \leq 0,05$ ; c= DP-CCL vs. DP-CN  $p \leq 0,05$ ; MAO= Monoamino-oxidase; COMT= Catecol-O-metil-transferase.

Dadas possíveis heterogeneidades em algumas variáveis demográficas que pudessem gerar viés às análises entre os grupos, decidiu-se por incluir tanto o termo idade quanto escolaridade como variáveis de ajuste, a partir desse ponto, nas análises de comparação de dados neuropsicológicos e clínicos com escores brutos (ou seja, pontuações que não tenham sido previamente corrigidos).

A associação de menor escolaridade com declínio cognitivo, reproduzida em nossa amostra, é assunto extensamente explorado na literatura da neurologia cognitiva, em diferentes contextos. Essa associação é geralmente interpretada à luz da hipótese da reserva cognitiva, que explica diferenças individuais na resiliência a mudanças cerebrais relacionadas à idade ou no enfrentamento de alterações patológicas neuronais (STERN, 2012; HINDLE; MARTYR; CLARE, 2014). Estudo neuropatológico brasileiro demonstrou, por exemplo, que o nível educacional modula a relação dos achados patológicos com as habilidades cognitivas (FARFEL et al., 2013). De modo análogo, níveis de escolaridade mais altos (mais duradouros, em anos) se correlacionaram a um risco de demência menor e a um peso cerebral maior em exames neuropatológicos de mais de 800 cérebros no consórcio EClipSE. As associações entre variáveis neuropatológicas e demência clinicamente definida diferiram a depender da "dose" de educação, de forma que maior nível educacional associou-se a menor risco de demência, independentemente da intensidade da neuropatologia (ECLIPSE COLLABORATIVE MEMBERS et al., 2010). A reserva cognitiva, sob esse ponto de vista e considerando essas evidências, poderia atuar como um moderador entre as alterações teciduais cerebrais e as manifestações clínicas cognitivas.

Em investigação que computou o impacto de fatores de risco para comprometimento cognitivo na DP, Marinus et al. (2018) exploraram 18 estudos longitudinais. Os autores encontraram associação independente de DP-CCL ou D-DP com os seguintes fatores demográficos: idade avançada, maior gravidade global dos sintomas motores, comprometimento da fala, idade mais avançada no início da DP, gravidade da bradicinesia, maior estágio de Hoehn e Yahr, comprometimento axial, menor nível de escolaridade, presença de depressão e sexo masculino. Replicamos em nosso estudo tanto as associações de DP-CCL com menor escolaridade quanto com maior idade ao início da doença. No item 6.2.2 a seguir apresentado, exploramos também a questão da função motora.

## 5.2.2 Sintomas motores

### 5.2.2.1 Sintomas axiais são mais intensos no grupo DP-CCL

No modelo ANCOVA com permutações, considerando a idade como covariável, comparamos os sub-escores motores entre os grupos DP-CCL e DP-CI. O grupo DP-CCL apresentou maiores valores médios do escore composto de sintomas axiais quando comparado ao grupo DP-CI ( $4,48 \pm 2,96$  vs.  $3,18 \pm 2,23$ ,  $p=0.047$ , Soma dos quadrados=21,4; Média dos quadrados=21,4, modelo

convergente após 2.064 iterações). Os subescores de bradicinesia, tremor e rigidez não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos, considerando o ajuste por idade.

Não houve, entre os grupos, diferença na proporção de indivíduos classificados como subtipo motor TD, PIGD ou indeterminado/misto, no teste de qui-quadrado (Figura 18).

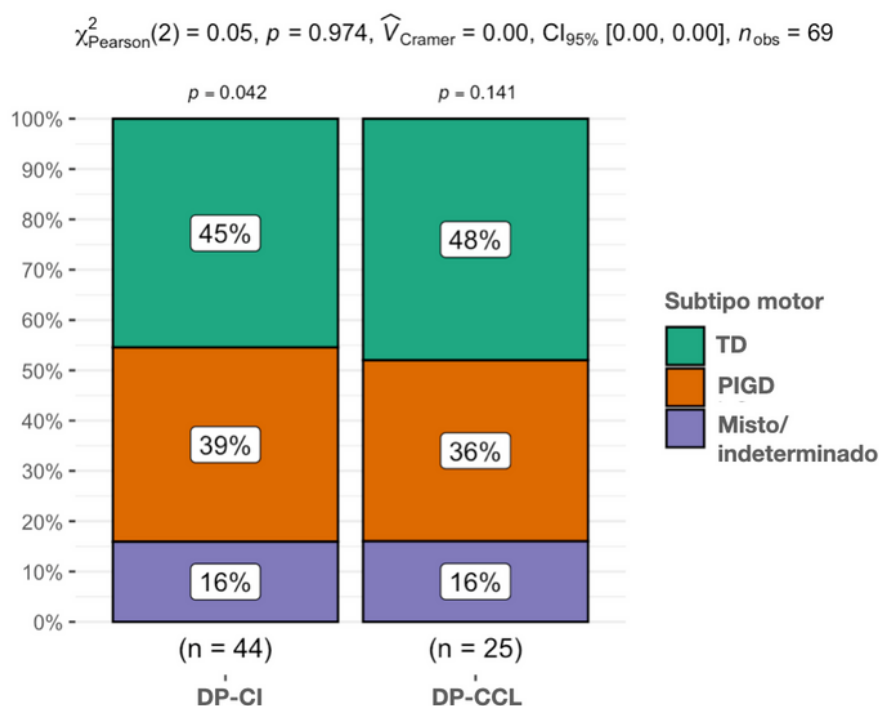


Figura 18 — Gráfico de barras comparando a proporção de subtipos motores da DP entre os grupos DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25).

Fonte: Dados da Coorte Brasília Parkinson (2021). TD- tremor dominante; PIGD- transtorno de marcha/instabilidade postural; DP-CCL- doença de Parkinson com comprometimento cognitivo leve; DP-CI=doença de Parkinson com cognição intacta.

### 5.2.3 SINTOMAS NÃO MOTORES DA DP

#### 5.2.4 Níveis de ansiedade e depressão foram mais intensos nos pacientes com doença de Parkinson

O grupo de pacientes com DP mostrou pontuação maior nos escores das escalas HADS-A, HADS-D e BDI (Tabela 6), após ajuste por idade, sexo e escolaridade. Não houve diferença entre os grupos DP-CCL e DP-CI, após as comparações pareadas, quanto à pontuação total de HADS-A, HADS-D e BDI,

ajustadas para idade, sexo e escolaridade. A comparação entre os grupos quanto às categorias de distúrbios do humor (depressão ausente, leve, moderada ou grave) e de transtorno de ansiedade (improvável, questionável e provável) é descrita nas Figuras 19 e 20.

Tabela 6 — Comparação dos níveis de ansiedade e depressão aferidos por meio de instrumentos padronizados, entre controles (n=15), DP-CI (n=44), e DP-CCL (n=25)

Variável (escore total)	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p
BDI	4,4 ± 3,38	10,11 ± 6,99	12,16 ± 8,2	0,0058 (a,b)
HADS-A	3,07 ± 2,28	5,7 ± 3,75	7,04 ± 4,12	0,003 (a,b)
HADS-D	1,73 ± 1,49	5,93 ± 3,96	6,36 ± 3,7	<0,001 (a,b)

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANCOVA com reordenação por permutações, para variáveis contínuas, corrigido por idade, sexo e escolaridade. Comparações múltiplas baseadas em permutação. a= DP-CI vs. controles  $p \leq 0,05$ ; b= DP-CCL vs. Controles  $p \leq 0,05$ ; c= DP-CCL vs. DP-CN  $p \leq 0,05$ . DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve. BDI= Inventário de Depressão de Beck; HADS-A- Pontuação de Ansiedade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-D: Pontuação de Depressão da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão.

A frequência de transtornos do humor é compatível com o previamente relatado na literatura médica internacional (SCHRAG; TADDEI, 2017). Considerando especificamente os dados da BDI e seus respectivos pontos de corte, a amostra apresentou prevalência de depressão moderada ou grave, de 9% no grupo DP-CI, e de 20% no grupo DP-CCL. Esses resultados são muito próximos às cifras de prevalência de depressão maior que é da ordem de 17% e são relatadas em revisão sistemática de Reijnders et al. (2008), estimada para a população total de pacientes com DP.

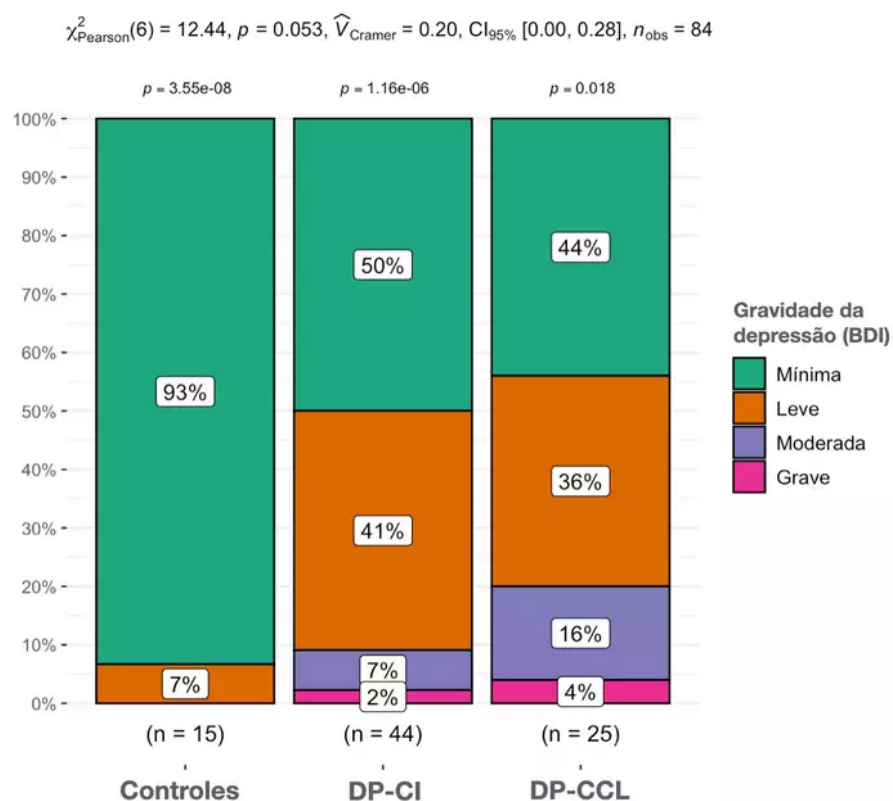


Figura 19 — Gráfico de Barras com comparação das proporções de categorias de depressão (mínima, leve, moderada e grave), conforme pontuação no Inventário de Depressão de Beck, entre controles (n=15), DP-CI (n=44), e DP-CCL (n=25).

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Nota: Gráfico gerado no pacote do R "ggstatsplot".

A prevalência de rastreio positivo para transtorno de ansiedade (provável ou questionável), 25% no grupo DP-CI, e 40% no grupo DP-CCL, medida de modo inespecífico pela pontuação de 8 ou mais pontos na escala HADS-A, mostra-se muito similar à da meta-análise de Broen et al. (2016), estimada em torno de 31%. Ressalta-se que há, portanto, compatibilidade de nossas estimativas com as internacionais, ainda que incluídos apenas pacientes em estágio HY 1 e 2.

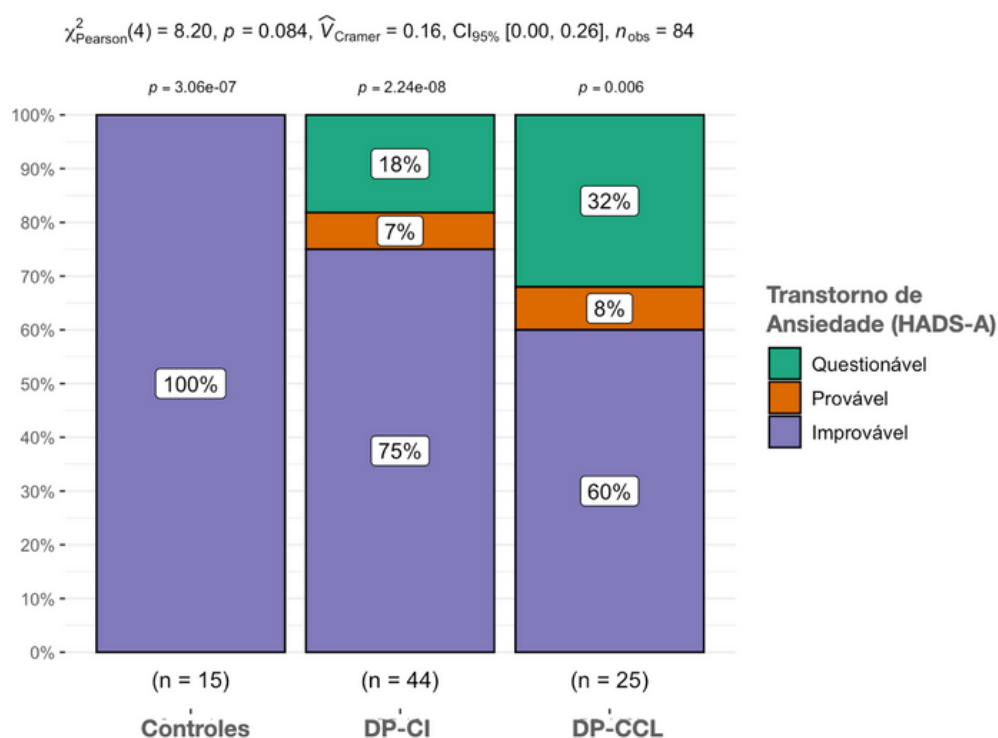


Figura 20 — Gráfico de Barras comparando níveis de sintomas de ansiedade (improvável, questionável e provável) conforme pontuação na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), entre controles (n=15), DP-CI (n=44), e DP-CCL (n=25).

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Nota: Gráfico gerado no pacote do R "ggstatsplot".

### 5.2.5 A avaliação de TCSR por meio do RBDSQ-BR não mostrou diferença entre os grupos de pacientes com Parkinson

O transtorno comportamental do sono REM é considerado forte correlato de declínio cognitivo na DP (JOZWIAK et al., 2017; VENDETTE et al., 2007). Abordamos essa associação por meio do questionário RBDSQ-BR, que teve suas primeiras evidências de validade recentemente publicadas no Brasil (PENA-PEREIRA et al., 2020). Na Tabela 7, demonstramos a comparação entre os grupos para as respostas a cada item no questionário. Na Figura 21, comparamos a frequência de TCSR provável no grupo de pacientes com DP, usando o ponto de corte de 4 pontos ou mais na soma dos itens dicotômicos do RBDSQ-BR, conforme o proposto por Pena-Pereira et al. (2020).

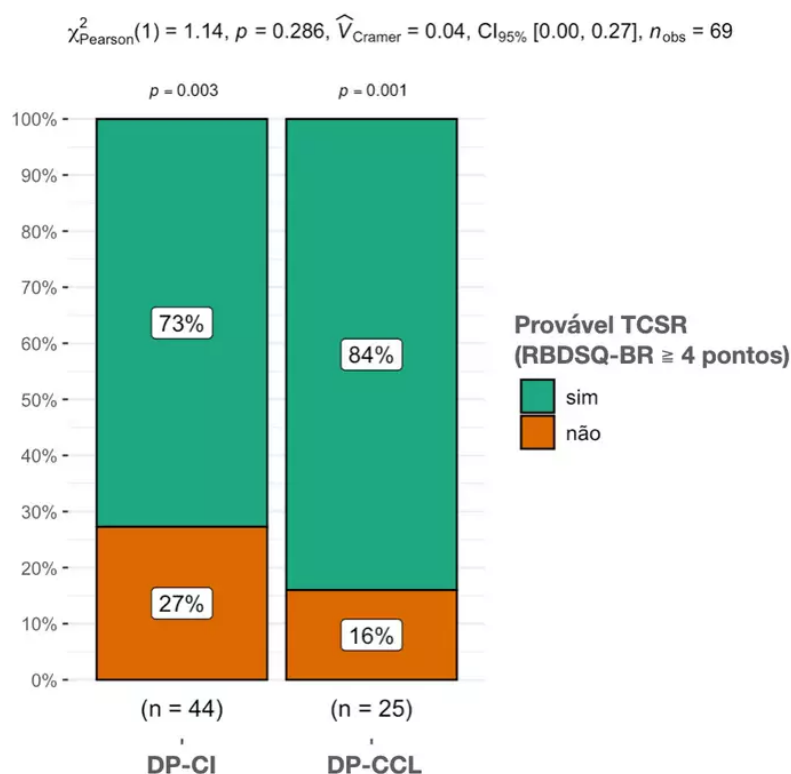


Figura 21 — Gráfico de barras comparando a frequência de TCSR provável entre os pacientes com DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25), conforme o ponto de corte da RBDSQ-BR  
 Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Nota: Gráfico gerado no pacote do R "ggstatsplot".

A proporção de indivíduos com provável TCSR (76,8%, na amostra total de pacientes com DP), é maior do que a computada em meta-análise de 28 estudos feita por Zhang et al. (2017). Esses autores calcularam uma prevalência global de TCSR de cerca de 42% na DP. Ressalto que Oliveira e Cardoso (2021), em estudo com técnica polissonográfica (PSG) incluindo 120 pacientes com DP na Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação (Brasília), estimaram uma prevalência de TCSR de 45,8%. A discrepância entre o nosso estudo e os dois supracitados mostra que o critério de diagnóstico e categorização (questionário vs. polissonografia) influencia de modo relevante a estimativa de prevalência.

Os questionários sofrem de menor acurácia diagnóstica, e poderiam inflar a prevalência estimada, devido a um maior número de falsos positivos, uma vez que a RBDSQ-BR demonstrou empiricamente sensibilidade de 84%, porém especificidade de 58% (considerado o ponto de corte de 4 pontos), no estudo inicial de validação de Pena-Pereira et al. (2020). Não obstante, esse e outros questionários similares permanecem com boa aceitabilidade como ferramenta clínica, especialmente quando o objetivo é a comparação entre grupos. A versão original da RBDSQ foi usada, por exemplo, no estudo de Fereshtehnejad et al. (2017), na composição de escores compostos para a proposta de subtipos da DP, a partir dos dados do estudo

PPMI, associando maiores escores na RBDSQ com o subtipo "maligno-disseminado" da DP.

Um diagnóstico definitivo de TCSR, conforme padronização da 3ª edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (AASM, 2014), requer evidências polissonográficas de sono REM sem atonia (SRSA) e envolve o registro simultâneo de eletroencefalograma, eletrooculograma, e sinais eletromiográficos. Ainda assim, 80% dos pacientes puderam ser diagnosticados por critérios polissonográficos em PSG singular, embora a capacidade de diagnóstico possa ser aumentada para até 95% com a combinação de PSG e análise de vídeo (ZHANG et al., 2008).

Com o fim de avaliar a questão da fenomenologia do TCSR, realizamos uma análise adicional, item a item, dos escores do questionário, buscando por diferenças nas queixas de sintomas de TCSR entre pacientes com DP-CCL e DP-CI, explorada na Tabela 7.

A resposta aos itens individuais da RBDSQ-BR não foi diferente entre os dois subgrupos de pacientes com Parkinson, conforme demonstrado na Tabela 7. Em relação aos controles, ambos os grupos com DP se diferenciaram nos itens que descrevem comportamentos relacionados à encenação dos sonhos, lutar e realizar movimentos amplos à noite, enquanto apenas o grupo de indivíduos com DP-CCL se diferenciou dos controle por maior frequência de sonilóquio e gritos à noite. O quadro geral mostra-se compatível com maior prevalência de TCSR em ambos os grupos com DP, e é característico dos comportamentos clássicos dessa condição.



Tabela 7 — Comparação de sintomas de TCSR, obtida a partir da resposta a itens do Questionário de Triagem do TCSR (RBDSQ-BR), entre controles (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25)

Itens e escores (proporção de respostas positivas)	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p
Item 1. Sonhos vívidos	53%	66%	76%	ns
Item 2. Sonhos com conteúdo agressivo	20%	32%	52%	ns
Item 3. Encenação dos sonhos	13%	45%	52%	0,040 (a,b)
Item 4. Movimentação dos membros durante o sono	40%	48%	56%	ns
Item 5. Lesões a si mesmo ou a outros durante o sono	7%	25%	40%	ns
Item 6.1. Sonilóquio ou gritos à noite	20%	52%	68%	0,013 (b)
Item 6.2. Lutar ou movimentos amplos a noite	7%	45%	45%	0,016 (a,b)
Item 6.3. Gestos ou movimentos complexos no sono	0%	16%	20%	ns
Item 6.4. Derrubar objetos ao redor da cama	0%	25%	20%	ns
Item 7. Acordado pelos próprios movimentos	20%	45%	48%	ns
Item 8. Lembrança do conteúdo dos sonhos	67%	52%	52%	ns
Item 9. Sono agitado/perturbado	13%	36%	32%	ns
Item 10. Possui doença neurológica conhecida	0%	100%	100%	<0,001 (a,b)
Pontuação da RBDSQ total (média e dp)	2,6 ± 2,7	5,7 ± 3,1	6,8 ± 3,1	0,004 (a,b)
Pontuação da RBDSQ total (excluído o item 10) (média e dp)	2,6 ± 2,7	4,7 ± 3,1	5,8 ± 3,1	<0,001 (a,b)
Indivíduos com RBDSQ-BR ≥ 4 pontos (provável TCSR)	20%	73%	84%	<0,001 (a,b)

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANCOVA com reordenação por permutações, para variáveis contínuas, corrigido por idade e sexo. Teste exato de Fisher para variáveis categóricas, com comparações post-hoc. TCSR= transtorno comportamental do sono REM; DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve. Comparações múltiplas: a= DP-CI vs. controles  $p \leq 0,05$ ; b= DP-CCL vs. Controles  $p \leq 0,05$ ; c= DP-CCL vs. DP-CN  $p \leq 0,05$ .

Segundo estudo clássico realizado em Barcelona, baseado em experiência com 203 pacientes com TCSR idiopático, a fenomenologia da encenação dos sonhos tende a seguir um padrão específico (FERNÁNDEZ-ARCOS et al., 2016). Os temas dos pesadelos dos pacientes parecem ser muito similares, segundo os

autores: 77% dos sonhos representam lutas, 63% discussões, 56% perseguições, 48% quedas e 40% ataques de animais. As vocalizações também são relativamente estereotipadas e, frequentemente, têm conteúdo emocional: os pacientes podem falar (96%), gritar (90%), gemer (64%), rir (54%), chorar (44%), xingar (39%) ou cantar (15%). Os comportamentos motores são frequentemente violentos e amplos: 87% tem socos, 82% chutes, 77% quedas da cama, 72% gestos sem propósito claro. No estudo de Fernández-Arcos et al. (2016), 59% dos pacientes sofreram algum tipo de lesão devido a esses comportamentos. Os cônjuges dos paciente não ficaram ilesos: 21% sofreram algum tipo de lesão devido aos comportamentos noturnos dos parceiros. Para contraste, em nosso estudo, 40% dos pacientes com DP-CCL e 20% dos pacientes com DP-CI relatam lesões a si mesmo ou a outros durante o sono.

#### *5.2.6 Pacientes com DP-CCL apresentaram mais sintomas motores dolorosos e sensoriais durante o sono*

Buscou-se determinar se haveria diferenças na frequência ou na gravidade de outras manifestações não motoras no grupo DP-CCL, em busca de suporte à hipótese de que o grupo de pacientes com declínio cognitivo seria mais representativo do subtipo "maligno-disseminado" da DP, geralmente associado a TCSR e à disautonomia (FERESHTEHNEJAD et al., 2015; OLIVEIRA; CARDOSO, 2021).

Conforme os dados detalhados na Tabela 8, a investigação mais abrangente dos sintomas relacionados ao sono, por meio da PDSS-BR, demonstrou que o grupo DP-CCL diferiu estatisticamente do grupo DP-CI e dos controles nas queixas relacionadas a sintomas motores noturnos (cãibras dolorosas e distonia matinal). Ambos os grupos com DP diferiram dos controles, na análise univariada, nos itens referentes a sonhos perturbadores e a tremores ao acordar, refletindo possivelmente maior frequência de TCSR em ambos os grupos, porém possivelmente também apenas mais sintomas motores da DP nesse horário do dia.

O escore total da PDSS-BR, que reflete a carga de distúrbios do sono na DP, foi mais alto nos grupos DP-CCL e DP-CI do que no grupo controle, mas não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo DP-CCL e DP-CI, após o ajuste por co-variáveis.

Tabela 8 — Comparação das respostas aos itens e total da Escala de Sono da doença de Parkinson, versão brasileira (PDSS-BR), entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25)

Itens e total (média ± dp)	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p (ANCOVA perm.)
1. Qualidade geral	6,16 ± 1,96	5,44 ± 2,81	5,28 ± 2,73	ns
2. Dificuldade de adormecer	8,68 ± 2,28	7,47 ± 2,85	6,54 ± 4,26	ns
3. Permanecer dormindo	7,36 ± 2,5	5,5 ± 3,22	6,22 ± 3,55	ns
4. Pernas inquietas	7,32 ± 2,46	6,44 ± 3,38	5,89 ± 3,75	ns
5. Inquietação (movimentação noturna)	6,5 ± 2,84	4,9 ± 3,08	3,82 ± 3,87	ns
<b>6. Sonhos perturbadores</b>	9,49 ± 0,82	6,54 ± 3,14	5,74 ± 4,15	0,0026 (a,b)
7. Alucinações perturbadoras noturnas	9,9 ± 0,11	9,32 ± 1,28	8,16 ± 3,43	ns
8. Noctúria	4,89 ± 3,84	4,44 ± 3,73	2,75 ± 3,39	ns
9. Incontinência urinária noturna	9,89 ± 0,13	8,67 ± 2,23	8,38 ± 3,05	ns
<b>10. Dormência ou formigamento</b>	9,23 ± 1,29	7,63 ± 3,02	6,19 ± 4,03	0,0116 (b)
<b>11. Câibras dolorosas</b>	9,11 ± 2,54	7,76 ± 2,77	5,68 ± 3,74	<0,001(b,c)
<b>12. Distonia matinal</b>	8,73 ± 2,55	7,93 ± 2,74	6 ± 3,57	0,0062 (b,c)
<b>13. Tremor ao acordar</b>	9,95 ± 0,07	7,07 ± 3,31	6,21 ± 3,91	0,0014 (a,b)
14. Cansado depois de acordar	8,72 ± 1,46	6,38 ± 3,16	7,48 ± 3,18	ns
15. Adormecer inesperadamente	9,57 ± 0,71	8,05 ± 2,77	7,46 ± 3,37	ns
<b>PDSS Escore total</b>	125,23 ± 16,72	103,56 ± 23,08	91,72 ± 30,37	<0,001 (a,b)

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANCOVA com reordenação por permutações, ajustado para idade e sexo. DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve. Testes de comparações múltiplas baseadas em permutação. a= DP-CI vs. controles  $p \leq 0,05$ ; b= DP-CCL vs. Controles  $p \leq 0,05$ ; c= DP-CCL vs. DP-CN  $p \leq 0,05$

Sabe-se que pacientes com DP manifestam uma ampla variedade de transtornos do sono (COMELLA, 2007). Entre eles, insônia, sonolência diurna excessiva, TCSR, ataques de sono (especialmente os medicados com agonistas dopaminérgicos), apneia obstrutiva do sono, movimentos periódicos das pernas, síndrome das pernas inquietas, entre outros (SCHULTE; WINKELMANN, 2011). O estudo dá suporte a essa visão. A carga de manifestações motoras durante sono parece ser maior naqueles com desempenho cognitivo prejudicado. Esses sintomas podem refletir maior distribuição de patologia tipo Lewy em determinadas regiões do cérebro, como hipotálamo, ponte (formação reticular e loco subcerúleo) e núcleo supra-quiasmático (SUZUKI, 2021).

### 5.2.7 Pacientes com DP-CCL mostram um perfil diferenciado de sintomas não motores, com mais sintomas comportamentais, conforme a NMSS

Os resultados da comparação dos escores das escalas de sintomas não motores são descritos nas Tabelas 9 e 10. Foram investigadas as diferenças entre os três grupos quanto à gravidade e frequência de diversos sintomas não motores, por meio das escalas multidimensionais NMSS e MDS-UPDRS (parte 1).

A interpretação da Tabela 9 demonstra que ambos os grupos com DP se diferenciaram do grupo controle, na análise univariada, por apresentar maiores pontuações nos itens que representam fadiga, apatia (perda de interesse em atividades), depressão e urgência urinária, e nos sub-escores dos domínios sono/fadiga, humor/cognição, gastrointestinal, urinário, função sexual.

Quando considerado especificamente o grupo de pacientes com DP-CCL, houve também diferenças em relação aos controles em item da NMSS que mensurou uma das dimensões da apatia (Domínio 3, "Perda de interesse no que o cerca", Tabela 9), e no subitem "Nervoso/irritado ou preocupado" (Domínio 3), quando comparado aos controles e ao grupo DP-CI, denotando maior frequência de sintomas comportamentais.

Tabela 9 — Comparação de respostas a itens e domínios da Escala de sintomas não motores da doença de Parkinson (NMSS), sob a forma de médias e desvios-padrão, entre os grupos controle (n=15), CP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25). A soma de cada domínio da escala encontra-se em negrito.

(continua)

Itens da escala e domínios (média ± dp)	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p
Dom1. Tonturas, sensação de cabeça vazia ou fraqueza ao se levantar	0,53 ± 1,25	1,36 ± 2,5	2,44 ± 3,79	ns
Dom1. Síncope	0 ± 0	0 ± 0	0,16 ± 0,8	ns
<b>Domínio 1 - Cardiovascular + quedas (soma)</b>	0,6 ± 1,24	1,36 ± 2,5	2,6 ± 4,26	ns
Dom2. Sonolência excessiva diurna	0,67 ± 1,45	0,77 ± 1,89	2,44 ± 3,59	0,0176 (c)
Dom2. Fadiga ou falta de energia	0,27 ± 0,7	2,45 ± 3,39	3,4 ± 4,26	0,0026 (a,b)
Dom2. Insônia inicial ou de manutenção	1,47 ± 1,77	3,45 ± 3,94	4,36 ± 4,89	ns
Dom2. Sintomas de pernas inquietas	0,13 ± 0,52	2,11 ± 3,08	1,76 ± 3,84	ns

Tabela 9 — Comparação de respostas a itens e domínios da Escala de sintomas não motores da doença de Parkinson (NMSS), sob a forma de médias e desvios-padrão, entre os grupos controle (n=15), CP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25). A soma de cada domínio da escala encontra-se em negrito.

Itens da escala e domínios (média ± dp)	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p
<b>Domínio 2 - Sono/fadiga (soma)</b>	2,27 ± 2,74	8,84 ± 8,24	11,96 ± 12,58	0,0016 (a,b)
Dom3. Perda de interesse no que o cerca	0,2 ± 0,77	1,91 ± 3,12	2,96 ± 3,6	0,0156 (b)
Dom3. Perda de interesse em atividades	0 ± 0	2,14 ± 3,32	2,24 ± 3,19	0,0496 (a,b)
Dom3. Nervoso/irritado ou preocupado	0,13 ± 0,52	1,2 ± 2,52	3,72 ± 4,09	<0,001 (b,c)
Dom3. Parece triste ou deprimido	0,13 ± 0,52	2,36 ± 3,67	3,56 ± 4,06	0,018 (a,b)
Dom3. Humor indiferente	0,13 ± 0,52	1 ± 2,02	1,52 ± 3	ns
Dom3. Anedonia ou dificuldade de sentir prazer	0,2 ± 0,56	1,57 ± 2,98	1,08 ± 2,34	ns
<b>Domínio 3 - Humor/cognição (soma)</b>	0,8 ± 2,24	10,16 ± 14,49	15,08 ± 15,86	0,0056 (a,b)
Dom4. Alucinações visuais	0 ± 0	0,23 ± 0,74	1,12 ± 2,55	0,0166 (ns)
Dom4. Delírios paranoides	0 ± 0	0,02 ± 0,15	0,72 ± 2,64	ns
Dom4. Visão dupla	0 ± 0	0,45 ± 1,72	0,2 ± 0,5	ns
<b>Domínio 4 - Problemas perceptuais/alucinações (soma)</b>	0 ± 0	0,75 ± 1,82	2,04 ± 4,27	ns
Dom5. Dificuldade de se manter atento	0,53 ± 1,06	1,86 ± 2,94	4,12 ± 5,02	0,0048 (b,c)
Dom5. Esquece assuntos ou fatos	1,07 ± 1,1	1,95 ± 3,02	4 ± 4,26	0,0054 (b,c)
Dom5. Esquece de fazer atividades	0,07 ± 0,26	0,91 ± 1,9	2,76 ± 4,22	<0,001 (b,c)
<b>Domínio 5 - Atenção/memória (soma)</b>	1,73 ± 1,67	4,73 ± 6,53	10,88 ± 10,88	<0,001 (b,c)
Dom6. Sialorreia	0 ± 0	1,27 ± 2,57	1,08 ± 3,11	ns
Dom6. Disfagia	0 ± 0	0,68 ± 1,81	0,56 ± 1,69	ns
Dom6. Constipação intestinal	0,53 ± 1,6	2,7 ± 4,09	3,32 ± 4,16	ns

Tabela 9 — Comparação de respostas a itens e domínios da Escala de sintomas não motores da doença de Parkinson (NMSS), sob a forma de médias e desvios-padrão, entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25). A soma de cada domínio da escala encontra-se em negrito.

Itens da escala e domínios (média ± dp)	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p
<b>Domínio 6 - Trato Gastro-intestinal (soma)</b>	0,53 ± 1,6	4,86 ± 6,27	4,96 ± 4,71	0,0232 (a,b)
Dom7. Urgência urinária	0 ± 0	1,98 ± 3,22	2,44 ± 3,74	0,047 (a,b)
Dom7. Aumento da frequência urinária	0,2 ± 0,56	2,09 ± 3,03	2,6 ± 4,27	0,0314 (ns)
Dom7. Noctúria	0,2 ± 0,56	2,09 ± 3,03	2,6 ± 4,27	ns
<b>Domínio 7 - Urinário (soma)</b>	0,4 ± 1,12	6,11 ± 8,33	7,64 ± 11,19	0,0198 (a,b)
Dom8. Mudanças na libido (maior ou menor)	1,8 ± 2,11	2,91 ± 2,86	4,12 ± 3,88	ns
Dom8. Problemas nas relações sexuais	0,33 ± 0,9	2,3 ± 3,58	2,52 ± 3,07	ns
<b>Domínio 8 - Função sexual (soma)</b>	2,13 ± 2,13	5,25 ± 4,3	6,64 ± 5,11	0,01 (a,b)
Dom9. Dor relacionada a flutuações	1,87 ± 0,35	1,77 ± 1,12	1,68 ± 1,25	ns
Dom9. Hiposmia/anosmia	0 ± 0	0,55 ± 1,44	1,28 ± 3,08	ns
Dom9. Mudança no peso	0 ± 0	1,25 ± 2,26	1,28 ± 2,59	ns
Dom9. Sudorese excessiva	0 ± 0	1,66 ± 2,68	2,04 ± 3,61	0,0234 (ns)
<b>Domínio 9 - Miscelânea (soma)</b>	1,87 ± 0,35	5,25 ± 4,59	6,28 ± 7,69	0,012 (a)

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANCOVA com reordenação por permutações, ajustado para idade e sexo. DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve. Comparações múltiplas baseadas em permutação. a= DP-CI vs. controles  $p \leq 0,05$ ; b= DP-CCL vs. Controles  $p \leq 0,05$ ; c= DP-CCL vs. DP-CN  $p \leq 0,05$

Houve efeito do grupo sobre a carga total de sintomas não motores (escore global NMSS,  $p=0,04$ ), independente da idade e dos sintomas motores, sendo mais intenso no grupo DP-CCL ( $68,1 \pm 54,7$ ) que DP-CI ( $47,0 \pm 36,8$ ).

Quanto à apatia, cabe ressaltar que ela é compreendida, por alguns autores, como um sintoma cognitivo, porque se apresenta como uma manifestação comportamental de estratégias ineficientes de conexão entre regiões pré-frontais (laterais e orbito-frontais), cíngulo e estriado (VARANESE et al., 2011). A apatia é definida como ausência de motivação, manifestando-se como mudanças no

comportamento, na expressão verbal ou emocional direcionados a objetivos, e reconhecida como um sintoma hipodopaminérgico.

A apatia classicamente se sobrepõe à disfunção cognitiva e depressão (STARKSTEIN; BROCKMAN, 2011), e é descrita como um fator preditor de DDP (DUJARDIN et al., 2009). Acredita-se que o seu substrato neural seja uma disfunção da porção límbica do circuito cortico-basal-tálamo-cortical, somado a desnervação dopaminérgica mesolímbica. Seria, portanto, secundária às interferências na integridade de estruturas subcorticais que conectam o córtex pré-frontal e o lobo límbico (STARKSTEIN; BROCKMAN, 2018; PAGONABARRAGA et al., 2015).

Como um construto psicológico mensurável, a apatia é teorizada como composta por quatro domínios: redução da ressonância emocional (síndrome de deficiência de recompensa, com embotamento emocional), depressão (síndrome emocional-afetiva com valência negativa), diminuição dos interesses cognitivos (síndrome disexecutiva, com inércia cognitiva) e ausência de ativação espontânea de processos mentais (déficit de auto-ativação, reversível por estímulos exógenos) (PAGONABARRAGA et al., 2015; STARKSTEIN, 2012). Apesar de ser um sintoma muito comum na DP, ainda possui importantes lacunas em sua compreensão, e carece de opções terapêuticas farmacológicas bem definidas.

Na comparação entre os grupos DP-CCL e DP-CI, identificamos níveis de sonolência diurna excessiva significativamente maiores no primeiro grupo. A correlação, na amostra total, entre os escores totais da PDSS e a pontuação no item da NMSS que versa sobre sonolência excessiva é negativa, estatisticamente significativa e tem grande tamanho de efeito ( $r = -0,40$ , IC95%[-0,57, -0,20],  $t(82) = -3,96$ ,  $p < 0,001$ ). Esses achados mostram que a carga de distúrbios do sono influencia a sonolência diurna, e sugere que problemas noturnos sejam uma característica mais marcante no grupo DP-CCL.

Diferenças entre os grupos DP-CCL e DP-CI quanto às queixas cognitivas eram esperadas, pois esses itens foram utilizados como critérios de classificação dos grupos, por representarem a presença de queixas cognitivas subjetivas.

#### *5.2.8 O perfil distinto de sintomas não motores no grupo DP-CCL foi confirmado e ampliado na análise da parte 1 da MDS-UPDRS*

Ao analisarmos a pontuação da parte 1 da MDS-UPDRS, na Tabela 10, foi possível identificar diferenças na intensidade de alguns sintomas não motores entre os grupos DP-CCL e DP-CI. Citam-se: alucinações, apatia, depressão, desregulação dopaminérgica e constipação intestinal, mesmo após ajuste adicional para a

gravidade dos sintomas motores (parte 3 da MDS-UPDRS). Todos os sintomas acima mostraram-se mais intensos no grupo DP-CCL do que no grupo DP-CI.

Tabela 10 — Comparação dos sintomas não motores (média  $\pm$  dp), conforme a parte 1 da MDS-UPDRS, entre pacientes com DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25).

Itens e escore total da MDS-UPDRS parte I	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p
updrs1.1 Disfunção cognitiva	0,48 $\pm$ 0,93	1,36 $\pm$ 1,15	0,0034
updrs1.2 Alucinações	0,11 $\pm$ 0,39	0,32 $\pm$ 0,63	0,0252
updrs1.3 Depressão	0,66 $\pm$ 1,1	1,2 $\pm$ 1,47	0,0305
updrs1.4 Ansiedade	1,2 $\pm$ 1,19	1,24 $\pm$ 1,36	ns
updrs1.5 Apatia	0,43 $\pm$ 0,93	0,92 $\pm$ 1,38	ns
updrs1.6 Desregulação dopaminérgica	0,3 $\pm$ 0,82	0,8 $\pm$ 1,08	0,0226
updrs1.7 Transtornos do sono	1,59 $\pm$ 1,24	1,48 $\pm$ 1,39	ns
updrs1.8 Sonolência	0,86 $\pm$ 0,88	1,04 $\pm$ 1,24	ns
updrs1.9 Dor	1,43 $\pm$ 1,23	1,36 $\pm$ 1,25	ns
updrs1.10 Disfunção urinária	0,68 $\pm$ 0,86	0,8 $\pm$ 1,04	ns
updrs1.11 Constipação intestinal	0,7 $\pm$ 0,93	1,32 $\pm$ 1,35	0,0435
updrs1.12 Hipotensão postural	0,64 $\pm$ 0,94	1,04 $\pm$ 1,17	ns
updrs1.13 Fadiga	1,07 $\pm$ 1,11	0,92 $\pm$ 1,35	ns
MDS-UPDRS parte 1, escore total	10,16 $\pm$ 7,49	13,8 $\pm$ 10	0,0437

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANCOVA com reordenação por permutações, ajustado para idade, sexo e gravidade dos sintomas motores (Parte 3 da MDS-UPDRS). DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve.

As alucinações visuais da DP, em sua fase inicial, representam, em conjunto, um espectro, que inclui desde alucinações de passagem (quando uma pessoa, animal ou objeto indefinido é visto passando brevemente no campo visual periférico), ilusões (por exemplo, enxergar uma parte do corpo humano ou um animal em um pedaço de madeira entalhado) até alucinações de presença (sensação de que alguém esteja por perto, no mesmo cômodo, por exemplo, apesar do paciente estar, na verdade, sozinho) (FFYTCHÉ et al., 2017).

Há uma forma específica de ilusão visual, em que rostos ou objetos são percebidos sobre estímulos visuais sem forma definida (em nuvens, por exemplo) ou em padrões visuais geométricos (tal como tapetes), chamada de pareidolia (UCHIYAMA et al., 2015), comum na DP, mesmo em fases mais iniciais. Alucinações visuais bem formadas, com pessoas ou animais, ocorrem mais tardiamente. Em fases mais iniciais, as alucinações acompanham *insight* preservado, mas podem posteriormente evoluir acompanhadas de perda de juízo de realidade quanto ao



distúrbio de sensopercepção, somando-se a delírios (falsas crenças) ou mesmo envolvimento de outras modalidades sensoriais (FFYTCHE et al., 2017).

Estudo de correlatos neuropsicológicos das alucinações visuais na DP sugere haver maior frequência de disfunção cortical posterior naqueles com alucinações e perda de *insight* (LLEBARIA et al., 2010). Pacientes com alucinações visuais mostram, no PET, menor captação de FDG bilateralmente nos córtices occipitais e parietais, lobo temporal direito e cíngulo esquerdo em comparação a pacientes sem alucinações (GASCA-SALAS et al., 2016).

A síndrome de desregulação dopaminérgica (SDD) é um distúrbio comportamental da DP, classificada como um transtorno de controle de impulsos (TCI). É associada ao uso indevido compulsivo e dependência de terapia de reposição dopaminérgica (CILIA et al., 2014; VARGAS; CARDOSO, 2018; O'SULLIVAN; EVANS; LEES, 2009). A maior série brasileira avaliando TCIs, publicada por Vargas et al. (2019), avaliou 207 pacientes com DP em comparação a 230 controles, observando uma prevalência de 16,9%.

Em nosso estudo, observamos que o grupo DP-CCL obteve maior pontuação no item 1.6 (desregulação dopaminérgica) da MDS-UPDRS que o grupo DP-CI. Isso poderia ser explicado por um substrato fisiopatológico em comum: a disfunção do estriado ventral. As disfunções cognitivas associadas aos TCIs parecem envolver flexibilidade cognitiva, aprendizagem reversa e por reforço, e se relacionariam a integridade de circuitos que ligam o lobo frontal ao estriado ventral (VARGAS; CARDOSO, 2018).

Testamos a hipótese da existência de relação da SDD com o desempenho em três domínios cognitivos: memória, executivo e atenção, em regressões lineares com permutação, ajustadas para idade, sexo e gravidade do comprometimento motor. Os escores compostos de atenção/veloc. processamento ( $\beta=-0,36$ ;  $p=0,0049$ ) e memória ( $\beta=-0,44$ ,  $p=0,0035$ ) foram dependentes da pontuação nos item 1.6, mesmo após o ajuste por covariáveis. Não houve associação do escore composto executivo com a pontuação no item updrs1.6 ( $\beta=-0,23$ ,  $p=0,081$ ).

A SDD, da mesma forma que vícios comportamentais por substâncias ou outros TCIs, relaciona-se a circuitos cerebrais responsivos a associações condicionais entre estímulos e recompensas, e por contingências reforçadoras rapidamente modificáveis. Modelos teóricos delineam a mesma como fruto de uma competição relativa pelo controle comportamental concentrada no núcleo *accumbens*. Nesse circuito, o núcleo *accumbens* recebe aferências da amígdala e do córtex pré-frontal (O'SULLIVAN; EVANS; LEES, 2009).

### 5.3 CORRELATOS NEUROPSICOLÓGICOS

#### 5.3.1 *Frequência de desempenho deficitário dos pacientes com DP em testes de funções executivas e memória*

Considerando a amostra total de pacientes com DP (n=69), descrevemos na Figura 22 a proporção de participantes com desempenho deficitário (abaixo de 2,0 DPs em relação a normas baseadas em regressões ou ao grupo controle), em ordem decrescente de frequência, para cada um dos testes neuropsicológicos aplicados. Nota-se que déficits foram mais encontrados no teste OTS, representando cerca de um quarto da amostra. Esse é um teste que envolve funções frontais-subcorticais (executivas), demanda memória operacional, e avalia capacidade de planejamento e de resolução de problemas. O OTS é considerado também um instrumento que demanda maior nível de dificuldade.

O controle executivo é precocemente envolvido na DP (AARSLAND et al., 2010). Há estudos sugerindo o envolvimento das funções cognitivas mesmo em estágios prodrômicos, até cerca de cinco anos antes do diagnóstico clínico de DP (FERESHTEHNEJAD et al., 2019). Estudo coorte com pacientes com TCSR verificou que o déficit cognitivo na fase prodrômica da DP segue uma tendência de declínio de meio ponto adicional na pontuação do MoCA por ano, em comparação com o envelhecimento habitual.

Desempenho deficitário em testes que aferem funções mais típicas de lobo temporal (PRM, PAL e VRM), que avaliam memória de reconhecimento visual e verbal, também foi encontrado, porém em menor proporção (<10% para cada teste, Figura 22). Uma proporção de cerca de 12% também mostrou desempenho deficitário no subteste de Semelhanças (WAIS-III), que afere capacidade de abstração.

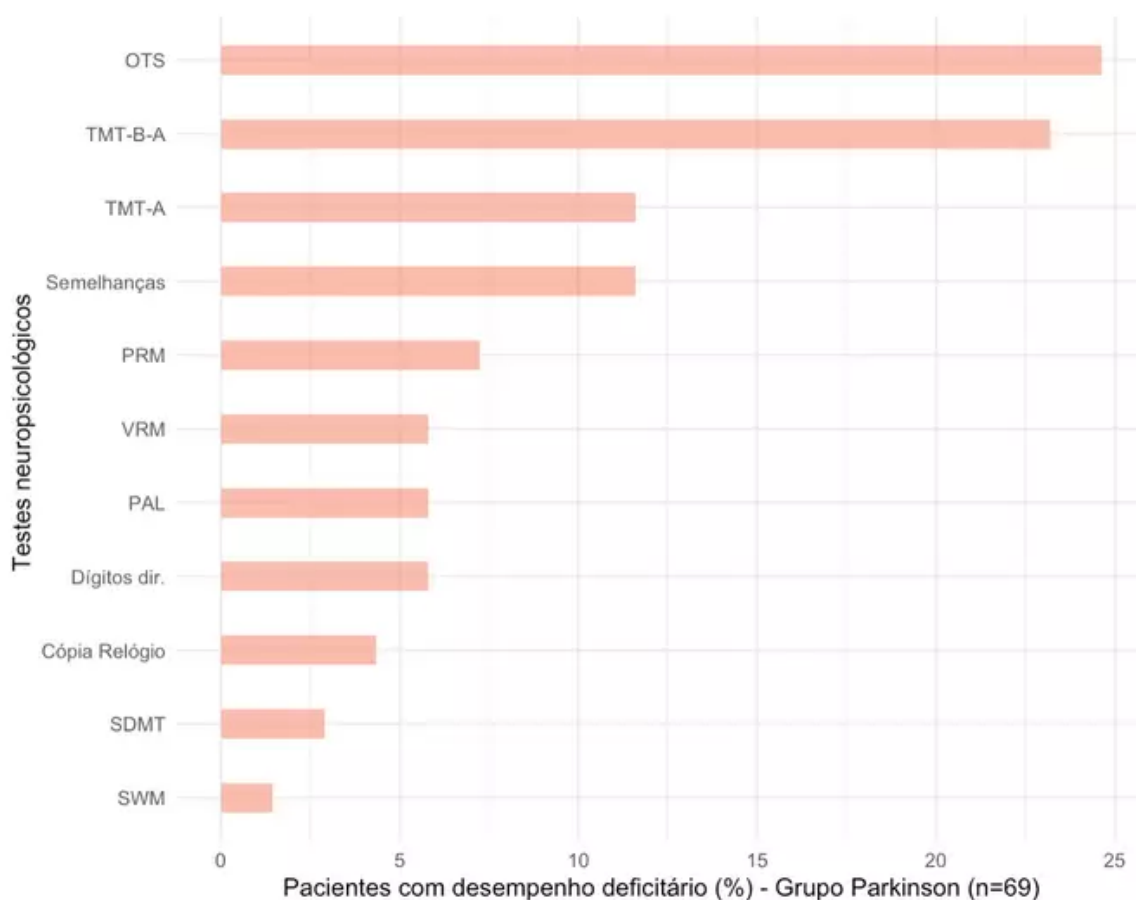


Figura 22 — Distribuição dos déficits ao longo da bateria neuropsicológica entre os indivíduos com DP (n=69), ilustrando o perfil da disfunção cognitiva na DP.

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Abreviaturas: OTS- Cestas de Cambridge; TMT- teste das trilhas; PRM- Memória de reconhecimento de padrões; VRM- Memória de reconhecimento verbal; PAL- Aprendizado Pareado Associado; SDMT- Modalidades Símbolo-Dígito; SWM- Memória operacional espacial.

Esse perfil de desempenho neuropsicológico é muito similar ao relatado na coorte CamPaIGN, que usou, do mesmo modo, testes da bateria CANTAB (WILLIAMS-GRAY et al., 2007). Nessa coorte, na primeira avaliação longitudinal, após 3-5 anos, 57% dos pacientes tinham evidências de comprometimento cognitivo, com déficits fronto-estriatais sendo mais comuns no grupo sem demência. Desempenho deficitário no teste PRM foi menos comum, ocorrendo em menos de 10% da amostra de Cambridge, dado muito semelhante ao que descrevemos.

Ressalta-se a marcada semelhança entre os achados neuropsicológicos do nosso estudo e duas outras coortes: PPMI e ICICLE-PD. Na coorte PPMI, até 17% dos pacientes com DP recém-diagnosticados (n=442) mostraram desempenho moderadamente comprometido na fase de evocação tardia do teste de Aprendizado Verbal de Hopkins (HVLTA) (DAS; HWANG; POSTON, 2019; WEINTRAUB et al., 2015). Na coorte ICICLE-PD, 3-17% dos pacientes com DP apresentaram

desempenho inferior (escore  $z < 2,0$ ) nos testes PRM, VRM e PAL (YARNALL et al., 2014)

É provável que os mecanismos subjacentes aos déficits de memória episódica verbal e visual na DP sejam mediados não apenas pela disfunção executiva, em regiões fronto-estriatais, mas também provenham de disfunções próprias do lobo temporal medial, mais especificamente, do comprometimento do hipocampo (GRATWICKE; JAHANSHAH; FOLTYNIE, 2015; DAS; HWANG; POSTON, 2019). Exploraremos essa hipótese no estudo de neuroimagem, mais à frente.

### 5.3.2 O grupo DP-CCL obteve desempenho inferior aos controles e ao grupo DP-CI em diversos subtestes da PD-CRS

Na Tabela 11 as medidas de tendência central e dispersão dos resultados de itens e subescores da PD-CRS são descritas em detalhes, assim como as comparações entre os grupos.

Verificou-se que o grupo DP-CCL se diferencia tanto do grupo DP-CI quanto do controles, de modo estatisticamente significativo, em todos os subtestes da PD-CRS, à exceção da fluência verbal semântica (ações) e da cópia do relógio, nas comparações *a posteriori*. Na cópia do relógio, o grupo DP-CCL tem resultados distintos apenas quanto ao grupo DP-CI. O grupo DP-CI mostra diferença estatisticamente significativa em relação aos controles apenas no item Nomeação. Estes achados complementam o Estudo 1 desta Tese, com evidências iniciais de validade discriminante da versão brasileira da PD-CRS.

Tabela 11 — Comparação do desempenho na Escala de Avaliação Cognitiva da doença de Parkinson (PD-CRS) e em seus subtestes e subescores (média e dp), entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25). Os escores derivados da soma de itens e o escore total estão em negrito.

Itens e escores do teste	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p
Memória Imediata (0-12)	10,33 ± 1,35	10,25 ± 1,5	8,48 ± 1,58	<0,001 (b,c)
Nomeação (0-20)	19,27 ± 0,88	18,36 ± 1,53	17,12 ± 2,15	0,0046 (a,b,c)
Atenção sustentada (0-10)	9,6 ± 0,63	9,32 ± 1,18	8,08 ± 2,53	0,0394 (b,c)
Memória operacional (0-10)	7,53 ± 1,55	7,32 ± 1,79	5,6 ± 2,25	0,0219 (b,c)
Desenho espontâneo do relógio (0-10)	9,2 ± 1,78	9,27 ± 1,45	7,56 ± 2,12	0,0032 (b,c)
Cópia do relógio (0-10)	9,4 ± 1,59	9,82 ± 0,5	8,92 ± 1,53	0,0256 (c)
Memória tardia (0-12)	8,27 ± 2,52	6,8 ± 2,76	4,4 ± 2,06	0,003 (b,c)
Fluência verbal alternada (0-20)	11,67 ± 4,05	11,61 ± 4,12	7,24 ± 3,13	0,0022 (b,c)
Fluência verbal de ações (0-30)	17,27 ± 3,08	18,16 ± 5,62	13,96 ± 3,8	ns
<b>Escore Frontal-Subcortical (0-104)</b>	73,87 ± 9,9	72,73 ± 11,36	55,32 ± 10,29	<0,001 (b,c)
<b>Escore Cortical Posterior (0-30)</b>	28,67 ± 1,72	28,18 ± 1,76	26,04 ± 2,65	0,004 (b,c)
<b>PD-CRS - escore total (0-134)</b>	102,53 ± 10,4	100,91 ± 12,01	81,36 ± 11,69	<0,001 (b,c)

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANCOVA com reordenação por permutações, ajustado para idade, sexo e escolaridade. DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve. Comparações múltiplas baseadas em permutação. a= DP-CI vs. controles  $p \leq 0,05$ ; b= DP-CCL vs. Controles  $p \leq 0,05$ ; c= DP-CCL vs. DP-CN  $p \leq 0,05$

Para demonstrar evidências complementares da capacidade da PD-CRS de discriminar os subgrupos cognitivos de pacientes, estudamos a precisão da PD-CRS em diferenciar o grupo DP-CCL do grupo DP-CI e do grupo DP-CCL do grupo "Cognição Intacta" (agrupamento dos indivíduos do grupo DP-CI e controles). Os resultados são apresentados na Figura 23, abaixo.

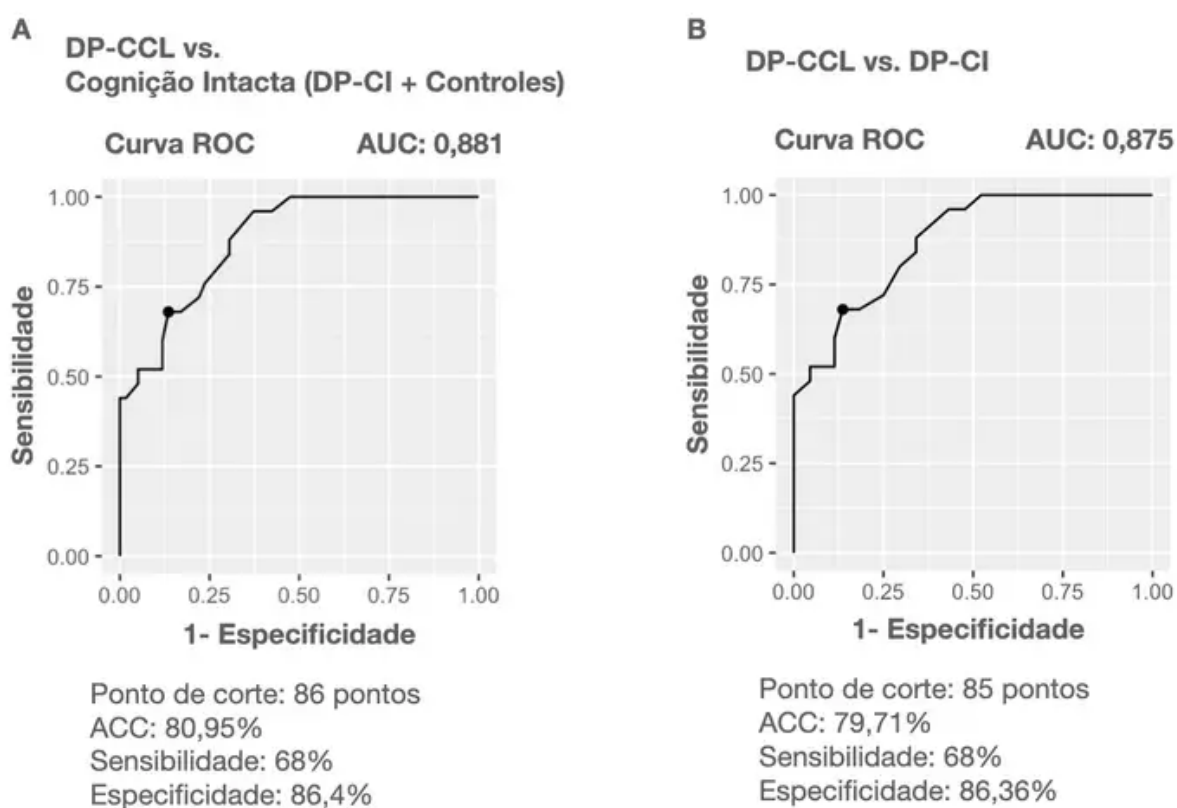


Figura 23 — Análise da curva ROC para a PD-CRS, comparando (A) grupo DP-CCL (n=25) e grupo "Cognição Intacta" (DP-CI + controles, n= 59), e (B) grupo DP-CCL (n=25) e grupo DP-CI (n=44).

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Abreviaturas: ROC - Receiver Operating Characteristic. ACC - Precisão, AUC - área sob a curva. Nota: análise realizada usando pacote "cutpointr" do software R, a partir do índice de Youden.

Os resultados exibidos na Figura 23 se assemelham aos de Fernández de Bobadilla et al. (2013), quando publicaram as evidências de validade discriminante da PD-CRS na identificação de DP-CCL. Na coorte de Barcelona, com 234 pacientes (89 com DP-CCL), uma pontuação inferior a 82 (de 134 pontos possíveis) foi considerada o ponto de corte ideal da PD-CRS para discriminar DP-CCL (sensibilidade, 79%; especificidade, 80%). A média da escolaridade do grupo de Barcelona era ligeiramente inferior à da nossa amostra, possivelmente explicando o ponto de corte ligeiramente mais alto (3 pontos) no estudo de Brasília.

Cabe ressaltar, conforme demonstrado pelo Estudo 1, que a PD-CRS, de forma semelhante a muitos testes cognitivos de rastreio utilizados no Brasil, sofre importante influência da idade e escolaridade. Sugerimos que esse ponto de corte seja empregado apenas para amostras de pacientes com DP que tenham características demográficas similares a deste estudo (tanto idade quanto escolaridade). Para a interpretação de posição do paciente em relação à amostra

normativa, sugerimos o uso das equações de regressão múltipla robusta, da Tabela 4, descrita no Estudo 1.

O resultado da acurácia verificado na curva ROC da PD-CRS poderia ser contestado, considerando o uso dos subtestes Nomeação e Cópia do Relógio na bateria definidora de DP-CCL. No entanto, esses testes não influenciaram a classificação dos participantes com DP em grupos cognitivos, na nossa amostra. A exploração crítica dos dados de cada indivíduo mostrou que nenhum paciente com Parkinson obteve desempenho deficitário (escore  $Z < -2,0$ ) no teste "Nomeação". Três indivíduos (4,3%) do grupo total com DP ( $n=69$ ) demonstraram desempenho deficitário na Cópia do Relógio: um deles foi classificado no grupo DP-CI, e dois no grupo DP-CCL. Os dois indivíduos classificados como DP-CCL também mostraram déficits em pelo menos dois outros testes da bateria. Em outros termos, seriam classificados como DP-CCL independentemente do desempenho na Cópia do Relógio.

### *5.3.3 O grupo DP-CCL obteve desempenho inferior aos controles e ao grupo DP-CI nos sub-escores executivos e de memória do teste de rastreio MoCA*

A comparação do desempenho no MoCA entre os três grupos, com ajustes para idade, escolaridade e sexo, indicou que o grupo PD-CCL se diferenciou estatisticamente dos grupos DP-CI e Controles por demonstrar menor desempenho nos subescores visuoespacial/executivo (soma de pontuação no teste de trilhas abreviado, desenho do cubo e do relógio), nomeação das figuras e evocação tardia livre das cinco palavras (Tabela 12).

Tabela 12 — Comparação quanto ao desempenho em domínios do MoCA (média e dp) entre controles (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25).

Itens e escores do teste (média±dp)	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p (ANCOVA perm.)
Visuo-espacial e executivo	4,87 ± 0,52	4,43 ± 0,97	3,12 ± 1,42	<0,001 (b,c)
Nomeação	2,87 ± 0,35	2,95 ± 0,21	2,52 ± 0,51	0,0104 (b,c)
Atenção	5,4 ± 0,74	5,3 ± 0,98	4,68 ± 1,22	ns
Abstração	2,27 ± 0,96	2,2 ± 0,82	1,8 ± 0,91	ns
Linguagem	1,73 ± 0,59	1,77 ± 0,48	1,48 ± 0,65	ns
Evocação tardia	3,47 ± 1,13	3,32 ± 1,31	2,28 ± 1,65	0,0201 (b,c)
Orientação temporo-espacial	4,93 ± 0,26	4,93 ± 0,25	4,72 ± 0,61	ns
Fluência verbal fonêmica (letra F)	13 ± 3,74	13,7 ± 4,61	12,2 ± 4,43	ns
MoCA escore total	26,6 ± 2,69	26,02 ± 2,06	22,2 ± 3,33	<0,001 (b,c)

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANCOVA com reordenação por permutações, ajustado para idade, sexo e escolaridade. DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve. Comparações múltiplas baseadas em permutação. a= DP-CI vs. controles  $p \leq 0,05$ ; b= DP-CCL vs. Controles  $p \leq 0,05$ ; c= DP-CCL vs. DP-CN  $p \leq 0,05$

Também realizamos análise de acurácia do MoCA no diagnóstico de DP-CCL, comparado com um grupo conjunto "Cognição Intacta" (Controles + DP-CI) e apenas com o grupo DP-CI, plotada na Figura 24.



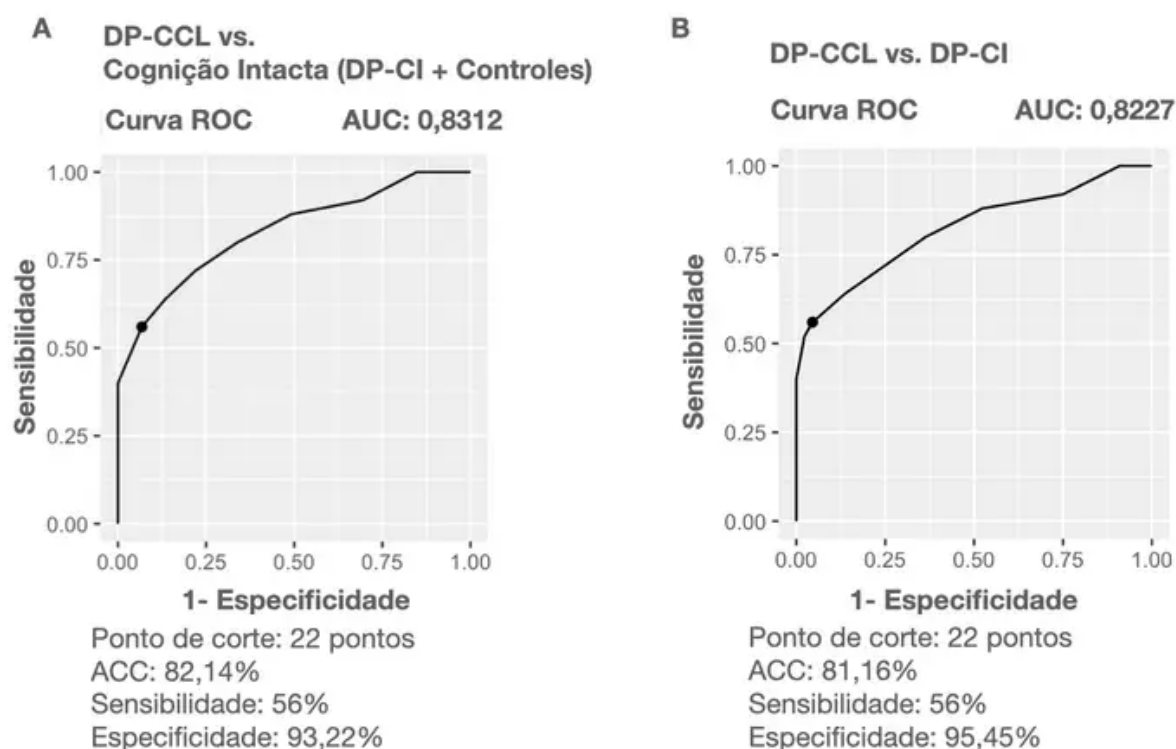


Figura 24 — Análise da curva ROC para o teste MoCA, comparando (A) grupo DP-CCL (n=25) e grupo "Cognição Intacta" (DP-CI + controles, n= 59), e (B) grupo DP-CCL (n=25) e grupo DP-CI (n=44).

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Abreviaturas: ROC - Receiver Operating Characteristic. ACC - Precisão, AUC - área sob a curva. Nota: análise realizada usando pacote "cutpointr" do software R, a partir do índice de Youden.

Chama atenção a baixa sensibilidade (56%) encontrada no melhor ponto da curva ROC. Não é um resultado, contudo, inesperado. Em estudo internacional que usou os critérios de Litvan et al. (2012), com 43 pacientes com DP-CCL e 93 com DP-CI, foram estimados valores de AUC de 0,71 para o MoCA, com sensibilidade de 41% e especificidade de 82% para o ponto de corte 23/24, e sensibilidade de 52% e especificidade de 79% para o ponto de corte de 24/25 (MARRAS et al., 2013).

Sugerimos que esse ponto de corte do MoCA, 22 pontos, da mesma forma que o ponto de corte da PD-CRS, seja utilizado para rastreamento apenas em amostras com dados demográficos semelhantes ao nosso estudo (ensino superior, e com mesma faixa etária). É recomendável que cada centro que pretenda utilizar esses dois instrumentos de rastreamento na prática ou na pesquisa acadêmica obtenha dados normativos locais para comparação, dada à grande influência da escolaridade e sua heterogeneidade qualitativa no Brasil.

Cabe ressaltar que Cesar et al. (2019), publicaram tabela normativa para o MoCA com dados de 630 indivíduos hígidos com nível heterogêneo de escolaridade,

avaliados no município de Tremembé-SP. Os dados do presente estudo são comparáveis aos descritos por Cesar et al. (2019) no subgrupo de pacientes com mais de 12 anos de escolaridade, em que o ponto de corte sugerido também foi de 22 pontos para o diagnóstico de CCND, em uma amostra sem DP.

No estudo citado, a melhor nota de corte do MoCA, na amostra total, para diferenciar o grupo com cognição preservada daquele com CCND foi de 19 pontos (sensibilidade de 84%, especificidade 49%). Os autores argumentam que o desempenho no MoCA é dependente de habilidades aprendidas na escola e que as pontuações baixas podem sugerir tanto limitações educacionais quanto transtorno cognitivo, e que a sua interpretação necessita de ajustes quando utilizado em populações de baixa escolaridade, quando o objetivo for de rastreio de CCND.

#### 5.3.4 Avaliação da cognição por domínios

#### 5.3.5 O desempenho cognitivo dos pacientes com DP-CCL mostra-se heterogêneo

A comparação dos escores compostos dos quatro domínios (atenção, funções executivas, linguagem, memória) e do escore visuoespacial entre os grupos é demonstrada na Tabela 13, e ilustra o perfil heterogêneo clássico de disfunção cognitiva no contexto da DP-CCL, com a abrangência de múltiplos domínios. Os mesmos dados são representados visualmente na Figura 25, em formato de radar.

Tabela 13 — Comparação entre os escores compostos dos domínios cognitivos entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25).

Domínio cognitivo	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p
Atenção	0,2 ± 0,5	-0,1 ± 0,88	-1,34 ± 1,1	<0,001(b,c)
Funções executivas	0,19 ± 0,57	-0,09 ± 0,67	-1,24 ± 0,73	<0,001(b,c)
Memória	0,07 ± 0,52	-0,32 ± 0,91	-1,7 ± 1,19	<0,001(b,c)
Linguagem	0,53 ± 0,44	0,34 ± 0,51	-0,53 ± 0,93	<0,001(b,c)
Visuoespacial	-0,3 ± 2,02	0,16 ± 0,62	-0,57 ± 1,96	0,0378 (ns)

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANCOVA com reordenação por permutações, ajustado para idade, sexo e escolaridade. DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve. Comparações múltiplas baseadas em permutação. a= DP-CI vs. controles  $p \leq 0,05$ ; b= DP-CCL vs. Controles  $p \leq 0,05$ ; c= DP-CCL vs. DP-CN  $p \leq 0,05$ ; ns- não significativo após FDR

Esses dados confirmam estudos anteriores sugerindo que, embora o comprometimento executivo em estágio inicial seja bastante comum na DP, não é universal ou uniforme (KEHAGIA; BARKER; ROBBINS, 2010). Há, na verdade,

perfis heterogêneos de desempenho cognitivo, e os estudos com acompanhamento longitudinal sugerem riscos e taxas de progressão variáveis para DDP (PEDERSEN et al., 2013; WILLIAMS-GRAY et al., 2009; WILLIAMS-GRAY et al., 2013).

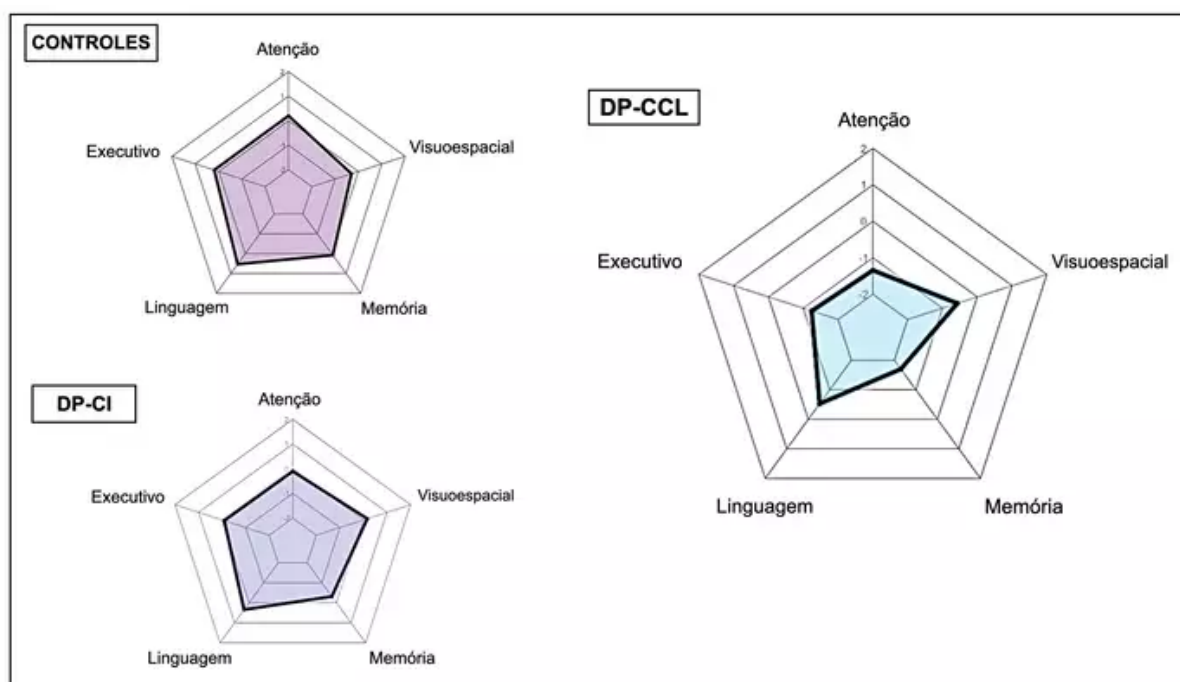


Figura 25 — Gráfico de radar demonstra o desempenho cognitivo dos grupos DP-CI, DP-CCL e controles, organizado em domínios. O pentágono central colorido representa o conjunto de escores cognitivos em cinco domínios (atenção, funções executivas, memória, linguagem e visuo-espacial). O gráfico representa um intervalo de 2 desvios-padrões, com média no valor de zero (escore z).

Fonte: DP-CI: Doença de Parkinson, Cognição Intacta. DP-CCL: Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve. Dados do estudo Brasília Parkinson (2021).

### 5.3.6 Escores brutos nos testes neuropsicológicos

Considerando que o desempenho deficitário em dois testes neuropsicológicos de um mesmo domínio, ou um teste em dois domínios distintos, fez parte dos critérios para a classificação do grupo DP-CCL (LITVAN et al., 2012; PEREIRA et al., 2014), o objetivo da descrição das pontuações brutas nos instrumentos é possibilitar futuras comparações com estudos de desenho e características demográficas similares, e observar quantitativamente os testes em que o desempenho foi mais discrepante. Não temos, no entanto, o objetivo de realizar inferências quanto ao desempenho em cada teste específico. Na Tabela 14, descrevemos escores brutos em cada medida dos testes cognitivos utilizados. Esses resultados complementam os demonstrados nas seções anteriores, na Figura 22 e 25.

Tabela 14 — Demonstrativo do desempenho neuropsicológico nos testes administrados (escore bruto, média e dp) entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25). (continua)

Medida de desfecho do teste, média ± dp	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	PFDR
Tempo mediano de reação, cinco escolhas (RTIFMDRT, ms)	369,7 ± 45,74	419,78 ± 80,35	427,26 ± 69,2	0,0246 (a,b)
Tempo mediano de movimento, cinco escolhas (RTIFMDMT, ms)	315,3 ± 67,29	432,25 ± 154,64	421,62 ± 99,27	0,0222 (a,b)
SDMT oral (acertos)	47,6 ± 7,02	43,82 ± 8,37	27,92 ± 11,03	<0,001 (b,c)
TMT-A (s)	39,6 ± 9,91	47,23 ± 24,39	70,08 ± 33,38	0,0114 (b,c)
Extensão de dígitos direta	5,8 ± 1,42	5,82 ± 1,24	5,12 ± 1,33	ns
TMT B-A (s)	40,53 ± 14,4	46,43 ± 24,48	122,88 ± 61,49	<0,001 (b,c)
Extensão de dígitos inversa	4,73 ± 1,44	4 ± 1,01	3,56 ± 1,12	0,0378 (c)
Memória operacional espacial (between errors, SWMBE)	18,47 ± 7	18,18 ± 8,03	22,2 ± 5,1	ns
Memória operacional espacial (uso de estratégia, SWMS)	9,87 ± 1,51	8,86 ± 2,05	10,04 ± 1,46	ns
Cestas de Cambridge, acertos na primeira tentativa (OTSPSFC)	10,6 ± 3,29	8,93 ± 3,6	5,04 ± 2,75	<0,001(b,c)
Cestas de Cambridge, média de tentativas até acerto (OTSMCC)	1,52 ± 0,47	1,95 ± 0,69	2,84 ± 0,71	<0,001(a,b,c)
Cestas de Cambridge, latência média até acerto (OTSMLC, ms)	38.313,46 ± 12.159,59	35.953,1 ± 21.046,1	53.427,93 ± 46.275,25	ns
Cestas de Cambridge, latência média até primeira escolha (OTSMDLFC, ms)	17.707,2 ± 5.053,7	19.294,61 ± 13.206,64	26.585,2 ± 24.361,73	ns
Semelhanças (WAIS)	31,27 ± 4,57	31,07 ± 4,01	22,88 ± 7,26	<0,001(b,c)
Aprendizado	9,87 ± 6,24	19,48 ± 13,58	35,2 ± 16,1	<0,001(a,b,c)

Tabela 14 — Demonstrativo do desempenho neuropsicológico nos testes administrados (escore bruto, média e dp) entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25). (conclusão)

Medida de desfecho do teste, média ± dp	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	PFDR
Pareado, Total de erros ajustado (PALTEA)				
Aprendizado Pareado, Escore de Memória na Primeira Tentativa (PALFAMS)	13,33 ± 2,74	10,82 ± 3,94	7,56 ± 3,66	<0,001(a,b,c)
Aprendizado Pareado, Número de erros até sucesso (PALMETS)	1,93 ± 0,88	2,39 ± 1,43	2,08 ± 1,35	ns
Reconhecimento de Padrões, % acerto imediato (PRMPCI)	97,22 ± 5,14	92,8 ± 12,91	81,33 ± 16,71	<0,001 (b,c)
Reconhecimento de Padrões, % acerto tardio (PRMPCD)	87,22 ± 7,63	85,61 ± 12,11	69,33 ± 14,58	<0,001 (b,c)
Memória verbal, evocação livre (VRMFRDS)	5,53 ± 2,45	5,14 ± 2,1	3,68 ± 1,97	0,0182 (b,c)
Memória verbal, reconhecimentos corretos imediatos (VRMIRTC)	31,07 ± 3,03	29,77 ± 3,52	28,28 ± 3,88	ns
Memória verbal, reconhecimentos corretos tardios (VRMDRTC)	30,73 ± 2,55	30,2 ± 2,87	28,12 ± 3,61	ns

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANCOVA com reordenação por permutações, ajustado para idade, sexo e escolaridade, com correção para taxa de falsas descobertas. DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve. Comparações múltiplas baseadas em permutação. a= DP-CI vs. controles  $p \leq 0,05$ ; b= DP-CCL vs. Controles  $p \leq 0,05$ ; c= DP-CCL vs. DP-CN  $p \leq 0,05$

### 5.3.7 Desempenho funcional em atividades instrumentais de vida diária

A avaliação da funcionalidade cotidiana especificamente associada à função cognitiva por meio do instrumento *Parkinson's disease - Cognitive Functional Rating Scale* (PD-CFRS) mostrou-se relevante, na medida em que pode determinar em que

diferem os grupos (DP-CN, DP-CCL e controles) quanto à sua capacidade de exercer atividades instrumentais de vida diária. Os resultados são descritos na Tabela 15. Cabe ressaltar que ainda é necessária a descrição de evidências de validade deste questionário em estudo de larga escala no contexto brasileiro, porém os dados têm fim ilustrativo.

Tabela 15 — Demonstrativo dos subitens da Parkinson's disease Cognitive Functional Rating Scale (média e dp), segmentado entre os grupos controle (n=15), DP-CI (n=44) e DP-CCL (n=25).

Itens da escala e escore total (média ± dp)	Controles (n=15)	DP-CI (n=44)	DP-CCL (n=25)	p
Item 1. Lidar com dinheiro	0,2 ± 0,56	0,2 ± 0,51	0,24 ± 0,52	ns
Item 2. Administrar contas domésticas	0,07 ± 0,26	0,23 ± 0,48	0,48 ± 0,77	0,036 (ns)
Item 3. Planejar férias e eventos sociais	0,07 ± 0,26	0,48 ± 0,63	0,64 ± 0,76	0,046 (a,b)
Item 4. Administrar recibos, faturas, finanças	0,13 ± 0,52	0,32 ± 0,6	0,52 ± 0,65	ns
Item 5. Tomar conta dos próprios medicamentos	0,33 ± 0,62	0,5 ± 0,7	0,64 ± 0,81	ns
Item 6. Organizar atividades rotineiras, cotidianas	0,07 ± 0,26	0,45 ± 0,63	0,48 ± 0,65	ns
Item 7. Lidar com eletrodomésticos	0,4 ± 0,63	0,3 ± 0,51	0,64 ± 0,81	ns
Item 8. Consegue utilizar transporte público sem erros	0 ± 0	0,25 ± 0,53	0,36 ± 0,64	ns
Item 9. Capacidade de resolver imprevistos	0,4 ± 0,63	0,5 ± 0,59	0,6 ± 0,71	ns
Item 10. Capacidade de explicar o que quer dizer	0,33 ± 0,49	0,66 ± 0,64	0,84 ± 0,69	0,01 (ns)
Item 11. Entende bem o que lê	0,33 ± 0,49	0,43 ± 0,59	0,76 ± 0,72	ns
Item 12. Consegue manejar o telefone celular	0,47 ± 0,52	0,57 ± 0,73	0,96 ± 0,84	ns
Escore Total PD-CFRS	2,8 ± 3,28	4,89 ± 4,05	7,16 ± 3,76	0,0078 (b,c)

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANCOVA com reordenação por permutações, ajustado para idade, sexo e escolaridade. DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve. Comparações múltiplas baseadas em permutação. a= DP-CI vs. controles  $p \leq 0,05$ ; b= DP-CCL vs. Controles  $p \leq 0,05$ ; c= DP-CCL vs. DP-CN  $p \leq 0,05$ ; ns=  $p > 0,05$ , corrigido por FDR.

Houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos de pacientes com DP e os controles em item que representa habilidade de executar atividade mais complexa (Item 3, "capacidade de planejar férias e eventos sociais").

No modelo ANCOVA com reordenação por permutações, ajustado por covariáveis, houve efeito do fator grupo também nos itens "administrar contas domésticas" e "capacidade de explicar o que quer dizer", porém, na comparação pareada entre grupos, a significância no teste estatístico não sobreviveu à penalidade da taxa de falsas descobertas. No escore total da PD-CFRS, o grupo DP-CCL se diferenciou tanto do grupo DP-CI quanto do grupo controle. Esses achados, em conjunto, dão suporte à escolha do critério de DP-CCL utilizado no estudo.

### 5.3.8 O modelo da síndrome dual da doença de Parkinson é plausível?

Com base na premissa da hipótese da Síndrome Dual (KEHAGIA; BARKER; ROBBINS, 2013), buscamos um modelo de equação estrutural (MEE) tipo MIMIC, aplicado à toda a amostra com DP (n=69), com objetivo de explicar a covariância de desempenho nos distintos testes. O melhor MEE foi escolhido a partir do menor valor do Critério de Informação Bayesiano (BIC), utilizando distribuição normal assintótica e estimador de máxima verossimilhança robusto (MLR), com 1.000 iterações.

Nesse modelo, representado na Figura 26, consideramos a ocorrência de dois construtos latentes relacionados a processos cognitivos da DP. No primeiro fator (F1), "habilidades cognitivas frontais-subcorticais", covariam medidas de atenção, velocidade de processamento e controle executivo, como SDMT, TMT, OTS, SWM e extensão de dígitos inversa. No segundo fator (F2), "habilidades cognitivas corticais posteriores", a variância é compartilhada entre medidas de memória verbal, memória visual e abstração, como VRM, PAL, PRM e subteste Semelhanças (WAIS-III). Ambos os traços latentes são influenciados pela idade e pelas habilidades aprendidas durante a educação (escolaridade).

O modelo mostrou-se plausível. Apresentou adequados índices de ajuste (CFI=0,967, TLI=0,920, RMSEA=0,054, SRMR=0,073).

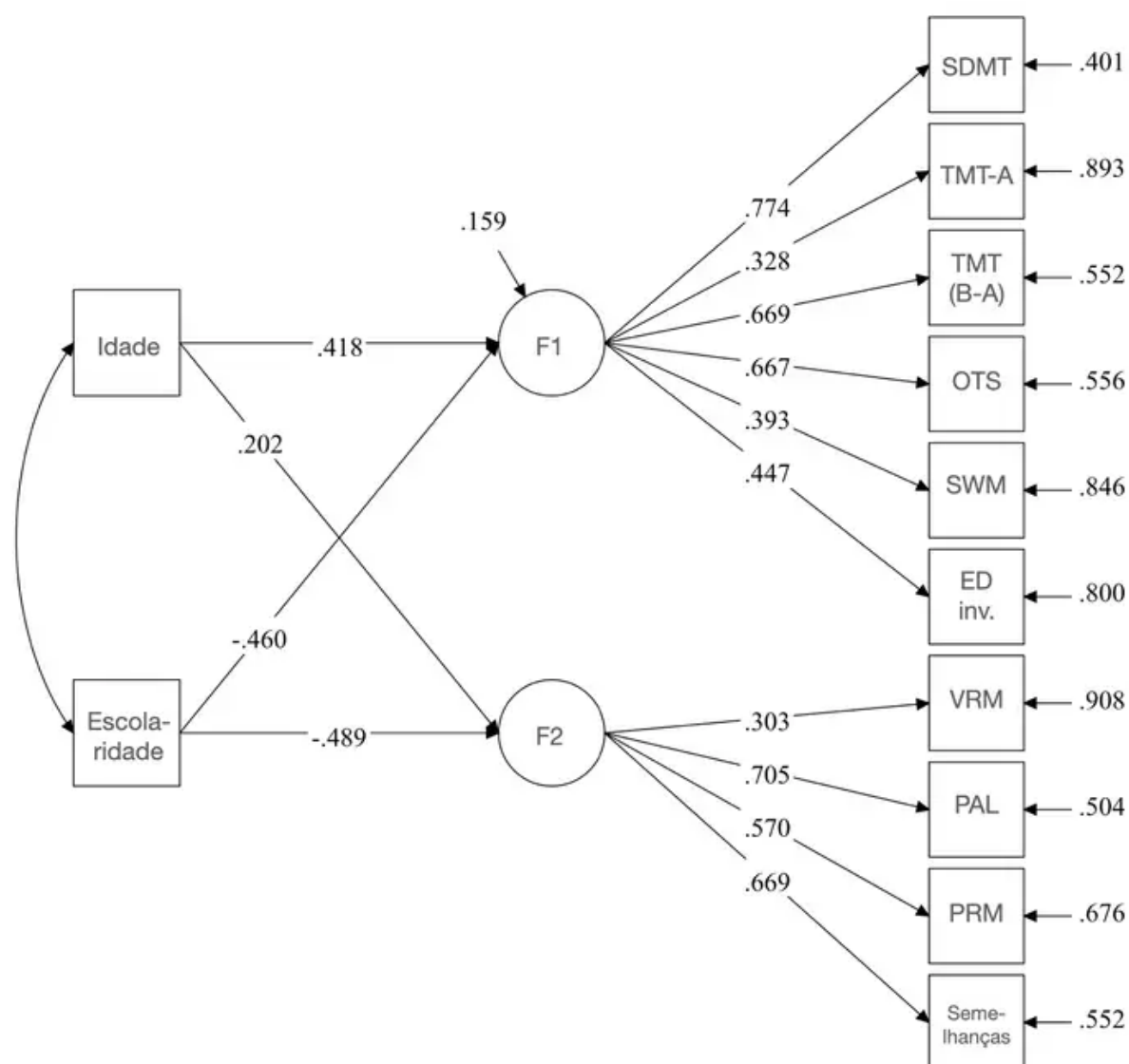


Figura 26 — Modelo de equação estrutural explicando construtos latentes relacionados à cognição na doença de Parkinson (n=69)

Fonte: Dados do estudo Parkinson Brasília (2021). Legenda: SDMT - teste modalidades Símbolo-Dígito; TMT- teste das trilhas; OTS- Cestas de Cambridge, SWM- memória operacional espacial; ED inv.- extensão de dígitos inverso, VRM- memória de reconhecimento verbal; PAL- Aprendizado Pareado Associado; PRM- memória de reconhecimento de padrões; F1- Habilidades frontais-subcorticais (executivo-atencional); F2- Habilidades corticais posteriores (memória-abstração).



## 5.4 CORRELATOS DE NEUROIMAGEM

### 5.4.1 Participantes: dados demográficos das subamostras

Os resultados apresentados a seguir tratam de duas sub-amostras do grupo total de pacientes e controles, devido a exclusões, por motivos diversos: claustrofobia, desistências (relacionadas principalmente à pandemia e ao risco de infecção por SARS-CoV-2), e exames de imagem que não passaram no crivo do controle de qualidade (por exemplo, devido a artefatos de movimentação ou a segmentação inadequada pelo Freesurfer), detalhados na Figura 27.

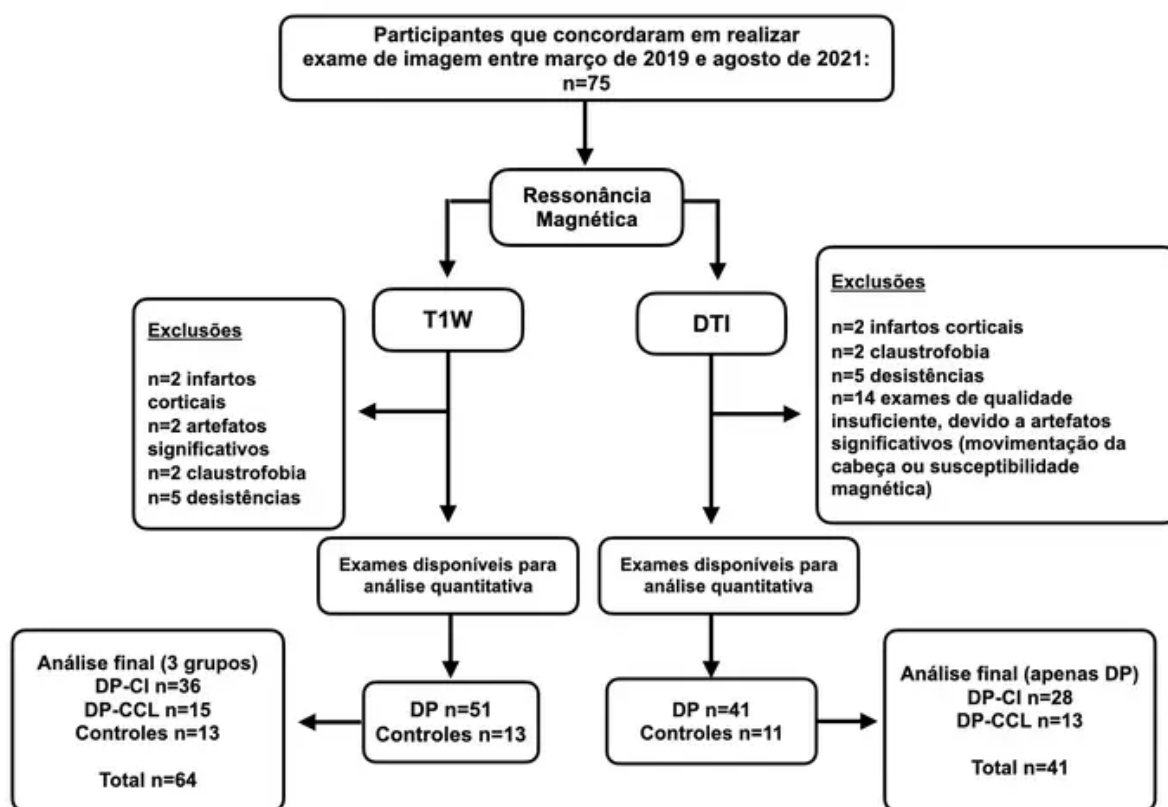


Figura 27 — Fluxograma de participantes para o estudo de ressonância magnética, quantificando o número de perdas em cada grupo.

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Descrição: A imagem mostra os participantes perdidos durante o recrutamento e também perdas devido a artefatos relacionados à ressonância magnética e outros motivos. A seta da esquerda mostra o fluxo para o processamento da imagem ponderada em T1 (T1W), que teve menor número de perdas do que no processamento da imagem de tensor de difusão (DTI).

A amostra final disponível para avaliação volumétrica no Freesurfer ( $n = 64$ ) foi composta por 51 pacientes com DP (DP-CCL  $n = 15$ , 29,4%; DP-CI  $n = 36$ , 70,6%) e 13 controles. Os dados demográficos dessa subamostra estão discriminados na

Tabela 16.

Tabela 16 — Comparação de dados demográficos (média e dp) da subamostra de participantes do estudo de neuroimagem estrutural volumétrica quantitativa (imagem ponderada em T1), entre os grupos controle (n=13), DP-CI (n=36) e DP-CCL (n=15).

Variável demográfica	Controles (n=13)	DP-CI (n=36)	DP-CCL (n=15)	p
Idade (anos)	63,62 ± 8,04	58,61 ± 10,41	63,93 ± 10,83	ns
Escolaridade (anos)	17 ± 3,14	16,08 ± 3,52	11,2 ± 4,2	<0,001
MDS-UPDRS parte 1	-	10,14 ± 7,62	12,27 ± 6,88	ns
MDS-UPDRS parte 2	-	9,08 ± 7,81	10,67 ± 8,21	ns
MDS-UPDRS parte 3	-	22,14 ± 11,34	26,33 ± 12,52	ns
MDS-UPDRS parte 4	-	3,14 ± 4,24	3,87 ± 3,91	ns
BDI (total)	4,69 ± 3,4	9,58 ± 6,31	10,47 ± 6,93	0,0221
NMSS (total)	10,62 ± 8,35	44,28 ± 36,68	58,73 ± 40,64	0,0028
MoCA (total)	26,31 ± 2,78	26,08 ± 2,12	22,2 ± 3,61	<0,001
PD-CRS (total)	101,15 ± 10,5	101,72 ± 12,23	82,47 ± 10,28	<0,001
Escore atenção	0,13 ± 0,48	-0,05 ± 0,87	-1,51 ± 1,28	<0,001
Escore executivo	0,03 ± 0,41	-0,04 ± 0,69	-1,37 ± 0,78	<0,001
Escore memória	0,01 ± 0,52	-0,31 ± 0,95	-1,78 ± 1,29	<0,001
Escore linguagem	0,52 ± 0,47	0,39 ± 0,5	-0,32 ± 0,73	<0,001
Escore visuoespacial	-0,43 ± 2,15	0,11 ± 0,67	-0,49 ± 2,45	ns

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANOVA com reordenação por permutações, para dados contínuos. DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve.

A amostra final para os estudo das métricas de integridade microestrutural cerebral (tensor de difusão) incluiu 41 pacientes com DP, sendo 31,7% dos participantes com DP-CCL (n=13) e 68,3% com DP-CI (n=28). Os dados demográficos, clínicos e cognitivos são reportados na Tabela 17.

Uma das limitações da imagem ponderada em difusão é ter maior susceptibilidade a artefatos de movimentação e de não-homogeneidade de campo magnético. As mensurações, nessa técnica, detectam movimentos moleculares translacionais da ordem de 10 micrômetros, fato que aumenta muito a sensibilidade, portanto, a tremores e a mínimos movimentos fisiológicos (MORI; TOURNIER, 2014). A sensibilidade maior a artefatos limitou a qualidade da imagem em maior quantidade de participantes na análise de tensor de difusão, provocando mais perdas, e uma amostra menor de imagens analisáveis, em comparação à amostra com imagem ponderada em T1 passível de análise quantitativa.

Tabela 17 — Dados demográficos (média e dp) do grupo com dados de imagem com tensor de difusão (DTI), comparando os grupos DP-CI (n=28) e DP-CCL (n=13).

Variável demográfica	DP-CI (n=28)	DP-CCL (n=13)	p
Idade (anos)	60,79 ± 10,14	63,85 ± 10,88	ns
Escolaridade (anos)	16,21 ± 3,33	11,85 ± 3,8	<0,001
MDS-UPDRS parte 1	10,29 ± 6,99	12 ± 6,63	ns
MDS-UPDRS parte 2	8,71 ± 6,74	11,15 ± 8,46	ns
MDS-UPDRS parte 3	23,82 ± 11,77	28,54 ± 11,96	ns
MDS-UPDRS parte 4	3,07 ± 4,28	3,69 ± 4,01	ns
BDI (total)	10,11 ± 6,26	10,31 ± 5,81	ns
NMSS (total)	44,36 ± 33,27	55,77 ± 37,25	ns
MoCA (total)	25,64 ± 2,11	21,85 ± 3,72	<0,001
PD-CRS (total)	100,43 ± 12,19	81,46 ± 10,53	<0,001
Escore atenção	-0,06 ± 0,67	-1,27 ± 1,17	<0,001
Escore executivo	-0,12 ± 0,67	-1,43 ± 0,81	<0,001
Escore memória	-0,42 ± 0,94	-1,91 ± 1,34	0,0014
Escore linguagem	0,38 ± 0,53	-0,31 ± 0,76	0,0026
Escore visuoespacial	0,2 ± 0,53	-0,75 ± 2,54	ns
Hoehn & Yahr, n (%)	I: 15 (53,6%); II: 13 (46,4%)	I: 3 (23,1%); II: 10 (76,9%)	0,09 (ns)
Gênero masculino, n (%)	19 (67,8%)	9 (69,2%)	ns

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Teste estatístico: ANOVA com reordenação por permutações, para dados contínuos. Teste z de Fisher para dados categóricos. DP-CI=Doença de Parkinson, cognição intacta; DP-CCL=Doença de Parkinson, comprometimento cognitivo leve.

#### 5.4.2 ANÁLISE BASEADA EM VOXELS DA MICROESTRUTURA DA SUBSTÂNCIA BRANCA - CONTRASTE ENTRE OS GRUPOS DP-CI E DP-CCL

##### 5.4.2.1 DP-CCL se diferencia de DP-CI por menores valores de AD em 2 agrupamentos de voxels no hemisfério direito.

Para investigar as diferenças nas métricas de DTI entre os grupos DP-CCL e DP-CI, realizamos uma análise TBSS do cérebro inteiro, com ajuste para sexo, idade, nível educacional e MDS-UPDRS, parte 3. Não houve efeito do fator grupo (DP-CI vs. DP-CCL) sobre os valores de FA, MD e RD na análise do cérebro inteiro. Usando a análise TBSS (baseada em voxels), o efeito do fator grupo sobre a difusividade axial (AD) é ilustrado (Figura 28), em modelo que considera ajuste para

sexo, idade, escolaridade e MDS-UPDRS-III.

O grupo DP-CCL apresentou menores valores de AD em 2 agrupamentos de voxels. O agrupamento 1 é composto 107 voxels, tem as coordenadas centrais X=15,3, Y=-38,9, Z=24,6 e centro de massa localizado no esplênio do corpo caloso. O agrupamento 2 possui 717 voxels, coordenadas centrais X=25,8, Y=-16,5 e Z=29,4, e centro de massa localizado na coroa radiata superior direita. Conforme atlas de SB da Universidade Johns Hopkins (JHU ICBM-DTI-81), estão envolvidas as seguintes regiões do hemisfério direito: esplênio do corpo caloso (agrupamento 1), perna posterior da cápsula interna, coroa radiata superior, coroa radiata posterior, fascículo longitudinal superior (agrupamento 2).

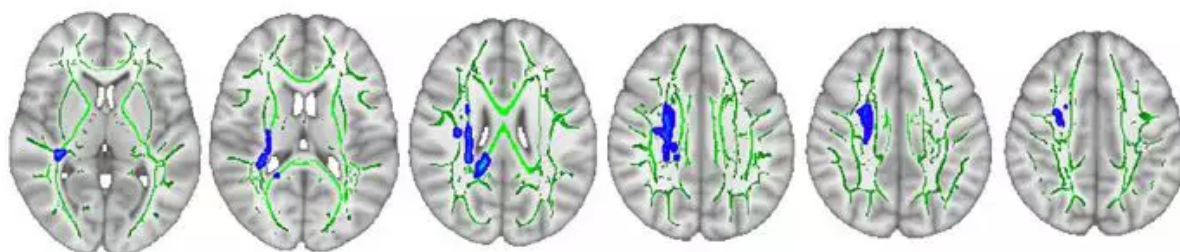


Figura 28 — Análise baseada em voxels (TBSS) da difusividade axial (AD) no cérebro inteiro, comparando pacientes com DP-CCL (n=13) e DP-CI (n=28)

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Descrição: O esqueleto que representa os centros dos principais tratos de SB é exibido em verde, sobreposto no template MNI152 T1. As regiões onde os valores de AD no grupo DP-CCL são significativamente mais baixos do que o grupo DP-CI são reportadas em uma escala de azul (com valores de p entre 0,05 e <0,01). A comparação entre os grupos foi realizada em modelo com 5000 permutações (função "randomise" do software FSL), e ajustada por sexo, idade, escolaridade e MDS-UPDRS parte 3.

As diferenças de AD entre os grupos DP-CCL e DP-CI sugerem haver ligação entre perda da integridade microestrutural da SB e o declínio cognitivo leve, possivelmente mediada por lesão axonal, independente da gravidade do acometimento motor, idade, sexo ou escolaridade, nos estágios HY 1 e 2, nos feixes supra-citados.

Estudo que investigou pacientes com DP classificados como DP-CI (n=32) ou DP-CCL (n=28), conforme os critérios de Petersen (2004), identificou valores de FA significativamente reduzidos nos fascículos longitudinal superior, longitudinal inferior, fronto-occipital inferior, uncinado e cíngulo no grupo de pacientes com DP-CCL, em comparação a controles. Entretanto, de modo semelhante ao nosso estudo, não houve diferenças significativas nos valores de FA entre pacientes com PD-CI e DP-CCL, na análise com TBSS (HATTORI et al., 2012).

Em contraste, Melzer et al. (2013), em estudo transversal comparando

indivíduos controle (n=32), DP-CI (n=64) e DP-CCL (n=28), mostraram haver redução da FA e aumento da MD no grupo DP-CCL em relação aos controles e ao grupo DP-CI. No entanto, foram observados apenas pequenos agrupamentos de voxels com diferenças significativas no grupo DP-CCL em comparação com DP-CI. Nosso estudo pode ter falhado em demonstrar as citadas sutis diferenças em FA e MD em função de poder estatístico reduzido, causado pelo pequeno tamanho de amostra.

A interpretação dos resultados das métricas de integridade microestrutural é desafiadora, conforme apontam Melzer et al. (2013). Segundo os autores, as diferenças em métricas de DTI são justificadas, em geral, por diferentes processos patológicos. Na literatura, atribui-se alterações nas medidas de FA e MD a múltiplos mecanismos distintos: perda neuronal, gliose, degradação de membranas axonais, quebra das bainhas de mielina, redução na densidade de fibras axonais, ou perda de integridade de microtúbulos e neurofilamentos, por exemplo (TU et al., 2016; ATKINSON-CLEMENT et al., 2017).

Na DP, alterações da substância branca são principalmente associadas a dano axonal e lesão de corpos celulares de neurônios, em função de mudanças no citoesqueleto neuronal que se desenrola seletivamente em células nervosas mais suscetíveis (BRAAK; BRAAK, 2000). De fato, há evidências que sugerem que a alfa-sinucleína, depositada inicialmente nos neuritos de Lewy, conduza precocemente a disfunção sináptica, seguida por distúrbios de transporte axonal, comprometimento da maquinaria de exocitose e endocitose, tráfego intracelular alterado, e subsequentemente à morte celular (DUNCAN et al., 2013; SCHIRINZI et al., 2016; PICCONI; PICCOLI; CALABRESI, 2012; HANGANU et al., 2018).

É provável que haja contribuição de diferentes mecanismos patológicos para as alterações microestruturais encontradas: sinucleinopatia, beta-amiloidopatia, perda celular, doença microvascular na substância branca (BRANDÃO et al., 2020). Uma das limitações de nosso estudo é não computar a carga de hiperintensidades na SB em sequencia T2 longo (FLAIR), e, portanto, não poder realizar inferências a respeito desse mecanismo fisiopatológico, além de não possuir dados de biomarcadores líquidos ou PET, que complementariam a discussão a respeito do mecanismo fisiopatológico molecular.

### 5.4.3 TRATOMETRIA

#### 5.4.3.1 O grupo DP-CCL mostrou padrão compatível com dessaranjo microestrutural em quatro feixes de substância branca

Nessa análise, de modo similar à análise com TBSS, não verificamos diferenças entre os grupos PD-CCL e PD-CI quanto à FA, em qualquer dos tratos selecionados, considerando o ajuste por idade, sexo, escolaridade e MDS-UPDRS, parte 3.

Houve diferenças microestruturais em pontos específicos da SB, na comparação do grupo DP-CCL com DP-CI, detalhadas nas Figuras 29 a 31, nos seguintes tratos:

(a) radiações ópticas (OR), à direita, que demonstraram região com aumento de AD, MD e RD, no grupo DP-CCL em comparação ao grupo DP-CI;

(b) radiações talâmicas superiores (STR), à direita, que demonstraram aumento de MD e AD, no grupo DP-CCL em comparação ao grupo DP-CI;

(c) fascículo fronto-occipital inferior (IFOF), com região de aumento de MD e RD no grupo DP-CCL em relação ao grupo DP-CI, também à direita;

(d) no primeiro feixe do fascículo longitudinal superior direito (SLF I), onde houve redução de AD, no grupo DP-CCL em comparação ao grupo DP-CI.

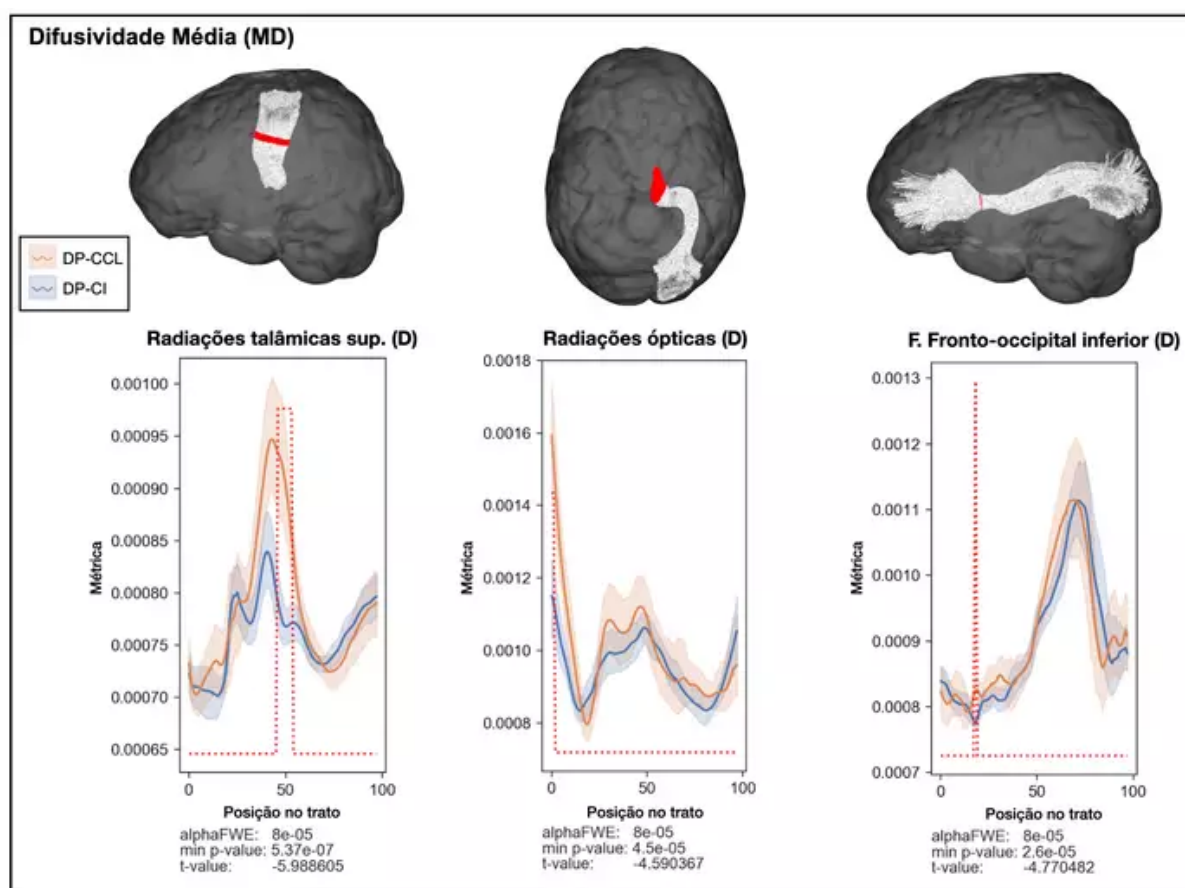


Figura 29 — Gráfico com representação tridimensional das diferenças de Difusividade média (MD), entre os grupos DP-CCL (n=13) e DP-CI (n=28) (acima), associado a gráfico com métricas em cada uma de 100 partições do feixe representado (abaixo).

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Resultados gerados no software TractSeg.  
 Legenda: DP- doença de Parkinson; DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve (linha laranja); DP-CI- DP com cognição intacta (linha azul); alphaFWE- valor alfa corrigido para comparações múltiplas (múltiplas posições por feixe e múltiplos feixes); Min p value- valor p mínimo que foi calculado para cada feixe (considerando todas as 100 partições). Se “min p value” < “alphaFWE”, o feixe contém resultados significativos. A linha pontilhada vermelha indica todas as posições dentro do feixe onde esta condição ocorre.

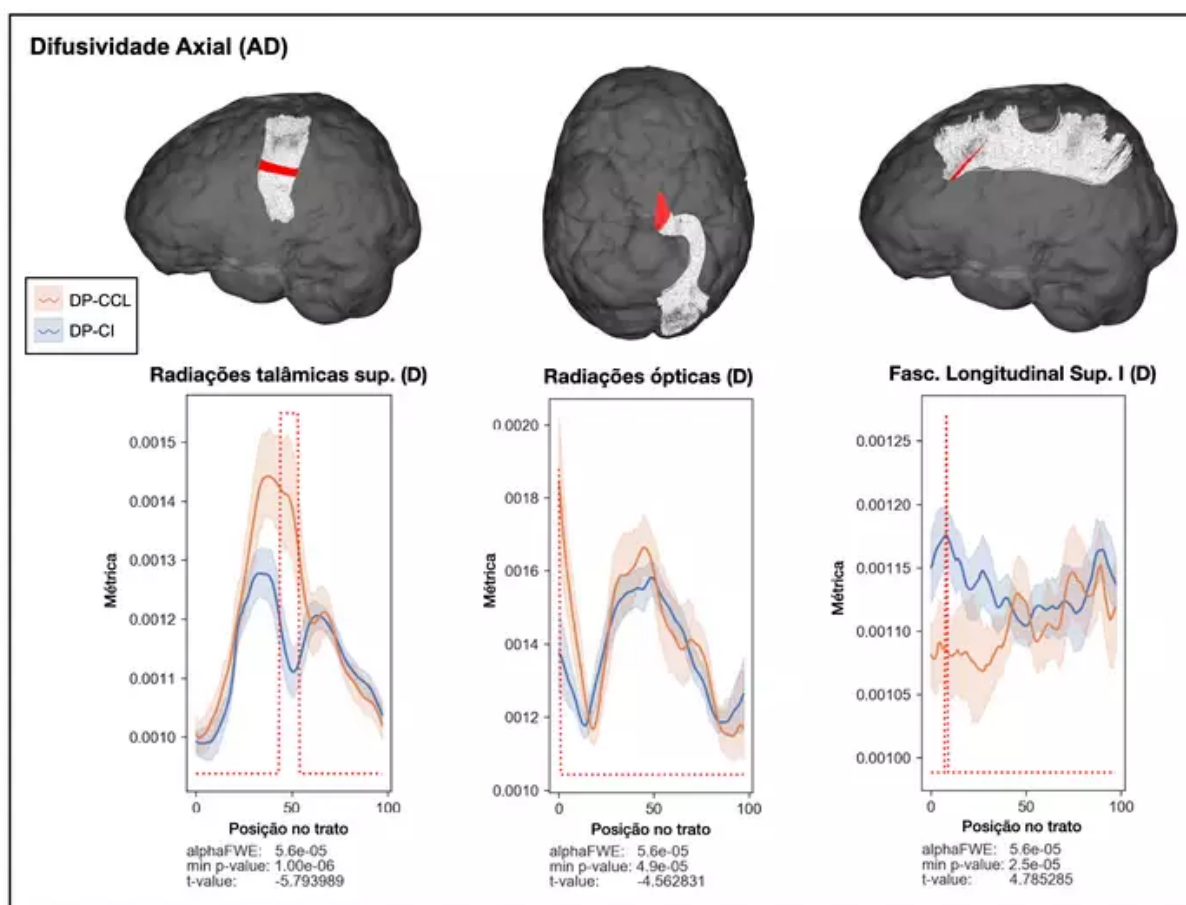


Figura 30 — Gráfico com representação tridimensional das diferenças de Difusividade Axial (AD), entre os grupos DP-CCL (n=13) e DP-CI (n=28) (acima), associado a gráfico com métricas de cada uma de 100 partições do feixe representado (abaixo).

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Resultados gerados no software TractSeg. Legenda: DP- doença de Parkinson; DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve (linha laranja); DP-CI- DP com cognição intacta (linha azul); alphaFWE- valor alfa corrigido para comparações múltiplas (múltiplas posições por feixe e múltiplos feixes); Min p value- valor p mínimo que foi calculado para cada feixe (considerando todas as 100 partições). Se “min p value” < “alphaFWE”, o feixe contém resultados significativos. A linha pontilhada vermelha indica todas as posições dentro do feixe onde esta condição ocorre.



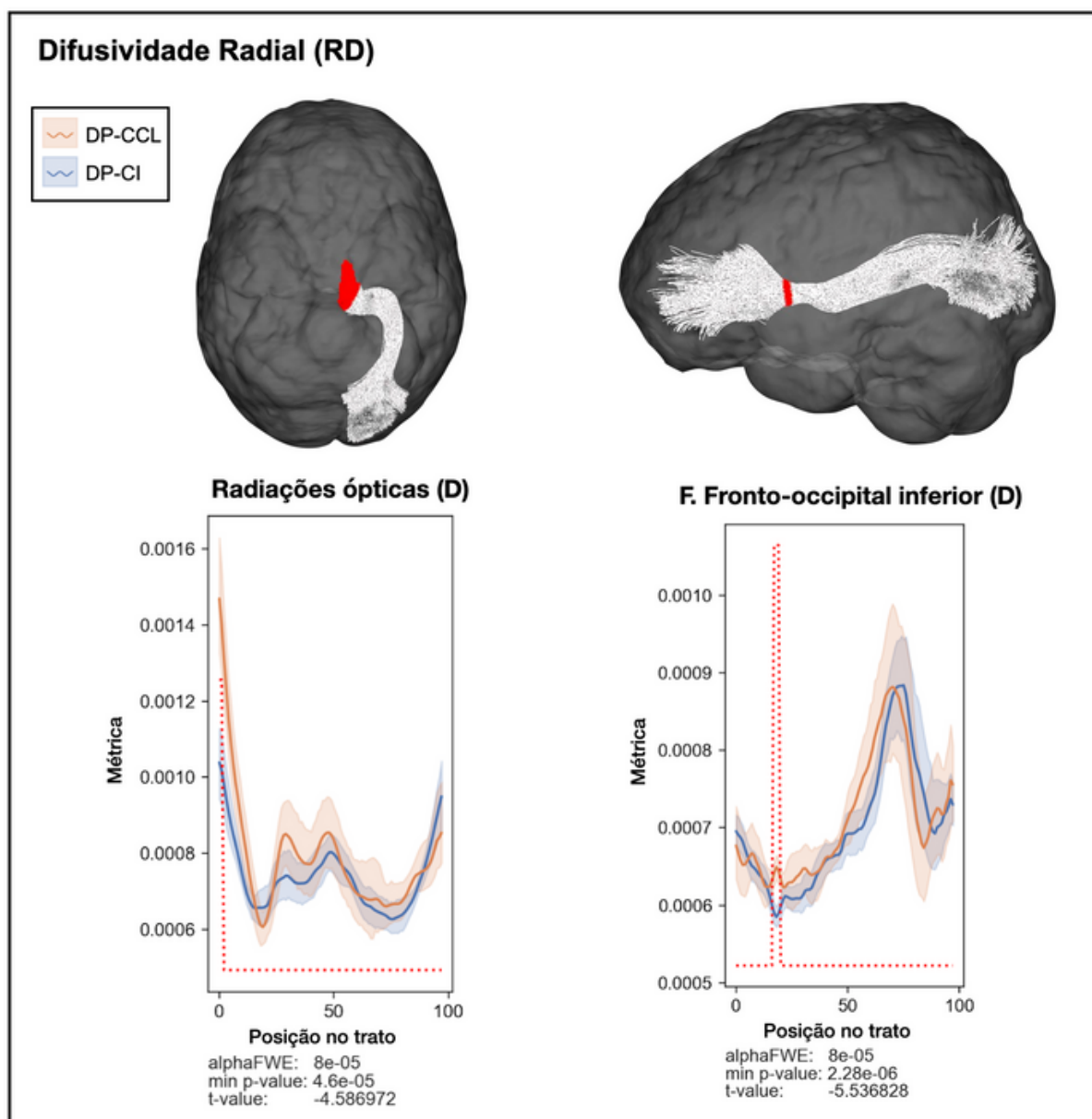


Figura 31 — Gráfico com representação tridimensional das diferenças de Difusividade Radial (RD), entre os grupos DP-CCL (n=13) e DP-CI (n=28) (acima), associado a gráfico com métricas em cada uma de 100 partições do feixe representado (abaixo).

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Resultados gerados no software TractSeg. Legenda: DP- doença de Parkinson; DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve (linha laranja); DP-CI- DP com cognição intacta (linha azul); alphaFWE- valor alfa corrigido para comparações múltiplas (múltiplas posições por feixe e múltiplos feixes); Min p value- valor p mínimo que foi calculado para cada feixe (considerando todas as 100 partições). Se “min p value” < “alphaFWE”, o feixe contém resultados significativos. A linha pontilhada vermelha indica todas as posições dentro do feixe onde esta condição ocorre.

Nossos resultados indicam que o comprometimento cognitivo leve, na DP, se associa a um padrão de provável desarranjo ou destruição microestrutural da SB

que se diferencia da DP-CI.

Estudos anteriores já haviam demonstrado alterações da SB no fascículo longitudinal superior (SLF), feixe que liga a área motora suplementar e o córtex pré-frontal lateral com o córtex parietal (HANGANU et al., 2018). Da mesma forma, outros autores haviam sugerido que desarranjos nas radiações talâmicas (STR) (AGOSTA et al., 2013) e alterações em medidas escalares DTI no SLF se associam a comprometimento cognitivo (HATTORI et al., 2012; MELZER et al., 2013).

O fascículo fronto-occipital inferior (IFOF), feixe associativo que conecta regiões pré-frontais ventrais e dorsais com giros temporais superior e médio, regiões occipital e parietal superior, também já foi implicado na disfunção cognitiva da DP (HANGANU et al., 2018). De fato, Hattori et al. (2012) demonstrou valores de FA significativamente reduzidos no SLF, ILF, IFOF, UF e cíngulo em pacientes com DP-CCL e DDP em comparação com controles, enquanto Duncan et al. (2016) demonstraram que os aumentos de MD no SLF, IFOF, ILF e cíngulo se correlacionaram com menor desempenho executivo e de fluência verbal. Agosta et al. (2013), igualmente, mostrou correlações entre escores no MEEM e valores de FA nas radiações talâmicas, entre outras áreas.

#### 5.4.3.2 Correlações parciais: microestrutura da SB e relação com escores compostos cognitivos.

##### 5.4.3.2.1 *Funções executivas se correlacionaram com métricas de microestrutura em feixes direcionados ao lobo occipital*

Avaliação de correlações parciais, ajustadas para idade, escolaridade, intensidade dos sintomas motores e sexo, corrigida para múltiplas comparações, demonstrou não haver associação das métricas FA, AD, RD e MD tanto com o escore composto de memória quanto de atenção/velocidade de processamento, nos múltiplos tratos estudados.

Por sua vez, a análise de correlações ponto a ponto das métricas RD, MD e AD mostrou que desempenho no escore composto de funções executivas se associou às alterações microestruturais em porções das radiações ópticas e do trato tálamo-occipital, no hemisfério direito, conforme ilustrado na Figura 32. Não foi demonstrada correlação parcial entre medidas de FA e o escore composto executivo.

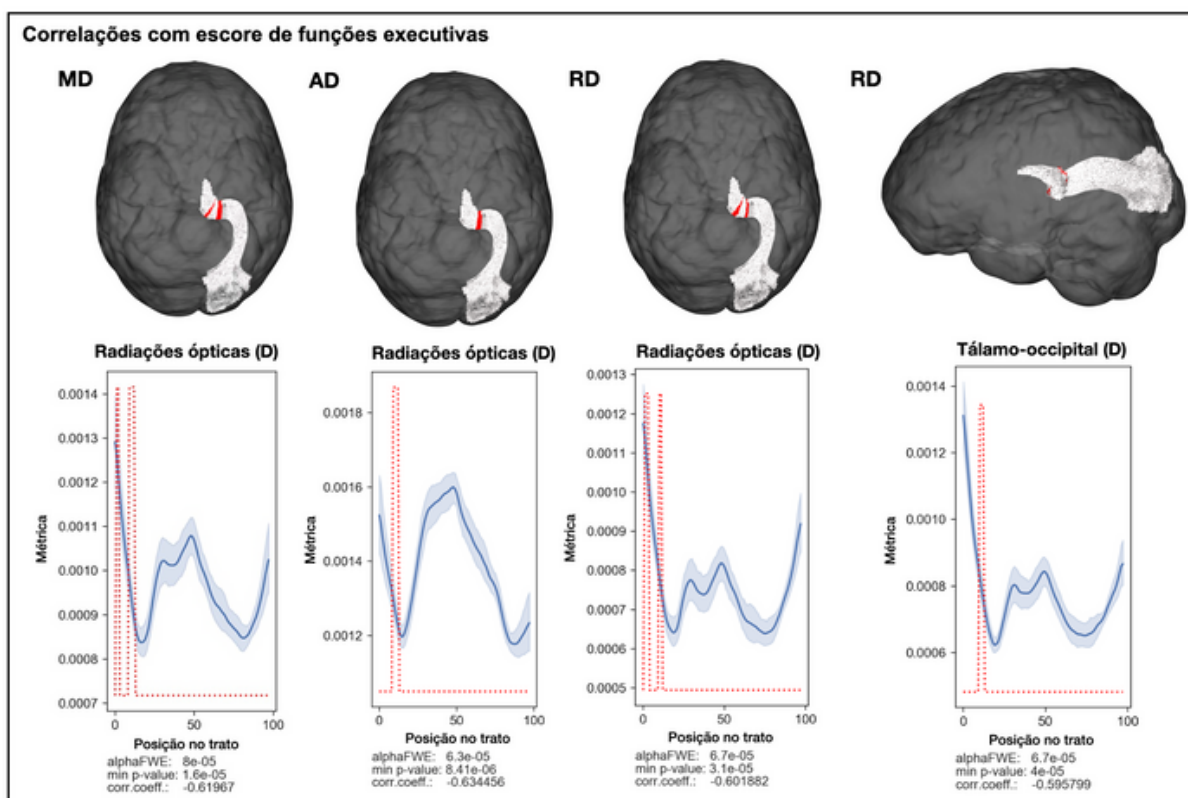


Figura 32 — Correlações parciais entre integridade microestrutural de tratos da SB e escore composto de funções executivas no grupo de pacientes com Parkinson (n=41), ajustado para sexo, idade, gravidade dos sintomas motores e escolaridade.

Fonte: Resultados gerados no software TractSeg, considerando apenas o grupo de pacientes com Parkinson. alphaFWE- valor alfa corrigido para comparações múltiplas (múltiplas posições por feixe e múltiplos feixes); Min p value- valor p mínimo que foi calculado para cada feixe (considerando todas as 100 partições). Se “min p value” < “alphaFWE”, o feixe contém resultados significativos. A linha pontilhada vermelha indica todas as posições dentro do feixe onde esta condição ocorre. Dados do estudo Brasília Parkinson (2021).

Esses resultados complementam e contrastam com estudo de coorte inglesa (DUNCAN et al., 2016). Analisando uma amostra de 125 casos incidentes de DP, com método TBSS, os pesquisadores demonstraram que aumentos da MD em tratos frontais e parietais se correlacionaram negativamente com desempenho em tarefas executivas (fluência semântica e Cestas de Cambridge). Os tratos eram representados especialmente pelo cíngulo, SLF, ILF e IFOF. Em nossos resultados, não houve associação de medidas escalares de difusão (AD, MD, RD ou FA) ao longo desses tratos (CG, SLF, ILF e IFOF) com o escore composto executivo.

Estudos prévios implicaram degeneração de vias visuais intracerebrais na DP, especialmente na sua porção pós-geniculada, em direção ao lobo occipital. Arrigo et al. (2017) demonstraram, de forma semelhante ao nosso estudo, em uma abordagem de imagem multimodal, dessaranjos microestruturais tanto no quiasma

óptico, quanto nas radiações ópticas (aumento de MD e conectividade estrutural reduzida) e nos córtices visuais ao comparar 20 pacientes com DP recém-diagnosticada e 20 controles.

Nossos resultados, portanto, ampliam a descrição do acometimento das radiações ópticas e de vias projetadas ao lobo occipital na DP e chamam atenção para sua avaliação como possível correlato adicional de declínio cognitivo leve na DP. Tomados em conjunto, esses resultados indicam adicionalmente que a perda de integridade ou desarranjo axonal em determinados tratos da SB, provenientes do tálamo, como as radiações ópticas, e as radiações talâmicas superiores (parte da coroa radiata), assim como alterações estruturais em feixes associativos longos, como o fascículo fronto-occipital inferior e fascículo longitudinal superior, ocorrem já em estágios Hoehn e Yahr 1 e 2 e podem estar subjacentes à disfunção cognitiva precoce.

#### **5.4.4 VOLUME DE SEGMENTOS DO CORPO CALOSO E ESTRUTURAS SUBCORTICAIS**

##### **5.4.4.1 O grupo DP-CCL tem menores volumes normalizados da porção central do corpo caloso, em comparação com os controles**

Os grupos DP-CCL, DP-CI e controle foram comparados quanto ao volume normalizado de segmentos do corpo caloso (anterior, médio-anterior, central, médio-posterior e posterior). Houve efeito do fator grupo ( $p_{FDR}=0,012$ ) sobre o volume da porção média do Corpo Caloso (percentual relativo ao volume estimado da cavidade intracraniana), no modelo ANCOVA com permutações, ajustado para idade, escolaridade e sexo. Teste de comparações múltiplas por permutações mostrou diferença entre o grupo DP-CCL e o grupo controle ( $0.03\% \pm 0.01\%$  vs.  $0.04\% \pm 0.01\%$ ,  $p_{FDR}=0,012$ ), destacada na Figura 33.

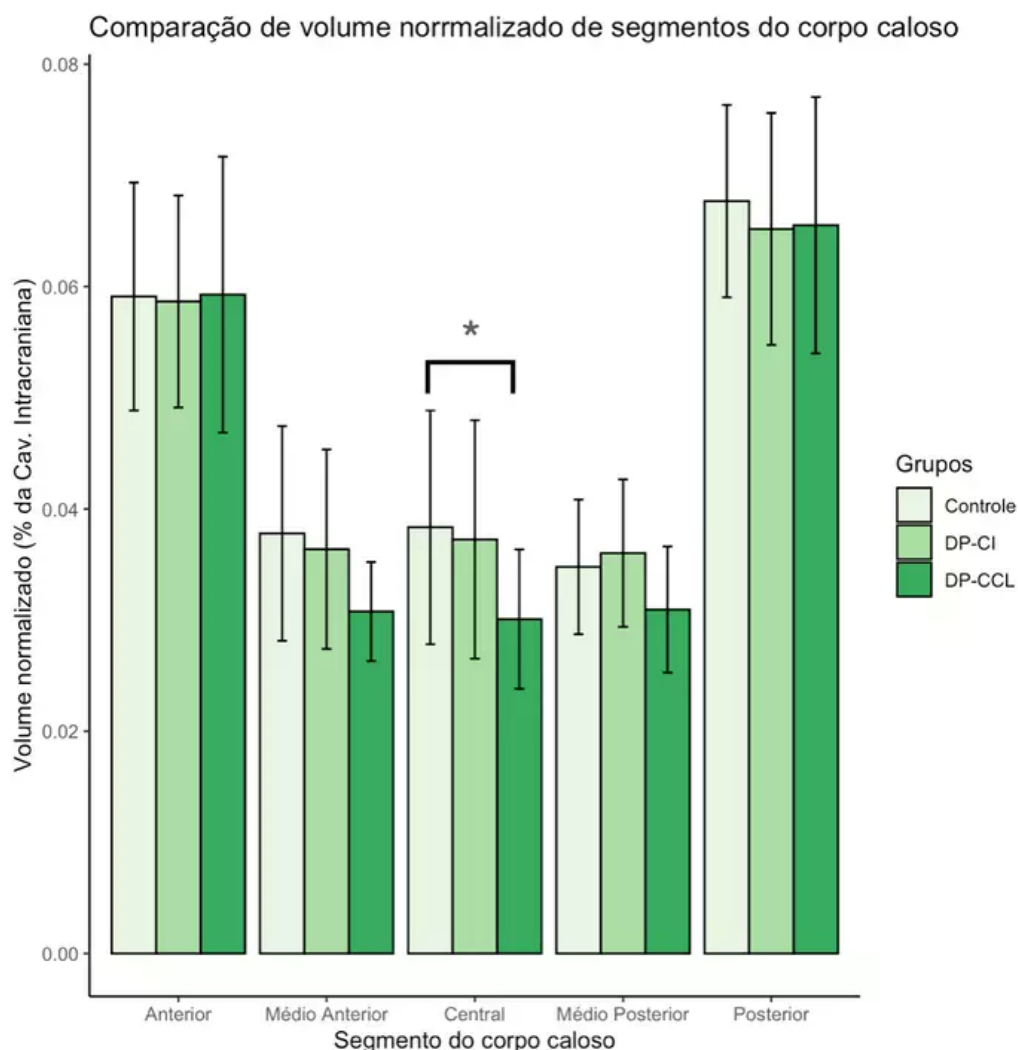


Figura 33 — Comparação de volumes de subseções do corpo caloso entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional. Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). As barras de erro representam o desvio padrão. \*

ANCOVA com reordenação por permutações mostra diferença significativa entre os grupos, covariando para idade, sexo e educação e corrigido por FDR para comparações múltiplas. ANCOVA - análise de covariância; DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve; DP-CI - DP com cognição intacta; DP - doença de Parkinson.

Nossos resultados parecem ir na mesma direção de descrições anteriores. No estudo de Goldman et al. (2017), participantes com DP mostraram volumes reduzidos do corpo caloso nas regiões média-anterior e central em comparação com controles. Adicionalmente, o grupo com DDP demonstrou diminuição mais acentuada dos volumes em múltiplos segmentos calosos, abrangendo tanto partes anteriores quanto posteriores, quando comparado ao grupo DP-CI.

Nosso estudo, portanto, em conjunto com o de Goldman, salientam a potencialidade da análise da volumetria de segmentos do corpo caloso como biomarcador de estado na DP-CCL e D-DP.

O corpo caloso é o maior feixe comissural de SB e contém aproximadamente 200 milhões de fibras nervosas altamente mielinizadas, com projeções homotópicas ou heterotópicas para neurônios contralaterais na mesma camada cortical (TANAKA-ARAKAWA et al., 2015). Essas alterações macroestruturais, que descrevemos na sua porção central, podem contribuir para a DP-CCL por frustrar, mesmo que parcialmente, a transferência de informações através das projeções inter-hemisféricas cortico-corticais.

A associação entre atrofia de determinadas porções do corpo caloso com perfis específicos de declínio cognitivo na DP ainda precisa ser melhor explorada. Estudo com tensor de difusão, continuidade do primeiro estudo de Goldman et al. (2017) sobre a estrutura do corpo caloso na DP, por exemplo, mostrou correlações mais fortes entre métricas escalares de DTI e desempenho cognitivo nos segmentos calosos mais anteriores e posteriores (BLEDSOE et al., 2018). Essas alterações poderiam, por analogia, refletir os déficits cognitivos frontais-subcorticais e corticais posteriores propostos na hipótese da Síndrome Dual (KEHAGIA; BARKER; ROBBINS, 2013).

#### 5.4.5 ANÁLISE DA FORMAÇÃO HIPOCAMPAL

##### 5.4.5.1 Distintos segmentos e subcampos do hipocampus estão envolvidos tanto na DP-CCL quanto na DP-CI

Os resultados referentes aos segmentos e subcampos do hipocampo direito são ilustrados nas Figuras 34 a 36, enquanto aqueles referentes ao hipocampo esquerdo são encontrados nas Figuras 37 a 39. A análise dos achados demonstrados nesse conjunto de seis gráficos (Figuras 34 a 39) sugere haver uma vulnerabilidade seletiva das áreas CA1, camada molecular, subículo, pré-subículo e parassubículo, e área de transição amígdalo-hipocampal na DP-CCL.

O grupo DP-CI já mostra menor volume das áreas CA1 e camada molecular bilateralmente, assim como do subículo e parassubículo direito, e ATAH esquerda. Na DP-CCL as reduções de volume de CA1 e da camada molecular parecem ser mais intensas bilateralmente, e adição do pré-subículo e maior parte do subículo, à direita. Estes dados estão ilustrados nas Figuras 34-39.

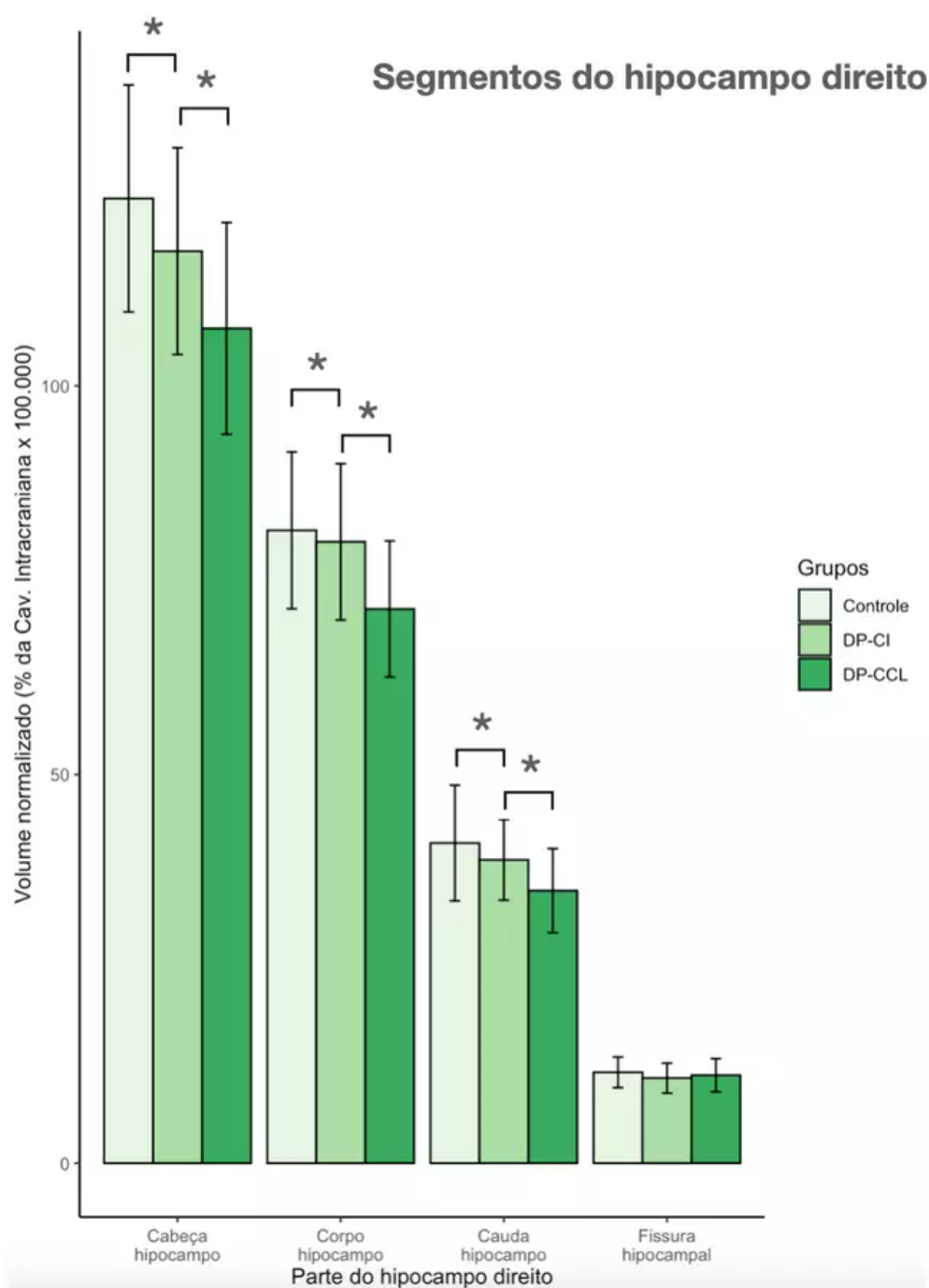


Figura 34 — Gráfico de barras mostrando comparação de volumes normalizados de segmentos do hipocampo direito entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional.

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Legenda: As barras de erro representam o desvio-padrão. (\*) ANCOVA com reordenação por permutações mostra diferença significativa entre os grupos, covariando para idade, sexo e educação e corrigido por FDR para comparações múltiplas. ANCOVA - análise de covariância; DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve; DP-CI - DP com cognição intacta; DP - doença de Parkinson.

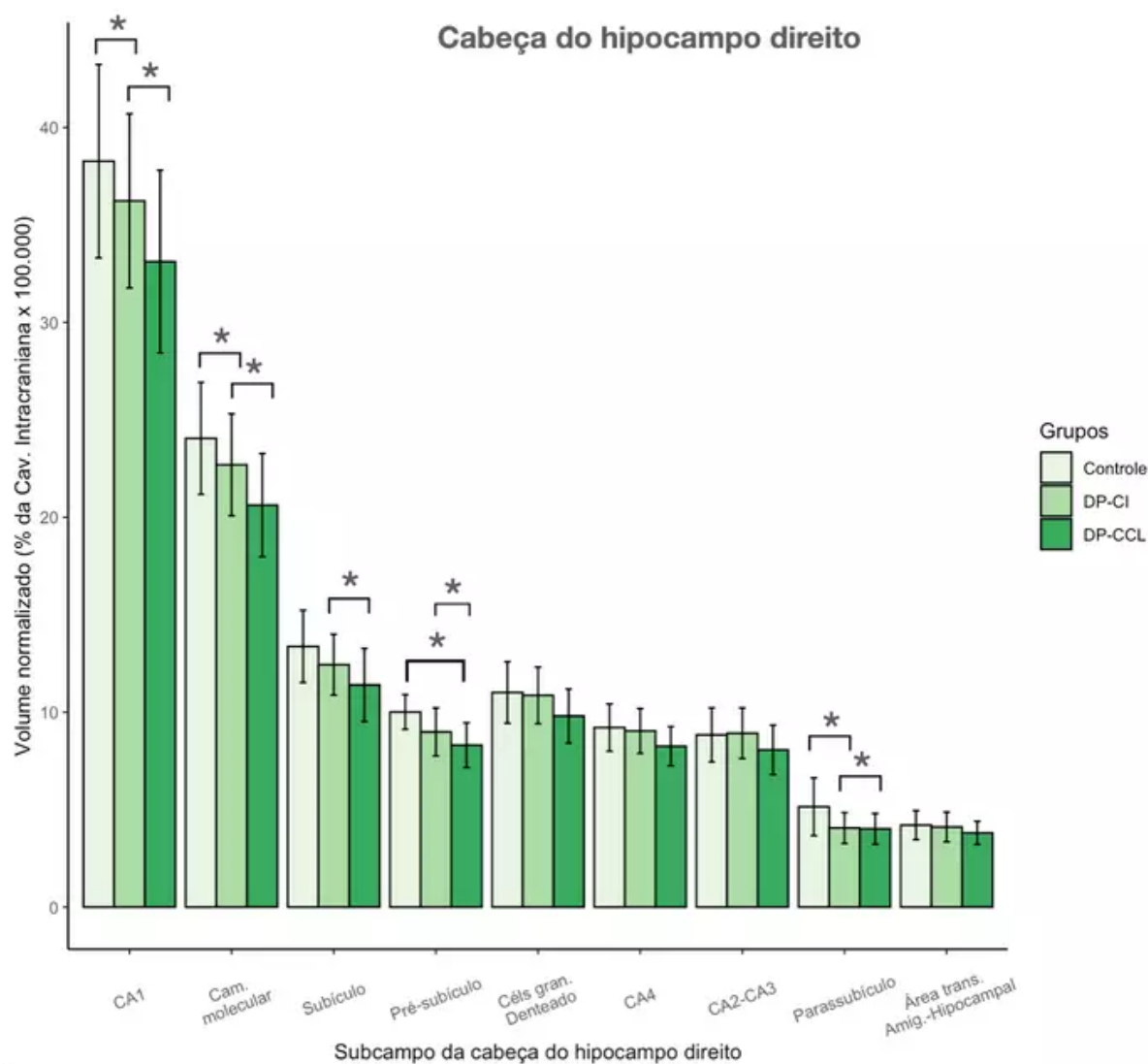


Figura 35 — Gráfico de barras mostrando comparação de volumes normalizados de subcampos que dividem a cabeça do hipocampo direito entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Legenda: As barras de erro representam o desvio-padrão. (\*) ANCOVA com reordenação por permutações mostra diferença significativa entre os grupos, covariando para idade, sexo e educação e corrigido por FDR para comparações múltiplas. ANCOVA - análise de covariância; DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve; DP-CI - DP com cognição intacta; DP - doença de Parkinson.



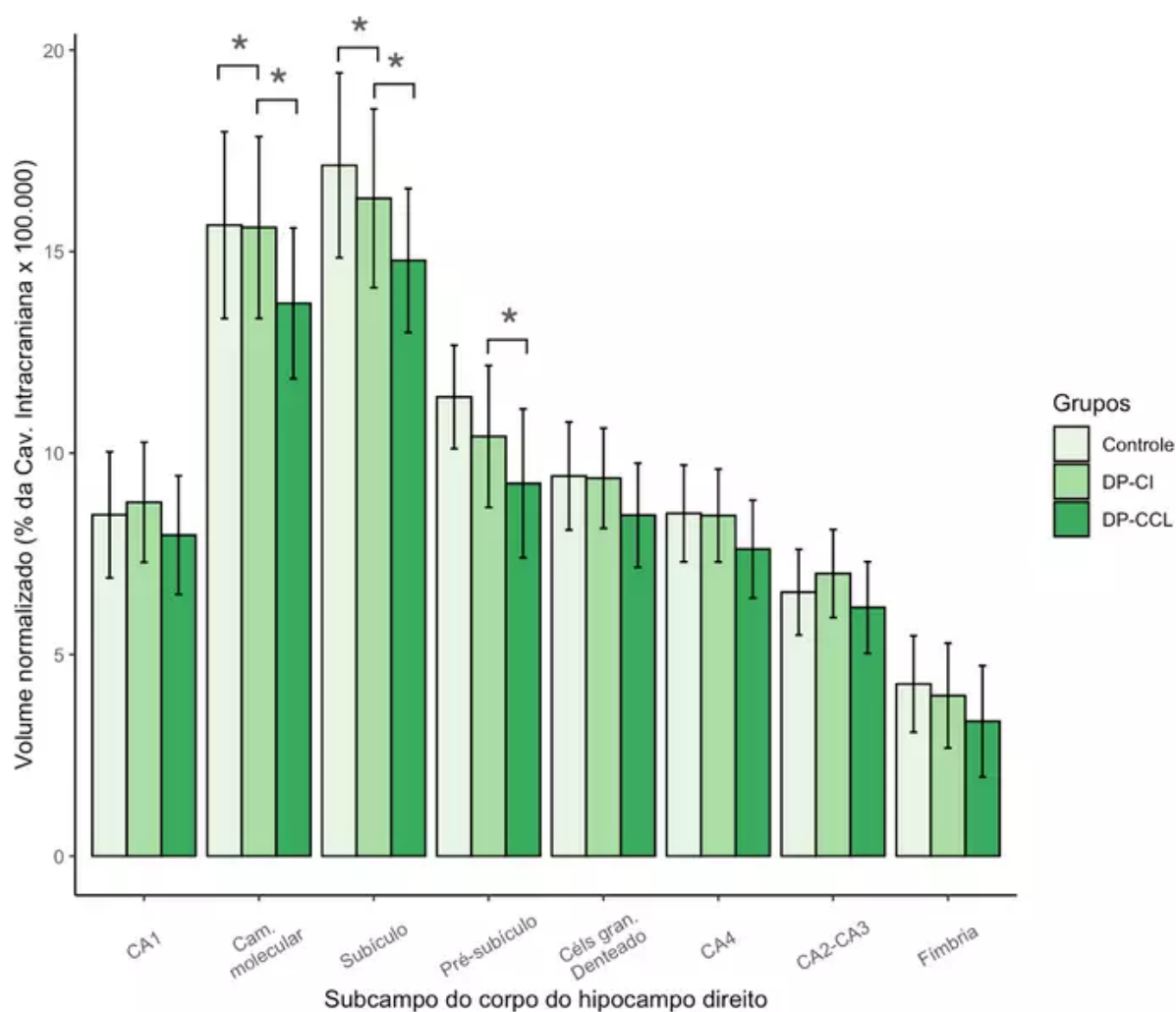


Figura 36 — Gráfico de barras comparando volumes normalizados de subcampos que dividem o corpo do hipocampo direito entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Legenda: As barras de erro representam o desvio-padrão. (\*) ANCOVA com reordenação por permutações mostra diferença significativa entre os grupos, covariando para idade, sexo e educação e corrigido por FDR para comparações múltiplas. ANCOVA - análise de covariância; DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve; DP-CI - DP com cognição intacta; DP - doença de Parkinson.

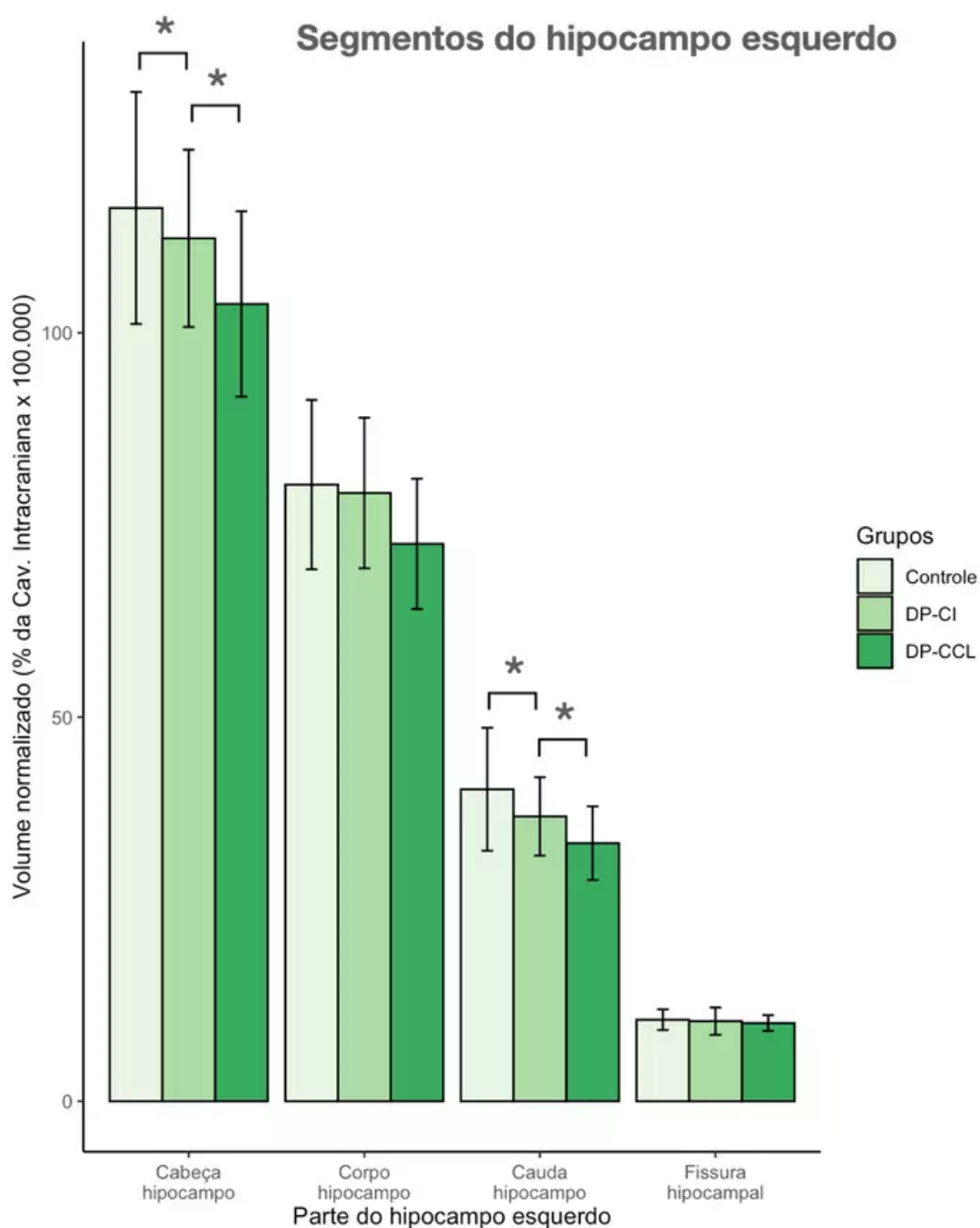


Figura 37 — Gráfico de barras comparando volumes normalizados de segmentos do hipocampo esquerdo entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Legenda: As barras de erro representam o desvio-padrão. (\*) ANCOVA com reordenação por permutações mostra diferença significativa entre os grupos, covariando para idade, sexo e educação e corrigido por FDR para comparações múltiplas. ANCOVA - análise de covariância; DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve; DP-CI - DP com cognição intacta; DP - doença de Parkinson.

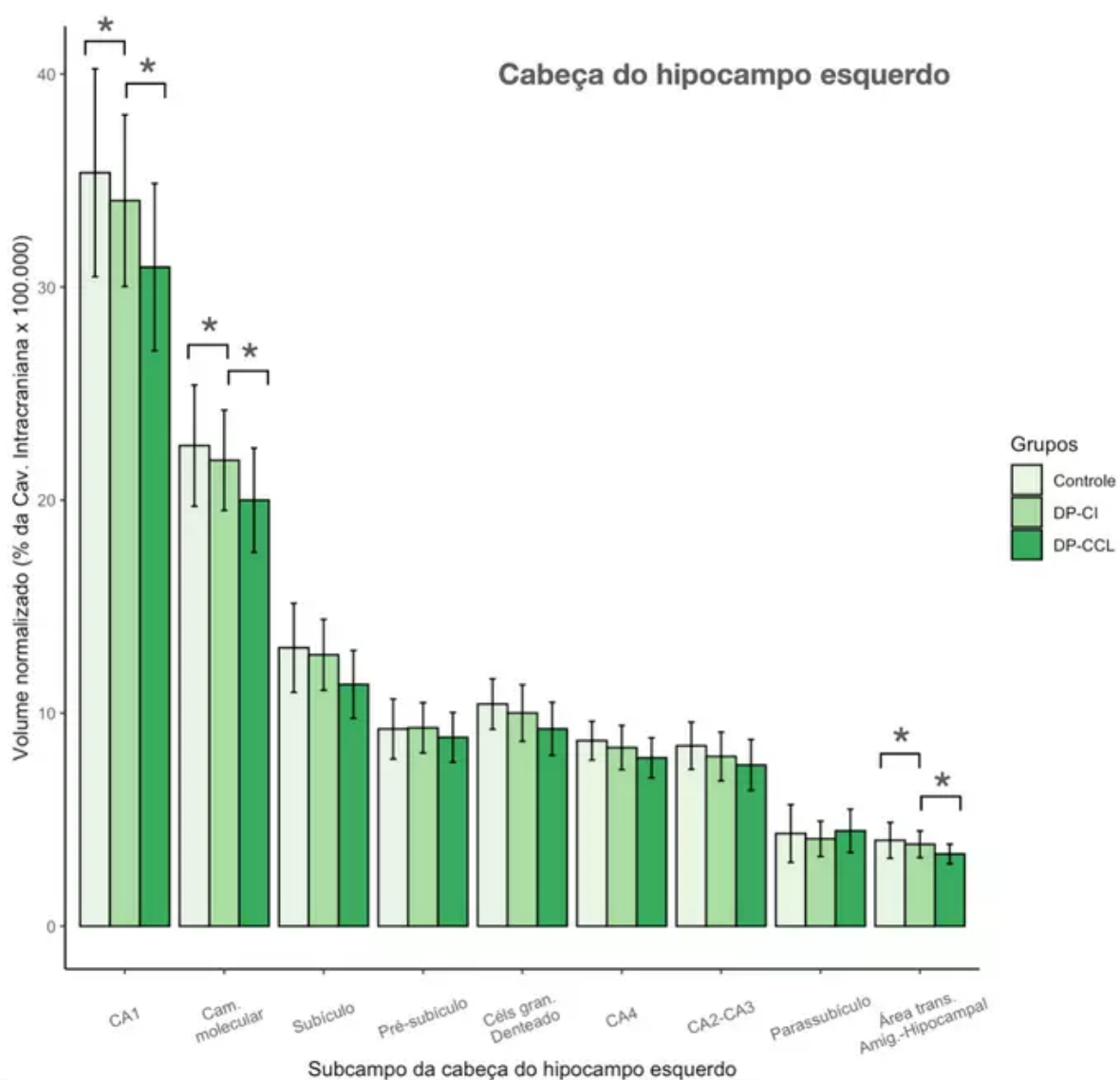


Figura 38 — Gráfico de barras comparando volumes normalizados de subcampos que dividem a cabeça do hipocampo esquerdo, entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Legenda: As barras de erro representam o desvio-padrão. (\*) ANCOVA com reordenação por permutações mostra diferença significativa entre os grupos, covariando para idade, sexo e educação e corrigido por FDR para comparações múltiplas. ANCOVA - análise de covariância; DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve; DP-CI - DP com cognição intacta; DP - doença de Parkinson.

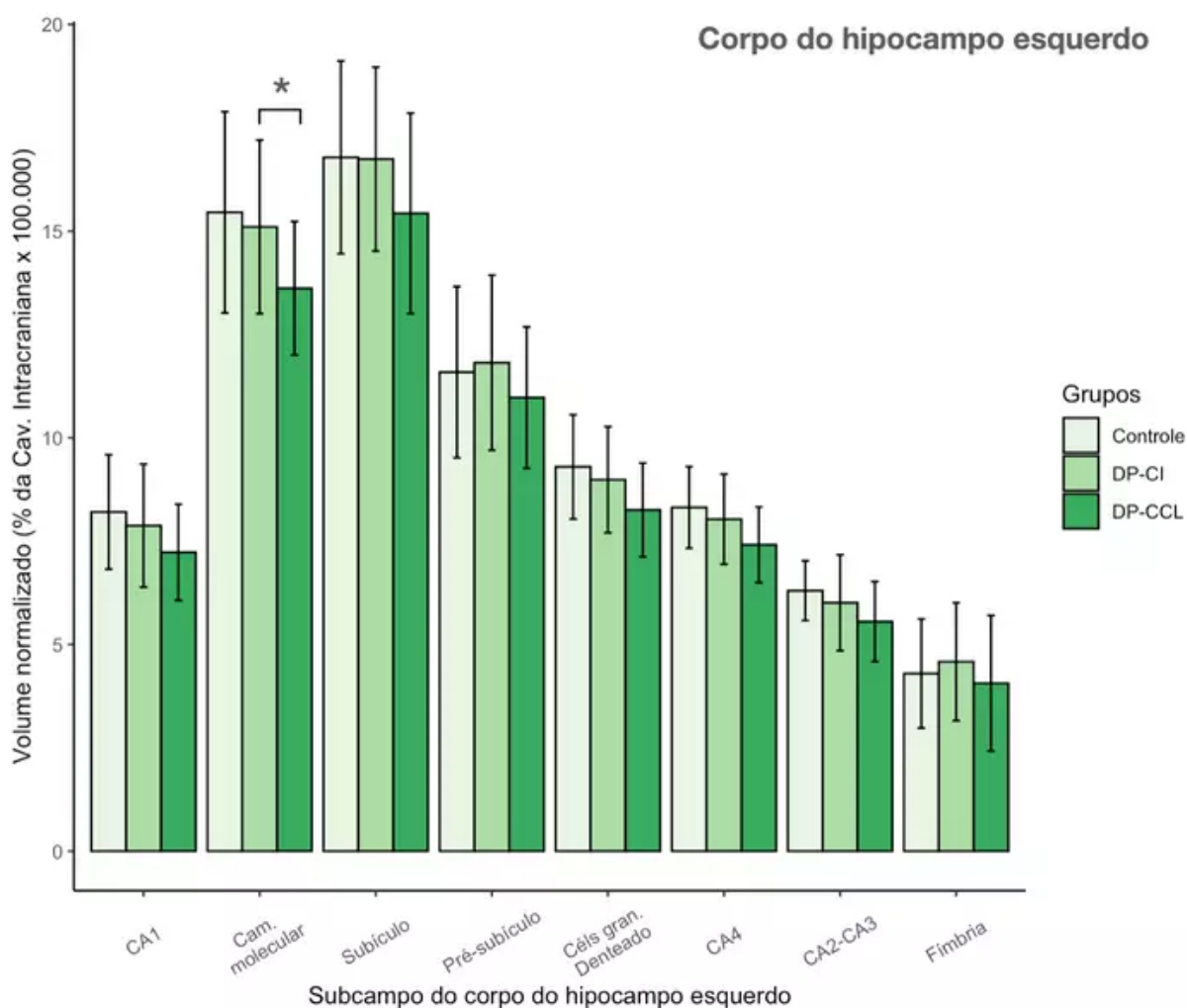


Figura 39 — Gráfico de barras comparando volumes normalizados de subcampos que dividem o corpo do hipocampo esquerdo, entre grupos cognitivos de DP (DP-CI, n=36; DP-CCL, n=15) e controles (n=13), ajustado para idade, sexo e nível educacional

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Legenda: As barras de erro representam o desvio-padrão. (\*) ANCOVA com reordenação por permutações mostra diferença significativa entre os grupos, covariando para idade, sexo e educação e corrigido por FDR para comparações múltiplas. ANCOVA - análise de covariância; DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve; DP-CI - DP com cognição intacta; DP - doença de Parkinson.

Nossos resultados vão ao encontro do que tem sido apontado na literatura. Recentemente, alguns estudos de neuroimagem passaram a explorar a relação da degeneração dos subcampos hipocampais com o declínio cognitivo na DP (DAS; HWANG; POSTON, 2019).

Foo et al. (2017), em um dos principais estudos nesse tópico, aferiram os volumes dos subcampos hipocampais na DP e correlacionaram esses volumes com o declínio cognitivo ao longo de 18 meses. No início do estudo, o grupo com DP-CCL mostrou volumes menores em CA1 direito, área de transição amígdala-hipocampo direita e fímbria esquerda. Em 18 meses, observaram redução de

volume em CA2-3 direito, juntamente com um declínio significativo de memória episódica e controle executivo nos pacientes que converteram de DP-CI para DP-CCL. A técnica de segmentação hipocampal foi a mesma utilizada em nosso estudo (IGLESIAS et al., 2015).

Low et al. (2019), por sua vez, observaram que menores volumes basais globais do hipocampo e das regiões CA1, subículo e pré-subículo ocorreram em participantes que posteriormente desenvolveram demência. Os pacientes que progrediram para DDP apresentavam, longitudinalmente, maior declínio no volume global do hipocampo, da camada de células granulares do giro denteado, pré-subículo, parassubículo e fimbria.

#### 5.4.6 *CONTRASTES DE ESPESSURA E VOLUME CORTICAL ENTRE OS GRUPOS CONTROLE, DP-CI E DP-CCL*

##### 5.4.6.1 DP-CCL se associa com redução volumétrica cortical em regiões temporais e parietais

Em um modelo que tem a espessura cortical como variável dependente, consideramos idade, sexo, e escolaridade como variáveis de confundimento. As três variáveis citadas, somadas ao volume intracraniano total, foram acrescentadas como variáveis de ajuste no GLM que tem o volume cortical como variável dependente.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas de espessura e volume cortical entre os grupos Controle e DP-CI, no modelo generalizado linear. A ausência de diferença entre grupos Controle e DP-CI, quanto ao volume e espessura corticais, dá suporte à escolha do critério que define os grupos cognitivos entre os pacientes com DP, e mostra não haver atrofia neocortical específica no grupo de pacientes com DP sem declínio cognitivo.

Houve efeitos do fator grupo sobre os volumes corticais nos modelos que compararam DP-CCL vs. controles e DP-CCL vs. DP-CI. Os hemisférios direito e esquerdo foram analisados de modo separado. As diferenças foram sobrepostas à superfície dos hemisférios e estão representadas na Figura 40. Os resultados são apresentados sob a forma de mapas de  $-\log_{10}(p)$ , em que a significância estatística ( $p < 0,05$ ) é encontrada a partir de  $-\log_{10}(p) > +1,3$ . Não houve diferenças significativas na espessura cortical entre o grupo DP-CCL e o grupo DP-CI ou entre os grupos DP-CCL e controles.

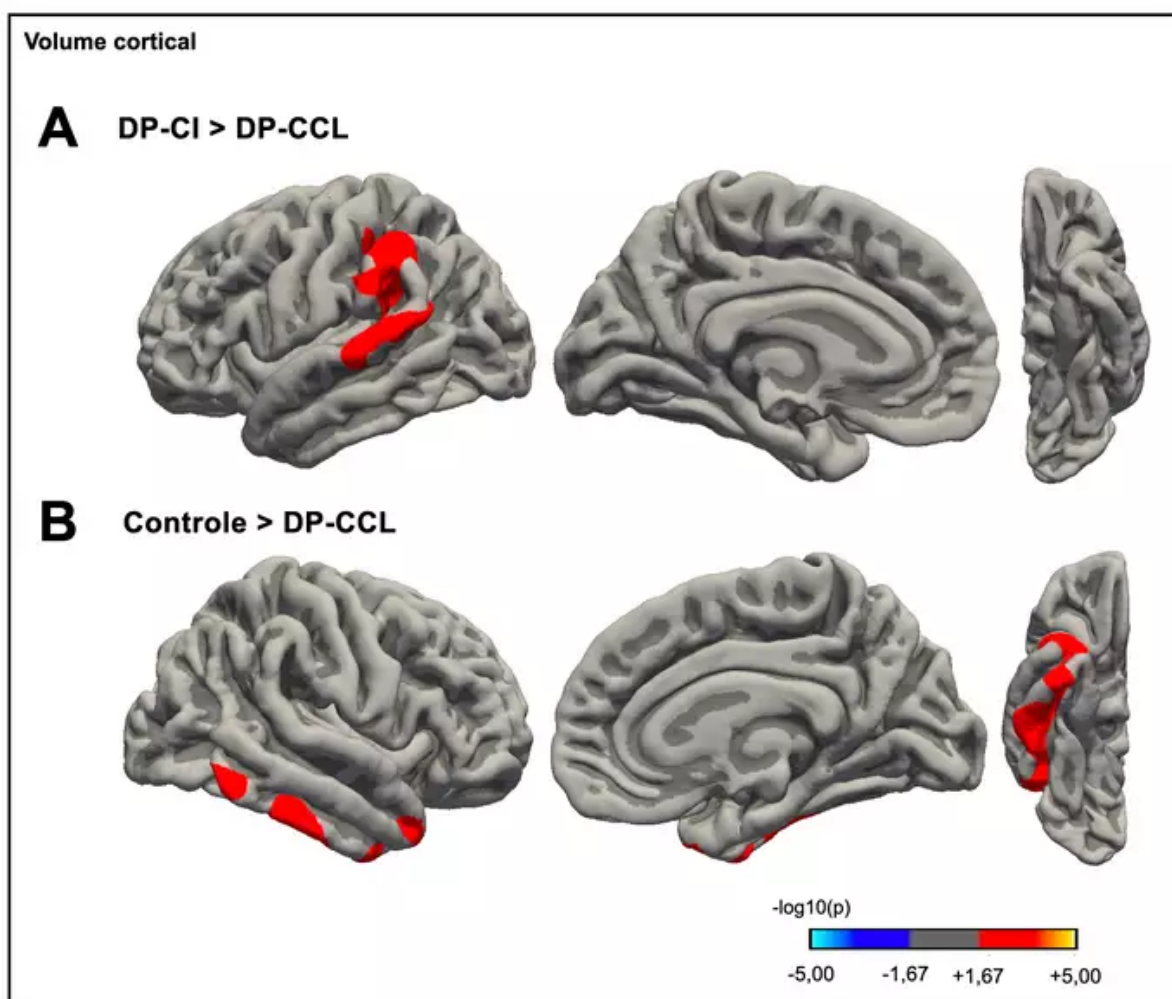


Figura 40 — Análise vértice-a-vértice apresenta um mapa de p-valores demonstrando agrupamento de pontos com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sobreposto a um modelo da superfície cortical. (A) Contraste entre os grupos DP-CI (n=36) e DP-CCL (n=15). (B) Contraste entre o grupo controle (n=13) e o grupo DP-CCL.

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Legenda: A barra colorida mostra transformação logarítmica dos valores p ( $-\log_{10}$ ). Abreviaturas: DP-CCL- DP com comprometimento cognitivo leve; DP-CI - DP com cognição intacta; DP - doença de Parkinson.

As diferenças de volume entre os grupos DP-CI e DP-CCL envolvem um agrupamento de vértices na superfície do hemisfério esquerdo de 2.394 mm<sup>2</sup> ( $p_{FWER}=0,01594$ ), com as seguintes coordenadas no espaço do Instituto Neurológico de Montreal (MNI): x=-57,1, y=-38,0, z=39,5, em região que envolve principalmente as regiões temporal superior, supramarginal e parietal superior, e incluem adicionalmente as margens do sulco temporal superior e pequena porção do giro pós-central.

Por sua vez, os contraste de volumes corticais entre os grupos controle e DP-CCL ocorrem em um agrupamento de vértices na superfície do hemisfério direito de

1.890 mm<sup>2</sup> ( $p_{FWER}=0,0376$ ) com as seguintes coordenadas MNI:  $x=37,8$ ,  $y=-9,5$ ,  $z=-29,9$ , em região correspondente principalmente ao giros fusiforme e temporal inferior. Esse agrupamento também inclui pequenas porções dos giros temporais superior e médio, além do pólo temporal.

Sumariamente, portanto, nosso estudo relaciona a perda de volume em porção relevante dos lobos temporais (giros temporais superior, médio e inferior, e especialmente, do giro fusiforme) e parietais (regiões supramarginal e parietal superior), com o comprometimento cognitivo leve da DP.

Em confronto, um dos estudos longitudinais de maior amostra (ICICLE-PD) demonstrou diferenças na espessura cortical, entre os grupos DP-CCL e controle, no córtex frontal médio rostral, no córtex occipital lateral, córtex supramarginal esquerdo, o istmo do giro do cíngulo esquerdo e o córtex posterior do cíngulo direito (MAK et al., 2015). Nossos resultados convergem topograficamente em parte, pois demonstram igualmente diferenças de volume no giro supramarginal esquerdo. São possíveis explicações para não replicarmos as diferenças nas medidas de espessura nas outras regiões: distintos tamanhos de amostra (menor poder estatístico do nosso estudo), diferentes definições operacionais de comprometimento cognitivo e a utilização de testes neuropsicológicos diferentes.

Em relação à publicação de Pereira et al. (2014), que usou dados da coorte PPMI e definição similar para DP-CCL, há semelhanças e contrastes com nosso estudo: ambos mostraram afilamento da região temporal inferior direita na comparação do grupo DP-CCL com controles. Entretanto, Pereira et al. (2014) identificaram adicionalmente alterações no pré-cuneo, região occipital lateral, giro do cíngulo, giro frontal superior e córtex parietal superior. A comparação entre DP-CCL e DP-CI feita por Pereira et al. (2014) mostrou diferenças em pequeno agrupamento de vértices, na região do pré-cúneo esquerdo, distinta topograficamente das regiões supramarginal, parietal superior, e temporal superior esquerdas identificadas em nossos resultados.

A reunião de pacientes, potencialmente, em distintas fases da DP, o menor poder estatístico (devido ao tamanho de amostra do nosso estudo), somados à presença de um grupo controle "supernormal" ( $MoCA > 26$  como critério de inclusão) no estudo PPMI podem explicar, ao menos em parte, essas diferenças. Os estudos, apesar de usar critérios de DP-CCL similares, utilizam testes neuropsicológicos distintos.

Ambos os estudos se assemelham no métodos, pois analisam escores compostos de domínios cognitivos, e pela inclusão dos testes MoCA e SDMT. Em nosso estudo, por decisão explícita dos pesquisadores, os subescores do teste MoCA não foram incluídos na composição dos escores de domínio, por serem

variáveis ordinais, mostrarem menor variabilidade do que escores contínuos, e apresentarem efeito de teto e solo. Os estudos também diferenciam-se, por exemplo, na escolha dos testes para avaliação de memória: enquanto Pereira et al. (2014) utilizam o HVLT para avaliação de memória, optamos tanto por testes de memória verbal (VRM) quanto visual (PRM e PAL), com evocação livre (VRM) e fase de reconhecimento (PRM e PAL).

#### 5.4.6.2 Sobre a relação das medidas de atrofia cortical por RM com a teoria de Braak

Um estudo multicêntrico de medidas volumétricas e de superfície por RM na DP, chamado ENIGMA-Parkinson, modelou o afinamento do córtex ao longo dos estágios Hoehn & Yahr (HY), em uma amostra de 2357 pacientes com DP e 1182 controles saudáveis de 19 distintos centros (LAANSMA et al., 2021). A distribuição da atrofia modelada tem semelhanças com a teoria de propagação da sinucleinopatia no córtex feita por Braak et al. (2002). Nesse estudo, observou-se que as amígdalas são afetadas em um estágio sintomático inicial. Após o envolvimento das amígdalas, ocorreria redução dos volumes hipocampais bilaterais. Em estágios subsequentes, haveria adelgaçamento das regiões entorrinais, parahipocampais e do cíngulo posterior, momento em que ocorreria a transição para o neocórtex.

Laansma et al. (2021) afirmam que seus dados divergem parcialmente da teoria de propagação ascendente de Braak, por implicarem regiões posteriores do córtex ainda nos estágios HY mais precoces. No estágio HY1, presumidamente nos estágios patológicos de Braak 4-5, já haveria afinamento dos giros fusiforme esquerdo, temporal inferior, pré-cúneo direito e córtices parietais inferior e superior. Evidentemente, os depósitos de sinucleína e a formação de corpos de Lewy podem não seguir necessariamente a topografia onde ocorre o afinamento cortical, porém esses resultados lançam luz quanto à maior vulnerabilidade dos córtices parietais e temporais (corticais posteriores) à redução volumétrica, ainda nos primeiros estágios motores da DP.

No que concerne à cognição, Laansma et al. (2021) descrevem que o desempenho cognitivo inferior se associa ao afinamento das regiões parietal e temporal inferior, em pacientes nos estágios HY1 e 2. Nossos resultados mostram que o grupo DP-CCL teve justamente redução de volume das regiões parietal inferior (giro supramarginal), parietal superior, giro fusiforme e região temporal inferior em HY 1 e 2. Esses achados são, portanto, consistentes topograficamente com o que descreve o estudo ENIGMA-Parkinson (LAANSMA et al., 2021).



#### 5.4.6.3 Neuropatologia do acometimento cortical no contexto do DP-CCL

A maior e mais recente série de casos de DP-CCL avaliados patologicamente é proveniente do *Arizona Study of Aging and Neuro-Degenerative Disorders* (AZSAND), coordenado por Thomas Beach e Charles Adler (BEACH et al., 2015), que estuda residentes de comunidades de aposentados da região metropolitana de Phoenix, Arizona, EUA. Necrópsias de 25 casos de DP-CCL, documentados conforme os critérios de Litvan et al. (2012), foram descritas por Knox et al. (2020), e incluíram avaliação dos achados clínicos, e sua correlação com a extensão da patologia tipo sinucleína no cérebro usando o Sistema Unificado de Estadiamento para Distúrbios com Corpos de Lewy (USSLB), assim como de patologia tipo amiloide (placas neuríticas conforme CERAD), rarefação de SB, patologia vascular, patologia tau não-DA e estágio de Braak para emaranhados neurofibrilares (ENF).

Os estágios patológicos do USSLB (ADLER et al., 2019) são: I. Bulbo Olfatório Isoladamente; IIa. Predominante no tronco encefálico; IIb. Predominantemente límbico; III. Tronco cerebral e límbico; IV. Neocortical. A avaliação patológica padronizada inclui, no tronco cerebral, o bulbo, ao nível dos nervos glossofaríngeo e vago, a ponte ao nível do loco cerúleo, e o mesencéfalo ao nível do nervo oculomotor. As regiões límbicas incluem a amígdala, em seu seu ponto médio, área trans-entorrinal adjacente, e giro do cíngulo anterior. As regiões neocorticais incluem os giros temporal médio, frontal médio e o lóbulo parietal inferior.

O achado mais relevante, para o fim de comparação com os nossos dados, é que, o grupo com DP-CCL não-amnésico incluiu apenas indivíduos em estágio III (tronco encefálico e límbico) ou estágio IV (neocortical). O estágio USSLB neocortical (IV) correspondeu a mais da metade (63%) deste grupo, proporção maior do que o grupo com DP-CCL amnésico (21% no estágio neocortical), deixando clara a associação entre disfunção cognitiva em domínios não-memória e envolvimento do neocortex associativo temporo-parietal. Houve heterogeneidade quanto aos estágios de Braak para ENF, densidade de placas neuríticas, angiopatia amilóide cerebral e alterações vasculares. Nosso estudo buscou, em seguida, associar o desempenho em diferentes domínios cognitivos com mudanças de volume cortical, no item 6.10.

#### 5.4.7 ASSOCIAÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO COM VOLUMES CORTICAIS E DE SUBCAMPOS DA FORMAÇÃO HIPOCAMPAL EM PACIENTES COM PARKINSON

#### 5.4.7.1 Menores volumes em regiões corticais fronto-temporo-parietais se associam com menor desempenho cognitivo em escores compostos cognitivos

Dentro do grupo combinado de pacientes com DP (PD-CI + PD-CCL, HY 1 e 2), as análises dos escores dos domínios cognitivos revelaram associações positivas significativas com o volume cortical em quatro domínios, detalhadas a seguir. As correlações foram ajustada para a gravidade da doença de Parkinson e volume intracraniano, pois os escores cognitivos já haviam sido previamente ajustadas para variáveis demográficas. As informações anatômicas são descritas de acordo com os limites determinados pelo atlas de Desikan-Kilianny (DESIKAN et al., 2006).

Na Figura 41, mostramos que a pontuação no domínio "atenção/velocidade de processamento" se associou ao volume de um agrupamento de vértices do hemisfério direito (área de 11.650,79 mm<sup>2</sup>, coordenadas MNI X=54,5 Y=5,1 Z=23,8, p<sub>FWER</sub>=0,002), envolvendo as seguintes regiões anatômicas: giros frontais médio (rostral e caudal) e inferior (*pars triangularis*, *pars opercularis*), giros temporais superior, médio, transversal e inferior, fusiforme e para-hipocampal, supramarginal, ínsula, polo temporal, giros pré-central, pós-central.

No hemisfério esquerdo, o desempenho no domínio atencional se correlacionou com volumes corticais em um agrupamento muito similar (área de 10.957,20 mm<sup>2</sup>, MNI X=61,8 Y=39,6 Z=-8,4; p<sub>FWER</sub>=0,002), incluindo: giros frontal médio (rostral), frontal inferior (*pars triangularis*, *pars opercularis*), orbito-frontal lateral e medial, giros temporais superior, médio, transversal e inferior, margens do sulco temporal transversal, ínsula, região parietal inferior (angular e supramarginal), pré-central, pós-central.

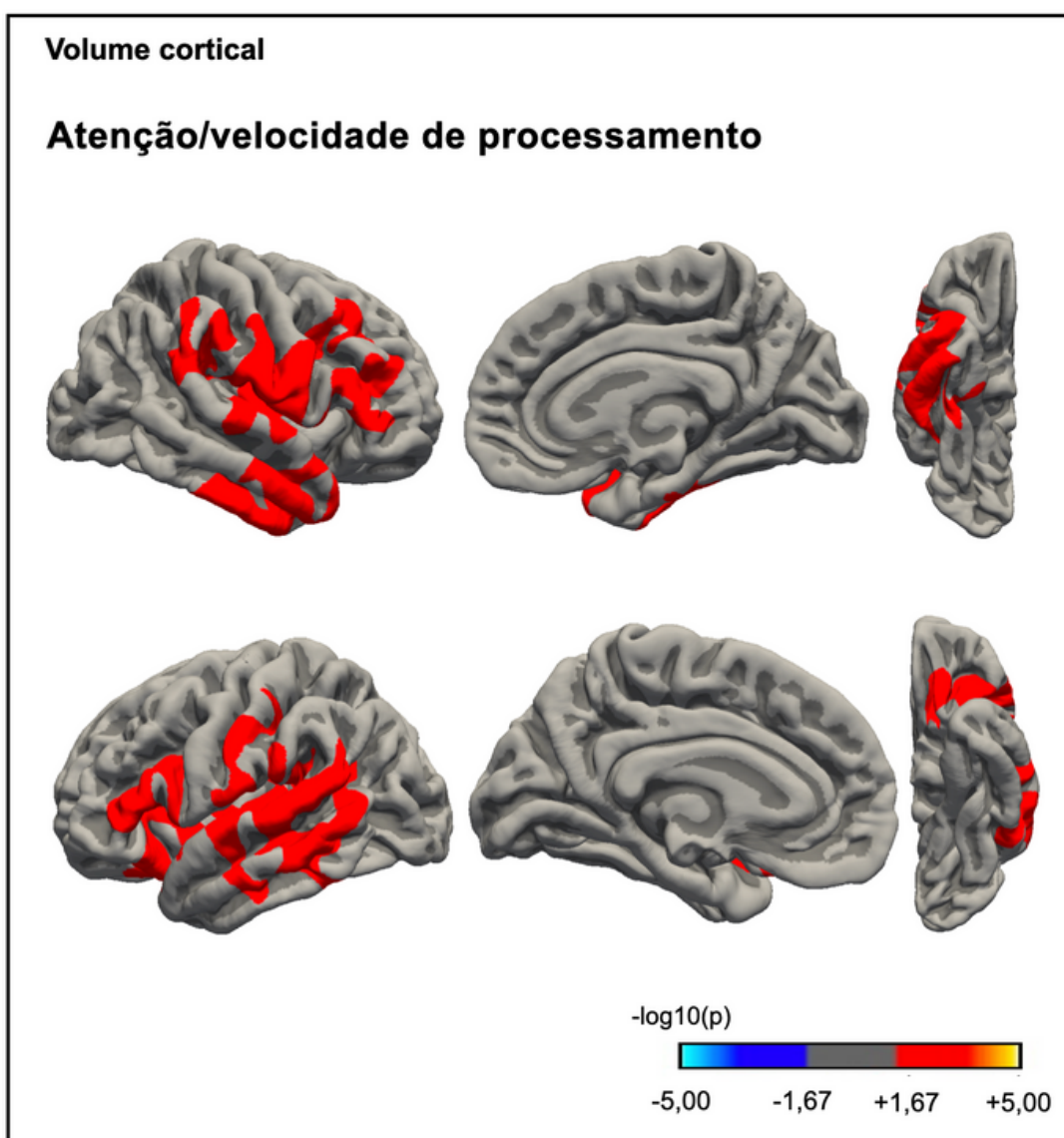


Figura 41 — Correlações vértice a vértice entre volume cortical e os escores médios no domínio cognitivo “Atenção/Velocidade de processamento” em pacientes com doença de Parkinson. A barra inferior, com uma escala de cores, mostra transformação logarítmica dos valores p ( $-\log_{10}$ ).

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021).

Na Figura 42, é identificável a relação positiva entre o escore de funções executivas e o volume cortical em um agrupamento de vértices apenas no hemisfério direito (área de 10.706,22 mm<sup>2</sup>, MNI X=42,6 Y=28,9 Z=-9,5;  $p_{FWER}=0,002$ ): giros frontais médio (rostral, caudal) e inferior (*pars orbitalis*, *pars triangularis*, *pars opercularis*), orbito-frontal lateral, giros temporais superior e médio, área temporal transversa, margens do sulco temporal transverso, supramarginal, ínsula, pré-central, pós-central.

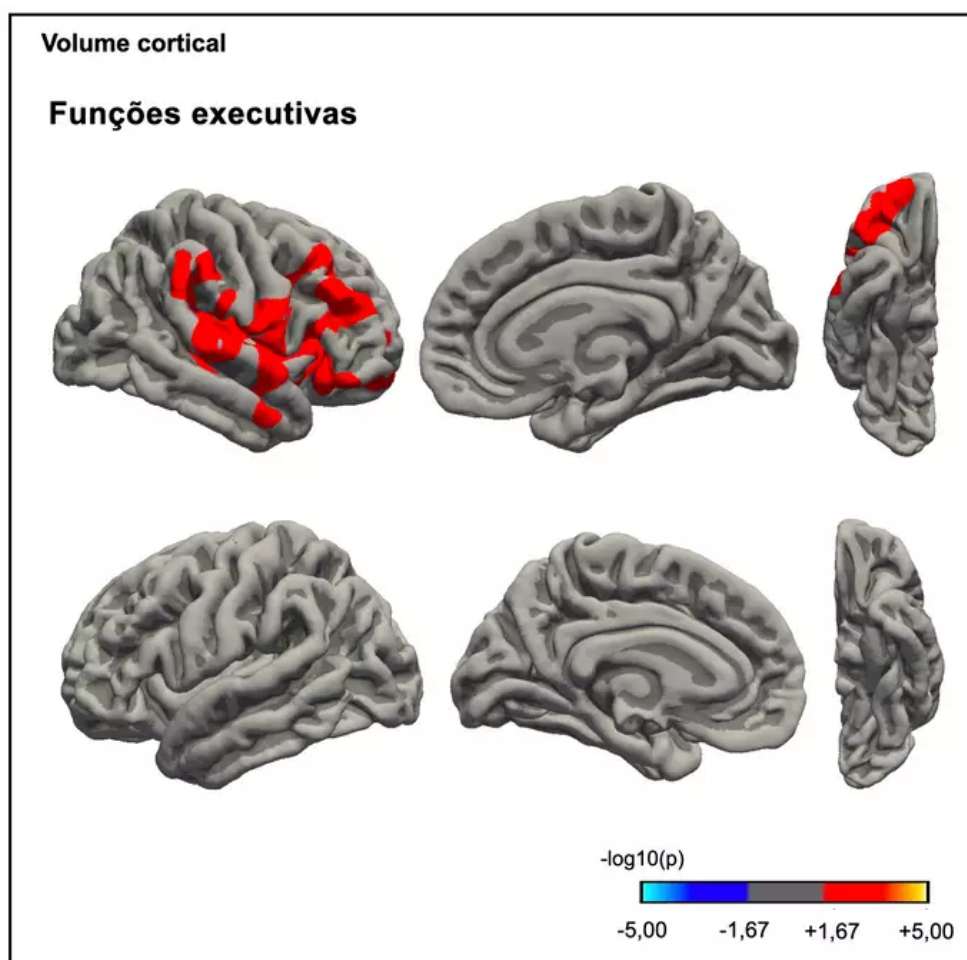


Figura 42 — Correlações vértice-a-vértice entre volume cortical e os escores médios no domínio cognitivo “Funções executivas” em pacientes com doença de Parkinson (n=51).  
 Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Legenda: A barra colorida mostra transformação logarítmica dos valores p ( $-\log_{10}$ ).

Na Figura 43, é visível um agrupamento de vértices distinto dos anteriores, no hemisfério direito, com área de 9.312,91 mm<sup>2</sup>, coordenadas MNI X=52,3, Y=-1,0, e Z=6,0, associado ao escore composto de memória ( $p_{FWER}=0,002$ ). Nesse agrupamento se encontram partes das regiões frontal média (rostrocaudal) e inferior (*pars orbitalis*, *pars triangularis*, *pars opercularis*), orbito-frontal lateral, lóbulo parietal inferior (giros supramarginal e angular), ínsula, giros temporais superior, médio e transversal, margens do sulco temporal superior, giros pré-central e pós central.

No hemisfério esquerdo, dois agrupamentos de vértices foram associados à memória (agrupamento #1: área 6.890,54 mm<sup>2</sup>, MNI X=-64,6 Y=-29,0 Z=1,9;  $p_{FWER}=0,002$ , e agrupamento #2: área 3.158,47 mm<sup>2</sup>, MNI X=-36,8 Y=1,3 Z=-14,3;  $p_{FWER}=0,037$ ) e envolvem áreas semelhantes: parte do giro frontal inferior (*pars triangularis*, *pars opercularis*), lóbulo parietal inferior (giros supramarginal e

angular), ínsula, giros temporais superior, médio, área temporal transversa, margens do sulco temporal superior, pré e pós-central. Há, no entanto, a adição do giro temporal inferior e de área occipital lateral, e não é significativo o envolvimento frontal médio e orbito-frontal.

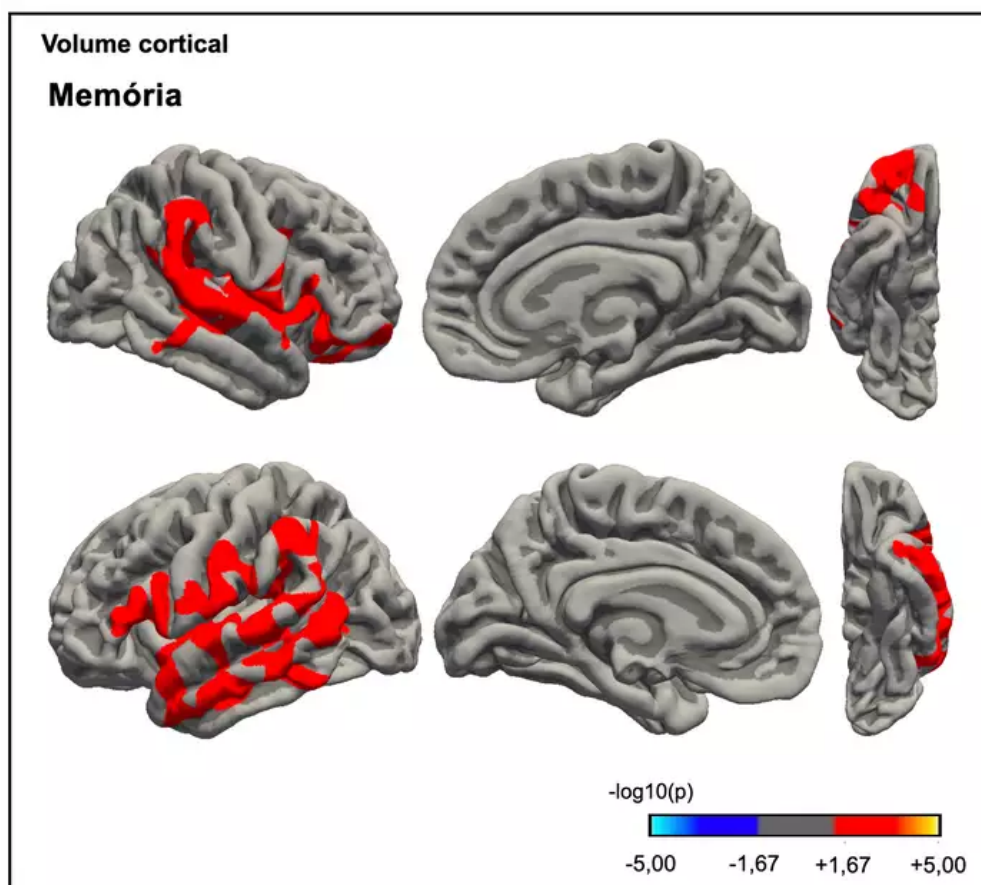


Figura 43 — Correlações vértice-a-vértice entre volume cortical e os escores médios no domínio cognitivo “Memória” em pacientes com doença de Parkinson (n=51).

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Legenda: A barra colorida mostra transformação logarítmica dos valores p (-log<sub>10</sub>).

Na Figura 44, vê-se que associação entre volume cortical e desempenho em testes do domínio linguagem, no hemisfério direito, abrange um agrupamento de vértices de menor tamanho (área de 3.796,24 mm<sup>2</sup>, MNI X=59,7 Y=-29,5 Z=7,6; p<sub>FWER</sub>=0,032), incluindo as regiões: temporais superior (principalmente), média e transversa, supramarginal, ínsula, margens do sulco temporal superior, regiões área orbito-frontal lateral, *pars triangularis*, pós-central. No hemisfério esquerdo, áreas similares se associam ao desempenho na linguagem: ínsula, margens do sulco temporal superior, temporal superior, temporal transverso, orbitofrontal lateral, *pars orbitalis* e frontal médio rostral, em um agrupamento com área de 3.069,99 mm<sup>2</sup>,

coordenadas MNI X=-41,0 Y=-37,9 e Z=9.9 ( $p_{FWER} = 0.042$ ).

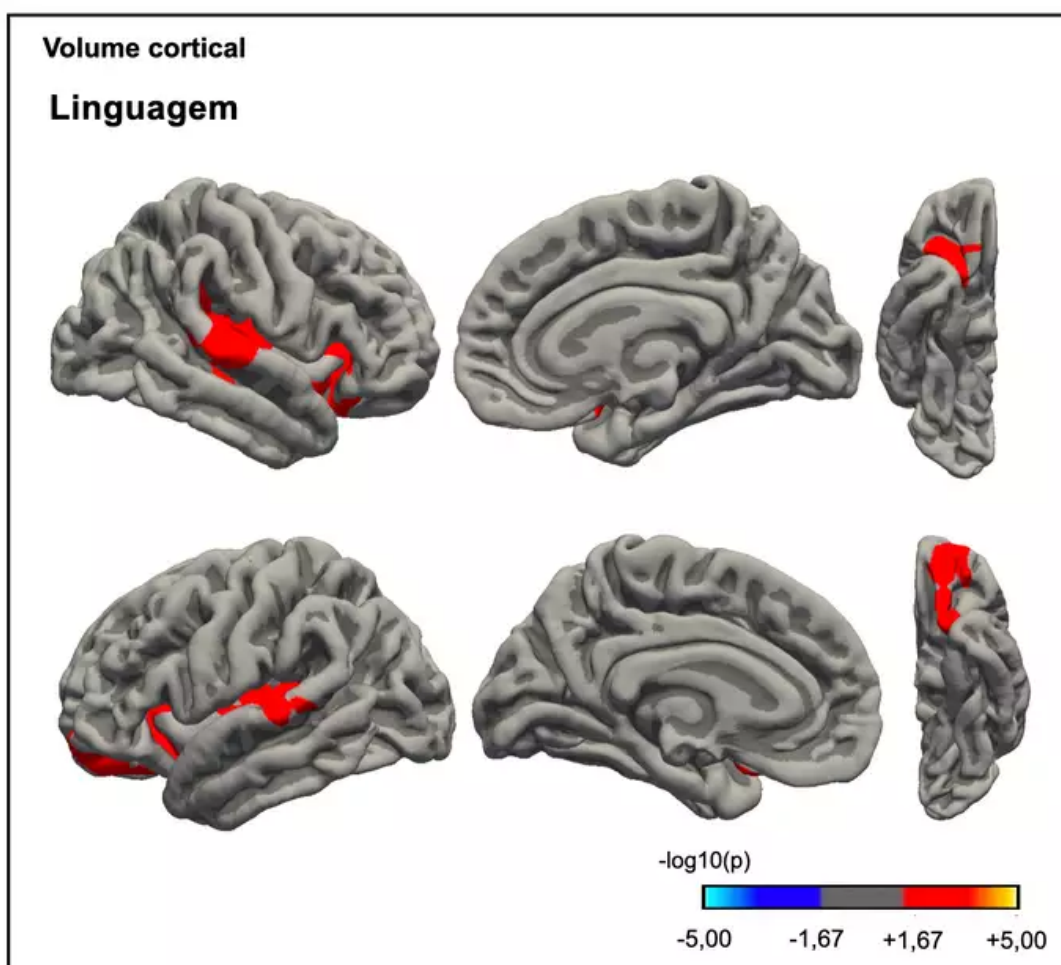


Figura 44 — Correlações vértice-a-vértice entre volume cortical e os escores médios no domínio cognitivo "Linguagem" em pacientes com doença de Parkinson (n=51).

Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Legenda: A barra colorida mostra transformação logarítmica dos valores p ( $-\log_{10}$ ).

Não houve associação dos volumes corticais com o escore simples do domínio visuo-espacial.

#### 5.4.7.2 Correlações parciais entre volumes normalizados de diversos subcampos da formação hipocampal e escores cognitivos foram identificadas bilateralmente

Correlações parciais foram testadas para avaliar a relação entre os volumes de subcampos da formação hipocampal (FH) e escores compostos dos domínios cognitivos. As correlações são ajustadas pela gravidade do comprometimento motor da DP (MDS-UPDRS, parte 3) e volume intracraniano, uma vez que variáveis demográficas já estão ajustadas no escore composto. Os resultados são descritos

em um correlograma com mapa de calor, na Figura 45. Chama a atenção, na Figura 45, a associação do desempenho em atenção e funções executivas associados às três porções da FH: Corno de Ammon, Subículo e Giro denteado.

O desempenho mnéstico se correlacionou aos volumes da camada molecular e do subículo (bilateralmente); do pré-subículo, (à direita), e de CA1, camada de células granulates do giro denteado e área de transição amigdalo-hipocampal (à esquerda). Os volumes da camada molecular se associaram aos quatro distintos domínios cognitivos, bilateralmente.

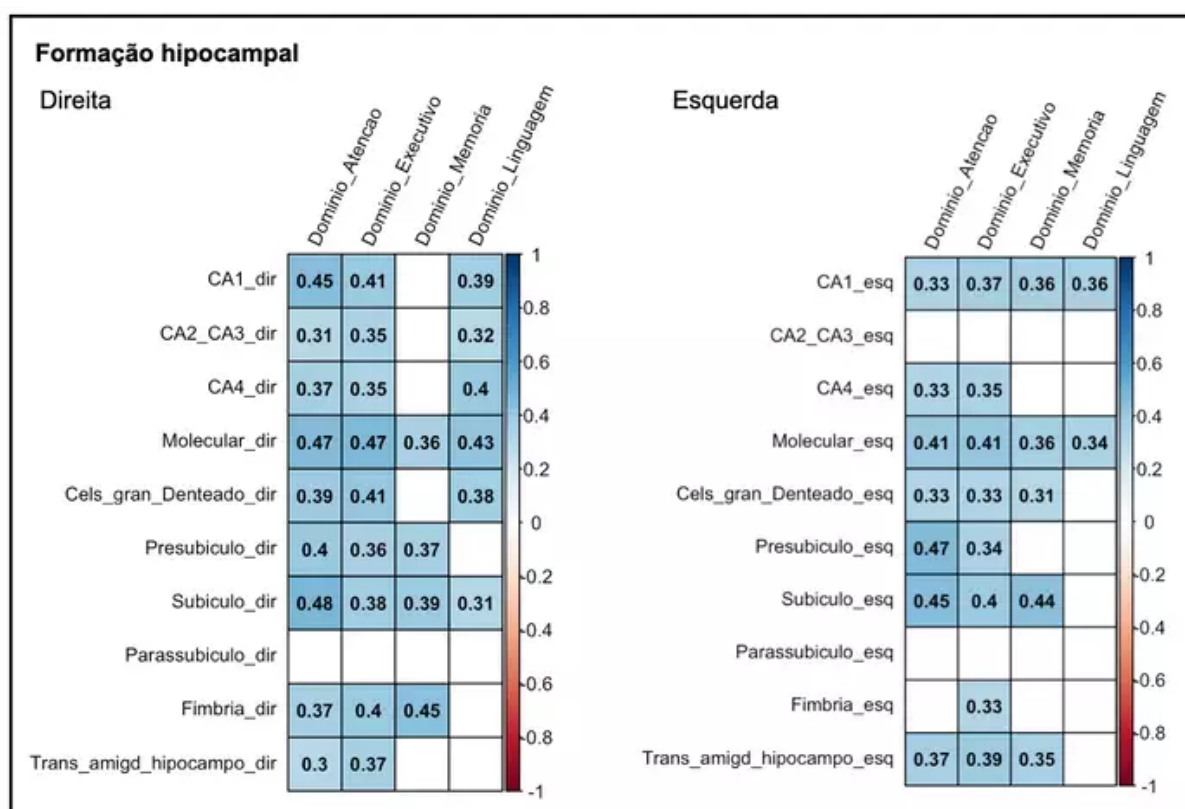


Figura 45 — Correlograma com mapa de calor avaliando associação de medidas de volume de subcampos da FH e domínios cognitivos, no grupo de pacientes com Parkinson (n=51).  
 Fonte: Dados do estudo Brasília Parkinson (2021). Nota: As variáveis cerebrais e cognitivas sofreram transformação não-paranormal antes da correlação. Os coeficientes de correlação parcial (r) foram ajustados para volume intracraniano e MDS-UPDRS-3. As correlações parciais estatisticamente significativas são reportadas no texto, após o correção para comparações múltiplas pelo método de Benjamini e Hochberg. No correlograma são realçadas apenas as associações consideradas significativas com  $p < 0.05$ . FH- formação hipocampal

No presente estudo, a segmentação do hipocampo pelo Freesurfer, mostrou que é possível obter dados volumétricos com forte correlação com disfunções cognitivas específicas, assim como com o diagnóstico de DP-CCL.

Stav et al. (2016) mostraram dados similares aos nossos: menores volumes

do subículo e pré-subículo previram desempenho rebaixado em aprendizado verbal e memória verbal tardia na DP. Menores volumes do hipocampo total, pré-subículo e subículo foram associados também a construção visuoespacial prejudicada. Uribe et al. (2018) descreveram modelos em que os volumes de subcampos específicos da FH compartilham até cerca 60% da variância com o desempenho na evocação tardia de material verbal (RAVLT). Alterações em várias sub-regiões do hipocampo mostraram bom valor preditivo para disfunção de memória. Os pacientes com DP tiveram maior declínio nos segmentos anterior e posterior do hipocampo, com atrofia mais pronunciada do hemisfério direito, de modo similar ao nosso estudo. No estudo de Uribe et al. (2018), a avaliação de segmentos do hipocampo foi superior à avaliação do volume total do hipocampo em prever menor desempenho mnésico.

Estudos de autópsia e bancos de cérebros já demonstraram que a patologia tipo Lewy pode afetar preferencialmente alguns subcampos da formação hipocampal (ADAMOWICZ et al., 2017; HALL et al., 2014; HALLIDAY et al., 2014). Neuritos de Lewy e corpos de Lewy são proeminentes em CA2/3 (DICKSON et al., 1994), porém também já foram demonstrados em CA1 (CHURCHYARD; LEES, 1997).

Sob o ponto de vista biológico, o achado de redução volumétrica de CA1 no grupo DP-CCL somado ao achado de correlações entre o volume de CA1 e o desempenho nos escores compostos de memória, funções executivas, atenção e linguagem dá suporte à hipótese de que o envolvimento desta região hipocampal tenha relevância especial para os déficits cognitivos observados na DP.

A camada molecular é a camada mais superficial do hipocampo, por onde as fibras da via perfurante formam sinapses com os dendritos apicais distais das células piramidais. A via perfurante é uma projeção neuronal que parte das camadas II e III do córtex entorrinal. É a principal fonte de aferências corticais para a formação hipocampal (WITTER, 2007). Estudos anatomopatológicos demonstraram que a degeneração de axônios terminais da via perfurante é imunorreativa a alfa-sinucleína (ISEKI et al., 1998). A redução volumétrica precoce da camada molecular, mesmo em indivíduos no grupo DP-CI, somada à associação dos volumes da camada molecular com os quatro domínios cognitivos estudados, sugere que alterações na via perfurante possam obstar o funcionamento normal do hipocampo e ter papel central em alguns aspectos do comprometimento cognitivo na DP.

O subículo, por seu turno, recebe aferências de CA1 e de neurônios piramidais da camada III do córtex entorrinal, e é a principal via eferente do hipocampo. As diferentes partes do complexo subicular (subículo, pré-subículo e parassubículo) têm funções associadas a representações holísticas de objetos e cenas, participando da recordação de material visual complexo após intervalos curtos ou longos (DAS; HWANG; POSTON, 2019). Uma vez que os testes



mnemônicos da bateria CANTAB tem a característica de utilizar material visual abstrato e exigem recordação tardia, pode-se justificar a relevância correlacional das regiões do complexo subicular com a cognição no nosso grupo de pacientes com DP.

## 6 ESTUDO 2 - RESUMO DOS PRINCIPAIS ACHADOS

Os resultados obtidos no presente estudo revelaram que o grupo de pacientes com doença de Parkinson classificado como portador de Comprometimento Cognitivo Leve (DP-CCL), segundo uma aproximação dos critérios de Litvan et al. (2012) (GOLDMAN et al., 2013; PEREIRA et al., 2014), se diferenciou clinicamente por apresentar: menor escolaridade, maior idade ao diagnóstico da DP, maior intensidade de sintomas motores axiais, maior frequência e intensidade de apatia, alucinações, sonolência diurna, desregulação dopaminérgica e fenômenos motores noturnos (dor e distonia). Usando a classificação de Stebbins et al. (2013) de subtipos motores, não houve diferença na frequência dos subtipos TD e PIGD entre os grupos DP-CI e DP-CCL.

Sintomas de depressão e ansiedade foram mais intensos no grupo com DP como um todo, em comparação com o grupo controle. Não encontramos diferenças no relato de sintomas de transtorno comportamental do sono REM entre os grupos DP-CCL e DP-CI. Este resultado, no entanto, pode ser ilusório, uma vez que a avaliação fia-se em um questionário (RBDSQ-BR), dependente de subjetividades de percepções do paciente e seu cuidador, e o estudo não realizou avaliação objetiva polissonográfica.

Sob o ponto de vista cognitivo, uma parcela do grupo DP obteve desempenho deficitário principalmente em testes de funções executivas (como o teste das Cestas de Cambridge e TMT B-A), de abstração (Semelhanças-WAIS), e de memória de reconhecimento visual e espacial, como PAL e PRM. No teste de rastreio MoCA, houve diferença de desempenho entre DP-CCL e os demais grupos nos subescores executivo/visuoespacial, nomeação e memória. Na PD-CRS, todos os itens mostraram diferenças estatísticas entre o grupo DP-CCL e controles ou DP-CI, à exceção do teste de fluência verbal semântica (de ações).

Na análise de imagem volumétrica ponderada em T1, conforme a segmentação realizada no software Freesurfer, foram encontradas diferenças significativas nos volumes da subseção média do corpo caloso entre o grupo DP-CCL e o grupo controle. Diversos subcampos da formação hipocampal tiveram volume reduzido no grupo DP-CCL. Destaque é dado, bilateralmente, para a redução dos volumes da camada molecular e região CA1. À direita, chama atenção também o envolvimento do subículo e pré-subículo, na cabeça e corpo do hipocampo, no grupo DP-CCL. A análise de correlações parciais demonstrou a associação entre desempenho cognitivo em determinados domínios e estrutura de subcampos do hipocampo, independentemente da gravidade dos sintomas motores.

Não houve diferenças de espessura cortical entre os grupos, considerando o

ajuste pelas variáveis idade, sexo, e escolaridade. Esse resultado pode ser secundário a um baixo poder estatístico, devido a um tamanho relativamente pequeno da amostra, e, portanto, contrasta com estudos anteriores (como o ICICLE-PD e o PPMI). No entanto, foi possível identificar diferenças de volume cortical, independente de efeito da idade, sexo, escolaridade e volume intracraniano, em dois agrupamentos de vértices na superfície cortical, envolvendo especialmente o giro supramarginal e uma porção posterior do giro temporal superior, à esquerda (grupos DP-CCL vs. DP-CI), assim como os giros fusiforme e temporal inferior, à direita (grupo DP-CCL vs. controle). Esses achados corroboram topograficamente com recente publicação de estudo multicêntrico internacional com mais de dois mil pacientes com DP (LAANSMA et al., 2021).

Houve alterações da microestrutura cerebral, representadas pela métrica AD, entre os grupos DP-CCL e DP-CI, segundo a análise pelo TBSS, em voxels localizados no esplênio do corpo caloso, perna posterior da cápsula interna, coroa radiata superior, corona radiata posterior e fascículo longitudinal superior, à direita.

Esses achados foram postos a escrutínio com a análise de tratometria ponto-a-ponto. A tratometria igualmente identificou mudanças microestruturais no hemisfério direito, em segmentos das radiações ópticas, radiações talâmicas superiores (que faz parte da coroa radiata), fascículo fronto-occipital inferior e na primeira porção do fascículo longitudinal superior direito, em diferentes métricas.

## 6.1 VIRTUDES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

São pontos fortes do estudo: (a) amostra recrutada da comunidade, e portanto, provavelmente representativa da população de pacientes com DP nos estágios HY 1 a 2, porém certamente enviesada em favor de casos menos graves, mais escolarizados e mais propensos a se voluntariarem para um estudo; (b) avaliação motora, psicométrica e cognitiva ampla, exaustiva, bem caracterizada, com instrumentos clássicos e modernos, controlados por idade e escolaridade, reproduzível; (c) utilização de método robusto e fidedigno de quantificação de estrutura cortical e hipocampal (*FreeSurfer*) e técnica plenamente reproduzível de estimativa de tensores de difusão (*TractoFlow*); (d) uso, em um mesmo estudo, de múltiplos métodos de RM quantitativa, que permitem uma validação cruzada dos achados.

Podemos enumerar uma série de limitações ao nosso estudo: (a) desenho transversal, que indubitavelmente agrupa pacientes em diferentes estágios patológicos de progressão da doença de Parkinson em um mesmo grupo, nem sempre permitindo um adequado controle de variáveis de confundimento, apesar do

uso de modelos que buscam atenuar esse efeito; (b) poder estatístico limitado pelo tamanho da amostra, que pode induzir a erros do tipo II, falso negativo; justificada parcialmente por dificuldades de recrutamento de participantes no contexto da pandemia de COVID-19, iniciada em 2020 e, ainda, não encerrada; (c) avaliação limitada da função visuoespacial, restrita à avaliação da cópia do relógio da PD-CRS.

Quanto à análise da microestrutura cerebral por tensor de difusão, podemos citar algumas ressalvas interpretativas. Embora mudanças de MD, AD e RD sejam consideradas reflexos das mudanças da integridade do feixe de fibras, as causas exatas das mudanças no sinal DTI não são completamente compreendidas. Outros fatores, como mudanças na intensidade ou padrão de cruzamento das fibras, ou mesmo a ocorrência somente de aumento na água livre extracelular sem alterar efetivamente a estrutura do trato fibroso, podem estar subjacentes às mudanças das métricas escalares de DTI. Dados longitudinais seriam mais precisos para estabelecer a sequência temporal do desenvolvimento de mudanças na SB na progressão da DP.

## 7 CONTRIBUIÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo 2 desta Tese, parte do estudo Brasília Parkinson, complementa pesquisas anteriores que buscam descrever substratos estruturais cerebrais e correlações clínicas e neuropsicológicas do declínio cognitivo na DP, nos estágios HY 1 e 2. Podemos concluir que o estudo, nos seus achados mais relevantes, complementa modelos que tentam explicar o espalhamento anatômico da atrofia cerebral na DP: o envolvimento hipocampal (especialmente de CA1, subículo, pré-subículo e camada molecular) ocorre ainda em fases em que a cognição está preservada, nos estágios HY 1 e 2, e o início do declínio cognitivo passa a incluir acometimento cortical posterior, tanto do lobo parietal quanto de regiões inferiores do lobo temporal.

Parece haver vulnerabilidade preferencial para acometimento microestrutural de feixes de substância branca direcionados ao lobo occipital, assim como de feixes que conectam regiões pré-frontais com o lobo parietal e lobo temporal, dando suporte a teorias que associam progressão do acometimento cognitivo com envolvimento de regiões posteriores do cérebro.

Identificamos correlatos não motores potencialmente mais associados ao DP-CCL: apatia, alucinações, sonolência excessiva, maior intensidade de sintomas motores axiais e noturnos. O perfil neuropsicológico é predominantemente executivo, e uma proporção menor dos pacientes apresenta déficits de memória de reconhecimento.

O trabalho distingue-se por utilizar técnica moderna de avaliação de tratometria, com mensuração de índices de integridade microestrutural ao longo de 100 pontos de cada feixe de SB. Além disso, combina diferentes métodos de avaliação por RM, sob a forma de avaliação multimodal. Diferencia-se, adicionalmente, de trabalhos anteriores por realizar abordagem neuropsicológica abrangente, com testes computadorizados combinados a testes clássicos de papel e caneta.

Novos estudos, especialmente se longitudinais, poderão confirmar os correlatos não motores, neuropsicológicos e imaginológicos de declínio cognitivo leve na DP aqui delineados, e a trajetória dessas manifestações e biomarcadores ao longo do tempo. Avaliamos que tais informações terão potencial relevância diagnóstica e prognóstica para a prática médica diária, e para o norteamento de condutas de neurologistas ou outros profissionais que tratam pacientes com DP.

## REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D *et al.* Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. **Neurology**, v. 72, n. 13, p. 1121-1126, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- AARSLAND, D *et al.* Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. **Neurology**, v. 75, n. 12, p. 1062-1069, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- AARSLAND, D *et al.* Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. **Ann Neurol**, v. 58, n. 5, p. 773-776, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ana.20635>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- AARSLAND, D *et al.* Parkinson disease-associated cognitive impairment. **Nat Rev Dis Primers**, v. 7, n. 1. 47 p, 1 Jul 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- AARSLAND, D; KURZ, W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. **J Neurol Sci.**, v. 289, n. 1-2, p. 18-22, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.034>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- AARSLAND, D; ZACCAI, J; BRAYNE, C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 20, n. 10, p. 1255-1263, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.20527>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- AASM. **The International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)**. 3a. ed. 2014.
- ADAMOWICZ, DH *et al.* Hippocampal  $\alpha$ -Synuclein in Dementia with Lewy Bodies Contributes to Memory Impairment and Is Consistent with Spread of Pathology. **J Neurosci.**, v. 37, n. 7, p. 1675-1684, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3047-16.2016>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- ADLER, CH *et al.* Unified Staging System for Lewy Body Disorders: Clinicopathologic Correlations and Comparison to Braak Staging. **J Neuropathol Exp Neurol**, v. 78, n. 10, p. 891-899, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz080>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- ADLER, CH; BEACH, TG. Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease. **Mov Disord.** , v. 31, n. 8, p. 1114-1119, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26605>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- AGOSTA, F *et al.* The topography of brain damage at different stages of Parkinson's disease. **Hum Brain Mapp**, v. 34, n. 11, p. 2798-2807, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hbm.22101>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- AKHTAR , RS *et al.* Regional brain amyloid- $\beta$  accumulation associates with domain-specific cognitive performance in Parkinson disease without dementia. **PLoS One**, v. 12, n. 5. e0177924 p, 25 Maio 2017. Disponível em:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177924>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ALBERTON, BAV *et al.* Multiple testing correction over contrasts for brain imaging. **Neuroimage**, v. 216, n. 116760, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116760>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ALBRECHT, F *et al.* FDG-PET hypometabolism is more sensitive than MRI atrophy in Parkinson's disease: a whole-brain multimodal imaging meta-analysis. **NeuroImage Clin.**, v. 21. 101594 p, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.11.004>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ALEXANDER, DC *et al.* Imaging brain microstructure with diffusion MRI: practicality and applications. **NMR Biomed**, v. 32, n. 4. e3841 p, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/nbm.3841>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ALVES, G *et al.* CSF A $\beta$ 42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease. **Neurology**, v. 82, n. 20, p. 1784-1790, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000425>. Acesso em: 9 dez. 2021.

AMERICAN EDUCATIONAL RESEARCH ASSOCIATION; AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION; NATIONAL COUNCIL ON MEASUREMENT IN EDUCATION. **Standards for Educational and Psychological Testing**. Lanham, Maryland: American Educational Research Association, 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5a ed. Virginia: American Psychiatric Association, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Neurocognitive Disorders. *In*: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. : **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5a ed. Virginia: American Psychiatric Association, 2013.

ANANG, JB *et al.* Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. **Neurology**, v. 83, n. 14, p. 1253-1260, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000842>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ANDERSSON, JLR; JENKINSON, M; SMITH, S. **Non-Linear Registration Aka Spatial Normalisation**: FMRIB Technical Report. 2007. Disponível em: <https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr07ja2/tr07ja2.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2018.

ARMY INDIVIDUAL TEST BATTERY. **Manual of directions and scoring**. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office, 1944.

ARONSON, JK. Biomarkers and surrogate endpoints. **Br J Clin Pharmacol.**, v. 59, n. 5, p. 491-494, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02435.x>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ARRIGO, A *et al.* Visual System Involvement in Patients with Newly Diagnosed Parkinson Disease. **Radiology**, v. 285, n. 3, p. 885-895, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161732>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ASSAF, Y; JOHANSEN-BERG, H; THIEBAUT DE SCHOTTEN, M. The role of

diffusion MRI in neuroscience. **NMR Biomed**, v. 32, n. 4. e3762 p, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/nbm.3762>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ATKINSON-CLEMENT, C *et al.* Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: Review and meta-analysis. **Neuroimage Clin**, v. 16, p. 98-110, 15 Jul 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.011>. Acesso em: 9 dez. 2021.

AVANTS, BB *et al.* Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. **Med Image Anal**, v. 12, n. 1, p. 26-41, Fev 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.media.2007.06.004>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BAIANO, C *et al.* Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis. **Mov Disord**, v. 35, n. 1, p. 45-54, Jan 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.27902>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BARBOSA, MT *et al.* Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). **Mov Disord.**, v. 21, n. 6, p. 800-808, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.20806>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BARKER, R; WILLIAMS-GRAY, CH. Review: The spectrum of clinical features seen with alpha synuclein pathology. **Neuropathol Appl Neurobiol.**, v. 42, n. 1, p. 6-19, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/nan.12303>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BARONE, P *et al.* The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. **Mov Disord.** , v. 24, n. 11, p. 1641-1649, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.22643>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BASSER, PJ; PIERPAOLI, C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. **J Magn Reson B**, v. 111, n. 3, p. 209-219, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/jmrb.1996.0086>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BEACH, TG *et al.* Arizona Study of Aging and Neurodegenerative Disorders and Brain and Body Donation Program. **Neuropathology**, v. 35, n. 4, p. 354-389, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/neup.12189>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BEACH, TG *et al.* Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. **Acta Neuropathol.**, v. 119, n. 6, p. 689-702, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0664-3>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BECK, AT *et al.* An inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 4, p. 561-571, Jun 1961. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BECK, AT; STEER, RA; GARBIN, MG. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evaluation. **Clinical Psychology Review**, v. 8, p. 77-100, 1988. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5). Acesso em: 9 dez. 2021.



BENEDICT, RH *et al.* Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. **Mult Scler**, v. 23, n. 5, p. 721-733, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1352458517690821>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BENJAMINI, Y; HOCHBERG, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple hypothesis testing. **J R Stat Soc B**, v. 57. 289–300 p, 1995.

BEYER, MK; AARSLAND, D. Grey matter atrophy in early versus late dementia in Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 14, n. 8, p. 620-625, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.01.021>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. **Clin Pharmacol Ther**, v. 69, n. 3, p. 89-95, Mar 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BLEDSE, IO *et al.* White matter abnormalities in the corpus callosum with cognitive impairment in Parkinson disease. **Neurology**, v. 91, n. 24, p. e2244-e2255, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006646>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BOTEGA, NJ *et al.* Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD. **Rev Saude Publica**, v. 29, n. 5, p. 355-363, Out 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0034-89101995000500004>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BRAAK, H *et al.* Functional Anatomy of Human Hippocampal Formation and Related Structures. **J Child Neurol**, v. 11, p. 265-275, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/088307389601100402> . Acesso em: 9 dez. 2021.

BRAAK, H *et al.* Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. **Cell Tissue Res.**, v. 318, n. 1, p. 121-134, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BRAAK, H *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiol Aging**, v. 24, n. 2, p. 197-211, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9). Acesso em: 9 dez. 2021.

BRAAK, H *et al.* Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). **J Neurol.**, v. 249, n. Suppl3. III/1–III/5 p, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-002-1301-4>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BRAAK, H; BRAAK, E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. **J Neurol**, v. 247, n. Sup. 3, p. II3-II10, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/PL00007758>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BRAAK, H; DEL TREDICI, K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. **J Parkinsons**

**Dis.**, v. 7, n. S1. S71–S85 p, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JPD-179001>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BRANDÃO, PRP *et al.* Cognitive impairment in Parkinson's disease: A clinical and pathophysiological overview. **J Neurol Sci.** , v. 419. 117177 p, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117177>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BRANDÃO, PRP *et al.* New-Onset Movement Disorders Associated with COVID-19. **Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)**, v. 11. 26- p, 8 Jul 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5334/tohm.595>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BRANDÃO, PRP; GRIPPE, TC. **Impacto dos Sintomas não motores e qualidade de vida na doença de Parkinson.** Academia Brasileira de Neurologia. São Paulo, 2017. 18 p. Disponível em: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.31986.86726>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BROEN, MP *et al.* Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Mov Disord.**, v. 31, n. 8, p. 1125-1133, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26643>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BRUCKI, SM *et al.* Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3B, p. 777-781, Set 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2003000500014>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BURGGRAFF, J; KNOL, DL; UITDEHAAG, BMJ. Regression-Based Norms for the Symbol Digit Modalities Test in the Dutch Population: Improving Detection of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis?. **Eur Neurol**, v. 77, n. 5-6, p. 246-252, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000464405>. Acesso em: 9 dez. 2021.

BURTON, EJ *et al.* Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. **Brain**, v. 127, n. Pt 4, p. 791-800, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awh088>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CALABRESI, P *et al.* Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. **Nat Neurosci**, v. 17, n. 8, p. 1022-1033, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn.3743>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CALIFF, RM. Biomarker definitions and their applications. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 243, n. 3, p. 213-221, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CAMICIOLI, R *et al.* Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia. **Mov Disord.**, v. 26, n. 8, p. 1443-1450, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.23700>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CAMICIOLI, R *et al.* Voxel-based morphometry reveals extra-nigral atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 15, n. 3, p. 187-195, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.05.002>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CAMPANHOLO, KR *et al.* Performance of an adult Brazilian sample on the Trail

Making Test and Stroop Test. **Dement Neuropsychol**, v. 8, n. 1, p. 26-31, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-57642014DN81000005827>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CARAMELLI, P *et al.* The Pietà study: epidemiological investigation on successful brain aging in Caeté (MG), Brazil. Methods and baseline cohort characteristics. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 69, n. 4, p. 579-584, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000500002>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CARLESIMO, GA *et al.* Hippocampal abnormalities and memory deficits in Parkinson disease: a multimodal imaging study. **Neurology**, v. 78, n. 24, p. 1939-1945, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318259e1c5>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CAROD-ARTAL, FJ; MARTINEZ-MARTIN, P. Independent validation of the Non motor Symptoms Scale for Parkinson's disease in Brazilian patients. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 19, n. 1, p. 115-119, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.08.008>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CARVALHO, GA; CARAMELLI, P. Normative data for middle-aged Brazilians in Verbal Fluency (animals and FAS), Trail Making Test (TMT) and Clock Drawing Test (CDT). **Dement Neuropsychol.**, v. 14, n. 1, p. 14-23, Jan-Mar 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-010003>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CAVACO, S *et al.* Trail Making Test: regression-based norms for the Portuguese population. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 28, n. 2, p. 189-198, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/arclin/acs115>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CAVANNA, AE; TRIMBLE, MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. **Brain**, v. 129, n. 3, p. 564-583, março 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awl004>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CESAR, KG *et al.* MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 77, n. 11, p. 775-781, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190130>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CHAUDHURI, KR *et al.* The Metric Properties of a Novel Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease: Results from an International Pilot Study. **Mov Disord.**, v. 22, n. 13, p. 1901-1911, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.21596> 753 55.. Acesso em: 9 dez. 2021.

CHAUDHURI, KR *et al.* The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 73, n. 6, p. 629-635, Dez 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.629>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CHERTKOW, H *et al.* Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. **CMAJ**, v. 178, n. 10, p. 1273-1285, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1503/cmaj.070797>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CHURCHYARD, A; LEES, AJ. The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. **Neurology**, v. 49, n. 1570-1576, 1997.

CILIA, R *et al.* Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 85, n. 3, p. 311-318, Mar 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303988>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CLINTON, LK *et al.* Synergistic Interactions between Aβeta, tau, and alpha-synuclein: acceleration of neuropathology and cognitive decline. **J Neurosci**, v. 30, n. 21. 7281–7289 p, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0490-10.2010>. Acesso em: 9 dez. 2021.

COMELLA, CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. **Mov Disord**, v. 22, n. Supl 17, p. S367-373, Set 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.21682>. Acesso em: 9 dez. 2021.

COMPTA, Y *et al.* Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important?. **Brain**, v. 134, n. Pt 5. 1493–1505 p, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awr031>. Acesso em: 9 dez. 2021.

COUSINEAU, M *et al.* A test-retest study on Parkinson's PPMI dataset yields statistically significant white matter fascicles. **Neuroimage Clin**, v. 16, p. 222-233, 25 Jul 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.020>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CYSIQUE, LA *et al.* Normative data and validation of a regression based summary score for assessing meaningful neuropsychological change. **J Clin Exp Neuropsychol**, v. 33, n. 5, p. 505-522, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.535504>. Acesso em: 9 dez. 2021.

CÉSAR, KG *et al.* Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 30, n. 3, p. 264-271, Jul-Set 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000122>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DALE, AM; FISCHL, B; SERENO, MI. Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. **Neuroimage**, v. 9, n. 2, p. 179-194, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DAS, T; HWANG, JJ; POSTON, KL. Episodic recognition memory and the hippocampus in Parkinson's disease: A review. **Cortex**, v. 113, p. 191-209, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.11.021>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DAUVILLIERS, Y *et al.* REM sleep behaviour disorder. **Nat Rev Dis Primers**, v. 4, n. 1. 19 p, 30 Agosto 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0016-5>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DE MELLO, MT *et al.* Relationship between physical activity and depression and anxiety symptoms: a population study. **J Affect Disord**, v. 149, n. 1-3, p. 241-246,

Jul 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.035>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DE PABLO-FERNÁNDEZ, E *et al.* Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease. **JAMA Neurol.**, v. 76, n. 4, p. 470-479, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4377>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DE PAULA BRANDÃO, PR; TITZE-DE-ALMEIDA, SS; TITZE-DE-ALMEIDA, R. Leading RNA Interference Therapeutics Part 2: Silencing Delta-Aminolevulinic Acid Synthase 1, with a Focus on Givosiran. **Mol Diagn Ther**, v. 24, n. 1, p. 61-68, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40291-019-00438-6>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DE PAULA, JJ; PAIVA, GCC; COSTA, DS. Use of a modified version of the switching verbal fluency test for the assessment of cognitive flexibility. **Dement Neuropsychol**, v. 9, n. 3, p. 258-264, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN93000008>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DEL TREDICI, K; BRAAK, H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology. **Neuropathol Appl Neurobiol**, v. 42, n. 1, p. 33-50, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/nan.12298>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DELL'ACQUA, F; TOURNIER, KD. Modelling white matter with spherical deconvolution: How and why?. **NMR Biomed.**, v. 32, n. 4. e3945 p, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/nbm.3945>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DELONG, MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. **Trends Neurosci.**, v. 13, n. 7, p. 281-285, 1990. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90110-v](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-v). Acesso em: 9 dez. 2021.

DESCOTEAUX, Maxime. **High Angular Resolution Diffusion MRI: from Local Estimation to Segmentation and Tractography.** Nice, França, 2008 Tese - Université Nice Sophia Antipolis. Disponível em: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00457458/document>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DESIKAN, RS *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **Neuroimage**, v. 31, n. 3, p. 968-980, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DEVELLIS, RF. Classical test theory. **Med Care**, v. 44, n. S3, p. S50-S59, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000245426.10853.30>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DHOLLANDER, T *et al.* Fixel-based Analysis of Diffusion MRI: Methods, Applications, Challenges and Opportunities.. **Neuroimage**, v. 241. 118417 p, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118417>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DICKSON, DW *et al.* Immunoreactivity profile of hippocampal CA2/3 neurites in diffuse Lewy body disease.. **Acta Neuropathol**, v. 87, p. 269-76, 1994.

DOMELLÖF, ME *et al.* Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. **Acta Neurol Scand.**, v. 132, n. 2, p. 79-88, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ane.12375>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DOMELLÖF, ME; ELGH, E; FORSGREN, L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 26, n. 12. 2183–2189 p, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.23814>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DORSEY, ER *et al.* The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **J Parkinsons Dis.**, v. 8, n. S1. S3–S8 p, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DOTY, RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. **Neurobiol Dis.**, v. 46, n. 3. 527–552 p, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.026>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DUBOIS, B *et al.* Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. **Mov Disord.**, v. 22, n. 16. 2314–2324 p, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.21844>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DUJARDIN, J *et al.* Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 24, n. 16, p. 2391-2397, 15 Dez 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.22843>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DUMONT, M *et al.* Free Water in White Matter Differentiates MCI and AD From Control Subjects. **Front Aging Neurosci**, v. 11. 270 p, 2 Out 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00270>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DUNCAN, GW *et al.* Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease?. **Mov Disord.**, v. 28, n. 4. 425–438 p, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.25352>. Acesso em: 9 dez. 2021.

DUNCAN, GW *et al.* Magnetic resonance imaging: a biomarker for cognitive impairment in Parkinson's disease?. **Mov Disord.**, v. 31, n. 1, p. 103-110, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26312>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ECLIPSE COLLABORATIVE MEMBERS, *et al.* Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation?. **Brain**, v. 133, n. Pt 8, p. 2210-2216, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awq185>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ELLFOLK, U *et al.* Brain volumetric correlates of memory in early Parkinson's disease. **J Parkinsons Dis**, v. 3, n. 4. 593–601 p, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JPD-130276>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ELLFOLK, U *et al.* Striatal volume is related to phonemic verbal fluency but not to semantic or alternating verbal fluency in early Parkinson's disease. **J Neural Transm (Vienna)**, v. 121, n. 1, p. 33-40, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1073-2>. Acesso em: 9 dez. 2021.

EMRE, M *et al.* Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's

disease. **Mov Disord.**, v. 22, n. 12, p. 1689-1837, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.21507>. Acesso em: 9 dez. 2021.

EPSKAMP, S. semPlot: Unified visualizations of structural equation models. **Structural Equation Modeling**, v. 22, n. 3. 474–483 p, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10705511.2014.937847>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FAHN, S. The 200-year journey of Parkinson disease: Reflecting on the past and looking towards the future. **Parkinsonism Relat Disord.**, v. 46, n. Suppl 1. S1–S5 p, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.020>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FAN, *et al.* Determinants of Quality of Life According to Cognitive Status in Parkinson's Disease. **Front Aging Neurosci**, v. 12. 269 p, Ago 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00269>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FARFEL, JM *et al.* Very low levels of education and cognitive reserve: a clinicopathologic study. *Neurology*. 2013;81(7):650-657. doi: **Neurology**, v. 81, n. 7, p. 650-657, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a08f1b>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FARO, A. Análise Fatorial Confirmatória e Normatização da Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). **Psicol Teor e Pesqui.**, v. 31, n. 3, p. 349-353, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-37722015032072349353>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FERESHTEHNEJAD, SM *et al.* Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression. **Brain**, v. 140, n. 7. 1959–1976 p, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awx118>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FERESHTEHNEJAD, SM *et al.* Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. **Brain**, v. 142, n. 7, p. 051-2067, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awz111>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FERESHTEHNEJAD, SM *et al.* New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. **JAMA Neurol.**, v. 72, n. 8. 863–873 p, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0703>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FERNÁNDEZ DE BOBADILLA, R *et al.* Parkinson's disease-cognitive rating scale: psychometrics for mild cognitive impairment. **Mov Disord.**, v. 28, n. 10, p. 1376-1383, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.25568>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FERNÁNDEZ-ARCOS, A *et al.* The Clinical Phenotype of Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder at Presentation: A Study in 203 Consecutive Patients. **Sleep**, v. 39, n. 1, p. 121-132, 1 Jan 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5665/sleep.5332>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FFYTCHÉ, DH *et al.* The psychosis spectrum in Parkinson disease. **Nat Rev Neurol**, v. 13, n. 2, p. 81-95, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.200>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FISCHL, B *et al.* High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. **Hum Brain Mapp.**, v. 8, n. 4, p. 272-284, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0193\(1999\)8:4<272::aid-hbm10>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0193(1999)8:4<272::aid-hbm10>3.0.co;2-4). Acesso em: 9 dez. 2021.

FISCHL, B. Freesurfer. **Neuroimage**, v. 62, n. 2, p. 774-781, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FISCHL, B; SERENO, MI; DALE, AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. **Neuroimage**, v. 9, n. 2, p. 195-207, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FOO, H *et al.* Associations of hippocampal subfields in the progression of cognitive decline related to Parkinson's disease. **Neuroimage Clin**, v. 14, p. 37-42, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.008>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FORLENZA, OV *et al.* Mild cognitive impairment. Part 1: clinical characteristics and predictors of dementia.. **Braz J Psychiatry.**, v. 35, n. 2, p. 178-185, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-3503>. Acesso em: 9 dez. 2021.

FRIENDLY, Michael. Corrgrams: Exploratory displays for correlation matrices. **The American Statistician**, v. 56, p. 316-324, 2002.

FURTADO, GV *et al.* State biomarkers for Machado Joseph disease: Validation, feasibility and responsiveness to change. **Genet Mol Biol**, v. 42, n. 1 Sup 1, p. 238-251, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0103>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GARCIA-DIAZ, AI; SEGURA, B; BAGGIO, HC. Cortical thinning correlates of changes in visuospatial and visuoperceptual performance in Parkinson's disease: A 4-year follow-up. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 46. 62–68 p, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.11.003>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GARGOURI, F *et al.* Multimodal magnetic resonance imaging investigation of basal forebrain damage and cognitive deficits in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 34, n. 4, p. 516-525, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.27561>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GARYFALLIDIS, E *et al.* Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. **Front Neuroinform**, v. 8. 8 p, 21 Fev 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00008>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GASCA-SALAS, C *et al.* Significance of visual hallucinations and cerebral hypometabolism in the risk of dementia in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. **Hum Brain Mapp**, v. 37, n. 3, p. 968-977, Mar 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hbm.23080>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GODEIRO, C *et al.* Use of non-invasive stimulation in movement disorders: a critical review. **Arq Neuropsiquiat**, v. 79, n. 7, p. 630-646, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0381>. Acesso em: 9 dez. 2021.



GOEBEL, S *et al.* Normative data and psychometric properties for qualitative and quantitative scoring criteria of the Five-point Test. **Clin Neuropsychol**, v. 23, n. 4, p. 675-690, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13854040802389185>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GOETZ, CG *et al.* Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. **Mov Disord.**, v. 23, n. 15, p. 2129-2170, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.22340>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GOLDMAN, J *et al.* Diagnosing PD-MCI by MDS Task Force criteria: how many and which neuropsychological tests?. **Mov Disord**, v. 30, n. 3, p. 402-406, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26084>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GOLDMAN, JG *et al.* Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease. **Neurology**, v. 88, n. 13. 1265–1272 p, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003764>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GOLDMAN, JG *et al.* Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 28, n. 14. 1972–1979 p, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.25655>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GOLDMAN, JG *et al.* Entorhinal cortex atrophy differentiates Parkinson's disease patients with and without dementia. **Mov Disord.**, v. 27, n. 6. 727–734 p, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.24938>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GORENSTEIN, C; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol.**, v. 29, n. 4, p. 453-457, 1996.

GOTHLIN, M. **Mild cognitive impairment**: concepts, cut-off, and clinical relevance. Gothemburg, 2019 Tese - University Of Gothemburg. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/333310386\\_Mild\\_Cognitive\\_Impairment\\_-\\_concepts\\_cut-offs\\_and\\_clinical\\_relevance](https://www.researchgate.net/publication/333310386_Mild_Cognitive_Impairment_-_concepts_cut-offs_and_clinical_relevance). Acesso em: 19 fev. 2020.

GRAHAM, JE *et al.* Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. **Lancet**, v. 349, p. 1793-1796, 1997.

GRATWICKE, J; JAHANSHAH, M; FOLTYNIE, T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. **Brain**, v. 138, n. Pt 6. 1454–1476 p, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awv104>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GREVE, DN; FISCHL, B. False positive rates in surface-based anatomical analysis. **NeuroImage**, v. 171, p. 6-14, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.072>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GROTH-MARNAT, Gary; WRIGHT, A. Jordan. **Handbook of Psychological Assessment**. John Wiley & Sons, v. 1, f. 464, 2016. 928 p.

GUIMARÃES, HC *et al.* Brazilian caregiver version of the Apathy Scale. **Dement Neuropsychol.**, v. 3, n. 4, p. 321-326, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30400010>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GUIMARÃES, Henrique Cerqueira. **Biomarcadores séricos, desempenho cognitivo e funcional em indivíduos muito idosos provenientes da comunidade**: análise de corte transversal e prospectiva após um ano. Belo Horizonte, 2017. 145 p Tese - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/34628>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GUIMARÃES, RP *et al.* Is Diffusion Tensor Imaging a Good Biomarker for Early Parkinson's Disease?. **Front Neurol**, v. 9. 626 p, 21 Ago 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00626>. Acesso em: 9 dez. 2021.

GUNN, DG *et al.* The Relationships Between Poor Sleep Efficiency and Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease. **J Geriatr Psychiatry Neurol**, v. 27, n. 2, p. 77-84, Jun 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0891988713509135>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HALL, H *et al.* Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. **Brain**, v. 137, n. Pt 9, p. 2493-2508, 24 julho 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awu193>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HALLIDAY, GM *et al.* The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 29, n. 5. 634–650 p, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.25857>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HANGANU, A *et al.* White matter degeneration profile in the cognitive cortico-subcortical tracts in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 33, n. 7, p. 11139-11150, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.27364>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HATTORI, T *et al.* Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. **Hum Brain Mapp**, v. 33, n. 3, p. 727-739, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hbm.21245>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HELY, MA *et al.* The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. **Mov Disord.**, v. 23, n. 6, p. 837-844, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.21956>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HINDLE, JV; MARTYR, A; CLARE, L. Cognitive reserve in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.08.010>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HIRSCH, L *et al.* The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Neuroepidemiology**, v. 46, n. 4, p. 292-300, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000445751>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HOEHN, MM; YAHR, MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 5, p. 427-442, 1967. Disponível em:

<https://n.neurology.org/content/neurology/17/5/427.full.pdf>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HUANG, C *et al.* Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. **Brain**, v. 130, n. Pt7, p. 1834-1846, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awm086>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HUANG, C *et al.* Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease.. **Neuroimage**, v. 34, n. 2, p. 714-723, 2007.

HUGHES, AJ *et al.* Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**., v. 55, n. 3. 181–184 p, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>. Acesso em: 9 dez. 2021.

HURTIG, HI *et al.* Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. **Neurology**, v. 54, n. 10. 1916–1921 p, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.54.10.1916>. Acesso em: 9 dez. 2021.

IGLESIAS, JE *et al.* A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: application to adaptive segmentation of in vivo MRI. **NeuroImage**, v. 115, p. 117-137, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.042>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ISEKI, E *et al.* Degenerative terminals of the perforant pathway are human alpha-synuclein-immunoreactive in the hippocampus of patients with diffuse Lewy body disease. **Neurosci Lett**, v. 258, n. 2, p. 81-84, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00856-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00856-8). Acesso em: 9 dez. 2021.

JACK, CR *et al.* Brain  $\beta$ -amyloid load approaches a plateau. **Neurology**, v. 80, n. 10, p. 890-896, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182840bbe>. Acesso em: 9 dez. 2021.

JACOBSON, NS; TRUAX, P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. **J Consult Clin Psychol.**, v. 59, n. 1, p. 12-19, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.59.1.12>. Acesso em: 9 dez. 2021.

JELLINGER, KA *et al.* Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. **J Neural Transm (Vienna)**., v. 109, n. 3. 329–339 p, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s007020200027>. Acesso em: 9 dez. 2021.

JELLINGER, KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts.. **Mov Disord.**, v. 27, n. 1, p. 8-30, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.23795>. Acesso em: 9 dez. 2021.

JENKINSON, C *et al.* Comparing results from long and short form versions of the Parkinson's disease questionnaire in a longitudinal study. . **Parkinsonism Relat Disord.**, v. 21, n. 11, p. 1312-1316, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.008>. Acesso em: 9 dez. 2021.

JENKINSON, M *et al.* FSL. **Neuroimage**, v. 62, n. 2, p. 782-790, 2012. Disponível

em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>. Acesso em: 9 dez. 2021.

JOZWIAK, N *et al.* REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. **Sleep**, v. 40, n. 8. zsx101 p, 1 Ago 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx101>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KASSAMBARA, Alboukadel. **rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests**: R package version 0.7.0 . CRAN. 2021. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=rstatix>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KEHAGIA, AA; BARKER, RA; ROBBINS, TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. **Neurodegener Dis.**, v. 11, n. 2, p. 79-92, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000341998>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KEHAGIA, AA; BARKER, RA; ROBBINS, TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease.. **Lancet Neurol.**, v. 9, n. 12. 1200–1213 p, 2010. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X). Acesso em: 9 dez. 2021.

KENNY, ER; BURTON, EJ; O'BRIEN, JT. A volumetric magnetic resonance imaging study of entorhinal cortex volume in dementia with lewy bodies. A comparison with Alzheimer's disease and Parkinson's disease with and without dementia.. **Dement Geriatr Cogn Disord.** , v. 26, n. 3. 218–225 p, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000153432>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KNIERIM, JJ. The hippocampus. **Curr Biol.**, v. 25, n. 23, p. R1116-R1121, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KNOX, MG *et al.* Neuropathological Findings in Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment. **Mov Disord**, v. 35, n. 5, p. 845-850, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.27991>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KOH, SB *et al.* Stereopsis and extrastriate cortical atrophy in Parkinson's disease: a voxel-based morphometric study. **Neuroreport**, v. 24, n. 5, p. 229-232, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32835edbc5>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KOSHIMORI, Y *et al.* Imaging changes associated with cognitive abnormalities in Parkinson's disease. **Brain Struct Funct**, v. 220, n. 4, p. 2249-2261, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0785-x>. Acesso em: 9 dez. 2021.

KULISEVSKY, J *et al.* Measuring functional impact of cognitive impairment: Validation of the Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale. **Parkinsonism Relat Disord.**, v. 19, n. 9, p. 812-817, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.007>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LA, C *et al.* Hippocampal CA1 subfield predicts episodic memory impairment in Parkinson's disease. **NeuroImage Clin**, v. 23. 101824 p, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101824>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LAAKSO, MP *et al.* Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study.

**Neurology**, v. 46, n. 3. 678–681 p, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.46.3.678>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LAANSMA, MA *et al.* International Multicenter Analysis of Brain Structure Across Clinical Stages of Parkinson's Disease. **Mov Disord**, v. Online ahead of print. 10.1002/mds.28706 p, 20 Jul 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.28706>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LANGBAUM, JB *et al.* Establishing Composite Cognitive Endpoints for Use in Preclinical Alzheimer's Disease Trials. **J Prev Alzheimers Dis**, v. 2, n. 1, p. 2-3, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.14283/jpad.2015.46>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LAWSON, RA *et al.* Which Neuropsychological Tests? Predicting Cognitive Decline and Dementia in Parkinson's Disease in the ICICLE-PD Cohort. **J Parkinsons Dis**, v. 11, n. 3, p. 1297-1308, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JPD-212581>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LEE, SH *et al.* Distinct patterns of amyloid-dependent tau accumulation in Lewy body diseases. **Mov Disord.**, v. 33, n. 2. 262–272 p, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.27252>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LEZAK, Muriel Deutsch *et al.* **Neuropsychological Assessment**. 5a. ed. Oxford University Press, v. 3, 2012. 1200 p.

LI, X *et al.* Patterns of grey matter loss associated with motor subscores in early Parkinson's disease. **Neuroimage Clin**, v. 17, p. 498-504, 10 Nov 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.11.009>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LITVAN, I *et al.* Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. **Mov Disord.**, v. 27, n. 3. 349–356 p, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.24893>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LLEBARIA, G *et al.* Neuropsychological correlates of mild to severe hallucinations in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 25, n. 16, p. 2785-2791, 15 Dez 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.23411>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LOW, A *et al.* Hippocampal subfield atrophy of CA1 and subicular structures predict progression to dementia in idiopathic Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 0, p. 1-7, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319592>. Acesso em: 9 dez. 2021.

LUO, N *et al.* Determination of the longitudinal validity and minimally important difference of the 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8).. **Mov Disord.**, v. 24, n. 2, p. 183-187, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.22240>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MA, Y *et al.* Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 27, n. 3, p. 597-605, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600358>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MAIR, Patrick; WILCOX, Rand. Robust statistical methods in R using the WRS2

package. **Behav Res Methods**.. Epub ahead of print p, 31 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3758/s13428-019-01246-w>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MAK, E *et al.* Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. **Brain**, v. 138, n. Pt 10. 2974–2986 p, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awv211>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MAK, E *et al.* Longitudinal whole-brain atrophy and ventricular enlargement in nondemented Parkinson's disease. **Neurobiol Aging**, v. 55. 78–90 p, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.012>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MAKOWSKI, D *et al.* Methods and Algorithms for Correlation Analysis in R. **Journal of Open Source Software**, v. 5, n. 51. 2306 p, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21105/joss.02306>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MALEK-AHMADI, M *et al.* Cognitive composite score association with Alzheimer's disease plaque and tangle pathology. **Alzheimers Res Ther**, v. 10, n. 1. 90 p, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0401-z>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MANGIAFICO, SS. **Summary and Analysis of Extension Program Evaluation in R**. 1.18.8 ed. 2016. Disponível em: <https://rcompanion.org/documents/RHandbookProgramEvaluation.pdf>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MAREK, Kenneth *et al.* The Parkinson's progression markers initiative (PPMI): establishing a PD biomarker cohort. **Ann Clin Transl Neurol.**, v. 5, n. 12, p. 1460-1477, 31 Out 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/acn3.644>. Acesso em: 2 jul. 2021.

MARGIS, R *et al.* Psychometric properties of the Parkinson's Disease Sleep Scale - Brazilian version. **Park Relat Disord.**, v. 15, n. 7, p. 495-499, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.008>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MARINUS, J *et al.* Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Lancet Neurol**, v. 17. 559–568 p, 2018.

MARRAS, C *et al.* Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 28, n. 5, p. 626-633, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.25426>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MARRAS, C; CHAUDHURI, KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. **Mov Disord.**, v. 31, n. 8. 1095–1102 p, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26510>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MARTINEZ-MARTIN, P *et al.* Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. **Eur J Neurol.**, v. 22, n. 1, p. 37-43, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ene.12165> 794 67.. Acesso em: 9 dez. 2021.

MARTINEZ-MARTIN, P *et al.* International study on the psychometric attributes of the Non-Motor Symptoms Scale in Parkinson disease. . **Neurology**, v. 73, n. 19, p. 1584-1591, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c0d416>.

Acesso em: 9 dez. 2021.

MARTINEZ-MARTIN, P *et al.* SCOPA-sleep and PDSS: two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 23, n. 12, p. 1681-1688, 15 Set 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.22110>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MARTINEZ-MARTIN, P; PRIETO-JURCZYNSKA, C; FRADES-PAYO, B. Atributos psicométricos de la Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale. Estudio de validación independiente [Psychometric attributes of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale. An independent validation study]. **Rev Neurol.** , v. 49, n. 8, p. 393-398, 2009.

MASTAGLIA, FL *et al.* Prevalence of amyloid-beta deposition in the cerebral cortex in Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 18, n. 1. 81–86 p, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.10295>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MATTILA, PM *et al.* Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease.. **Acta Neuropathol.**, v. 100, n. 3, p. 285-290, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s004019900168>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MCCANN, H; CARTWRIGHT, H; HALLIDAY, GM. Neuropathology of  $\alpha$ -synuclein propagation and braak hypothesis.. **Mov Disord.**, v. 31, n. 2. 152–160 p, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26421>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MCLAREN, ME *et al.* Dimensions of depressive symptoms and cingulate volumes in older adults. **Transl Psychiatry.**, v. 6, n. 4. e788 p, 19 abril 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/tp.2016.49>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MELZER, TR *et al.* White matter microstructure deteriorates across cognitive stages in Parkinson disease. **Neurology**, v. 80, n. 20, p. 1841-1849, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182929f62>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MEMÓRIA, CM *et al.* Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. **Int J Geriatr Psychiatry.**, v. 28, n. 1, p. 34-40, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/gps.3787>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Parkinson: p. 1-26, 31 out. 2017. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2017/pcdt\\_doenca\\_de\\_parkinson\\_2017.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2017/pcdt_doenca_de_parkinson_2017.pdf). Acesso em: 27 set. 2021.

MITRUSHINA, Maura N. *et al.* **Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment**. 2a. ed. Oxford: Oxford University Press, f. 266, 2005. 1029 p.

MOREIRA, RC *et al.* Quality of life in Parkinson's disease patients: progression markers of mild to moderate stages. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 75, n. 8, p. 497-502, Ago 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170091>. Acesso em:

9 dez. 2021.

MORI, Susumu; TOURNIER, J-Donald. **Introduction to Diffusion Tensor Imaging**. 2a. ed. Academic press, 2014, p. 39-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398398-5.00006-0>. Acesso em: 9 dez. 2021.

MUNHOZ, RP *et al.* Demographic and motor features associated with the occurrence of neuropsychiatric and sleep complications of Parkinson's disease.. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 84, n. 8. 883–887 p, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304440>. Acesso em: 9 dez. 2021.

NASCIMENTO, E; FIGUEIREDO, VLM. WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. . **Psicol Reflexão e Crítica**, v. 15, n. 3, p. 603-612, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-79722002000300014>. Acesso em: 9 dez. 2021.

NASREDDINE, ZS *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **J Am Geriatr Soc.**, v. 53, n. 4, p. 695-699, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>. Acesso em: 9 dez. 2021.

NICHOLS, TE; HOLMES, AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. **Hum Brain Mapp**, v. 15, n. 1, p. 1-25, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hbm.1058>. Acesso em: 9 dez. 2021.

NITRINI, R *et al.* Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 10, n. 4, p. 634-638, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1355617704104062>. Acesso em: 9 dez. 2021.

NITRINI, R *et al.* Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 52, n. 4, p. 457-465, Dez 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1994000400001>. Acesso em: 9 dez. 2021.

NOVIKOV, DS *et al.* Quantifying brain microstructure with diffusion MRI: Theory and parameter estimation. **NMR Biomed**, v. 32, n. 4. e3998 p, 2019. Disponível em: <https://doi.org/doi:10.1002/nbm.3998>. Acesso em: 9 dez. 2021.

O'SULLIVAN, SS; EVANS, AH; LEES, AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. **CNS Drugs**, v. 23, n. 2, p. 157-170, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00023210-200923020-00005>. Acesso em: 9 dez. 2021.

OBESO, JA *et al.* Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. **Mov Disord.**, v. 32, n. 9. 1264–1310 p, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.27115>. Acesso em: 9 dez. 2021.

OFFORD, DR; KRAEMER, HC. Risk factors and prevention. **Evidence-Based Mental Health**, v. 3, p. 70-71, 2000. Disponível em: <http://doi.org/10.1136/ebmh.3.3.70>. Acesso em: 9 dez. 2021.

OLIVEIRA, Pérola; CARDOSO, Francisco Eduardo Costa. **Categorização da**



**doença de Parkinson de acordo com a presença de Transtorno**

**Comportamental do sono REM:** associação com disfunção autonômica e gravidade de doença. Belo Horizonte, 2021 Tese - Universidade Federal de Minas Gerais.

OOSTERHUIS, Hannah Elisabeth Maria. **Regression-based norming for psychological tests and questionnaires.** Tilburgo, Holanda, 2017 Tese - Universidade de Tilburgo, Tilburgo, 2017.

OOSTERHUIS, HE; VAN DER ARK, LA; SIJTSMA, K. Sample Size Requirements for Traditional and Regression-Based Norms. **Assessment**, v. 23, n. 2, p. 191-202, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1073191115580638>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO International Programme on Chemical Safety Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation.** 2001. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PAGONABARRAGA, J *et al.* Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. **Lancet Neurol**, v. 14, n. 5, p. 518-531, Maio 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00019-8). Acesso em: 9 dez. 2021.

PAGONABARRAGA, J *et al.* Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 23, n. 7. 998–1005 p, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.22007>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PAGONABARRAGA, J; KULISEVSKY, J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. **Neurobiol Dis.**, v. 46, n. 3. 590–596 p, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.029>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PARKINSON, J. An essay on the shaking palsy. 1817. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci.**, v. 14, n. 2. 223–222 p, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PARMENTER, BA *et al.* The utility of regression-based norms in interpreting the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). **J Int Neuropsychol Soc**, v. 16, n. 1, p. 6-16, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1355617709990750>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PEDERSEN, KF *et al.* Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. **Neurology**, v. 88, n. 8, p. 767-774, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003634>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PEDERSEN, KF *et al.* Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. **JAMA Neurol.**, v. 70, n. 5. 580–586 p, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2110>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PENA-PEREIRA, Márcio Alexandre *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese

version of the Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ-BR). **Arq Neuropsiquiatr**, v. 78, n. 10, p. 629-637, Out 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1590/0004-282X20200125>. Acesso em: 21 ago. 2021.

PEREIRA, JB *et al.* Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. **Hum Brain Mapp.**, v. 33, n. 11. 2521–2534 p, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hbm.21378>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PEREIRA, JB *et al.* Cortical thinning in patients with REM sleep behavior disorder is associated with clinical progression. **NPJ Parkinsons Dis**, v. 5. 7 p, 3 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0079-3>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PEREIRA, JB *et al.* Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease.. **Neurology**, v. 82, n. 22. 2017–2025 p, 2014. Disponível em: 10.1212/WNL.0000000000000483. Acesso em: 9 dez. 2021.

PEREIRA, JB *et al.* Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 24, n. 8. 1193–1199 p, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.22560>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PEREIRA, JB *et al.* Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease. **Neuroreport**, v. 20, n. 8. 741–744 p, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328329370b>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PEREIRA, MAP; TUMAS, V. **Tradução, adaptação cultural e validação de um instrumento de triagem para o transtorno comportamental do sono REM em indivíduos portadores de doença de Parkinson**. Ribeirão Preto, 2015 Dissertação (Neurologia e Neurociências) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

PETERSEN, RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity.. **J Intern Med.**, v. 256, n. 3, p. 183-194, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PETERSEN, RC. Mild Cognitive Impairment. **Continuum (Minneap Minn)**, v. 22, n. 2. 404–418 p, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PETERSON, L; PETERSON, MJ. Short-term retention of individual verbal items. **Journal of Experimental Psychology**, v. 58, n. 3. 193–198 p, 1959. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/h0049234>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PETROU, M *et al.* Amyloid deposition in Parkinson's disease and cognitive impairment: a systematic review. **Mov Disord.**, v. 30, n. 7, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26191>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PICCONI, B; PICCOLI, G; CALABRESI, P. Synaptic dysfunction in Parkinson's disease. **Adv Exp Med Biol**, v. 970, p. 553-572, 2012. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0932-8\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0932-8_24). Acesso em: 9 dez. 2021.

PLASSMAN, BL *et al.* Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. **Ann Intern Med**, v. 148, n. 6, p. 427-434, 18 Mar 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005>. Acesso em: 9 dez. 2021.

POSTON, KL *et al.* Metabolic abnormalities associated with progressive cognitive dysfunction in Parkinson's disease. **Neurology**, v. 72, n. 11. A114 p, 2009.

POSTON, KL; EIDELBERG, D. FDG PET in the Evaluation of Parkinson's Disease. **PET Clin**, v. 5, n. 1, p. 55-64, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2009.12.004>. Acesso em: 9 dez. 2021.

POSTUMA, RB *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26424>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PRICE, CC *et al.* Gray and White Matter Contributions to Cognitive Frontostriatal Deficits in Non-Demented Parkinson's Disease. **PLoS One**, v. 11, n. 1. e0147332 p, 19 janeiro 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147332>. Acesso em: 9 dez. 2021.

PRINGSHEIM, T *et al.* The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. **Mov Disord.**, v. 29, n. 13. 1583–1590 p, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.25945>. Acesso em: 9 dez. 2021.

RADANOVIC, M *et al.* Verbal fluency in the detection of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease among Brazilian Portuguese speakers: the influence of education. **Int Psychogeriatr**, v. 21, n. 6, p. 1081-1087, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1041610209990639>. Acesso em: 9 dez. 2021.

RAFFELT, DA *et al.* Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis. **Neuroimage**, v. 144, n. Pt A, p. 58-73, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.029>. Acesso em: 9 dez. 2021.

RAICHLE, ME. The Brain's Default Mode Network. **Annu Rev Neurosci**, v. 38, n. 1. 433–447 p, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>. Acesso em: 9 dez. 2021.

RAU, Ya *et al.* A longitudinal fixel-based analysis of white matter alterations in patients with Parkinson's disease. **Neuroimage Clin**, v. 24. 102098 p, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102098>. Acesso em: 9 dez. 2021.

REGARD, M; STRAUSS, E; KNAPP, P. Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. **Percept Mot Skills**, v. 55, n. 3 Pt1, p. 839-844, 1982. Disponível em: <https://doi.org/10.2466/pms.1982.55.3.839>. Acesso em: 9 dez. 2021.

REIJNDERS, JS *et al.* A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. **Mov Disord.**, v. 23, n. 2, p. 183-189, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.21803>. Acesso em: 9 dez. 2021.

REITAN, RM. **Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children**. Tucson, Arizona: Neuropsychology Press, 1979.

REUTER, M; ROSAS, HD; FISCHL, B. Highly accurate inverse consistent registration: A robust approach. **Neuroimage**, v. 53, n. 4, p. 1181-1196, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.020>. Acesso em: 9 dez. 2021.

REVELLE, W. **psych: Procedures for Personality and Psychological Research**. CRAN. Northwestern University, Evanston, Illinois, EUA, 2017. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=psych>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ROBBINS, TW *et al.* A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. . **J Int Neuropsychol Soc.**, v. 4, n. 5. 474–490 p, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s1355617798455073>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ROBBINS, TW *et al.* Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. **Dementia**, v. 5, n. 5. 266–281 p, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000106735>. Acesso em: 9 dez. 2021.

RODRIGUES, CL *et al.* Spectrum of cognitive impairment in neurocysticercosis: differences according to disease phase. **Neurology**, v. 78, n. 12, p. 861-866, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824c46d1>. Acesso em: 9 dez. 2021.

RODRÍGUEZ-VIOLANTE, M *et al.* Clinical determinants of health-related quality of life in Mexican patients with Parkinson's disease. **Arch Med Res**, v. 44, n. 2, p. 110-114, Fev 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.01.005>. Acesso em: 9 dez. 2021.

RORDEN, Chris. **Surf Ice: Main Page**. NITRC, Neuroimaging Informatics Tools and Resources Clearinghouse v2.1.57-0. 2021. Disponível em: <https://www.nitrc.org/plugins/mwiki/index.php/surface:MainPage>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ROSSEEL, Y. lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling. **Journal of Statistical Software**, v. 48, n. 2, p. 1-36, 2012. Disponível em: <https://www.jstatsoft.org/v48/i02/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SABBAGH, MN *et al.* Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology.. **Alzheimer Dis Assoc Disord.**, v. 23, n. 3. 295–297 p, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31819c5ef4>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SANCHEZ, MA; LOURENÇO, RA. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): adaptação transcultural para uso no Brasil. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 7, p. 1455-1465, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2009000700003>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SANCHEZ, MADS; CORREA, PCR; LOURENÇO, RA. Cross-cultural Adaptation of the "Functional Activities Questionnaire - FAQ" for use in Brazil. **Dement**

**Neuropsychol**, v. 5, n. 4, p. 322-327, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1980-57642011DN05040010>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SANTANGELO, G *et al.* The Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS): normative values from 268 healthy Italian individuals. **Neurol Sci**, v. 38, n. 5, p. 845-853, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2844-6>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SANTANGELO, G *et al.* Validation of the Italian version of Parkinson's disease-cognitive rating scale (PD-CRS). **Neurol Sci.**, v. 35, n. 4. 537–544 p, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1538-y>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SANTOS-LOBATO, BL *et al.* Genetics of Parkinson's disease in Brazil: a systematic review of monogenic forms. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 79, n. 7, p. 612-623, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-anp-2020-0409>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SARMENTO, ALR; BERTOLUCCI, PHF. **Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para rastreio de Comprometimento Cognitivo Leve**. São Paulo, 2009 Dissertação (Escola Paulista de Medicina) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/8967>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SAUERBIER, A *et al.* Non motor subtypes and Parkinson's disease. **Parkinsonism Relat Disord.**, v. 22, n. Suppl 1. S41–S46 p, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.027>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER. Non-motor features of Parkinson disease. **Nat Rev Neurosci.**, v. 18, n. 7. 435–450 p, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SCHIRINZI, T *et al.* Early synaptic dysfunction in Parkinson's disease: Insights from animal models. **Mov Disord**, v. 31, n. 6, p. 802-813, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26620>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SCHNEIDER, LS; GOLDBERG, TE. Composite cognitive and functional measures for early stage Alzheimer's disease trials. **Alzheimers Dement (Amst)**, v. 12, n. 1. e12017 p, 15 Maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/dad2.12017>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SCHRAG, A; TADDEI, RN. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. **Int Rev Neurobiol.**, v. 133. 623–655 p, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.024>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SCHULTE, EC; WINKELMANN, J. When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. **J Neurol**, v. 258, n. Supl 2, p. S328-335, Maio 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-011-5933-0>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SCHULTZ, C; ENGELHARDT, M. Anatomy of the Hippocampal Formation. **Front Neurol Neurosci**, Basel, v. 34, p. 6-17, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000360925>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SCHWARZ, ST *et al.* The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. **PLoS One.**, v. 9, n. 4. e93814 p, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093814>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SHIN, *et al.* Different Functional and Microstructural Changes Depending on Duration of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease. **AJNR Am J Neuroradiol.**, v. 37, n. 5. 897–903 p, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4626>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SHIN, JH *et al.* Precuneus degeneration and isolated apathy in patients with Parkinson's disease. **Neurosci Lett**, v. 653, p. 250-257, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.05.061>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SKORVANEK, M *et al.* Global Scales for Cognitive Screening in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations.. **Mov Disord.**, v. 33, n. 2, p. 208-218, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.27233>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SMERBECK, AM *et al.* Regression-based norms improve the sensitivity of the National MS Society Consensus Neuropsychological Battery for Pediatric Multiple Sclerosis (NBPMS). **Clin Neuropsychol**, v. 26, n. 6, p. 985-1002, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.704074>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SMITH, SM *et al.* Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. **Neuroimage**, v. 31, n. 4, p. 1487-1505, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SMITH, SM. Fast robust automated brain extraction. **Hum Brain Mapp**, v. 17, n. 3, p. 143-155, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hbm.10062> . Acesso em: 9 dez. 2021.

SOARES, JM *et al.* A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. **Front Neurosci**, v. 7. 31 p, 12 Mar 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00031>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SOBREIRA, E *et al.* Screening of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnostic validity of the Brazilian versions of the Montreal Cognitive Assessment and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 73, n. 11, p. 929-933, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150156>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SOUZA, RG *et al.* Quality of life scale in Parkinson's disease PDQ-39 - (Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 65, n. 3B, p. 787-791, Set 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2007000500010>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SPEDO, CT *et al.* Cross-cultural Adaptation, Reliability, and Validity of the BICAMS in Brazil.. **Clin Neuropsychol.**, v. 29, n. 6, p. 836-846, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13854046.2015.1093173>. Acesso em: 9 dez. 2021.

STARKSTEIN, SE. Apathy in Parkinson's disease: diagnostic and etiological dilemmas. **Mov Disord**, v. 27, n. 2, p. 174-178, Fev 2012. Disponível em:

<https://doi.org/10.1002/mds.24061>. Acesso em: 9 dez. 2021.

STARKSTEIN, SE; BROCKMAN, S. Apathy and Parkinson's disease. **Curr Treat Options Neurol**, v. 13, n. 3, p. 267-273, Jun 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11940-011-0118-9>. Acesso em: 9 dez. 2021.

STARKSTEIN, SE; BROCKMAN, S. The neuroimaging basis of apathy: Empirical findings and conceptual challenges. **Neuropsychologia**, v. 118, n. Pt B, p. 48-53, Set 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.042>. Acesso em: 9 dez. 2021.

STAV, AL *et al.* Hippocampal subfield atrophy in relation to cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early Parkinson's disease: a cross-sectional study. **NPJ Parkinsons Dis**, v. 2. 15030 p, 14 Jan 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2015.30>. Acesso em: 9 dez. 2021.

STEBBINS, GT *et al.* How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. **Mov Disord**, v. 28, n. 5, p. 668-670, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.25383>. Acesso em: 9 dez. 2021.

STERN, Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. **Lancet Neurol**, v. 11, n. 11, p. 1006-1012, 2012. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6). Acesso em: 9 dez. 2021.

STOESSL, AJ. Glucose utilization: still in the synapse. **Nat Neurosci**, v. 20, n. 382. 384 p, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn.4513>. Acesso em: 9 dez. 2021.

STRIMBU, K; TAVEL, JA. What are biomarkers?. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 5, n. 6, p. 463-466, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>. Acesso em: 9 dez. 2021.

SUZUKI, K. Current Update on Clinically Relevant Sleep Issues in Parkinson's Disease: A Narrative Review. **J Parkinsons Dis**, v. 11, n. 3, p. 971-992, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/JPD-202425>. Acesso em: 9 dez. 2021.

TAE, WS *et al.* Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders. **J Clin Neurol**, v. 14, n. 2, p. 129-140, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.2.129>. Acesso em: 9 dez. 2021.

TANAKA-ARAKAWA, MM *et al.* Developmental changes in the corpus callosum from infancy to early adulthood: a structural magnetic resonance imaging study. **PLoS One**, v. 10, n. 3. e0118760 p, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118760>. Acesso em: 9 dez. 2021.

TAYLOR, KI *et al.* Progressive Decline in Gray and White Matter Integrity in de novo Parkinson's Disease: An Analysis of Longitudinal Parkinson Progression Markers Initiative Diffusion Tensor Imaging Data. **Front Aging Neurosci**, v. 10. 318 p, 8 Out 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00318>. Acesso em: 9 dez. 2021.

- TESTA, SM *et al.* Accounting for estimated IQ in neuropsychological test performance with regression-based techniques. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 15, n. 6, p. 1012-1022, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1355617709990713>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- THEAUD, Guillaume *et al.* TractoFlow: A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity. **Neuroimage**, v. 218. 116889 p, Set 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116889>. Acesso em: 2 jul. 2021.
- THIBES, RB *et al.* Altered Functional Connectivity Between Precuneus and Motor Systems in Parkinson's Disease Patients. **Brain Connect**, v. 7, n. 10, p. 643-647, Dezembro 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0534>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- TITOVA, N *et al.* Parkinson's: a syndrome rather than a disease?. **J Neural Transm (Vienna)**, v. 124, n. 8. 907–914 p, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1667-6>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- TITZE-DE-ALMEIDA, SS *et al.* Leading RNA Interference Therapeutics Part 1: Silencing Hereditary Transthyretin Amyloidosis, with a Focus on Patisiran. **Mol Diagn Ther**, v. 24, n. 1, p. 49-59, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40291-019-00434-w>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- TOMLINSON, CL *et al.* Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 25, n. 15, p. 2649-2653, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.23429>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- TOURNIER, J; CALAMANTE, F; CONNELLY, A. MRtrix: diffusion tractography in crossing fiber regions. **International Journal of Imaging Systems and Technology**, v. 22, n. 1, p. 53-66, 2012.
- TOURNIER, JD *et al.* MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation . **Neuroimage**, v. 202. 116137 p, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116137>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- TROŠT, M; PEROVNIK, M; PIRTOŠEK, Z. Correlations of Neuropsychological and Metabolic Brain Changes in Parkinson's Disease and Other  $\alpha$ -Synucleinopathies. **Front Neurol**, v. 10, n. 1204, 14 Nov 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01204>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- TU, *et al.* Radiological-pathological correlation of diffusion tensor and magnetization transfer imaging in a closed head traumatic brain injury model. **Ann Neurol**, v. 79, n. 6, p. 907-920, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ana.24641>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- TUCHA, L *et al.* The five-point test: reliability, validity and normative data for children and adults. **PLoS One**, v. 7, n. 9. e46080 p, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046080>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- TUMAS, V *et al.* Some aspects of the validity of the Montreal Cognitive Assessment



(MoCA) for evaluating cognitive impairment in Brazilian patients with Parkinson's disease. **Dement Neuropsychol**, v. 10, n. 4, p. 333-338, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1980-5764-2016dn1004013>. Acesso em: 9 dez. 2021.

TUOKKO, H *et al.* Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia. **Arch Neurol**, v. 60, n. 4, p. 577-582, 2003. Disponível em: <https://doi.org/doi:10.1001/archneur.60.4.577>. Acesso em: 9 dez. 2021.

TUOKKO, H; FRERICHS, R. Cognitive impairment with no dementia (CIND): longitudinal studies, the findings, and the issues. **Clin Neuropsychol**, v. 14, n. 4, p. 504-525, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1076/clin.14.4.504.7200>. Acesso em: 9 dez. 2021.

TUSTISON, NJ *et al.* N4ITK: improved N3 bias correction . **IEEE Trans. Med. Imaging** , v. 29, n. 6, p. 1310-1320, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>. Acesso em: 9 dez. 2021.

TVEITEN, OV *et al.* Treatment in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. **Acta Neurol Scand**, v. 128, n. 2. 107–113 p, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ane.12055>. Acesso em: 9 dez. 2021.

UCHIYAMA, M *et al.* Pareidolia in Parkinson's disease without dementia: A positron emission tomography study. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 21, n. 6, p. 603-609, Jun 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.03.020>. Acesso em: 9 dez. 2021.

UNVERZAGT, FW *et al.* Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. **Neurology**, v. 57, n. 9, p. 1655-1662, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/wnl.57.9.1655>. Acesso em: 9 dez. 2021.

URIBE, C *et al.* Differential Progression of Regional Hippocampal Atrophy in Aging and Parkinson's Disease. **Front Aging Neurosci**, v. 10. 325 p, 11 Out 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00325>. Acesso em: 9 dez. 2021.

UTEVSKY, AV; SMITH, DV; HUETTEL, SA. Precuneus is a functional core of the default-mode network. **J Neurosci**, v. 34, n. 3, p. 932-940, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014>. Acesso em: 9 dez. 2021.

VAN BREUKELEN, GJP; VLAEYEN, JWS. Norming clinical questionnaires with multiple regression: The Pain Cognition List. **Psychological Assessment**, v. 17, n. 3, p. 336-344, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/1040-3590.17.3.336>. Acesso em: 9 dez. 2021.

VAN DER ELST, W *et al.* The Dutch Memory Compensation Questionnaire: Psychometric Properties and Regression-Based Norms. **Assessment**, v. 18, n. 4, p. 517-529, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1073191110370116>. Acesso em: 9 dez. 2021.

VAN DER ELST, W *et al.* The letter digit substitution test: demographic influences and regression-based normative data for school-aged children . **Arch Clin Neuropsychol**, v. 27, n. 4, p. 433-439, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/arclin/acs045>. Acesso em: 9 dez. 2021.

- VARANESE, S *et al.* Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. **PLoS One**, v. 6, n. 3. e17846 p, 18 Mar 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017846>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- VARGAS, AP *et al.* Impulse control symptoms in patients with Parkinson's disease: The influence of dopaminergic agonist. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 68, p. 17-21, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.06.019>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- VARGAS, AP; CARDOSO, FEC. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 76, n. 6, p. 399-410, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180052>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- VENABLES, W.N.; RIPLEY, B.D.. **Modern Applied Statistics with S**. 4a ed. Nova Iorque: Springer, 2002. Disponível em: <https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- VENDETTE, M *et al.* REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. **Neurology**, v. 69, n. 19, p. 1843-1849, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278114.14096.74>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- VILLEMAGNE, VL *et al.* Amyloid imaging with (18)F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias.. **J Nucl Med.**, v. 52, n. 8. 1210–1217 p, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.089730>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- WASSERTHAL, J *et al.* Combined tract segmentation and orientation mapping for bundle-specific tractography. **Med Image Anal**, v. 58. 101559 p, 2019.
- WASSERTHAL, J; NEHER, P; MAIER-HEIN, KH. TractSeg - Fast and accurate white matter tract segmentation. **Neuroimage**, v. 183. 239–253 p, 2018.
- WECHSLER, David. **Wais-III**: escala de inteligência Wechsler para adultos : manual técnico, f. 206. 2003. 412 p.
- WEINER, MW *et al.* The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3: Continued innovation for clinical trial improvement. . **Alzheimer's Dement.**, v. 13, n. 5, p. 561-571, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.10.00683>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- WEINTRAUB, D *et al.* Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 30, n. 7, p. 919-927, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds.26170>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- WHEELER, Bob; TORCHIANO, Marco. **lmPerm: Permutation Tests for Linear Models**: R package version 2.1.0. CRAN. 2016. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=lmPerm>. Acesso em: 9 dez. 2021.
- WILLIAMS-GRAY, CH *et al.* Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. **Brain**, v. 130, n. Pt 7, p. 1787-1998, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awm111>. Acesso em: 9 dez. 2021.

WILLIAMS-GRAY, CH *et al.* The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 84, n. 11. 1258–1264 p, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>. Acesso em: 9 dez. 2021.

WILLIAMS-GRAY, CH *et al.* The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. **Brain.**, v. 132, n. Pt 11. 2958–2969 p, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awp245>. Acesso em: 9 dez. 2021.

WINBLAD, B *et al.* Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. **J Intern Med.**, v. 256, n. 3. 240–246 p, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>. Acesso em: 9 dez. 2021.

WINER, JR *et al.* Associations Between Tau,  $\beta$ -Amyloid, and Cognition in Parkinson Disease.. **JAMA Neurol.**, v. 75, n. 2. 227–235 p, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3713>. Acesso em: 9 dez. 2021.

WINTERBURN, JL *et al.* A novel in vivo atlas of human hippocampal subfields using high-resolution 3T magnetic resonance imaging.. **NeuroImage**, v. 74, p. 254-265, 2013.

WITTER, MP. The perforant path: projections from the entorhinal cortex to the dentate gyrus. **Prog Brain Res**, v. 163, p. 43-61, 2007. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)63003-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)63003-9). Acesso em: 9 dez. 2021.

WRITING COMMITTEE, LANCET CONFERENCE. The challenge of the dementias. **Lancet**, v. 347, n. 9011, p. 1303-1307, 1996. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90943-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90943-5). Acesso em: 9 dez. 2021.

YARNALL, AJ *et al.* Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. **Neurology**, v. 82, n. 4, p. 308-316, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000066>. Acesso em: 9 dez. 2021.

YEATMAN, JD *et al.* Tract profiles of white matter properties: automating fiber-tract quantification. **PLoS One**, v. 7, n. 11, p. e49790- , 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049790>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ZHANG, J *et al.* Diagnosis of REM sleep behavior disorder by video-polysomnographic study: is one night enough?. **Sleep**, v. 31, n. 8, p. 1179-1185, 2008. Disponível em: <https://academic.oup.com/sleep/article/31/8/1179/2454262?login=true>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ZHANG, X *et al.* Prevalence of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) in Parkinson's disease: a meta and meta-regression analysis.. **Neurol Sci.**, v. 38, n. 1. 163–170 p, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2744-1>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ZHANG, Y *et al.* Progression of Regional Microstructural Degeneration in Parkinson's Disease: A Multicenter Diffusion Tensor Imaging Study. **PLoS One**, v. 11, n. 10. e0165540 p, 31 Out 2016. Disponível em:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165540>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ZHANG, Y; BUROCK, MA. Diffusion Tensor Imaging in Parkinson's Disease and Parkinsonian Syndrome: A Systematic Review. **Front Neurol**, v. 11. 531993 p, 25 Set 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.531993>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ZHENG, Z *et al.* DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease. **Hum Brain Mapp**, v. 35, n. 4, p. 1325-1333, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hbm.22256>. Acesso em: 9 dez. 2021.

ZIGMOND, AS; SNAITH, RP. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatr Scand**, v. 67, n. 6, p. 361-370, 1983. Disponível em: <https://doi.org/doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>. Acesso em: 9 dez. 2021.

## APÊNDICE A — ARTIGO PUBLICADO: PROTOCOLO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE PARA DBS NA DOENÇA DE PARKINSON

<https://doi.org/10.1590/0004-282X20180048>

VIEWS AND REVIEWS

# Decisions about deep brain stimulation therapy in Parkinson's disease

Decisões a respeito da terapia com estimulação cerebral profunda na doença de Parkinson

Pedro Brandão<sup>1,2</sup>, Talyta Cortez Grippe<sup>3</sup>, Luiz Cláudio Modesto<sup>4</sup>, André Gustavo Fonseca Ferreira<sup>3</sup>, Flávia Martins da Silva<sup>3</sup>, Flávio Faria Pereira<sup>3</sup>, Marcelo Evangelista Lobo<sup>3</sup>, Nasser Allam<sup>1,3</sup>, Tiago da Silva Freitas<sup>4</sup>, Renato P. Munhoz<sup>5</sup>

### ABSTRACT

Parkinson's disease can be treated surgically in patients who present with motor complications such as fluctuations and dyskinesias, or medically-refractory disabling tremor. In this review, a group of specialists formulated suggestions for a preoperative evaluation protocol after reviewing the literature published up to October 2017. In this protocol, eligibility and ineligibility criteria for surgical treatment were suggested, as well as procedures that should be carried out before the multidisciplinary therapeutic decisions. The review emphasizes the need to establish "DBS teams", with professionals dedicated specifically to this area. Finally, surgical target selection (subthalamic nucleus or globus pallidus internus) is discussed briefly, weighing the pros and cons of each target.

**Keywords:** Parkinson disease; deep brain stimulation; reference standards; basal ganglia; neurosurgical procedures.

### RESUMO

A doença de Parkinson pode ser tratada cirurgicamente em pacientes que desenvolveram complicações motoras, como flutuações e discinesias, ou tremores refratários ao uso de medicação. Nesta revisão, um grupo de especialistas formulou sugestões para um protocolo de avaliação pré-operatória, depois de revisar a literatura publicada até outubro de 2017. Neste protocolo, são sugeridos critérios de elegibilidade e inadmissibilidade para tratamento cirúrgico, bem como procedimentos que devem ser realizados antes das decisões terapêuticas multidisciplinares. A revisão enfatiza a necessidade de estabelecer "equipes de DBS", com profissionais dedicados especialmente a esta área. Ao final, a seleção do alvo cirúrgico (núcleo subtalâmico ou globo pálido interno) é discutida brevemente, ponderando prós e contras de cada escolha.

**Palavras-chave:** doença de Parkinson; estimulação cerebral profunda; padrões de referência; gânglios da base; procedimentos neurocirúrgicos.

Parkinson's disease (PD), a hypokinetic movement disorder characterized by the classic tetrad of bradykinesia, rest tremor, plastic rigidity, and postural disturbances<sup>1,2</sup>, is a neurodegenerative disorder with an increasing impact on the Brazilian social and healthcare system, mirroring known demographic-epidemiological changes such as aging of the population and widening of the apex of the age pyramid<sup>3,4</sup>. Considering a prevalence of 3.3% in those aged 65 or older in the Brazilian population<sup>5</sup>, the country has at least 200,000 patients living with the disorder, a definitive challenge to the public health system.

Parkinson's disease has effective symptomatic treatment options that have a positive, but rather limited, effect on minimizing long-term functional motor disability, including levodopa, dopaminergic agonists, catechol-O-methyltransferase inhibitors, anticholinergics, monoamine oxidase B inhibitors, and amantadine<sup>6</sup>.

However, most, if not all, PD patients are expected to develop complications related to disease progression and chronic use of the aforementioned therapies, hindering clinical management and limiting therapeutic options. The two

<sup>1</sup>Universidade de Brasília, Laboratório de Neurociência e Comportamento, Brasília DF, Brasil;

<sup>2</sup>Câmara dos Deputados, Departamento Médico, Serviço de Neurologia, Brasília DF, Brasil;

<sup>3</sup>Hospital de Base do Distrito Federal, Unidade de Neurologia, Brasília DF, Brasil;

<sup>4</sup>Hospital de Base do Distrito Federal, Unidade de Neurocirurgia, Brasília DF, Brasil;

<sup>5</sup>University of Toronto, Toronto Western Hospital, Movement Disorders Centre, University Health Network, Toronto, Canada.

**Correspondence:** Pedro Brandão; Congresso Nacional, Câmara dos Deputados; Anexo III, Departamento Médico, Térreo, Ala A, Zona Cívico-Administrativa; 70160-900 Brasília DF, Brasil; E-mail: pedrobrandao.neurologia@gmail.com

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest to declare.

Received 08 January 2018; Received in final form 16 February 2018; Accepted 06 March 2018.



most frequent of these complications, levodopa-induced dyskinesias and motor fluctuations, may have a significant impact on functionality and quality of life in the mid and late stages of PD.

### Functional neurosurgery in Parkinson's disease

Among the limited number of strategies used in the management of some of these long-term motor complications, surgical treatment with stereotactic implanting of electrodes for deep brain stimulation (DBS) has gained considerable importance over the past few decades. Since its pioneer development by Benabid's group in the 1980s<sup>7</sup>, the technique has evolved dramatically and revolutionized the treatment of PD and other movement disorders.

Compared to classic lesional procedures such as thalamotomy and pallidotomy, DBS has a few advantages, as it is reversible and adjustable to address problems related to adverse effects and disease progression *per se*. Currently, an estimated 160,000 DBS implant procedures have been performed worldwide<sup>8</sup>, consolidating its effectiveness. The procedure, however, has caveats, limitations, and is well recognized as potentially harmful if indicated in the wrong timing and clinical scenario<sup>9</sup>. Therefore, despite the encouraging overall experience, only about 20-30% of patients with PD meet an adequate profile to be considered good candidates for DBS and an even smaller proportion will eventually undergo the surgical procedure<sup>10</sup>. In other words, appropriate patient selection is critical, and surgery must be performed during a relatively restricted window of time during the course of disease, that is, at a time in which it can provide gain (or "regain") of motor functionality while social adaptation is still possible<sup>11</sup>.

This review aims to provide literature-based clues about indications, contraindications, risks, benefits and their caveats, with the objective of guiding clinicians in the best use of these powerful techniques, especially avoiding inappropriate surgeries and expectations. We also aim to stimulate the creation of a formal reference protocol as a tool for uniform decision-making regarding the indication of these procedures in PD.

### METHODS

A literature search was performed using the terms "Parkinson", "Deep Brain Stimulation", "Randomized Trial", "Subthalamic nucleus", "GPi", "STN", and "meta-analysis" in the MEDLINE database, in the period between 1995 and 2014. After an initial reading of 118 abstracts from clinical trials, six randomized and controlled trials with a satisfactory methodological design were selected. Additional references (two clinical trials) were added after an active search in the bibliographical citations of the expert consensus and meta-analyses.

A working group formed by six neurologists, two neurosurgeons and one neuropsychologist, all experienced in PD and DBS surgery, met formally on two occasions (February and March, 2014), to discuss current scientific evidence, and attempt to adapt these to national and regional realities. The protocol was further addressed in video-conferences, e-mail discussions between the members, and further at the Deep Brain Stimulation International Academy course, hosted by Toronto Western Hospital (in October, 2017), after being updated with current literature.

### RESULTS

The results of the literature search that supports the suggestions of our study group are described in Table 1 (randomized and controlled studies), Table 2 (meta-analyses) and Table 3 (consensus of experts). A total of eight randomized controlled trials, seven meta-analyses (or systematic reviews), and six consensus of specialists were analyzed and included in the protocol.

Table 1 describes year and authorship of the study (to provide information from an historical point of view), number of patients, period of follow-up, the centers' geographic location, duration since PD diagnosis, surgical target [internal globus pallidus (GPi) or subthalamic nucleus (STN)], in addition to a summary of results in terms of efficacy and safety. Table 2 shows data on the meta-analyses and systematic reviews published over the last 22 years, also organized from an historical perspective, compiling the results of motor functional assessments and quality of life after surgery. Table 3 summarizes published recommendations and guidelines from leading national and international neurology and movement disorders specialists' associations concerning indications and contraindications for functional surgery in PD.

From the analysis of these data, suggestions for a clinical eligibility protocol for functional surgery in PD are described.

#### Suggested criteria for surgical eligibility

- 1) High level of certainty about the diagnosis of idiopathic PD using the Queen Square Brain Bank diagnostic criteria<sup>33</sup> or the new international Parkinson and Movement Disorders Society (MDS) criteria<sup>2</sup>. An alternative diagnosis of atypical or secondary parkinsonism (Lewy body dementia, vascular parkinsonism, progressive supranuclear palsy, multiple systems atrophy, or other) should be carefully excluded;
- 2) Clinical progression for a minimum of four years is additionally useful for improving the certainty of a clinical diagnosis of idiopathic PD;
- 3) Confirmation of levodopa responsiveness using the levodopa challenge test, which is described in detail in a separate section of this manuscript. Improvement of at least 30-40% is required in Part III of the Unified Parkinson Disease Assessment Scale (UPDRS)<sup>34</sup> or MDS-UPDRS<sup>35</sup>, the most recent version of the scale;

**Table 1.** Randomized controlled trials evaluating DBS in Parkinson's disease.

Author, year	N	Follow-up	Target	Mean disease duration	Center	Clinical outcomes
Anderson et al. <sup>12</sup>	23	12 m	STN or GPi	15.6 y (STN); 10.2 y (GPi)	USA	STN DBS patients tend to remain on lower levodopa dosage (-38%), but have shown more cognitive and behavioral side effects
Deuschl et al. <sup>13</sup>	156	6 m	Bilateral STN (n = 78) vs. best medical therapy	13.0 y	Germany and Austria	STN DBS: 9.5 pts improvement in PDQ-39 and 19.6 improvement in UPDRS-III. One fatal brain hemorrhage.
Schüpbach et al. <sup>14</sup>	20	18 m	Bilateral STN (n = 10) vs. best medical therapy	6.8 y	France	24% improvement in QoL; -69% severity of motor symptoms in off time; -83% motor complications; -57% reduction in levodopa dosage
Weaver et al. <sup>15</sup>	255	6 m	STN (n = 60); GPi (n = 61); best medical therapy (n = 134)	12.4 y	USA	Longer ON time without dyskinesia (+4.6 hours a day); similar between GPi and STN DBS; worse verbal fluency in STN DBS
Williams et al. <sup>16</sup>	366	12 m	Bilateral STN (n = 183) vs. best medical therapy (n = 183)	11.4 y	United Kingdom	Improved dyskinesia and daily ON time; 5 pts improvement in PDQ-39-SI; 19% serious adverse effects
Follett et al. <sup>17</sup>	299	24 m	STN (n = 147) or GPi (n = 152)	11.1y (STN); 11.4 y (GPi)	USA	GPi and STN DBS similar efficacy. STN DBS: lower dose of dopaminergic agents, higher risk of depression and reduced visuomotor processing speed;
Okun et al. <sup>18</sup>	136	3 m	STN: immediate (n = 131) or delayed (n = 35) stimulation	12.0 y	USA	+2h50 daily ON time; UPDRS-III: improvement (39%); 4% surgical site infection; 3% intracranial hemorrhage;
Schüpbach et al. <sup>19</sup>	251	24 m	Bilateral STN (n = 124) vs. medical therapy (n = 127)	7.5 y	Germany and France	Improved motor disability, motor complications, daily life activities and ON time without troublesome dyskinesia.

STN: subthalamic nucleus; GPi: internal globus pallidus; PDQ-39-SI: 39-item Parkinson's disease questionnaire summary index.

**Table 2.** Systematic reviews and meta-analyses of clinical studies evaluating deep brain stimulation in Parkinson's disease.

Authors, year	Number of studies included	Conclusions
Kleiner-Fisman et al. <sup>20</sup>	22 studies	UPDRS-II: 13.3 pts improvement; UPDRS-III: 27.55 pts improvement; Mean reduction of LED: 55.9% Mean dyskinesia improvement: 69%; Mean OFF time reduction: 68%; PDQ-39: 34.5% improvement; Most severe adverse effect: intracranial hemorrhage 3.9%
Andrade et al. <sup>21</sup>	22 studies (n = 327)	GPi: 19 pts improvement in UPDRS-III; Best programming parameters for 50% improvement in UPDRS-III: amplitude between 2.0-3.5V, pulse width between 70-300 $\mu$ s and frequency: 100-190Hz.
Sharma et al. <sup>22</sup>	5 studies	Improved motor function and QoL. Higher incidence of side effects. Studies limited due to design and sample size. Surgery is an option after best medical therapy (individual risk/benefit ratio shall be addressed)
Volkman et al. <sup>23</sup>	6 class I studies; 4 class II studies; comparison with best medical therapy	Consistent evidence of benefit for dyskinesias and motor fluctuations. Evidence was considered insufficient for apomorphine infusion and levodopa duodenal pump. Safe procedure in cognitively intact patients. Dementia must be an exclusion criterion.
Perestelo-Pérez et al. <sup>24</sup>	6 randomized controlled trials (n = 1184)	DBS improved QoL, motor symptoms and disability. Strong effects for OFF motor signs and disability. Reduces levodopa daily dosing and motor complications. Moderate effect for ON motor signs, time without disability in ON.
Liu et al. <sup>25</sup>	6 trials (n = 563), comparing GPi and STN as targets	STN and GPi DBS equally improved UPDRS part II and III. GPi DBS: greater improvement in depression scores.
Mansouri et al. <sup>26</sup>	13 studies (6 original trial cohorts), with follow-up for 6, 12, 24 and 36 months	Motor scores and QoL: long-term benefits are similar between both targets (GPi or STN); STN DBS: lower medication dosage; GPi DBS: better outcomes in Beck Depression Inventory.

UPDRS: Unified Parkinson Disease Assessment Scale; LED: Levodopa equivalent dose; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; STN: subthalamic nucleus; GPi: internal globus pallidus; DBS: deep brain stimulation.

Table 3. Expert consensuses on functional neurosurgery in Parkinson's disease.

Authors, year	Institution	Country	Surgical eligibility	Ineligibility	Recommendations
Pahwa et al. <sup>27</sup>	American Academy of Neurology (AAN).	USA	Response in levodopa challenge test is an outcome predictor for STN DBS (Evidence level B).	Not addressed	STN DBS could be offered as a therapeutic option to improve motor function and reduce dyskinesia, motor fluctuations and medication dosage (level C).
Lang et al. <sup>28</sup>	International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS);	Diverse	Defined PD diagnosis; levodopa responsive; significant functional impairment;	Age does not predict outcome.	Mandatory preoperative MRI.
	Congress of Neurological Surgeons		UPDRS-III > 30 in OFF time and UPDRS-III < 30 in ON time;	Trials have excluded patients with comorbidities.	STB DBS could impair verbal fluency, induce psychiatric side effects (depression, hypomania, dopaminergic dysregulation syndrome, suicide risk)
			Individualized decision; evaluate interpersonal relations, work situation, expectations;	Active depression, suicidal ideation history, psychosis, bipolar disorder, medication abuse history, unable to give informed consent.	Psychiatric and neuropsychological evaluation is mandatory before surgery.
		Disease progression for, at least, 5 years.		Vim thalamic DBS could be considered if tremor is more important than rigidity or bradykinesia.	
Bronstein et al. <sup>29</sup>	Multi-institutional	Diverse	PD diagnosis for, at least, 5 years; dyskinesia, tremor or fluctuations refractory to best medical therapy. > 30% improvement in UPDRS-III in the levodopa test;	Dementia; Active psychiatric disorder	-
Fox et al. <sup>30</sup>	International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS)	Diverse	Not addressed	Not addressed	STN DBS is effective for dyskinesia and motor fluctuation; GPI DBS is effective for motor symptoms, as an adjunct to levodopa, and to treat dyskinesia and motor fluctuations.
Rieder et al. <sup>31</sup>	Academia Brasileira de Neurologia (ABN)	Brazil	Defined PD diagnosis, lasting at least 5 years;	Dementia;	Class B recommendation
			Levodopa-responsive (> 25-50% improvement in UPDRS-III) (with the exception of tremor);	Active psychiatric disorder (depression and psychosis);	
			Unsatisfactory symptom improvement with best medical therapy (dyskinesia, tremor or fluctuations)	Significant brain atrophy.	
		Easy access to the medical centre;	Significant ventricle enlargement.		
		Intolerance to dopaminergic therapy;			
Ferreira et al. <sup>32</sup>	European Federation of Neurological Societies (EFNS)	Europe	Defined PD; severe motor fluctuations, unpredictable ON-OFF, dyskinesia*; * There was no reference to disease duration, levodopa response.	Exclude patients with advanced age (>70 y); Major cognitive or psychiatric disorder.	STN DBS: level A for reducing dopaminergic drug dosage; GPI DBS: level A for reducing severe dyskinesias; STN or GPI DBS: level A for treating severe dyskinesia or motor fluctuations; Slight decline in executive functions may occur (Stroop test and verbal fluency).

STN: subthalamic nucleus; DBS: deep brain stimulation; MRI: magnetic resonance imaging; GPI: internal globus pallidus; UPDRS-III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III.



4) Exceptions to the need for levodopa responsiveness include patients with severe disabling resting tremor, resistant to dopaminergic therapy. In these patients, the symptomatic benefit is likely, regardless of the levodopa challenge test response;

5) Disabling motor complications of levodopa therapy (dyskinesias or motor fluctuations), not responsive to the optimization of drug treatment, according to guideline recommendations<sup>31</sup>.

This definition applies, for example, to patients with severe dyskinesias, OFF time that lasts more than 25% of the awake time, OFF periods with disabling symptoms (e.g., pain, dystonia, panic attacks, autonomic reactions), or unpredictable OFFs. Young patients who are intolerant to dopaminergic agents (due to nausea or emesis despite adequate symptomatic therapy), an infrequent situation, are also cited as a group who could benefit from surgery<sup>36</sup>.

6) The clinical evaluation should be performed in a specialized multidisciplinary Movement Disorders service<sup>37</sup>;

7) Functional disability must be defined by scales [e.g., Schwab & England Functional Scale<sup>38</sup>, PDQ-39<sup>39</sup>];

8) The following attributes give support to the surgical eligibility: young age onset, severe tremor, need to reduce medications, nocturnal akinesia.

#### Suggested absolute criteria for ineligibility

1) Unstable clinical comorbidities (e.g., coronary artery disease, active infection, significant subcortical arteriosclerotic encephalopathy, other disabling cerebrovascular diseases, malignancy or organ failure associated with reduced life expectancy)<sup>28</sup>;

2) Major psychiatric or neurobehavioral disorders (e.g., primary psychotic disorder, uncontrolled bipolar disorder, major or drug-resistant depressive disorder, psychoactive substance abuse, severe personality disorder with chances of interfering with tolerance, understanding or adherence to treatment);

3) Definitive dementia<sup>29</sup>;

4) Doubtful diagnosis of PD<sup>29</sup>;

5) Significant ventricular enlargement or cerebral atrophy in magnetic resonance imaging (MRI)<sup>28</sup>;

6) Severe axial symptoms resistant to treatment with levodopa (dysarthria, dysphagia, postural instability or gait disturbances)<sup>40</sup>;

7) Inability to provide informed consent;

8) Social or geographic difficulties in gaining access to the center, for follow-up visits and programming of the stimulator;

9) Absence of functional disability;

10) Inadequate or fragile social support (family or caregivers).

#### Suggested relative criteria for ineligibility

1) Any cognitive disorder that may interfere with adequate understanding about the treatment procedures (surgery and follow-up), or potential for worsening or interference with daily activities after surgery; significant impairment of semantic or phonemic verbal fluency in the preoperative evaluation;

2) Untreated, unstable or recurrent major depression;

3) In general, there is a reluctance to recommend surgery in patients of advanced age (defined as over 70), as the risk/benefit ratio is less favorable due to cumulative comorbidities and cognitive burden<sup>37</sup>;

4) UPDRS Part III with a score lower than 30/108 in "defined OFF", representing a low functional disability in the absence of significant therapeutic effect of levodopa<sup>28</sup>;

5) UPDRS Part III with a score greater than 30/108 on "definite ON", representing an unsatisfactory response to levodopa in the period with strongest effect (except when high scores are driven for the most part by treatment resistant tremor)<sup>28</sup>;

6) DBS is not usually recommended if the disability is related to symptoms that are levodopa-unresponsive, such as gait, postural instability, and dysarthria, (except for tremor)<sup>28</sup>.

#### Controversial issues about ineligibility criteria

Impulse control disorders, manifested in the extreme form as the "dopaminergic dysregulation syndrome", are controversial relative ineligibility criteria. The outcomes for impulse control disorders and dopaminergic dysregulation syndrome after DBS are unpredictable: there are reports of ameliorated or worsened symptoms, and even the onset of novel impulse control disorders<sup>41,42,43,44,45</sup>. These so-called hyperdopaminergic behavioral manifestations could denote a background of susceptibility for psychiatric disorders and, even though some have reported good outcomes<sup>44,45</sup>, these effects may not materialize in the long-term<sup>41,42,43</sup>. In our experience, their presence should be viewed as a warning sign, and a case-by-case analysis is advised, taking into consideration other cognitive and behavioral comorbidities.

#### Suggested mandatory procedures before the evaluation of the multidisciplinary team, regarding candidacy for surgery

##### Levodopa challenge test

###### General guidelines for test performance

1) Patient should start the test in a "definite OFF" condition, i.e., after withdrawal of antiparkinsonian medication for at least 12 hours; this interval should be adapted as some patients may require longer withdrawal periods to achieve the definite OFF state.

2) The "definite ON" condition must be achieved during the test, i.e., the patient and the physician must agree that, after the administration of levodopa, the best possible functional state has been achieved;

3) Levodopa dosing at the test: either the patient's regular dose (according to the CAPSIT-PD protocol)<sup>46</sup> or supra-threshold dosage (1.5 times the usual effective dose or usual effective dose + 50 mg, or usual effective dose + 100 mg if the patient is on a dopaminergic agonist) can be used, according to the service's preference;

4) Assessment: scales used for the grading the motor signs of parkinsonism and staging of PD, such as the Part III of the UPDRS<sup>34</sup> or MDS-UPDRS<sup>35</sup>, Hoehn & Yahr scale and, if possible, a dyskinesia scale;

5) It is desirable to record the test on video for discussion at a consensual multidisciplinary experts meeting.

Important observation: the ideal candidate is a patient who is severely disabled in the OFF condition and independent in the ON condition, with a difference of at least 30% in the UPDRS Part-III scores; this is calculated by dividing the difference between the OFF and ON scores by the OFF score. The result is then multiplied by 100.

### Brain magnetic resonance imaging

#### *Suggested minimum protocol of imaging sequences*

1) Volumetric (three-dimensional thin slice acquisition) MRI slices with emphasis on the basal ganglia: T1- and T2-weighted images;

2) A specific search should be done to rule out findings that suggest an alternative diagnosis (atypical parkinsonism) or co-morbidities. These findings include: a marked small vessel disorder of the subcortical white matter or brainstem, hot cross bun sign, putaminal rim sign, morning glory sign, significant atrophy of the midbrain tectum, diffuse cortical atrophy, hydrocephalus, caudate atrophy. Specific sequences that emphasize the basal ganglia, substantia nigra, subcortical white matter and midbrain should be used;

3) Patients who present with significant cerebral atrophy, significantly enlarged ventricles, structural lesions, or other findings that, in keeping with atypical clinical findings, suggest the diagnosis of a secondary or atypical parkinsonism, should not be submitted for DBS.

Some DBS centers (e.g. University of Florida) have advocated the use of a novel 3T volumetric (thin-slice, 1 mm thick) MRI sequence, named FGATIR (fast gray matter acquisition T1 inversion recovery), which could provide a sharper delineation of the contour of the basal ganglia nuclei<sup>47</sup>.

### Neuropsychological and psychiatric preoperative assessment

The purpose of the cognitive assessment in the preoperative evaluation is to provide a cognitive diagnosis (PD with intact cognition, PD with mild cognitive impairment [PD-MCI] or PD with dementia [PDD]), allowing a rough prediction of the risk of future cognitive decline and guidance in planning surgical target selection. A comprehensive cognitive evaluation is advised, ideally including two tests for each of five cognitive domains (attention and working memory, executive functions, memory, language and visuospatial function), as proposed by level II MDS criteria for PD-MCI and PDD<sup>48,49</sup>. The tests must have local (preferably national) psychometric validation. Relying only on screening instruments is not recommended, because they are not accurate enough to identify high- and low-risk groups. The screening tests also do not permit accurate identification of the subtypes of cognitive impairment and information of peculiar prognostic implications, as shown in previous cohort studies<sup>50,51,52</sup>.

A psychiatrist experienced in PD is an important member of the multidisciplinary group. Psychiatric presurgical

assessment and post-DBS follow-up is essential for the identification and management of anxiety disorders, depression, apathy, and behavioral issues such as dopamine dysregulation syndrome and impulse control disorders. Another psychiatric facet of this population is described well by paraphrasing Dr. Mateusz Zurowski, the neuropsychiatrist affiliated with the Neuromodulation Service of the Toronto Western Hospital: good outcomes in DBS cases might be viewed as a "sudden transition for individuals in the midst of coping with a degenerative disorder with progressively diminishing resources". That sentence more than suffices to ascertain the importance of this kind of mental care in DBS candidates, reminding us that even good outcomes can be a source of uneasiness when adapting to a sudden change in self-image and the individuals' role in their families and society.

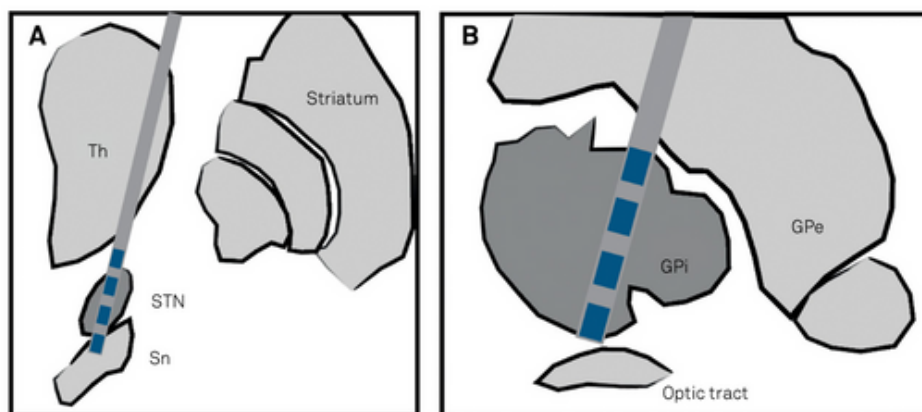
### What are the purposes and benefits of the multidisciplinary approach for surgical indication?

A multidisciplinary DBS team is a group of professionals with technical expertise, dedicated to the preoperative, intra-operative and postoperative phases of this therapeutic technique. In most centers, it comprises neurologists (specialized in movement disorders and experienced in DBS programming), neurosurgeons, neuropsychologists, neuropsychiatrists, nurses, and administrative assistants. Their roles vary from center to center and are not formally established in guidelines, but should cover essential aspects including the adequate selection of candidates for surgery, arrangement and performance of all preoperative assessments and the surgery *per se*, immediate postoperative (including initial programming) and long-term care and device management<sup>33,54</sup>. We argue that the special dedication to these functions minimizes treatment failures and optimizes care for long-term troubleshooting<sup>55</sup>. Also, the existence of this group of professionals and their interaction is only possible in a center with a special interest, commitment and expertise in these surgical techniques.

### Selection of the surgical target

The topic of target selection has created numerous controversies over the years. It is generally accepted that GPi DBS has a direct effect on dyskinesia reduction, while STN DBS may have a similar but indirect effect, dependent on the reduction of the total dopaminergic medication daily dosing (Figure). Also, in general, GPi DBS is not rewarded by significant medication reduction but allows flexibility in the medication regimen<sup>55</sup>.

Most of the motor improvement is expected for non-axial signs and symptoms, with attenuation of motor fluctuations. The effect on speech can be negative, especially due to hypophonia after STN DBS. Cognition, if unimpaired, should not suffer a negative or positive influence, but might decline in those with baseline impairments<sup>56</sup>. Carefully selected patients with MCI may be candidates for DBS surgery; in these cases, the preferred target should be the GPi, which seems to be safer, with the caveat that conclusive studies confirming this impression



**Figure.** Anatomic relationships between the DBS leads and the most common targets, STN and GPI. (A) The subthalamic nucleus (STN) is closely related to the substantia nigra (Sn), red nucleus and third nerve (ventromedial); zona incerta (dorsal), and internal capsule (lateral). (B) The internal globus pallidus [GPI] is closely related to the optic tract (ventral), internal capsule (medial and posterior), and the external globus pallidus [GPe] (dorsal).

are still lacking. Yet, even in these situations, case-by-case discussions are essential. If MCI is characterized by a profile considered atypical for PD or is felt to be progressive, the decision for surgery should be strongly questioned, regardless of target.

In terms of motor effectiveness, a few variables were compared in a recent meta-analysis of the outcomes between the two targets after 36 months follow-up<sup>56</sup>. Improvements in motor symptoms during the "on-medication" period, was not different between STN and GPI DBS, however, reduction of the impact of motor symptoms during the "off-period" and the total daily medication dosage were more significant for STN DBS. The GPI DBS procedure showed a trend towards stronger dyskinesia reduction. Off-period motor symptoms and daily functioning were better for STN DBS, when compared with GPI, in a randomized, controlled trial with three years follow-up<sup>57</sup>.

The trials that evaluated depression scores (with the Beck Depression Inventory) have shown better outcomes for GPI DBS<sup>17,25,58,59</sup>. As the STN is a smaller target, it is more susceptible to slight electrode misplacements, which could produce stimulation in structures that have a strong connection to the limbic system. The anatomic configuration of the nucleus and its connections could, thus, explain these adverse effects over mood and behavior<sup>26,60</sup>.

The effects of DBS over impulse control disorders are less predictable, with previous descriptions of resolution (partial or complete) and also emergence of new impulse control disorders<sup>41,42,43,44,45</sup>. The existence of impulse control disorders should be addressed in the presurgical assessments and attempts to treat these symptoms should be done before surgery<sup>61</sup>. Binge eating has been related to STN DBS and could explain, at least partially, the weight gain observed following surgery<sup>62</sup>. In general, the presence of impulse control disorders and dopaminergic dysregulation syndrome should be seen as clues to the existence of potential susceptibility to psychopathology.

Regarding axial symptoms, there is no certainty about differences between the two targets in short- or long-term follow-ups. In theory, impairments in speech and swallowing could be induced more frequently by STN DBS, due to its proximity to corticobulbar fibers, but the cited meta-analysis and an additional systematic review did not confirm this association<sup>26,63</sup>. Some features of gait, such as anticipatory postural adjustments and freezing of gait, could improve with surgery, but postural instability and falls are less likely to improve, and might, in fact, worsen after DBS<sup>60</sup>.

As a general principle, the STN is a target that seems to be superior in controlling bradykinesia and rigidity, off-period dystonia, and has a better economic profile (lower charge density is needed, with could spare equipment batteries, and allow lower medication dosage)<sup>17,64,65</sup>. On the other side, STN DBS may have a less favorable profile when it comes to cognitive and behavioral adverse effects. It correlates with worsened attention, working memory and processing speed, verbal fluency and cognitive flexibility, and possibly with faster decline in memory tests<sup>56,58,59,66</sup>. The GPI DBS seems to be superior in controlling dyskinesias and on-period dystonia, and could also be useful in a unilateral-only approach in patients with highly asymmetric PD features. Mood and apathy scores seem to be less affected when the target is the GPI, probably due to a less significant dopaminergic medication dosage reduction<sup>11</sup>.

The target selection should take the patient profile into account (Table 4) and ideally be decided in a multidisciplinary meeting, after weighing the pros and cons. A patient with PD-MCI or with prominent levodopa responsive non-motor symptoms, for example, would probably get more benefit from the GPI as a target. In contrast, a patient with prominent medication-induced dyskinesias would be better treated with STN-DBS<sup>61,64</sup>.

**Table 4.** Patient profile features that help guide the target selection (GPI or STN).

GPI	STN
May be indicated in cases with mild cognitive impairment	Intact cognition
Severe dyskinesias induced by relatively low doses of levodopa	Severe motor fluctuations on high doses of levodopa
On-period dystonia	Off-period dystonia
Levodopa responsive non-motor signs, including mood and behavior (levodopa reduction is not desirable)	Side effects with dopaminergic medications requiring reduction of levodopa dose
Usually less laborious postoperative programming	Usually requires less energy usage, delaying implantable pulse generator replacement

GPI: internal globus pallidus; STN: subthalamic nucleus.

## CONCLUSION

In this article, we sought to address the complexity of therapeutic decisions regarding the treatment of PD with DBS, calling attention to the need to form dedicated multidisciplinary groups in order to optimize surgical outcomes. It is important to highlight that a group of features should be assessed before indicating DBS surgery, including not only the motor performance or response to levodopa. The criteria involve several domains, passing through psychiatric and neuropsychological

evaluation, associated with speech therapy, social and educational aspects. All of the domains are highly relevant to the final therapeutic decision, and it is not advised to conduct this therapy without a comprehensive assessment. A multidisciplinary team is essential to approach the parkinsonian patient in the DBS context, not only during the preoperative evaluation but also during the follow-up.

This article is not intended to exhaust the discussion on this topic, but rather to stimulate rational, and therefore possibly more effective, surgical procedures.

## References

- Munhoz RP, Werneck LC, Teive HA. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Jun;112(5):431-5. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2010.03.003>
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1583-90. <https://doi.org/10.1002/mds.25945>
- Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The incidence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292-300. <https://doi.org/10.1159/000445751>
- Barbosa MT, Caramelli R, Maia DP, Cunningham MC, Guerra HL, Lima-Costa MF et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord*. 2006 Jun;21(6):800-8. <https://doi.org/10.1002/mds.20806>
- Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014 Apr;311(16):1670-83. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344-6. <https://doi.org/10.1159/000100803>
- Lozano AM, Gross RE. Introduction to deep brain stimulation. *Neurosurg Focus*. 2017 Apr;42 VideoSuppl2:Intro. <https://doi.org/10.3171/2017.2.FocusVid.Intro>
- Souza RM, Moro E, Lang AE, Schapira AH. Timing of deep brain stimulation in Parkinson disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol*. 2013 May;73(5):565-75. <https://doi.org/10.1002/ana.23890>
- Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, Foote KD. Identifying candidates for deep brain stimulation in Parkinson's disease: the role of the primary care physician. *Geriatrics*. 2007 May;62(5):18-24.
- Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for movement disorders: 2015 and beyond. *Curr Opin Neurol*. 2015 Aug;28(4):423-36. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000226>
- Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JR. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005 Apr;62(4):554-60. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.4.554>
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug;355(9):896-908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060281>
- Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL, Montcel ST, Mallet L, Welter ML et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2007 Jan;68(4):267-71. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250253.03919.fb>
- Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Jan;301(1):63-73. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.929>
- Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R et al. 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 Jun;9(6):581-91. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70093-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70093-4)
- Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010 Jun;362(22):2077-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907083>
- Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):140-9. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70308-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70308-8)
- Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013 Feb;368(7):610-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>

20. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006 Jun;21(S14 Suppl 14):S290-304. <https://doi.org/10.1002/mds.20962>
21. Andrade P, Carrillo-Ruiz JD, Jiménez F. A systematic review of the efficacy of globus pallidus stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2009 Jul;16(7):877-81. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.11.006>
22. Sharma A, Szeto K, Desilets AR. Efficacy and safety of deep brain stimulation as an adjunct to pharmacotherapy for the treatment of Parkinson disease. *Ann Pharmacother.* 2012 Feb;46(2):248-54. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q508>
23. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, Bie RM et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol.* 2013 Nov;260(11):2701-14. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7254-6>
24. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, Serrano-Pérez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2014 Nov;261(11):2051-60. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7254-6>
25. Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2014 Sep;121(3):709-18. <https://doi.org/10.3171/2014.4.JNS131711>
26. Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, Witw CD, Nassiri F, Odekerken VJJ et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg.* 2018 Apr;128(4):1199-213. <https://doi.org/10.3171/2016.11.JNS16715>
27. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006 Apr;66(7):983-95. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87>
28. Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubi C, Lyons KE, Moro E et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord.* 2006 Jun;21(S14 Suppl 14):S171-96. <https://doi.org/10.1002/mds.20955>
29. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol.* 2011 Feb;68(2):165. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.260>
30. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct;26(S3 Suppl 3):S2-41. <https://doi.org/10.1002/mds.23829>
31. Rieder CR, Silva DJ. Indicações de tratamento cirúrgico na doença de Parkinson. In: Dias-Tosta E, Rieder CRM, Borges V, Correa-Neto Y. *Doença de Parkinson: recomendações.* São Paulo: Omniafarma, 2010. p. 129-39.
32. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):5-15. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x>
33. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Mar;55(3):181-4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
34. Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease.* Florham Park: Macmillan Healthcare Information; 1987. Vol. 2.
35. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008 Nov;23(15):2129-70. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
36. Katayama Y, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Ogawa K et al. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease: benefits observed in levodopa-intolerant patients. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):213-21. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0213>
37. Okun MS, Foote KD. Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. *Expert Rev Neurother.* 2010 Dec;10(12):1847-57. <https://doi.org/10.1586/ern.10.156>
38. England AC Jr, Schwab RS. Postoperative medical evaluation of 26 selected patients with Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1956 Dec;4(12):1219-32. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1956.tb01156.x>
39. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 1995 Jun;4(3):241-8. <https://doi.org/10.1007/BF02260863>
40. Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2015 Feb;11(2):98-110. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.4.252>
41. Mow SJ, Price CC, Limotai N, Oyama G, Ward H, Jacobson C et al. Effects of STN and GPi deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS One.* 2012;7(1):e29768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029768>
42. 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. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 Jul;17(6):413-7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.02.013>
43. Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, Gallagher DA, Lacey C, Lawrence AD et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punting after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2009 Sep;16(9):1148-52. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.12.010>
44. Knobel D, Aybek S, Pollo C, Vingerhoets FJ, Berney A. Rapid resolution of dopamine dysregulation syndrome (DDS) after subthalamic DBS for Parkinson disease (PD): a case report. *Cogn Behav Neurol.* 2008 Sep;21(3):187-9. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e318185e6e2>
45. Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchère F, Jouve E, Régis J et al. Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Aug;84(8):868-74. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302387>
46. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy R, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord.* 1999 Jul;14(4):572-84. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199907\)14:4<572::AID-MDS1005>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::AID-MDS1005>3.0.CO;2-C)
47. Sudhyadhom A, Haq IU, Foote KD, Okun MS, Bova FJ. A high resolution and high contrast MRI for differentiation of subcortical structures for DBS targeting: the Fast Gray Matter Acquisition T1 Inversion Recovery (FGATIR). *Neuroimage.* 2009 Aug;47 Suppl 2:T44-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.018>
48. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Sep;22(12):1689-707. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>
49. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):349-56. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
50. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Nov;84(11):1258-64. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>

51. Hu MT, Szewczyk-Królikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Rolinski M, Murray C et al. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Mov Disord*. 2014 Mar;29(3):351-9. <https://doi.org/10.1002/mds.25748>
52. Fereshtehnejad SM, Romanets SR, Anang JB, Latreille V, Gagnon JF, Postuma RB. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA Neurol*. 2015 Aug;72(8):863-73. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0703>
53. Fasano A, Appel-Cresswell S, Jog M, Zurowski M, Duff-Canning S, Cohn M et al. Medical management of Parkinson's Disease after initiation of deep brain stimulation. *Can J Neurol Sci*. 2016 Sep;43(5):626-34. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.274>
54. Parisset M, Picillo M, Jodoïn N, Poon YY, Valencia-Mizrachi A, Fasano A et al. Establishing a standard of care for deep brain stimulation centers in Canada. *Can J Neurol Sci*. 2017 Mar;44(2):132-8. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.409>
55. Picillo M, Lozano AM, Kou N, Puppi Munhoz R, Fasano A. Programming deep brain stimulation for Parkinson's disease: the Toronto Western Hospital Algorithms. *Brain Stimul*. 2016 May-Jun;9(3):425-37. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.02.004>
56. Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*. 2000 Oct;123(Pt 10):2091-108. <https://doi.org/10.1093/brain/123.10.2091>
57. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, Haan RJ, Figees M, Munckhof P et al. GPI vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: three-year follow-up. *Neurology*. 2016 Feb;86(8):755-61. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002401>
58. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol*. 2009 May;65(5):586-95. <https://doi.org/10.1002/ana.21596>
59. Rothlind JC, Cockshott RW, Starr PA, Marks WJ Jr. Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007 Jan;13(1):68-79. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070105>
60. Witt K, Granert O, Daniels C, Volkmann J, Falk D, Eimeren T et al. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. *Brain*. 2013 Jul;136(Pt 7):2109-19. <https://doi.org/10.1093/brain/awt151>
61. Mirza S, Yazdani U, Dewey III R, Patel N, Dewey RB Jr, Miciocovic S et al. Comparison of globus pallidus interna and subthalamic nucleus in deep brain stimulation for Parkinson disease: an institutional experience and review. *Parkinsons Dis*. 2017;2017:3410820. <https://doi.org/10.1155/2017/3410820>
62. Amami P, Dekker I, Piacentini S, Ferré F, Romito LM, Franzini A et al. Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: de novo cases and 3-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 May;86(5):562-4. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307214>
63. Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, Okun MS. Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Sep;19(9):783-8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.001>
64. Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, Kaji R. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep;85(9):982-6. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306090>
65. Toft M, Dietrichs E. Medication costs following subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 Feb;29(2):275-6. <https://doi.org/10.1002/mds.25504>
66. Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, Wang YR, Li JR, Li YJ. Cognitive and psychiatric effects of STN versus GPI deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016 Jun;11(6):e0156721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156721>

# APÊNDICE B — ARTIGO EM COLABORAÇÃO: BIOMARCADORES BASEADOS EM MICRORNA PARA DP PRODRÔMICA (TCSR)

Sleep Medicine 78 (2021) 160–168



Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/sleep](http://www.elsevier.com/locate/sleep)



## Review Article

### microRNA signatures in prodromal REM sleep behavior disorder and early Parkinson's disease as noninvasive biomarkers

Ricardo Titze-de-Almeida <sup>a, b, \*</sup>, Simoneide Souza Titze-de-Almeida <sup>a, b</sup>,  
Gabriel Ginani Ferreira <sup>a, b</sup>, Andrezza Paula Brito Silva <sup>c</sup>,  
Pedro Renato de Paula Brandão <sup>a, b, d, e</sup>, Wolfgang H. Oertel <sup>f</sup>, Carlos H. Schenck <sup>g</sup>,  
Raimundo Nonato Delgado Rodrigues <sup>a, b, h</sup>

<sup>a</sup> Technology for Gene Therapy Laboratory, Central Institute of Sciences, FAV, University of Brasília, Brasília, Brazil

<sup>b</sup> Network for Translational Neuroscience, International Consortium for Academic Cooperation in Experimental and Clinical Studies Regarding Neurodegenerative Diseases, Brazil

<sup>c</sup> Institute of Psychiatry of Brasília, Brasília, DF, Brazil

<sup>d</sup> Laboratory of Neuroscience and Behavior, University of Brasília, Brasília, Brazil

<sup>e</sup> Neurology Clinic, Medical Department, Chamber of Deputies, The National Congress, Brasília, DF, Brazil

<sup>f</sup> Department of Neurology, Philipps University Marburg, Baldingerstraße 1, 35043, Marburg, Germany

<sup>g</sup> Minnesota Regional Sleep Disorders Center, Departments of Psychiatry, Hennepin County Medical Center and University of Minnesota Medical School, Minneapolis, MN, USA

<sup>h</sup> Department of Neurology and Sleep Medicine, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil



## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 26 November 2019

Received in revised form

9 December 2020

Accepted 11 December 2020

Available online 6 January 2021

### Keywords:

Parkinson's disease

REM sleep

RBD

Synucleinopathy

microRNA

Biomarker

## ABSTRACT

The flow of gene expression or “The central dogma of molecular biology”: DNA – RNA – protein, proposed by Watson & Crick sixty years ago, is a tightly controlled cell process. In the middle of this journey, the mRNA molecule is regulated by “RNA interference” (RNAi), a posttranscriptional gene silencing mechanism. A microRNA is an endogenous short double-stranded RNA that down-regulates hundreds of mRNAs by RNAi, maintaining healthy cell physiology. In contrast, aberrant expressions of microRNAs play a role in Parkinson's disease (PD) pathogenesis. The damage may start at an early period of brain degeneration, in the non-motor or “prodromal” stage, where autonomic, mood and sleep changes are often manifested. REM-sleep behavior disorder (RBD) is the prodromal manifestation with the highest odds for conversion into PD, thereby a valuable phenotype for disease prediction. The present review focuses on microRNAs' role in the pathogenesis of PD and RBD, summarizing the state-of-the-art of these RNA molecules as noninvasive biomarkers for non-motor prodromal (RBD) and early PD.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

The prodromal stage of Parkinson's disease (PD) comprises a set of symptoms manifested years before the onset of movement abnormalities [1,2]. Cardinal motor signs signal about half of the dopaminergic nigrostriatal innervation loss, in consequence of a slow and progressive degeneration during around ten years in prodromal PD [3–5]. Non-motor symptoms may reflect the state of brain pathology and hold high variability among individuals,

including mood disorders, autonomic dysfunction, and sleep disturbances [6,7]. REM sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by dream enactment with the objective loss of the physiological “REM-atonía”, which represents the most prominent prodromal PD phenotype marker [8–10].

PD and RBD are linked to the accumulation of alpha-synuclein ( $\alpha$ -Syn) deposits in degenerating neurons [11–13]. In addition to sharing the same underlying pathogenetic mechanism, these diseases also show an altered pattern of regulatory RNAs that led to  $\alpha$ -Syn accumulation. microRNAs are endogenous small RNAs that control gene expression at a posttranscriptional level [14–16]. Dysregulated microRNAs also play a role in other pathological changes across the PD timeline, from the non-motor prodromal stage (with RBD and mood disorders, for example)

\* Corresponding author. Technology for Gene Therapy Laboratory, ASS 128, ICC Sul, University of Brasília–UnB, Campus Darcy Ribeiro, FAV, Brasília, DF, CEP 70910-970, Brazil.

E-mail address: [ricardotitze.unb@gmail.com](mailto:ricardotitze.unb@gmail.com) (R. Titze-de-Almeida).

Abbreviations			
$\alpha$ -Syn	alpha-synuclein	iNOS	inducible nitric oxide synthase
AUC	area under the curve	IRBD	idiopathic RBD
BDNF	serum brain-derived neurotrophic factor	MDS	movement disorder society miRNA – microRNA
CKIP-1	casein kinase 2 interacting protein 1	mRNA	messenger RNA
CNS	central nervous system	PD	Parkinson's disease
CSF	cerebrospinal fluid	PSG	polysomnography
DLB	dementia with Lewy-Bodies	qPCR	quantitative polymerase chain reaction
EMG	electromyography	RBD	REM sleep behavior disorder
ET	essential tremor	REM	rapid eye movement
GABA	gamma-aminobutyric acid	RNAi	RNA interference
H–Y stages	Hoehn and Yahr stages	ROC	receiver operating characteristic
IL10	interleukin 10	RSWA	REM sleep without atonia
IL-1 $\beta$	interleukin 1 $\beta$	RSWA	REM sleep without atonia
IL-4	interleukin 4	SLD	sublaterodorsal nucleus
IL6	interleukin 6	SN	Substantia nigra
		TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor alpha

to the overt motor phase [17–19]. Furthermore, a stable change of microRNA miR-19b was found only in RBD patients who converted to PD and dementia with Lewy bodies (DLB), highlighting its role as a possible biomarker of disease conversion [20]. Ongoing studies clarify how much a microRNA abnormality and other prodromal signs like hyposmia would strengthen the inherent high accuracy of RBD as a predictor of conversion [21]. Clusters of biomarkers could refine the identification of individuals at imminent risk of conversion, thereby contributing to medical care and the enrolling of prodromal patients in neuroprotective trials [7].

Our review examines the role of microRNAs in the underlying mechanisms of PD. It proposes their use as noninvasive blood-based biomarkers to identify future overt PD patients at the non-motor (RBD) disease stage.

## 2. Steps in the pathological progression from RBD to PD

PD is a neurodegenerative disorder that combines a pathological definition,  $\alpha$ -Syn deposition in the Lewy body and neuronal loss in the substantia nigra (SN) *pars compacta*, with a clinical concept, levodopa-responsive asymmetrical parkinsonism. One of the caveats of the current clinical diagnostic criteria for PD [2,22] is the not always predictable period until the specific milestones are met, bringing difficulty for an early diagnosis. The requisite of anatomopathological examination for a definitive diagnosis would certainly be mitigated by reliable biomarkers that could strongly correlate to SN neuronal loss and  $\alpha$ -Syn deposition during life.

This synucleinopathy was divided into six pathological stages, after the evaluation of brain sections from autopsy specimens. Lewy bodies are found earlier in the caudal portion of the brainstem, and their dissemination in the central nervous system (CNS) would follow a caudo-cranial route [23,24]. According to this theory, the pre-symptomatic phase would comprise stages 1 and 2. The symptomatic phase would then slide into stages 3, 4, 5 (Fig. 1) [25].

The Braak hypothesis is not in contrast to the observation that PD has a systemically distributed pathology, involving both dopaminergic and non-dopaminergic neurons (serotonergic, cholinergic, noradrenergic), and both CNS and extra-CNS sites [27,28]. In this context,  $\alpha$ -Syn accumulation has already been identified in the sympathetic ganglia, enteric and pelvic plexus, cardiac sympathetic nerves, adrenal glands, epidermal nerves, dorsal raphe nucleus,

locus coeruleus, basal forebrain nuclei (*Nucleus basalis* of Meynert), to cite a few [29,30].

The recognition of a diverse combination of non-motor symptoms, such as hyposmia, autonomic dysfunction (orthostatic hypotension, constipation, urinary and erectile dysfunctions), sleep disorders (insomnia, excessive daytime sleepiness, RBD), psychiatric (depression and anxiety) and cognitive impairments (mild cognitive impairment and dementia), has turned attention towards two points. First, it emphasizes the need for clinical identification of a preclinical (pre-motor) phase, in which the individual patient would be in an ideal timing for targeted effective neuroprotective therapies, when available [31]. Second, it promotes a considerable shift in the clinicopathological concept of PD since most of these symptoms predate the cardinal motor symptoms and correlate to pathological findings in extranigral sites.

## 3. Why is RBD a prominent phenotype of the prodromal stage of PD?

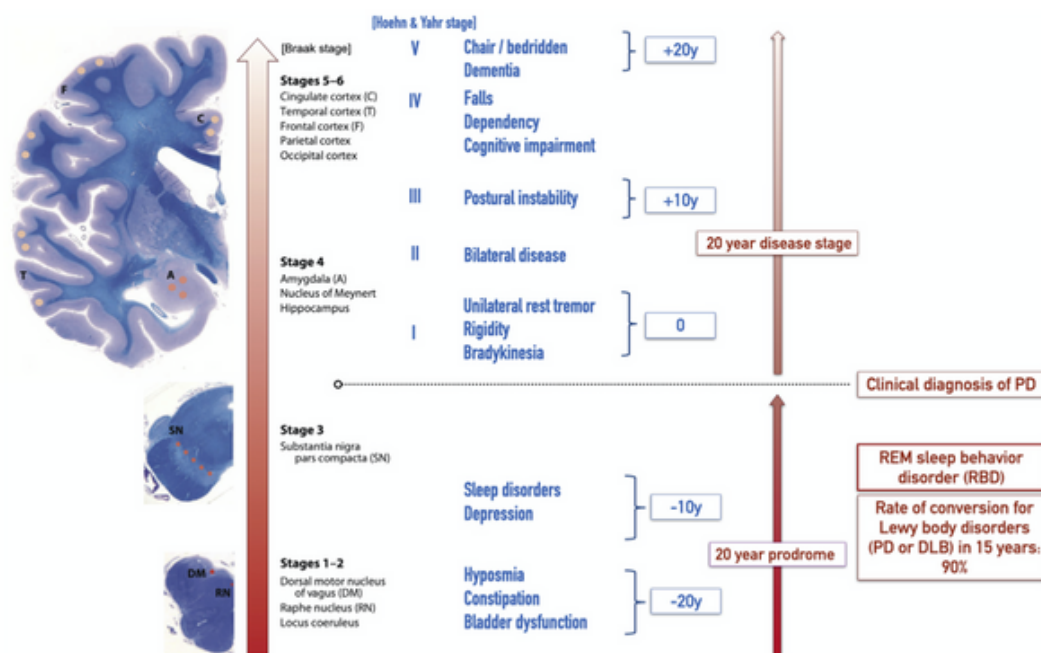
REM sleep is the sleep phase where, classically, most of the oniric activity takes place. In REM Sleep Behavior Disorder (a.k.a. RBD), by loss of the naturally protective muscular “atonia”, patients enact their dreams, with extensive physical activity or a violent act that can lead to injury to both the patient and the bed partner [8,32]. Population-based data of three different research groups independently report a prevalence of RBD of 1% in the age group above 60 years [33–35].

The American Academy of Sleep Medicine provides a systematic approach to RBD diagnostic workup, including video-polysomnogram with particulars concerning the electromyographic scoring [36–38].

A significant proportion of PD patients presented RBD as a nonmotor manifestation in the prodromal stage [39,40]. The same happens for dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy [41], all disorders sharing a common underlying mechanism:  $\alpha$ -Syn aggregates within neurons, as discussed below. In numbers, 81%–91% of RBD patients develop PD or DLB in 14–16 years [10,42]. In a multicenter longitudinal study, 33% of 305 RBD patients converted to a defined neurodegenerative disease, including 41% within five years after RBD diagnosis; 42% converted to PD [43].

The current RBD hypothesis considers findings about lesional dysfunction of strategic pontine nuclei, such as the glutamatergic expressing *sublaterodorsal nucleus* (SLD) involved in generating REM sleep muscular atonia, and also medullary nuclei as the





**Fig. 1.** Continuum of the manifestations of Parkinson's disease and its clinical (Hoehn & Yahr) and pathological stages (Braak) [24,25]. The disease begins in the pre-motor or prodromal phase, in the stages of Braak 1 and 2. It passes through the onset of very subtle (Braak 3) to manifest motor changes (Braak 4) and also illustrates the advanced stage, when there is a higher level of functional and cognitive impairment (as well as gait and balance problems) that correlate with Lewy bodies diffusely distributed in the cerebral cortex. A particular focus is given to the pre-motor phase and REM sleep behavioral disorder, closely related to alpha-synucleinopathy in pontine nuclei such as the locus sub-coeruleus (sublaterodorsal nucleus), gigantocellular, paragigantocellular, and dorsal raphe nuclei. For simplicity, we placed PD motor signs enabling clinical diagnosis slightly above the beginning of Braak's Stage 3, when the dopaminergic neurons in the Substantia nigra (SN) start to be affected. We must emphasize that there is a long period until around 50% of nigral neurons are lost. In addition, Braak's Stage 4 is also implicated in the early phase of motor dysfunction [26]. RN – raphe nuclei; DM – dorsal motor nucleus of the vagus nerve; A – amygdala; T – temporal lobe; C – cingulate cortex; SN – substantia nigra; F – frontal cortex. Reprinted with permission and adapted from reference [“n”] (Joshua M. Shulman, Philip L. De Jager, and Mel B. Feany. Parkinson's Disease: Genetics and Pathogenesis. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2011. 6:193–222.)

nucleus raphe magnus, ventral gigantocellular and paragigantocellular reticular nucleus [8]. This lesional hypothesis gained support from experimental research in animals and some anatomopathological or neuroimaging studies showing degeneration or inflammation in these areas [44]. The broad range of motor manifestations in REM sleep episodes (with representative infrared light monitoring videos) was reviewed by Isabelle Arnulf (2012) [45].

Is there a relationship between the failure in those inhibitory circuits of muscular tonus and the Parkinson's disease neuropathology? Some neurodegenerative changes help to clarify this aspect justifying why RBD is such a prominent prodromal marker of PD. First, a common underlying mechanism permeates both diseases and affects critical areas of neurodegeneration, with the spreading  $\alpha$ -Syn deposition through neurons and their following death. Anatomically, those  $\alpha$ -Syn aggregates spread from medullary centers to the neocortex and accumulate there in the form of Lewy bodies or Lewy neurites (see Fig. 1). Eventually, during the course of this neurodegenerative process, the changes will affect the sublaterodorsalis nucleus and magnocellular reticular formation, as well as dorsal raphe nuclei and even locus coeruleus. The loss of these neuronal circuits jeopardizes REM atonia mechanisms, giving birth to REM sleep without atonia (RSWA) or frank RBD symptomatology.

Considering all these elements, mainly the route of spreading of  $\alpha$ -Syn across the medullary and pontine nuclei – necessary and sufficient for the generation of REM sleep –, we realize why REM

sleep behavior disorder is the capital marker of at least a subgroup of prodromal PD patients.

#### 4. MicroRNAs in PD

microRNAs are short double-stranded ribonucleotides that down-regulate mRNAs by RNA interference (RNAi) [14–16]. These small non-coding RNAs' importance in regulating cell transcriptome is easily perceived, considering that cells express around 2000 mature miRNAs and one unique miRNA targets hundreds of mRNAs ([http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna\\_summary.pl?org=hsa](http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_summary.pl?org=hsa)) [46].

MicroRNAs are coded in genes, expressed, and finally processed through a multi-step pathway that requires proteins for biogenesis and further mRNA silencing, as illustrated in supplementary Panel 1. While these molecules contribute to brain development and neuron biology [47], aberrantly expressed microRNAs may trigger neurodegeneration mechanisms [18].

Understanding the role of miRNAs in PD neuropathology is of great importance [19]. We recently reported four miRNAs altered in the rat striatum in a rotenone model of parkinsonism [48]. Two of them, miR-34a and miR-26a, were overexpressed. Both play a role in neurodegeneration by regulating apoptosis and oxidative stress (miR-34a), and protein ubiquitination (miR-26a) [49,50]. They also lead to lowering serum brain-derived neurotrophic

factor (BDNF), a change found in PD patients and those with cognitive deficits [50-53].

Conversely, we found Let-7a and miR-7 depleted in the rat striatum characterized by the loss of dopaminergic cells and increased microgliosis [48]. Let-7a is thought to exert neuroprotection, as it reduces oxidative stress, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and interleukin-6 (IL-6). Functional studies in a mice model of intracerebral hemorrhage [54] combined with intracerebroventricular injections of Let-7a mimics or inhibitors reveal that Let-7, on one hand, suppresses casein kinase 2 interacting protein 1 (CKIP-1), IL-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) while, on the other hand, increases IL-10 and the polarization of microglia to a neuroprotective phenotype. Previous work with BV-2 cells corroborated the role of Let-7a in regulating microglial function: this miRNA promotes oxidative stress relief, reduction of iNOS and IL-6 expression while upregulating BDNF, interleukin IL-10, and IL-4 [55].

Regarding miR-7, it is a "brain-enriched" miRNA expressed during central nervous system development. Physiologically, it attenuates neuroinflammation and dopamine cells' death in a parkinsonian brain [56-58]. The role of miR-7 depletion in PD neuropathology is discussed below and compiled in [supplementary Panel 2](#).

From a biotechnology perspective, aberrantly expressed miRNAs are promising targets for disease-modifying purposes in degenerative disorders [59,60]. Also, miRNAs may be suitable biomarkers for tracking individuals at risk to develop PD in the prodromal stage or improve diagnostic accuracy.

### 5. MicroRNAs from blood samples of PD and RBD patients as noninvasive biomarkers

The concept of a biological marker, as reviewed by Strimbu & Tavel (2010) [61], refers to "(...) objective indications of medical state observed from outside the patient – which can be measured accurately and reproducibly". Also, "a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological/pathogenic processes or pharmacologic responses to a therapeutic intervention" [62]. These definitions fit well for neurological diseases [63,64], accepting how complex it is to access the status of brain degeneration accurately. In this scenario, noncoding RNAs emerged as potential biomarkers for neurodegenerative disorders [65]. The proposed use of miRNA as biomarkers may refine PD's current diagnosis, considering that a quarter of cases may be misdiagnosed [22,66].

Translating the concept of a biomarker to the present review, all research with miRNA-based biomarkers prioritize noninvasive samples. From an observational study, the researcher examines whether a specific miRNA shows a different pattern of expression in patients with PD or RBD compared to healthy controls, achieving a "miRNA signature" of the disease. This section first describes

studies about microRNAs from blood samples of PD patients, then examines specific biomarkers for conversion RBD – PD. A summary of these studies is presented in [Table 1](#).

Kim et al. (2007) published a seminal article describing a deficiency of miR-133b in midbrain tissues of patients with PD as well in aphakia mutant mice; this work reported for the first time a microRNA implicated in a mechanism of PD [76]. miR-133b regulates Pitx3, a transcription factor that plays a role in the maturation and function of midbrain dopaminergic neurons [77,78]. The following work revealed a decrease of miR-133b in serum samples of PD patients compared to controls (n = 46 each group) [71]. Depletion of this miRNA was stable during PD progression through Hoehn & Yahr (H-Y) stages I, II, and III, therefore useful for the early identification of positive cases. miR-133b downregulation was also stable among subgroups of patients stratified by motor phenotypes of rigidity, bradykinesia, and tremor. Stability of miRNA expression over disease evolution (as determined by H-Y staging) also occurred for miR-4639, as depicted below [70].

Since its first report inside the Lewy bodies [79],  $\alpha$ -Syn has gained increased relevance in PD and other synucleinopathies [80-82].  $\alpha$ -Syn mRNA is regulated by miR-7, a conserved microRNA that exerts neuroprotective effects [59] (see [supplementary Panel 2](#)). This miRNA was found depleted in patients with PD and animal models [48,58,83]. Macmillan et al. (2017) also found miR-7 reduced in the substantia nigra of PD patients (n = 6) compared to controls (n = 5), along with increased  $\alpha$ -Syn aggregates in such relevant region for PD pathogenesis [83]. This work's experimental arm demonstrated that a deficiency in miR-7 leads to  $\alpha$ -Syn accumulation, loss of dopamine neurons, and reduced dopamine in the striatum [83]. In agreement with this data, our group found miR-7 depleted in the striatum of rotenone-induced parkinsonian rats [48]. Indeed, a previous study on inflammasome found that untreated PD subjects present 30% less miR-7 in serum than controls (n = 12 each group; 63–78 years of age, same genre proportion) [58]. Finally, miR-7 was found diminished in the cerebrospinal fluid (CSF) of PD patients compared to controls [84].

Previous work addressed six miRNAs (miR-1, miR-22\*, miR-29a, miR-16-2\*, miR-26a2\*, and miR-30a) reported to play a role in neurodegenerative diseases and examined their content in peripheral blood samples of individuals with PD compared to healthy controls [67]. Two miRNAs – miR-1 and miR-29a – showed a significant reduction in PD patients, identifying positive cases before pharmacotherapy. Treatment with levodopa/carbidopa for three months caused a partial rescue of miR-1 to the physiological level while producing only a minor effect on miR-29a. miR-29a is thus a stable biomarker for individuals with PD regardless they have received dopaminergic medication or not. In contrast, miR-16-2\* and miR-26a2\* showed changes after treatment with levodopa; this result deserves caution considering the low number of samples examined (n = 4).

**Table 1**  
Changes in selected microRNAs isolated from samples of PD patients.

Sample source	miRNA proposed biomarker	Study
Whole Blood	miR-1, and miR-29	[67]
Plasma	miR-331-5p	[68,69]
Serum	miR-4639-5p	[70]
	miR-7	[58]
	miR-133b	[71]
	miR-195, miR-15b, miR-221, miR-181a, and miR-185	[72]
	miR-19b, miR-29a, and miR-29c	[73]
Saliva	miR-7-5p, miR-124-3p, miR-127-3p, miR-139-5p, and miR-431-3p, miR-136-3p, miR-433-3p, miR-136-3p, miR-409-3p	[74]
	miR-153 and miR-223	[75]

Two independent studies identified another microRNA, miR-331-5p, with an aberrant level in PD patients' plasma samples [68,69]. Authors found an increase in miR-331-5p in the plasma of untreated patients with PD (n = 31, age 63.9 years) compared to controls (n = 25, mean age of 67 years) Yao et al. (2018) published work that also describes miR-331-5p overexpressed in PD but only in fractionated exosome samples isolated from patients (n = 52) in comparison with healthy individuals (n = 48) [69]. Exosomes are small extracellular vesicles secreted by cells – including central nervous system neurons – that play critical roles in cell-to-cell signaling and cellular debris removal. These lipid vesicles contain microRNAs and move across the blood–brain barrier to reach the systemic circulation [85,86]. Molecular signatures from such “enriched miRNA sources” – the exosomes – represent promising biomarkers of neurodegenerative diseases like PD, Alzheimer, and Multiple Sclerosis, as they provide enhanced information on the status of brain neurodegeneration [87-90].

The same study by Yao et al. (2018) [69] examined the accuracy of miR-331-5p by using the receiver operating characteristic (ROC) curves [91]. The area under the ROC curve (AUC) for miR-331-5p was 0.849 [69]. PD patients showed a second dysregulated microRNA, miR-505. Instead of overexpressed as miR-331-5p, miR-505 appeared diminished, with AUC = 0.898.

miR-4639 is another potential biomarker of PD, showing the ability to identify individuals yet in the early disease state [70]. Authors first evidenced, with synthetic oligonucleotides, that miR-4639 causes downregulation of DJ-1 (PARK7) protein in HEK-293T cells along with an increase in oxidative stress and death of SH-SY5Y cells in culture. In the clinical arm of this study, seven miRNA (miR-34c-3p, miR-148b-5p, let-7i-3p, miR-4639-5p, miR-34a-3p, miR-181a-5p and miR-30a-5p) were selected from a preliminary examination of 50 targets, and quantified from plasma samples of individuals with PD and controls (n = 20 each group). The study confirmed that miR-4639-5p was overexpressed in PD in a large cohort of individuals (n = 169), in comparison to healthy controls (n = 170) and patients with essential tremor (ET) (n = 60). miR-191 was used to normalize qPCR results, the same calibrator reported by Cardo et al. (2013) [68]. We underscore that some controls or ET individuals with the highest levels of miR-4639 have a superior content of this miRNA compared to some subjects that showed the lowest levels in the PD group; such superposition also occurred in other studies with these biomarkers in PD or Alzheimer [72,92].

Regarding the accuracy of miR-4639, the AUC value was 0.939, distinguishing PD patients from healthy controls with 93% sensitivity and 85% specificity. Overexpression was stable across disease phases, as shown during progression from H–Y stages 1–2.5 to H–Y 3–5, and lasted for more than ten years of PD. This candidate biomarker was overexpressed in individuals with early PD, presenting H–Y scale 1–2.5 (AUC = 0.947; n = 127 PD individuals) or disease duration < 2 years (AUC = 0.962, n = 42 PD patients). A separate section will address the relevance and difficulties in identifying individuals at the early PD and indeed in the prodromal stage, in assays that explored miRNA expression in RBD patients that converted into PD [20].

We will consider below the strategy of “miRNA signatures” consisting of multiple targets, that has enhanced AUC values and improve the candidate biomarker's performance.

Ding et al. (2016) reported a PD signature of aberrantly expressed miRNAs in the serum. The panel with five targets, miR-195 (upregulated), miR-15b, miR-221, miR-181a, and miR-185 (all downregulated), showed the ability to discriminate PD from controls. The signature correctly identified 41 of 45 positive cases and 32 of 36 healthy controls. Candidate biomarker's performance was afterward examined in a validation set with another large cohort of

patients (n = 61) and controls (n = 55). The signature correctly classified 51 of 61 PD cases and 48 of 55 controls, meaning only three PD cases and seven controls were misclassified. The best individual miRNA was miR-15b, with AUC = 0.897, showing 76.9% sensitivity and 86.8% specificity. Combining targets to establish a 5-miRNA panel has improved AUC to 0.919, with 93.4% sensitivity and 77.4% specificity. Multiple-targeted miRNA signatures also showed accuracy in other neurodegenerative diseases and with a different biological sample (CSF, saliva), should the diagnostic demand prioritize sensitivity or specificity [84,92].

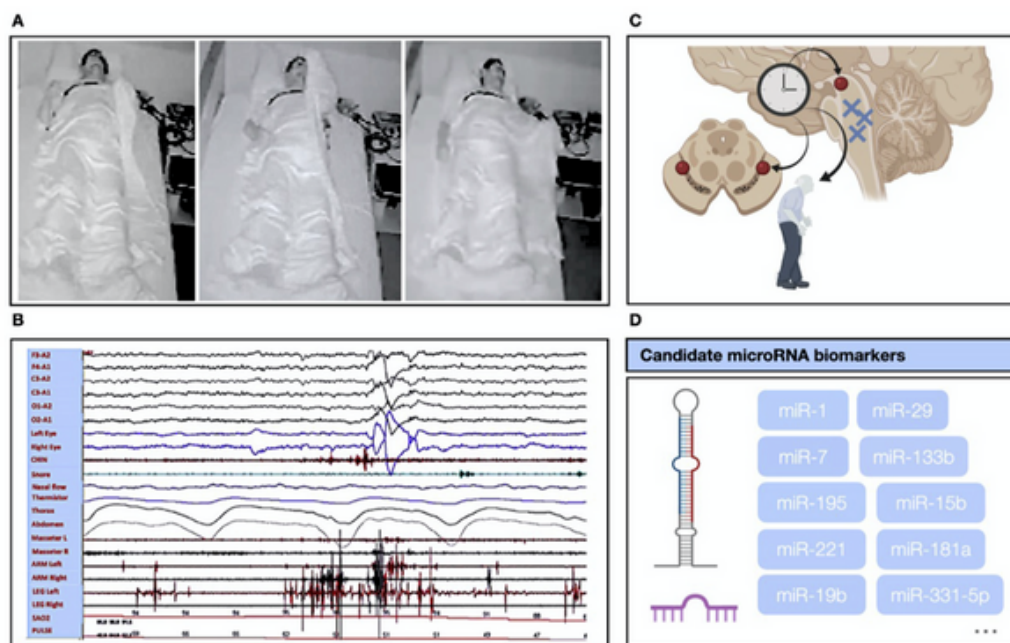
Botta-Orfila et al. (2014) investigated a multiple miRNA signature in the serum of PD individuals carrying LRRK2 G2019S mutation and patients with idiopathic PD, compared to healthy controls [73]. Both PD groups showed changes in specific miRNAs. miR-19b, miR-29a, and miR-29c appeared downregulated in a large cohort of idiopathic PD subjects (n = 65) and controls (n = 65). This triple targeted panel provided AUC = 0.77, with 73% sensitivity and 78% specificity. Curiously, the microRNA levels and accuracy differed according to the genre; sensitivity, specificity, and AUC were superior in males. The authors further identified that this miRNA was unchanged in an independent cohort of patients with Alzheimer's disease, meaning the biomarker is not an unspecific marker of a brain disorder. Finally, the miRNA signature proposed by Ref. [73] accurately identified individuals in the early PD, H–Y stages 1–2 [73].

Cressatti et al. (2020) assessed the expression of miR-153 and miR-223 in the unstimulated (passively collected) saliva of 77 controls and 88 patients with PD. The level of both markers was reduced compared to non-neurological controls, and the combination of the markers demonstrated an AUC of 0.79 (95% CI 61–96%) to separate the two groups. In this study, miR-7 was also tested on saliva, but it did not demonstrate discriminative accuracy in isolation [75].

Ravanidis et al. (2020) by its turn, compared blood samples from patients with idiopathic PD (n = 99), controls (n = 100) and with hereditary PD (n = 53, with A53T SNCA mutation or GBA mutation), in search of a molecular fingerprint that better discriminates PD. A list of brain-enriched microRNAs was evaluated: miR-7-5p, miR-124-3p, miR-127-3p, miR-128-3p, miR-132-3p, miR-136-3p, miR-139-5p, miR-153-3p, miR-154-5p, miR-323a-3p, miR-330-5p, miR-338-3p, miR-382-5p, miR-409-3p, miR-410-3p, miR-431-3p, miR-433-3p, miR-485-5p, and miR-495-3p. For idiopathic PD, a panel that included miR-7-5p, miR-124-3p, miR-127-3p, miR-139-5p, and miR-431-3p obtained AUC of 0.705, with an estimated sensitivity of 63% and 76% specificity. The results were slightly higher for the signatures of the genetic forms, with a panel of 3 distinct miRNAs (GBA: miR-124-3p, miR-136-3p, miR-433-3p, and SNCA: miR-127-3p, miR-136-3p, miR-409-3p). Analysis using bioinformatics suggested some of the pathways potentially regulated by these miRNAs: “Prion diseases,” “Transforming growth factor-beta (TGF-β) signaling,” “Thyroid hormone signaling,” and “ErbB signaling.” These findings still need validation in independent larger multicenter cohorts but illustrate the promising research of “miRNA-based” blood biomarkers [74].

## 6. Tracking PD patients close to – and before diagnosis: aberrantly expressed miRNAs in early PD and RBD patients that converted to PD (prodromal PD)

*“Although there is about a 30% loss of nigral dopamine neurons and a 50–70% loss of dopamine markers in the putamen by the time of onset of motor symptoms of PD, most patients state that they can live with mild symptoms of PD. What they want is treatment to avoid worsening of the disease and losing their independence. Stanley Fahn (2018)” [93].*



**Fig. 2.** Proposed pathological events for patients with REM sleep behavior disorder in the prodromal Parkinson's disease and some candidate microRNA biomarkers. In (A), a video-polysomnographic (vPSG) record of a patient with RBD, with dream enactment and violent movements with the upper limbs. In (B), a REM sleep PSG epoch depicts a segment of phasic muscular activation in several electromyographic channels (notably both arms and left leg) in an RBD patient. Note the persisting state of muscular atonia in other segments and the lack of pulse rate acceleration during the episode (Courtesy of Prof. Alan Eckeli - University of São Paulo - USP, Ribeirão Preto - SP, Brazil). In (C), a graphic scheme demonstrating that the patient with iRBD, ie prodromal PD has already undergone pathological changes, with Lewy bodies in strategic brainstem nuclei (blue cross), but has not yet reached a threshold of neuronal loss in the substantia nigra (red sphere). This fact makes him a suitable candidate to be recruited for clinical trials aimed at neuroprotection. In (D), selected miRNAs are current candidates for serum or CSF biomarkers of PD or RBD, based on cross-sectional or longitudinal studies. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.) Part c, created with BioRender.com.

As discussed above, pathophysiological changes in a parkinsonian brain start years before PD diagnosis, ie during the prodromal stage [3,39]. As motor changes in PD arose when patients had lost about half of the nigrostriatal neurons, they yet maintain a proportion of dopaminergic transmission viable and cope with relatively mild motor deficits [25]. Preserving such remaining cells – by further neuroprotective agents even in development, or through non-pharmacological therapy (e.g., physical exercise) – might slow disease progression onto a more severe disability [27]. The development of new potential biomarkers for the early diagnosis of PD or, even better, predicting the disease in individuals who lack motor changes represents an outstanding goal as addressed by networks of scientific laboratories [94].

Individuals at the early PD stage could be accurately identified by miRNA-based biomarkers, as detailed above. Shortly, the following targets identified early PD in patients stratified in H–Y stages 1–2: miR-4639 [70], miR-133b [71], and the triple-miRNA signature miR-19b, miR-29a, and miR-29c [73]. As the signatures remained stable for years across disease progression, we might hypothesize that some miRNAs could have been aberrantly expressed even before the motor phase of PD. In this sense, a recent study identified three miRNAs aberrantly expressed in serum samples of patients in the prodromal stage of synucleinopathies (namely PD and Dementia with Lewy-Bodies – DLB), before and after manifesting motor and cognitive symptoms ( $n = 104$ ): miR-19b, miR-29a, and miR-29c [20]. The patients were first diagnosed with idiopathic RBD (iRBD) at the Hospital Clinic of

Barcelona, then asked to donate blood samples for research purposes. After that, they were periodically followed up every 3–12 months. In cases when a pre-motor synucleinopathy had converted to PD, these subjects proceeded to a second blood collection. The work organized individuals into two study groups: one constituted of patients with iRBD showing no progression to PD (mean follow-up of  $6.07 \pm 3.35$  years) and the other with patients who developed either PD or DLB (mean follow-up of  $4.67 \pm 2.61$  years). Serum samples were analyzed through qPCR to determine the expression levels of miR-19b, miR-29a, and miR-29c, with a mean interval of six years between sample collections. The study found a time-dependent decrease in all three miRNAs in patients with iRBD who converted to either PD or DLB, as opposed to the ones who remained disease-free, indicating the expression level of those miRNAs were correlated with the clinical outcome. miR-19b was downregulated almost five years before overt synucleinopathy diagnosis, highlighting its relevance as a biomarker to predict early PD or DLB. This discovery was of exceptional importance, as the first study to point out a specific miRNA biomarker in the prodromal phase of PD and the first one to evidence a changed miRNA in DLB.

Further efforts are needed to identify suitable reference genes to normalize qPCR results. Indeed, analytical guidelines for data quantification are required before the translation of miRNA-based signatures to the clinics. Of equal importance is conducting multicentric studies with large independent cohorts of patients from different countries/continents to validate circulating miRNAs as accurate PD biomarkers [95–98].

## 7. Overview and concluding remarks

Multiple neuropathological factors, including loss of dopaminergic cells, neuroinflammation, oxidative stress, deficits of various neurotransmitters, along with the accumulation of  $\alpha$ -Syn and its spreading between neurons and glial cells have been progressively identified in PD [24,99,100]. Indeed, PD and RBD's pathobiology initially affect brainstem nuclei and circuits [11,13]. RBD is presently the most predictive prodromal manifestation of PD regarding the conversion rate [42,43], furthering the connection between those pathologies. Unsurprisingly, both hold similar underlying mechanisms, meaning they also could share identifiable aberrant patterns of gene expression during the progressive degeneration. It means that the overexpression of a pathogenic protein such as  $\alpha$ -Syn is – at least in part – a consequence of miRNAs aberrantly expressed in the brain, causing an imbalance in the targeted proteins [19,20,59,83]. The connection between a miRNA abnormality and the loss of dopaminergic cells and  $\alpha$ -Syn accumulation, as the known miR-7 depletion, was confirmed by functional studies [58,83]. Following this rationale, we wish to propose miRNA dysregulation as a new hallmark of PD.

Biomarkers from accessible resources (eg peripheral blood – plasma or serum, urine, saliva, cerebrospinal fluid, skin, submandibular gland, parotid gland, salivary gland) might identify and monitor PD in an earlier phase, even during the pre-motor phase of the disease, ie up to 5–10 years before the clinical diagnosis [20,65,94,98]. miRNAs isolated from those peripheral tissues could represent such promising noninvasive and accurate biomarker for the early identification of PD individuals (Fig. 2). Additional studies will clarify if microRNAs are valuable prodromal disease progression markers for PD/DLB, eventually associated with the already established RBD, for improving the predictive value. These clusters of biomarkers will facilitate enrollment in neuroprotective trials aimed to slow synucleinopathies already in the prodromal stage.

## Acknowledgements

The present research received financial support from the following Brazilian institutions: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal – FAP-DF.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.12.012>.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.12.012>.

## References

- Noyce AJ, Lees AJ, Schrag A-E. The prodromal phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:871–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311890>.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591–601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386:896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).
- Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord* 2017;32:1264–310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>.
- Przedborski S. Pathogenesis of nigral cell death in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2005;11. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.10.012>.
- Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The concept of prodromal Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2015;5:681–97. <https://doi.org/10.3233/JPD-150685>.
- Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2016;12:622–34. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2016.152>.
- Dauvilliers Yves, Schenck CH, Postuma RB, et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4:19. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0016-5>.
- Postuma RB. Prodromal Parkinson's disease – using REM sleep behavior disorder as a window. *Park Relat Disord* 2014;20:S1–4. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)00400-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)00400-8).
- Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med* 2013;14:744–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>.
- Barone DA, Henschliffe C. Rapid eye movement sleep behavior disorder and the link to alpha-synucleinopathies. *Clin Neurophysiol* 2018;129:1551–64. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.05.003>.
- Goedert M, Jakes R, Spillantini MG. The synucleinopathies: twenty years on. *J Parkinsons Dis* 2017;7:S51–69. <https://doi.org/10.3233/JPD-179005>.
- McCann H, Stevens CH, Cartwright H, et al.  $\alpha$ -Synucleinopathy phenotypes. *Park Relat Disord* 2014;20:S62–7. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70017-8](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70017-8).
- Fire A, Xu S, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998;391:806–11. <https://doi.org/10.1038/35888>.
- Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20:21–37. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0045-7>.
- Kim DH, Saetrom P, Snove O, et al. MicroRNA-directed transcriptional gene silencing in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci United States Am* 2008;105:16230–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808830105>.
- Leggio L, Vivarelli S, L'Episcopo F, et al. microRNAs in Parkinson's disease: from pathogenesis to novel diagnostic and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci* 2017;18:2698. <https://doi.org/10.3390/ijms18122698>.
- Lu J, Xu Y, Quan Z, et al. Dysregulated microRNAs in neural system: implication in pathogenesis and biomarker development in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2017;365:70–82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.033>.
- Mouradian MM. MicroRNAs in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012;46:279–84. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.046>.
- Fernández-Santiago R, Iranzo A, Gaig C, et al. MicroRNA association with synucleinopathy conversion in rapid eye movement behavior disorder. *Ann Neurol* 2015;77:895–901. <https://doi.org/10.1002/ana.24384>.
- Mahlknecht P, Iranzo A, Högl B, et al. Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology* 2015;84:654–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001265>.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–4.
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249(Suppl):1–5.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121–34. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>.
- Del Tredici K, Braak H. Review: sporadic Parkinson's disease: development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42:33–50. <https://doi.org/10.1111/nan.12298>.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
- McCann H, Cartwright H, Halliday GM. Neuropathology of  $\alpha$ -synuclein propagation and braak hypothesis. *Mov Disord* 2016;31:152–60. <https://doi.org/10.1002/mds.26421>.
- Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, et al. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm* 2017;124:907–14. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1667-6>.
- Adler CH, Beach TG. Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31:1114–9. <https://doi.org/10.1002/mds.26605>.
- Barker RA, Williams-Gray CH. Review: the spectrum of clinical features seen with alpha synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42:6–19. <https://doi.org/10.1111/nan.12303>.
- Sardi SP, Cedarbaum JM, Brundin P. Targeted therapies for Parkinson's disease: from genetics to the clinic. *Mov Disord* 2018;33:684–96. <https://doi.org/10.1002/mds.27414>.
- Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, et al. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293–308. <https://doi.org/10.1093/sleep/9.2.293>.

- [33] Habba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P, et al. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep* 2018;41. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx197>.
- [34] Kang S-H, Yoon I-Y, Lee SD, et al. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep* 2013;36:1147–52. <https://doi.org/10.5665/sleep.2874>.
- [35] Pujol M, Pujol J, Alonso T, et al. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. *Sleep Med* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.07.021>.
- [36] Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. AASM | scoring manual version 2.4 the AASM manual for the scoring of sleep and associated events rules, terminology and technical specifications version 2.4, 2017.
- [37] Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, et al. SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep* 2012;35:835–47. <https://doi.org/10.5665/sleep.1886>.
- [38] International Classification of Sleep Disorders. 3rd Ed. In: American Academy of sleep medicine. IL USA: Darien; 2014.
- [39] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2010. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.08.007>.
- [40] Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA, et al. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology* 2015;84:1104–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001364>.
- [41] Plazzi G, Corsini R, Provini F, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997;48:1094–7.
- [42] Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* 2014;9:e89741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089741>.
- [43] Postuma RB, Iranzo A, Hogl B, et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol* 2015;77:830–9. <https://doi.org/10.1002/ana.24385>.
- [44] Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:443–53. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70056-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70056-5).
- [45] Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord* 2012. <https://doi.org/10.1002/mds.24957>.
- [46] Alles J, Fehlmann T, Fischer U, et al. An estimate of the total number of true human miRNAs. *Nucleic Acids Res* 2019;47:3353–64. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz097>.
- [47] Follert P, Cremer H, Béclin C. MicroRNAs in brain development and function: a matter of flexibility and stability. *Front Mol Neurosci* 2014;7. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00005>.
- [48] Horst CH, Schlemmer F, de Aguiar Montenegro N, et al. Signature of aberrantly expressed microRNAs in the striatum of rotenone-induced parkinsonian rats. *Neurochem Res* 2018. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2638-0>.
- [49] Martins M, Rosa A, Guedes LC, et al. Convergence of miRNA expression profiling,  $\alpha$ -synuclein interaction and GWAS in Parkinson's disease. *PLoS One* 2011;6:e25443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025443>.
- [50] Rostamian Delavar M, Baghi M, Safaiejad Z, et al. Differential expression of miR-34a, miR-141, and miR-9 in MPP+ treated differentiated PC12 cells as a model of Parkinson's disease. *Gene* 2018;662:54–65. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.04.010>.
- [51] Caputo V, Sinibaldi L, Fiorentino A, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) expression is regulated by microRNAs miR-26a and miR-26b allele-specific binding. *PLoS One* 2011;6:e28656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028656>.
- [52] Khalil H, Alomari MA, Khabour OF, et al. Relationship of circulatory BDNF with cognitive deficits in people with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2016;362:217–20. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.032>.
- [53] Wang Y, Liu H, Zhang BS, et al. Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2016;29:66–71. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.023>.
- [54] Yang Z, Jiang X, Zhang J, et al. Let-7a promotes microglia M2 polarization by targeting CKIP-1 following ICH. *Immunol Lett* 2018;202:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.07.007>.
- [55] Cho KJ, Song J, Oh Y, et al. MicroRNA-Let-7a regulates the function of microglia in inflammation. *Mol Cell Neurosci* 2015;68:167–76. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.07.004>.
- [56] Horsham JL, Ganda C, Kalinowski FC, et al. MicroRNA-7: a miRNA with expanding roles in development and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2015;69:215–24. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.11.001>.
- [57] Junn E, Mouradian MM. MicroRNAs in neurodegenerative diseases and their therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2012;133:142–50. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.10.002>.
- [58] Zhou Y, Lu M, Du R-H, et al. MicroRNA-7 targets Nod-like receptor protein 3 inflammasome to modulate neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2016;11:28. <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0094-3>.
- [59] Titze-de-Almeida R, Titze-de-Almeida SS. miR-7 replacement therapy in Parkinson's disease. *Curr Gene Ther* 2018;18:143–53. <https://doi.org/10.2174/1566523218666180430121323>.
- [60] van Rooij E, Kauppinen S. Development of microRNA therapeutics is coming of age. *EMBO Mol Med* 2014;6:851–64. <https://doi.org/10.15252/emmm.201100899>.
- [61] Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>.
- [62] Biomarkers Definitions Working. G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
- [63] Beach TG. A review of biomarkers for neurodegenerative disease: will they swing us across the valley? *Neurol Ther* 2017. <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0072-x>.
- [64] Rachakonda V, Pan TH, Le WD. Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? *Cell Res* 2004;14:347–58. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290235>.
- [65] Jeromin A, Bowser R. Biomarkers in neurodegenerative diseases. In: *Advances in neurobiology*; 2017. p. 491–528. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-57193-5\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-319-57193-5_20).
- [66] Adler CH, Beach TG, Hentz JG, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology* 2014;83:406–12. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000641>.
- [67] Margis Regina, Margis Rogério, Rieder CRM. Identification of blood microRNAs associated to Parkinson's disease. *J Biotechnol* 2011;152:96–101. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2011.01.023>.
- [68] Cardo LF, Coto E, Mena L, et al. Profile of microRNAs in the plasma of Parkinson's disease patients and healthy controls. *J Neurol* 2013;260:1420–2. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6900-8>.
- [69] Yao YF, Qu MW, Li GC, et al. Circulating exosomal miRNAs as diagnostic biomarkers in Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:5278–83. <https://doi.org/10.26355/eurrev.201808.15727>.
- [70] Chen Y, Gao C, Sun Q, et al. MicroRNA-4639 is a regulator of Dj-1 expression and a potential early diagnostic marker for Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2017;9:232. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00232>.
- [71] Zhao N, Jin L, Fei G, et al. Serum microRNA-133b is associated with low ceruloplasmin levels in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2014;20:1177–80. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.08.016>.
- [72] Ding H, Huang Z, Chen M, et al. Identification of a panel of five serum miRNAs as a biomarker for Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2016;22:68–73. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.014>.
- [73] Botta-Orfila T, Morató X, Compta Y, et al. Identification of blood serum microRNAs associated with idiopathic and LRRK2 Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2014;92:1071–7. <https://doi.org/10.1002/jnr.23377>.
- [74] Ravanidis S, Bougea A, Papagiannakis N, et al. Circulating Brain-enriched MicroRNAs for detection and discrimination of idiopathic and genetic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2020;35:457–67. <https://doi.org/10.1002/mds.27928>.
- [75] Cressatti M, Juwara L, Galindez JM, et al. Salivary microR-153 and microR-223 levels as potential diagnostic biomarkers of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2020;35:468–77. <https://doi.org/10.1002/mds.27935>.
- [76] Kim J, Inoue K, Ishii J, et al. A MicroRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. *Science* 2007;317:1220–4. <https://doi.org/10.1126/science.1140481> (80-).
- [77] Li J, Le W, Dani JA. The role of transcription factor Ptx3 in dopamine neuron development and Parkinson's disease. *Curr Top Med Chem* 2009;9:855–9. <https://doi.org/10.2174/156802609789378236>.
- [78] Nunes I, Tovmasian LT, Silva RM, et al. Ptx3 is required for development of substantia nigra dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am* 2003;100:4245–50. <https://doi.org/10.1073/pnas.0230529100>.
- [79] Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839–40. <https://doi.org/10.1038/42166>.
- [80] Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003;61:40–5.
- [81] Hauser RA. alpha-Synuclein in Parkinson's disease: getting to the core of the matter. *Lancet Neurol* 2015;14:785–6. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00136-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00136-2).
- [82] Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.004>.
- [83] McMillan KJ, Murray TK, Bengoa-Vergniory N, et al. Loss of MicroRNA-7 regulation leads to alpha-synuclein accumulation and dopaminergic neuronal loss in vivo. *Mol Ther* 2017;25:2404–14. <https://doi.org/10.1016/j.jymth.2017.08.017>.
- [84] Starhof C, Hejl AM, Heegaard NHH, et al. The biomarker potential of cell-free microRNA from cerebrospinal fluid in Parkinsonian Syndromes. *Mov Disord* 2019;34:246–54. <https://doi.org/10.1002/mds.27542>.
- [85] Wu X, Zheng T, Zhang B. Exosomes in Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2017;33:331–8. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0092-z>.

- [86] Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Dev Reprod Biol* 2015;13:17–24. <https://doi.org/10.1016/j.srgb.2015.02.001>.
- [87] Backes C, Meese E, Keller A. Specific miRNA disease biomarkers in blood, serum and plasma: challenges and prospects. *Mol Diagn Ther* 2016;20: 509–18. <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0221-4>.
- [88] Ebrahimkhani S, Vafaei F, Young PE, et al. Exosomal microRNA signatures in multiple sclerosis reflect disease status. *Sci Rep* 2017;7:14293. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14301-3>.
- [89] Lugli G, Cohen AM, Bennett DA, et al. Plasma exosomal miRNAs in persons with and without alzheimer disease: altered expression and prospects for biomarkers. *PLoS One* 2015;10:e0139233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139233>.
- [90] Tofaris GK. A critical assessment of exosomes in the pathogenesis and stratification of Parkinson's disease. *J Park Dis* 2017;7:569–76. <https://doi.org/10.3233/JPD-171176>.
- [91] Lasko TA, Bhagwat JG, Zou KH, et al. The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics. *J Biomed Inf* 2005;38:404–15. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2005.02.008>.
- [92] Kumar P, Dezzo Z, MacKenzie C, et al. Circulating miRNA biomarkers for Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013;8:e69807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069807>.
- [93] Fahn S. The 200-year journey of Parkinson disease: reflecting on the past and looking towards the future. *Park Relat Disord* 2018;46(Suppl 1). <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2017.07.020>. S1–S5.
- [94] Marek K, Chowdhury S, Siderowf A, et al. The Parkinson's progression markers initiative (PPMI) – establishing a PD biomarker cohort. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:1460–77. <https://doi.org/10.1002/acn3.644>.
- [95] De Planell-Saguer M, Rodicio MC. Analytical aspects of microRNA in diagnostics: a review. *Anal Chim Acta* 2011;699:134–52. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.05.025>.
- [96] Patil KS, Basak I, Dalen I, et al. Combinatory microRNA serum signatures as classifiers of Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.parkreidis.2019.04.010>.
- [97] Reid G, Kirschner MB, van Zandwijk N. Circulating microRNAs: association with disease and potential use as biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80:193–208. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.11.004>.
- [98] Roser AE, Gomes LC, Schünemann J, et al. Circulating miRNAs as diagnostic biomarkers for Parkinson's disease. *Front Neurosci* 2018. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00625>.
- [99] Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, et al. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2013;9:13–24. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.242>.
- [100] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim* 2017;3:17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.

## LETTERS: NEW OBSERVATION

## Coronavirus Disease 2019 and Parkinsonism: A Non-post-encephalitic Case

A 35-year-old previously healthy female presented with fever, cough, sneezing, rhinorrhea, diarrhea, myalgia, anosmia, and hyposmia. She was diagnosed with mild coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection (positive quantitative reverse transcription polymerase chain reaction test for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [SARS-CoV-2] performed by nasopharyngeal swab) and did not require hospitalization. After 10 days, she recovered from respiratory symptoms but developed paresthesia and difficulty in moving her right arm. After 1 day, she became unable to move the right arm and developed a lower voice tone, generalized rigidity, and slowness of movement with gait unsteadiness.

Two weeks after the onset of neurological symptoms, physical examination revealed decreased facial expression, eyelid retraction, and slow and hypometric saccades as well as hypophonia. She also had generalized and asymmetric (right worse than the left) bradykinesia and cogwheel rigidity, stooped posture, gait with reduced arm swing, en bloc turning, and decreased stride length. The Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III score on the first evaluation was 49. After 4 days of therapy with 200/50 mg of levodopa/benserazide three times a day, there was significant improvement of facial expression, dysarthria, bradykinesia, and arm swinging. The Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III score decreased to 32 (see the Supplementary Information for Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III detailed description; physical examination features are shown in Video S1). Cognition was normal, and Sniffin' Sticks confirmed moderate hyposmia (9/16 correct answers). The proband had no family history of parkinsonism.

Laboratory workup included a normal cerebrospinal fluid analysis (cells, 0; protein, 36 mg/dL; glucose, 60 mg/dL). The 3-Tesla magnetic resonance imaging was unremarkable, including an evaluation of nigrosome-1 and neuromelanin imaging. Brain fluorodeoxyglucose-positron emission tomography showed normal glucose metabolism. There was decreased dopamine transporter density on the left putamen (more evident in the mid-


putamen, different from the posterior involvement usual of idiopathic Parkinson's disease). Such finding contrasted with the patient's bilateral symptoms, what could be attributed to microstructural changes in other brain pathways (Fig. 1).

Our patient clearly has akinetic-rigid parkinsonism. The abnormal dopamine transporter scan and levodopa improvement confirm the presynaptic nature of the parkinsonian syndrome. As the patient was neurologically normal prior to the COVID-19 infection, we conclude that SARS-CoV-2 infection is responsible for the parkinsonism. Méndez-Guerrero and colleagues<sup>1</sup> recently described another case of parkinsonism associated with COVID-19 affecting a critically ill patient with pleomorphic neurologic symptomatology.

Neurologic manifestations in COVID-19 most commonly described include headache, seizures, stroke, hyposmia, and altered mental status.<sup>2,3</sup> As they may occur regardless of respiratory symptoms, most likely there is direct viral neurotoxicity.<sup>4</sup> Since the outbreak of encephalitis lethargica in the 1920s,<sup>5</sup> an ever-growing number of viruses have been implicated in postencephalitic parkinsonism, including influenza, Epstein-Barr, West Nile, and Japanese encephalitis.<sup>6</sup> In contrast, the COVID-19 clinical and laboratory pictures of our patient do not suggest she had encephalitis. In parkinsonism associated with viral infections, neuropathology varies from direct acute infection to postinfectious neuroinflammation, both culminating with dopaminergic cell loss. SARS-CoV-2 might infect neurons in the central nervous system through either retrograde axonal transport or hematogenic routes.<sup>4</sup> Our patient probably had a direct SARS-CoV-2 lesion of the nigro-striatal system.<sup>7</sup>

In conclusion, we report a case of levodopa-responsive parkinsonism probably caused by direct SARS-CoV-2 infection, broadening the disease clinical spectrum. ■

**Acknowledgments:** We thank Dr. Alaor Barra Sobrinho, Director of Imagens Médicas de Brasília, for kindly giving support for nuclear medicine complementary exams.

Ingrid Faber, MD, PhD,<sup>1\*</sup> Pedro R.P. Brandão, MD,<sup>2</sup>  
Fiorella Menegatti, MD,<sup>3</sup>  
Diógenes D. de Carvalho Bispo, MD,<sup>1,4</sup>  
Fernando B. Maluf, MD,<sup>4</sup> and  
Francisco Cardoso, MD, PhD<sup>5</sup> 

<sup>1</sup>University Hospital of Brasília, University of Brasília, Brasília, Brazil, <sup>2</sup>Neuroscience and Behavior Lab, University of Brasília, Brasília, Brazil, <sup>3</sup>Nuclear Medicine Section, Imagens Médicas de Brasília, Brasília, Brazil, <sup>4</sup>Radiology Clinic, Santa Marta Hospital, Taguatinga, Brazil, and <sup>5</sup>Movement Disorders Unit, Internal Medicine Department, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

## References

- Méndez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gómez-Grande A, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology* [published online ahead of print July 8, 2020]. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010282>.
- Munhoz RP, Pedrosa JL, Nascimento FA, et al. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review.

© 2020 International Parkinson and Movement Disorder Society

**Key Words:** SARS-CoV-2, CNS infection, parkinsonism, COVID-19, postinfectious parkinsonism

\*Correspondence to: Dr. Ingrid Faber, Departamento de Neurologia, Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (UnB), Brasília 70.830-200, Brasil; E-mail: [ingridfaber81@gmail.com](mailto:ingridfaber81@gmail.com)

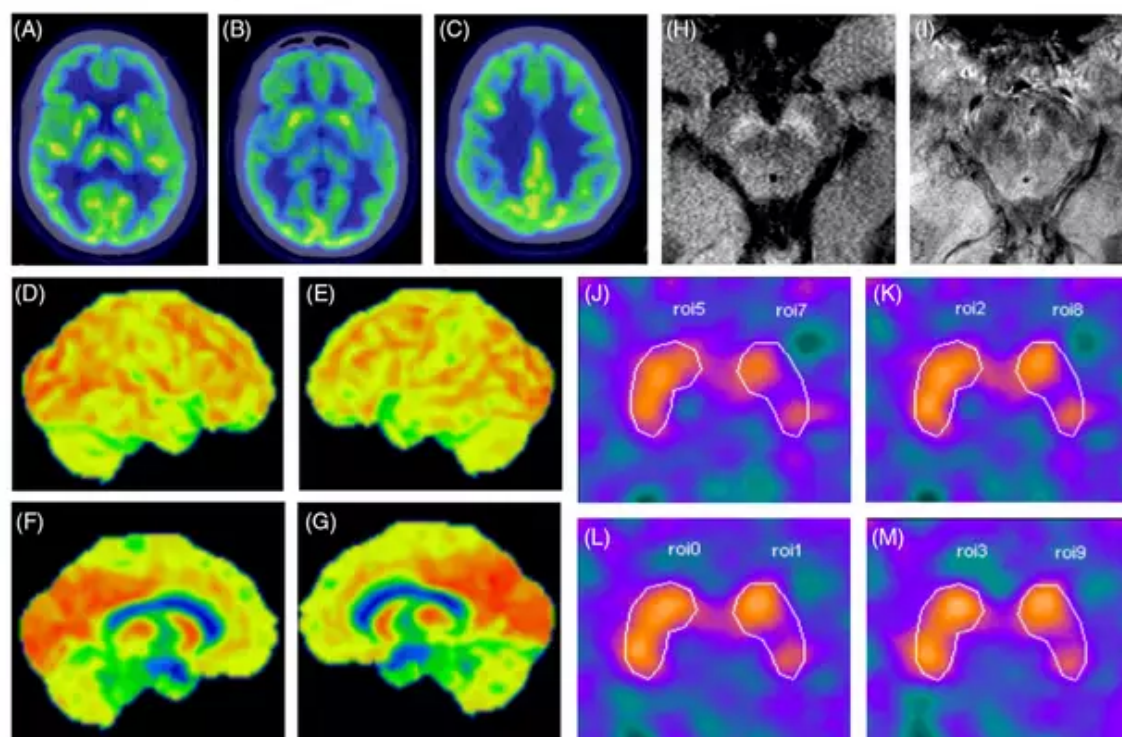
Ingrid Faber and Pedro R.P. Brandão contributed equally to this work.

**Relevant conflicts of interest/financial disclosures:** Nothing to report.

**Received:** 29 July 2020; **Revised:** 13 August 2020; **Accepted:** 17 August 2020

Published online 24 September 2020 in Wiley Online Library ([wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)). DOI: 10.1002/mds.28277





**FIG 1.** Comprehensive neuroimaging ancillary evaluation: fluorodeoxyglucose–positron emission tomography, neuromelanin and nigrosome-1 magnetic resonance imaging, and  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 (Technetium-99m labeled tropane derivative) single-photon emission computed tomography). (A–C) Fluorodeoxyglucose–positron emission tomography scan axial slices (through the thalamus, striatum, and corona radiata) show cerebral glucose metabolism within normal limits in the basal ganglia and cortical regions. (D–G) Three-dimensional stereotactic surface projection (3d-SSP) projection of the cortical radiotracer uptake to a lateral and medial surface perspective of both hemispheres shows normal glucose metabolism. (H) Normal neuromelanin content is seen in an axial magnetic resonance imaging slice of the midbrain through the substantia nigra. (I) Nigrosome-1 and its related “swallow-tail” sign are readily identifiable in both cerebral peduncles. (J–M) Nigrostriatal denervation at the left mid-putamen (semiquantification of dopamine transporter binding = 0.60), contralateral to the most significant clinically affected side. The specific dopamine transporter binding potential in the basal ganglia is calculated as the difference between dorsal putamen activity (PUT) and the reference region, that is, the occipital activity (OA), divided by the OA:  $(\text{PUT} - \text{OA}) / \text{OA}$ . [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

- Arq Neuropsiquiatr 2020;78(5):290–300. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200051>.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19(9):767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
  - Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020;92(7):699–702. <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>.
  - Hoffman LA, Vilensky JA. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain* 2017;140(8):2246–2251. <https://doi.org/10.1093/brain/awx177>.
  - Limphaibool N, Iwanowski P, Holstad MJV, Kobylarek D, Kozubski W. Infectious etiologies of Parkinsonism: pathomechanisms

and clinical implications. *Front Neurol* 2019;10:652. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00652>.

- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol* 2020;77(8):1018–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2020.2065>.

## Supporting Data

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher’s web-site.

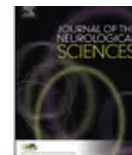
# APÊNDICE D — ARTIGO PUBLICADO: COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA DP



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jns](http://www.elsevier.com/locate/jns)



Review Article

## Cognitive impairment in Parkinson's disease: A clinical and pathophysiological overview



Pedro Renato P. Brandão<sup>a,\*,1</sup>, Renato Puppi Munhoz<sup>b,1</sup>, Talyta Cortez Grippe<sup>c</sup>, Francisco Eduardo Costa Cardoso<sup>d</sup>, Brenda Macedo de Almeida e Castro<sup>e</sup>, Ricardo Titze-de-Almeida<sup>f</sup>, Carlos Tomaz<sup>g</sup>, Maria Clotilde Henriques Tavares<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Neuroscience and Behavior, Institute of Biological Sciences, Universidade de Brasília (UnB); Neurology Section, Medical Department, Chamber of Deputies of the Federal Republic of Brazil, Brasília, DF, Brazil

<sup>b</sup> Toronto Western Hospital, Movement Disorders Centre, Toronto Western Hospital – UHN, Division of Neurology, University of Toronto, Toronto, Canada

<sup>c</sup> Laboratory of Neuroscience and Behavior, Institute of Biological Sciences, Universidade de Brasília (UnB); Movement Disorders Group, Neurology Unit, Hospital de Base do Distrito Federal; School of Medicine, Centro Universitário de Brasília (UnICEUB), Brasília, DF, Brazil

<sup>d</sup> Movement Disorders Unit, Internal Medicine Department, Neurology Service, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>e</sup> School of Medicine, Centro Universitário de Brasília (UnICEUB), Brasília, DF, Brazil

<sup>f</sup> Technology for Gene Therapy Laboratory, Central Institute of Sciences, University of Brasília/FAV, Brasília, DF, Brazil

<sup>g</sup> Laboratory of Neuroscience and Behavior and Graduate Program in Environment, CEUMA University – UniCEUMA, São Luís, MA, Brazil

<sup>h</sup> Laboratory of Neuroscience and Behavior, Institute of Biological Sciences, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Parkinson's disease  
dementia  
cognitive dysfunction  
basal forebrain  
cholinergic fibers  
prefrontal cortex

### ABSTRACT

Cognitive dysfunction in Parkinson's disease (PD) has received increasing attention, and, together with other non-motor symptoms, exert a significant functional impact in the daily lives of patients. This article aims to compile and briefly summarize selected published data about clinical features, cognitive evaluation, biomarkers, and pathophysiology of PD-related dementia (PDD). The literature search included articles indexed in the MEDLINE/PubMed database, published in English, over the last two decades. Despite significant progress on clinical criteria and cohort studies for PD-mild cognitive impairment (PD-MCI) and PDD, there are still knowledge gaps about its exact molecular and pathological basis. Here we overview the scientific literature on the role of functional circuits, neurotransmitter systems (monoaminergic and cholinergic), basal forebrain, and brainstem nuclei dysfunction in PD-MCI. Correlations between neuroimaging and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, clinical outcomes, and pathological results are described to aid in uncovering the neurodegeneration pattern in PD-MCI and PDD.

### 1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is a multisystem degenerative synucleinopathy [1]. The path of its molecular genesis involves the formation of alpha-synuclein fibrils with abnormal tertiary structure, leading to intraneuronal deposits, named Lewy bodies (LB). Dementia in PD (PDD), one of the non-motor manifestations (NMM) that carries the highest burden of disability, is probably related to multiple neurotransmitters dysfunction and degeneration of cortical neurons in diverse brain regions.

According to the pivotal study by Braak et al. [2], LB deposition occurs in a caudal-cranial progression, starting with a pre-motor phase,

in neurons of the dorsal nucleus of the vagus and olfactory bulbs. The classic PD motor symptoms can only be detected between stages 3 and 4, after LB reaches the substantia nigra. Over the later stages (4 to 6), LB are increasingly found in limbic, paralimbic, and associative cortices, correlating with cognitive and behavioral dysfunction, such as dementia and psychosis [3].

Considering the inexorable pathological progression, PD will almost invariably present a spectrum of cognitive and behavioral changes, which contrasts with the original description by James Parkinson that stated that patients present "with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured." [4] Over these past two centuries, the

\* Corresponding author at: Pedro Renato P. Brandão, NA Neurologistas Associados, Centro Médico Júlio Adnet, SEPS 709/909, Térreo, Bloco B, Sala T12, Asa Sul, 70.390-094, Brasília, DF, Brazil.

E-mail addresses: [pedrobrandao.neurologia@gmail.com](mailto:pedrobrandao.neurologia@gmail.com) (P.R.P. Brandão), [renato.munhoz@uhn.ca](mailto:renato.munhoz@uhn.ca) (R.P. Munhoz), [ctomaz@ceuma.br](mailto:ctomaz@ceuma.br) (C. Tomaz).

<sup>1</sup> Both authors contributed equally for this manuscript conception and writing.

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117177>

Received 12 September 2019; Received in revised form 16 September 2020; Accepted 8 October 2020

Available online 11 October 2020

0022-510X/© 2020 Published by Elsevier B.V.

understanding of the broader array of NMM in PD continues to be explored while current figures of the prevalence of PDD range from 20 to 40% [5]. Meanwhile, our understanding of its profile is becoming increasingly sophisticated, despite known heterogeneous clinical presentation. Nowadays, the hypothesis that states that PD may be subdivided into subphenotypes has gained biomarker and pathological support, and one may affirm that initial symptoms may be used to preview the probable disease progression rate, including cognitive impairment [6].

This review aims to summarize clinical, neuropsychological, and pathophysiological data using the brain neurotransmitter systems as guide points. Based on this background information, we describe correlations between impairments in neurotransmitter systems and selective dysfunction in distinct cognitive domains.

## 2. Methods

The literature search included peer-reviewed articles indexed in MEDLINE/PubMed database, published in English, over the last 20 years. Search terms were "Parkinson" and "cognition" or "cognitive impairment" or "dementia", "noradrenaline", "serotonin", "acetylcholine", "dopamine", "MRI", "imaging", "cortical thickness", "FDG-PET", or "cohort". After analyzing the full texts, we included studies judged relevant to assess current understanding of cognitive impairment pathophysiology or progression in PD (longitudinal or cross-sectional clinical studies, imaging biomarker studies, neuropsychological profiling, diagnostic criteria, or expert consensus, insightful narrative or systematic reviews). Additional reference list prospectation was performed after selecting the main references.

## 3. Discussion

### 3.1. Epidemiology

#### 3.1.1. Population studies

PD is the leading cause of parkinsonism with a worldwide prevalence of 315 cases per 100,000 individuals, representing nearly 1.4% of the population aged 65 years or over [7,8]. PDD affects about 30/100,000 people in the general population and accounts for almost 4% of dementia cases aged 65 years and over [9]. The prevalence of PDD reaches about 30% and achieves 75% of the patients who survive more than ten years since initial PD diagnosis [10].

Additionally, up to 42% of newly diagnosed PD patients fulfill criteria for mild cognitive impairment (PD-MCI), and a pooled analysis of cohort studies showed that the non-amnesic single-domain type was the most common pattern [11]. Longitudinally, if cognition was normal at diagnosis, the cumulative incidence of PD-MCI reaches 9.9% after one year, 23% after three years, and 29% after five years of follow-up [12], while 39% of incident PD-MCI cases progressed to dementia in five years. In the same study, 59% of patients that persisted with PD-MCI at one year converted to PDD.

The long-term Sidney Multicenter PD Cohort revealed alarming dementia rates (83%) in late-stage PD, twenty years after disease onset, virtually ascribing it as an inevitable outcome [5,13]. Likewise, a large Brazilian cross-sectional study that evaluated predictors of the occurrence of NMM in PD showed an exponential increase in PDD prevalence from H&Y stage III onwards (stage III 13%, 53% at stage IV, and 84% at stage V) [14].

#### 3.1.2. Dementia correlates in Parkinson's disease: cohort studies in incident cases

Natural history and risk factors for chronic diseases are traditionally characterized using prospective cohort studies with newly diagnosed patients from a selected geographic area. PDD is frequently described as a disorder with multifactorial etiologies in which common PD-related pathological findings coexist with vascular insults and Alzheimer-type

pathology.

In one of the essential cohort studies on this topic, Domellöf et al. [15] followed 134 patients after their initial diagnosis. The study identified older age, lower initial score on the Mini-Mental State Examination (MMSE), and a higher score on the motor part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) as predictors of PD-MCI and PDD according to the criteria of the International Parkinson's and Movement Disorders Society (MDS). Other prognostic variables included worse baseline performance in episodic memory (Selective Reminding Test - SRT, Brief Visuo-Spatial Memory Test - BVMT), visuospatial function (Benton Judgement of line orientation test - JLOT), semantic verbal fluency, and cognitive flexibility (Trail making Test - TMT, Parts A and B) [16]. Performance in executive function tasks, working memory, phonemic verbal fluency, and language did not predict PDD. PD-MCI observed during the initial assessment predicted a 6-fold increased risk of dementia in five years. Such variables are commonly termed "risk factors," despite representing an already ongoing neuronal degeneration, and would probably be better named "correlates" or "markers" [17].

A previous study focusing on correlates of specific cognitive impairment subtypes according to motor subphenotypes found an association of bradykinesia with working memory and mental flexibility, whereas axial signs (postural instability and gait disorders) were associated with episodic memory and visuospatial functioning. These findings indicate that dopamine responsive motor signs and inflexible thinking could share common dopaminergic networks, which differ from networks involved in tremor, memory, and visuospatial function [16].

The CamPaIGN study followed 142 patients for up to 10 years using comprehensive cognitive assessments [18,19]. The most relevant PDD predictors were older age, motor impairment severity, posterior cortical cognitive deficits (visuospatial), and a particular microtubule-associated tau protein genotype (H1/H1 haplotype) [19]. A strong relationship between posterior cortical deficits and PDD risk was revealed with pentagons' copy and semantic verbal fluency tests. The study identified another important milestone: 46% of patients had PDD after ten years of diagnosis [19].

Another prospective cohort, the ParkWest study, generated several relevant publications [20-22] for the purpose of this review. At baseline, 19% of patients were diagnosed with PD-MCI, a smaller proportion than previous studies. After three years of follow-up, 27% of those who initially met criteria for PD-MCI converted to PDD [20]. PD-MCI diagnosis, thus, brought 39 times higher relative risk for PDD. Poor performance in inhibitory control (Stroop Color and Word test - SCWT) and memory tests (California Verbal Learning Test - CVLT-II) were the strongest conversion predictors. Another cohort study conducted in Canada followed 80 patients reporting the development of PDD in 37% over 4.4 years [23]. The most significant risk factors were REM sleep behavior disorder (RBD), dysautonomia, loss of color discrimination ability, and gait dysfunction. Of these, RBD was the most meaningful predictor for adverse outcomes (odds ratio = 49.7).

These results are in line with a report that proposed the existence of three PD subtypes (benign motor, intermediate, and diffuse/malignant). In the proposed classification, the diffuse/malignant subtype is related to PD-MCI, RBD, and orthostatic hypotension, meaning that these three features represent markers of worse outcomes in motor and non-motor symptoms [24,25]. The concept of PD subtypes, with different progression rates, was further supported by a recent clinical and neuropathological study with data from the Queen Square Brain Bank [6].

### 3.2. Clinical presentation and diagnostic criteria

#### 3.2.1. Cognitive syndrome in Parkinson's disease: frontostriatal and posterior cortex abnormalities

The "dual syndrome" hypothesis states that cognitive deficits in PD are domain-specific and can be divided into two main sets: 1)

manifestations and is a sum of nine subtests: free immediate and delayed verbal memory recall, confrontation naming, sustained attention, working memory, clock-drawing, copy of the clock, alternating and semantic verbal fluency.

The Scale for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-Cog) is another option, specially developed to evaluate PD [42,43]. It assesses memory, attention, executive, and visuospatial functions and has adequate construct validity and internal consistency. The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) has been frequently used to assess cross-sectional or longitudinal cognitive data in PD-MCI [44–46]. It is less time-demanding than other comprehensive batteries and might be completed in less than 40 minutes, in an electronic portable touch-screen device.

### 3.3.3. Clinical comparison between cognitive impairment profiles in Parkinson's disease and Alzheimer's disease

A skilled neurologist, geriatrician, or psychiatrist must adequately distinguish cognitive impairment patterns between common dementias. Previously published evidence functions as a guide. We below pinpoint potentially useful information for clinical practice.

As previously mentioned, attention, executive function, and visuospatial deficits are prominently affected in PDD. Attention usually oscillates, leading to inconstant functionality throughout the day. In letter localizing tasks, PD patients are slower, fluctuate more, and make more errors [47]. Memory deficits in PDD predominantly affect evocative memory, rather than in encoding and storage [48]. There is impairment in short-term recall and decision making, while, unlike AD, language and praxis are relatively preserved. PDD shows less impairment than AD in the three words recall test and the Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale (ADAS-Cog) orientation task [49]. Visuospatial dysfunction in PDD manifests with poor performance in object contour perception tasks, tests of overlapping figures, visual search, and bi-dimensional or three-dimensional drawings [50].

Performance in subtests of AD-specific cognitive scales also shows discrepancies between both disorders. A large study with ADAS-Cog showed that deficits in orientation items were more indicative of AD diagnosis while low performance in the attentional elements of the MMSE, such as the 7's subtraction test, better characterized PDD [51].

## 3.4. Pathophysiology and biomarkers

### 3.4.1. Pathological substrates and biomarkers of dementia in Parkinson's disease

The impact of different neuropathological substrates (concomitant proteinopathies) to PDD remains uncertain. Postmortem studies of PDD cases reveal an overlap of alpha-synuclein (LB), tau protein (neurofibrillary tangles), and amyloid (senile plaques) pathology [52–58]. The hypothesis that states that PDD is frequently comorbid to Alzheimer's disease (AD) pathology is based on the findings of low levels of peptide amyloid- $\beta$ -42 (A $\beta$ -42) in cerebrospinal fluid (CSF), together with imaging and pathological evidence of A $\beta$ -42 cortical deposition in PDD cases [59], as described below.

*In vivo* molecular imaging techniques that quantify pathological markers of brain degeneration, such as amyloid and tau positron emission tomography (PET), have provided insights into the mechanisms and natural histories of brain tissue changes [60–62]. For instance, a meta-analysis of studies using Pittsburgh compound B (C-PiB) PET scans in DLB or PD found increased brain uptake of this amyloid marker in 68% of the DLB group, 34% of the PDD group, and 5% of the PD-MCI group [60].

Although increased amyloid load in the cortical association areas, cingulate gyrus, and striatum were found in PDD [62], this finding is quite inconstant, variable [61]. Correlation is found between <sup>18</sup>F-florbetapir (a radiopharmaceutical that binds to beta-amyloid and has a longer half-life than C-PiB) uptake rates in specific brain areas and performance in distinct cognitive domains (posterior cingulate cortex

vs. memory subscores, and frontal, precuneus, and anterior cingulate cortices vs. naming scores) [63]. Pathological analyses found increased cortical and striatal A $\beta$ -42 regional scores in patients with PDD as compared to cases of PD with preserved cognition. Higher cortical A $\beta$ -42 rates, in addition to older age at disease onset, were able to predict PDD. A $\beta$ -42 deposits have even been associated with Tau protein accumulation in PDD and Dementia with Lewy Bodies (DLB), and animal models suggest a complex interaction between AD and PD pathology [64].

However, the role of the interaction between  $\beta$ -amyloid (Ab), tau, and alpha-synuclein pathologies in PD-MCI is still debatable. In MCI due to AD pathology, for comparison, the high-level Ab deposition occurs decades before cognitive symptoms and plateaus before the onset of cognitive decline. This molecular behavior seems not to happen in PD-MCI or PDD. Also, <sup>18</sup>F-AV1451 PET cross-sectional studies of hyperphosphorylated tau brain deposits in PDD and DLB have shown that tau distribution patterns were no different between PD-MCI and PD with intact cognition (PD-IC). A- $\beta$  distribution, not surprisingly, also did not correlate with cognitive status [61].

Tau burden in PD (PD-IC, PD-MCI or PDD), DLB and AD differ: DLB cases show increased tau deposits with a distinct distribution from AD, involving mainly the primary cortices, while the increased tau marker uptake followed local Ab burden. Ab- PD cases, irrespective of the cognitive status, had no increased cortical AV1451 uptake. Ab+ PD cases had a not significant small increase in tau marker in temporal and lateral occipital cortices [65].

A decrease in the A $\beta$ -42 peptide levels (known to be inversely related to brain density of senile plaques) in PD CSF samples had a high predictive capacity for PDD after five years of follow-up [66]. Nonetheless, a CSF biomarker would only be useful as a putative prognostic marker for PDD if its detection is earlier and more accurate than the mere detection of MCI symptoms clinically.

### 3.4.2. Regional brain degeneration: quantitative structural magnetic resonance imaging as a biomarker?

The understanding of the neurodegenerative process in PDD has also advanced due to quantitative MRI techniques that measure volume loss of cortical and subcortical regions. These techniques assess the cortical thickness and provide volumetric segmentation, along with an evaluation of gray (GM) and white matter (WM) macro- and micro-structural damage. These data could be used as topographical biomarkers of neurodegeneration to identify groups of patients at increased risk for faster cognitive decline. This group of high-risk patients would be selected, based on the imaging parameters, to participate in clinical trials aimed at preventing memory loss. A critical review of the several MRI findings published so far is found elsewhere [67]. Some are summarily described in Table 2, and the next paragraph, with the intent of illustrating their heterogeneity.

Patients with early PDD (within eight years from PD onset) had more pronounced GM atrophy bilaterally in the medial frontal gyrus and the right precuneus, as well as in the left inferior parietal lobule, left superior frontal gyrus, and left middle temporal gyrus [68]. Alternatively, atrophy in the occipital lobes was strongly correlated with PDD compared with PD and PD-IC, which had atrophy predominantly in frontal lobes [69]. Temporal lobe atrophy (including the hippocampus and parahippocampal gyri) was more prominent in AD than PD, while PDD and DLB did not differ in brain volume loss. In PDD, atrophy of the hippocampus and entorhinal cortex is not uncommon but occurs in a milder degree than seen in AD [70].

Correlations have been assessed not only comparing diagnostic categories but also between specific cognitive domains and regional brain measurements. Camicioli et al. reported a correlation between CVLT-II scores and volumes of temporal lobes and left putamen [71]. Ellfolk et al. disclosed a correlation between striatal atrophy and lower performance in phonemic verbal fluency [72]. The same researchers described a positive association between visual memory free recall and

**Table 2**  
Sample of studies that correlated cognitive findings and putative quantitative MRI biomarkers.

Author	Target population	Compared to	Structural findings
Beyer and Aarsland [68]	PDD within 8 yrs of disease onset	PDD after 8 yrs of disease onset	GM loss in medial frontal gyrus, right precuneus, left inferior parietal lobule, left upper frontal gyrus, left middle temporal gyrus.
Burton et al. [151].	PDD	PD-IC, AD, DLB, controls	PDD: occipital lobe atrophy; PD-IC: frontal lobe atrophy; PDD and DLB: similar amount of global brain volume loss. PDD: ventricular enlargement correlated with DRS decline.
Camicioli et al. [87]	Incident PDD (DSM-IV) in 36-months follow-up	PD without dementia, control group	
Goldman et al. [74]	PDD, PD-MCI	PD-IC, controls	PD: reduced volumes of mid-anterior and central portions of corpus callosum; PDD: multisector volume loss of corpus callosum.
Camicioli et al. [71]	PD with declarative memory (CVLT-II) or executive function impairment	Control group	PD with (a) poor executive function: middle temporal gyri, precuneus and cerebellum atrophy; (b)Memory loss: bilateral temporal lobes and left putamen atrophy.
Ellfolk et al. [72]	Non-demented PD	Control group	PD with impaired phonemic verbal fluency: right caudate volume loss.
Ellfolk et al. [73]	Non-demented PD	Control group	PD with low performance in visual memory: right parietal GM loss.
Laakso et al. [70]	PDD, PD	AD, control group,	PDD: hippocampal volume loss; more prominent than PD and controls.
Kenny et al. [69]	DLB, PDD	AD, PD-IC, control group	PDD, AD, DLB: entorhinal cortex (ERC) atrophy; smaller volumes than PD-IC and controls.
Goldman et al. [152]	PDD, PD-IC	Control group	PDD vs. PD-IC: smaller ERC; PDD vs controls: smaller ERC and hippocampi.
Duncan et al. [80]	PD-MCI	PD-IC, controls	PD with impaired semantic verbal fluency and executive performance: increased MD in frontal and parietal tracts; reduced GM in frontal, parietal, and temporal areas.
Shin et al. [81]	PD-MCI (within 1 year of after 1 year of disease onset)	PD-IC (drug naïve)	Early PD-MCI (< 1 y): increased MD and RD in frontal areas; reduced FA in frontal areas.
Price et al. [82]	PD	Control group	PD with impaired processing speed: reduced caudate volume and prefrontal WM FA values; no diff. in cortical thickness.
Pereira et al. [153]	Non-demented PD	-	Semantic verbal fluency scores correlate with GM density in inferior and middle frontal gyrus, diverse temporal lobe regions, and cerebellar hemispheres.
Pereira et al. [75]	PD-MCI, PD-IC	Control group	PD-MCI vs. PD-IC: left precuneus cortical thinning; Visuospatial impairment: relates to superior parietal thickness; Executive dysfunction: relates to frontal, precentral, temporal and parietal cortical thickness; Memory (delayed recall): no cortical correlates.
Mak et al. [86]	PD-MCI	PD-IC	PD-MCI: increased rates of atrophy and ventricular enlargement in 18 months.
Pereira et al. [76]	Non-demented PD	Control group	PD with facial recognition deficit: GM decrease in fusiform gyrus; parahippocampus, middle occipital gyrus, inferior frontal gyrus; PD with visual form discrimination deficit: GM decrease in bilateral superior parietal lobes.
Garcia-Diaz et al. [77]	PD-MCI	PD-IC, control group	PD-MCI: greater cortical thinning in left lateral occipital and inferior parietal regions, and in right medial temporal regions; Relationship between visuospatial and perceptual performance and bilateral degeneration of posterior regions.
Koh et al. [154]	PD (drug-naïve)	-	PD with stereopsis dysfunction: GM decrease in right extrastriate visual cortex (lingual gyrus).
Foo et al. [78]	PD-MCI, PD-converted to MCI (in 18 months follow-up)	PD-IC	PD-MCI: lower baseline volumes in the left fimbria, right CA1, and right HA. PD-converters: decline in volumes of CA2-3. Baseline volumes of GC-DG, right CA4, left parasubiculum and left HATA predicted conversion from PD-IC to PD-MCI.

PDD, PD-dementia; PD-IC, PD with intact cognition; PD-MCI, PD with mild cognitive impairment; ERC, entorhinal cortex; GM, gray matter; WM, white matter; FA, fractional anisotropy; MD, mean diffusivity; RD, radial diffusivity; AD, Alzheimer's disease; DLB, Dementia with Lewy bodies; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders 4<sup>th</sup> edition; DRS, Dementia Rating Scale.

right parietal cortex thickness [73]. Volumes of subsections of corpus callosum predicted performance in distinct cognitive domains in a study by Goldman et al.: central portion volumes correlated with attention/working memory, mid-posterior with executive functions, language and memory, and posterior section with memory and visuospatial domains [74].

Posterior cortical dysfunction (such as difficulties in detecting objects, categorizing visual stimuli, and recognizing facial expressions) was associated with particular atrophy patterns in the extrastriate visual cortex. PD-MCI cases with facial recognition deficits had involvement of the ventral occipitotemporal cortex, whereas those with visual form distinction deficits disclosed atrophy in the dorsal parietal areas [75–77]. Atrophy of the non-dominant extrastriate visual cortex is analogously believed to be the neuroanatomical substrate of stereopsis dysfunction.

Lower volumes in the left fimbria, right CA1, and right hippocampal-amygdaloid transition region (HATA) were described in PD-MCI patients. Over 18 months, patients that converted to MCI (with

episodic memory and executive function impairments) showed a more significant decline in volumes of the CA2/CA3 subfield compared to PD-IC. Lower baseline volumes of the granule cell layer of the dentate gyrus (GC-DG), right CA4, left parasubiculum and left HATA predicted conversion from PD-IC to PD-MCI [78]. In another cohort of initially non-demented PD patients using 3T MRI, the group that converted to PDD had smaller volumes in the CA1, subiculum, and presubiculum at baseline, along with increased atrophy of the presubiculum, parasubiculum, GC-DG, and fimbria. Reduced subiculum and fimbria volumes related to decline in attention and executive functions, respectively [79].

In a cohort of incident PD cases, using diffusion tensor imaging (DTI), those with impaired performance in semantic verbal fluency and Tower of London tests had increased mean diffusivity (MD) in the frontal and parietal tracts, with preserved fractional anisotropy (FA). This finding denotes an early loss of frontal and parietal white matter integrity in PD-MCI [80]. Shin et al. equally identified WM microstructural damage in PD-MCI, with increased FA and decreased MD in

frontal areas [81]. Reduced processing speed correlated with diminished FA in prefrontal WM and reduced caudate nuclei volume [82].

Cortical thinning was uncovered in *de novo* untreated PD, even before diagnostic criteria for MCI were fulfilled, suggesting that the cortical spread of the neuronal LB pathology, and consequent cortical neuronal loss, might be even earlier than expected [75,83]. Even during the so-called PD prodromal stage, it might be identified in individuals with RBD that further progressed to PD [84]. Patients with idiopathic RBD (iRBD) ( $n = 27$ ) have shown early thinning of the lateral occipital cortex and postcentral gyrus, compared to controls ( $n = 31$ ) [84].

The ICICLE-PD study, which evaluated cognitive symptoms progression in an eighteen months interval, showed that subjects with PD-MCI had accelerated cortical thinning in the caudal left medial frontal cortex, right superior frontal cortex, and left superior temporal cortex. In a non-demented PD group, the thickness of frontal and parietotemporal cortex, left fusiform gyrus, left superior frontal cortex, left inferior parietal cortex, left orbitofrontal cortex, and right parahippocampal gyrus correlated with MoCA scores [85]. Subcortical structures atrophy could also predict clinical outcomes: smaller volumes of left accumbens nucleus, left caudate, and both hippocampi were found in the PD-MCI group. Curiously, in contrast to earlier studies, there was no correlation with occipital lobe cortex thinning. PD-MCI cases had increased longitudinal rates of global brain atrophy and ventricular enlargement compared to PD-IC, suggesting that brain volume measurements could be used as biomarkers for upcoming clinical trials [86]. As such, expansion of the lateral ventricle and atrophy of the corpus callosum have been proposed as imaging biomarkers that covariate with cognitive decline [74,86,87].

The above-shown variety of findings denotes a still-ongoing search for viable and reliable MRI biomarkers. Most studies have been cross-sectional, with heterogeneous populations, and a high chance of mixing individuals with distinct pathological stages or non-motor subtypes of PD. As such, it is still not clear exactly when these changes begin, despite studies suggesting that it starts in the prodromal stage [84]. Prospective cohorts with imaging and molecular biomarkers, such as Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) and ICICLE-PD studies, increasingly clarify this subject [46,80,85,88].

#### 3.4.3. Metabolic brain dysfunction: earlier imaging correlate for PD-MCI and PDD

Metabolic imaging using positron emission tomography (PET), especially with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) radiotracer, is a well-established method for diagnosis of neurodegenerative dementias, such as AD, frontotemporal dementia and DLB, a setting in which it provides an important complement to clinical features [89,90]. FDG signal correlates strongly with synaptic activity and blood flow [91]. The change in glucose metabolism in PD appears to precede cerebral atrophy measured by voxel-based morphometry methods [92], suggesting that FDG-PET enables an appropriate earlier imaging biomarker that correlates with cognitive decline. A summary of relevant studies about this topic is shown in Table 3.

A particular pattern of metabolic covariation, called the "PD Cognition-related spatial covariance Pattern" (PDCP), closely correlated with poor performance in executive function and memory tests, has been described initially by Huang et al. (2007) [93]. PDCP is characterized, in FDG-PET, as a sum of hypometabolism in the prefrontal cortex, rostral supplementary motor area, dorsal premotor cortex, precuneus, inferior parietal lobe, and relative hypermetabolism in the cerebellar vermis and dentate nuclei (Fig. 1) [93,94].

The magnitude of the PDCP expression showed strong correlations with executive function (TMT-B, Symbol Digit Modalities Test - SDMT), memory (CVLT), and visuospatial function (Hooper Visual Organization Test - VOT) [89].

The same group, led by David Eidelberg, had previously described another pattern of metabolic spatial covariance specifically related to the progression of motor symptoms, called "PD-Related motor

covariation Pattern" (PDRP) [94–96]. The PDRP shows changes in metabolism at critical points in the cortico-striatal-pallidal-thalamo-cortical pathway: increased activity in pallidum-thalamic pathway, primary motor cortex and pons, and relative hypometabolism in superior premotor and lateral parietal regions [95–98]. Longitudinally, the expression of both patterns, PDRP and PDCP, increases with PD duration, but at different rates. The increase in PDCP expression has a slower pace, which would be explained by probable later neurodegeneration of the cerebral cortex [94].

#### 3.4.4. Combined biomarkers for cognitive impairment prediction in PD

A biomarker of cognitive dysfunction in PD must accurately predict the evolution of a complex brain pathology characterized by areas of neurodegeneration, loss of neurotransmission pathways, and abnormal protein deposition in brain cells [99,100]. Many candidate biomarkers of cognitive impairment based on dysregulated molecules and anatomophysiological changes are yet available. Still, most lack enough accuracy to translate into the clinical practice as a single biomarker [101]. This limitation could be circumvented by using combinations of biomarkers to improve accuracy and reproducibility.

A prospective study that evaluated a cohort of 45 drug-naïve PD patients for five years found that resting quantitative electroencephalography (qEEG) and  $^{123}\text{I}$ -ioflupane SPECT ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT) at the caudate level were reliable prognostic markers as they predicted cognitive outcome with 82% and 80% accuracy, respectively [102]. Liu et al. (2017) proposed a cognitive risk prediction model based on age at onset, baseline MMSE, education attainment, motor exam, sex, depression, and Glucocerebrosidase (GBA) mutation status [103]. This multivariate model showed accuracy in predicting cognitive decline within ten years from disease diagnosis, with an area under the curve (AUC) > 85%. The model also predicted dementia or disabling cognitive impairment (AUC = 0.88) and provided a high negative predictive value.

Finally, a study with the PPMI cohort data examined the predictive value of biomarkers tested separately or combined [104]. There was a significant improvement in accuracy by combining five markers: age, University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) score, RBD Screening Questionnaire (RBDSQ), CSF amyloid A $\beta$ 42, and dopamine transporter (DAT) imaging, which predicted cognitive impairment at two years with AUC = 0.80. In summary, the combination of biomarkers represents a promising strategy to increase accuracy in predicting PD-MCI and PDD.

### 3.5. Neuropharmacology

#### 3.5.1. Neurotransmitter systems and correlation with cognitive and behavioral symptoms

Dysfunction in several neurotransmitter systems and brainstem nuclei have been implicated in PD-MCI and PDD (Fig. 2). These include acetylcholine (mainly associated with executive and posterior cortical deficits), dopamine (associated with dysexecutive syndrome), norepinephrine (related to inattention, inhibitory control, mood disorders), and serotonin (linked to depressed mood, and hallucinations) (Fig. 3). The proportion of which each neurotransmitter system generates a specific symptom is however tricky to define, as the remote and neighboring axonal projections reach numerous and diverse brain regions. As such, a precise relationship between neurotransmitter deficits and selective cognitive dysfunctions are strictly theoretical, although useful due to mechanism-based potential therapeutic implications [105].

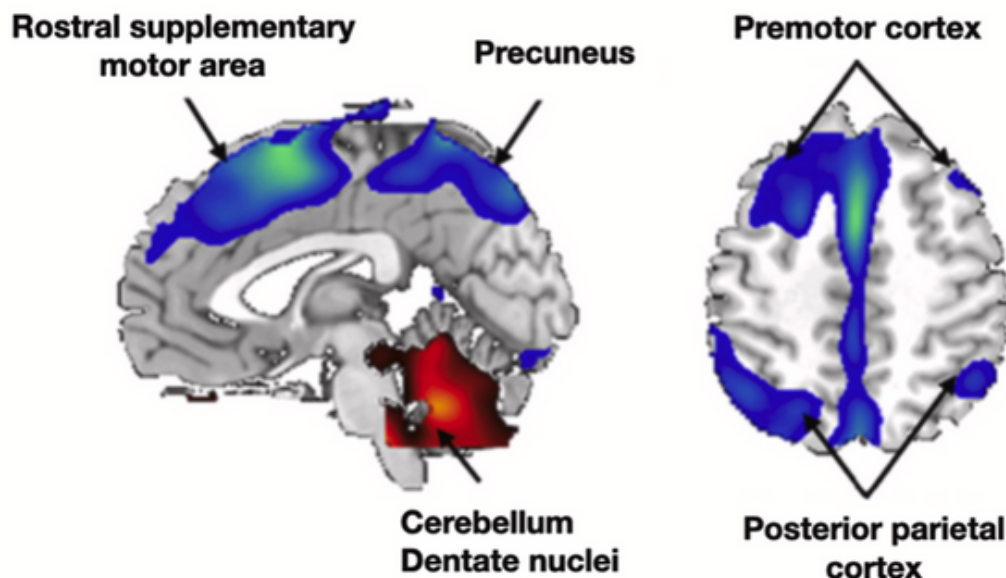
**3.5.1.1. Dopamine.** Functional imaging studies in drug-naïve patients have shown that dopamine deficiency has no correlates with visuospatial or memory functions. In contrast, frontal dopaminergic projections via ventral tegmental area (VTA) and striatum correlate with the dysexecutive syndrome [106]. In executive dysfunction, there

**Table 3**  
Sample of studies that correlated cognitive findings and metabolic or perfusion findings in SPECT and PET.

Author and year	Target population	Compared to	Method	Metabolic or Perfusion findings
Nobili et al., 2008 [155] Osaki et al., 2009 [156]	PD-MCI PDD, Incident PDD with 43 + -28 months follow-up	PD-IC, control group, aMCI without PD PD without dementia	99Tc-ECD - SPECT 123I-IMP - SPECT	PC-MCI: ↓ perfusion in posterior parieto-occipital cortex, when compared to control and aMCI groups PDD: ↓ perfusion in R posterior cingulate, R precuneus and L posterior cingulate area. PD without dementia (follow-up): ↓ perfusion in the L anterior frontal gyrus. PDD(follow-up): ↓ perfusion in the R inferior parietal lobule.
Pappas et al., 2011 [157]	Drug-naïve PD-MCI	Drug-naïve PD-IC, control group	FDG-PET	ROI analysis PD-MCI: ↓ metabolism in superior prefrontal and orbitofrontal cortices, caudate and putamen compared to PD-aMCI and control group; ↓ metabolism in precuneus, inferior parietal, and associative occipital cortices compared to controls Voxel-based analysis PD-MCI: ↓ metabolism in precuneus, L superior/middle, inferior frontal gyri and L superior occipital gyrus; compared to the control group.
García-García et al., 2012 [158]	PDD	PD-MCI, PD-IC, Control group	FDG-PET	PDD: bilaterally ↓ perfusion in the frontal, parietal, occipital and temporal lobes and in the posterior cingulate cortex (compared with PD-IC); ↓ metabolism mainly in parietal, occipital and temporal lobes than in PD-MCI; and in anterior cingulate cortex, and the caudate nucleus (compared with controls).
Fin et al., 2015 [159]	PDD	Alzheimer's disease, MCI	FDG-PET, 11C-PIB-PET, 11C/IR PK11195-PET	PD-MCI: ↓ metabolism in L frontal lobe and L parietal lobe (compared with PD-IC); ↓ metabolism in the parietal, occipital, frontal and temporal lobes (compared to controls).
Colloby et al., 2016 [160]	PDD	Control group	99mTc-HMPAO-SPECT	PDD: ↑ microglial activation, and ↓ glucose metabolism compared with controls; inverse correlation between levels of microglial activation and glucose metabolism in temporoparietal cortical regions and medial temporal lobe.
Firbank et al., 2016 [45]	PD-MCI	PD-IC, control group	FDG-PET	PDD: ↓ in M1/M4 binding in basal forebrain, temporal, striatal, insula, and anterior cingulate, preserved or ↑ in front and parietal-occipital areas; ↓ rCBF in temporoparietal and prefrontal areas with ↑ in cerebellum, brainstem, striato thalamic, and motor regions. PD-MCI and PD-IC: ↓ metabolism in temporal lobe and ↑ metabolism in frontal white matter compared with controls.
García-salas et al., 2016 [161]	PD-MCI over the age of 60 years with visual hallucinations (VH-n), control group	PD-MCI without visual hallucinations (VH-n), control group	FDG-PET	PD-MCI: ↑uptake ratio in angular gyrus/cerebellum (compared with PD-IC and control group). FDG uptake ratio in angular gyrus/cerebellum predicted MMSE and MoCA scores at 18 months. PD VH-n: ↓ FDG uptake bilaterally in occipital and parietal cortices, and less evident in the R temporal and L cingulate than VH-n; (compared to controls): extensive ↓ metabolic areas bilaterally in parieto-occipital and temporal cortex, and to a lesser extent frontal cortex; VH-p who converted to PDD: more extended ↓ metabolism than non-converters in the L, parahippocampal gyrus, L uncus, R temporal lobe and bilateral caudate.
Tang et al., 2016 [162]	PDD	PD-MCI, PD-IC	FDG-PET	VH-n who converted to PDD: ↓ metabolism in temporal lobes, R cuneus and smaller areas in R precentral and angular gyrus (compared with controls). PD-MCI: limited areas of ↓ metabolism in the R superior frontal and precentral gyri, L superior temporal, posterior cingulate, and parahippocampal gyri, and limited ↑ metabolism in the L postcentral gyrus, L paracentral lobule and R precentral gyrus (compared with PD-IC).
Arnaldi et al., 2017 [102]	PD cognitively worsened after 2 to 9 years follow-up	PD cognitively stable	123I-FP-CIT-SPECT	PDD: ↓ FDG uptake in the R superior frontal, L precentral gyrus, L parietal lobule, R angular gyrus, L supramarginal gyrus, L precuneus and cuneus, and ↑ metabolism in the L cingulate gyrus (compared with PD-MCI group); relative ↓ metabolism in the R frontal lobe, R inferior parietal lobule, R supramarginal gyrus, bilateral middle temporal gyrus, L posterior cingulate, bilateral precuneus and L cuneus, associated with ↑ metabolism in R paracentral lobule (compared with PD-IC patients).
Blum et al., 2018 [163]	PD	Non-demented PD, controls	FDG-PET	The more affected hemisphere caudate FDG nondisplaceable binding ratios showed a sensitivity of 84% and a specificity of 76% in predicting cognitive worsening. PD with or without MCI: widespread ↓ metabolism in the parietal, occipital, temporal and frontal lobes (compared with control). Extent of ↓ metabolism increased with advancing cognitive decline. MCI-related ↓ metabolism in the cerebellum and brainstem.
Pikoto et al., 2018 [164]	PDD after 4 years follow-up	PD-MCI, PD-IC	FDG-PET	All who converted to dementia: atypical FDG-PET pattern at baseline, ↓ FDG uptake in the posterior parietal-occipital regions (DLB-like pattern, AD-like pattern), FTD-like or CBS-like pattern
Wu et al., 2018 [165]	PD	Control group	FDG-PET	PD: Z-scores of executive function, attention, memory, and visuospatial function had positive correlation with uptake in posterior temporo-parieto-occipital region.

PDD, PD-dementia; PD-IC, PD-intact cognition; PD-MCI, PD with mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease; aMCI, amnesic MCI; SPECT, single-photon emission computed tomography; PET, positron emission tomography; 99Tc-HMPAO, 99mTc-hexamethylpropylene amine oxime; 99Tc-ECD, Technetium-99m ethyl cysteinate dimer; SPECT, 123I-IMP, N-isopropyl-p-[123I]-iodoamphetamine; 11C-PIB, 11C-Pittsburgh compound B; 11C/IR(PK11195, 1-(2-chlorophenyl)-N-methyl-N-[1-methyl-propyl]-3-isouquinoline carboxamide; FDG-PET, [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography; 123I-FP-CIT-SPECT, 123I-iodoflupane SPECT.

## Parkinson's Disease Cognition-related metabolic Pattern (Eidelberg's PDCP)



**Fig. 1.** Parkinson's disease cognition-related metabolic spatial covariance pattern (PDCP) is defined by principal component analysis of FDG-PET data, initially described by Eidelberg's group. Blue spectrum colors show hypometabolism in medial (rostral supplementary motor area and precuneus) and lateral (premotor cortex and posterior parietal lobe) cortical regions. Red spectrum colors show hypermetabolic cerebellar areas, including dentate nuclei. (Adapted picture from Poston & Eidelberg, 2010 [94], and Eidelberg, 2009 [90], authorized kindly by David Eidelberg, Center for Neurosciences, Feinstein Institutes for Medical Research)

is a decline in the performance of tasks that involve a trial of demands. In fact, "executive function" is a generic term that concerns distinct cognitive abilities such as problem-solving, planning/sequencing, rule alternation and maintenance, task switching, manipulation of working memory, and inhibition of responses [107].

Treatment-naïve patients who start dopaminergic replacement exhibited a transitory eighteen months improvement in working memory and tasks involving frontal circuits [108]. An acute cognitive effect of levodopa administration on executive functions and working memory is well-known and directly influenced by its pharmacokinetics, paralleling fluctuations of the drug's serum levels [109,110].

The cognitive dose-response curve to dopamine concentration depicts an inverted U-shaped type of curve. Both low and high dopamine levels in the prefrontal cortex (PFC) are inadequate from a cognitive point of view [26,105]. The dopaminergic effect additionally depends on polymorphism of specific genes, such as the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and cAMP-regulated phosphoprotein of molecular weight 32 kDa (DARPP-32), which mediates frontal dopaminergic signaling [111]. A particular COMT genetic polymorphism (Val158Met) seems relevant to the dopamine-dependent impairment in frontal cognitive tasks [112].

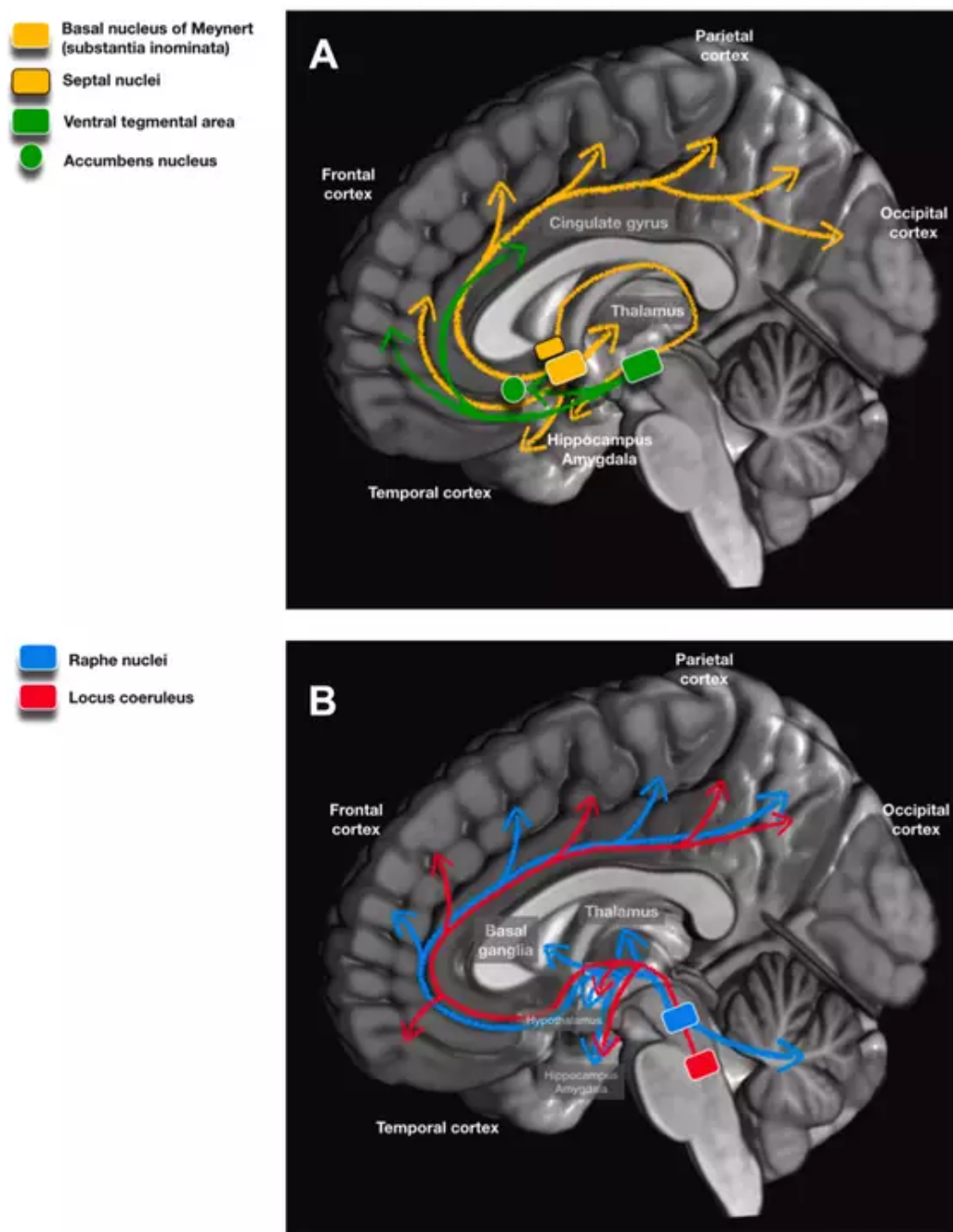
Executive dysfunction is seemingly related to functional disruption of the connection between the dorsolateral/ventrolateral PFC and the striatum, due to dysfunction of the parallel associative cortico-striatal circuits, highly dependent on dopamine [105]. Damage of the mesocortical dopaminergic pathway might play a significant role in executive dysfunction [112]. This pathway originates in the VTA and projects to neocortex, insula, and cingulate gyrus. These structures are implied in cognitive flexibility and recruit other circuits, such as the fronto-parietal attentional network (FPAN), to undertake mental demands in tasks of set-shifting [105].

Cognitive flexibility consists of adapting thinking or attention in response to changing demands. A deficit in alternating attention between tasks is well-disclosed in PD, improves with dopaminergic replacement, and reappears upon treatment withdrawal [113–116]. PD patients generally struggle to inhibit competitive information and show high sensitivity to interference in attention. The basal ganglia, especially its dorsal portion and its connection to PFC, have a central role in selecting and inhibiting competing cognitive information [105,114].

**3.5.1.2. Acetylcholine.** Cholinergic dysfunction is a progressive process in PD. There is a linear relationship between the amount of denervation and the severity of cognitive impairment. Anatomopathological studies in PDD patients have shown a reduction in choline acetyltransferase activity and the density of vesicular carriers of acetylcholine in the entire neocortex [117–119]. PDD shows a severe and global reduction in the cholinergic marker  $^{11}\text{C}$ -MP4A PET uptake ( $k_3$ ) in the cortex, whereas, in PD-IC, the decline is restricted to occipital lobes [120]. Shimada et al. confirmed that medial occipital (i.e., cuneus) cholinergic dysfunction is an early hallmark in PD [121].

Over 50% of the neuronal population of the basal nucleus of Meynert (BNM) degenerates in PDD [122–124]. The BNM is a compact basal forebrain nucleus composed of cholinergic neurons that project diffusely to the cortical mantle (the so-called cholinergic corticopetal pathway) [105,122]. It boosts selective attention, reinforcing the detection of salient stimuli, i.e., amplifies the ratio between signal and background noise [105]. The cholinergic corticopetal output is likewise a desynchronizer of the electroencephalographic activity, which replaces slow synchronized delta waves with desynchronized beta and gamma rhythm [125–127]. Fluctuations in attention and global cognitive decline in PDD correlates to increased spectral power of the slow frequency bands (delta-theta) in qEEG [127–129].





**Fig. 2.** Degenerated basal forebrain and brainstem nuclei and its circuitry in Parkinson's disease, associated with neurotransmitter deficits and cognitive impairment. In the figure, main nuclei are represented by colored round squares. A) Green round square: *ventral tegmental area* (dopaminergic), in midbrain; green ellipse: *nucleus accumbens*; yellow round square with white outline: *basal nuclei of Meynert* (cholinergic), in basal forebrain; yellow round square with black outline: *septal nuclei* (cholinergic), projecting to mesial temporal lobe; colored arrows represent main ascending pathways from these nuclei. B) Red round square: *locus coeruleus* (noradrenergic), in pons; blue round square: *medial raphe nuclei* (serotonergic), in the midbrain; colored arrows represent main ascending pathways from these nuclei.

### Relationship between neurotransmitter systems and cognitive impairments in Parkinson's disease

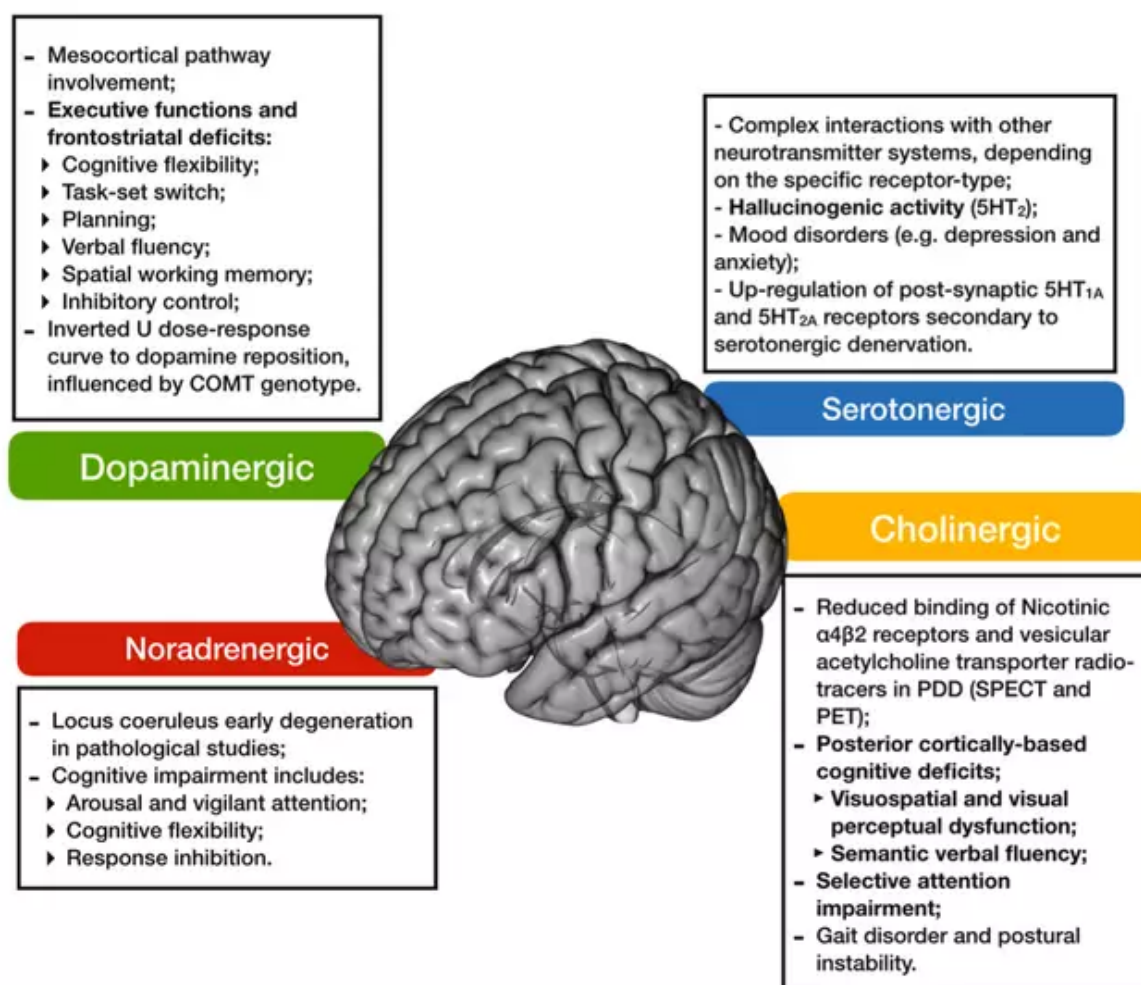


Fig. 3. Correlations between circuitry breaks, neurotransmitters deficits, and cognitive manifestations in Parkinson's disease. In the model, the four central neurotransmitter systems known to be implicated in cognitive impairment are represented.

Performance in Boston Naming test and intrusions in word lists of the CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) battery also significantly correlated with the density of nicotinic α4β2 acetylcholine receptors in cortical (right parietal cortex) and subcortical areas (thalamus and posterior subcortical region) [130]. Low cognitive performance thus correlates with widespread neocortical cholinergic denervation.

Loss of muscarinic binding sites occurs in substantia nigra, hippocampus, and neocortex [123]. However, the cholinergic system locates not only in basal forebrain nuclei, such as BNM (Ch4 neurons) but also in brainstem locations, which includes pedunculopontine nuclei (Ch5 neuron group) and laterodorsal tegmental nuclei [119]. Both project to thalami and correlate to dopaminergic-insensitive akinesia and gait freezing. Cholinergic deficits in thalamus and cortex, as measured by <sup>11</sup>C-PMP PET scan, could be predicted, with high accuracy, in those PD cases that combine RBD and repeated falls history. Conversely, isolated cortical acetylcholine deficit is anticipated by slow walk time and lower MoCA scores [131].

**3.5.1.3. Noradrenaline.** Neuronal degeneration of the *locus coeruleus* (LC), impairing the noradrenergic pathway, is one of the earliest events in the PD pathological process occurring in its prodromal stages (Braak II) [1,2,132]. Lower levels of noradrenaline in the PFC decrease responsiveness to sensory inputs and impair cognitive flexibility and vigilant attention [133–135]. Zarow et al. showed 83% neuronal loss into the LC in PD, which was more significant than neuronal death in the substantia nigra (76%) and the BNM (37%) [124]. Even in early PD, attentional deficits are recognized and aggravated by norepinephrinergic neuronal dysfunction [135,136]. Volitional changes in attention and reaction times depend on the FPAN, modulated by the LC [105,137,138].

Inhibition of responses, reflex impulsivity, and aversion to delay are impulsive manifestations that might be independent of the dopaminergic system. They are encountered in PD even in the absence of overt impulse control disorders. Response inhibition is defined as the ability to suppress inappropriate actions in a given context and interfere with goal-driven behavior and might be tested experimentally with Stop

Signal or Go-NoGo Tests [139,140]. In acute psychophysical experiments, atomoxetine, a norepinephrine uptake inhibitor, seemed to modulate response inhibition deficits in PD [140–142].

**3.5.1.4. Serotonin.** The dorsal nucleus of the raphe densely innervates the basal ganglia and projects to the frontal cortex and limbic system [143]. Serotonin produced in this nucleus has a facilitating influence on dopaminergic transmission through a variety of receptors, such as the 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, and 5HT<sub>4</sub> receptors. The 5-HT<sub>2C</sub> receptor, by its turn, decreases dopamine release [144]. The serotonergic system is also a modulator of GABAergic and glutamatergic activity, essential neurotransmitters in the relay stations of direct and indirect corticostriatal-palido-thalamocortical pathways.

According to Halliday et al. [119,145], the B5/8 serotonergic system (in the median raphe nuclei) predominantly degenerates in PDD, a fact that combines with increased 5-HT turnover (in DLB, and possibly, by analogy, in PDD) [146], and increased density of 5-HT<sub>2A</sub> receptors [147].

The serotonergic system is consistently implied in mood disorders and psychosis. Complex, well-formed visual hallucinations are common among patients with PD and more frequent in advanced stages. The involvement of 5-HT<sub>2</sub> receptors in the genesis of hallucinations and psychosis in PD is well-documented [148] and is confirmed by symptomatic improvement following 5-HT<sub>2A/2C</sub> antagonist administration. At low doses (below 50 mg), clozapine has a higher affinity for 5-HT<sub>2A</sub> receptors [149], accounting for most of its therapeutic effect. Pimavanserin, an inverse agonist of 5-HT<sub>2A</sub> receptors, which exerts selective receptor agonism with no significant binding to other metabotropic receptors, has also shown applicability in treating psychosis in PD [150].

#### 4. Summary and future challenges

There is still much to explore in the field of pathophysiology and neuropharmacology in PD-related cognitive impairment. PDD-related neurodegeneration could be caused by comorbid amyloid disease, secondary vascular injury, LB spreading on the cortical mantle, all of which seem to occur both independently and simultaneously. The cognitive frontostriatal and posterior cortical impairments are a neuropsychological correlate of pathological processes ongoing into complex brain networks, such as the catecholaminergic and cholinergic systems, as well as in other cortical and subcortical structures. Well-designed studies that establish correlations between imaging biomarkers, clinical outcomes, and pathological results are able to uncover the timeline of neurodegeneration in PD-MCI.

Research is growing about specific ligands for  $\beta$ -amyloid and tau protein as potential biomarkers with diagnostic and prognostic implications. Identification of useful biomarkers for alpha-synuclein is awaited; this could help to elucidate each of these proteins' role in the pathophysiology of PDD. PET microglial activation markers and advanced diffusion MRI techniques, such as high angular resolution diffusion imaging with full-brain tractogram, multicompartiment diffusion models, and free-water imaging, emerge as technological advances, still lacking follow-up studies.

This overview is meant to briefly summarize data related to the pathophysiological, clinical and neuropharmacological aspects of cognitive impairment in PD from a system-wide point of view. From a clinical perspective, we assert that clarifying cognitive impairment's detailed features is fundamental to appropriately understand patients' complaints and provide adequate care.

#### Funding

This research was partially funded by the Research Support Foundation of the Federal District (FAP-DF), grant number 193001612/2016. The presented overview is part of the Ph.D. project of one of the authors, PB.

#### Declaration of Competing Interest

None.

#### Acknowledgments

PB would like to thank the Neurology Unit, Hospital de Base do Distrito Federal, for support during the coordination of the Parkinson's Disease and Movement Disorders section. We would like to thank GETMOV (*Grupo de Estudos em Transtornos do Movimento de Brasília*, <https://www.getmov.net>), a setting where prolific discussions on PD biomarkers have taken place. We would also like to thank Dr. Nasser Allam and Dr. Monalisa Dias for their suggestions after critical reading of the first drafts.

#### References

- [1] H. Braak, K. del Tredici, Invited article: nervous system pathology in sporadic Parkinson disease, *Neurology* 70 (2008) 1916–1925, <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312279.49272.9f>.
- [2] R.U.H. Braak, K. Del Tredici, H. Bratzke, J. Hamm-Clement, D. Sandmann-Keil, Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages), *J. Neurol.* 249 (2002) 1–5, <https://doi.org/10.1007/s00415-002-1301-4>.
- [3] H. Braak, U. Rüb, K. del Tredici, Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease, *J. Neurol. Sci.* 248 (2006) 255–258, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.011>.
- [4] J. Parkinson, *An essay on the shaking palsy* (Reprinted), *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.* 14 (2002) 223–236.
- [5] W.G.J. Reid, M.A. Hely, J.G.L. Morris, C. Loy, G.M. Halliday, Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney multicentre study), *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82 (2011) 1033–1037, <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.232678>.
- [6] E. de Pablo-Fernández, A.J. Lees, J.L. Holton, T.T. Warner, Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson Disease, *JAMA Neurol.* 76 (2019) 470, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4377>.
- [7] T. Pringsheim, N. Jette, A. Frolikis, T.D.L. Steeves, The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis, *Mov. Disord.* 29 (2014) 1583–1590, <https://doi.org/10.1002/mds.25945>.
- [8] L. Hirsch, N. Jette, A. Frolikis, T. Steeves, T. Pringsheim, The incidence of Parkinson's Disease: a systematic review and meta-analysis, *Neuroepidemiology* 46 (2016) 292–300, <https://doi.org/10.1159/000445751>.
- [9] D. Aarsland, J. Zaccai, C. Brayne, A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 20 (2005) 1255–1263, <https://doi.org/10.1002/mds.20527>.
- [10] D. Aarsland, M.W. Kurz, The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease, *J. Neurol. Sci.* 289 (2010) 18–22, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.034>.
- [11] D. Aarsland, K. Bronnick, C. Williams-Gray, D. Weintraub, K. Marder, J. Kulisevsky, D. Burn, P. Barone, J. Pagonabarraga, L. Allcock, G. Santangelo, T. Foltynie, C. Janvin, J.P. Larsen, R.A. Barker, M. Emre, Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis, *Neurology* 75 (2010) 1062–1069, <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c99d0e>.
- [12] K.F. Pedersen, J.P. Larsen, O.-B. Tysnes, G. Alves, Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease, *Neurology* 88 (2017) 767–774, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003634>.
- [13] M.A. Hely, W.G.J. Reid, M.A. Adena, G.M. Halliday, J.G.L. Morris, The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years, *Mov. Disord.* 23 (2008) 837–844, <https://doi.org/10.1002/mds.21956>.
- [14] R.P. Munhoz, H.A. Teive, H. Eleftheriorinou, L.J. Coin, A.J. Lees, L. Silveira-Moriyama, Demographic and motor features associated with the occurrence of neuropsychiatric and sleep complications of Parkinson's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84 (2013) 883–887, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304440>.
- [15] M.E. Domellöf, U. Ekman, L. Forsgren, E. Elgh, Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up, *Acta Neurol. Scand.* 132 (2015) 79–88, <https://doi.org/10.1111/ane.12375>.
- [16] M.E. Domellöf, E. Elgh, L. Forsgren, The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naïve newly diagnosed patients with Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 26 (2011) 2183–2189, <https://doi.org/10.1002/mds.23814>.
- [17] D.R. Offord, H.C. Kraemer, Risk factors and prevention, *Evid. Based Mental Health* 3 (2000) 70–71, <https://doi.org/10.1136/ebmh.3.3.70>.
- [18] C.H. Williams-Gray, J.R. Evans, A. Goris, T. Foltynie, M. Ban, T.W. Robbins, C. Brayne, B.S. Kolachana, D.R. Weinberger, S.J. Sawcer, R.A. Barker, The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort, *Brain* 132 (2009) 2958–2969, <https://doi.org/10.1093/brain/awp245>.
- [19] C.H. Williams-Gray, S.L. Mason, J.R. Evans, T. Foltynie, C. Brayne, T.W. Robbins, R.A. Barker, The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84 (2013) 1258–1264, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305277>.

- [20] K.F. Pedersen, J.P. Larsen, O.-B. Tysnes, G. Alves, Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson Disease, *JAMA Neurol.* 70 (2013) 580, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2110>.
- [21] O.V. Tveiten, G.O. Skeie, K. Haugarvoll, B. Müller, J.P. Larsen, O.B. Tysnes, Treatment in early Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study, *Acta Neurol. Scand.* 128 (2013) 107–113, <https://doi.org/10.1111/ane.12055>.
- [22] D. Aarsland, K. Bronnick, J.P. Larsen, O.B. Tysnes, G. Alves, Norwegian ParkWest Study Group, cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest Study, *Neurology* 72 (2009) 1121–1126, <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb>.
- [23] J.B.M. Anang, J.-F. Gagnon, J.-A. Bertrand, S.R. Romenets, V. Latreille, M. Panisset, J. Montplaisir, R.B. Postuma, Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study, *Neurology* 83 (2014) 1253–1260, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000842>.
- [24] S.-M. Ferestehnejad, S.R. Romenets, J.B.M. Anang, V. Latreille, J.-F. Gagnon, R.B. Postuma, New clinical subtypes of parkinson disease and their longitudinal progression, *JAMA Neurol.* 72 (2015) 863, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0703>.
- [25] S.-M. Ferestehnejad, Y. Zeighami, A. Dagher, R.B. Postuma, Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression, *Brain* 140 (2017) 1959–1976, <https://doi.org/10.1093/brain/awx118>.
- [26] A.A. Kehagia, R.A. Barker, T.W. Robbins, Cognitive impairment in Parkinson's Disease: the dual syndrome hypothesis, *Neurodegener. Dis.* 11 (2013) 79–92, <https://doi.org/10.1159/000341998>.
- [27] J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky, Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease, *Neurobiol. Dis.* 46 (2012) 590–596, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.029>.
- [28] M. Emre, D. Aarsland, R. Brown, D.J. Burn, C. Duyckaerts, Y. Mizuno, G.A. Broe, J. Cummings, D.W. Dickson, S. Gauthier, J. Goldman, C. Goetz, A. Korczyn, A. Lees, R. Levy, I. Litvan, I. McKeith, W. Olanow, W. Poewe, N. Quinn, C. Sampaio, E. Tolosa, B. Dubois, Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 22 (2007) 1689–1707, <https://doi.org/10.1002/mds.21507>.
- [29] I. Litvan, J.G. Goldman, A.I. Tröster, B.A. Schmand, D. Weintraub, R.C. Petersen, B. Mollenhauer, C.H. Adler, K. Marder, C.H. Williams-Gray, D. Aarsland, J. Kulisevsky, M.C. Rodriguez-Oroz, D.J. Burn, R.A. Barker, M. Emre, Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society task force guidelines, *Mov. Disord.* 27 (2012) 349–356, <https://doi.org/10.1002/mds.24893>.
- [30] B. Dubois, D. Burn, C. Goetz, D. Aarsland, R.G. Brown, G.A. Broe, D. Dickson, C. Duyckaerts, J. Cummings, S. Gauthier, A. Korczyn, A. Lees, R. Levy, I. Litvan, Y. Mizuno, I.G. McKeith, C.W. Olanow, W. Poewe, C. Sampaio, E. Tolosa, M. Emre, Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force, *Mov. Disord.* 22 (2007) 2314–2324, <https://doi.org/10.1002/mds.21844>.
- [31] B. Winblad, K. Palmer, M. Kivipelto, V. Jelic, L. Fratiglioni, L.-O. Wahlund, A. Nordberg, L. Backman, M. Albert, O. Almkvist, H. Arai, H. Basun, K. Blennow, M. de Leon, C. DeCarli, T. Erkinjuntti, E. Giacobini, C. Graff, J. Hardy, C. Jack, A. Jorm, K. Ritchie, C. van Duijn, P. Visser, R.C. Petersen, Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment, *J. Intern. Med.* 256 (2004) 240–246, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>.
- [32] American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 2013, <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- [33] Neurocognitive Disorders, In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 2013, <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm17>.
- [34] N.S. Jacobson, P. Truax, Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research, *J. Consult. Clin. Psychol.* 59 (1991) 12–19 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2002127> (accessed January 29, 2019).
- [35] S. Hoops, S. Nazem, A.D. Siderowf, J.E. Duda, S.X. Xie, M.B. Stern, D. Weintraub, Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease, *Neurology* 73 (2009) 1738–1745, <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47>.
- [36] B. Kaszás, N. Kovács, I. Balás, J. Kállai, Z. Aschermann, Z. Kerekes, S. Komoly, F. Nagy, J. Janszky, T. Lucza, K. Karádi, Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 18 (2012) 553–556, <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2012.02.010>.
- [37] M.A. Reyes, S.P. Lloret, E.R. Gerscovich, M.E. Martín, R. Leiguarda, M. Merello, Addenbrooke's cognitive examination validation in Parkinson's disease, *Eur. J. Neurol.* 16 (2009) 142–147, <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02384.x>.
- [38] D.A. Pereira, C. Satler, L. Medeiros, R. Pedrosa, C. Tomaz, Philadelphia brief assessment of cognition in healthy and clinical Brazilian sample, *Arq. Neuropsiquiatr.* 70 (2012) 175–179, <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012005000001>.
- [39] E. Pirogovsky, D.M. Schieher, I. Litvan, K.M. Obtera, M.M. Burke, S.L. Lessig, D.D. Song, L. Liu, J.V. Filoteo, The utility of the Mattis dementia rating scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment, *Parkinsonism Relat. Disord.* 20 (2014) 627–631, <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2014.03.010>.
- [40] J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky, G. Llebaria, C. García-Sánchez, B. Pascual-Sedano, A. Gironell, Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 23 (2008) 998–1005, <https://doi.org/10.1002/mds.22007>.
- [41] R. Fernández de Bobadilla, J. Pagonabarraga, S. Martínez-Horta, B. Pascual-Sedano, A. Campolongo, J. Kulisevsky, Parkinson's disease-cognitive rating scale: psychometrics for mild cognitive impairment, *Mov. Disord.* 28 (2013) 1376–1383, <https://doi.org/10.1002/mds.25568>.
- [42] J. Marinus, M. Visser, N.A. Verwey, F.R.J. Verhey, H.A.M. Middelkoop, A.M. Stiggelbout, J.J. van Hilten, Assessment of cognition in Parkinson's disease, *Neurology* 61 (2003) 1222–1228 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610124> (accessed April 10, 2019).
- [43] V. Isella, C. Mapelli, N. Morielli, C. Siri, D. de Gaspari, G. Pezzoli, A. Antonini, M. Poletti, U. Bonuccelli, L. Picchi, A. Napolitano, M. Vista, I.M. Appollonio, Diagnosis of possible mild cognitive impairment in Parkinson's disease: validity of the SCOPE-Cog, *Parkinsonism Relat. Disord.* 19 (2013) 1160–1163, <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2013.08.008>.
- [44] T.W. Robbins, M. James, A.M. Owen, B.J. Sahakian, A.D. Lawrence, I. McInnes, P.M. Rabbitt, A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging, *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*, *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 4 (1998) 474–490 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745237> (accessed April 10, 2019).
- [45] M.J. Firbank, A.J. Yarnall, R.A. Lawson, G.W. Duncan, T.K. Khoo, G.S. Petrides, J.T. O'Brien, R.A. Barker, R.J. Maxwell, D.J. Burn, Cerebral glucose metabolism and cognition in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88 (2017) 310–316, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313918>.
- [46] A.J. Yarnall, D.P. Breen, T.K. Khoo, S.Y. Coleman, M.J. Firbank, C. Nombela, S. Winder-Rhodes, J.R. Evans, J.B. Rowe, B. Mollenhauer, N. Kruse, G. Hudson, P.F. Chinnery, J.T. O'Brien, T.W. Robbins, C. Wesnes, D.J. Burn, R.A. Barker, D.J. Burn, ICICLE-PD Study Group, Characterising mild cognitive impairment in incident Parkinson's disease: the ICICLE-PD study, *Neurology* 82 (2014) 308–316, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000666>.
- [47] J.V. Filoteo, B.J. Williams, L.M. Rilling, J.W. Roberts, Performance of Parkinson's Disease patients on the visual search and attention test: impairment in single-feature but not dual-feature visual search, *Arch. Clin. Neuropsychol.* 12 (1997) 621–634, [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(97\)00011-5](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(97)00011-5).
- [48] A.A. Kehagia, R.A. Barker, T.W. Robbins, Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease, *Lancet Neurol.* 9 (2010) 1200–1213, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70212-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70212-X).
- [49] I.-U. Song, J.-S. Kim, J.-Y. Yoo, H.-J. Song, K.-S. Lee, Cognitive dysfunctions in mild Parkinson's disease dementia: comparison with patients having Mild Alzheimer's Disease and normal controls, *Eur. Neurol.* 59 (2008) 49–54, <https://doi.org/10.1159/000109261>.
- [50] G. Ransmayr, B. Schmidhuber-Eiler, E. Karamat, S. Engler-Plörer, W. Poewe, K. Leidlmaier, Visuospatial and visuooperational performance in Parkinson's disease, *J. Neurol.* 235 (1987) 99–101 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3430199> (accessed April 10, 2019).
- [51] K. Bronnick, M. Emre, R. Lane, S. Tekin, D. Aarsland, Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78 (2007) 1064–1068, <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.108076>.
- [52] K.A. Jellinger, Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts, *Mov. Disord.* 27 (2012) 8–30, <https://doi.org/10.1002/mds.23795>.
- [53] K.A. Jellinger, K. Seppi, G.K. Wenning, W. Poewe, Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease, *J. Neural Transm.* 109 (2002) 329–339, <https://doi.org/10.1007/s007020200027>.
- [54] F.L. Mastaglia, R.D. Johnsen, M.L. Byrnes, B.A. Kakulas, Prevalence of amyloid- $\beta$  deposition in the cerebral cortex in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 18 (2003) 81–86, <https://doi.org/10.1002/mds.10295>.
- [55] P.M. Mattila, J.O. Rinne, H. Helenius, D.W. Dickson, M. Røyttä, Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease, *Acta Neuropathol.* 100 (2000) 285–290 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10965798> (accessed April 14, 2019).
- [56] H.L. Hurtig, J.Q. Trojanowski, J. Galvin, D. Ewbank, M.L. Schmidt, V.M. Lee, C.M. Clark, G. Glosser, M.B. Stern, S.M. Gollomp, S.E. Arnold, Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease, *Neurology* 54 (2000) 1916–1921 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822429> (accessed April 14, 2019).
- [57] M.N. Sabbagh, C.H. Adler, T.J. Lahti, D.J. Connor, L. Vedders, L.K. Peterson, J.N. Caviness, H.A. Shill, L.I. Sue, J. Ziabreva, E. Perry, C.G. Ballard, D. Aarsland, D.G. Walker, T.G. Beach, Parkinson disease with dementia, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 23 (2009) 295–297, <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31819c5ef4>.
- [58] D. Aarsland, R. Perry, A. Brown, J.P. Larsen, C. Ballard, Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study, *Ann. Neurol.* 58 (2005) 773–776, <https://doi.org/10.1002/ana.20635>.
- [59] Y. Compta, L. Parkkinen, S.S. O'Sullivan, J. Vandrovcova, J.L. Holtón, C. Collins, T. Lashley, C. Kallis, D.R. Williams, R. de Silva, A.J. Lees, T. Revesz, Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain* 134 (2011) 1493–1505, <https://doi.org/10.1093/brain/awr031>.
- [60] M. Petrou, B.A. Dwamena, B.R. Foerster, M.P. MacEachern, N.I. Bohnen, M.L. Müller, R.L. Albin, K.A. Frey, Amyloid deposition in Parkinson's disease and cognitive impairment: a systematic review, *Mov. Disord.* 30 (2015) 928–935, <https://doi.org/10.1002/mds.26191>.
- [61] J.R. Winer, A. Maass, P. Pressman, J. Stiver, D.R. Schonhaut, S.L. Baker, J. Kramer, G.D. Rabinovici, W.J. Jagust, Associations between Tau,  $\beta$ -Amyloid, and cognition

- in Parkinson Disease, *JAMA Neurol.* 75 (2018) 227, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3713>.
- [62] V.L. Villemagne, K. Ong, R.S. Mulligan, G. Holl, S. Pejoska, G. Jones, G. O'Keefe, U. Ackerman, H. Tochon-Danguy, J.G. Chan, C.B. Reininger, L. Fels, B. Putz, B. Rohde, C.L. Masters, C.C. Rowe, Amyloid imaging with 18F-Florbetaben in Alzheimer Disease and other dementias, *J. Nucl. Med.* 52 (2011) 1210–1217, <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.089730>.
- [63] R.S. Akhtar, S.X. Xie, Y.J. Chen, J. Rick, R.G. Gross, L.M. Nasrallah, V.M. van Deerlin, J.Q. Trojanowski, A.S. Chen-Plotkin, H.I. Hurtig, A.D. Siderowf, J.G. Dabroff, D. Weintraub, Regional brain amyloid- $\beta$  accumulation associates with domain-specific cognitive performance in Parkinson disease without dementia, *PLoS One* 12 (2017) e0177924, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177924>.
- [64] L.K. Clinton, M. Blurton-Jones, K. Myczek, J.Q. Trojanowski, F.M. LaFerla, Synergistic Interactions between A, Tau, and Synuclein: acceleration of neuropathology and cognitive decline, *J. Neurosci.* 30 (2010) 7281–7289, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0490-10.2010>.
- [65] S.H. Lee, H. Cho, J.Y. Choi, J.H. Lee, Y.H. Ryu, M.S. Lee, C.H. Lyoo, Distinct patterns of amyloid-dependent tau accumulation in Lewy body diseases, *Mov. Disord.* 33 (2018) 262–272, <https://doi.org/10.1002/mds.27252>.
- [66] G. Alves, J. Lange, K. Blennow, H. Zetterberg, U. Andreasson, M.G. Forland, O.-B. Tysnes, J.P. Larsen, K.F. Pedersen, CSF A $\beta$  42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease, *Neurology* 82 (2014) 1784–1790, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000425>.
- [67] G.W. Duncan, M.J. Firbank, J.T. O'Brien, D.J. Burn, Magnetic resonance imaging: a biomarker for cognitive impairment in Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 28 (2013) 425–438, <https://doi.org/10.1002/mds.25352>.
- [68] M.K. Beyer, D. Aarsland, Grey matter atrophy in early versus late dementia in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 14 (2008) 620–625, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.01.021>.
- [69] E.R. Kenny, E.J. Burton, J.T. Orsquo Brien, A volumetric magnetic resonance imaging study of entorhinal cortex volume in dementia with lewy bodies, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 26 (2008) 218–225, <https://doi.org/10.1159/000153432>.
- [70] M.P. Laakso, K. Partanen, P. Riekkinen, M. Lehtovirta, E.L. Helkala, M. Hallikainen, T. Hanninen, P. Vainio, H. Soininen, Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: an MRI study, *Neurology* 46 (1996) 678–681, <https://doi.org/10.1212/wnl.46.3.678>.
- [71] R. Camicioli, M. Gee, T.P. Bouchard, N.J. Fisher, C.C. Hanstock, D.J. Emery, W.R.W. Martin, Voxel-based morphometry reveals extra-nigral atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism, *Parkinsonism Relat. Disord.* 15 (2009) 187–195, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.05.002>.
- [72] U. Ellfolk, J. Joutsa, J.O. Rinne, R. Parkkola, P. Jokinen, M. Karrasch, Striatal volume is related to phonemic verbal fluency but not to semantic or alternating verbal fluency in early Parkinson's disease, *J. Neural Transm.* 121 (2014) 33–40, <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1073-2>.
- [73] U. Ellfolk, J. Joutsa, J.O. Rinne, R. Parkkola, P. Jokinen, M. Karrasch, Brain volumetric correlates of memory in early Parkinson's disease, *J. Parkinsons Dis.* 3 (2013) 593–601, <https://doi.org/10.10323/JPD-130276>.
- [74] J.G. Goldman, L.O. Bledsoe, D. Merkitich, V. Dinh, B. Bernard, G.T. Stebbins, Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease, *Neurology* 88 (2017) 1265–1272, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003764>.
- [75] J.B. Pereira, P. Svenningsson, D. Weintraub, K. Bronnick, A. Lebedev, E. Westman, D. Aarsland, Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease, *Neurology* 82 (2014) 2017–2025, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000483>.
- [76] J.B. Pereira, C. Junqué, M.-J. Martí, B. Ramirez-Ruiz, N. Bargallo, E. Tolosa, Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuo-perceptual impairment in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 24 (2009) 1193–1199, <https://doi.org/10.1002/mds.22560>.
- [77] A.I. Garcia-Diaz, B. Segura, H.C. Baggio, C. Uribe, A. Campabadal, A. Abos, M.J. Martí, F. Valdeoriola, Y. Compta, N. Bargallo, C. Junque, Cortical thinning correlates of changes in visuospatial and visuo-perceptual performance in Parkinson's disease: a 4-year follow-up, *Parkinsonism Relat. Disord.* 46 (2018) 62–68, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.11.003>.
- [78] H. Foo, E. Mak, R.J. Chandler, A. Ng, W.L. Au, Y.Y. Sitoh, L.C.S. Tan, N. Kandiah, Associations of hippocampal subfields in the progression of cognitive decline related to Parkinson's disease, *NeuroImage Clin.* 14 (2017) 37–42, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.008>.
- [79] A. Low, H. Foo, T.T. Yong, L.C.S. Tan, N. Kandiah, Hippocampal subfield atrophy of CA1 and subicular structures predict progression to dementia in idiopathic Parkinson's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 90 (2019) 681–687, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319592>.
- [80] G.W. Duncan, M.J. Firbank, A.J. Yarnall, T.K. Khoo, D.J. Brooks, R.A. Barker, D.J. Burn, J.T. O'Brien, Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 31 (2016) 103–110, <https://doi.org/10.1002/mds.26312>.
- [81] N.-Y. Shin, Y.S. Shin, P.H. Lee, U. Yoon, S. Han, D.J. Kim, S.-K. Lee, Different functional and microstructural changes depending on duration of mild cognitive impairment in Parkinson Disease, *Am. J. Neuroradiol.* 37 (2016) 897–903, <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4626>.
- [82] C.C. Price, J. Tanner, P.T. Nguyen, N.A. Schwab, S. Mitchell, E. Slonena, B. Brumback, M.S. Okun, T.H. Mareci, D. Bowers, Gray and white matter contributions to cognitive frontostriatal deficits in non-demented Parkinson's Disease, *PLoS One* 11 (2016) e0147332, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147332>.
- [83] J.B. Pereira, N. Ibarretxe-Bilbao, M.-J. Martí, Y. Compta, C. Junqué, N. Bargallo, E. Tolosa, Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness, *Hum. Brain Mapp.* 33 (2012) 2521–2534, <https://doi.org/10.1002/hbm.21378>.
- [84] J.B. Pereira, D. Weintraub, L. Chahine, D. Aarsland, O. Hansson, E. Westman, Cortical thinning in patients with REM sleep behavior disorder is associated with clinical progression, *NPJ Parkinson's Dis.* 5 (2019) 7, <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0079-3>.
- [85] E. Mak, L. Su, G.B. Williams, M.J. Firbank, R.A. Lawson, A.J. Yarnall, G.W. Duncan, A.M. Owen, T.K. Khoo, D.J. Brooks, J.B. Rowe, R.A. Barker, D.J. Burn, J.T. O'Brien, Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study, *Brain J. Neurol.* 138 (2015) 2974–2986, <https://doi.org/10.1093/brain/awv211>.
- [86] E. Mak, L. Su, G.B. Williams, M.J. Firbank, R.A. Lawson, A.J. Yarnall, G.W. Duncan, B. Mollenhauer, A.M. Owen, T.K. Khoo, D.J. Brooks, J.B. Rowe, R.A. Barker, D.J. Burn, J.T. O'Brien, Longitudinal whole-brain atrophy and ventricular enlargement in nondemented Parkinson's disease, *Neurobiol. Aging* 55 (2017) 78–90, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.012>.
- [87] R. Camicioli, J. Sabino, M. Gee, T. Bouchard, N. Fisher, C. Hanstock, D. Emery, W.R.W. Martin, Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia, *Mov. Disord.* 26 (2011) 1443–1450, <https://doi.org/10.1002/mds.23700>.
- [88] J.B. Pereira, D. Aarsland, C.E. Gineset, A.V. Lebedev, L.O. Wahlund, A. Simmons, G. Volpe, E. Westman, Aberrant cerebral network topology and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease, *Hum. Brain Mapp.* 36 (2015) 2980–2995, <https://doi.org/10.1002/hbm.22822>.
- [89] M. Trošć, M. Perovnik, Z. Pirtošek, Correlations of neuropsychological and metabolic brain changes in Parkinson's Disease and Other  $\alpha$ -Synucleinopathies, *Front. Neurol.* 10 (2019), <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01204>.
- [90] D. Eidelberg, Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach, *Trends Neurosci.* 32 (2009) 548–557, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.06.003>.
- [91] A.J. Stoessl, Glucose utilization: still in the synapse, *Nat. Neurosci.* 20 (2017) 382–384, <https://doi.org/10.1038/nn.4513>.
- [92] F. Albrecht, T. Ballarini, J. Neumann, M.L. Schroeter, FDG-PET hypometabolism is more sensitive than MRI atrophy in Parkinson's disease: a whole-brain multimodal imaging meta-analysis, *NeuroImage Clin.* 21 (2019) 101594, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.11.004>.
- [93] C. Huang, P. Mattis, C. Tang, K. Perrine, M. Carbon, D. Eidelberg, Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease, *NeuroImage* 34 (2007) 714–723, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.003>.
- [94] K.L. Poston, D. Eidelberg, 18F-Fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of Parkinson Disease, *PET Clin.* 5 (2010) 55–64, <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2009.12.004>.
- [95] C. Huang, C. Tang, A. Feigin, M. Lesser, Y. Ma, M. Pourfar, V. Dhawan, D. Eidelberg, Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease, *Brain* 130 (2007) 1834–1846, <https://doi.org/10.1093/brain/awm086>.
- [96] C.C. Tang, D. Eidelberg, Abnormal metabolic brain networks in Parkinson's disease. From blackboard to bedside, *Progress in Brain Research*, Elsevier B.V., 2010, pp. 160–176, [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(10\)94008-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(10)94008-7).
- [97] Y. Ma, C. Tang, P.G. Spetsieris, V. Dhawan, D. Eidelberg, Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27 (2007) 597–605, <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600358>.
- [98] C. Huang, C. Tang, A. Feigin, M. Lesser, Y. Ma, M. Pourfar, V. Dhawan, D. Eidelberg, Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease, *Brain* 130 (2007) 1834–1846, <https://doi.org/10.1093/brain/awm086>.
- [99] W. Poewe, Treatment of the nonmotor symptoms of Parkinson disease, *Nat. Rev. Neurol.* 6 (2010) 417–418, <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.87>.
- [100] M. Delenclos, D.R. Jones, P.J. McLean, R.J. Uitti, Biomarkers in Parkinson's disease: advances and strategies, *Parkinsonism Relat. Disord.* 22 (2016) S106–S110, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.048>.
- [101] L.V. Kalia, Biomarkers for cognitive dysfunction in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat. Disord.* 46 (2018) S19–S23, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.023>.
- [102] D. Arnaldi, F. de Carli, F. Famà, A. Brugnolo, N. Girtler, A. Picco, M. Pardini, J. Accardo, L. Proietti, F. Massa, M. Baucknecht, S. Morbelli, G. Sambucetti, F. Nobili, Prediction of cognitive worsening in de novo Parkinson's disease: clinical use of biomarkers, *Mov. Disord.* 32 (2017) 1738–1747, <https://doi.org/10.1002/mds.27190>.
- [103] G. Liu, J.J. Locascio, J.-C. Corvol, B. Boot, Z. Liao, K. Page, D. Franco, K. Burke, I.E. Jansen, A. Trisini-Lipsanopoulos, S. Winder-Rhodes, C.M. Tanner, A.E. Lang, S. Eberly, A. Elbaz, A. Brice, G. Mangone, B. Ravina, I. Shoulson, F. Cormier-Dequaire, P. Heutink, J.J. van Hilten, R.A. Barker, C.H. Williams-Gray, J. Marinus, C.R. Scherzer, C.R. Scherzer, B.T. Hyman, A.J. Ivinson, A. Trisini-Lipsanopoulos, D. Franco, K. Burke, L.R. Sudarsky, M.T. Hayes, C.C. Umeh, R. Sperling, J.H. Growdon, M.A. Schwarzschild, A.Y. Hung, A.W. Flaherty, D. Blacker, A.-M. Wills, U.S. Sohur, N.I. Mejia, A. Viswanathan, S.N. Gomperts, V. Khurana, M.W. Albers, M. Alora-Palli, S. McGinnis, N. Sharma, B. Dickerson, M. Frosch, T. Gomez-Isla, S. Greenberg, J. Gusella, T. Hedden, E.T. Hedley-Whyte, A. Koenig, M. Marquis-Sayagues, G. Marshall, O. Okereke, A. Stemmer-Rachaminov, J. Kloppenburg, M.G. Schlossmacher, J.H. Growdon, D.J. Selkoe, R. Sperling, T. Yi, J.J. Locascio, H. Li, G. Stalberg, Z. Liao, R. Barker, T. Foitiny, C. Williams-Gray, T. Robbins, C. Brayne, S. Mason, S. Winder-Rhodes, R. Barker, C. Williams-Gray, D.P. Breen, G. Cummins, J. Evans, S. Winder-Rhodes, J.J. van Hilten, J. Marinus, J.-C. Corvol, A. Brice, J.-C. Corvol, A. Elbaz, A. Mallet, M. Vidailhet, A.-M. Bonnet,

- S.H. Fox, Increased 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the temporal cortex of parkinsonian patients with visual hallucinations, *Mov. Disord.* 25 (2010) 1399–1408, <https://doi.org/10.1002/mds.23083>.
- [148] B. Ballanger, A.P. Strafella, T. van Eimeren, M. Zurowski, P.M. Rusjan, S. Houle, S.H. Fox, Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson Disease, *Arch. Neurol.* 67 (2010) 416–421, <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.35>.
- [149] P. Seeman, Clozapine, a fast-off-D2 antipsychotic, *ACS Chem. Neurosci.* 5 (2014) 24–29, <https://doi.org/10.1021/cn400189a>.
- [150] J. Cummings, S. Isaacson, R. Mills, H. Williams, K. Chi-Burris, A. Corbett, R. Dhall, C. Ballard, Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet* 383 (2014) 533–540, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62106-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62106-6).
- [151] E.J. Burton, Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls, *Brain* 127 (2004) 791–800, <https://doi.org/10.1093/brain/awh088>.
- [152] J.G. Goldman, G.T. Stebbins, B. Bernard, T.R. Stoub, C.G. Goetz, L. de Toledo-Morrell, Entorhinal cortex atrophy differentiates Parkinson's disease patients with and without dementia, *Mov. Disord.* 27 (2012) 727–734, <https://doi.org/10.1002/mds.24938>.
- [153] J.B. Pereira, C. Junqué, M.J. Martí, B. Ramirez-Ruiz, D. Bartrés-Faz, E. Tolosa, Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease, *NeuroReport* 20 (2009) 741–744, <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328329370b>.
- [154] S.-B. Koh, S. Suh, S.-H. Kim, J.H. Kim, Stereopsis and extrastriate cortical atrophy in Parkinson's disease, *NeuroReport* 24 (2013) 229–232, <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32835edbc5>.
- [155] F. Nobili, G. Abbuzzese, S. Morbelli, R. Marchese, N. Girtler, B. Dessì, A. Brugnolo, C. Canepa, G. Chr, G. Sambucetti Drossos, G. Rodriguez, Amnesic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study, *Mov. Disord.* 24 (2009) 414–421, <https://doi.org/10.1002/mds.22381>.
- [156] Y. Osaki, Y. Morita, M. Fukumoto, N. Akagi, S. Yoshida, Y. Doi, Cross-sectional and longitudinal studies of three-dimensional stereotactic surface projection SPECT analysis in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 24 (2009) 1475–1480, <https://doi.org/10.1002/mds.22623>.
- [157] S. Pappatà, G. Santangelo, D. Aarsland, C. Vicidomini, K. Longo, K. Bronnick, M. Amboni, R. Erro, C. Vitale, M.G. Caprio, M.T. Pellecchia, A. Brunetti, G. de Michele, M. Salvatore, P. Barone, Mild cognitive impairment in drug-naive patients with PD is associated with cerebral hypometabolism, *Neurology* 77 (2011) 1357–1362, <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3283182315259>.
- [158] D. Garcia-García, P. Clavero, C. Gasca Salas, I. Lamet, J. Arbizu, R. Gonzalez-Redondo, J.A. Obeso, M.C. Rodriguez-Oroz, Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 39 (2012) 1767–1777, <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2198-5>.
- [159] Z. Fan, Y. Aman, I. Ahmed, G. Chetelat, B. Landeau, K. Ray Chaudhuri, D.J. Brooks, P. Edison, Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia, *Alzheimers Dement.* 11 (2015) 608–621 e7 <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.016>.
- [160] S.J. Colloby, I.G. McKeith, D.J. Burn, D.J. Wyper, J.T. O'Brien, J.-P. Taylor, Cholinergic and perfusion brain networks in Parkinson disease dementia, *Neurology* 87 (2016) 178–185, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002839>.
- [161] C. Gasca-Salas, P. Clavero, D. García-García, J.A. Obeso, M.C. Rodríguez-Oroz, Significance of visual hallucinations and cerebral hypometabolism in the risk of dementia in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment, *Hum. Brain Mapp.* 37 (2016) 968–977, <https://doi.org/10.1002/hbm.23080>.
- [162] Y. Tang, J. Ge, F. Liu, P. Wu, S. Guo, Z. Liu, Y. Wang, Y. Wang, Z. Ding, J. Wu, C. Zuo, J. Wang, Cerebral metabolic differences associated with cognitive impairment in Parkinson's Disease, *PLoS One* 11 (2016) e0152716, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152716>.
- [163] D. Blum, C. la Fougère, A. Pilotto, W. Maetzler, D. Berg, M. Reimold, I. Liepelt-Scarfone, Hypermetabolism in the cerebellum and brainstem and cortical hypometabolism are independently associated with cognitive impairment in Parkinson's disease, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 45 (2018) 2387–2395, <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4085-1>.
- [164] A. Pilotto, E. Premi, S. Paola Caminiti, L. Presotto, R. Turrone, A. Alberici, B. Paghera, B. Boironi, A. Padovani, D. Perani, Single-subject SPM FDG-PET patterns predict risk of dementia progression in Parkinson disease, *Neurology* 90 (2018) e1029–e1037, <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000005161>.
- [165] L. Wu, F. Liu, J. Ge, J. Zhao, Y. Tang, W. Yu, H. Yu, T. Anderson, C. Zuo, L. Chen, J. Wang, Clinical characteristics of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease and its related pattern in <sup>18</sup>F-FDG PET imaging, *Hum. Brain Mapp.* 39 (2018) 4652–4662, <https://doi.org/10.1002/hbm.24311>.

**APÊNDICE E — FASCÍCULO ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA:  
SINTOMAS NÃO MOTORES NA DP**

Brandão, PRP & Grippe, TC. Impacto dos sintomas não motores e qualidade de vida na doença de Parkinson. Fascículo editado pela Academia Brasileira de Neurologia. São Paulo, Omnifarma, 2017.

# Impacto dos **sintomas não motores** e **qualidade de vida** na doença de Parkinson

## Dr. Pedro Renato de Paula Brandão

CRM-DF 18853

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia, Departamento Científico de Transtornos do Movimento. Médico Neurologista, Departamento Médico da Câmara dos Deputados e Hospital Brasília. Pesquisador Colaborador, Laboratório de Neurociências e Comportamento, Universidade de Brasília.

## Dra. Talyta Cortez Grippe

CRM-DF 20843

Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia, Departamento Científico de Transtornos do Movimento. Médica Neurologista — *Fellow* em Distúrbios do Movimento, Hospital de Base do Distrito Federal. Professora, Faculdade de Medicina, Centro Universitário de Brasília.

## INTRODUÇÃO

No ano de 2017 se completam 200 anos da publicação da descrição original da "paralisia tremulante" por James Parkinson, em Londres. Ao reler as impressionantes observações agrupadas por Parkinson em 1817, vê-se que ele já reconhecia a nova doença como uma mistura de sintomas motores e não motores.

Prontamente citava a ocorrência de dor, distúrbios do sono, disautonomia, constipação e delírios, por exemplo, e reconhecia a dor como um sintoma prodrômico.

A visão atual é a de que a doença de Parkinson (DP) seja um distúrbio multiorgânico, com envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e extra-SNC, relacionado à disfunção de múltiplas proteínas e vias celulares, com acometimento não dopaminérgico possivelmente de maior intensidade que o dopaminérgico<sup>1</sup>.

Há envolvimento neuropatológico reconhecido de diversas estruturas (com identificação de corpos ou neuritos de Lewy), como gânglios simpáticos, plexo entérico e pélvico, nervos simpáticos cardíacos, glândulas adrenais, nervos epidérmicos, núcleos olfatórios anteriores, núcleo motor dorsal do vago, *locus coeruleus*, núcleos da rafe, núcleos tegmentais laterais, substância negra, diencéfalo, núcleo basal de Meynert, amígdala, hipocampo, córtex pré-frontal, parietal e temporal, entre outros.

Há perda de neurônios produtores de orexina, acetilcolina, serotonina e norepinefrina em montantes talvez ainda maiores do que a perda de neurônios dopaminérgicos<sup>2</sup>. A perda da inervação adrenérgica cardíaca, por exemplo, identificada por meio de cintilografia cardíaca com metaiodobenzilguanidina (MIBG), parece anteceder o início dos sintomas



motores, ainda na fase prodrômica. Nessa mesma fase pré-motora, são comuns sintomas como hiposmia, transtorno comportamental do sono REM (do inglês *rapid eye movement*), sonolência excessiva diurna (SED), depressão, ansiedade e constipação.

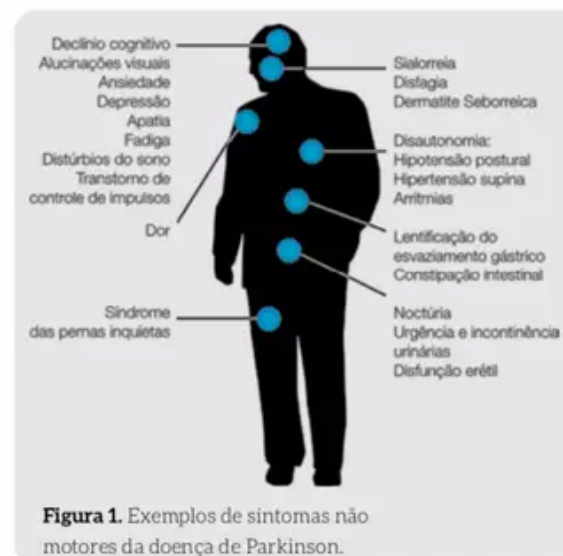
Infelizmente ainda se constata que os sintomas não motores são menos reconhecidos e recebem menor atenção terapêutica. Apenas mais recentemente foram incluídos em ensaios clínicos, depois do reconhecimento da magnitude do impacto desses sintomas (depressão, dor, demência e distúrbios do sono, por exemplo) sobre a qualidade de vida do portador de DP. Além disso, há uma crescente percepção do dever de individualizar e personalizar o tratamento, pois as necessidades interindividuais podem ser bastante divergentes.

O estudo PRIAMO (*PaRkinson And non Motor symptOms*), publicado em 2009, demonstrou que os sintomas não motores trazem impacto certamente maior sobre a qualidade de vida do que os sintomas motores clássicos – bradicinesia, rigidez e tremor<sup>3</sup>. Infelizmente, sabe-se que ainda são condições sub-reconhecidas e subtratadas.

## PROBLEMAS SENSORIAIS

### • HIPOSMIA

Definida como a diminuição da capacidade de detectar odores, a hiposmia é um sintoma presente em aproximadamente 74,5% dos pacientes com a doença<sup>4</sup>. Ocorre, em geral, nos estágios I e II de Braak, quando os sintomas motores ainda não se iniciaram. Está associada à degeneração do bulbo olfatório<sup>5</sup>. Apesar



**Figura 1.** Exemplos de sintomas não motores da doença de Parkinson.

O objetivo deste fascículo é apresentar dados a respeito dos sintomas não motores (Figura 1), em conjunto com sugestões de manejo, sempre enfatizando estratégias que possam facilitar seu reconhecimento. De fato, dois dos grandes desafios ainda não contemplados na DP são a descrição de um tratamento verdadeiramente modificador de doença e de tratamentos sintomáticos eficazes para sintomas não motores.

de pouco referida espontaneamente pelos pacientes, é um sintoma bastante prevalente se realizado inquérito ativo sobre a queixa ou testagem objetiva. Os principais métodos utilizados para sua identificação são os testes com fitas padronizadas, com diferentes odores. Nesse tipo de teste é mensurada a capaci-

dade do paciente em discriminar um espectro de odores<sup>5</sup>. O teste mais conhecido internacionalmente para esse fim é UPSIT (Teste de Identificação de Odores da Universidade da Pensilvânia), com 40 questões distribuídas em quatro cadernos com dez páginas. A hiposmia possui alta acurácia na predição de um diagnóstico de DP: a sensibilidade é estimada em 90%. Nos critérios estatísticos bayesianos da nova classificação operacional da fase prodrômica da DP, proposta por Berg et

al., e derivados de estudos epidemiológicos, a presença de hiposmia isoladamente determina uma razão de verossimilhança positiva ao redor de 4,0, ou seja, há uma chance quatro vezes maior de que um portador desse sintoma, quando comparado a um não portador, desenvolva Parkinson<sup>7</sup>. Quando presente, a hiposmia é percebida pelo paciente como prejudicial à sua qualidade de vida, principalmente naqueles que estão em estágios menos avançados da doença<sup>8</sup>.

#### • DISTÚRBIOS VISUAIS

Englobam as alterações de acuidade visual, deficiência de percepção de contrastes, de visão de cores, alucinações visuais e diplopia<sup>9</sup>. Essas queixas chegam a atingir cerca de 75% da população com Parkinson e aumentam em prevalência com o avançar da doença<sup>10</sup>. A disfunção em várias estruturas neurais que envolvem a percepção e processamento visual pode estar envolvida na gênese desses déficits.

O prejuízo da capacidade de distinguir os detalhes, de perceber as diferentes cores e de separar as diferentes formas pelo contraste tem sido atribuído principalmente ao acometimento retiniano, já evidenciado por alterações em exames de tomografia de coerência óptica (OCT). Pode, no entanto, também se associar a alterações talâmicas e corticais<sup>11</sup>. Existem alterações em circuitos envolvendo cerebelo, córtex e núcleos da base, o que re-

sulta em disfunção dos movimentos oculares sacádicos, hipométricos, além produzir alteração da convergência ocular, que pode resultar em diplopia<sup>12</sup>.

O acometimento do processamento cortical superior deflagra sintomas visuais mais específicos, como o prejuízo da percepção de orientação, movimento, padrão e profundidade, além do distúrbio de processamento do campo periférico e da construção visuoespacial. Ademais, há determinado grau de negligência espacial e dificuldade de interpretação de faces e emoções. Acredita-se, portanto, que as alucinações visuais, muito incidentes na doença, podem ser fruto desse mau processamento cortical global da visão<sup>13</sup>. Apesar de ser considerado um sintoma não motor, esse distúrbio visual certamente exerce influência em sintomas motores, como o controle postural e da marcha<sup>13</sup>.

#### • DOR

É um sintoma multifatorial que pode se apresentar devido a causas primárias, como as

flutuações motoras e as distonias matinais em *off*, ou secundárias, como musculoesquelética

ou visceral<sup>14</sup>. Sua fisiopatologia é complexa e envolve mecanismos sensoriais periféricos, processamento nos núcleos da base, tálamo e córtex e sua modulação pela dopamina, núcleos noradrenérgicos e serotoninérgicos<sup>9</sup>. Apresenta uma prevalência de 40% a 85% nos pacientes com Parkinson, com predomínio na topografia dos membros inferiores<sup>15</sup>.

O instrumento mais atual para sua avaliação é a escala de dor em *Parkinson do King's College* (KPPS), que classifica a dor de maneira mais abrangente do que a clássica abordagem nociceptiva/neuropática, em sete domínios<sup>16</sup>. Estudo recente com aplicação dessa escala mostrou distribuição da dor, na população parkinsoniana, em ordem crescente de prevalência, nos seguintes domínios: muscu-

loesquelético (84%), noturno (48%), radicular (46%), relacionado à flutuação (33%), crônico (32%), relacionado a edema (22%) e orofacial (8%), com forte correlação entre a presença do sintoma e pior qualidade de vida<sup>16</sup>.

Para o melhor manejo, a caracterização detalhada do sintoma se faz necessária. A estratégia inicial deve ser voltada para a otimização do tratamento dos sintomas motores, incluindo o tratamento tradicional, o uso de medicamentos de liberação contínua e o implante de estimulação cerebral profunda (DBS)<sup>17</sup>. A distonia em *off* pode ser atenuada com injeções de toxina botulínica<sup>9</sup>. As dores não relacionadas aos mecanismos dopaminérgicos podem responder a opioides, mas ainda não há uma opção de tratamento com nível I de evidência<sup>18</sup>.

## SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS E COGNITIVOS

### • ANSIEDADE

A apresentação desse sintoma engloba as sensações de medo, apreensão e preocupação – ansiedade generalizada, ataques de pânico e fobias sociais. Pode se associar a depressão, mas nem sempre isso ocorre<sup>9</sup>. Esse sintoma atinge cerca de 31% dos pacientes com Parkinson, sendo a ansiedade não episódica mais prevalente que a episódica. A ansiedade generalizada, o diagnóstico mais comum, está presente em 14% dos pacientes<sup>19</sup>.

É o sintoma não motor que mais se exacerba durante os períodos de perda de efeito da dopamina (*offs*). Apesar de estar presente também em períodos *on*, sua maior prevalência (66%) está relacionada ao estado *off*. Aliada a isso, a evidência de efeitos agudos de medicações dopaminérgicas sobre esse sintoma<sup>20</sup>

correlaciona-o indiscutivelmente com o funcionamento do sistema dopaminérgico motor. Além de se exacerbar durante a flutuação motora, a ansiedade também predispõe à piora dos sintomas motores e cognitivos e está relacionada à piora dos índices de qualidade de vida<sup>19</sup>. Pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento de Parkinson, com maior incidência de DP em indivíduos com maior grau de ansiedade<sup>21</sup>. Para o manejo, além do controle de sintomas *off*, não existe terapia medicamentosa com evidência comprovada de eficácia<sup>18</sup>, baseada nos critérios da revisão sistemática realizada periodicamente pela *Movement Disorders Society* (MDS). Alguns autores sugerem que terapias não medicamentosas, como a cognitivo-comportamental, possam ser alternativas<sup>22</sup>.

#### • DEPRESSÃO

Relaciona-se predominantemente à apatia e à anedonia, pode ocorrer concomitantemente à ansiedade<sup>9</sup>. A depressão maior possui prevalência estimada em 23% na população com DP<sup>23</sup>. É um sintoma multifatorial e pode ser classificada em depressão casual – sem relação com a DP; reativa – relacionada aos sintomas crônicos da DP; específica – relacionada fisiopatologicamente à DP<sup>24</sup>. Isso dá um caráter heterogêneo a esse sintoma, podendo se manifestar antes ou depois da fase motora da DP.

Sua ocorrência na DP está relacionada a alterações dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico<sup>25</sup>. É um fator de risco para o desenvolvimento de DP, quando identificada em sujeitos sem parkinsonismo, e apresenta importante correlação com flutuações motoras<sup>9,20</sup> em portadores de DP clinicamente estabelecida. Existem ainda sugestões de que se correlacione com piora cognitiva e maior prejuízo da qualidade de vida<sup>23</sup>.

#### • APATIA E FADIGA

Apatia pode ser definida como um estado de diminuição da motivação, acarretando mudanças no comportamento, na cognição e no afeto. Pode se manifestar isoladamente ou em conjunto com outras alterações neuropsiquiátricas, como ansiedade e depressão. A prevalência desse sintoma é de cerca de 40% na população com DP<sup>27</sup>. Pode se manifestar antes ou depois do início dos sintomas motores<sup>9</sup>. Sua ocorrência parece se associar a um quadro motor mais grave e à disfunção executiva, e possivelmente aumenta o risco de demência<sup>27</sup>.

O sintoma pode ser rastreado e quantificado por meio de instrumentos de avaliação clínica amplamente validados, como Inventário de Depressão de Beck (BDI), a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), a Escala Geriátrica de Depressão (GDS-15)<sup>23</sup>, Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)<sup>26</sup>.

No manejo terapêutico, existe evidência de melhora com agonistas dopaminérgicos orais (pramipexol) e antidepressivos, incluindo tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e venlafaxina, com medidas não farmacológicas, como a terapia cognitivo-comportamental.

O uso de DBS, agonista dopaminérgico transdérmico (rotigotina) e inibidores da monoaminoxidase (MAO) (rasagilina) também parece ter algum efeito no alívio desses sintomas<sup>18</sup>.

Acredita-se que sua fisiopatologia envolva uma disfunção dopaminérgica e noradrenérgica, com possível acometimento de córtex frontotemporal, sistema límbico e estriado anterior<sup>9</sup>. O principal instrumento de rastreio é a Escala de Apatia de Lille (LARS), que foi desenvolvida para a DP e apresenta boa especificidade e sensibilidade quando comparada aos critérios diagnósticos<sup>28</sup>. Alguns autores sugerem que agonistas dopaminérgicos e anticolinesterásicos (rivastigmina) poderiam ser utilizados na tentativa de controle dos sintomas<sup>18</sup>.

A fadiga, por sua vez, é definida como a sensação de falta de energia, exaustão e cansaço. É um sintoma de difícil definição, que por vezes não é abordado individualmente durante os estudos de diagnóstico e tratamento dos sintomas não motores. Difere, portanto, operacional e semanticamente da apatia ou de sonolência excessiva diurna e a adequada identificação é necessária para seu melhor manejo. Um dos instrumentos recomendados para o rastreamento desse sintoma é a Escala de Fadiga da Doença de Parkinson (PFS-16)<sup>29</sup>. Esta é uma escala de 16 itens, graduados de um a cinco, em que há sete itens avaliando a presença ou a ausência de fadiga, e nove itens abordando o impacto cotidiano na funcionalidade, incluindo a socialização. A pontuação total ordinal varia, portanto, de 16 a 80 pontos.

Em estudo recente, utilizando a PFS-16, esse sintoma se mostrou presente em 34% dos pacientes com DP, com maior predomínio em pacientes idosos e com maior duração de doença<sup>30</sup>.

#### • DECLÍNIO COGNITIVO E DEMÊNCIA

Na descrição original da DP, os sintomas cognitivos não foram reconhecidos, como mostra transcrição traduzida do seguinte trecho do manuscrito *"An Essay on the Shaking Palsy"*: "[...] com uma propensão para inclinar o tronco para a frente, e de passar de uma marcha em ritmo normal para corrida: os sentidos e o intelecto mantendo-se intactos". Esse quadro mudou e atualmente sabe-se que os sintomas cognitivos são frequentes, comuns e trazem grande impacto sobre a funcionalidade e a qualidade de vida do portador. Estima-se que a prevalência de demência alcance 20% a 40% dos pacientes com DP<sup>31</sup>.

Na DP, a fadiga pode se apresentar como um sintoma prodrômico e não está relacionada apenas à piora motora. Acredita-se que sua gênese se dê por uma alteração da conexão entre os núcleos da base e o córtex frontal, já sendo evidenciada correlação com hipoperfusão no córtex pré-frontal ao SPECT. Além disso, têm se associado a um desarranjo do sistema serotoninérgico, com alteração descrita em estudos com tomografia por emissão de pósitrons<sup>31</sup>.

A presença de fadiga sintomática mostrou-se associada a piores índices de qualidade de vida, maior prevalência de distúrbios do sono e quadros mais graves de depressão<sup>30</sup>. Seu manejo terapêutico ainda não foi bem definido. Há um possível efeito de medicações dopaminérgicas em casos particulares<sup>32</sup> e relatos anedóticos de melhora do sintoma com o uso de estimulantes (cafeína, metilfenidato e modafinila) e abordagens não farmacológicas, como exercício graduado e estratégias de gerenciamento de energia<sup>31</sup>.

A coorte CamPaIGN (*Cambridgeshire Parkinson's Incidence from GP to Neurologist*), estudada por Caroline Williams-Gray, Roger Barker e colaboradores, no condado de Cambridge, na Inglaterra, é um bom exemplo de estudo longitudinal que contribui para a descrição do curso desse declínio cognitivo associado à DP. Nos 142 pacientes acompanhados desde o diagnóstico, os mais relevantes fatores de risco para desenvolvimento de demência foram maior idade, gravidade do déficit motor inicial, déficit cognitivo precoce no domínio visuoespacial e um genótipo específico da MAPT (*microtubule associated tau*

protein). Mau desempenho em testes cognitivos simples, como a cópia dos pentágonos do Minixame do Estado Mental (MEEM), e a fluência verbal categórica foram considerados relevantes preditores de demência futura<sup>34,35</sup>.

No estudo norueguês ParkWest, à época do diagnóstico de DP, 19% dos pacientes preenchem critérios para comprometimento cognitivo leve (CCL). Em três anos de acompanhamento, 27% desses pacientes desenvolveram demência<sup>36</sup>. O desempenho em um teste de controle inibitório (teste de Stroop) e em um de memória verbal (*California Verbal Learning Test – CVLT-II*) foi o mais forte preditor de pior prognóstico. Outros possíveis fatores de risco são citados em distintos estudos: transtorno comportamental do sono REM, disautonomia, perda da capacidade de discriminar cores e distúrbio de marcha<sup>37,38</sup>. Esses dados reforçam a importância de monitorar os pacientes que já apresentem algum grau (mesmo que leve) de prejuízo cognitivo nos primeiros anos de doença.

Mais de 80% dos pacientes com DP podem desenvolver demência, se forem acompanhados por tempo suficiente (geralmente 15 a 20 anos). A coorte australiana do *Sydney Multicentre Study*, de onde derivam esses dados, dimensiona o relevante impacto da DP sobre a cognição<sup>39</sup>.

Apesar da heterogeneidade da apresentação dos sintomas cognitivos, há um padrão relativamente previsível de manifestações. Os déficits cognitivos são domínio-específicos e podem ser divididos, segundo a teoria da "sín-

drome cognitiva dual da doença de Parkinson", em dois conjuntos principais: (1) frontais-estriatais, que envolvem atenção, memória operacional e funções executivas; (2) corticais posteriores, que envolvem memória de reconhecimento e habilidades visuoespaciais<sup>40,41</sup>.

A MDS, levando isso em consideração, sugeriu critérios diagnósticos tanto para demência da DP (em 2007)<sup>42</sup> quanto para comprometimento cognitivo leve (em 2012)<sup>43</sup>, úteis tanto para pesquisa quanto para a prática clínica. Ambos são encontrados em uma tradução livre dos autores nas tabelas 1 e 2.

Várias escalas já foram usadas para avaliar sintomas cognitivos na DP, como o MEEM, o Exame Cognitivo de Montreal (*MoCA Test*) e o Exame Cognitivo de Addenbrooke (*ACE-R*). Essas escalas estão disponíveis e são de fácil acesso no Brasil. Escalas mais longas, com aplicação que dura mais do que 20 minutos, criadas especificamente para a DP, como a *Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale* (PD-CRS) e a *Scale for Outcomes of Parkinson's Disease* (SCOPA-Cog), também são muito usadas internacionalmente. Avaliação neuropsicológica mais abrangente, no entanto, pode ser necessária para quantificar adequadamente os déficits em cada domínio cognitivo (nível II MDS).

O tratamento com anticolinesterásicos (donepezila, rivastigmina) pode trazer algum impacto positivo nos sintomas da demência com DP. É razoável que se monitore o paciente para efeitos colaterais comuns: gastrointestinais (diarreia, vômitos e náuseas) e hipotensão postural.

**Tabela 1.** Critérios da MDS para definição de comprometimento cognitivo leve na doença de Parkinson<sup>41</sup>.

I – Critérios de inclusão	II – Critérios de exclusão	III – Diretrizes categóricas
Diagnóstico de DP por meio dos critérios do Banco de Cérebros de Londres.	Diagnóstico de demência pelos critérios da MDS.	<p><b>Nível I (triagem)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixo desempenho em escala cognitiva global validada para a DP.</li> <li>• Baixo desempenho em pelo menos dois testes de uma bateria neuropsicológica breve (devem ser realizados pelo menos dois testes para cada um de cinco domínios cognitivos testados).</li> </ul>
Déficit cognitivo gradual, observado pelo acompanhante, pelo paciente ou pelo médico.	Outras explicações para o déficit cognitivo: delírium, acidente vascular cerebral, depressão, anormalidades metabólicas, efeitos colaterais de medicações, traumatismo cranioencefálico.	<p><b>Nível II (completa)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testagem neuropsicológica em cinco domínios (atenção e memória de trabalho, função visuoespacial, função executiva, memória e linguagem).</li> <li>• Mau desempenho em, pelo menos, dois testes.</li> <li>• Desempenho entre um e dois desvios-padrões abaixo da média.</li> <li>• Declínio demonstrado em escalas aplicadas de maneira seriada.</li> </ul>
Déficit identificado em testagem neuropsicológica formal.	Outras condições comórbidas à DP, que influenciem o desempenho na testagem cognitiva: déficit motor, sonolência excessiva, psicose e depressão.	
Déficit insuficiente para provocar incapacidade funcional, apesar de poder dificultar tarefas mais complexas.		

Tabela 2. Critérios da MDS para demência da doença de Parkinson provável<sup>10</sup>.

A. Presença de duas características centrais.	B. Características clínicas associadas.	C. Características que não excluem o diagnóstico de demência na DP, mas o tornam incerto. Nenhuma das características abaixo pode estar presente.	D. Características que sugiram outras condições/doenças como causa da disfunção cognitiva, que, quando presentes, impossibilitam o diagnóstico confiável de demência na DP?
<p>A1. Diagnóstico de DP por meio dos critérios do Banco de Cérebros de Londres.</p> <p>A2. Síndrome demencial de início lento e evolução insidiosa, definida como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit em, pelo menos, um domínio cognitivo.</li> <li>• Representa declínio em relação a um nível pré-mórbido.</li> <li>• Déficit grave o suficiente para interferir nas atividades diárias (sociais, ocupacionais ou cuidados pessoais), de forma independente de incapacidade causada por sintomas motores ou autonômicos.</li> </ul>	<p>B1. Déficits em pelo menos dois dos quatro domínios cognitivos centrais: déficit atencional, que pode ser flutuante, disfunção executiva, disfunção visuoespacial e disfunção de memória de evocação livre, que pode melhorar na evocação por reconhecimento/com dicas.</p> <p>B2. A presença de, pelo menos, um sintoma comportamental dá suporte ao diagnóstico, porém sua ausência não o exclui. São os sintomas: apatia, humor deprimido ou ansioso, alucinações, delírios ou SED.</p>	<p>C1. Coexistência de qualquer outra anormalidade que, por si só, cause prejuízo cognitivo, mas julgada não ser causa de demência — por exemplo, doença vascular significativa na neuroimagem.</p> <p>C2. Tempo de intervalo entre os sintomas motores e cognitivos não conhecido.</p>	<p>D1. Sintomas cognitivos e comportamentais que ocorrem somente no contexto de outras condições, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confusão aguda (delirium) por doenças sistêmicas ou anormalidades metabólicas.</li> <li>• Intoxicação por drogas.</li> <li>• Depressão maior, de acordo com o DSM-IV.</li> <li>• Características de demência vascular provável, de acordo com os critérios NINDS-AIREN.</li> </ul>

DSM-IV, quarta edição do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; NINDS-AIREN, National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement Neurosciences.



#### • PSICOSE

A psicose pode ser secundária a várias nosologias. Para ser caracterizada como psicose da DP, deve existir ao menos um dos seguintes sintomas: ilusão, sensação de falsa presença, alucinações ou delírios, ocorrendo por pelo menos um mês, na presença da DP clinicamente definida. Devem ser excluídos diagnósticos alternativos, como demência com corpos de Lewy, esquizofrenia e delírium<sup>44</sup>. A prevalência desse sintoma é de cerca de 26%, porém incrementa-se quanto maior for a duração da doença. A literatura é grandemente variável nessa quantificação, provavelmente devido a heterogeneidade das definições de psicose<sup>45</sup>. No campo genético, presença de mutação no gene da glucocerebrosidase (GBA) é reconhecido fator de risco.

Sua manifestação consiste num espectro de sintomas, com predomínio de alucinações visuais pouco definidas, sob a forma de sombras ou vultos, no início da doença. Pode se associar, menos comumente, com alucinações em outros domínios sensoriais (auditivo, tátil, olfatório), ao longo do curso clínico da DP. Com o passar dos anos, a ocorrência de delírios se soma. Seu conteúdo habitualmente é de cunho religioso, relacionado a ciúme, paranoide ou de grandeza<sup>45</sup>. Especula-se que esse

curso típico seja explicado inicialmente pela degeneração de núcleos do tronco encefálico e do prosencéfalo basal, como o núcleo basal de Meynert, com posterior acometimento do córtex *per se* pelos corpos de Lewy. Esse sintoma é cada vez mais explorado devido à sua clara correlação com alterações cognitivas. Ilusões e alucinações bem formadas, quando iniciadas em fases precoces da doença, associam-se à deposição de proteína beta-amiloide, o mesmo mecanismo neuropatológico descrito amplamente na doença de Alzheimer<sup>46</sup>.

A manifestação de psicose prediz a coocorrência de *freezing*, diplopia e alteração da percepção visuoespacial<sup>45</sup>. Especula-se sobre o papel das medicações dopaminérgicas como catalisadoras desse sintoma, mas uma relação causal direta não está bem determinada<sup>9</sup>. Para manejo terapêutico, deve-se inicialmente ajustar os fármacos antiparkinsonianos e remover prováveis gatilhos; tratar possíveis sintomas depressivos, caso se caracterize uma depressão com sintomas psicóticos. Somente antipsicóticos atípicos podem ser utilizados, com boa evidência para o uso de clozapina e pimavanserina<sup>48</sup>. Alguns autores advogam o uso de quetiapina, apesar de as evidências não serem robustas a respeito de sua eficácia.

#### • TRANSTORNO DE CONTROLE DE IMPULSOS

Consiste em quatro sintomas, que incluem apostas patológicas, compras compulsivas, hipersexualidade e hiperfagia. Esses sintomas mantêm uma grande relação com a síndrome de desregulação dopaminérgica, em que os pacientes ingerem quantidades excessivas de medicação por conta própria<sup>47</sup>.

Apresenta uma prevalência de cerca de 8.1% em pacientes com DP<sup>48</sup>. Não há maior prevalência em pacientes com Parkinson não tratados em relação aos controles. Assim, o aumento da ocorrência desse transtorno na DP parece estar associado ao uso de medicação, aliado a outros fatores, como gênero.

presença de declínio cognitivo, tempo de doença e gravidade dos sintomas motores. Para seu adequado manejo, é necessário des-

mame do agonista dopaminérgico frequentemente associado à uma abordagem psicoterapêutica e multidisciplinar<sup>18</sup>.

## DISTÚRBIOS DO SONO

### • NOTURNOS

Entre eles estão insônia, síndrome das pernas inquietas (SPI) e o distúrbio comportamental do sono REM.

O transtorno comportamental do sono REM é uma parassonia caracterizada por comportamentos de encenar os sonhos, durante o estágio de movimento rápido dos olhos, causada pela perda da atonia fisiológica própria dessa fase do sono. As manifestações vão de gestos simples e sonilóquio leve a comportamentos muito violentos, como chutes, socos, estrangulamento, gritos e quedas da cama, não sendo raros relatos de lesões não intencionais aos parceiros<sup>49</sup>. Há uma forte associação a degeneração e deposição de sinucleína no locus *subcoeruleus*, localizado no tegmento pontino, onde há neurônios catecolaminérgicos que regulam indiretamente as mudanças de tônus e a intensidade da inibição dos motoneurônios espinhais no sono.

É um marcador de sinucleinopatias, encontrado tanto na DP, com uma prevalência estimada em 46%, quanto na atrofia de múltiplos sistemas e na demência por corpos de Lewy, por exemplo<sup>50</sup>. Acredita-se que até 90% dos pacientes com transtorno comportamental do sono REM isolado poderão desenvolver, com o passar do tempo, uma doença neurodegenerativa. Quando o transtorno comportamental do sono REM associa-se à DP, prediz um fenótipo não tremulante (hipocinético-

rígido), com maior disfunção cognitiva e autonômica, ou seja, curso clínico mais rápido.

É o sintoma pré-motor mais fortemente correlacionado com o desenvolvimento de DP<sup>7</sup>. Sua ocorrência está associada com a incidência de sintomas motores e não motores mais graves que o usual<sup>51</sup>. Os tratamentos farmacológicos mais citados na literatura são clonazepam em baixas doses ou melatonina. A principal recomendação terapêutica não medicamentosa é a prevenção de acidentes, para que não haja lesão traumática do paciente ou de seu cônjuge/parceiro. Muitos pacientes são recomendados a posicionar almofadas, colchões ou algum tipo de proteção no chão adjacente à cama, para que uma eventual queda não cause fraturas, por exemplo. Grades colocadas nas laterais da cama também parecem ser úteis.

A insônia ocorre em cerca de 32% dos portadores de DP. Sua etiologia está relacionada com a interação entre os diversos sintomas motores e não motores e também pode se associar ao efeito secundário das medicações utilizadas no tratamento da DP<sup>51</sup>. Sua presença se combina a uma apresentação fenotípica mais grave da doença, aliada a piores índices de qualidade de vida. A terapêutica ainda não possui recomendações consolidadas baseadas em ensaios clínicos. O uso de antidepressivos tricíclicos ou a abordagem com terapia cogni-

tivo-comportamental pode trazer bons resultados, segundo alguns autores<sup>18</sup>.

A SPI tem prevalência de 3% a 21% na DP, e seu diagnóstico pode ser difícil devido a diversos mimetizadores desse sintoma presentes

nas manifestações do Parkinson<sup>51</sup>. A SPI impacta negativamente a qualidade de vida e do sono. A estratégia terapêutica consiste no rastreio e na correção de qualquer deficiência de ferro e eliminação de possíveis fatores-gatilho, como os antidepressivos<sup>51</sup>.

#### • DIURNOS

A SED ocorre em cerca de 43% dos pacientes com DP. Associa-se a maiores doses de levodopa e agonistas dopaminérgicos, idade mais avançada e disfunção cognitiva e autonômica<sup>52</sup>. A SED também pode se manifestar na fase prodrômica da doença: a presença desse sintoma aumenta em 2,2 vezes o risco de desenvolver Parkinson<sup>7</sup>. Apresenta-se como um sintoma dinâmico, variável durante o curso da doença, e pode estar relacionada a uma má qualidade de sono noturno e ao uso de agonistas dopaminérgicos. Fatores neurodegenerativos aliados a uma desregulação no ciclo de melatonina podem contribuir para

a etiologia do sintoma<sup>51</sup>. Os impactos desse sintoma se refletem cognitivamente, com redução da velocidade de processamento, alongamento do tempo de reação e piora na performance na direção de automóveis<sup>51</sup>. Não há medida terapêutica com evidência científica definida. Contudo o uso de modafinila, cafeína e oxibato de sódio aparenta exercer efeito positivo na diminuição da sonolência<sup>18</sup>. A correta identificação e o tratamento de comorbidades, como apneia do sono e SPI, é essencial. Todo o esquema medicamentoso também deve ser revisto com cuidado em um paciente com SED.

## DISFUNÇÃO AUTONÔMICA

#### • DISFUNÇÃO MICCIONAL

A incontinência urinária pode ser fruto do acometimento do sistema colinérgico parasimpático ou do simpático adrenérgico, ou associada à disfunção do nervo pudendo, originário do núcleo de Onuf<sup>53</sup>.

A perda do tônus inibitório dopaminérgico também parece contribuir para a hiperatividade detrusora, causando urgência urinária e noctúria<sup>9</sup>. A disfunção urinária ocorre em cerca de 50% dos pacientes e é um sintoma com grande repercussão na qualidade de vida

e na capacidade de interação social<sup>54</sup>. Para o manejo terapêutico estão indicadas medidas comportamentais, aplicação local de toxina botulínica e alguns estudos sugerem bons resultados com o uso de solifenacina<sup>18</sup>.

Muito cuidado, no entanto, deve ser tomado com a prescrição de anticolinérgicos, pois podem provocar sintomas cognitivos graves, levando comumente a quadros de pseudodemência, potencialmente reversíveis se suspensa a medicação.

#### • DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR

A hipotensão ortostática apresenta-se como principal representante do acometimento desse sistema. Presente em até 56% dos parkinsonianos, esse sintoma pode cursar com várias repercussões clínicas secundárias ao hipofluxo cerebral, como vertigem, alterações visuais e cefaleia<sup>54</sup>. A etiologia está relacionada a uma desregulação simpática e parassimpática presente na doença, que pode ser evidenciada em um dos exames utilizados como auxiliares no diagnóstico, a cintilografia car-

díaca com MIBG. Esse exame mostra quase universalmente a desnervação simpática cardíaca da DP<sup>53</sup>. No manejo terapêutico, indicam-se medidas não farmacológicas, como o uso de meias elásticas compressivas e aumento da ingestão de água e sal, além da educação do paciente para evitar os principais fatores desencadeantes. Em casos refratários, o uso de droxidopa possui nível I de evidência, midodrina e fludrocortisona também apresentam relatos de melhora<sup>18</sup>.

#### • DISFUNÇÃO DO TRATO GASTROINTESTINAL

A constipação, presente em cerca de 28% dos pacientes, é um dos primeiros sintomas da DP a se manifestar. Aliados a ele, sialorreia, disfagia, náuseas e vômitos também podem estar presentes<sup>55</sup>. Essa disfunção do trato gastrointestinal pode acarretar perda de peso, prejuízo na absorção da medicação e mesmo complicações graves, como volvo e perfuração intestinal.

O mecanismo fisiopatológico de comprometimento desse trato parece estar associado à

deposição de corpos de Lewy nos neurônios do plexo mioentérico, causando sua degeneração, somado a prejuízo da função dos controles autonômicos centrais, como o núcleo motor dorsal do vago. Para reduzir os possíveis efeitos dessas comorbidades na absorção de medicações, são opção as formulações transdérmicas, de infusão subcutânea ou duodenal contínua<sup>9</sup> (as duas últimas não disponíveis no Brasil). O macrogol apresenta-se como medicação de escolha para tratamento da constipação<sup>18</sup>.

## IMPACTO SOBRE A QUALIDADE DE VIDA

O estudo italiano PRIAMO, de desenho observacional, multicêntrico e com amostra significativa (1072 pacientes com DP), relatou a presença de sintomas não motores em mais de 98% dos entrevistados, por meio de enquetes com o *Non-motor Symptoms Questionnaire* (NMSQuest) de resposta binária (sim/não). Cada paciente respondeu positivamente, em

média, a oito sintomas não motores, em uma amostra que predominavam pacientes em estágio moderado (80% da amostra relatava também flutuações motoras)<sup>55</sup>.

O acompanhamento de 585 desses pacientes por 24 meses mostrou que disfunção urinária se relacionou a maior incapacidade motora,

menor qualidade de vida e maior prevalência de outros sintomas não motores<sup>3</sup>. Outro estudo, realizado em Portugal, mostrou associações fortes entre sonolência, psicose e queixas cognitivas; dor, sintomas cardiovasculares e gastrointestinais; depressão e apatia; ansiedade e insônia; hiposmia, alteração do peso e hiperidrose. A maior influência sobre a qualidade de vida foi identificada no domínio psiquiátrico (depressão e apatia)<sup>56</sup>. No estudo

transversal inglês ICICLE-PD (*Genetic Impact on Cognition and Brain Function in Newly Diagnosed Parkinson's Disease*), que incluiu pacientes em estágios iniciais da DP (*Hoehn and Yahr scale [H&Y] 1 e 2*, e dose média de levodopa menor que 200 mg), as maiores influências negativas sobre a qualidade de vida foram atribuídas à existência de depressão, constipação, ansiedade, dificuldade de concentração, queixas de memória e insônia<sup>57</sup>.

#### • ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE E DE SINTOMAS NÃO MOTORES

Para quantificar a qualidade de vida individual de um paciente e poder realizar estudos avaliando o impacto de intervenções terapêuticas, existe uma série de escalas que mensuram qualidade de vida relacionada à saúde. Será feita uma breve introdução de uma prévia seleção dessas escalas, que possuem aplicabilidade em clínica e pesquisa.

**Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39/PDQ-8).** É uma escala aplicada diretamente ao paciente, com 39 questões, que aborda oito dimensões de qualidade de vida relacionada à saúde: mobilidade, atividades do cotidiano, bem-estar emocional, estigma, desconforto corporal, suporte social, cognição e comunicação. Em cada questão é graduada a frequência do sintoma (de 0 [nunca] a 5 [sempre]). Possui uma versão mais curta, de somente oito perguntas (PDQ-8), e um escore total (PDQ-39-SI, *summary index*), que varia de 0 a 100. É uma das escalas mais usadas em ensaios clínicos na DP<sup>58,59</sup>.

**Escala de avaliação psicossocial na doença de Parkinson (SCOPA-PS).** É uma escala curta de autoperenchimento, com 11 questões que

abordam consequências emocionais e sociais do Parkinson de maneira abrangente. Em cada questão é graduada a gravidade de cada problema (de 0 [nenhuma] a 3 [muito importante]) referente ao último mês<sup>60</sup>. É uma das escalas recomendadas pela MDS.

**Questionário de qualidade de vida na doença de Parkinson (PDQL).** É uma escala de auto-preenchimento, com 37 itens, agrupados em quatro subescalas que englobam: sintomas específicos do Parkinson, sintomas sistêmicos, aspectos emocionais e aspectos sociais. Em cada questão é graduada a frequência do período em que o sintoma acarreta em algum prejuízo ao paciente (de 1 [todo o tempo] a 5 [nunca]). Possui um escore total (PDQL, *summary index*) que varia de 37 a 185<sup>61</sup>. Não está validada para uso em pacientes com alteração cognitiva importante.

**Escalas de sintomas não motores (NMSS e NMSQuest).** A NMSS é aplicada diretamente ao paciente com Parkinson, consiste em 30 itens, que abordam nove diferentes domínios de sintomas não motores, incluindo cardiovasculares, sono/fadiga, humor/

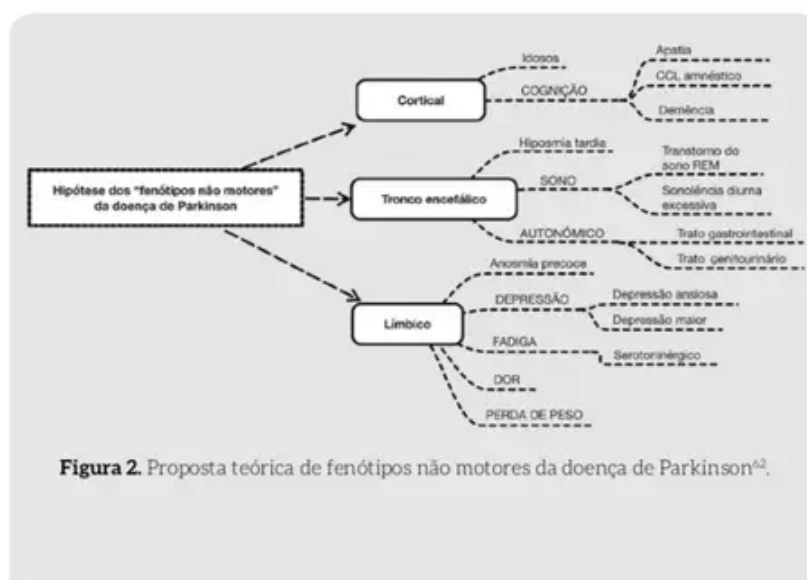
cognição, alterações de percepção/cognição, atenção/memória, trato gastrointestinal, sistema urinário, sexual, miscelânea. Cada item avalia a frequência (de 1 [raramente] até 4 [frequentemente]) associado à gravidade (de 0 [nenhuma] a 3 [grave: maior fonte de incômodo ao paciente]), a pontuação de cada item é dada pela multiplicação dos dois fatores, e o escore final, pela soma de todos os itens<sup>62</sup>. O NMSQuest é um questionário de rastreio

autopreenchível. É constituído por 30 itens que abordam os mesmos domínios da NMSS, somados ao domínio "dor", de maneira mais objetiva. Refere-se às experiências do paciente durante o último mês. Cada item deve ser respondido com uma das três opções quanto à sua ocorrência (sim, não ou não sei). É uma escala qualitativa, sem aplicabilidade para graduação do sintoma<sup>63</sup>.

## HIPÓTESE DOS FENÓTIPOS NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON

Uma teoria nova, proposta pelo grupo de pesquisadores do *King's College London*, propõe que a justificativa para a heterogeneidade na sequência de aparecimento dos sintomas não motores, que resultaria nos chamados "subtipos não motores" da DP, seria a rota de aparecimento e disseminação da alfa-sinucleína e dos corpos de Lewy no SNC<sup>64</sup>. Em artigo publicado em 2016, os autores propõem a existência de três fenótipos distintos: (1) do tronco encefálico, com hiposmia de início tardio,

em que predominariam transtornos do sono (SED e transtorno comportamental do sono REM), ou sintomas autonômicos (geniturinários, gastrointestinais e de deservação adrenérgica vascular); (2) fenótipo límbico, com importante hipo- e anosmia, com predomínio de depressão, ansiedade, fadiga, dor e perda de peso; (3) fenótipo cortical, geralmente em idosos, tardio, com predomínio de alterações cognitivas, declínio cognitivo amnésico e apatia (Figura 2)<sup>64</sup>.



É um conceito inovador que ainda carece de validação e comprovação. Possui, entretanto, o mérito de estimular avaliações detalhadas e abrangentes de sintomas não motores, além

de servir como marco conceitual para o desenho de ensaios clínicos voltados especificamente para desfechos nos sintomas não motores.

## CONCLUSÃO

O crescente reconhecimento dos sintomas não motores na DP (sensoriais, neuropsiquiátricos, cognitivos, autonômicos, do sono) deve necessariamente chamar a atenção do neurologista clínico, que precisa considerar especificamente essas manifestações ao determinar a estratégia terapêutica a longo prazo, indi-

vidualizada às necessidades de cada paciente. Por ser este um dos principais desafios ainda não contemplados na doença, merece atenção especial dos clínicos e pesquisadores dedicados aos transtornos do movimento e à neurologia.

## Referências bibliográficas

1. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord*. 2012; 27(1):30-39.
2. Kingsbury AE, Bandopadhyay R, Shikira-Moriyama L. Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model. *Mov Disord*. 2010;29(15):2508-15.
3. Picillo M, Palumbo R, Barone P, Erro R, Colosimo C, Marconi R, et al. PRAMO Study Group. The PRAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24(8):788-95.
4. Hadjari A, Brown-Witdt S, Bendix HW, Mackay-Sim A, Fiechmann J, Silber PA, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(7):490-4.
5. Hoyle K, Sharma JC. Olfactory loss as a supporting feature in the diagnosis of Parkinson's disease: a pragmatic approach. *J Neurol*. 2010;257(11):1646-51.
6. Bohnen N, Stadenski SA, Constantine GM, Moore RJ. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. *Eur J Neurol*. 2008;15:95-9.
7. Berg D, Fontana RL, Adler CH, Bloom BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1600-11.
8. Polita M, Wu K, Molloy S, G Bain P, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*. 2010; 25(11):1646-51.
9. Schapira AVH, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Rev Neurol*. 2017;18(7):435-50.
10. Unwyler P, Nel T, Kilian A, Collerton D, Thomas A, Burn D, et al. Visual complaints and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(3):318-22.
11. Satou M, Rodrigo MAJ, Obris J, Vilas E, Gracia H, Olin S. Evaluation of Progressive Visual Dysfunction and Retinal Degeneration in Patients With Parkinson's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(3):1517-7.
12. Amelung RA. Visual Symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;20(1):98306.
13. Walters, Schrag AE, Warran JD, Crutch SJ, Lees AJ, Morris HR. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 2016; Jul 13. pii: jww175. [Epub ahead of print]
14. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):235-46.
15. Brown MP, Braakman MM, Peets J, Weber WE. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Mov Disord*. 2012;27(4):480-4.
16. Chaudhuri KR, Rizos A, Teakwasler C, Rascol O, Pal S, Martino G, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation. *Mov Disord*. 2015;30(12):1623-31.
17. Cury RG, Galhardoni R, Feroff ET, Pennz Lobet S, Dos Santos Ghilard MG, Barbosa ER, et al. Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *Eur J Pain*. 2016;20:151-65.
18. Schrag A, Sauerbier A, Chaudhuri KR. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1499-504.
19. Brown MP, Narayan NE, Koff MJ, Dissanayake NN, Leentjens AF. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2016;31(8):1125-30.
20. Storey A, Schneider CS, Witt M, Stinwald Y, Nabe A, Olin P, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology*. 2013;80(9):800-8.
21. Lin DH, Lin JW, Liu YC, Chang CH, Wu RM. Risk of Parkinson's disease following anxiety disorders: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol*. 2015;22(9):1260-7.
22. Dissanayake NMM, Pyle D, Mitchell LK, Byrne GJ, O'Sullivan JD, Marsh R, Pachana NA. Cognitive Behavior Therapy for Anxiety in Parkinson's Disease: Outcomes for Patients and Caregivers. *Clin Geriatr*. 2017;40(1):59-71.
23. Goodrich Z, Mills KJ, Roberts DJ, Jette N, Pringsheim T, Holroyd-Leduc J. Detecting depression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016; 87(4):426-37.
24. Even C, Wientraub D. Is depression in Parkinson's Disease (PD) a specific entity? *J Affect Disord*. 2012;139(2):103-12.
25. Chaudhuri KR, Schapira AVH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2009;8:464-74.
26. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2007; 22(8):1077-82.
27. Pagnatelli J, Kulkavily J, Stefano AP, Klock P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):518-31.
28. Martinez-Martin P, Leentjens AF, de Pedro-Cuesta J, Chaudhuri KR, Schrag AE, Wientraub D. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 31(12):2709.
29. Friedman JH, Alves G, Hagell P, Marinus J, Marsh L, Martinez-Martin P, et al. Fatigue rating scales: critique and recommendations by the Movement Disorders Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2010; 25:895-922.
30. Stocchi F, Atkinson G, Caravita R, Cortelli P, D'Amelio M, De Pandis MF, et al. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology*. 2014; 83(3):215-20.
31. Herlitzon K, Kogler BM. Fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2017;374:38-41.
32. Schaefer E, Berg D. Dopaminergic Therapies for Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2017;31(7):551-70.
33. Domellöf ME, Elmán U, Forsgren L, Bligh E. Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease: a five-year follow-up. *Acta Neurol Scand*. 2015;133(2):79-85.
34. Williams-Gray DH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, Barker RA. The CamPaGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. BMJ Publishing Group Ltd. 2013;84(11):1258-64.
35. Williams-Gray DH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5-year follow-up of the CamPaGN cohort. *Brain*. 2009; 132Pt 11:2998-3008.
36. Pedersen KE, Larsen JP, Tygesen OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*. American Medical Association. 2013;70(6):580-6.
37. Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, Romanets SR, Latreille V, Pankseer M, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*. 2014;83(4):251-60.
38. Ferahtehnejad SM, Romanets SR, Anang JB, Latreille V, Gagnon JF, Pastura RB. New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison with Other Phenotypes. *JAMA Neurol*. 2015;72:883-93.
39. Reid WG, Hely MA, Morris JS, Loy C, Halliday DM. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2011; 82(5):1030-7.
40. Kahagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegener Dis*. 2012;11:79-92.
41. Kahagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2010; 9:1230-13.
42. Erro M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Dajczyk C, Micano Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1698-707-quiz-1837.
43. Livan L, Goldman JG, Tröster AI, Schmidt BA, Wientraub D, Petrasen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012;27(9):1369-96.
44. Fari E, Truong DD. Hallucinations and the spectrum of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2012;324:56-62.
45. Fyfe DH, Owen B, Polita M, Chaudhuri KR, Wientraub D, Ballard C, Aarsland D. The psychotic spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(2):81-95.
46. Fyfe DH, Pereira JB, Ballard C, Chaudhuri KR, Wientraub D, Aarsland D. Risk factors for early psychosis in PD: insights from the Parkinson's Progression Markers Initiative. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:225-31.
47. Zurewki M, O'Brain JD. Developments in impulse control behaviours of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2015;28:387-92.
48. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Olin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord*. 2007;22:1190-11.
49. Rowe JB. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1194:15-54.
50. St Louis EL, Barone AR, Rowe JB. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Mov Disord*. 2017;32(5):945-58.
51. Chahine LM, Aneta M, Videncic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Med Rev*. 2016;30:687-692.
52. Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;24:34-40.
53. Reichmann H, Brandt MD, Klingerhoefer L. The nonmotor features of Parkinson's disease: pathophysiology and management advances. *Curr Opin Neurol*. 2016;29:467-73.
54. Ashana M, Vohayannar E, Low DA, Joske V, Mathias CJ. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):874-80.
55. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. PRAMO study group. The PRAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(11):1540-5.
56. Buglho P, Lempereur T, Miguel R, Mendonça MD, Custoso A, Barbosa R. Non-motor symptoms in Portuguese Parkinson's Disease patients: correlation and impact on Quality of Life and Activities of Daily Living. *Sci Rep*. 2016;6:32067.
57. Duncan GW, Khoo TK, Yarnell AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord*. 2014; 29(2):195-202.
58. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well-being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res*. 1995;4:241-8.
59. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, et al. The PDQ-8: Development and validation of a short form Parkinson's Disease Questionnaire. *Psychol Health*. 1997;12:805-14.
60. Marinus J, Visser M, Martinez-Martin P, van Hilten JJ, Stogdell AM. A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA-PS. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56:61-7.
61. de Boer AG, Wijkstra W, Swellman JD, de Haas JC. Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:704.
62. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Olin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord*. 2007;22:1190-11.
63. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AVH, Stocchi F, Sethi K, Olin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*. 2008;23(7):916-23.
64. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non-motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22(Suppl 1):S41-6.



## ANEXO A — APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (ESTUDO 1)

### ESTUDO BR-NORMAS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 55791716.2.0000.5149

Interessado(a): Prof. Leandro Fernandes Malloy-Diniz  
Departamento de Saúde Mental  
Faculdade de Medicina- UFMG

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de junho de 2016, o projeto de pesquisa intitulado “**Normatização de uma bateria de testes neuropsicológicos para avaliação de indivíduos brasileiros**” bem como:

- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Profa. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz  
Coordenadora do COEP-UFMG

**Termo de consentimento livre e esclarecido**

Prezado (a),

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa **“Normatização de uma bateria de testes neuropsicológicos para avaliação de indivíduos brasileiros”**. Este estudo tem como objetivo construir um padrão de comparação específico para a população brasileira de testes que avaliam vários processos mentais como memória, atenção, linguagem, raciocínio e habilidades visuais. Isso significa dizer que estamos tentando construir um parâmetro pelo qual, futuramente, o desempenho de uma pessoa em qualquer um dos testes dessa bateria possa ser comparado com o de outras pessoas com características muito semelhantes (por exemplo, mesmo gênero, idade, escolaridade e região do nosso país).

Antes de aceitar ou negar nossa proposta, por favor, **leia atentamente as informações abaixo** e, após esclarecer suas dúvidas, se decidir participar do estudo, você deverá assinar este termo.

Conhecer como a maior parte das pessoas consegue realizar uma tarefa ou teste é muito importante para que saibamos se um desempenho específico pode ser considerado adequado, abaixo ou acima da média. Os testes da bateria que estamos estudando são usados, na maior parte das vezes, para investigarmos se pessoas que estão tendo dificuldades no dia-a-dia apresentam algum tipo de prejuízo nas funções mentais que esses testes avaliam. Esse processo de investigação é muito importante para o diagnóstico de problemas neurológicos ou na investigação de problemas de aprendizagem, só para citarmos alguns exemplos. Com a participação no estudo, você contribuirá também para melhorar a intervenção em pessoas com dificuldades cognitivas.

Caso você autorize sua participação, algumas informações como idade, escolaridade e outros dados demográficos serão solicitados. Você também deverá responder questionários sobre seu estado de saúde geral. Além disso, você realizará os testes desta bateria. Os testes são tarefas simples e em sua maior parte envolve o uso de lápis e papel, além de respostas a perguntas e memorização de palavras e figuras. Há provas de raciocínio lógico e linguagem também. Essa avaliação deve durar aproximadamente 90 minutos.

Esses procedimentos não oferecem riscos à saúde do (da) participante, contudo, raramente, algumas pessoas informam que ficam entediadas ou ansiosas durante a realização das tarefas. Assim como em qualquer outra situação, caso isso aconteça, o (a) participante poderá parar para descansar e relaxar ou mesmo interromper a avaliação. Você poderá negar seu consentimento ou mesmo sair da pesquisa em qualquer momento da execução da mesma, sem nenhum prejuízo para você. A participação no estudo é voluntária e não implica em nenhum compromisso financeiro entre você e a equipe de pesquisa. Os dados do estudo serão mantidos em sigilo e apenas os participantes da equipe de pesquisa terão acesso aos mesmos. Há riscos mínimos de quebra de sigilo e para evitar com que isso aconteça, os dados serão digitados nas planilhas da pesquisa contendo apenas as iniciais do nome de cada participante e um código referente à sua participação no estudo.

Os resultados do estudo serão usados em trabalhos científicos, publicados em revistas especializadas e apresentados oralmente em congressos e palestras, mas sem nunca revelar a identidade do (da) participante. Seus dados pessoais estarão sempre em sigilo. Realizada a análise dos questionários e testes, eles serão arquivados sob a responsabilidade dos pesquisadores Leandro Fernandes Malloy-Diniz (contato: 31 987071986) e Jonas Jardim de Paula (contato: 31 983997175). Após um período de cinco anos, os questionários serão adequadamente descartados.

Em caso de qualquer dúvida, você poderá entrar em contato, a qualquer momento, com os pesquisadores responsáveis por telefone ou no Laboratório de Neurociências localizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, na Avenida Alfredo Balena, 190, sala 114, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais. O termo de consentimento será emitido em duas vias iguais. Uma fica com você e outra com o pesquisador. Caso tenha dúvidas sobre questões éticas, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – COEP/UFMG ao qual este projeto foi submetido: Avenida Presidente Antônio Carlos 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar, sala 2005. CEP 31270901. BH-MG. Telefone: (031) 3409-4592.

Agradecemos por sua atenção e valiosa colaboração.  
Cordialmente,

\_\_\_\_\_  
Professor Leandro Fernandes Malloy-Diniz  
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais  
Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - sala 114 / Belo Horizonte - MG

Eu, \_\_\_\_\_, aceito voluntariamente participar do projeto **“Normatização de uma bateria de testes neuropsicológicos para avaliação de indivíduos brasileiros”**. Declaro que li o termo de consentimento e compreendo os objetivos desta pesquisa que requer o preenchimento de alguns questionários e a realização de testes neuropsicológicos. Estou consciente de que os resultados serão mantidos em absoluto sigilo e que serão utilizados somente com finalidades de pesquisa.

Cidade e Data: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Participante (assinatura): \_\_\_\_\_  
Pesquisador: \_\_\_\_\_

Caso queira receber informações sobre seus dados coletados ou sobre qualquer aspecto da pesquisa solicite pelo e-mail: malloy.diniz@gmail.com

**ANEXO B — ESCALA DE AVALIAÇÃO COGNITIVA DA DOENÇA DE  
PARKINSON (PD-CRS)**

## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

1

Nome: \_\_\_\_\_  
 Escolaridade (em anos completos): \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos  
 Examinador: \_\_\_\_\_ Sexo: [ ] Feminino [ ] Masculino  
 Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## 1. MEMÓRIA VERBAL COM EVOCAÇÃO LIVRE IMEDIATA

## INSTRUÇÕES

Leia para o sujeito, em voz alta, as palavras na lista abaixo (ritmo de uma palavra por segundo). Três tentativas são realizadas, e pede-se ao sujeito que se lembre do maior número possível de palavras após cada tentativa. Leia para o sujeito: **“Eu vou ler uma lista de palavras e, quando finalizar, quero que você repita o maior número de palavras que puder se recordar. Não precisa ser na mesma ordem da minha leitura. Alguma dúvida? Podemos começar?”**. (Leia a primeira lista, no ritmo de uma palavra por segundo. Ao concluir, aguarde as respostas do sujeito. Ao terminar, continue com a instrução da 2a tentativa).

	PONTOS		PONTOS
LUZ	0 1	QUADRO	0 1
SEDA	0 1	BICICLETA	0 1
AREIA	0 1	ESTRELA	0 1
CÍLIO	0 1	LEÃO	0 1
ARROZ	0 1	ANEL	0 1
GRAVATA	0 1	PERFUME	0 1

PONTUAÇÃO (1a. TENTATIVA): \_\_\_\_/12

**“Agora vou ler as mesmas palavras e quero que se lembre da maior quantidade que puder se lembrar, inclusive as palavras que já foram ditas na primeira tentativa. Não importa a ordem das palavras, procure dizer todas elas incluindo aquelas que já foram recordadas na vez anterior. Pronto?”**. (Leia as palavras da 2a tentativa, no ritmo de uma palavra por segundo e aguarde as respostas do sujeito).

	PONTOS		PONTOS
LUZ	0 1	QUADRO	0 1
SEDA	0 1	BICICLETA	0 1
AREIA	0 1	ESTRELA	0 1
CÍLIO	0 1	LEÃO	0 1
ARROZ	0 1	ANEL	0 1
GRAVATA	0 1	PERFUME	0 1

PONTUAÇÃO (2a. TENTATIVA): \_\_\_\_/12

## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

2

"Agora, vou ler as mesmas palavras pela terceira vez e quero que se lembre da maior quantidade que puder se lembrar, inclusive as palavras que já foram ditas nas tentativas anteriores. Não importa a ordem das palavras, procure dizer todas elas incluindo aquelas que já foram recordadas na vez anterior. Pronto?"

	PONTOS			PONTOS	
LUZ	0	1	QUADRO	0	1
SEDA	0	1	BICICLETA	0	1
AREIA	0	1	ESTRELA	0	1
CÍLIO	0	1	LEÃO	0	1
ARROZ	0	1	ANEL	0	1
GRAVATA	0	1	PERFUME	0	1

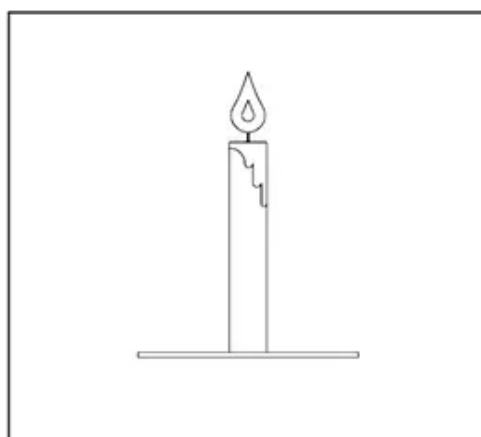
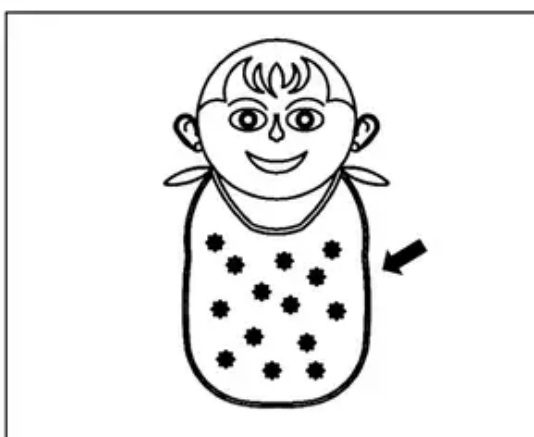
PONTUAÇÃO (3a. TENTATIVA): \_\_\_\_/12

MAIOR PONTUAÇÃO ENTRE AS TRÊS TENTATIVAS: \_\_\_\_/12

## 2. NOMEAÇÃO POR CONFRONTO VISUAL

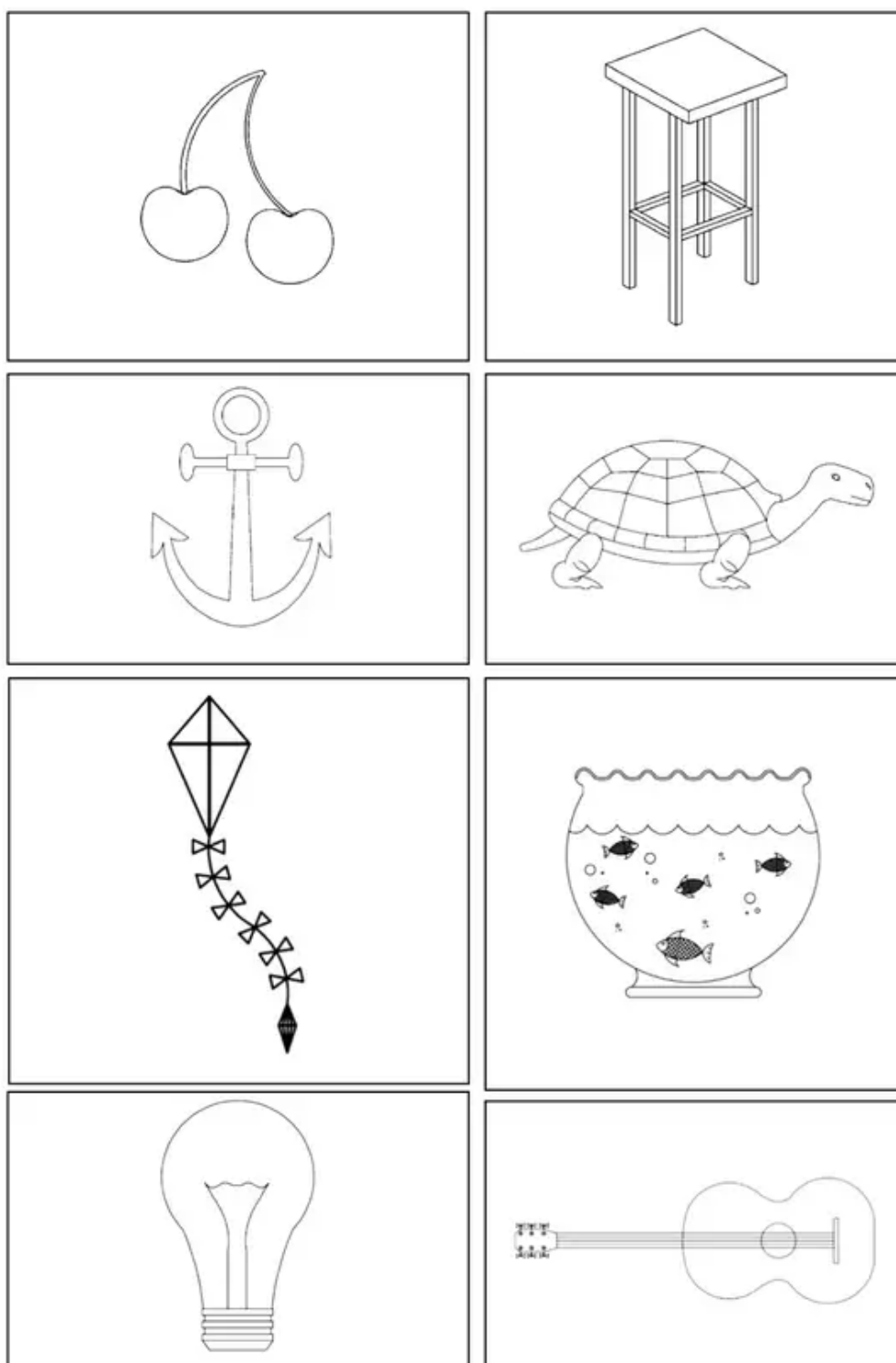
## INSTRUÇÕES

Pede-se ao sujeito que nomeie os desenhos mostrados nos 20 cartões consecutivos. Não há tempo limite para a resposta, e apenas uma única tentativa é permitida. Nenhuma pista semântica ou fonêmica é oferecida. Quando os objetos são incluídos dentro de seu contexto (babador, fivela, crina, anzol, sino e casco), o avaliador pode indicar a parte do desenho a ser nomeado. Qualquer uma das palavras (sinônimas) descritas no quadro podem ser pontuadas.



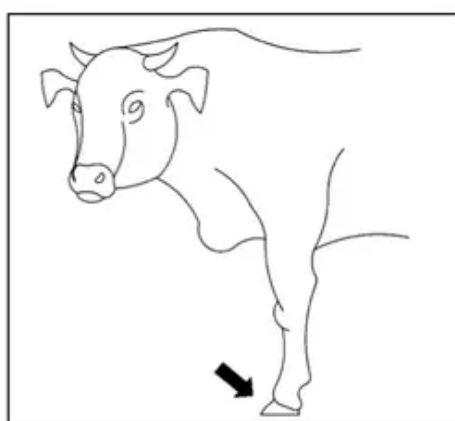
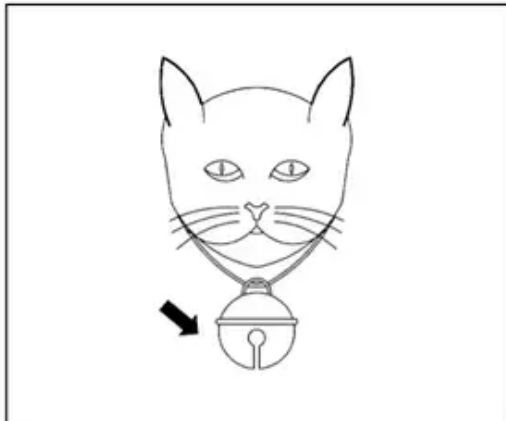
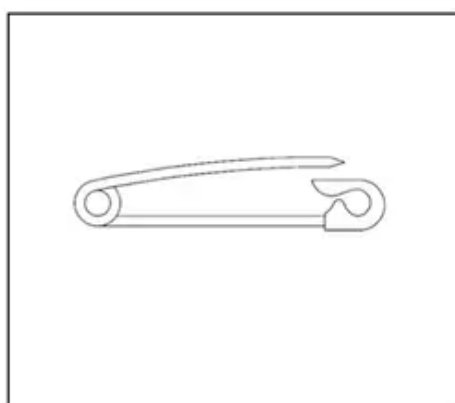
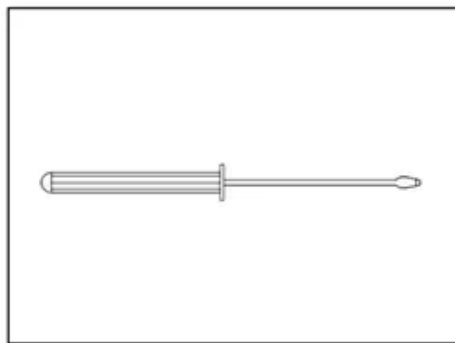
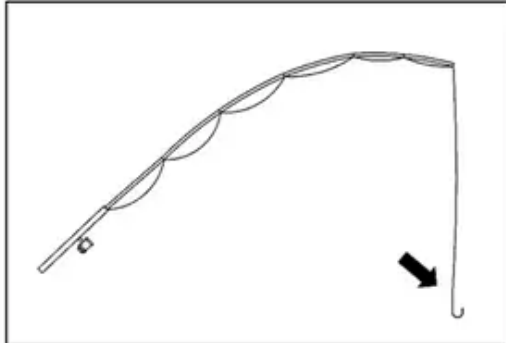
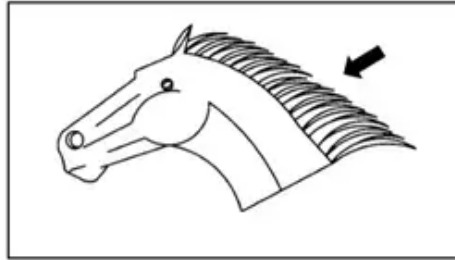
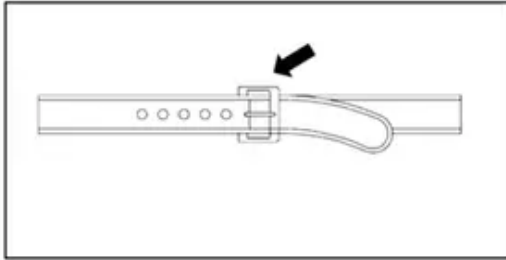
## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

3



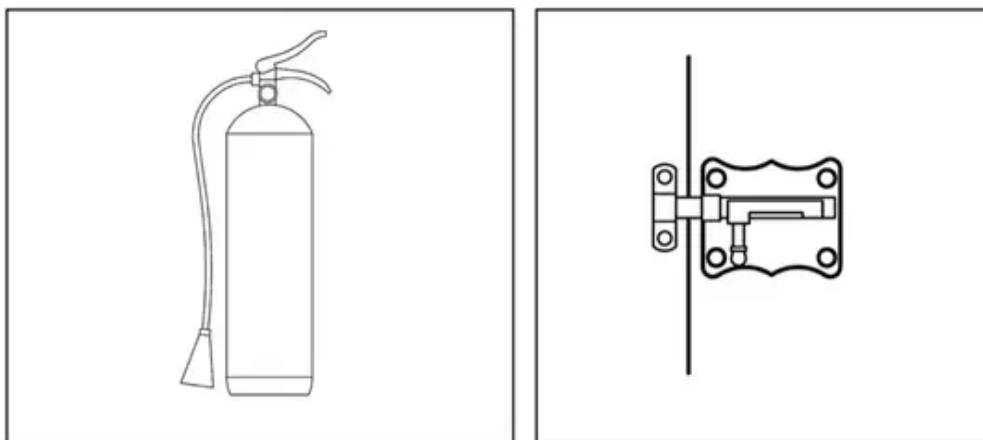
PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

4



## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

5



## PONTOS

BABADOR / BABADOURO	0	1
VELA	0	1
CEREJA	0	1
BANQUETA / BANQUINHO / TAMBORETE / BANCO	0	1
ÂNCORA	0	1
TARTARUGA / JABOTI / CÁGADO / TRACAJÁ	0	1
PIPA / PAPAGAIO / ARRAIA	0	1
AQUÁRIO	0	1
LÂMPADA	0	1
VIOLÃO / VIOLA / GUITARRA	0	1
FIVELA	0	1
CRINA / JUBA	0	1
ANZOL	0	1
CHAVE DE FENDA	0	1
TELA / PAINEL / BIOMBO	0	1
ALFINETE	0	1
SINO / SININHO / CHOCALHO / MEDALHA DE IDENTIFICAÇÃO	0	1
CASCO / PATA / PÉ	0	1
EXTINTOR	0	1
FECHADURA / TRINCO	0	1

PONTUAÇÃO TOTAL: \_\_\_\_/20



## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

6

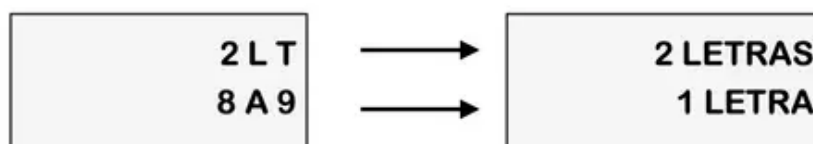
## 3. ATENÇÃO SUSTENTADA

## INSTRUÇÕES

Uma série ascendente de letras e números é lida para o sujeito. Pede-se que o sujeito relate a quantidade de letras na sequência lida. Dez séries de letras e números são apresentadas, divididas em cinco níveis de complexidade crescente. Duas séries serão usadas, no início do teste, como treino. Diga ao sujeito: "Eu vou ler uma sequência de números e letras. Quando eu acabar, quero que me diga quantas letras você ouviu. Preste bastante atenção, pois não posso repetir. Por exemplo, vou dizer 2 - L - T. Quantas letras tem? (o sujeito responde 2 letras). Muito bem! Se eu disser 8 - A - 9, quantas letras tem? (1 letra). Ok! Vamos começar?"

## TREINO (EXEMPLO)

## RESPOSTA CORRETA



## TESTE

	RESPOSTA CORRETA	PONTOS
2 P 6 5 4 3 A 6 K L	1 LETRA 3 LETRAS	0 1 0 1
B 9 0 4 L T 3 C P 5 7 3	3 LETRAS 2 LETRAS	0 1 0 1
3 9 5 L 4 Z A I 1 A S Q 4 1	3 LETRAS 4 LETRAS	0 1 0 1
7 5 D A 4 T B 2 9 6 8 4 3 7 L C	4 LETRAS 2 LETRAS	0 1 0 1
Z 4 9 A T D 3 8 4 9 5 M D 4 S C 3 E	4 LETRAS 5 LETRAS	0 1 0 1

PONTUAÇÃO TOTAL: \_\_\_\_/10

## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

7

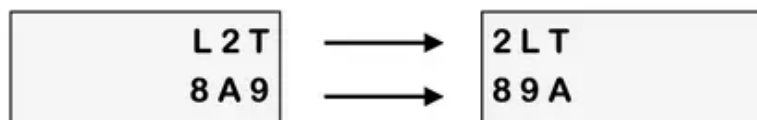
## 4. MEMÓRIA OPERACIONAL

## INSTRUÇÕES

O examinador lê em voz alta uma lista randomizada de números e letras, variando em extensão de 2 a 6 letras e números. Após cada série, pede-se que o sujeito repita os números, em primeiro lugar e, então, as letras. Este teste termina quando o sujeito não for mais capaz de dar a resposta correta em duas séries consecutivas. Duas séries serão apresentadas, no início do teste, como treino. Diga ao sujeito: **"Vou ler uma lista de números e letras. Quando terminar, quero que você repita primeiro os números e depois as letras. Por exemplo, vou dizer L - 2 - T e o que você responde? (o sujeito diz: 2 - L - T). Muito bem! Mais uma vez: 8 - A - 9. (o sujeito diz: 8 - 9 - A). Muito bem! Podemos começar?"**

## TREINO (EXEMPLO)

## RESPOSTA CORRETA



## TESTE

	RESPOSTA CORRETA	PONTOS
M 3 7 P	3 M 7 P	0 1 0 1
G 8 M 9 I 6	8 G M 9 6 I	0 1 0 1
T 0 4 A 7 V 6 J	0 4 T A 7 6 V J	0 1 0 1
M 6 4 N I 3 5 S G C	6 4 M N I 3 5 S G C	0 1 0 1
1 R 9 V B 3 M 2 7 4 Z 9	1 9 3 R V B 2 7 4 9 M Z	0 1 0 1

PONTUAÇÃO TOTAL: \_\_\_\_/10

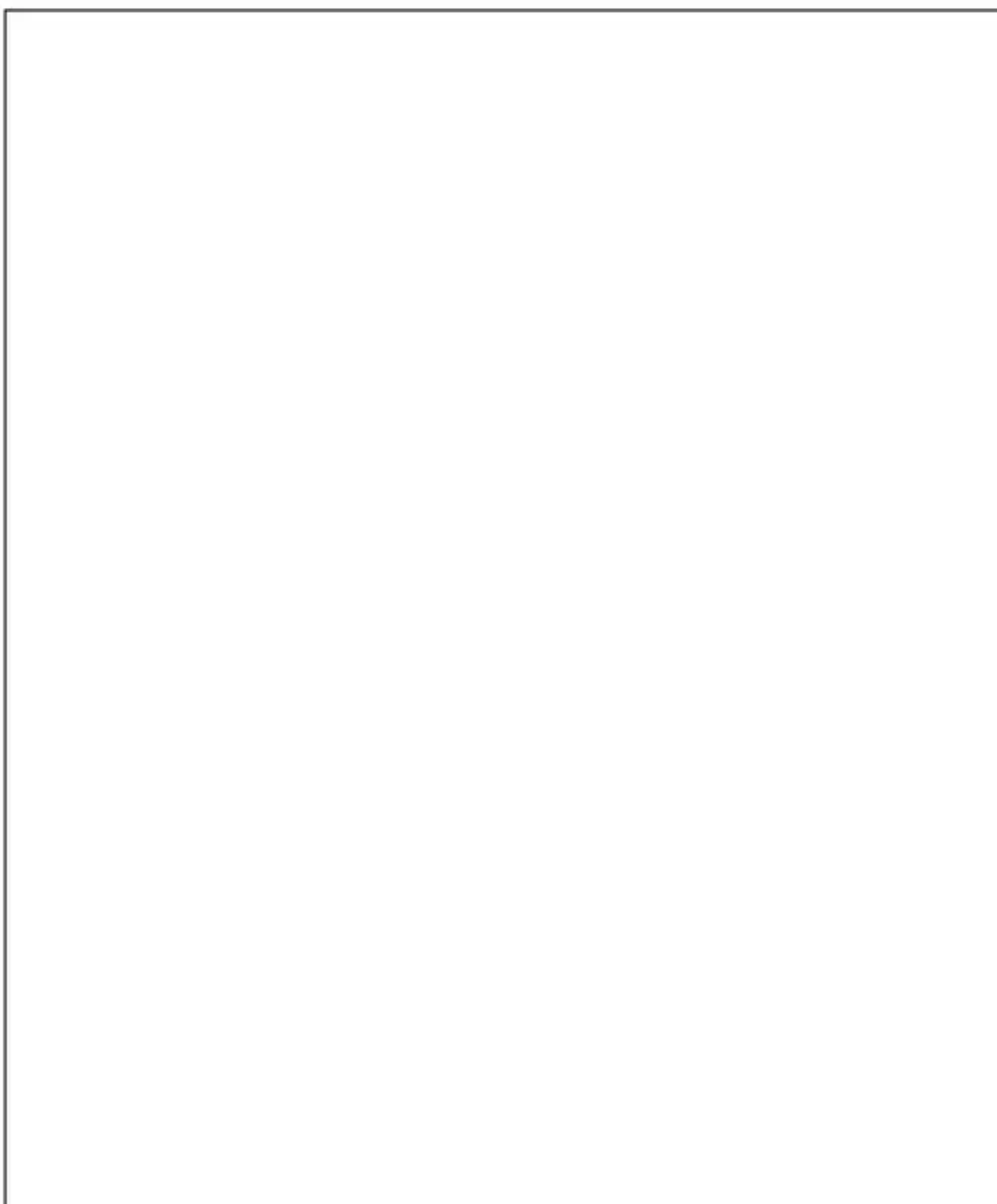
## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

8

## 5. DESENHO DO RELÓGIO (ESPONTÂNEO)

**INSTRUÇÕES**

Pede-se que sujeito desenhe um relógio numa folha de papel em branco e colocar os ponteiros marcando "dez horas e vinte e cinco minutos" (0 a 10). Diga ao sujeito: **"Quero que você desenhe um relógio com todos os números, com os ponteiros marcando dez horas e vinte e cinco minutos. Pode começar."**



## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

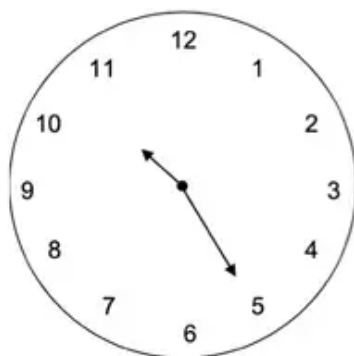
9

## 5. CÓPIA DO DESENHO DO RELÓGIO

## INSTRUÇÕES

Pede-se ao sujeito para copiar um relógio apresentado (0 a 10). Diga ao sujeito: "Agora, quero que você copie este relógio o mais parecido possível."

## MODELO



## CÓPIA

## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

10

## DESENHO ESPONTÂNEO DO RELÓGIO

## PONTOS

A figura parece um relógio.	0	1
O relógio não é dividido por linhas ou setores.	0	1
Há uma disposição simétrica dos números.	0	1
Somente são desenhados números no intervalo 1 a 12.	0	1
Os números das horas estão corretamente sequenciados.	0	1
Somente dois ponteiros são desenhados.	0	1
Os ponteiros são representados como setas.	0	1
O ponteiro das horas é menor que o ponteiro dos minutos.	0	1
Nenhuma palavra foi escrita.	0	1
O número "25" não foi desenhado.	0	1

PONTUAÇÃO TOTAL: \_\_\_\_/10

## CÓPIA DO DESENHO DO RELÓGIO

## PONTOS

A figura parece um relógio.	0	1
O relógio não é dividido por linhas ou setores.	0	1
Há uma disposição simétrica dos números.	0	1
Somente são desenhados números no intervalo 1 a 12.	0	1
Os números das horas estão corretamente sequenciados.	0	1
Somente dois ponteiros são desenhados.	0	1
Os ponteiros são representados como setas.	0	1
O ponteiro das horas é menor que o ponteiro dos minutos.	0	1
Nenhuma palavra foi escrita.	0	1
O número "25" não foi desenhado.	0	1

PONTUAÇÃO TOTAL: \_\_\_\_/10

## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

11

## 7. MEMÓRIA VERBAL DE EVOCAÇÃO LIVRE TARDIA

## INSTRUÇÕES

Pede-se ao sujeito para se lembrar do maior número de palavras que puder da lista de palavras apresentadas no início do teste. Diga ao sujeito: **“Quero que você tente se lembrar daquela lista de palavras que foi lida três vezes para você no início deste teste. Tente se lembrar da maior quantidade de palavras que puder, em qualquer ordem”.**

	PONTOS			PONTOS	
LUZ	0	1	QUADRO	0	1
SEDA	0	1	BICICLETA	0	1
AREIA	0	1	ESTRELA	0	1
CÍLIO	0	1	LEÃO	0	1
ARROZ	0	1	ANEL	0	1
GRAVATA	0	1	PERFUME	0	1

PONTUAÇÃO: \_\_\_\_/12

## 7. FLUÊNCIA VERBAL ALTERNADA

## INSTRUÇÕES

Pede-se ao sujeito para gerar o maior número de palavras possíveis que comecem com a letra 'S' de maneira alternada com a maior quantidade possível de "itens do vestuário" durante 60 segundos. Os participantes são instruídos a não usarem nomes próprios ou repetir a mesma palavra com terminação diferente (ex.: sapo, sapa, sapinho). Diga ao sujeito: **“Durante um minuto, quero que me diga a maior quantidade de palavras que comecem com a letra 'S', de maneira alternada com a maior quantidade possível de itens do vestuário. Você irá dizer algo que comece com a letra 'S' e em seguida uma vestimenta. Depois outra palavra com 'S' e outra vestimenta. Não use nomes próprios ou repita a mesma palavra com terminação diferente (ex.: sapo, sapa, sapinho). Fará isto o mais rapidamente que puder por um minuto. Podemos começar?”.** (Marque 60 segundos no relógio).

## REGRA DE PONTUAÇÃO:

1 ponto para cada resposta correta que mantenha a alternância entre as palavras iniciadas com 'S' e um "item do vestuário" (0 a 20).

## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

12

PALAVRAS INICIADAS POR "S"	VESTIMENTA
----------------------------	------------

PONTUAÇÃO: \_\_\_\_/20

## 7. FLUÊNCIA VERBAL DE AÇÕES

## INSTRUÇÕES

Leia para o sujeito: "Durante 60 segundos, quero que me diga o maior número de coisas diferentes que você puder pensar que as pessoas fazem. Eu não quero que você use a mesma palavra com diferentes terminações, como "comer, comendo, comido". Também, me diga apenas palavras como "comer", ou "cheirar", no lugar de uma frase ou sentença (ex. indo comer). Quero somente as palavras, entendeu? Podemos começar?"

## REGRA DE PONTUAÇÃO:

1 ponto para cada resposta correta (0 a 30).

PALAVRAS QUE REPRESENTAM "AÇÕES" ("COISAS QUE AS PESSOAS FAZEM")

PONTUAÇÃO: \_\_\_\_/30

## PARKINSON'S DISEASE - COGNITIVE RATING SCALE (PD-CRS)

13

TABELA DE CORREÇÃO DOS TESTES	PONTUAÇÃO
MEMÓRIA VERBAL IMEDIATA	___/12
<u>NOMEAÇÃO POR CONFRONTO VISUAL</u>	___/20
ATENÇÃO SUSTENTADA	___/10
MEMÓRIA OPERACIONAL	___/10
DESENHO DO RELÓGIO	___/10
<u>CÓPIA DO RELÓGIO</u>	___/10
MEMÓRIA VERBAL TARDIA	___/12
FLUÊNCIA VERBAL ALTERNADA	___/20
FLUÊNCIA VERBAL DE AÇÕES	___/30
<b>FRONTAL-SUBCORTICAL</b>	___/104
<b><u>CORTICAL POSTERIOR</u></b>	___/30
<b>TOTAL PD-CRS</b>	___/134

Obs.: O escore Cortical Posterior é composto pela soma dos itens sublinhados.  
O escore Frontal-Subcortical é composto pela soma dos demais itens.



## ANEXO C — APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE  
BRASÍLIA - UNICEUB



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** COORTE BRASÍLIA PARKINSON: PREDITORES CLÍNICOS, NEUROPSICOLÓGICOS E IMAGINOLÓGICOS DE DECLÍNIO COGNITIVO NA

**Pesquisador:** Talyta Cortez Grippe

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 07073419.0.0000.0023

**Instituição Proponente:** Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.217.185

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não constam pendências, a pesquisa está apta a iniciar-se.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Protocolo aprovado ad referendum pelo CEP-UniCEUB, com parecer N° 3.217.185/19, tendo sido homologado pela coordenação em 22 de março de 2019.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	EmailResposta.docx	19/03/2019 13:26:17	Marília de Queiroz Dias Jacome	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1282660.pdf	04/03/2019 19:50:01		Aceito
Outros	termo_copa_unb.pdf	04/03/2019 19:49:13	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	brochura_sem_anexos.doc	20/01/2019 10:59:38	Talyta Cortez Grippe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_para_coorte.docx	20/01/2019 10:55:58	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	tausi_ceub.doc	20/01/2019 10:50:18	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_coorte.pdf	20/01/2019 10:40:45	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	lattes_fernandomaluf.pdf	14/01/2019 22:58:39	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	lattes_danilo_pereira.pdf	14/01/2019 22:58:13	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	lattes_mariadotildehenriquestavares.pdf	14/01/2019 22:57:49	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	lattes_franciscocardoso.pdf	14/01/2019 22:56:52	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	lattes_talytagrippe.pdf	14/01/2019 22:56:05	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	concordancia_instituicao_copartic.doc	14/01/2019 22:55:33	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	anexol_escalas_bpc.pdf	14/01/2019 22:54:00	Talyta Cortez Grippe	Aceito
Outros	lattes_pedrobrandao.pdf	14/01/2019 22:49:31	Talyta Cortez Grippe	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASÍLIA, 22 de Março de 2019

Assinado por:  
Marília de Queiroz Dias Jacome  
(Coordenador(a))

## ANEXO D — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

**Coorte Brasília Parkinson: Preditores Clínicos, Neuropsicológicos e Imaginológicos de Declínio Cognitivo na Doença de Parkinson**  
**Instituição do pesquisador: Centro Universitário de Brasília**  
**Pesquisador(a) responsável: Talyta Cortez Grippe**

#### **LEIA CUIDADOSAMENTE AS INFORMAÇÕES ABAIXO**

O Senhor ou a Senhora está sendo convidado a participar de uma pesquisa em que pretendemos avaliar alguns aspectos do funcionamento do cérebro e dos sintomas da doença de Parkinson.

O principal objetivo deste estudo é o de identificar fatores que, de alguma forma, aumentem o risco de dificuldades de memória, julgamento, atenção e raciocínio ao longo da doença de Parkinson. Como estas manifestações afetam significativamente a qualidade de vida das Pessoas com Parkinson, queremos saber se há formas de prevenir o seu aparecimento, depois de sermos capazes de os identificar detalhadamente.

Explicaremos a seguir os principais pontos relacionados à sua participação, no caso de concordar em fazer parte do estudo.

1. Serão feitas várias perguntas a seu respeito por um pesquisador treinado. Serão feitos questionários sobre sua saúde, medicamentos, tratamentos, comportamento, sono, motivação, sintomas emocionais, entre outros.
2. Em uma outra data, em um novo encontro, você será examinado por um médico neurologista. Nessa ocasião será feito um vídeo do seu exame neurológico, que será guardado para uma pontuação sobre a gravidade dos sintomas da doença de Parkinson. Serão feitos alguns testes de memória e perguntas sobre sintomas psicológicos (como depressão e ansiedade). Esta avaliação durará cerca de duas horas.
3. Podem ser necessárias mais algumas sessões de testagem de memória, que serão feitas em dias diferentes, para que o Senhor ou a Senhora não sintam fadiga. Estes testes serão realizados por pesquisadores e psicólogos especializados. Caso se sinta cansado em qualquer momento durante esta avaliação complementar, por favor informe ao pesquisador e poderemos agendar um número maior de sessões. Finalmente, será realizada uma Ressonância Magnética do Cérebro, com o objetivo de identificar as diferenças nos cérebros nos distintos grupos de pacientes com doença de Parkinson. A informação deste exame é colhida para nos ajudar a identificar as características biológicas que diferenciam os pacientes.
5. Todos os resultados de exames e testes poderão ser informados ao senhor ou senhora ao final do estudo, e serão usados para publicações científicas em revistas especializadas, em inglês. Há completa proteção da sua identidade, sendo garantido o total anonimato dos dados.
6. Como o estudo prevê um acompanhamento de, no mínimo, 3 anos, marcaremos uma nova avaliação semelhante nos intervalos de 18 e 36 meses.

Não estão previstos riscos para a sua participação no estudo, em função de sua natureza, que é a de apenas observar e descrever resultados clínicos. Não será feita qualquer sugestão de modificação no seu tratamento ou no seu acompanhamento médico regular.

Caso concorde em participar, asseguramos que todas as informações serão guardadas de maneira sigilosa, em um banco de dados de acesso exclusivo aos pesquisadores envolvidos.



### Benefícios

O(a) senhor(a) não receberá pagamento ou qualquer outro bem material para participar do estudo.

### Direitos legais

A condição acima "benefícios" não limita os seus direitos legais.

### Confidencialidade dos dados

Conforme a Legislação Brasileira, os seus dados somente poderão ser obtidos pelo(a) senhor(a), seu(sua) médico(a) e pela equipe do estudo.

O(a) senhor(a) será identificado através de suas iniciais e de um número, para garantir a confidencialidade dos dados.

Se houver alguma consideração ou dúvida referente aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília – CEP/UniCEUB, que aprovou esta pesquisa, pelo telefone 3966.1511 ou pelo e-mail [cep.uniceub@uniceub.br](mailto:cep.uniceub@uniceub.br). Também entre em contato para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo.

Eu, \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_, após receber a explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos nesta pesquisa concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo.

Este Termo de Consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao senhor(a).

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Participante

Talyta Cortez Grippe, celular (61) 999947286/telefone institucional (61) 3966-1398

### Endereço dos(as) responsável(eis) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Instituição: Centro Universitário de Brasília

Endereço: SEPN 707/907

Bloco: /Nº: /Complemento: Bloco 6

Bairro: /CEP/Cidade: Asa Norte/707900-75/ Brasília

Telefones p/contato: 3966 - 1398

### Endereço do(a) participante (a)

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:



**Contato de urgência:** Sr(a).

Domicílio: (rua, praça, conjunto)

Bloco: /Nº: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

## ANEXO E — PARKINSON'S DISEASE COGNITIVE FUNCTIONAL RATING SCALE (TRADUÇÃO DOS AUTORES)

### ESCALA FUNCIONAL COGNITIVA PARA A DOENÇA DE PARKINSON (PD-CFRS)

Ao iniciar a administração do questionário, o avaliador deve demonstrar o sentido para o qual as questões são direcionadas, lendo a seguinte frase: "Para responder às seguintes perguntas, devemos **evitar pensar sobre os seus problemas de mobilidade, e focar em como as dificuldades cognitivas** (ou seja, falta de atenção, memória, lentidão do raciocínio ...) afetaram o seu dia-a-dia, nas **últimas duas semanas**"

Preenchido por: Paciente: \_\_\_\_\_ Acompanhante: \_\_\_\_\_ (parentesco)

#### Itens da Avaliação \*

Pontuação: 0: Não 1: Às vezes. 2: Muitas vezes. 8: Esta atividade nunca foi feita no passado.

1. Você tem dificuldade em lidar com dinheiro? Por exemplo: checar o troco, calcular a quantia que precisa para fazer uma compra etc, ...	0	1	2	8
2. Você tem dificuldade em administrar as contas da casa? Por exemplo: controlar suas finanças, conta-corrente, caderneta de poupança, investimentos, etc., ...	0	1	2	8
3. Você tem dificuldade em planejar ou organizar suas férias ou encontros sociais com sua família ou amigos?	0	1	2	8
4. Você tem dificuldade em controlar sua correspondência, visitas ao(à) médico(a), faturas, recibos?	0	1	2	8
5. Você tem dificuldade em controlar o horário e a dose de medicamento que você precisa tomar?	0	1	2	8
6. Você tem dificuldade em organizar suas atividades cotidianas?	0	1	2	8
7. Você tem dificuldade em entender a operação de eletrodomésticos ou eletrônicos em sua casa?	0	1	2	8
8. Você tem dificuldade em saber a sequência de ações que você precisa para viajar de transporte público? (por exemplo, saber o número do ônibus, horário, onde descer, quando trocar de veículo)	0	1	2	8
9. Você tem dificuldade em resolver problemas imprevistos ou inesperados?	0	1	2	8
10. Você tem dificuldade em explicar o que você quer dizer?	0	1	2	8
11. Você tem dificuldade em entender o que você lê: livros, revistas, o jornal?	0	1	2	8
12. Você tem dificuldade em entender o funcionamento do telefone celular?	0	1	2	8

Total: \_\_\_\_\_. (0-24)

\* Para obter a pontuação total, a média de todos os itens marcados de 0 a 2 deve ser calculada e convertida para o valor inteiro mais próximo (0-1-2) (por exemplo, 1,52 = 2). O valor obtido deve substituir todos os itens respondidos como 8. O resultado total será igual ao valor da soma dos 12 itens uma vez corrigidos os que foram pontuados como 8.