

YLMAR CORRÊA NETO

# **Flutuação da atenção na doença de Parkinson**

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

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

**SÃO PAULO**

**2006**

### **FICHA CATALOGRÁFICA**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Corrêa Neto, Ylmar

**Flutuação da atenção na doença de Parkinson** / Ylmar Corrêa Neto. -- São Paulo, 2006.

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

Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Paulo Caramelli.

Descritores: 1.DOENÇA DE PARKINSON 2.ATENÇÃO/efeitos de drogas  
3.LEVODOPA 4.DOPAMINA 5.TEMPO DE REAÇÃO/efeitos de drogas

USP/FM/SBD-069/06

*Aos meus pais, pelo caminho,  
à Esther e à Catarina, por todo o mais.  
Ao Dr. Waldomiro Dantas que, penso, acreditou,  
e ao Dr. Ylmar de Almeida Corrêa que, acredito, nem pensou.*

*... batendo na Terra com pé forte, ou pallidamente elevando os olhos ao Céu  
- cria, através da universal illusão, Sciencias e Religiões.*

final de A Relíquia (1887),  
de José Maria de Eça de Queiroz.

*7. Sobre aquilo de que não se pode falar, deve-se calar.*

Tractatus Logico-philosophicus (1921),  
de Ludwig Wittgenstein,  
tradução de L. H. Lopes dos Santos.

*... independentemente de quantos casos de cisnes brancos possamos observar,  
isso não justifica a conclusão de que todos os cisnes são brancos.*

A Lógica da Pesquisa Científica (1934),  
de Karl Popper,  
tradução de L. Hegenberg e O. Silveira da Mota.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Caramelli, pelo incentivo, pela orientação precisa e pela cobrança gentil.

À Neuropsicóloga Profa. Helenice Charchat Fichman, pela disponibilização dos testes computadorizados e pela colaboração, mesmo quando inoportuno.

Aos Drs. Paulo N. D. Sá, André S. Santos, Henrique V. Salla e Denise Leal, do Serviço de Neurologia do Hospital de Caridade da Irmandade do Sr. Jesus dos Passos, Florianópolis, pelas minhas ausências.

Aos Profs. Márcio Vieira Angelo, Biazi Manger Knol e Roger Walz, da Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, pelo auxílio na estatística.

Aos médicos residentes do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, parceiros no atendimento dos pacientes.

Aos pacientes do Ambulatório de Transtornos dos Movimentos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e do Ambulatório de Doenças Neurodegenerativas da Universidade do Vale do Itajaí, motivação maior deste estudo.

Aos voluntários, doentes e controles, pela colaboração desinteressada.

# NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

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

# SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Resumo

Summary

## **1. Introdução 01**

1.1. Doença de Parkinson e depressão 03

1.2. Alterações cognitivas na doença de Parkinson 04

1.2.1. Funções visuais-espaciais 05

1.2.2. Fala e linguagem 06

1.2.3. Memória 06

1.2.4. Funções executivas 09

1.3. Doença de Parkinson e demência 11

1.4. Doença de Parkinson, dopamina e tempo de reação 14

1.5. Doença de Parkinson e flutuação da atenção 19

## **2. Objetivos 23**

2.1. Geral 24

2.2. Específicos 24

## **3. Casuística e métodos 26**

## **4. Resultados 31**

4.1. Grupo controle 32

4.1.1. Características gerais do grupo controle 32

4.1.2. Comparação intragrupo controle nas avaliações sucessivas 34

4.1.3. Correlação intragrupo controle das diversas variáveis 36

4.2. Grupo de estudo 38

4.2.1. Características gerais do grupo de estudo	38
4.2.2. Características da doença de Parkinson nos pacientes do grupo de estudo	40
4.2.3. Intervenção	42
4.2.4. Comparação intragrupo de estudo antes e depois da administração de levodopa	43
4.2.5. Correlação intragrupo de estudo das diversas variáveis	45
4.3. Comparação intergrupos	49
<b>5. Discussão</b>	<b>52</b>
<b>6. Conclusões</b>	<b>64</b>
6.1. Conclusões específicas	65
6.2. Conclusões gerais	65
<b>7. Anexos</b>	<b>67</b>
7.1. Critérios diagnósticos de doença de Parkinson do UKPDSBB	67
7.2. Guia da entrevista estruturada para a HAM-D	69
7.3. UPDRS	76
<b>8. Referências bibliográficas</b>	<b>87</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

COGGRASS	<i>Cognitive Drug Research Computerized Assessment System for Demented Patients</i> (Sistema de avaliação computadorizada para pesquisa de efeitos cognitivos de drogas em pacientes dementes)
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Demência com corpos de Lewy
DDP	Demência associada à doença de Parkinson
DP	Doença de Parkinson
FAS	Teste controlado oral de associação de palavras
HAM-D	Escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens
MEEM	Mini-exame do estado mental
MPTP	<i>1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine</i> (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina)
NMDA	N-metil-D-aspartato (receptor glutamatérgico)
TRC	Tempo de reação cognitivo
TRE	Tempo de reação com escolha
TRS	Tempo de reação simples
UKPDSBB	<i>UK Parkinson's disease society brain bank</i> (Banco de cérebros da sociedade de doença de Parkinson do Reino Unido)
UPDRS	<i>Unified Parkinson's disease rating scale</i> (Escala unificada de avaliação da doença de Parkinson, Versão 3.0)

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas do Grupo Controle	33
Tabela 2	Graduação na Escala de avaliação de depressão de Hamilton - 17 itens no Grupo Controle (n = 15)	34
Tabela 3	Comparação dos estudos de tempo de reação administrados consecutivamente no Grupo Controle com intervalo de 90 min. (n = 15)	35
Tabela 4	Correlação entre idade, escolaridade, pontuação no MEEM e na Escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens e desempenho nos estudos de tempo de reação no Grupo Controle (basal) (n = 15)	37
Tabela 5	Características demográficas do Grupo de Estudo (doença de Parkinson)	39
Tabela 6	Graduação na Escala de avaliação de depressão de Hamilton - 17 itens, Grupo de Estudo (n = 15)	40
Tabela 7	Graduação na Escala de Hoehn e Yahr, Grupo de Estudo (n = 15)	41
Tabela 8	Características da doença de Parkinson no Grupo de Estudo (n = 15)	41
Tabela 9	Comparação do número de toques alternados em dois contadores (bradicinesia) no Grupo de Estudo (doença de Parkinson) antes e 90 min. após administração da dose matutina habitual de levodopa (n = 15)	43
Tabela 10	Comparação dos tempos de reação no Grupo de Estudo (doença de Parkinson) antes e 90 min. após administração da dose matutina habitual de levodopa (n = 15)	44
Tabela 11	Correlação entre idade, escolaridade, pontuação no MEEM e na Escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens e desempenho nos estudos de tempo de reação no Grupo de Estudo (basal) (n = 15)	46
Tabela 12	Correlação entre a idade no início e o tempo de doença de Parkinson, a pontuação na escala de Hoehn e Yahr, na UPDRS e o número de toques alternados em dois contadores e desempenho nos estudos de tempo de reação no Grupo de Estudo (basal) (n = 15)	47
Tabela 13	Correlação entre fluência verbal e levodopa-terapia e desempenho nos estudos de tempo de reação no Grupo de Estudo (basal) (n = 15)	48
Tabela 14	Comparação dos dados demográficos entre o Grupo de Estudo (doença de Parkinson) e o Grupo Controle	49
Tabela 15	Comparação dos tempos de reação entre o Grupo de Estudo (doença de Parkinson) e o Grupo Controle	51

## RESUMO

Corrêa Neto, Ylmar. **Flutuação da atenção na doença de Parkinson** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. xii + 105 pg.

**INTRODUÇÃO:** A flutuação da atenção, avaliada através da variação (desvio-padrão) das latências do tempo de reação com escolha (TRE), se mostra alterada em pacientes com demência com corpos de Lewy e demência associada à doença de Parkinson (DP), mas não em pacientes com DP sem demência. **OBJETIVOS:** Avaliar a influência em curto prazo da reposição dopaminérgica na flutuação da atenção em pacientes com DP. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Latência média e desvio-padrão da latência do tempo de reação simples (TRS) e do TRE, determinados através do teste computadorizado de números, foram estabelecidos em 15 pacientes com DP antes e 90 minutos após a administração da dose habitual matutina de levodopa. Quinze controles normais, emparelhados por idade, escolaridade, pontuação no Mini-exame do estado mental e na Escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens, foram também avaliados objetivando comparação dos dados basais. **RESULTADOS:** A administração de levodopa no grupo de pacientes com DP reduziu a latência média do TRS ( $p = 0,033$ ) e não do TRE ( $p = 0,061$ ); e reduziu a variação do TRE ( $p = 0,041$ ) e não do TRS ( $p = 0,733$ ). Escolaridade (rho de Spearman de  $-0,675$  com  $p = 0,006$ ) e pontuação no Mini-exame do estado mental (rho de Spearman de  $-0,673$  com  $p = 0,006$ ) se correlacionaram inversamente com a variação da latência do TER nos pacientes com DP. **CONCLUSÕES:** A ação em curto prazo da reposição dopaminérgica, além de efeitos motores, determina maior sincronia nas latências de testes de tempo de reação complexos, mas não nos simples, sugerindo efeito em mecanismos atencionais e/ou de controle executivo que envolvam flexibilidade na identificação do estímulo e/ou na escolha da resposta.

**Descritores:** 1. DOENÇA DE PARKINSON 2. ATENÇÃO / efeitos de drogas 3. LEVODOPA  
4. DOPAMINA 5. TEMPO DE REAÇÃO / efeitos de drogas.

## SUMMARY

Corrêa Neto, Ylmar. **Fluctuation of attention in Parkinson's disease** [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. xii + 105 p.

**INTRODUCTION:** Attention fluctuation, assessed through choice reaction time (CRT) latency variation (standard deviation), is impaired in patients with dementia with Lewy bodies and with Parkinson's disease (PD) associated dementia, but not in non demented PD patients.

**OBJECTIVE:** To evaluate short-time effects of dopaminergic medication on fluctuation of attention in PD patients. **DESIGN:** We determined simple reaction time (SRT) and CRT latency and latency standard deviation in 15 PD patients before and 90 min. after usual early morning levodopa dose. Fifteen normal controls, matched for age, education, Mini-mental State and Hamilton depression scale scores were also evaluated for baseline comparison.

**RESULTS:** Levodopa medication reduced SRT ( $p = 0,033$ ) but not CRT latency ( $p = 0,061$ ) in PD patients; and reduced CRT ( $p = 0,041$ ) but not SRT variation ( $p = 0,733$ ). Education (Spearman's  $\rho = -0,675$ ,  $p = 0,006$ ) and Mini-mental scores (Spearman's  $\rho = -0,673$ ,  $p = 0,006$ ) correlated inversely with PD patients latency variation. **CONCLUSIONS:** Short-time effects of dopaminergic medication, besides motor improvement, determined better synchrony on complex but not on simple reaction time tests, suggesting attention and executive control modulation, probably through stimulus identification and action selection flexibility modulation.

**Descriptors:** 1. PARKINSON'S DISEASE 2. ATTENTION / drug effects 3. LEVODOPA  
4. DOPAMINE 5. REACTION TIME / drug effects.

## 1. INTRODUÇÃO

*"The senses and intellect (are) uninjured"*

James Parkinson, 1817 (*apud* Goetz, 1992)

A doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa relacionada com perda neuronal na substância negra associada a depósitos protéicos citoplasmáticos (corpos de Lewy) e conseqüente déficit dopaminérgico no estriado (Nussbaum e Ellis, 2003, Hague *et al.*, 2005). Alterações motoras como tremor de repouso, bradicinesia, rigidez muscular e instabilidade postural são as principais manifestações e compõem os critérios diagnósticos da doença (Rajput *et al.*, 1991, Calne *et al.*, 1992, Hughes *et al.*, 1993, Gelb *et al.*, 1999, Jankovic *et al.*, 2000, Hughes *et al.*, 2001, Hughes *et al.*, 2002, Rao *et al.*, 2003, Tolosa *et al.*, 2006).

Todavia, a sintomatologia da DP não se restringe às manifestações motoras. Alterações neuropsicológicas são conhecidas desde o século XIX. Embora James Parkinson, na descrição original de 1817, tenha afirmado que os sentidos e o intelecto não são afetados, já em 1861-1862 Charcot e Vulpian salientavam que, em geral, as faculdades psíquicas são prejudicadas e, em 1882, Ball descreveu sete pacientes parkinsonianos que apresentavam quadro demencial. Transtornos do humor foram relatados pelo próprio Parkinson, ao se referir a seus pacientes como melancólicos (*apud* Goetz, 1992; Starkstein e Merello, 2002).

Estudos da primeira metade do século XX confirmaram a presença tanto de depressão quanto de demência entre parkinsonianos. Jackson *et al.* em 1923, e Janet em 1924, foram os primeiros a, objetivamente, relacionar DP com depressão (*apud* Goetz, 1992;

Starkstein e Merello, 2002). Mjones, em 1949, através de avaliação neurológica e psicológica sistemática de uma amostra de 194 pacientes com DP encontrou uma prevalência de demência de 3,2%, valor aquém do hoje estimado (*apud* Goetz, 1992). Naville, em 1922 (*apud* Goetz, 1992; Pillon *et al.*, 2001), avaliando pacientes com parkinsonismo pós-encefálico, introduziu o termo *bradyphrenia* para descrever o alentecimento dos processos cognitivos em parkinsonianos, configurando a primeira descrição significativa de alterações cognitivas em pacientes sem demência.

Nas décadas de setenta e oitenta do século XX, défices cognitivos específicos, como alterações visuais-espaciais, da formação de conceitos, da memória de curto-prazo, da flexibilidade mental, e da capacidade de mudança de atitude foram descritos em pacientes com DP, mesmo em fases iniciais da doença e sem o diagnóstico sindrômico de demência (Taylor *et al.*, 1986).

Assim, transtornos do humor, alterações cognitivas relativamente características em pacientes sem demência, e demência constituem as principais alterações neuropsicológicas dos pacientes com DP.

### **1.1. Doença de Parkinson e depressão**

A prevalência de depressão entre pacientes com DP varia entre 7 e 90%, dependendo do estudo (Starkstein e Merello, 2002). Entre outras variáveis, o uso de escalas

padronizadas, de questionários auto-aplicados e a seleção de pacientes de centros terciários contribuem para estimativas mais elevadas de prevalência (Mentis e Delalot, 2005). O diagnóstico é dificultado pela superposição de sintomas motores e cognitivos da DP aos sintomas da depressão, sendo às vezes indicado o uso de pontuações mais elevadas nas escalas de depressão tanto para o diagnóstico quanto para a gradação (Mentis e Delalot, 2005).

Prado (2001) avaliou 60 pacientes com DP do ambulatório do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, de idades variando entre 44 e 85 anos e diferentes estágios clínicos, utilizando a Escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens com limites de pontuação usuais (Moreno e Moreno, 2000) e estimou em cerca de 40% a prevalência de depressão entre parkinsonianos em sua amostra. Estes valores são semelhantes aos citados na literatura internacional (Starkstein e Merello, 2002, Mentis e Delalot, 2005).

## **1.2. Alterações cognitivas na doença de Parkinson**

Alterações de funções visuais-espaciais, de linguagem, de memória e de funções executivas, em graus variados, foram descritas em pacientes com DP, mesmo em fases iniciais da doença, sem que estas alterações levassem ao comprometimento global da cognição (Brown e Marsden, 1990, Pillon *et al.*, 2001, Levin e Katzen, 2005).



### 1.2.1. Funções visuais-espaciais

Uma das definições das funções visuais-espaciais inclui a capacidade de estimar a posição relativa de objetos e estímulos no espaço, de integrar estes objetos em uma distribuição espacial coerente, e em proceder operações mentais envolvendo conceitos espaciais (Pillon *et al.*, 2001). Os testes utilizados na avaliação destas habilidades, especialmente os mais antigos como o da Figura complexa de Rey-Osterrieth, podem ter seus resultados contaminados por problemas motores, uma vez que exigem boa coordenação para precisão e rapidez no desenho. Assim, testes que minimizam a destreza motora e avaliam passivamente a percepção e integração visual-espacial, como o Teste de reconhecimento de faces de Benton (Benton *et al.*, 1994) e o Teste de julgamento visual de orientação de linhas (Benton *et al.*, 1978), avaliam melhor pacientes com défices motores (Pillon *et al.*, 2001, Marinus *et al.*, 2003, Devinsky e D'Esposito, 2004, Levin e Katzen, 2005).

As descrições iniciais de alterações visuais-espaciais em pacientes com DP se baseavam em testes com importante componente visual-motor. Estudos subsequentes de percepção visual-espacial mostram alterações principalmente em testes mais complexos (exceção ao Teste de julgamento visual de orientações de linhas), agora contaminados por funções executivas como flexibilidade de estratégia (*set shifting*), respostas auto-elaboradas e capacidade de planejamento futuro (Pillon *et al.*, 2001). Assim as alterações visuais-espaciais na DP podem se justificar por alterações de função ou controle executivo (Brown e Marsden, 1990, Pillon *et al.*, 2001, Marinus *et al.*, 2003, Levin e Katzen, 2005).

### 1.2.2. Fala e linguagem

Disartria hipofonética, eventualmente acompanhada de aceleração da fala (taquifemia) e repetição compulsiva de palavras ou frases (palilalia) constituem as principais alterações na fala dos parkinsonianos (Pillon *et al.*, 2001). Azevedo *et al.* (2003 a, 2003 b) confirmaram o achado de redução da variação da frequência fundamental, alentecimento e maior intensidade compensatória da fala, avaliando oito brasileiras com DP em fases intermediárias da doença, com melhora apenas parcial destas manifestações com a administração de levodopa.

Afasia não são observadas e alterações menores de linguagem como perseveração em testes de fluência verbal como o FAS ou o Teste de fluência verbal de Benton, onde em vez das letras F, A e S são utilizadas as letras D, B e M, podem ser atribuídas a disfunções executivas como diminuição de flexibilidade (Lees e Smith, 1983, Pillon *et al.*, 2001, Levin e Katzen, 2005).

### 1.2.3. Memória

Pacientes com DP, de forma geral, preservam os componentes da memória relacionados com a região medial do lobo temporal e com a região retro-rolândica neocortical, apresentando défices nos componentes relacionados com a região frontal e com os núcleos

da base. Assim a memória explícita episódica e semântica tende a não estar comprometida nos pacientes sem demência, e tanto a memória operacional ou de trabalho quanto a memória implícita procedural podem apresentar alterações (Pillon *et al.*, 2001).

Quando a memória explícita está comprometida, maior é a alteração em testes que envolvem recordação e menor naqueles que envolvem reconhecimento (Brown e Marsden, 1990), e o comprometimento do aprendizado incidental é maior que o do aprendizado intencional, neste caso sugerindo influência de mecanismos de atenção (Pillon *et al.*, 2001).

Memória implícita procedural ou a capacidade inconsciente de adquirir habilidades de percepção, habilidades motoras ou rotinas cognitivas através da repetição, não tem substrato anatômico definido, mas acredita-se na participação do neo-estriado, especialmente do núcleo caudado (Pillon *et al.*, 2001).

Memória operacional ou de trabalho pode ser definida como um sistema de estocagem temporária e manipulação de informações, permitindo não só a memorização de curto prazo (anteriormente denominada memória imediata) como o manuseio de produtos intermediários do pensamento. Estima-se que este sistema tenha uma capacidade para cinco a sete itens, que seu tempo de esquecimento seja medido em segundos, e que as informações estocadas, ativas, podem ser recuperadas ou acessadas em milisegundos. Cálculos, resolução de problemas complexos, interpretação de linguagem e praticamente qualquer atividade mental de alguma complexidade necessitam deste sistema (Smith *et al.*, 2002).

O modelo do sistema de memória operacional é composto de dois subsistemas de estocagem e um sistema executivo. A alça fonológica é responsável pelo estoque e manipulação de informações verbais e a alça visual-espacial pelo estoque e processamento de dados visuais e espaciais (Magila, 1996, Smith *et al.*, 2002). O sistema de controle atencional regula e coordena os outros subsistemas selecionando estratégias e integrando informações (Pillon *et al.*, 2001).

Estudos de neuroimagem funcional demonstraram a consistência do modelo, bem como ajudaram a identificar as regiões cerebrais relacionados aos seus diferentes componentes. Assim, testes que envolvem a simples estocagem transitória e reconhecimento de informações verbais ativam o córtex parietal posterior esquerdo (alça fonológica) e testes que envolvem processos executivos de atenção, inibição e encadeamento temporal de informações verbais (sistema de controle atencional), além do córtex parietal, também ativam o córtex pré-frontal anterior (Smith *et al.*, 2002, Pessoa e Ungerleider, 2004). Alterações da memória operacional por comprometimento do lobo frontal podem provocar problemas de atenção, de planejamento e de flexibilização de estratégias (Humphreys e Samson, 2004).

Diversos testes de avaliação da memória operacional, especialmente aqueles que envolvam algum manuseio da informação, se mostraram alterados em pacientes com DP (Pillon *et al.*, 2001, Levin e Katzen, 2005). Estas alterações podem ser corrigidas pela terapia dopaminérgica, como observado por Cooper *et al.* (1992) que demonstrou melhora em testes de memória operacional e de sequenciamento cognitivo em pacientes recém diagnosticados com DP e tratados por cerca de quatro meses com levodopa, ao contrário daqueles manuseados com anticolinérgicos, que apresentaram apenas melhora motora.

Alterações do sistema de controle atencional da memória operacional são compatíveis com o modelo de disfunção cognitiva por alteração dos lobos frontais na DP.

#### **1.2.4. Funções executivas**

As funções executivas envolvem processos mentais de formulação, planejamento, monitorização e efetiva performance de objetivos que envolvam atos motores ou não (Pillon *et al.*, 2001). Direcionamento e manutenção da atenção, fluência e flexibilidade de planejamento e capacidade de seqüenciamento também estão englobadas nas funções executivas (Devinski e D'Esposito, 2004). Diferente da cognição, onde importa o conteúdo (o quê? quanto?), na avaliação das funções executivas sobressai o processo (como?) (Lezak *et al.*, 2004). Assim, sua integridade é essencial para a independência do viver, vez que sua alteração pode interferir em todas as atividades do indivíduo, de simples tarefas domésticas ou de autocuidado a julgamentos complexos e abstrações.

Relacionadas aos lobos frontais, as funções executivas englobam as funções da memória operacional já comentadas.

Pillon *et al.* (2001) revisou extensamente a literatura pertinente às alterações das funções executivas na DP, dividindo os comprometimentos em: dificuldade de elaboração e planejamento de atos, diminuição da flexibilização de estratégias e conseqüente

perseveração, e dificuldade de manutenção das estratégias (abandono prematuro de tarefas). Entre outros, são descritas alterações nos seguintes instrumentos de avaliação neuropsicológica: Teste de classificação de cartões de Wisconsin, Torre de Londres e de Toronto, Teste de fluência verbal, Teste de Stroop, e Teste de trilhas tipo B. Estas alterações já podem estar presentes em fases iniciais da doença e na maioria das vezes não chegam a incapacitar o paciente.

Bradifrenia, inicialmente associada ao parkinsonismo pós-encefálico e posteriormente relacionada à DP, pode ser conceituada como uma síndrome clínica composta de alentecimento dos processos cognitivos, associada à dificuldade de atenção e inércia intelectual, ou como um parâmetro objetivo, mensurável através de testes de tempo de reação. O primeiro conceito oferece dificuldades para avaliação objetiva em virtude das concomitantes bradicinesia e alterações do humor. O segundo conceito não tem sido confirmado na maioria dos modelos de estudo de tempo de reação em que o componente motor é descontado, como quando se subtrai do tempo de reação com escolha (TRE) o tempo de reação simples (TRS). Talvez estes testes envolvam procedimentos mentais muito simples para a objetiva mensuração de algum alentecimento dos processos cerebrais (Pillon *et al.*, 2001).

### 1.3. Doença de Parkinson e demência

Revisão sistemática de estudos de prevalência de demência associada à DP (DDP), que entre seus critérios de inclusão consta a obrigatoriedade de exame clínico prospectivo dos pacientes, sugere que a prevalência de DDP entre os pacientes com DP está entre 24 e 31%, que 3 a 4% das demências na população se devem a DDP, e que a prevalência de DDP na população geral com 65 anos ou maior é de 0,2 a 0,5% (Aarsland *et al.*, 2005a).

Estes valores são muito superiores aos 3,2% de DDP entre os portadores de DP encontrados por Mjones na Escandinávia na metade do século passado (*apud* Goetz, 1992). A falta de critérios diagnósticos específicos para DDP, a variabilidade na testagem neuropsicológica empregada, e o tipo de população estudada (hospitalar, ambulatorial ou comunitária) leva à grande variabilidade de estimativas de prevalência. Cummings, em 1988 (*apud* Rippon e Marder, 2005), demonstrou que estudos utilizando apenas exame clínico evidenciaram menor prevalência de DDP entre DP (30%), que estudos utilizando exames de triagem do estado mental (40,5%) ou baterias neuropsicológicas longas (69,9%).

Herrera Jr *et al.* (2002) avaliando a população com 65 anos ou mais de Catanduva, São Paulo, encontraram prevalência de demência de 7,1%, sendo que 3,4% dos casos preenchiem critérios diagnósticos de DDP. Estudo subsequente avaliou a incidência de demência na mesma população, equivalente estimou a 13,8 por 1000 casos por ano, com 6% do total de novos casos atribuídos à DDP (Nitrini *et al.*, 2004).

Tonidandel Barbosa (Barbosa, 2005) avaliando população com 64 anos ou mais de Bambuí, Minas Gerais, obteve prevalência de parkinsonismo de 7,2%, sendo de 3,3% a prevalência de DP. Dos 39 pacientes com diagnóstico de DP, três preenchiem critérios diagnósticos clínicos para DDP.

A maior mortalidade dos portadores de DDP em relação aos pacientes com DP sem demência (Rippon e Marder, 2005, de Lau *et al.*, 2005) , bem como a dificuldade inerente ao acompanhamento de grandes séries por muitos anos prejudica a avaliação prospectiva do risco de demência. Aarsland *et al.* (2003) em um estudo epidemiológico na Noruega, encontrou 26% de DDP entre 224 pacientes com diagnóstico de DP no início do estudo, 51,6% após quatro anos e 78,2% após oito anos de acompanhamento.

O risco progressivo de desenvolvimento de demência entre os pacientes com DP também pode ser observado em dois outros estudos com metodologia diferente, um mostrando decréscimo médio de 1,1 ponto por ano no Mini-exame do estado mental (MEEM) (Folstein *et al.*, 1975) em pacientes com DP, aumentado para 2,3 pontos por ano em pacientes com DDP (Aarsland *et al.*, 2004), e outro mostrando correlação linear entre o MEEM e estágios progressivos de uma classificação anátomo-patológica de DP (Braak *et al.*, 2005).

Fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de DDP incluem idade avançada, nível educacional baixo, forma acinético-rígida de DP, presença de alucinações e desempenho pior no Teste de Stroop, fluência verbal fonêmica, e no sub-teste de completar



figuras do WAIS (Mahieux *et al.*, 1998, Hugues *et al.*, 2000, Aarsland *et al.*, 2001, Aarsland *et al.*, 2003, Rippon e Marder, 2005).

As características neuropsicológicas da DDP incluem aquelas já discutidas na DP sem demência, preponderando alterações das funções ou controle executivo, acompanhadas de alterações de memória que se beneficiam de indicações externas (pistas), depressão e alucinações, sem afasia, apraxia ou agnosia significativas (Tumas, 2003, Rippon e Marder, 2005, Aarsland *et al.*, 2005b, Dubois e Pillon, 2005).

As alucinações são freqüentes, usualmente visuais mas também raramente auditivas. As alucinações visuais podem ser de presença ou de passagem de pessoas ou animais, ou formadas por grupos organizados de figurantes, com ou sem *insight*. Relacionadas inicialmente à terapia dopaminérgica, talvez a ela não se devam exclusivamente (Fenelon *et al.*, 2000, Goetz *et al.*, 2001, Hui *et al.*, 2005, Williams e Lees, 2005).

No Brasil, Barbosa *et al.* (1987) estudaram 64 pacientes ambulatoriais com DP através de uma bateria neuropsicológica desenvolvida para triagem de síndromes mentais orgânicas. Segundo os critérios do DSM III, 18,7% dos pacientes estudados apresentavam DDP. Os pacientes com desempenho inferior ao normal apresentavam maior oligocinesia. As funções neuropsicológicas mais afetadas naquela amostra foram memória imediata, abstração, gnosis visual, cálculo, função dinâmica motora das mãos, praxia construtiva e memória recente. Organização acústico-motora, memória remota, gnosis tátil, linguagem e praxia ideatória estavam preservadas na maioria dos pacientes.

#### 1.4. Doença de Parkinson, dopamina e tempo de reação

A bradifrenia, talvez também conceituada como sensação clínica de alentecimento do pensamento nos parkinsonianos, fruto da combinação de disfunção executiva, depressão, hipomímia facial, disartria hipocinética, e outras manifestações da bradicinesia, não tem sido demonstrada de forma consistente como variável objetiva em estudos de tempo de reação cognitivo (TRC) (Delis e Massman, 1992). Por analogia com a bradicinesia, manifestação de disfunção dopaminérgica na DP, a influência da dopamina nos estudos de tempo de reação na DP vem sendo avaliada.

O tempo de reação é uma forma objetiva e direta de avaliar atenção, observando-se o alentecimento do mesmo quando esta está deficiente. A sensibilidade do teste de tempo de reação pode ser aumentada pela introdução de variáveis tanto de estímulo quanto de resposta (tempo de reação com escolha - TRE) ou distrativos (como duplas tarefas) ao tempo de reação simples (TRS), onde estímulo e resposta são monótonos (Lezak *et al.*, 2004).

Como a resposta aos testes de tempo de reação são usualmente motoras, no estudo de pacientes com motricidade alterada torna-se necessário minimizar o efeito do movimento tanto através de simplificações na técnica quanto como na utilização do tempo de reação cognitivo (TRC), onde subtrai-se do TRE o TRS (Evarts *et al.*, 1981).

Diversos paradigmas foram utilizados com este objetivo, testando pacientes *versus* controles e pacientes sob ação ou não da terapêutica dopaminérgica.

Evarts *et al.* (1981) desenvolveram um modelo utilizando supinação ou pronação da mão em resposta a um estímulo visual. Na avaliação do TRS o aviso da direção do movimento antecedia em 2 a 4 seg. o estímulo visual desencadeante. Na avaliação do TRE o aviso da direção do movimento era apresentado simultaneamente ao estímulo visual desencadeante. Parkinsonianos (uma amostra de 29 pacientes) apresentaram TRS maior que controles, mas as diferenças do TRC foram insignificantes.

Rafal *et al.* (1984) avaliaram o TRE em 10 pacientes utilizando um modelo em que conjuntos de 1 a 6 dígitos eram apresentados ao paciente, seguidos de um número isolado. Rapidamente o paciente precisava apertar botões correspondentes a 'sim' ou 'não' na dependência da presença ou ausência do número na lista previamente mostrada. Quanto maior o número de dígitos na lista, maior o TRE esperado, sendo possível construir uma curva de reposta com as variáveis extensão da lista e latência do TRE. Parkinsonianos não submetidos à ação da levodopa, comparados com aqueles sob ação da droga, deslocaram a curva no sentido de maior TRE, mas sem mudar sua conformação, sugerindo ausência de interferência no TRC.

Girotti *et al.* (1986) avaliaram 21 pacientes com DP através de um sistema composto de uma seqüência de lâmpadas com botões correspondentes e um botão de repouso. O paciente permanecia apertando o botão de repouso e quando uma das lâmpadas acendia, devia mover o dedo para o botão correspondente. O tempo de reação era avaliado através da medida do intervalo entre o momento do estímulo e o momento em que o dedo deixava o botão de repouso. Na avaliação do TRS o paciente era informado previamente sobre qual lâmpada acenderia, na do TRE não. Não foram encontradas diferenças entre pacientes sob

ação da levodopa e controles ou pacientes sob ação da levodopa ou não no TRS, no TRE e no TRC.

Bloxham *et al.* (1987) avaliaram 10 pacientes com um modelo onde, em resposta a estímulo sonoro, devia-se pressionar um botão com o polegar esquerdo. Este som era ou não precedido de um alerta visual. Tanto em pacientes quanto em controles se observou redução do TRS quando o indicativo estava presente. Em uma segunda etapa era introduzido um distrativo, o teste era repetido enquanto pacientes e controles desenvolviam continuamente outra tarefa com a mão direita, levando a retardo no TRS nos dois grupos e preservando o efeito facilitador do indicativo. Também não foram observadas diferenças significativas entre pacientes sob ação de curto prazo da levodopa ou não (60 min. após administração de levodopa).

Pullman *et al.* (1988) avaliaram cinco pacientes através da flexão ou extensão do pulso seguindo estímulo visual. Na avaliação do TRS os sujeitos eram previamente informados sobre para qual lado mobilizar o pulso. Na avaliação do TRE a direção da movimentação era determinada por um sinal visual. Na comparação com controles o TRS se mostrou maior nos pacientes com DP, o que não ocorreu no TRE. Também o efeito da levodopa foi avaliado através de infusão contínua da mesma e correspondente dosagem sanguínea. Não foi observada diferença significativa no TRS entre estados com ou sem efeito de reposição dopaminérgica, mas o TRE e conseqüentemente o TRC se mostraram alargados no estado sem reposição dopaminérgica, sugerindo efeito dopaminérgico significativo.

Starkstein *et al.* (1989) avaliaram sete pacientes e não encontraram diferença no TRS entre os estados com ou sem reposição dopaminérgica utilizando um modelo computadorizado em que o dedo indicador dominante era mantido pressionando um botão e, após estímulo sonoro, o paciente devia levantar o dedo. O intervalo entre o estímulo sonoro e a descompressão do botão constituiu o TRS neste modelo.

Jahanshahi *et al.* (1992) desenvolveram modelo mais complexo para avaliação de TRS e TRE utilizando estímulos visuais, respostas pressionando botões, e escolha entre quatro desfechos. Os diferentes desfechos consistiam de quatro quadrados, dois em posição superior e dois em posição inferior, correspondendo aos quatro botões de resposta. Indicativos visuais variados antecederam o estímulo, classificados em completos quando indicavam precisamente o desfecho antes do mesmo aparecer, parciais quando indicavam dois dos possíveis desfechos, e nulos quando indicavam os quatro possíveis desfechos. Não observaram diferenças significativas entre estados com ou sem efeito da levodopa em oito pacientes com DP, tanto no TRS quanto no TRE, salientando que o benefício do indicador prévio também foi observado nos dois estados. Sugeriram possível ausência de efeito dopaminérgico na prontidão e programação motora.

Nakashima *et al.* (1993) estudaram 11 pacientes com DP utilizando um modelo de teste de TRS com estímulo auditivo e resposta pressionando um botão; teste de TRE com dois estímulos auditivos de frequências diferentes, onde o estímulo de alta frequência devia desencadear pressão no botão e o de baixa frequência não; e um teste de TRE complicado por duas categorias de estímulos, uma visual e outra auditiva, cada qual com uma variante que devia desencadear resposta e outra que não (o botão devia ser pressionado quando um

ou outro estímulo sinalizasse resposta). Embora o TRS estivesse alargado nos pacientes quando comparados aos controles, a diferença entre TRE e TRS não foi significativa. Todavia a diferença entre TRE e TRE com estímulo duplo foi maior nos parkinsonianos, sugerindo que o aumento da complexidade da estimulação com o uso de categorias diferentes, concomitantemente, pode prejudicar o desempenho dos portadores de DP.

Malapani *et al.* (1994) avaliaram 54 pacientes utilizando um modelo complexo com dupla estimulação e possível dupla resposta. O estímulo visual variava entre quatro cores onde apenas o vermelho devia desencadear resposta e o estímulo auditivo variava entre duas frequências onde apenas a alta indicava resposta. O TRE visual e o auditivo foram inicialmente estimados separadamente. Posteriormente as duas formas de estimulação foram apresentadas simultaneamente, cabendo quatro tipos de resposta: bimanual quando ambos os estímulos eram significativos, botão direito / mão direita quando apenas a cor vermelha era apresentada, botão esquerdo / mão esquerda quando apenas o som de alta frequência era emitido, e ausência de resposta quando ambos os estímulos não eram pertinentes. Pacientes sob ação de curto prazo da levodopa apresentaram resposta semelhante aos controles, já quando sem efeito da levodopa os pacientes apresentaram desempenho normal nas avaliações de TRE visual e auditiva isoladas, mas quando apresentadas simultaneamente o TRE se mostrou significativamente alentecido.

Assim estudos de TRS mostraram latências maiores em pacientes com DP, como esperado pelo comprometimento motor, mas não no TRE, exceto no pequeno estudo de Pullman *et al.* (1988). Dois estudos de TRE complicados por dupla estimulação revelaram disfunção nos parkinsonianos, em um deles especialmente quando em estados livres da ação

de curto prazo da terapêutica dopaminérgica. Testes de TRS e TRE usuais não demonstraram bradifrenia objetiva provavelmente por envolverem processos cerebrais por demais simplificados. Indícios de bradifrenia foram observados apenas em paradigmas que utilizaram simultaneamente as alças fonológica e visual-espacial do sistema de memória operacional.

### 1.5. Doença de Parkinson e flutuação da atenção

Walker *et al.* (2000b), do Newcastle General Hospital em Newcastle upon Tyne, introduziram uma nova variante na análise do TRE. Estudando flutuação cognitiva, manifestação prevalente na demência com corpos de Lewy (DCL), demonstraram maior flutuação da atenção, inferida pela maior variabilidade da latência do TRE expressa pelo desvio-padrão, nesta subpopulação de dementes.

O instrumento utilizado (COGDRAS-D ou *Cognitive Drug Research Computerized Assessment System for Demented Patients*) no estudo inicial incluiu estímulo visual e caixa de resposta com dois botões, um indicativo de 'sim' e outro de 'não'. O TRS era aferido pressionando o botão 'sim' assim que esta palavra surgia na tela do computador. O TRE envolvia pressão imediata sobre o botão 'sim' ou 'não' dependendo de qual palavra era exibida. O TRC era derivado da subtração do TRS do TRE.

No primeiro estudo (Walker *et al.*, 2000b), quarenta indivíduos (15 com DCL, 15 com doença de Alzheimer (DA) e 10 idosos saudáveis) foram avaliados com intervalos de 90 seg., 1 hora e 1 semana. A variação da latência do TRS e do TRE, expressa pelo desvio-padrão, foi significativamente maior nos portadores de DCL, se comparados com os pacientes com DA ou com os controles, tanto dentro de 90 seg., quanto dentro de uma hora ou de uma semana. Estes achados se correlacionaram positivamente com escalas clínicas de flutuação cognitiva.

O mesmo grupo (Walker *et al.*, 2000a) avaliou 155 indivíduos (61 com DA, 37 com DCL, 22 com demência vascular e 35 controles idosos) em protocolo semelhante ao estudo anterior, exceto por estar a avaliação do TRE restrita à 90 seg. Observaram também maior variação da latência do TRE entre os casos de DCL e os pacientes com demência vascular apresentaram flutuação intermediária entre aqueles e os casos de DA.

O terceiro estudo sobre o tema do mesmo grupo (Ballard *et al.*, 2001) analisou 190 indivíduos (85 com DCL, 80 com DA e 35 controles idosos). Os pacientes apresentaram desempenho pior que os controles na latência do TRS e do TRE. Foi demonstrado déficit na latência do TRC, em relação aos controles, nos pacientes com DCL, mas não nos com DA. A flutuação da atenção, medida através da variação da latência do TRE, foi maior nos pacientes com DCL. Assim, estabeleceram-se diferenças significativas no padrão de resposta a testes de tempo de reação entre portadores de DA e de DCL.

Por fim, Ballard *et al.* (2002), agora em associação com o grupo de Stavanger, Noruega, avaliaram com o mesmo método 278 indivíduos (50 com DCL, 48 com DDP, 50 com DP, 80 com DA e 50 controles idosos). Os autores demonstraram diferenças



significativas nas latências do TRS, TRE, TRC e na flutuação das latências do TRE tanto entre os pacientes com DCL quanto entre os com DDP e os controles; e as latências do TRE e do TRC entre pacientes com DP e os controles também foram significativamente diferentes. Os pacientes com DCL e com DDP não diferiram em qualquer das variáveis e, de forma semelhante, apresentaram maior retardo na latência do TRS, do TRE e maior flutuação da latência do TRE que os pacientes com DP. Neste estudo não se levou em conta o estado dos pacientes em relação à reposição dopaminérgica.

Flutuação da cognição é uma característica importante da DCL, sendo um dos sintomas principais incorporados aos critérios diagnósticos da entidade (McKeith *et al.*, 1996, McKeith *et al.*, 1999, McKeith *et al.*, 2005, Litvan *et al.*, 2003). De 80 a 90 % dos pacientes com DCL apresentam flutuação da cognição, enquanto que 20 a 25 % dos pacientes com DA manifestam este tipo de alteração (Walker *et al.*, 2000a). Os limites e interações entre DP, DDP, DP associado à DA, DCL e depressão ainda são imprecisos. Os estudos recém comentados aproximam a DDP da DCL e sugerem o uso da flutuação da atenção no diagnóstico diferencial entre DDP e DA, e entre DDP e DP associado à DA.

Desconhecemos estudos que avaliem o impacto da reposição dopaminérgica e conseqüente melhora motora na variação da latência do tempo de reação em pacientes com DP sem demência.

Demonstrada a interferência da reposição dopaminérgica na flutuação da atenção, se vislumbra a repercussão sobre o entendimento do papel da dopamina na memória operacional ou em outras instâncias do controle executivo, nos estudos de terapêutica das

disfunções executivas em pacientes com DP, DDP e DCL, e torna-se necessário observar o estado da reposição dopaminérgica quando da testagem de pacientes com DP.

## 2. OBJETIVOS

## 2.1. Geral

Avaliar o domínio da atenção em pacientes com DP sem demência antes e após a administração terapêutica de dopamina através da determinação do tempo de reação.

## 2.2. Específicos

2.2.1. Avaliar as latências dos testes de Tempo de Reação Simples e de Tempo de Reação com Escolha em pacientes com DP sem demência antes e após a administração da dose oral habitual matutina terapêutica de levodopa, através do Teste de números computadorizado.

2.2.2. Avaliar a variação individual das latências dos testes de Tempo de Reação Simples e de Tempo de Reação com Escolha em pacientes com DP sem demência antes e após a administração da dose oral habitual matutina terapêutica de levodopa, através do Teste de números computadorizado.

2.2.3. Correlacionar idade, escolaridade, pontuação no Mini-exame do estado mental e na Escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens, idade de início e tempo de doença, gradação na Escala de Hoehn e Yahr e pontuação na UPDRS, somatória do número de toques alternados por minuto nas duas mãos, pontuação nos Testes de

fluência verbal fonêmica, dose diária total e dose matutina de levodopa; com as variáveis dos testes de Tempo de Reação Simples e de Tempo de Reação com Escolha.

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

O grupo de estudo foi composto de 15 pacientes destros com diagnóstico de DP, sem demência, acompanhados no Ambulatório de Transtornos do Movimento do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis.

O grupo controle, para avaliação basal das variáveis, foi composto de 15 indivíduos destros, preferencialmente cônjuges dos pacientes, emparelhados por idade, anos de escolaridade, pontuação no Mini-exame do estado mental e na Escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens.

O diagnóstico de DP foi estabelecido pelos critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido (Hughes *et al.*, 1993) (Anexo I). Foram excluídos pacientes que preenchiam critérios diagnósticos para DCL, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas e degeneração corticobasal (Litvan *et al.*, 2003). Também foram excluídos pacientes analfabetos, com história de alucinações, que pontuassem insuficientemente no MEEM (Folstein *et al.*, 1975, Spreen e Strauss, 1998), e aqueles com outras doenças sistêmicas ou neurológicas potencialmente causadoras de demência.

Foram considerados limites de corte no MEEM: 21 pontos para indivíduos com escolaridade entre um e três anos, 24 pontos para indivíduos com escolaridade entre quatro e sete anos e 26 pontos para indivíduos com escolaridade igual ou superior a sete anos (Herrera Jr *et al.*, 2002).

Na procura por doenças concomitantes nos pacientes do grupo de estudo foram utilizados hemograma completo, uréia, creatinina, glicemia, bilirrubinas, transaminases, tempo de ação da protrombina, proteínas totais e frações, T4 livre, TSH, vitamina B12, sorologia para sífilis, e ressonância nuclear magnética de crânio, esta empregada na avaliação de eventual comprometimento vascular encefálico.

As variáveis sexo, idade, dominância, escolaridade, escore no MEEM, e gradação de sintomas depressivos pela Escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens, utilizando o Guia da entrevista estruturada para escala de avaliação de depressão de Hamilton validada em português (Moreno e Moreno, 2000- Anexo II), foram determinadas no grupo de estudo e no grupo controle.

As variáveis idade de início da DP, tempo de doença, classificação de DP segundo a classificação de Hoehn e Yahr (1967), avaliação da função motora dos membros superiores, gradação na UPDRS, medicamentos em uso, fluência verbal fonêmica e semântica foram determinadas no grupo de estudo.

A avaliação da função motora dos membros superiores (Nutt e Holford, 1996; e Vokaer *et al.*, 2003, Mitrushina *et al.*, 2005) constituída do número de toques alternados em dois contadores separados por 15 cm durante 120 segundos divididos entre as duas mãos foi realizada no grupo de estudo imediatamente antes da dose matutina habitual de levodopa oral e 90 minutos após sua ingestão.



Optou-se por uma tradução própria do UPDRS (Lanston *et al.*, 1992 – Anexo III).

A fluência verbal fonêmica foi determinada segundo o Teste controlado oral de associação de palavras, utilizando-se as letras F, A e S, e na avaliação da fluência verbal semântica foi utilizada categoria de animais (Porto, 1996, Lezak *et al.*, 2004, Mitrushina *et al.*, 2005). Utilizamos como valor de corte para fluência verbal fonêmica, ajustados para idade e escolaridade, a média subtraída de um desvio-padrão dos estudos canadenses de Crossley *et al.* de 1997 e de Tombaugh *et al.* de 1999 e do estudo realizado por Lopez-Carlos *et al.* de 2003 em latinos de Los Angeles (*apud* Mitrushina *et al.*, 2005). Os valores de corte utilizados para a fluência verbal semântica, ajustados para a escolaridade, foram os determinados por Brucki *et al.* na população brasileira (1997).

A avaliação neuropsicológica computadorizada utilizou o TRS e TRE da Bateria de testes neuropsicológicos computadorizados para o diagnóstico da doença de Alzheimer, modificada (Charchat, 1999, Charchat *et al.*, 2001, Caramelli *et al.*, 2004), avaliando TRS, TRE, e flutuação dos mesmos. No grupo de estudo a avaliação computadorizada foi aplicada antes da administração da dose matutina habitual de levodopa e 90 minutos após a ingestão da mesma. No grupo controle a avaliação computadorizada foi aplicada duas vezes com intervalo de 90 minutos.

Na fase pré-teste da bateria computadorizada o examinado foi apresentado ao monitor, caixa de comando, e aos procedimentos dos testes, exercitando os mesmos sem gravação. No TRS o número um foi apresentado no centro da tela do computador e a

resposta consistiu em pressionar o botão um da caixa de comando o mais rápido possível por 100 vezes consecutivas. O indicador direito do examinado foi colocado sobre o botão um e o mesmo foi orientado a não perder contato com o botão durante todo o teste. No TRE os números um ou cinco foram apresentados aleatoriamente no centro da tela do computador e a resposta consistiu em pressionar o botão correspondente (um ou cinco) da caixa de comando o mais rápido possível por 100 vezes consecutivas. O indicador esquerdo do examinado foi colocado sobre o botão um e o indicador direito sobre o botão cinco, sendo o examinado orientado a não perder contato com os botões durante todo o teste.

A variação da função motora dos membros superiores, TRS, TRE, TRC e de suas flutuações expressas pelo desvio-padrão antes e após a administração de levodopa foi avaliada através do teste de ordenação de Wilcoxon (ou teste U de Mann-Whitney). A comparação entre TRS, TRE, TRC e suas flutuações expressas pelo desvio-padrão do grupo de estudo e do grupo controle foi realizada pelo teste da soma de postos de Mann-Whitney-Wilcoxon. Utilizou-se a correlação classificatória de Spearman (ou rho de Spearman) na avaliação da relação entre as variáveis. Nos testes de comparação foram considerados significativos valores de  $p \leq 0,05$  e nos testes de correlação, valores de  $p \leq 0,01$ . Na classificação do rho de Spearman foi utilizada a regra prática de Colton (*apud* Dawson e Trapp, 2003).

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e pacientes e sujeitos voluntários, depois de esclarecidos pelo pesquisador dos objetivos, riscos, benefícios e detalhes da pesquisa, assinaram termo de consentimento informado.

## **4. RESULTADOS**

## **4. 1. Grupo Controle**

### **4. 1. 1. Características gerais do grupo controle**

A idade do Grupo Controle, composto de 11 voluntárias e quatro voluntários, variou entre 28 e 74 anos, com escolaridade mínima de 3 anos, pontuação mínima no MEEM de 24 e pontuação máxima de 14 na escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens (Tabela 1). Considerada a escolaridade, nenhum voluntário apresentou desempenho insuficiente no MEEM. Os sintomas depressivos presentes nos controles foram graduados entre ausência de depressão e depressão moderada (Tabela 2).

Tabela 1 - Características demográficas do Grupo Controle

<i>n</i>	<i>Grupo Controle 15 (11F e 4M)</i>
<b><i>Idade (anos)</i></b>	
Média (DP)	57,73 (15,00)
Mínima	28
Máxima	74
<b><i>Escolaridade (anos)</i></b>	
Média (DP)	7,60 (3,85)
Mínima	3
Máxima	16
<b><i>MEEM</i></b>	
Média (DP)	27,00 (1,85)
Mínimo	24
Máximo	30
<b><i>HAM-D</i></b>	
Média (DP)	5,27 (3,67)
Mínimo	1
Máximo	14

MEEM: Mini-exame do estado mental.

HAM-D: Escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens.

DP: desvio-padrão da média.

F: sexo feminino; M: sexo masculino

**Tabela 2 - Graduação na Escala de avaliação de depressão de Hamilton - 17 itens no Grupo Controle (n = 15)**

<i><b>Pontuação na HAM-D</b></i>	<i><b>n</b></i>
0 a 7 (ausência de depressão)	12
8 a 13 (depressão leve)	2
14 a 18 (depressão moderada)	1
19 a 22 (depressão grave)	-
23 ou maior (depressão muito grave)	-
HAM-D: Escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens	

#### **4. 1. 2. Comparação intragrupo controle nas avaliações sucessivas**

Não foram observadas diferenças significativas no desempenho dos controles voluntários nos diversos estudos de tempo de reação quando avaliados consecutivamente com 90 min. de intervalo (Tabela 3).

**Tabela 3 - Comparação dos estudos de tempo de reação administrados consecutivamente no Grupo Controle com intervalo de 90 min. (n = 15)**

	<i>Basal</i>		<i>90 min. após</i>		<i>Nível de significância*</i>
	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>	
<i>Tempo de Reação Simples</i>					
Latência Média em seg.	265,13 (57,55)	251	252,53 (89,55)	235	0,363
Variação em seg.	144,20 (92,83)	118	118,67 (86,45)	90	0,201
<i>Tempo de Reação de Escolha</i>					
Latência Média em seg.	431,67 (69,31)	456	426,07 (86,39)	411	0,478
Variação em seg.	118,67 (57,33)	116	113,00 (50,03)	101	0,730
Erros	2,67 (3,48)	2	2,20 (1,97)	2	0,524
<i>Tempo de Reação Cognitivo</i>					
Latência Média em seg.	166,53 (51,28)	172	173,53 (65,51)	187	0,865

\* teste de ordenação de Wilcoxon (ou U de Mann-Whitney)

Latências individuais expressas pela média de 100 mensurações consecutivas.

Variações do tempo de reação individuais expressas pelo desvio padrão de 100 mensurações consecutivas.

DP: desvio padrão da média.

#### **4. 1. 3. Correlação intragrupo controle das diversas variáveis**

Observada correlação de grau moderado a bom ( $\rho$  de Spearman entre 0,50 e 0,75), com nível de significância menor que 0,01, entre a pontuação na escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens e o desempenho no tempo de reação simples basal (Tabela 4), evidenciando retardo no tempo de reação simples em função da alteração de humor, mas não nas outras avaliações de tempo de reação. Não foram observadas correlações significativas entre idade, escolaridade e pontuação no MEEM, e o desempenho nos estudos de tempo de reação basal no grupo controle (Tabela 4).



**Tabela 4 - Correlação entre idade, escolaridade, pontuação no MEEM e na Escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens e desempenho nos estudos de tempo de reação no Grupo Controle (basal) (n = 15)**

	<i>Idade</i> Correlação* (Nível de significância)	<i>Escolaridade</i> Correlação* (Nível de significância)	<i>MEEM</i> Correlação* (Nível de significância)	<i>HAM-D</i> Correlação* (Nível de significância)
<b><i>Tempo de Reação Simples</i></b>				
Latência Média	0,429 (0,111)	- 0,142 (0,614)	- 0,017 (0,952)	0,733 (0,002)
Variação	0,382 (0,159)	- 0,016 (0,954)	0,052 (0,853)	0,372 (0,172)
<b><i>Tempo de Reação de Escolha</i></b>				
Latência Média	0,193 (0,491)	- 0,101 (0,719)	0,250 (0,369)	0,505 (0,055)
Variação	- 0,032 (0,909)	- 0,039 (0,909)	0,163 (0,563)	0,433 (0,107)
Erros	- 0,084 (0,767)	- 0,084 (0,767)	0,302 (0,273)	0,088 (0,755)
<b><i>Tempo de Reação Cognitivo</i></b>				
Latência Média	0,014 (0,960)	- 0,093 (0,741)	0,060 (0,831)	0,056 (0,842)

\* rho de Spearman.

MEEM: Mini-exame do estado mental.

HAM-D: Escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens.

## 4. 2. Grupo de Estudo

### 4. 2. 1. Características gerais do grupo de estudo

A idade do Grupo de Estudo, composto de oito pacientes com DP do sexo masculino e sete do sexo feminino, variou entre 34 e 84 anos, com escolaridade mínima de 1 ano, pontuação mínima no MEEM de 22 e pontuação máxima de 12 na escala para avaliação de depressão de Hamilton de 17 itens (Tabela 5). Considerada a escolaridade, nenhum paciente apresentou desempenho insuficiente no MEEM. Os sintomas depressivos presentes nos pacientes com DP foram graduados entre ausência de depressão e depressão leve (Tabela 6).

Respectivamente onze, nove e cinco pacientes dos 15 em estudo apresentaram desempenho insuficiente no Teste de fluência verbal fonêmica, segundo os pontos de corte de Lopez-Carlos *et al.*, Tombaugh *et al.* e Crossley *et al.* (*apud* Mitrushina *et al.*, 2005). Onze pacientes dos 15 em estudo apresentaram desempenho insuficiente no Teste de fluência verbal semântica segundo os critérios de Brucki *et al.* (1997).

Tabela 5 - Características demográficas do Grupo de Estudo (doença de Parkinson).

<i>n</i>	<i>Grupo de Estudo 15 (7F e 8 M)</i>
<b><i>Idade (anos)</i></b>	
Média (DP)	64,13 (13,29)
Mínima	34
Máxima	84
<b><i>Escolaridade (anos)</i></b>	
Média (DP)	5,13 (4,05)
Mínima	1
Máxima	11
<b><i>MEEM</i></b>	
Média (DP)	25,80 (2,37)
Mínimo	22
Máximo	30
<b><i>HAM-D</i></b>	
Média (DP)	6,80 (3,26)
Mínimo	1
Máximo	12

MEEM: Mini-exame do estado mental.

HAM-D: Escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens.

DP: desvio padrão da média.

F: sexo feminino; M: sexo masculino

**Tabela 6 - Graduação na Escala de avaliação de depressão de Hamilton - 17 itens, Grupo de Estudo (n = 15)**

<i><b>Pontuação na HAM-D</b></i>	<i><b>n</b></i>
0 a 7 (ausência de depressão)	9
8 a 13 (depressão leve)	6
14 a 18 (depressão moderada)	-
19 a 22 (depressão grave)	-
23 ou maior (depressão muito grave)	-
HAM-D: Escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens	

#### **4. 2. 2. Características da doença de Parkinson nos pacientes do grupo de estudo**

As Tabelas 7 e 8 descrevem as características da DP no grupo de estudo. Treze pacientes foram classificados como II ou III na Escala de Hoehn e Yahr, com UPDRS médio de 40 pontos.

A dose total média diária de levodopa utilizada foi de 512 mg, com mediana de 325 mg. Doze pacientes utilizavam carbidopa como inibidor da dopa-descarboxilase, o restante utilizava benzerazida. Dez pacientes utilizavam pramipexol como agonista dopaminérgico associado, com doses variando entre 250 mg e 3 g ao dia. Quatro pacientes utilizavam amantadina com dose variando entre 150 e 300 mg ao dia, com moda e mediana de 300 mg.

Biperideno, fluoxetina, paroxetina e citalopram foram utilizados, de forma independente, por um paciente cada.

**Tabela 7 - Graduação na Escala de Hoehn e Yahr, Grupo de Estudo (n = 15)**

<i><b>Escala de Hoehn e Yahr</b></i>	<b>n</b>
I	2
II	6
III	7
IV	-

**Tabela 8 - Características da doença de Parkinson no Grupo de Estudo (n = 15)**

	<i><b>Média (DP)</b></i>	<i><b>Mediana</b></i>	<i><b>Moda</b></i>	<i><b>Mínimo</b></i>	<i><b>Máximo</b></i>
<i><b>Doença de Parkinson</b></i>					
Idade de Início (anos)	57,73 (12,64)	58	-	30	77
Tempo de Doença (anos)	6,47 (3,31)	6	-	3	45
UPDRS	40,20 (14,42)	35	-	20	68
<i><b>Terapia com Levodopa</b></i>					
Dose de Levodopa Diária (mg)	512,00 (280,27)	325	-	250	1000
Dose de Levodopa Matutina (mg)	150,00 (59,00)	125	125	50	250
<i><b>Fluência Verbal</b></i>					
Fonêmica (FAS)	18,47 (14,51)	15	-	2	44
Semântica (animais)	12,07 (5,61)	11	-	2	23

DP: desvio-padrão da média.

UPDRS: Escala unificada de avaliação da doença de Parkinson, Versão 3.0.

#### 4. 2. 3. Intervenção

A intervenção consistiu na administração da dose matutina habitual de levodopa, sem outros medicamentos concomitantes, sendo utilizada a dose média de 150 mg (mediana e moda de 125 mg) (Tabela 8), associada à carbidopa em 12 pacientes e à benzerazida nos restantes, ambas nas proporções usuais.

Como medida de eficácia motora (curto prazo) da dose administrada, observou-se aumento significativo no número de toques alternados em dois contadores, tanto em cada mão isoladamente, quanto na somatória das duas mãos (Tabela 9).

**Tabela 9 - Comparação do número de toques alternados em dois contadores (bradicinesia) no Grupo de Estudo (doença de Parkinson) antes e 90 min. após administração da dose matutina habitual de levodopa (n = 15)**

	<i>Basal</i>	<i>90 min. após</i>	<i>Nível de significância*</i>
<b><i>Número de toques à direita**</i></b>			
Média (DP)	97,07 (24,94)	109,20 (27,48)	0,002
<b><i>Número de toques à esquerda**</i></b>			
Média (DP)	91,73 (23,88)	101,13 (19,95)	0,005
<b><i>Número total de toques***</i></b>			
Média (DP)	188,73 (47,17)	210,47 (44,93)	0,002

\* teste de ordenação de Wilcoxon (ou U de Mann-Whitney)

\*\* número de toques alternados em dois contadores separados por 15 cm durante 60 seg.

\*\*\* somatória do número de toques das duas mãos.

DP: desvio padrão da média.

#### **4. 2. 4. Comparação intragrupo de estudo antes e após a administração de levodopa**

Observada redução significativa na latência do tempo de reação simples 90 min. após a administração de levodopa. A redução na latência do tempo de reação de escolha não atingiu significância ( $p = 0,061$ ), mas foi observada redução significativa na variação destas respostas em cada indivíduo, evidenciando menor flutuação após a administração de levodopa (Tabela 10).

**Tabela 10 - Comparação dos tempos de reação no Grupo de Estudo (doença de Parkinson) antes e 90 min. após administração da dose matutina habitual de levodopa (n = 15)**

	<i>Basal</i>		<i>90 min. após</i>		<i>Nível de significância*</i>
	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>	
<i>Tempo de Reação Simples</i>					
Latência Média em seg.	352,33 (126,74)	316	280,93 (59,98)	255	0,033
Variação em seg.	214,13 (119,06)	194	240,73 (171,67)	200	0,733
<i>Tempo de Reação de Escolha</i>					
Latência Média em seg.	525,60 (118,27)	515	497,40 (148,61)	446	0,061
Variação em seg.	161,47 (75,60)	137	145,93 (91,96)	116	0,041
Erros	3,60 (2,70)	3	4,60 (3,54)	4	0,287
<i>Tempo de Reação Cognitivo</i>					
Latência Média em seg.	173,27 (121,65)	171	216,47 (107,12)	171	0,320

\* teste de ordenação de Wilcoxon (ou U de Mann-Whitney)

Latências individuais expressas pela média de 100 mensurações consecutivas.

Variações do tempo de reação individuais expressas pelo desvio padrão de 100 mensurações consecutivas.

DP: desvio padrão da média.

#### 4. 2. 5. Correlação intragrupo de estudo das diversas variáveis



Observada correlação inversa de grau moderado a bom ( $\rho$  de Spearman entre -0,50 e -0,75), com nível de significância menor que 0,01, entre a variação do tempo de reação de escolha e a escolaridade e a pontuação no MEEM (Tabela 11), evidenciando maior flutuação da resposta nos pacientes de menor escolaridade e com menor desempenho no MEEM. O tamanho da amostra não permite regressões lineares, mas não foi demonstrada correlação significativa entre escolaridade e MEEM na amostra de pacientes ( $\rho$  de Spearman de 0,466, nível de significância de 0,080). A correlação com a escolaridade perde significância após a administração de levodopa ( $\rho$  de Spearman de -0,595, nível de significância de 0,019), o que não ocorre com a correlação com a pontuação no MEEM ( $\rho$  de Spearman de -0,655, nível de significância de 0,008).

Observada também correlação inversa de grau moderado a bom ( $\rho$  de Spearman entre -0,50 e -0,75), com nível de significância menor que 0,01, entre o número de erros na escolha do tempo de reação de escolha e a pontuação no MEEM (Tabela 11), evidenciando maior frequência de erros de escolha nos pacientes com menor desempenho no MEEM. Esta correlação perde significância com a administração de levodopa ( $\rho$  de Spearman de -0,414, nível de significância de 0,125).

Não foram observadas outras correlações significativas no grupo de estudo (Tabelas 11 a 13).

**Tabela 11 - Correlação entre idade, escolaridade, pontuação no MEEM e na Escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens e desempenho nos estudos de tempo de reação no Grupo de Estudo (basal) (n = 15)**

	<b>Idade</b> Correlação* (Nível de significância)	<b>Escolaridade</b> Correlação* (Nível de significância)	<b>MEEM</b> Correlação* (Nível de significância)	<b>HAM-D</b> Correlação* (Nível de significância)
<b><i>Tempo de Reação Simples</i></b>				
Latência Média	0,157 (0,577)	- 0,444 (0,557)	- 0,406 (0,133)	- 0,513 (0,050)
Variação	0,297 (0,282)	- 0,500 (0,057)	- 0,636 (0,011)	- 0,384 (0,158)
<b><i>Tempo de Reação de Escolha</i></b>				
Latência Média	0,299 (0,279)	-0,344 (0,210)	-0,632 (0,011)	- 0,065 (0,819)
Variação	0,267 (0,337)	- 0,675 (0,006)	- 0,673 (0,006)	- 0,201 (0,473)
Erros	- 0,044 (0,877)	- 0,418 (0,121)	- 0,653 (0,008)	- 0,242 (0,384)
<b><i>Tempo de Reação Cognitivo</i></b>				
Latência Média	- 0,161 (0,567)	0,236 (0,396)	0,163 (0,561)	0,606 (0,017)

\* rho de Spearman.

MEEM: Mini-exame do estado mental.

HAM-D: Escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens.

**Tabela 12 - Correlação entre a idade no início e o tempo de doença de Parkinson, a pontuação na escala de Hoehn e Yahr, na UPDRS e o número de toques alternados em dois contadores e desempenho nos estudos de tempo de reação no Grupo de Estudo (basal) (n = 15)**

	<b>Idade no início</b> <i>Correlação* (Nível de significância)</i>	<b>Tempo de doença</b> <i>Correlação* (Nível de significância)</i>	<b>Hoehn e Yahr</b> <i>Correlação* (Nível de significância)</i>	<b>UPDRS</b> <i>Correlação* (Nível de significância)</i>	<b>Toques</b> <i>Correlação* (Nível de significância)</i>
<b><i>Tempo de Reação Simples</i></b>					
Latência Média	0,262 (0,346)	0,010 (0,723)	0,013 (0,964)	0,117 (0,679)	- 0,549 (0,034)
Variação	0,479 (0,071)	- 0,182 (0,517)	- 0,092 (0,745)	- 0,030 (0,914)	- 0,636 (0,011)
<b><i>Tempo de Reação de Escolha</i></b>					
Latência Média	0,347 (0,205)	0,059 (0,833)	0,299 (0,279)	0,328 (0,233)	- 0,626 (0,013)
Variação	0,302 (0,274)	0,187 (0,504)	0,229 (0,413)	0,378 (0,165)	- 0,586 (0,022)
Erros	0,079 (0,781)	- 0,278 (0,316)	- 0,294 (0,288)	0,098 (0,729)	- 0,408 (0,131)
<b><i>Tempo de Reação Cognitivo</i></b>					
Latência Média	- 0,214 (0,443)	- 0,162 (0,564)	0,113 (0,688)	0,068 (0,809)	0,263 (0,344)

\* rho de Spearman.

UPDRS: Escala unificada de avaliação da doença de Parkinson, Versão 3.0.

**Tabela 13 - Correlação entre fluência verbal e levodopa-terapia e desempenho nos estudos de tempo de reação no Grupo de Estudo (basal) (n = 15)**

	<b>FAS**</b>	<b>Animais***</b>	<b>Levodopa Total</b>	<b>Levodopa Matinal</b>
	<i>Correlação* (Nível de significância)</i>	<i>Correlação* (Nível de significância)</i>	<i>Correlação* (Nível de significância)</i>	<i>Correlação* (Nível de significância)</i>
<b><i>Tempo de Reação Simples</i></b>				
Latência Média	- 0,513	- 0,409	- 0,175	0,141
	(0,050)	(0,130)	(0,533)	(0,616)
Variação	- 0,466	- 0,516	0,131	0,098
	(0,080)	(0,049)	(0,641)	(0,0727)
<b><i>Tempo de Reação de Escolha</i></b>				
Latência Média	- 0,511	- 0,604	- 0,024	- 0,011
	(0,051)	(0,017)	(0,933)	(0,970)
Variação	- 0,500	- 0,486	- 0,044	- 0,197
	(0,057)	(0,066)	(0,877)	(0,482)
Erros	- 0,329	- 0,634	- 0,098	- 0,146
	(0,231)	(0,011)	(0,729)	(0,606)
<b><i>Tempo de Reação Cognitivo</i></b>				
Latência Média	0,364	0,059	- 0,051	- 0,231
	(0,182)	(0,834)	(0,857)	(0,408)

\* rho de Spearman.

\*\* fluência verbal fonêmica.

\*\*\* fluência verbal semântica.

#### 4. 3. Comparação intergrupos

Grupo Controle e Grupo de Estudo não apresentaram diferenças significativas em relação à idade, escolaridade e pontuação no MEEM e na escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens (Tabela 14).

**Tabela 14 - Comparação dos dados demográficos entre o Grupo de Estudo (doença de Parkinson) e o Grupo Controle**

<i>n</i>	<i>Grupo de Estudo 15 (7F e 8M)</i>	<i>Grupo Controle 15 (11F e 4M)</i>	<i>Nível de significância*</i>
<b><i>Idade (anos)</i></b>			
Média (DP)	64,13 (13,29)	57,73 (15,00)	0,250
Mediana	65	63	
<b><i>Escolaridade (anos)</i></b>			
Média (DP)	5,13 (4,05)	7,60 (3,85)	0,61
Mediana	4	6	
<b><i>MEEM</i></b>			
Média (DP)	25,80 (2,37)	27,00 (1,85)	0,161
Mediana	26	27	
<b><i>Hamilton - 17 itens</i></b>			
Média (DP)	6,80 (3,26)	5,27 (3,67)	0,187
Mediana	7	3	

\* teste da soma de postos de Mann-Whitney-Wilcoxon.

MEEM: Mini-exame do estado mental.

HAM-D: Escala de avaliação para depressão de Hamilton de 17 itens.

DP: desvio-padrão da média.

F: sexo feminino; M: sexo masculino

A Tabela 15 mostra diferença significativa entre os tempos de reação simples e de escolha basais entre os voluntários normais e os pacientes, que desaparece na repetição do

teste no grupo controle sem intervenção e após a administração da dose matutina habitual de levodopa no grupo de estudo. Também foi observado o aparecimento de diferenças significativas entre os grupos com a repetição dos testes na variação da resposta individual do tempo de reação simples e no número de erros de escolha no tempo de reação de escolha.

**Tabela 15 - Comparação dos tempos de reação entre o Grupo de Estudo (doença de Parkinson) e o Grupo Controle**

<i>Grupo de Estudo</i> <i>n = 15 (7F e 8M)</i>	<i>Grupo Controle</i> <i>n = 15 (11F e 4M)</i>
---	---

	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>	<i>Média (DP)</i>	<i>Mediana</i>	<i>Nível de significância*</i>
<b><i>Tempo de Reação Simples</i></b>					
Latência Média em seg.	352,33 (126,74)	316	265,13 (57,55)	251	0,026
Variação em seg.	214,13 (119,06)	194	144,20 (92,83)	118	0,106
Latência Média** em seg.	280,93 (59,98)	255	252,53 (89,55)	235	0,174
Variação** em seg.	240,73 (171,67)	200	118,67 (86,45)	90	0,003
<b><i>Tempo de Reação de Escolha</i></b>					
Latência Média em seg.	525,60 (118,27)	515	431,67 (69,31)	456	0,026
Variação em seg.	161,47 (75,60)	137	118,67 (57,33)	116	0,106
Erros	3,60 (2,70)	3	2,67 (3,48)	2	0,161
Latência Média** em seg.	497,40 (148,61)	446	426,07 (86,34)	411	0,267
Variação** em seg.	145,93 (91,96)	116	113,00 (50,03)	101	0,325
Erros**	4,60 (3,54)	4	2,20 (1,97)	2	0,045
<b><i>Tempo de Reação Cognitivo</i></b>					
Latência Média em seg.	173,27 (121,65)	171	166,53 (51,28)	172	0,838
Latência Média** em seg.	216,47 (107,12)	171	173,53 (63,51)	187	0,512

\* teste da soma de postos de Mann-Whitney-Wilcoxon

\*\* segunda mensuração 90 min. após dose matutina habitual de levodopa no Grupo de Estudo ou 90 min. após primeira mensuração no Grupo Controle.

Latências individuais expressas pela média de 100 mensurações consecutivas.

Variações do tempo de reação individuais expressas pelo desvio padrão de 100 mensurações consecutivas.

DP: desvio-padrão da média.

F: sexo feminino; M: sexo masculino.

## **8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003;60:387-92.

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730-6.

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sorensen P. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:1906-11.

Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005a;20:1255-63

Aarsland D, Ehrt U, Ballard C. Role of neuropsychiatric assessment in diagnosis and research. In: Litvan I. Atypical parkinsonian disorders. Totowa: Humana Press, 2005b. p. 163-83.

Azevedo LL, Cardoso F, Reis C. Análise acústica da prosódia em mulheres com doença de Parkinson: comparação com controles normais. *Arq Neuropsiquiatr* 2003a;61:999-1003.

Azevedo LL, Cardoso F, Reis C. Análise acústica da prosódia em mulheres com doença de Parkinson: efeito da levodopa. *Arq Neuropsiquiatr* 2003b;61:995-8.

Ballard C, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Ayre G, Rowan E, Thompson P, Bucks R, McKeith I, Walker M, Tovee M. Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:977-82.

Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Burn D, Cassidy T, Starfeldt R, Larsen J-T, Brown R, Tovee M. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002;59:1714-20.

Benton AL, Varney NR, Hamsher KS. Visuospatial judgment. *Arch Neurol* 1978;35:364-7.

Benton AL, Sivan AB, Hamsher KS, Varney NR, Spreen O. Contributions to neuropsychological assessment, 2<sup>nd</sup> Ed.. New York: Oxford University Press, 1994. 159 p..

Barbosa ER, Lefèvre BH, Comerlatti LR, Scaff M, Canelas HM. Disfunções neuropsicológicas na doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr* 1987;45:109-18.

Barbosa MT. Prevalência da doença de Parkinson e outros tipos de parkinsonismo em idosos: estudo de Bambuí [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

Bloxham CA, Dick DJ, Moore M. Reaction times and attention in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1178-83.

Braak H, Rub U, Steur J, Tredici D, de Vos RAI. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:1404-10.

Bradshaw J, Saling M, Hopwood M, Anderson V, Brodtmann A. Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease is qualitatively distinct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:382-7.

Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *TINS* 1990;13:21-9.

Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:56-61.

Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992;32:S125-7.

Caramelli P, Chaves MLF, Engelhardt E, Machado JCB, Schutz RR, Vale FAC, Charchat-Fichman H, for the Brazilian Galantamine Study Group. Effects of galantamine on attention and memory in Alzheimer's disease measured by computerized neuropsychological tests. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:379-84.

Cavanagh P. Attention routines and the architecture of selection. In: Posner MI. *Cognitive neuroscience of attention*. New York: The Guilford Press, 2004. p.13-28.

Charchat H. Desenvolvimento de uma bateria de testes neuropsicológicos computadorizados para o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. casos [dissertação]. São Paulo: Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo; 1999.

Charchat H, Nitrini R, Caramelli P, Sameshima K. Investigação de marcadores clínicos dos estágios iniciais da doença de Alzheimer com testes neuropsicológicos computadorizados. *Revista Psicologia: Reflexão e Crítica* 2001;14:305-16.

Cohen JD. Neural network models of prefrontal cortex and cognitive control. In: Grafman J. The frontal lobes. Amsterdam: Elsevier, 2002. p. 195-213. (Handbook of Neuropsychology, 2<sup>nd</sup> Ed., Vol. 7)

Cools AR, van den Bercken JH, Horstink MW, van Spaendonck KP, Berger HJ. Cognitive and motor shifting aptitude disorder in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:443-53.

Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-dopa treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 2006;30:1-23.

Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain* 1992;115:1701-25.

Cummings JL. Fluctuations in cognitive function in dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;3:266.

Dawson B, Trapp RG. Bioestatística básica e clínica. 3a. Ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2003. 348 p..

de Lau LML, Schipper MA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality, The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2005;62:1265-9.

Delis DC, Massman PL. The effects of dopamine fluctuation on cognition and affect. In Huber SJ, Cummings JL, Parkinson's disease: neurobehavioral aspects. New York: Oxford University Press, 1992. p. 287-302.

Deth RC, Kuznetsova A, Waly M. Attention-related signaling activities of the D4 dopamine receptor. In: Posner MI. Cognitive neuroscience of attention. New York: The Guilford Press, 2004. p.269-82.

Devinski O, D'Esposito M. Neurology of cognitive and behavioral disorders. Oxford: Oxford University Press, 2004. 451 p.. (Contemporary Neurology Series, Vol 68).

Dubois B, Pillon B. Added value of the neuropsychological evaluation for diagnosis and research of atypical parkinsonian disorders. In: Litvan I. Atypical parkinsonian disorders. Totowa: Humana Press, 2005. p. 185-95.

Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Gunther D, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-18.

Evarts EV, Teravainen H, Calne DB. Reaction time in Parkinson's disease. *Brain* 1981;104:167-86.

Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-45.

Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, Graff-Radford N, Parisi J, Dickson DW. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004;62:181-7

Fernandez-Duque D, Baird JA, Posner MI. Executive attention and metacognitive regulation. *Consciousness and Cognition* 2000;9:288-307.

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

Franz EA, Miller J. Effects of response readiness on reaction time and force in people with Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:1733-50.

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-9

Girotti F, Carella F, Grassi MP, Soliveri P, Marano R, Caraceni T. Motor and cognitive performances of parkinsonian patients in the on and off phases of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:657-60.

Goetz CG. The historical background of behavioral studies in Parkinson's disease. In Huber SJ e Cummings JL, *Parkinson's disease neurobehavioral aspects*. New York: Oxford University Press, 1992. p. 3-9.

Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:2078-82.

Hague SM, Klaffke S, Bandmann O. Neurodegenerative disorders: Parkinson's and Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1058-63.

Herrera Jr E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:103-108.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.

Hughes A, Daniel S, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861-70.

Hughes A, Daniel S, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson disease. *Arch Neurol* 1993;50:181-4.

Hughes A, Daniel S, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1497-9.

Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RHS, Spokes EGS. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596-602.

Hui JS, Murdock GA, Chung JS, Lew MF. Behavioral changes as side effects of medication treatment for Parkinson's disease. In: Anderson KE, Weiner WJ, Lang AE. *Behavioral neurology of movement disorders*, 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2005. p. 114-29. (Advances in Neurology, Vol. 96).

Humphreys GW, Samson D. Attention and the frontal lobes. In: Gazzaniga MS. *The cognitive neurosciences*, 3<sup>rd</sup> Ed. Cambridge: MIT Press, 2004. p. 607-17.



Jahanshahi M, Brown RG, Marsden CD. The effect of withdrawal of dopaminergic medication on simple and choice reaction time and the use of advance information in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1168-76.

Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP, for the Parkinson Study Group. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2000;57:369-72.

Kliegel M. Phillips LH, Lemke U, Kopp UA. Planning and realization of complex intentions in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;76:1501-5.

Langston JW, Widner H, Goetz CG. Core assessment program for intracerebral transplantation (CAPIT). *Mov Disord* 1992;12:613.

Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983;106:257-70.

Levin BE, Katzen HL. Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. In: Anderson KE, Weiner WJ, Lang AE. *Behavioral neurology of movement disorders*, 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2005. p. 84-94. (Advances in Neurology, Vol. 96).

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*, 4th Ed. Oxford: Oxford University Press, 2004. 1016 p..

Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ. SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003;18:467-86.

Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, Becker JT, DeKosky ST. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 1999;53:1292-9.

Magila MC. Distúrbios de memória e lobos frontais. In: Nitrini R, Caramelli P, Mansur LL. *Neuropsicologia: das bases anatômicas à reabilitação*. São Paulo: Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1996. p. 156-169.

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

Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology* 1994;44:319-26.

Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FRJ, Middelkoop HAM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:1222-8.

McKeith I, Del Ser T, Spano PF, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-36.

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VMY, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M for the Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-24.

McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international workshop. *Neurology* 1999;53:902-5.

Mentis MC, Delalot D. Depression in Parkinson's disease. In: Anderson KE, Weiner WJ, Lang AE. *Behavioral neurology of movement disorders*, 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2005. p. 23-41. (Advances in Neurology, Vol. 96).

Mitrushina M, Boone KB, Razani J, D'Elia LF. Handbook of normative data for neuropsychological assessment. 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press, 2005. 1029 p..

Moreno RA, Moreno DH. Escalas de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) e Montgomery-Asberg (MADRS). In: Gorenstein C, Andrade LHSG, Zuardi AW. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos, 2000. p. 71-87.

Movement Disorders Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease. The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738-50.

Nakashima K, Shimoyama R, Takahashi K. Paired choice reaction tasks in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1993;87:178-83.

Nitrini R, Caramelli P, Herrera Jr E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, Anghinah R, Charchat-Fichman H, Porto CS, Carthery MT, Hartmann APJ, Huang N, Smid J, Lima EP, Takada LT, Takahashi DY. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:241-6.

Neve KA. Dopamine receptors. In: Dopamine and glutamate in psychiatric disorders. Schmidt WJ, Reith MEA. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2005. p. 3-43.

Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1356-64.

Nutt JG, Holford NHG, The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996;39:561-73.

O'Donnell P. Dopamine gating of forebrain neural ensembles. *Eur J Neurosci* 2003;17:429-435.

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

Parasuraman R, Greenwood P. Molecular genetics of visuospatial attention and working memory. In: Posner MI. *Cognitive neuroscience of attention*. New York: The Guilford Press, 2004. p.245-59.

Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Eng J Med* 2004;351:2498-508.

Pessoa L, Ungerleider LG. Top-down mechanisms for working memory and attentional processes. In: Gazzaniga MS. *The cognitive neurosciences*, 3<sup>rd</sup> Ed. Cambridge: MIT Press, 2004. p. 919-30.

Pillon B, Boller F, Levy R, Dubois B. Cognitive deficits and dementia in Parkinson's disease. In: Boller F, Cappa SF. *Aging and dementia*. Amsterdam: Elsevier, 2001. p. 311-71. (Handbook of Neuropsychology, 2<sup>nd</sup> Ed., Vol. 6)

Poewe W. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 2005;20(Suppl 12):S77-82.

Popper K. A lógica da pesquisa científica. São Paulo: Editora Cultrix, 2004. 567 p..

Porto CS. Síndromes frontais: avaliação neuropsicológica. In: Nitrini R, Caramelli P, Mansur LL. Neuropsicologia: das bases anatômicas à reabilitação. São Paulo: Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1996. p. 73-87.

Posner MI. Progress in attention research. In: Posner MI. Cognitive neuroscience of attention. New York: The Guilford Press, 2004. p.3-9.

Prado RCP. Depressão na doença de Parkinson: estudo de 60 casos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.

Pullman SL, Watts RL, Juncos JL, Chase TN, Sanes JN. Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. *Neurology* 1988;38:249-54.

Queiroz JME. A relíquia. 4a. Ed.. Porto: Livraria Chardron, 1909. 419 p..

Rafal RD, Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ. Cognition and the basal ganglia: separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease. *Brain* 1984;107:1083-94.

Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism – a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275-8.

Rao G, Fisch L, Srinivasan S, D'Amico F, Okada T, Eaton C, Robbins C. Does this patient have Parkinson disease? *JAMA* 2003;289:247-53.

Rippon GA, Marder KS. Dementia in Parkinson's disease. In: Anderson KE, Weiner WJ, Lang AE. *Behavioral neurology of movement disorders*, 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2005. p. 95-113. (*Advances in Neurology*, Vol. 96).

Robbins TW, Milstein JA, Dalley JW. Neuropharmacology of attention. In: Posner MI. *Cognitive neuroscience of attention*. New York: The Guilford Press, 2004. p.283-93.

Sawamoto N, Honda M, Hanakawa T, Fukuyama H, Shibasaki H. Cognitive slowing in Parkinson's disease: a behavioral evaluation independent of motor slowing. *J Neurosci* 2002;12:5198-5203.

Schmidt WJ. Dopamine and glutamate in motor and cognitive symptoms of Parkinson's disease. In: *Dopamine and glutamate in psychiatric disorders*. Schmidt WJ, Reith MEA. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2005. p. 523-35.

Serrano C, García-Borreguero D. Fluctuations in cognition and alertness in Parkinson's disease and dementia. *Neurology* 2004;63:S31-4.

Shimamura AP. Toward a cognitive neuroscience of metacognition. *Consciousness and Cognition* 2000;9:313-23.

Smith EE, Marshuetz C, Geva A. Working memory: findings from neuroimaging and patient studies. In: Grafman J. *The frontal lobes*. Amsterdam: Elsevier, 2002. p. 55-72. (*Handbook of Neuropsychology*, 2<sup>nd</sup> Ed., Vol. 7)

Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests*. 2<sup>nd</sup> Ed.. New York: Oxford University Press, 1998. 736p..

Starkstein SE, Esteguy M, Berthier ML, Garcia H, Leiguarda R. Evoked potentials, reaction time and cognitive performance in on and off phases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:338-40.

Starkstein SE, Merello M. *Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002. 229 p..

Taylor AN, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 1986;109:845-83.



Tipper SP. Attention and action. In: Gazzaniga MS. The cognitive neurosciences, 3<sup>rd</sup> Ed. Cambridge: MIT Press, 2004. p. 619-29.

Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:75-86.

Treisman A. Psychological issues in selective attention. In: Gazzaniga MS. The cognitive neurosciences, 3<sup>rd</sup> Ed. Cambridge: MIT Press, 2004. p. 529-44.

Tumas V. Disfunção cognitiva. In: Meneses MS, Teive HAG. Doença de Parkinson. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2003. p. 129-36.

Umiltà C. Visuospatial attention. In: Boller F, Grafman J, Rizzolatti G. Introduction and attention Amsterdam: Elsevier, 2000. p. 394-425. (Handbook of Neuropsychology, 2<sup>nd</sup> Ed., Vol. 1)

Vokaer M, Azar NA, de Beyl DZ. Effects of levodopa on upper limb mobility and gait in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosug Psychiatry* 2003;74:1304-7.

Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, Ballard CG. Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Neurology* 2000a;54:1616-24.

Walker MP, Ayre GA, Perry EK, Wesnes K, McKeith IG, Tovee M, Edwardson JA, Ballard CG.

Quantification and characterization of fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000b;11:327-35.

Williams DR, Less AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neur* 2005;4:605-10.

Wittgenstein L. *Tractatus logico-philosophicus*. São Paulo: Edusp, 2001.

Young GB, Pigott SE. Neurobiological basis of consciousness. *Arch Neurol* 1999;56:153-7.