

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

VALÉRIA DE CARVALHO FAGUNDES

**FLUÊNCIA VERBAL EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
TRATADOS COM A TÉCNICA DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NO
NÚCLEO SUBTALÂMICO BILATERAL**

Porto Alegre

2016

VALÉRIA DE CARVALHO FAGUNDES

**FLUÊNCIA VERBAL EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
TRATADOS COM A TÉCNICA DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NO
NÚCLEO SUBTALÂMICO BILATERAL**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientadora Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguese

Porto Alegre

2016

F156f

Fagundes, Valéria de Carvalho

Fluência verbal em pacientes com doença de Parkinson tratados com a técnica de estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico bilateral / Valéria de Carvalho Fagundes - Porto Alegre, 2016
91 f.

Orientadora: Profa. Dra. Mirna Wetters Portugal.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2016.

1. Doença de Parkinson. 2. Estimulação Cerebral. I. Portugal, Mirna Wetters
II. Título.

CDU – 616.8

Bibliotecária Responsável: Luciana Kramer Pereira Müller – CRB 10/2022

VALÉRIA DE CARVALHO FAGUNDES

**FLUÊNCIA VERBAL EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
TRATADOS COM A TÉCNICA DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NO
NÚCLEO SUBTALÂMICO BILATERAL**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em: ____ de _____ de 2016.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguese – orientadora

Prof. Dr. Newton Terra – PUCRS

Profa. Dra. Karina Carlesso Pagliarin – UFSM

Porto Alegre

2016

Dedico esta dissertação à Loyde, à Elis, ao Marcos e à Karen, pelo amor e apoio na minha caminhada. Neles eu busco força, inspiração, energia e motivação para lutar pelos meus sonhos e para enfrentar novos desafios.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à minha orientadora, Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguez, pelo incentivo, pela confiança em mim depositada e por seus ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Carlos Rieder, pela confiança, pelo incentivo e apoio nesta trajetória, pelas possibilidades de troca e respeito às diferenças.

Aos professores Newton Terra, Irenio Gomes e Carla Schwanke, pelos ensinamentos, pelo incentivo na pesquisa, apoio, pela troca de conhecimento e pela agradável convivência na Pós-Graduação.

Aos neurologistas Drs. André Dalben, Lucas Schilling, Sheila Trentin e Bruno Fraiman, pela troca de experiência em relação à Doença de Parkinson, que é tão incapacitante e fascinante ao mesmo tempo; pelo “brilho no olhar” e pela maneira como encaram essa profissão, com afinho e amor.

Em especial, à colega e amiga Aline Nunes da Cruz, pelo constante apoio compartilhado, pelas trocas, pelo aprendizado construído e pelos momentos descontraídos.

À Profa. Dra. Bárbara Beber, por me auxiliar neste trabalho e pelo aprendizado construído.

À Profa. Dra. Elisabeth Mayer, alguém que eu admiro muito pela pessoa que é. Obrigada por me auxiliar neste trabalho e por estar sempre pronta a me ajudar em todos os momentos.

Às secretárias Mônica Nascimento e Samanta Lay, da Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, e Ana Cristina, da Neurociência do HCPA, que sempre se mostraram muito dispostas em me auxiliar nas diferentes dúvidas, assim como comemorar comigo cada conquista.

À minha psicóloga, Karen Suertegaray, pelo incentivo, carinho e por me proporcionar um espaço de muita troca em busca do meu crescimento pessoal e profissional. Alguém que admiro e me inspiro para trabalhar e seguir nesta profissão. Obrigada por ter tanto amor, ética e profissionalismo, teu apoio foi fundamental nessa caminhada.

À colega e amiga Adriana Lockmann, pela parceria nestes dois anos e por compartilhar comigo os desafios da pesquisa, sempre com muita disponibilidade, bom humor e tranquilidade.

Aos colegas Adriana Vasquez, Alessandra Wolf, Ângela Zanella, Maria Luisa (Malu), Pâmela Schopf, Patrícia Morsch, Joel Navarro, Roberta Gomes e Sabine Marroni, pelo

constante apoio compartilhado, pelas trocas, pelo aprendizado construído e pelos momentos descontraídos.

De modo muito especial, a Ari Razera e Ivete Razera, pelo apoio, carinho, amor, compreensão e incentivo na busca de conhecimento. Obrigada por sempre cuidarem de mim como filha.

A Julio Razera e Daiana Perin, pela oportunidade de troca de conhecimento, carinho, respeito, apoio e pela disponibilidade em todos os momentos.

Aos amigos da Drogabel, Cléo, Cris, Nereu e Rosanna, pelo carinho e apoio neste momento.

Às amigas Andressa, Clamarta, Kassiana, Liane, Natália Marcondes, Nathália Castillo, Patrícia, Sabrina e Vera, pelo apoio, carinho e pelas experiências pessoais e profissionais compartilhadas.

Ao professor Moisés Dall Agnol, sempre disponível, me auxiliando a cuidar do corpo e da mente, por todos os momentos compartilhados em aula e pela amizade.

Aos amigos da turma de medicina da UFRGS ATM 16/1, que sempre estiveram ao meu lado, trocando experiências pessoais e profissionais. Muito grata pelo carinho de vocês.

De modo muito especial, ao Marcos, pela compreensão, pelo companheirismo e incentivo. A tua força e o teu “brilho nos olhos” pela busca de conhecimento e o teu amor são determinantes para as minhas conquistas. Obrigada por acreditar em mim, por me apoiar em cada escolha e me auxiliar, sempre que necessário, nos momentos mais críticos e por compartilhar momentos tão agradáveis na busca pelo crescimento pessoal e profissional. O teu apoio foi fundamental nessa caminhada.

Especialmente, à minha Mana-Mãe, Elis Fagundes, pelo exemplo de ser humano a ser seguido, pela força, garra e determinação. Obrigada por me ensinar a ir à luta, a investir, a acreditar e a jamais desistir. Obrigada por sempre ter investido na minha formação e por estar sempre ao meu lado.

À minha Vó-Mãe, Loyde Fagundes, minha primeira professora, que dedicou a sua vida em prol da alfabetização. Obrigada pelo afeto, pela dedicação, pelo carinho e amor depositados em mim. Obrigada pelos exemplos de vida pessoal e profissional, pelos ensinamentos e por sempre me proporcionar o melhor, me incentivando a ir além. Sempre em busca de conhecimento e por estar sempre ao meu lado.

A todos os participantes que se disponibilizaram a fazer parte desta pesquisa. É por eles que todo e qualquer trabalho vale a pena.

Finalmente, à CAPES, pelo auxílio financeiro para a realização deste mestrado.

O aprendizado é um tesouro que segue o seu dono por todos os lugares (*Provérbio Chinês*).

RESUMO

A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) para o tratamento da doença de Parkinson (DP) envolve o implante de quatro microeletrodos no Núcleo Subtalâmico (NST). Embora geralmente seguro do ponto de vista cognitivo, a ECP no NS tem sido associada a uma diminuição da Fluência Verbal (FV) em praticamente todos os estudos que compararam o período pré-cirúrgico ao pós-cirúrgico. O declínio pode ser atribuído aos efeitos cirúrgicos, mas as contribuições relativas dos efeitos da frequência da estimulação não são conhecidas. Esta pesquisa visa investigar o impacto das frequências da ECP no NST no desempenho da FV nos pacientes com DP, comparando a FV e o desempenho motor na frequência baixa (60 HZ) e na frequência alta (130 Hz), avaliando a qualidade de vida e correlacionando os fatores sociodemográficos, como idade e escolaridade e os hábitos de leitura e escrita com a FV. É um estudo experimental randomizado duplo-cego. A amostra inicial foi composta por 25 indivíduos, sendo que 5 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão. Assim, foram incluídos na amostra 20 sujeitos de 30 a 75 anos de idade ($56,7 \pm 10,7$), com escolaridade média de ($10,1 \pm 5,2$), sendo 16 homens e 4 mulheres. Os participantes foram avaliados por tarefas de FV fonêmica e categórica, por uma escala motora (UPDRS III), por um questionário de qualidade de vida (PDQ-39) e por hábitos de leitura e escrita. A avaliação da FV e motora foi realizada após uma hora do ajuste da frequência em alta (130 Hz) e baixa (60 Hz), sendo que a ordem de ajuste das frequências foi randomizada. Os pacientes com DP submetidos a ECP-NST apresentaram declínio na FV fonêmica na frequência alta. Não houve correlação quanto à idade e escolaridade dos participantes quando comparados à FV. A frequência alta (130 Hz), da ECP-NST, causou declínio na FV e não houve correlação com fatores sociodemográficos, como idade e escolaridade.

Palavras-chaves Doença de Parkinson. Estimulação Cerebral Profunda. Núcleo Subtalâmico. Fluência Verbal.

ABSTRACT

The Deep Brain Stimulation (DBS) for the treatment of Parkinson's disease (PD) involves the implantation of four microelectrodes in the subthalamic nucleus (STN). Although usually safe from a cognitive point of view, the SNT DBS has been linked to a decrease in verbal fluency (VF) in nearly all studies comparing preoperative to postoperative period. The decline can be attributed to surgical effects, but the real contributions of the stimulation frequency effects are not known. This research aims to investigate the impact of the frequency of SNT DBS in the performance of VF in patients with PD, comparing the VF and the motor performance at low frequency (60 Hz) and high-frequency (130 Hz), assessing the quality of life and correlating the demographic factors such as age and educational level and reading and writing habits with VF. It is a randomized double-blind experimental study. The initial sample consisted of 25 individuals, but 5 were excluded for not meeting the inclusion criteria. Thus, 20 subjects were included in the sample, from 30 to 75 years of age (56.7 ± 10.7), with average schooling 10.1 (± 5.2), and 16 were males and 4 females. Participants were evaluated with phonetic and categorical VF tasks, motor scale (UPDRS III), quality of life questionnaire (PDQ-39) and reading and writing habits. The evaluation of motor and VF was assessed after one hour from the frequency setting for high (130 Hz) and low (60 Hz), the frequency adjustment order being randomized. Patients with PD who underwent SNT DBS showed a decrease in phonemic VF in high frequency. There was no correlation regarding age and educational level of participants when compared to VF. The high frequency (130 Hz) of the SNT DBS caused a decline in VF and there was no correlation with socio-demographic factors such as age and educational level.

Keywords: Parkinson's disease. Deep Brain Stimulation. Subthalamic nucleus. Verbal fluency.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL	12
2.2 DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA.....	12
2.2.1 Tratamento medicamentoso	16
2.2.2 Tratamento cirúrgico.....	16
2.2.2.1 Quando considerar a cirurgia?	19
2.2.2.2 Quando não considerar a cirurgia?	19
2.2.2.3 Sintomas que melhoram com o neuroestimulador?.....	20
2.2.2.4 Sintomas que não melhoram com o neuroestimulador?.....	21
2.2.2.5 Sintomas que podem piorar com o neuroestimulador?	21
2.2.2.6 Aspectos cognitivos e comportamentais.....	21
2.2.3 Fluência Verbal	23
2.2.4 Qualidade de vida.....	26
3 OBJETIVOS	27
3.1 OBJETIVO GERAL	27
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4 MÉTODOS.....	28
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	28
4.2. LOCAL DE ESTUDO	28
4.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	28
4.3.1 Amostra	29
4.3.2 Recrutamento	29
4.3.3 Critérios de seleção	29
4.3.3.1 Inclusão.....	29
4.3.3.2 Exclusão.....	30
4.4 PROCEDIMENTOS	30
4.5 INSTRUMENTOS.....	31
4.5.1 Questionário sociodemográfico e aspectos gerais de saúde.....	31
4.5.2 Escala de frequência de hábitos de leitura e escrita.....	32
4.5.3 Miniexame do Estado Mental (Minimental – MEEM).....	32
4.5.4 Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D)	33

4.6 TAREFAS EXPERIMENTAIS	33
4.6.1 Testes de Fluência Verbal (FV).....	33
4.6.2 Questionário de qualidade de vida diária (PDQ-39).....	34
4.6.3 Escala unificada de avaliação da Doença de Parkinson	35
4.7 VARIÁVEIS	35
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
4.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	36
5 RESULTADOS	37
5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS	37
5.2 FLUÊNCIA VERBAL E UPDRS	39
5.3 QUALIDADE DE VIDA (PDQ-39) E HÁBITOS DE LEITURA E ESCRITA	41
6 DISCUSSÃO	42
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	56
APÊNDICE B – Questionário Condições de Saúde e Aspectos Socioculturais	57
ANEXO A – Miniexame do Estado Mental (MEEM).....	60
ANEXO B – Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton	61
ANEXO C – Testes de Fluência Verbal.....	64
ANEXO D – PDQ 39 (Questionário sobre a doença de Parkinson).....	65
ANEXO E – Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson UPDRS.....	66
ANEXO F – Folha de aprovação SIPESQ	66
ANEXO G – Parecer consubstanciado do CEP – PUCRS.....	67
ANEXO H – Parecer consubstanciado do CEP – HCPA/UFRGS.....	70
ANEXO I – Artigo submetido	74

1 INTRODUÇÃO

A diminuição da base e o alargamento do topo da pirâmide populacional indicam o envelhecimento da população. Projeta-se que em 2050 o Brasil será um dos seis países com mais de 10 milhões de indivíduos acima dos 80 anos (BRASIL, 2015). Em razão desses índices, as doenças neurodegenerativas têm se tornado fonte de investigação na área científica. A Doença de Parkinson (DP) é a segunda principal doença neurodegenerativa do mundo, superada em ocorrência apenas pela doença de Alzheimer (DA). A DP afeta de 1 a 2% dos indivíduos com mais de 60 anos e 4 a 5% dos indivíduos com mais de 85 anos (HARATI; MÜLLER, 2013; MELO; BARBOSA; CARAMELLI, 2007; GALVIN; POLLACK; MORRIS, 2006).

Atualmente, existe um tratamento cirúrgico eficaz bem estabelecido para a DP em pacientes que sofrem de flutuações motoras e discinesias. Esse procedimento é conhecido como Estimulação Cerebral Profunda (ECP) (*Deep Brain Stimulation – DBS*) nos Núcleos Subtalâmicos bilaterais (NSTs) (*Subthalamic Nucleus – STN*) e consiste na estimulação elétrica de determinadas áreas subcorticais através de eletrodos implantados no cérebro (AMÂNCIO, 2008; LEWIS *et al.* 2014; WITT; GRANERT; DANIELS, *et al.* 2013).

A estimulação eletromagnética apresenta diferentes resultados quando usada em diferentes frequências, ou seja, o uso da baixa frequência (60 Hz) melhora os sintomas axiais da doença (instabilidade postural), e o uso de frequências altas (130 Hz) melhora os sintomas segmentares da doença, como tremor, rigidez e bradicinesia. Sabe-se também que o uso da ECP no NST piora a Fluência Verbal¹ (FV) dos pacientes, quando comparados no período pré e pós-cirúrgico.

Dessa forma, este estudo se propõe a avaliar o impacto da frequência da estimulação eletromagnética do NST no desempenho da FV em pacientes portadores da Doença de Parkinson idiopática. A realização desta pesquisa se justifica pela ausência de estudos que tenham como objeto de investigação o efeito da frequência da ECP na DP sobre a FV, portanto este é o primeiro trabalho que relata os efeitos da FV em pacientes com a DP submetidos ao ECP-NST na frequência baixa (60 Hz) e alta (130 Hz).

¹ A Fluência Verbal (FV) é avaliada por testes específicos que mensuram a capacidade de expressar o maior número de palavras em um curto espaço de tempo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL

Nos países desenvolvidos, uma pessoa só é considerada idosa a partir dos 65 anos de idade, já nos países em desenvolvimento, como o Brasil, considera-se a partir dos 60 anos. A porcentagem da fecundidade vem sofrendo reduções significativas a cada ano, isso em uma perspectiva global. Vários países apresentam taxas de crescimento populacional baixíssimas e um elevado aumento da população idosa. Atualmente, o número de crescimento da população idosa mundial é de 1,9% ao ano, sendo maior que a do crescimento da população em geral, que é de 1,17%. Países como Japão, Islândia, Suíça, França, Itália, Austrália, Suécia e Canadá apresentam a expectativa de vida mais alta, com uma média acima dos 80 anos de idade. No Brasil, essa média fica em 75,4 anos. Segundo o IBGE (BRASIL, 2015), projeta-se que em 2050 o Brasil será um dos seis países com mais de 10 milhões de habitantes acima de 80 anos. Em razão do crescimento da população idosa, aumenta a importância de se avaliar o estado de saúde dos idosos, identificando as doenças incapacitantes para cada indivíduo, de forma que a qualidade de vida seja preservada (SANTOS; PEDROSA; COSTA *et al.* 2011; TAVARES; DIAS, 2012).

O envelhecimento populacional é um processo mundial, dinâmico, irreversível e progressivo, que acarreta modificações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas e ocasiona a perda progressiva da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente (SANTOS; BIANCHI, 2014; SILVA *et al.*, 2012; CARVALHO; PAPELÉO NETTO, 2006).

2.2 DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA

A Doença de Parkinson Idiopática (DP) era conhecida, inicialmente, como “paralisia agitante”, descrita pelo médico inglês James Parkinson em 1817. O termo “Doença de Parkinson” foi cunhado pelo neurologista Jean-Martin Charcot em homenagem à descrição clássica de James Parkinson, na qual Charcot acrescentou várias contribuições clínicas para a doença (TEIVE, 1998).

O início da DP ocorre na parte inferior do tronco encefálico e no sistema olfatório, no qual ocorre uma perda do olfato. É considerada uma doença crônica, degenerativa e progressiva do sistema extrapiramidal, decorrente da morte de células da substância negra compacta e de outros núcleos pigmentados do tronco encefálico, produzindo um esgotamento

seletivo do neurotransmissor dopaminérgico (HOEHN; YAHR, 1967). Acomete cerca de 1:1.000 da população mundial e ocorre, tipicamente, entre os 50 e 75 anos de idade, em ambos os sexos, sendo a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente entre os idosos. A origem dessa doença se deve a uma combinação de fatores, sendo estes genéticos e ambientais (GOLDMAN; AUSIELLO; CECIL, 2009).

Em 1817, Parkinson publicou, em Londres, um ensaio intitulado “An Essay on the Shaking Palsy”, que vem a ser a primeira descrição mundial bem definida da DP, em que o pesquisador aborda casos ilustrativos, apresenta os seus principais sintomas e descreve o diagnóstico diferencial, a etiologia e o tratamento dessa doença (PARKINSON, 1817). Seu diagnóstico é essencialmente clínico, baseando-se nos dados coletados na anamnese e no exame físico. As manifestações da DP se caracterizam por sinais e sintomas motores e não motores.

Os sintomas motores podem ser percebidos pelo tremor de repouso, os quais diminuem durante a atividade e são frequentemente acompanhados de uma sensação de “chacoalhar”, sendo o tremor mais comum o de trás para frente do polegar e do indicador, conhecido como o “tremor de contar dinheiro”; pela rigidez que normalmente começa em um dos lados do corpo e está associada a movimentos enrijecidos dos membros superiores e/ou inferiores; pela bradicinesia associada a, pelo menos, um outro sinal cardinal de parkinsonismo, no qual os movimentos tornam-se mais lentos e dificultam as atividades diárias dessas pessoas; e pela instabilidade postural, que está relacionada com os reflexos normais do ser humano, em que o paciente portador da DP torna-se mais propenso ao desequilíbrio, levando, muitas vezes, a quedas. Pode-se acrescentar ainda a presença de bloqueio motor “*freezing*” e da postura fletida do paciente. Nela, acredita-se que há uma disfunção do núcleo pedúnculo-pontino, que estaria correlacionado ao déficit colinérgico (BRAAK; DEL, 2008; PAHAPILL; LOZANO, 2000).

Embora os sintomas não motores (déficits cognitivos, transtorno de humor, déficit olfativo, distúrbio comportamental do sono e sonolência diurna, constipação, disfunção autonômica, disfunção sexual, perda de peso, escapes urinários e sudorese excessiva) sejam comuns na DP, alguns destes podem aparecer antes mesmo do diagnóstico da doença, pois podem estar relacionados com o acometimento de diferentes áreas do tronco encefálico de diferentes regiões do cérebro (HAWKES, 2008). Esses sintomas podem ser descritos e representados da seguinte forma:

- *Déficit cognitivo* – refere-se às alterações das Funções Executivas (FEs), que podem estar presentes desde os primeiros estágios da DP e podem prever o aparecimento posterior de demência (MCKINLAY; GRACE; DALRYMPLE-ALFORD; ROGER, 2010). O termo “Funções Executivas” é um dos mais complexos da cognição humana, uma vez que se refere aos processos cognitivos e comportamentais que são essenciais para o gerenciamento e a organização de metas e tarefas, como o executivo central da memória de trabalho, controle inibitório e flexibilidade cognitiva (CHAN; SHUM; TOULOPOULOU; CHEN, 2008).
- *Transtorno de humor* – esse transtorno torna os portadores da doença mais deprimidos ou ansiosos, além de reduzir significativamente a qualidade de vida (QV). A depressão pode aparecer cerca de até 20 anos antes do aparecimento do Parkinson, sendo que o pico pode ocorrer cerca de 3 a 6 anos antes do diagnóstico de DP. Nesse contexto, a depressão, a história familiar e a vida em ambiente rural são consideradas fatores de risco para a doença, o que significa que a depressão não é, necessariamente, um sintoma da doença (ANDRADE; BARBOSA; CARDOSO; TEIVE, 2010).
- *Transtorno do sono e sonolência diurna* – é caracterizado pela perda da atonia muscular normal durante o sono REM. Os pacientes podem apresentar sonhos vívidos e alucinações visuais, o que pode ser um sinal de alerta para a ocorrência de demência e outros déficits cognitivos específicos envolvendo a memória. Os movimentos das pernas são muito comuns à noite, levando o paciente, muitas vezes, a levantar da cama, caminhar um pouco dentro de casa e voltar para a cama. O sono muito agitado pode prejudicar o cônjuge nesses momentos. Além disso, pelo fato de o paciente, muitas vezes, não ter um sono tranquilo, passa a desenvolver uma sonolência diurna (ANDRADE; BARBOSA; CARDOSO; TEIVE, 2010).
- *Disfunção autonômica* – é representada pela diminuição da pressão arterial, pela constipação intestinal, pela disfunção sexual, pelos escapes urinários e pela sudorese excessiva. O uso prolongado das medicações causa uma redução da motilidade gástrica e intestinal e das secreções do tubo digestivo, aumentando, assim, a constipação intestinal. Com o aumento da idade, é comum que tanto homens quanto mulheres apresentem diminuição da libido de modo a comprometer a relação sexual. Os distúrbios miccionais não são comuns nos pacientes jovens,

podendo ser controlados com medicações adequadas para essa finalidade. Já a sudorese excessiva ocorre em pacientes que recebem doses maiores de levodopa, nesse caso, o paciente muitas vezes necessita trocar de roupa durante a noite e/ou dia (ANDRADE; BARBOSA; CARDOSO; TEIVE, 2010).

- *Déficit olfativo* – é um dos primeiros sintomas a aparecer, pois a DP começa com a degeneração do bulbo olfatório. Cerca de 70 a 90% dos portadores da doença apresentam a perda da sensibilidade olfativa (ANDRADE; BARBOSA; CARDOSO; TEIVE, 2010);
- *Déficit comunicativo*: o distúrbio comum nos pacientes com DP, é a chamada disartrofia hipocinética, ou seja, pode afetar as funções de respiração, fonação, ressonância e articulação do mecanismo de produção de fala. Essas alterações da comunicação é relativamente alta, nessa população, atingindo cerca de 92% dos pacientes com a doença, em graus diferentes, podendo ser discreto até o mais severo dos casos. Outra queixa muito comum da comunicação é a voz, pois ela reduz a intensidade e altera a qualidade vocal, como a rouquidão e a soprosidade. A redução da intensidade vocal é o fator que mais compromete a inteligibilidade de fala nos pacientes com DP (ANDRADE; BARBOSA; CARDOSO; TEIVE, 2010);
- *Outros sintomas* – há também o surgimento de sensação de queimação, dormências, câibras e regiões doloridas em várias partes do corpo. Além disso, alguns pacientes passam a apresentar a letra muito pequena, o que se caracteriza como Micrografia (ANDRADE; BARBOSA; CARDOSO; TEIVE, 2010).

A progressão da doença é extremamente variável entre pacientes, sendo que aqueles que manifestam o tremor como sintoma inicial costumam apresentar um prognóstico mais favorável. O início da doença em idade avançada pode estar associado à rápida progressão e à ocorrência de danos cognitivos. A doença reduz a expectativa de vida, que pode ser, pelo menos em parte, restaurada pelo tratamento com levodopa e outras drogas (GOLDMAN; AUSIELLO; CECIL, 2009).

Até o momento, a influência genética, a idade, o sexo, as neurotoxinas, os antioxidantes e o tabaco influenciam positivamente e/ou negativamente no aparecimento da DP, mas nenhuma delas é fator determinante para a melhora ou piora da doença (ALLAM; CAMPBELL; HOFMAN *et al.*, 2004).

2.2.1 Tratamento medicamentoso

Em 1877, Charcot indicou como tratamento da DP um precursor dos alcaloides da beladona, a hiosciamina, que é uma substância com propriedades anticolinérgicas. No entanto, hoje essa medicação é proibida, devido ao seu risco de facilitar o desenvolvimento de demência. Desde 1960, os sintomas da DP são tratados com o princípio ativo da levodopa (TEIVE, 1998).

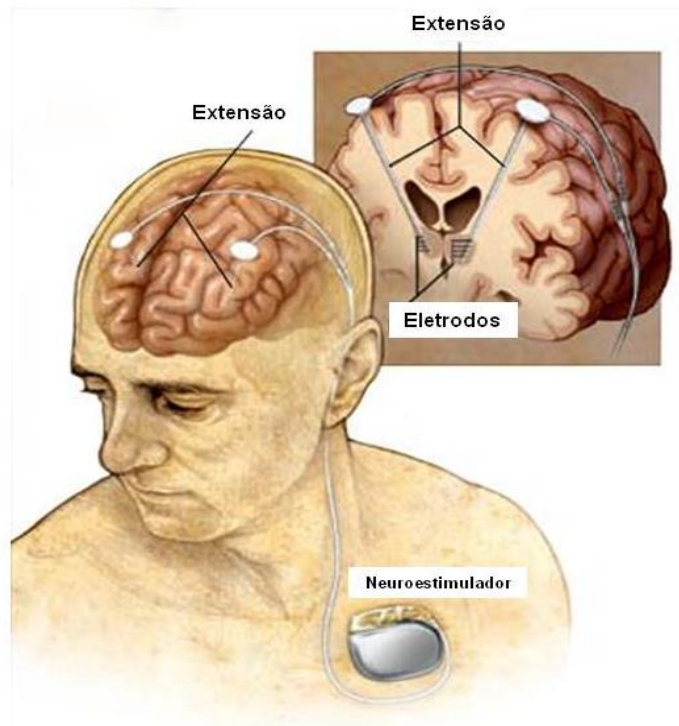
O tratamento medicamentoso tem como objetivo manter o paciente funcionalmente independente o maior tempo possível. Dentre as principais opções farmacológicas, destacam-se os precursores da dopamina, especificamente a levodopa, os anticolinérgicos, os agonistas dopaminérgicos, os inibidores da COMT (tolcapone e entacapone), inibidores da MAO (selegilina, rasagilina) e os liberadores da dopamina (amantadina). O uso de medicamentos permanece sendo o tratamento mais utilizado para pacientes com DP, no entanto, após alguns anos de uso, parte desses pacientes desenvolve complicações relacionadas ao uso prolongado da droga, dando lugar ao tratamento cirúrgico (ROWLAND, 2002; MARSDEN; PARKES, 1977).

2.2.2 Tratamento cirúrgico

A terapia de Estimulação Cerebral Profunda (ECP) é um tratamento cirúrgico que pode reduzir alguns dos sintomas associados à DP e vem sendo desenvolvida desde o início dos anos 1990, quando foi reintroduzida na neurocirurgia da França, em Grenoble (LEWIS *et al.*, 2014). Essa técnica se refere à implantação de eletrodos em regiões específicas do cérebro, os quais são regulados de acordo com diferentes parâmetros, como a velocidade, a frequência e o comprimento de onda, agindo como se estivessem realizando uma coagulação na área estimulada. A ECP usa um dispositivo médico cirurgicamente implantado, semelhante a um marca-passo cardíaco, para fornecer estimulação elétrica a regiões precisamente almejadas dentro do cérebro. A estimulação nessas regiões bloqueia os sinais que causam os sintomas motores incapacitantes da DP. Um sistema de ECP consiste em três componentes implantados (LEWIS *et al.*, 2014):

- Eletrodo: constitui-se de quatro finos fios isolados e enrolados com quatro eletrodos em sua ponta, que são implantados no cérebro.
- Extensão: conecta-se ao eletrodo e passa sob a pele desde a cabeça, através do pescoço, até a parte superior do peito.

- Neuroestimulador: conecta-se à extensão. Esse dispositivo pequeno e hermeticamente fechado, semelhante a um marca-passo cardíaco, contém uma bateria e componentes eletrônicos.



Fonte: <<http://www.mayoclinic.org>>

O implante costuma ser realizado em ambos hemisférios cerebrais, no alvo cerebral profundo, e o procedimento cirúrgico é feito com o paciente acordado para controle fisiológico e monitorização de efeitos indesejados da estimulação. Exames de neuroimagem são realizados durante o procedimento cirúrgico para acompanhar a localização precisa dos eletrodos no alvo. Após a inserção dos eletrodos nas áreas cerebrais desejadas e a confirmação de que eles produziram uma resposta clínica positiva, os eletrodos são deixados na localização e, após, realiza-se uma anestesia geral para o implante dos cabos extensores que ligam os eletrodos ao neuroestimulador. Normalmente, o neuroestimulador fica localizado na região subclavicular, semelhante a um marcapasso cardíaco (KUMAR; LOZANO; KIM *et al.*, 1998; AMÂNCIO, 2008; FOLLETT *et al.*, 2010; LEWIS *et al.*, 2014).

A escolha do melhor alvo cerebral para a implantação do neuroestimulador ainda é motivo de muitos debates. Usualmente, os alvos são o núcleo subtalâmico (NST) ou o globo pálido interno (GPi), sendo que ambos se mostraram equivalentes na resposta motora a curto

prazo. A melhora esperada para a rigidez e para a lentidão dos movimentos, em um período de 12 meses, é de 63% quando a ECP é feita no NST e de 52% quando é feita no GPi. A maioria dos centros que realizam a cirurgia de ECP prefere o uso do implante no NST, cuja principal vantagem é a diminuição da dose dos medicamentos para a DP, com a consequente diminuição dos seus efeitos colaterais. Também há menor consumo de bateria na estimulação do NST, por se tratar de um núcleo menor (tamanho de uma ervilha). Estudos que acompanharam pacientes com ECP durante um período mais longo indicaram que a resposta à estimulação é mais sustentada quando realizada no NST (KUMAR; LOZANO; KIM *et al.*, 1998; AMÂNCIO, 2008 FOLLETT *et al.*, 2010; LEWIS *et al.*, 2014).

Após a implantação cirúrgica do neuroestimulador, espera-se entre 15 e 30 dias para ligar o mesmo. Este aparelho é ajustado através de alguns parâmetros que somente um neurologista especializado em ECP pode regular. Estes parâmetros elétricos (velocidade, frequência e comprimento de onda) são muito estudados internacionalmente, através dos efeitos que eles podem trazer para os pacientes submetidos a este procedimento. Todas essas variáveis podem ser ajustadas até se ter um bom resultado para o paciente ou sempre que se julgar necessário. O ajuste desses parâmetros pode ser considerado uma verdadeira "arte" e requer tempo, paciência, habilidade técnica e cooperação do paciente (AMÂNCIO, 2008; LEWIS *et al.*, 2014; HARATI; MÜLLER, 2013).

Talvez um dos pontos mais críticos para o sucesso do uso da ECP na DP é saber qual paciente é adequado para o procedimento e qual o momento certo para sua aplicação. Uma avaliação sistemática e cuidadosa deve ser realizada a fim de se assegurar de que determinado paciente possa ser beneficiado com a ECP, e assim, evitar falsas expectativas. Esse critério deve ser realizado pelo neurologista, após uma análise bem detalhada, considerando os seguintes aspectos: clínicos, neurológicos, exames de neuroimagens e avaliação neuropsicológica (AMÂNCIO, 2008; LEWIS *et al.*, 2014; HARATI; MÜLLER, 2013).

Até o momento, o consenso é de que o candidato ideal seja aquele com pelo menos cinco anos de doença. Essa janela de tempo é útil, pois é preciso ter certeza do diagnóstico da DP e, para isso, é preciso pelo menos três anos de evolução da doença para excluir sinais que indiquem doença atípica, o que contraindicaria a cirurgia. Além disso, a resposta dos pacientes à medicação nos primeiros anos de doença costuma ser bastante satisfatória, não sendo necessária a cirurgia. As complicações motoras, que são a principal indicação para a cirurgia, costumam desenvolver-se ao longo da evolução da doença. Cerca de 5 anos, metade dos pacientes começam a apresentar flutuação motora (HARATI; MÜLLER, 2013).

Segundo KUMAR; LOZANO; KIM *et al.*, 1998; AMÂNCIO, 2008; LEWIS *et al.*, 2014, explicam quando considerar a cirurgia, quando não considerar e quais os sintomas que pioram e que melhoram após o implante do neuroestimulador:

2.2.2.1 Quando considerar a cirurgia?

- A cirurgia é indicada para aqueles pacientes que apresentam a DP idiopática, isto é, típica. Para definir se a DP é idiopática ela deve preencher alguns critérios que só o neurologista poderá avaliar, através de exames que descartem qualquer outra doença neurológica.
- Nos pacientes que apresentam uma flutuação motora com períodos *off* (quando o paciente não está sob efeito da medicação) e/ou movimentos involuntários do corpo que sejam incapacitantes decorrentes do tratamento farmacológico.
- Em pacientes que apresentam tremores incapacitantes de difícil controle através do uso de medicação.
- Em pacientes que apresentam considerável melhora motora após teste do desafio com a medicação dopaminérgica, exceto nos casos de tremor.
- O paciente deve ter claro entendimento de que se trata de um procedimento auxiliar ao tratamento e que necessitará de acompanhamento periódico mais frequente.
- Melhor resposta à medicação dopaminérgica, pois quanto maior a resposta à medicação, maior a chance de o paciente obter benefício com o implante da ECP.
- Que o paciente não apresente comprometimento cognitivo ou comportamental. Este critério é verificado através de uma avaliação neuropsicológica completa, a qual avalia memória, funções executivas, habilidades visoespaciais, linguagem e personalidade.

2.2.2.2 Quando não considerar a cirurgia?

- Quando o paciente apresentar outras comorbidades clínicas graves.
- Sinais atípicos da doença, diagnosticados pelo neurologista, como:
 - Instabilidade postural proeminente nos primeiros três anos de doença;

- Fenômeno de congelamento dos movimentos que ocorre quando o paciente está caminhando ("*freezing*") nos primeiros três anos de doença;
 - Alucinações não relacionadas à medicação nos primeiros três anos de doença;
 - Declínio cognitivo antecedendo os sintomas motores ou surgindo dentro do primeiro ano de doença;
 - Paralisia do movimento do olhar no sentido vertical;
 - Sinais de lesão de neurônio motor superior;
 - Disautonomia grave e precoce;
 - Documentação de condição que possa produzir quadros parkinsonianos.
- Caso o paciente apresente sintomas de transtorno psiquiátricos, mas que não sejam decorrentes das medicações usadas para a DP.
 - Pacientes que apresentam um declínio cognitivo significativo.
 - Pacientes com incapacidade decorrente de sintomas que não costumam melhorar com o neuroestimulador.
 - Pacientes que apresentam nos exames de neuroimagem (como a tomografia ou ressonância magnética) alguma lesão incompatível com a DP.

O neurologista deve estar atento para aqueles sintomas que em geral são pouco responsivos à cirurgia e que isso seja claramente discutido com o paciente antes do procedimento, para não gerar falsas expectativas. Via de regra, todos aqueles sintomas que melhoram com o uso da medicação dopaminérgica podem melhorar com o implante do neuroestimulador (KUMAR; LOZANO; KIM *et al.*, 1998; FASANO, A. *et al.*, 2010.).

2.2.2.3 Sintomas que melhoram com o neuroestimulador?

- Tremor;
- Rigidez;
- Lentidão dos movimentos (chamada de bradiscinesia);
- Flutuação Motora;
- Movimentos involuntários (chamados de discinesia).

2.2.2.4 Sintomas que não melhoram com o neuroestimulador?

- Distúrbios da fala;
- Distúrbios da deglutição (dificuldades para engolir os alimentos);
- Distúrbios do equilíbrio e quedas;
- Congelamento da marcha sem relação ao período *off* (quando o paciente não está sob efeito da medicação);
- Transtornos do humor;
- Declínio cognitivo, em geral se o paciente apresenta algum declínio, este não tem indicação cirúrgica.

2.2.2.5 Sintomas que podem piorar com o neuroestimulador?

- Fluência Verbal;
- Voz.

2.2.2.6 Aspectos cognitivos e comportamentais

Os aspectos cognitivos são diferentes habilidades do cérebro utilizadas para organizar o pensamento e os comportamentos. Quando há um prejuízo em algum aspecto cognitivo que faça com que o indivíduo não consiga mais fazer atividades que ele fazia antes sem dificuldades, diz-se que este indivíduo possui demência (FUNKIEWIEZ *et al.*, 2004; AARSLAND *et al.*, 2003).

É importante investigar os aspectos cognitivos na DP, uma vez que a demência é um processo frequente e gradual ao longo da evolução da doença, acometendo cerca de metade dos pacientes. No entanto, o tratamento cirúrgico é contraindicado em pacientes com um quadro demencial, pois apresentam sintomas não responsivos à levodopa e esta é uma doença que tende a uma progressão mais rápida. Além disso, a demência compromete a cooperação do paciente no momento de se fazer o ajuste dos parâmetros de estimulação. Pesquisas científicas ainda não estudaram o uso do neuroestimulador em pacientes com declínio cognitivo. Por isso, o comprometimento cognitivo deve ser investigado através da realização de exames clínicos, exames laboratoriais, exames de neuroimagem e de uma avaliação neuropsicológica (FUNKIEWIEZ *et al.*, 2004; AARSLAND *et al.*, 2003). A avaliação

neuropsicológica é um conjunto de testes realizados por um psicólogo, que avalia componentes específicos da cognição (BENTON, 1984; SAINT-CYR; TRÉPANIÉ, 2000; SIMÕES, 2003; BRUCKI; ROCHA, 2004.), tais como:

- Memória: é a capacidade para adquirir ou evocar informações recentes ou antigas. Problemas de memória podem se manifestar através de comportamentos como repetição das mesmas histórias, repetição das mesmas perguntas, esquecimento frequente de compromissos e de objetos pessoais, entre outros.
- Linguagem: é a capacidade do indivíduo se comunicar através da expressão e da compreensão. A linguagem pode ser oral, escrita, visual ou gestual. Os sintomas relacionados com um comprometimento nesta função estão ligados à dificuldade para encontrar palavras (também conhecido como “efeito ponta da língua”), fala lentificada, trocas ou omissões de palavras na frase, dificuldades para acompanhar um assunto durante uma conversação, dificuldades para compreender a fala ou a leitura, dificuldades para se expressar através da escrita, entre outros. Estes sintomas não explicáveis por problema visual, auditivo ou motor.
- Funções executivas: tais funções estão relacionadas à capacidade de raciocínio (como a realização de tarefas complexas e do julgamento destas), capacidade de planejamento, velocidade de processamento das informações no cérebro, e memória de trabalho. Os sintomas de alteração nas funções executivas são: baixa compreensão de risco nas atividades diárias, dificuldade para lidar e cuidar das finanças, dificuldade para tomar decisões e de planejar atividades complexas ou sequenciais.
- Habilidades visuoespaciais: referem-se à capacidade de reconhecer e compreender informações visuais, tais como rostos e objetos. Alterações nessa função incluem incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns, de encontrar objetos no campo visual, dificuldade de manusear utensílios e para se vestir. Estes sintomas não são decorrentes de deficiência visual ou motora.
- Personalidade ou comportamento: alterações destes domínios se caracterizam por sintomas como agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda da empatia, desinibição, comportamentos obsessivos compulsivos ou sintomas que incluem alterações do humor.

Transtornos psiquiátricos na DP são comuns, especialmente ansiedade e depressão, esta última com uma prevalência estimada entre 20-50%. Os sintomas de depressão e ansiedade na DP, quando adequadamente controlados e com boa resposta ao tratamento

medicamentoso, são candidatas à cirurgia. Transtornos psicóticos, especialmente alucinações visuais, também podem estar presentes na DP. Recomenda-se uma avaliação específica e sistemática de sintomas psiquiátricos e de risco de suicídio em pacientes candidatas à cirurgia (SAINT-CYR; ALBANESE, 2006).

O risco da cirurgia para o implante da ECP é considerado baixo e os estudos apontam menor mortalidade (SCHWALB; HAMANI, 2008).

O implante do neuroestimulador no nosso meio ainda possui um investimento elevado, e, além disso, exige que o paciente tenha possibilidade de visitas periódicas para programação do neuroestimulador. O fato de alguns pacientes residirem a longas distâncias dos centros que realizam o procedimento pode ser uma limitação para a cirurgia.

2.2.3 Fluência Verbal

A Fluência Verbal (FV) é uma tarefa que compõem a avaliação neuropsicológica para a qual o paciente em avaliação deve falar o maior número possível de um determinado grupo de palavras durante um tempo específico. Por exemplo, na tarefa de fluência verbal do tipo semântica, solicita-se que o paciente fale o máximo de nomes de animais que conseguir durante um minuto (SHIFFRIN; SHNEIDER, 1977). Além disso, A tarefa de FV depende dos processamentos automáticos, uma vez que está correlacionada a atenção, e é um indicativo de como está o funcionamento da linguagem e das funções executivas do paciente (SHIFFRIN; SHNEIDER, 1977). Dessa forma, pode-se inferir que tanto os processamentos automáticos quanto os controlados podem ser sensíveis à idade e a outras variáveis, o que pode explicar as mudanças no desempenho da FV em função do envelhecimento.

A literatura explica que a escolaridade deve ser calculada pelos anos formais que o sujeito tem. Todavia, alguns autores sugerem que sejam investigados os hábitos de leitura e escrita, ou seja, o tempo de exposição a esses meios, pois eles influenciariam no processamento cognitivo de forma positiva (COPPENS; PARENTE; LECOURE, 1998). O hábito que melhor representa as habilidades compreensivas, linguísticas e perceptuais dos indivíduos é a leitura (CASTRO-CALDAS; REIS, 1997).

A FV vem sendo utilizada na neuropsicologia no contexto da avaliação clínica e da pesquisa (BENTON, 1984; BRUCKI; ROCHA, 2004). Sua utilização tem por objetivo oferecer uma medida de produtividade cognitiva global de pacientes com danos cerebrais (SZATKOWSKA; GRABOWSKA; SZYMANSKA, 2000). Entretanto, atualmente, essas tarefas são empregadas como um meio de avaliação da integridade da capacidade cognitiva

associada ao córtex cerebral frontal (AZUMA, 2004; TRÖSTER *et al.*, 1998; SPREEN; STRAUSS, 1991). Uma das principais características da avaliação da FV é a sua facilidade para a aplicação, pois solicita que o participante evoque o maior número de palavras em um determinado tempo, usando alguma regra específica. As respostas são anotadas pelo avaliador, que controla o tempo da tarefa.

A primeira versão do teste de avaliação da FV foi desenvolvida por Spreen e Benton (1969), através da proposição do Paradigma FAS, que propõe que as evocações sejam realizadas por um critério ortográfico a partir das letras que formam o nome desse paradigma (BRUCKI; ROCHA, 2004). Esse mesmo paradigma também é conhecido como Controlled Oral Word Association Test (COWAT) (STEINER; MANSUR; BRUCKI; NITRINI, 2008). O tempo proposto para o desenvolvimento dessas tarefas é de 60 segundos para cada uma das três unidades ortográficas. Devido à facilidade de uso, esse paradigma é amplamente utilizado no contexto da avaliação neuropsicológica, tanto no ambiente clínico quanto hospitalar. A partir de sua ampla aplicação, originaram-se diferentes estudos sobre os indicadores obtidos com essas tarefas em diversos quadros patológicos.

Após a disseminação do Paradigma FAS, outros começaram a ser desenvolvidos e estudados em relação à eficácia na discriminação de quadros clínicos. A variação de regras quanto à evocação e ao tempo empregado para o cumprimento da tarefa caracteriza os diferentes paradigmas de FV. O critério que sugere a evocação das palavras a partir da seleção de uma unidade ortográfica é referido com a denominação de ortográfico (quando a referência é a grafia da letra) ou fonológico (com base no som). Como exemplos de testes de FV de critério ortográfico desenvolvidos após a proposição de Spreen e Benton (1969), destacam-se os modelos restritos à letra P (FONSECA; PARENTE; COTE; JOANETTE, 2008). Quanto ao paradigma semântico, este foi desenvolvido por McCarthy (1972) a partir de estudos sobre o desempenho neuropsicológico de adultos com disfunções cerebrais realizados por Milner, em 1964 (WELSH; PENNINGTON; GROISSER, 1991). Atualmente, essa tarefa é realizada pela solicitação de emissões a partir de uma categoria que estabelece uma relação temática entre as palavras, como é o exemplo de animais (BRUCKI; ROCHA, 2004; ELST *et al.*, 2006).

Já a FV Livre (FVL) utiliza como critério a produção espontânea de qualquer vocábulo, sendo um indicador da máxima produção cognitiva da fluência verbal, durante 150 segundos (BEAUSOLEIL *et al.*, 2003). Esse critério é mais sensível para a avaliação cognitiva em decorrência de lesões no hemisfério direito ou esquerdo (LE BLANC; JOANETTE, 1996).

A literatura tem apresentado alguns resultados referentes às áreas de ativação das estruturas cerebrais, quando comparadas as tarefas de FV. Pode-se constatar que o desenvolvimento das tarefas com regra ortográfica (FAS, P) parece estar associado ao funcionamento do lobo frontal, particularmente do hemisfério esquerdo de adultos normais (HERRMANN; EHLIS; FALLGATTER, 2003). Já no critério semântico (Animais), parece estar mais associado às áreas do hemisfério direito, principalmente a área frontal ventromedial e giro do cíngulo. No entanto, o estudo de Borovsky *et al.* (2007) sugere a ativação cerebral bilateral para as tarefas de critério semântico. Eles destacam ainda que há prejuízos em tarefas semânticas que são verificadas em pacientes com lesão em ambos os hemisférios, sugerindo que o processamento semântico depende da colaboração inter-hemisférica.

O desempenho da FV tem sido estudado em diferentes patologias neurológicas e psiquiátricas, tais como Doença de Alzheimer, DP, esquizofrenia, depressão, traumatismo cranioencefálico, acidente vascular cerebral, esclerose lateral amiotrófica, entre outras (ARNAÍZ; ALMKVIST, 2003; ALLEN; LIDDLE; FRITH, 1993; BEILEN *et al.*, 2004; MONETTA; PELL, 2006; VIDEBECH *et al.*, 2003; CURTIS *et al.*, 2007; ABRAHAMS *et al.*, 2000). Além disso, auxilia no diagnóstico diferencial de Doença de Alzheimer e demência por isquemia vascular e semântica, epilepsia de lobo temporal e nos estados demenciais e de depressão no idoso (ELST *et al.*, 2006; TIERNEY; BLACH; SZALAI, 2001; CIPOLOTTI; MAGUIRE, 2003).

Estudos científicos têm mostrado que o desempenho da FV piora em pacientes com ECP, para tratamento da DP, quando comparados aos que não fizeram a cirurgia ou aos que estão no período pré-operatório. Na literatura científica ainda não se sabe o verdadeiro motivo desse declínio, apenas que após a cirurgia a FV tende a diminuir (MARSHALL *et al.*, 2012; CILIA *et al.*, 2007; YORK *et al.*, 2008; SÁEZ-ZEA *et al.*, 2012; CONTARINO *et al.*, 2007; FIMM *et al.*, 2009; SCHOENBERG *et al.*, 2008; BORDEN *et al.*, 2014; EROLA *et al.*, 2006; EHLEN *et al.*, 2013; MEROLA *et al.*, 2014; FASANO *et al.*, 2010; AONO *et al.*, 2014; WITT *et al.*, 2008; LEWIS *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014; WITT *et al.*, 2013; BIN *et al.*, 2014; HARATI; MÜLLER, 2013).

Os estudos que avaliaram a FV em pacientes com DP submetidos à ECP descrevem diferentes hipóteses para explicar a ocorrência da redução na FV. Uma das razões para esta redução poderia ser a ocorrência de microlesões cerebrais causadas pela própria cirurgia, uma vez que, para fixar um eletrodo na área cerebral desejada, ele necessita atravessar outras estruturas do cérebro. Outra hipótese para explicar a redução na FV, é que isto seria decorrente do próprio efeito da estimulação nos circuitos cerebrais envolvidas na FV. Por

último, a redução na FV pode ainda estar relacionada ao tempo no período pós-cirúrgico ou a parâmetros de regulação do neuroestimulador (MARSHALL *et al.*, 2012; CILIA *et al.*, 2007; YORK *et al.*, 2008; SÁEZ-ZEA *et al.*, 2012; CONTARINO *et al.*, 2007; FIMM *et al.*, 2009; SCHOENBERG *et al.*, 2008; BORDEN *et al.*, 2014; EROLA *et al.*, 2006; EHLEN *et al.*, 2013; MEROLA *et al.*, 2014; FASANO *et al.*, 2010; AONO *et al.*, 2014; WITT *et al.*, 2008; LEWIS *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014; WITT *et al.*, 2013; BIN *et al.*, 2014; HARATI; MÜLLER, 2013).

2.2.4 Qualidade de vida

Define-se saúde como o “estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não somente pela ausência de doença ou enfermidade”, segundo a Organização Mundial de Saúde (2015). Recentemente, esse conceito tornou-se mais abrangente, passando-se a utilizar a expressão *Qualidade de Vida Relacionada à Saúde* (QVRS). A QVRS refere-se à percepção que o indivíduo possui em relação à sua doença e a seus efeitos na própria vida, incluindo a satisfação pessoal associada ao seu bem-estar físico, funcional, emocional e social. Sendo assim, a qualidade de vida pode ser considerada como um conceito multidimensional que reflete uma avaliação subjetiva da satisfação pessoal do paciente em relação à sua vida e a outros aspectos, como relacionamento com a família, sua própria saúde, a saúde de pessoas próximas, questões financeiras, moradia, independência, religião, vida social e atividades de lazer (CAMARGOS *et al.*, 2004; FRANCHIGNONI; SALAFFI, 2003).

Para os pacientes portadores da DP, foi desenvolvido um questionário, o PDQ-39 (*Parkinson's Disease Questionnaire*), que tem como principal objetivo avaliar a qualidade de vida desses pacientes. Estudos recentes indicaram que o PDQ-39 é suficientemente robusto para ser usado em estudos transculturais, uma vez que, em seus resultados, foram observadas maiores semelhanças do que diferenças entre os diferentes países (JENKINSON *et al.*, 2006; JENKINSON *et al.*, 2003; CHRISCHILLES *et al.*, 2003).

O PDQ-39 é dividido em oito dimensões: mobilidade (10 itens), atividades de vida diária (6 itens), bem-estar emocional (6 itens), estigma (4 itens), apoio social (3 itens), cognição (4 itens), comunicação (3 itens) e desconforto corporal (3 itens). Varia numa pontuação de 0-100, classificado como baixo, moderado ou alto (MARINUS *et al.*, 2002).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o impacto das frequências da ECP no NST no desempenho em tarefas de FV em pacientes com a Doença de Parkinson.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Comparar a FV e o desempenho motor dos pacientes parkinsonianos através da regulação da frequência do neuroestimulador no período de uma hora:
 - a. com os eletrodos intracerebrais para neuromodulação na frequência baixa (60 Hz); e
 - b. com os eletrodos intracerebrais para neuromodulação na frequência alta (130 Hz).
- II. Avaliar a qualidade de vida dos pacientes após a cirurgia.
- III. Relacionar os fatores sociodemográficos, como idade, escolaridade e hábitos de leitura e escrita, com a FV.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

A presente pesquisa caracteriza-se como um estudo experimental randomizado duplo-cego.

A ordem da condição inicial do neuroestimulador foi definida por um estudante de medicina usando o website <www.random.com>. A ordem oferecida pelo site foi aleatória, mas com uma distribuição igual das condições iniciais do neuroestimulador. A baixa frequência (60 Hz) e a condição de alta frequência (130 Hz) foram nomeadas condição A e B respectivamente. Cada participante foi identificado com o AB ordem (n = 10) ou BA (n = 10). Um neurologista regulou a frequência de estimulação, de acordo com a ordem de randomização, mas não foi autorizado a participar em qualquer classificação ou avaliação. Os participantes, neuropsicólogo que administrou as tarefas VF, e o neurologista que avaliaram o Disease Rating Scale de Parkinson Unified (UPDRS -III – escala motora) estavam cegos à condição do neuroestimulador. Quando o experimento foi finalizado, os códigos A e B foram revelados para calcular a pontuação no banco de dados.

4.2. LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado com os pacientes do consultório particular do neurologista que auxiliou na pesquisa e do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

4.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO

A população em estudo é formada por pacientes diagnosticados com DP, de acordo com os critérios do Banco de Cérebros de Doença de Parkinson do Reino Unido, que já realizaram a cirurgia para a implantação da ECP-NST. A faixa etária dessa população varia entre 30 e 75 anos.

4.3.1 Amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa WinPEPI (*Programs for Epidemiologists for Windows*) versão 11.43. Para um nível de significância de 5%, poder de 90% e um tamanho de efeito mínimo de 0,8 desvio padrão entre as frequências do estimulador na FV, através de um estudo-piloto com 10 pacientes, obteve-se um tamanho amostral mínimo de 20 pacientes.

4.3.2 Recrutamento

A coleta de dados teve início em março de 2015, após a aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão Científica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (IGG/PUCRS) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da mesma universidade com os pacientes do consultório particular do neurologista que ajustou a ECP-NST. Em junho desse ano, após a aprovação da Comissão Científica e do Comitê de Ética do HCPA, foram iniciadas as coletas no HCPA, no setor de neurologia, com os pacientes que são acompanhados no Ambulatório de Distúrbio do Movimento do Parkinson do referido hospital.

4.3.3 Critérios de seleção

4.3.3.1 Inclusão

Os critérios para inclusão do paciente na pesquisa foram:

- Diagnóstico de Doença de Parkinson idiopática segundo os critérios do Banco de Cérebros de Doença de Parkinson do Reino Unido (HUGHES *et al.*, 1992).
- Possuir a ECP no NST implantado e estabilizado.
- Ser brasileiro nato e falante da língua portuguesa (avaliado por autorrelato através de um questionário sociocultural).
- Ter concordado em participar do estudo mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após demonstrar ampla compreensão da finalidade do estudo.

4.3.3.2 Exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Histórico de uso abusivo atual ou prévio de drogas ilícitas ou de benzodiazepínicos nos últimos seis meses (avaliado por autorrelato através de um questionário sociocultural).
- Sinais de distúrbios sensoriais (auditivo ou visuais) não corrigidos (avaliados por autorrelato através de um questionário sociocultural).
- Sinais sugestivos de depressão grave (mensurados através da escala que compõe 17 itens da Escala de Depressão de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D*) escore ≥ 23 (depressão muito grave).
- Sinais sugestivos de demência (triagem feita pelo Miniexame do Estado Mental – MEEM, adaptado para a população local por Chaves e Izquierdo (1992), com escore de acordo com a idade e escolaridade dos participantes) (BRUCKI; ROCHA, 2004).
- Histórico de alcoolismo (triagem com a escala CAGE pelo escore ≤ 1 , pela versão utilizada no estudo de Amaral e Malbergiera (2004).

4.4 PROCEDIMENTOS

Foram selecionados pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson idiopática que realizaram a implantação do neuroestimulador no núcleo subtalâmico bilateral e que apresentam parâmetros estáveis.

Primeiramente, os pacientes foram questionados quanto ao interesse em participar do presente estudo. Os que decidiram participar foram convidados a ler o TCLE (Apêndice A). Os que concordaram com o TCLE assinaram duas vias, sendo que uma ficou com o participante e a outra com a pesquisadora. Após os esclarecimentos e a assinatura do termo, a amostra foi randomizada de igual forma, sendo que metade dos participantes iniciaram pela frequência de 60 Hz e a outra metade pela frequência de 130 Hz. Em seguida, foram aplicados os questionários para a inclusão no estudo, sendo eles o MEEM e a escala de depressão de Hamilton.

Após a inclusão, o neurologista ajustou a frequência de 60 e 130 Hz na ECP, conforme a randomização do participante, utilizando as diferentes frequências. Depois do ajuste das frequências, o participante aguardou uma hora para a realização dos testes de FV Fonêmica

(letra *P* e *FAS*); FV Semântica (animais) e FV Livre (fluência espontânea) e a avaliação motora (UPDRS-III). Ao término dessas avaliações, o neurologista realizou novamente o ajuste da frequência em outro modo, conforme a randomização. Assim, esperou-se uma hora para repetir os testes de FV e avaliação motora. Durante o intervalo de uma hora para a realização dos testes, aplicou-se o instrumento de qualidade de vida e o questionário socioeconômico. No final das avaliações, o médico estabilizou os parâmetros utilizados na ECP-NST individual de cada participante, fazendo com que o mesmo pudesse retornar para suas atividades normais.

As avaliações foram realizadas individualmente. Durante todo o processo, os participantes estavam sob efeito da medicação dopaminérgica – levodopa (medicação on).

Foram selecionados para participar do estudo 25 participantes, mas 5 foram excluídos, pois não preenchiam os critérios de inclusão do estudo, ou seja, numa participante havia a implantação do neuroestimulador no Globo Pálido Interno (GPi), dois participantes apresentaram sintomas depressivos muito graves, um participante apresentou sinais sugestivos de demência e um participante teve um Traumatismo de Crânio Encefálico (TCE).

4.5 INSTRUMENTOS

Os instrumentos utilizados para a coleta dos dados são classificados em dois grupos: (1) os empregados para a triagem e caracterização da amostra e (2) aqueles utilizados para a mensuração do desempenho da FV, do desempenho motor e da qualidade de vida.

Foram utilizados quatro instrumentos para essa fase da coleta de dados, sendo eles: Questionário sociodemográfico e aspectos gerais de saúde (Apêndice B); Escala de hábitos de leitura e escrita; Miniexame do Estado Mental (MEEM) (CHAVES; IZQUIERDO, 1992; BRUCKI *et al.*, 2003) (Anexo A); Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton – (HAM-D) (HAMILTON, 1967; HOOPER; BAKISH, 2000) (Anexo B).

No cumprimento dos aspectos éticos, todos responderam a um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelos referidos Comitês de Ética em Pesquisa.

4.5.1 Questionário sociodemográfico e aspectos gerais de saúde

Emprega-se esse questionário para realizar o levantamento de informações dos participantes da pesquisa referentes a dados pessoais, como idade, escolaridade, renda,

antecedentes médicos, aspectos de saúde em geral (atual e progresso), integridade neurológica, uso de medicações, deficiência visual e auditiva não corrigida, dificuldade de memória e outras queixas. Foram seguidos os Critérios de Classificação Econômica Brasil (CCEBs), que é um instrumento desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas (ABEP), que busca diferenciar a população quanto ao nível socioeconômico, utilizando o levantamento de características domiciliares (presença e quantidade de alguns itens domiciliares de conforto e grau de escolaridade do chefe da família). Através do CCEB, a população é dividida em classe A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E. Esse instrumento de avaliação encontra-se no Apêndice B, ao final deste trabalho.

4.5.2 Escala de frequência de hábitos de leitura e escrita

Essa escala é parte integrante do Questionário sociodemográfico e aspectos gerais de saúde e é utilizada para investigar a frequência de hábitos atuais de leitura e de escrita a partir da percepção dos participantes. Trata-se de uma escala de autoavaliação. Para a leitura, o participante foi questionado a avaliar a frequência diária, semanal ou esporádica que se dedicava à leitura de quatro itens: revistas, jornais, livros e outros. Já para a escrita, avaliaram-se três itens: produção textual (textos), recados (em papel) e outros. Caso o participante apresentasse hábitos de leitura e escrita todos os dias, recebia um escore de 4 pontos; alguns dias por semana, 3 pontos; uma vez por semana, 2 pontos; e raramente, 1 ponto. O escore total é obtido mediante a soma dos oito escores parciais (FONSECA, 2004). Esse instrumento de avaliação encontra-se no Apêndice B, ao final deste trabalho.

4.5.3 Miniexame do Estado Mental (Minimental – MEEM)

O MEEM é um instrumento de avaliação breve do estado mental utilizado internacionalmente para investigação de comprometimento cognitivo decorrente de processos demenciais. Foi desenvolvido e validado por Folstein, Folstein e McHugh (1975) e adaptado para a população de Porto Alegre-RS por Chaves e Izquierdo (1992). Ele investiga cinco áreas cognitivas: orientação temporoespacial, capacidade de decodificação verbal, cálculo e atenção, memória de curto prazo e linguagem. Cada acerto equivale a um ponto. A pontuação máxima nas tarefas de orientação temporoespacial é de 10 pontos; registro, 3 pontos; no cálculo e na atenção, 5 pontos para cada; na evocação, 3 pontos; e para a linguagem, 9 pontos. O ponto de corte para o diagnóstico de demência em indivíduos sem escolaridade pode ser

considerado 20 pontos; de 1 a 4 anos de escolaridade, mínimo de 25 pontos; de 5 a 8 anos de escolaridade, 26,5 pontos; de 9 a 11 anos de escolaridade, 28 pontos; e mais de 11 anos de escolaridade formal, ponto de corte de 29 pontos (BRUCKI *et al.*, 2003). Esse instrumento de avaliação encontra-se no Anexo A, ao final deste trabalho.

4.5.4 Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HAM-D)

Essa escala foi desenvolvida há mais de 40 anos e se mantém como “padrão ouro” entre as escalas de avaliação para depressão mais utilizadas mundialmente. A escala possui três versões: de 17, 21 e 24 itens. Atualmente, a mais utilizada compõe 17 itens, que são pontuados de 0 a 50 pontos. Os escores totais de 7 ou menos pontos são caracterizados como normais; entre 8 a 13 pontos, depressão leve; entre 14 a 18 pontos, depressão moderada; entre 19 a 22 pontos, depressão grave; e de 23 ou mais, depressão muito grave (HAMILTON, 1967; HOOPER; BAKISH, 2000). Essa escala encontra-se no Anexo B, ao final deste trabalho.

4.6 TAREFAS EXPERIMENTAIS

Como tarefas experimentais, foram utilizados três instrumentos, descritos a seguir.

4.6.1 Testes de Fluência Verbal (FV)

Apesar de apresentar uma simplicidade em termos de administração e cotação, os testes de FV envolvem um complexo conjunto de aptidões, funções e processos cognitivos (SIMÕES, 2003). Esses testes têm sido muito utilizados na prática clínica e na pesquisa, sendo delimitados por um critério específico. Essa tarefa visa avaliar a capacidade do indivíduo de explorar a memória léxico-semântica, os componentes das funções executivas através da evocação de palavras e as lesões no lobo frontal (BENTON, 1984; HURKS *et al.*, 2006).

Os testes de FV correspondem a tarefas e produção verbal de palavras de fácil e rápida aplicação, que consistem na evocação de palavras, por parte do indivíduo, durante um determinado período de tempo, normalmente 60 segundos. Na literatura internacional, os testes mais utilizados são a Fluência Verbal Semântica (FVS), na categoria *animais*, e a Fluência Verbal Fonêmica (FVF), com as letras *F A S* (LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004; STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006). No Brasil, têm sido utilizados os testes de

FVF com a letra *P* e o teste de Fluência Verbal Livre (FVL) (FONSECA; PARENTE; COTE; JOANETTE, 2008).

Nos subtestes de FVF e FVS, os pacientes foram instruídos a não mencionar palavras que sejam nomes próprios, frases e números. Na modalidade FVL, o indivíduo deve evocar todas as palavras que lembrar, de olhos fechados, por 150 segundos. Na ortográfica, ele deve evocar palavras que começam com a letra *P* em 120 segundos, enquanto que no subteste fonêmico FAS o sujeito deve evocar palavras com as letras *F*, *A* e *S*, sendo 60 segundos para cada letra, e na semântica, palavras que sejam da mesma categoria (*animais*) durante 60 segundos. O desempenho dos indivíduos foi avaliado a partir de escores parciais (número de palavras corretas por intervalo) e totais (obtido a partir da soma dos diferentes blocos de tempo). As regras de correção e de interpretação das tarefas de fluência verbal podem ser consultadas no Manual de Aplicação e de Pontuação da Bateria MAC (FONSECA; PARENTE; COTE; JOANETTE, 2008) e nos critérios estabelecidos por Brucki e Rocha (2004). Ao final deste trabalho, os testes de FV são apresentados no Anexo C.

4.6.2 Questionário de qualidade de vida diária (PDQ-39)

Esse questionário é uma escala específica de avaliação da QV na DP e compreende 39 itens que podem ser respondidos com cinco opções diferentes de resposta: “nunca”, “de vez em quando”, “às vezes”, “frequentemente”, “sempre” ou “é impossível para mim”. Os escores em cada item variam de 0 (“nunca”) a 4 (“sempre” ou “é impossível para mim”). O PDQ-39 é dividido em oito dimensões: mobilidade (10 itens), atividades de vida diária (6 itens), bem-estar emocional (6 itens), estigma (4 itens), apoio social (3 itens), cognição (4 itens), comunicação (3 itens) e desconforto corporal (3 itens). O escore total para cada indivíduo é calculado de acordo com a seguinte fórmula: $100 \times (\text{soma dos escores do paciente nas 39 questões} / 4 \times 39)$. A pontuação total, no PDQ-39, varia de 0 (nenhum problema) a 100 (máximo nível de problema), ou seja, uma baixa pontuação indica melhor percepção da QV por parte do indivíduo: 0-50 pontos (boa QV), 51-70 (regular/moderada) e 71-100 (baixa QV) (CAROD-ARTAL; MARTINEZ-MARTIN; VARGAS, 2007). A fim de exemplificação, esse questionário encontra-se no Anexo D, ao final deste trabalho.

4.6.3 Escala unificada de avaliação da Doença de Parkinson

Essa escala, também conhecida como *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), foi criada em 1987 e é amplamente utilizada para monitorar a progressão da Doença de Parkinson. É composta por 42 itens, divididos em quatro partes: I) estado mental/comportamento e estado emocional; II) atividades da vida diária; III) exame motor; e IV) as complicações da terapia. A pontuação, em cada item, varia de 0 a 4, sendo que o valor máximo (108 pontos) indica maior comprometimento pela doença e o mínimo (zero pontos), normalidade (FAHN; ELTON, 1987). Neste estudo, foi utilizada apenas a parte III (exame motor).

4.7 VARIÁVEIS

Este estudo apresenta variáveis sociodemográficas (idade, nível socioeconômico, estado civil, escolaridade, nível de leitura e escrita) e variáveis clínicas (MEEM, HAM-D, FVF FAS, FVF P, FVL, FVS *animais*, PDQ-39 e UPDRS).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas como média (M) e desvio padrão (DP) ou mediana e amplitude interquartilica. Já as variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas. A distribuição das variáveis foi verificada utilizando o teste Shapiro-Wilk. Para comparar médias entre as frequências 60 Hz e 130 Hz, foi utilizado o modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE) com ajuste por Bonferroni. Foi realizado o ajuste de p quanto à idade e escolaridade dos participantes.

Calculou-se um valor delta, referente à diferença entre os valores da FV obtidos com ambas frequências do estimulador. Após, foi verificada a correlação entre os deltas da FV e a Qualidade de Vida (PDQ 39), aspectos culturais com os hábitos de leitura e escrita antes e após a DP, através dos testes da correlação linear de Pearson ou de Spearman.

O banco de dados foi realizado no programa Microsoft Office Excel 2007, e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0, com nível de significância adotado de 5% ($p \leq 0,05$).

4.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto desta pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (SIPESQ PUCRS), por meio do protocolo n. 5.858 (Anexo F), pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (CEP-PUCRS), por meio do protocolo n. 930.884) (Anexo G), e pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP-HCPA/UFRGS), por meio do protocolo n. 1500-80 (Anexo H), no projeto intitulado “Análise acústica e perceptivo-auditiva da voz em pacientes com Doença de Parkinson submetidos à Estimulação Cerebral Profunda (ECP): variação de frequência do neuroestimulador”.

Este estudo, em observância às diretrizes da resolução n. 196/96 do Conselho Nacional da Saúde, atendeu aos seguintes aspectos éticos: os participantes foram convidados a participar da pesquisa e foram esclarecidos sobre os objetivos e finalidades da mesma. Eles registraram sua livre aceitação por meio da assinatura do TCLE em duas vias. Uma ficou com o participante e a outra com a pesquisadora. Os participantes tiveram o direito de retirar o consentimento durante qualquer momento da pesquisa, sem ter nenhuma penalização ou prejuízo, bem como lhes foi assegurada a privacidade quanto aos dados confidenciais obtidos na investigação.

5 RESULTADOS

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

A amostra foi composta por 20 participantes com média de idade de 56,7 anos ($\pm 10,7$). A predominância foi do sexo masculino (80%), escola pública (80%), que residem com cônjuge e filhos (50%), de classe econômica B (70%), conforme apresenta a Tabela 1, a seguir.

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Variáveis	Média \pm DP	md (P25 – P75)	n (%)
Idade (anos)	56,7 \pm 10,7		
Escolaridade (anos)	10,1 \pm 5,2		
Tempo de doença (anos)	15,3 \pm 4,7		
Dose da Levodopa Equivalente (mg/dia)	1165.0 \pm 615.1		
Renda Familiar (R\$)		4000 (2025 – 5625)	
Tempo Cirúrgico (anos)		2 (2 – 2)	
Mini Exame do Estado Mental (MEEM)	26.4 \pm 2.5		
Escala de Depressão de Hamilton n (%)			
Normal			14 (70)
Sintomas Leves			4 (20)
Sintomas Moderados			2 (10)
Sexo – n (%)			
Feminino			4 (20,0)
Masculino			16 (80,0)
Tipo de escola – n (%)			
Pública			16 (80,0)
Privada			4 (20,0)
Outro idioma* – n (%)			9 (45,0)
Moradia – n (%)			
Sozinho			2 (10,0)
Pais			3 (15,0)
Cônjuge			3 (15,0)
Cônjuge + filhos			10 (50,0)
Cônjuge + netos			1 (5,0)
Outros membros da família			1 (5,0)

Classe Econômica – n (%)	
A	1 (5,0)
B	14 (70,0)
C	4 (20,0)
D	1 (5,0)
Sinais – n (%)	
Tremor	12 (60,0)
Rigidez	5 (25,0)
Bradicinesia	1 (5,0)
Micrografia	1 (5,0)
Perda de movimento	1 (5,0)
Localização – n (%)	
Membro Superior Direito	14 (70,0)
Membro Superior Esquerdo	2 (10,0)
Hemicorpo Direito	1 (5,0)
Hemicorpo Esquerdo	1 (5,0)
Generalizado	2 (10,0)
Tabagista – n (%)	7 (35,0)

F: feminino; M: masculino; DP: desvio padrão; md: mediana; n: número.

*Outro idioma: espanhol, italiano e alemão/

Fonte: A autora (2015).

5.2 FLUÊNCIA VERBAL E UPDRS

Na Tabela 2, a seguir, pode-se observar que o grupo na frequência de 60 Hz apresentou desempenho significativamente melhor na FVF.

Tabela 2 – Resultados da comparação da Fluência Verbal e UPDRS entre as diferentes frequências da ECP-NST

Variáveis	60 Hz	130 Hz	Diferença	IC 95%	p	p ajustado*
	Média ± EP	Média ± EP				
UPDRS III	34,2 ± 5,0	36,1 ± 4,0	-1,88	-10,2 a 6,47	0,659	0,786
Fluência Verbal						
Fonêmica – P	16,0 ± 1,9	11,7 ± 1,4	4,33	2,02 a 6,64	<0,001**	0,001**
Fonêmica – FAS	26,0 ± 3,5	22,7 ± 2,7	3,33	0,35 a 6,32	0,028**	0,009**
Semântica	13,4 ± 1,2	12,6 ± 1,1	0,89	-0,86 a 2,64	0,319	0,319
(Animais)						
Livre	29,8 ± 3,1	27,0 ± 2,7	2,83	-0,88 a 6,54	0,134	0,182

EP = Erro Padrão; IC 95% = Intervalo de 95% de confiança

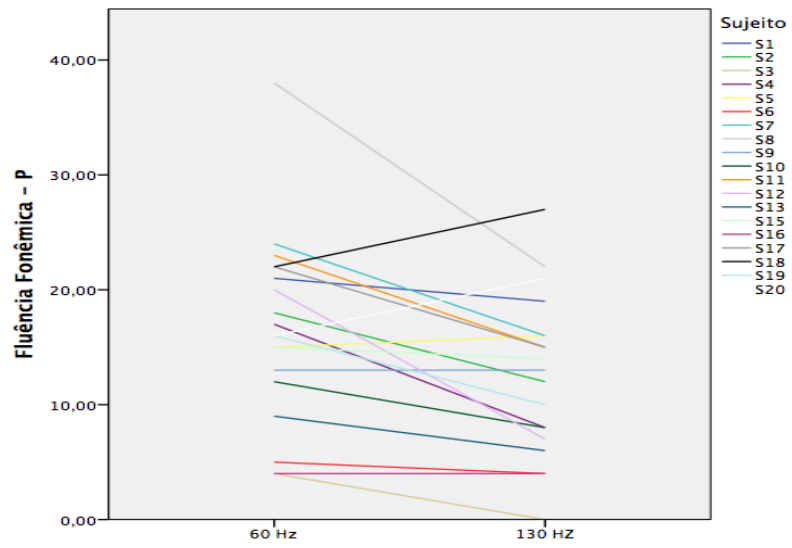
* ajustado para idade e escolaridade

** $p \leq 0.05$

Fonte: A autora (2015).

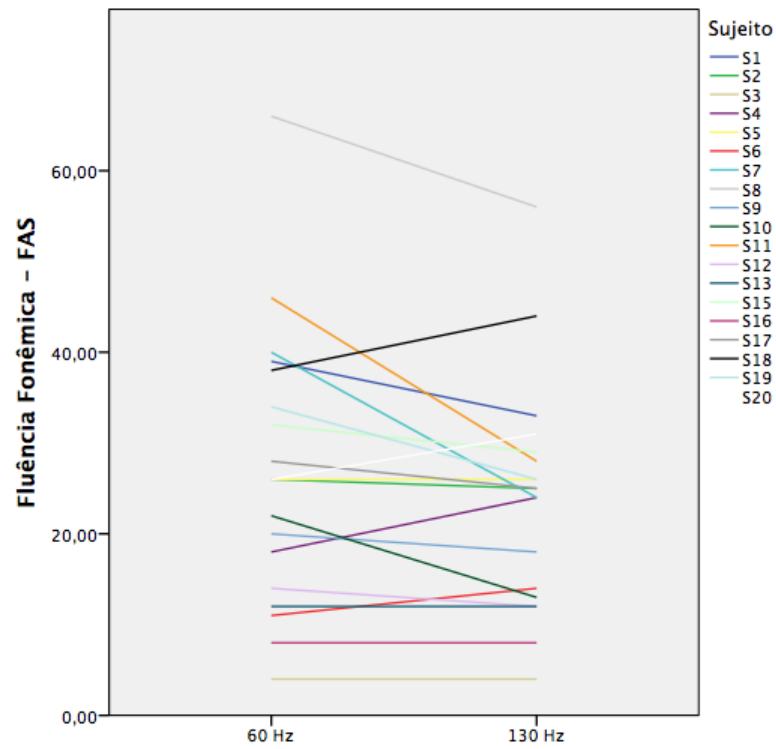
Esses resultados se mantiveram mesmo após o ajuste do p quanto à idade e escolaridade. O desempenho das frequências da ECP-NST dos participantes nos testes de FVF estão apresentados nas Figuras 1 e 2, a seguir.

Figura 1 – Associação entre a Fluência Verbal Fonêmica (Letra P) e as frequências da ECP-NST



Fonte: A autora (2015).

Figura 2 – Associação entre a Fluência Verbal Fonêmica (FAS) e as frequências da ECP-NST



Fonte: A autora (2015).

5.3 QUALIDADE DE VIDA (PDQ-39) E HÁBITOS DE LEITURA E ESCRITA

Tabela 3 – Qualidade de vida e aspectos culturais

Variáveis	md (P25 – P75)	n (%)
PDQ-39 Classificação – n (%)		
Boa		9 (45,0)
Regular/Moderada		7 (35,0)
Baixa		4 (20,0)
Hábitos de leitura		
Após a cirurgia	3 (0 – 7,5)	
Antes da cirurgia	5,5 (1,3 – 13,8)	
Hábitos de escrita		
Após a cirurgia	0,5 (0-4)	
Antes da cirurgia	4 (0,3 – 8)	

PDQ – 39: Qualidade de Vida; md: mediana

Fonte: A autora (2015).

A maioria dos participantes apresentou no PDQ-39 qualidade de vida classificada como boa (45%).

Os fatores sociodemográficos e hábitos de leitura e escrita não mostraram correlação significativa com a FV, isto é, a FV não foi influenciada pela idade, escolaridade nem pelos hábitos de leitura e escrita ($p > 0,10$).

6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve por objetivo investigar o impacto da modulação das frequências da ECP no NST no desempenho da FV nos pacientes com DP. Para isso, compararam-se a FV e o desempenho motor na frequência baixa 60 Hz e na frequência alta 130 Hz, sendo avaliada a qualidade de vida e correlacionados os fatores sociodemográficos, como idade, escolaridade e hábitos de leitura e escrita com a FV. Este é o primeiro estudo que relata os efeitos da fluência verbal fonêmica, semântica e livre em pacientes com a DP submetidos à ECP no NST na frequência baixa (60 Hz) e alta (130 Hz).

Quando comparados a FV e o desempenho motor entre a frequência baixa 60 Hz e a frequência alta 130 Hz, verificou-se que a FV Fonêmica apresentou um declínio na frequência alta. Por outro lado, a FV Semântica e a Livre não obtiveram diferença estatística mesmo após o ajuste do *p* para idade e escolaridade, no que se refere ao desempenho das frequências da ECP-NST.

Diferentes estudos têm apontado para um declínio na VF após a cirurgia na ECP no NST na DP. A verdadeira razão para esta diminuição não é muito bem conhecido. Há muitas diferenças metodológicas entre os estudos, tais como avaliações em diferentes períodos, tais como: "on" ou "off" estimulação, nos momentos pré e pós cirurgia, e com ou sem grupo de controle (CASTELLI *et al.*, 2006; CASTELLI *et al.*, 2007; OKUN *et al.*, 2009), sendo que em alguns estudos a FV declinou de forma significativa (MARSHALL *et al.*, 2009; CILIA *et al.*, 2007; CASTELLI *et al.*, 2006; YORK *et al.*, 2008; SÁEZ-ZEA *et al.*, 2012; CONTARINO *et al.*, 2007; BORDEN *et al.*, 2014; EHLEN *et al.*, 2013; MEROLA *et al.*, 2014; FASANO *et al.*, 2010; AONO *et al.*, 2014; CASTELLI *et al.*, 2010; HARATI; MÜLLER, 2013; LEWIS *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2014; HIGGINSON *et al.*, 2009).

Todavia, estudos como os de Castelli *et al.* (2006; 2007), Okun *et al.* (2009), Fimm *et al.* (2009), Schoenberg *et al.* (2008), Erola *et al.* (2006) e Witt *et al.* (2008) descreveram apenas os parâmetros da estimulação, ou seja, analisaram a frequência, velocidade e o comprimento de onda, mas não houve um controle dos parâmetros da estimulação. A literatura sugere que esse declínio possa ser decorrente das lesões microcirúrgicas que afetam circuitos corticobasais envolvidos em processos de recuperação de palavras (TRÖSTER *et al.*, 1998; TRÖSTER, 2009; TRÖSTER; WOODS; FIELDS, 2003). No entanto, novos experimentos são necessários. Outros estudos já avaliaram o efeito da frequência de 60 Hz e de 130 Hz nos pacientes com DP submetidos à ECP-NST, com relação ao *freezing* e à deglutição, e mostraram que houve melhora significativa das variáveis na frequência de 60

Hz, enquanto que a de 130 Hz piorou em um estudo e em outro poderia causar o *freezing* ou piorá-lo (XIE; VIGIL; MACCRACKEN *et al.* 2015; XIE; KANG; WARNKE, 2012). No entanto, é preciso esclarecer ainda se o efeito da melhora do congelamento de marcha na frequência de 60 Hz é devido à progressão da doença ou à estimulação crônica com a frequência de 130 Hz (XIE; KANG; WARNKE, 2012). Um estudo anterior que avaliou a FV semântica e fonêmica em 10 Hz e 130 Hz, apresentaram maiores desempenhos de ambas as tarefas VF na baixa frequência (WOJTECKI *et al.* 2006). Nossos resultados também mostraram que baixa frequência oferece melhores pontuações de VF fonêmica, mas não encontramos esta evidência para o VF semântica. No estudo da WOJTECKI *et al.* (2006), os autores não excluem os participantes com demência ou menor pontuação em um rastreio cognitivo, assim eles não descrevem o estado cognitivo global de participantes. Sabe-se que os pacientes com demência podem também apresentar défices de VF semântica (PIATT *et al.*, 1999). Além disso, as diferenças de linguagem e educação pode ter contribuído para as diferenças entre populações.

A FV fonêmica que teve prejuízo na frequência alta do neuroestimulador está mais correlacionada com tarefas que envolvem circuitos frontais e dependem mais de funções executivas (PIATT *et al.*, 1999; WEISS *et al.*, 2003; PEKKALA, 2012). Já a FV semântica depende mais de processos léxico-semânticos e circuitos temporais (PIHLAJAMÄKI *et al.*, 2000; PEKKALA, 2012). Enquanto que a FV Livre (FVL) é mais sensível para a avaliação cognitiva em decorrência de lesões do hemisfério direito ou esquerdo (LE BLANC; JOANETTE, 1996). Este estudo avaliou somente participantes que foram submetidos à ECP no NST bilateral, uma vez que essa estimulação é a mais comum nos pacientes, o que possibilita afastar efeitos isolados da estimulação de um hemisfério.

No presente estudo não houve diferença estatística no desempenho motor dos pacientes em relação à frequência do ECP-NST. Uma hipótese para esse achado seria o fato de os pacientes estarem sob o efeito da medicação dopaminérgica durante a avaliação. Caso não houvesse o efeito da medicação, seria esperado que na baixa frequência (60 Hz) ocorresse piora dos sintomas motores, enquanto que na frequência alta, possivelmente, ocorresse uma melhora do desempenho motor (XIE; VIGIL; MACCRACKEN *et al.*, 2015).

Os resultados da FV dos dados do desfecho secundário neste estudo sugerem que não houve correlação com a idade e escolaridade dos participantes com ECP-NST em diferentes frequências. A literatura sugere que haja uma investigação quanto à variável escolaridade e idade dos sujeitos, uma vez que o tempo de exposição influencia no processamento cognitivo de forma positiva (COPPENS; PARENTE; LECOURS, 1998), pois o hábito que melhor

representa as habilidades compreensivas, linguísticas e perceptuais dos indivíduos é a leitura (CASTRO-CALDAS; REIS, 1997).

Os achados deste estudo sugerem que a utilização da frequência baixa (60 Hz) tem um menor impacto sobre a FV dos pacientes com DP, podendo ser um indicativo de que essa frequência é menos prejudicial para a cognição desses pacientes. Desse modo, a frequência baixa poderia ser utilizada em casos de pacientes que priorizam a manutenção de aspectos cognitivos, como a FV, em suas atividades diárias. No entanto, ainda são necessários estudos com amostras maiores e que verifiquem também o impacto de outros parâmetros da ECP-NST (velocidade, comprimento de onda) e da medicação dopaminérgica.

Nossos resultados devem ser interpretados considerando algumas limitações. Em primeiro lugar, a melhoria da tarefa VF na condição de baixa-frequência podem ser uma consequência da melhoria de outras funções cognitivas, como a atenção. No entanto, este estudo não avaliou outras funções cognitivas. Nós preferimos não usar uma extensa avaliação uma vez que alguns pacientes não toleram ficar em um ajuste de frequência por um longo período de tempo. Em segundo lugar, os participantes não foram avaliados no ECP desligado (condição “off”) para não expor os pacientes por longos períodos de sintomas desagradáveis, e o estudo não incluiu um grupo de controle também. A falta de informações na condição “off”, e de um grupo de controle não permite inferir efeitos da cirurgia. Em terceiro lugar, a ordem de administração das tarefas VF foi o mesmo em ambas as condições. Existe a possibilidade de um efeito de ordem, mas com base em uma experiência anterior acreditamos que isso não aconteceu (BEBER; CHAVES, 2016).

Em resumo, os resultados do presente estudo levam a duas importantes conclusões. Em primeiro lugar, a frequência do neuroestimulador no NST afeta a FV fonêmica em pacientes com a DP. Em segundo lugar, os resultados sugerem que a baixa frequência (60Hz) tem menos efeitos secundários negativos sobre VF do que na alta frequência (130Hz). Portanto, quando é possível o uso de baixa frequência esta deve ser a escolha, especialmente em pacientes que apresentam qualquer envolvimento de aspectos cognitivos, tais como VF, em suas atividades diárias. Estudos futuros com amostras maiores e por um período mais longo deve investigar os efeitos de estimulação sobre VF em relação a posição do eletrodo no NST, bem como outros parâmetros de estimulação (amplitude e largura de pulso).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta pesquisa indicam um declínio da fluência verbal fonêmica em participantes com Doença de Parkinson submetidos à ECP-NST na frequência alta (130 Hz), quando comparados à frequência baixa (60 Hz) do neuroestimulador. Na frequência baixa (60 Hz), houve aumento no desempenho da fluência verbal fonêmica, podendo ser considerada a frequência mais adequada para o bom desempenho da fluência verbal em participantes com Doença de Parkinson. Não ocorreu correlação da FV com a idade, escolaridade, os hábitos de leitura e escrita dos pacientes submetidos à ECP no NST em diferentes frequências. Além disso, na análise de escala da qualidade de vida, observou-se que a maioria dos participantes apresenta uma boa qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D.; ANDERSEN, K.; LARSEN, J. P.; LOLK, A. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. **Archives of Neurology**, v. 60, n. 3, p. 387-392, 2003.
- ABRAHAMS, S.; LEIGHB, P. N.; HARVEY, A.; VYTHELINGUM, G. N.; GRISÉ, D.; GOLDSTEIN, L. H. Verbal Fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **Neuropsychology**, v. 38, p. 734-747, 2000.
- ABWENDER, D. A.; SWAN, J. G.; BOWERMAN, J. T.; CONNOLLY, S. W. Qualitative analysis of verbal fluency output: review and comparison of several scoring methods. **Assessment**, n. 3, p. 323-38, 2001.
- ALLAM, M. F.; CAMPBELL, M. J.; HOFMAN, A.; DEL CASTILLO, A. S.; FERNÁNDEZ-CREHUET NAVAJAS, R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. **Movement Disorders**, n. 19, p. 614-621, 2004.
- ALLEN, H.; LIDDLE, P. F.; FRITH, C. D. Negative features, retrieval processes and verbal fluency in schizophrenia. **British Journal of Psychiatry**, v. 163, p. 769-775, 1993.
- AMÂNCIO, E. Estimulação cerebral profunda, realidade por trás da ficção. Implante de eletrodos tem sucesso no tratamento de depressão refratária. **Scientific American Brasil**, ed. 69, fev. 2008. Disponível em: <http://www.emtr.com.br/noticia142.htm> Acesso em: 14 abr. 2014.
- AMARAL, R. A. do; MALBERGIERA, A. Evaluation of a screening test for alcohol-related problems (CAGE) among employees of the Campus of the University of São Paulo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 3, n. 26, p. 156-163, set. 2004.
- ANDRADE, L. A. F.; BARBOSA, E. R.; CARDOSO, F.; TEIVE, H. A. G. **Doença de Parkinson: estratégias atuais no tratamento**. 1. ed. São Paulo: Omnifarma, 2010.
- AONO, M.; IGA, J.; UENO, S.; AGAWA, M.; TSUDA, T.; OHMORI, T. Neuropsychological and psychiatric assessments following bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Japanese patients with Parkinson's disease. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 21, p. 1595-1598, 2014.
- ARNAÍZ, E.; ALMKVIST, O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 107, n. 179, p. 34-41, 2003.
- AZEVEDO, L. L. de; CARDOSO, F. Ação da levodopa e sua influência na voz e na fala de indivíduos com doença de Parkinson. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 2009.
- AZUMA, T. Working Memory and Perseveration in Verbal Fluency. **Neuropsychology**, v. 18 n. 1, p. 69-77. 2004.
- BALDO, J. V.; SCHWARTZ, S.; WILKINS, D.; DRONKERS, N. F. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 12, n. 6, p. 896-900, 2006.

BEAUSOLEIL, N.; FORTIN, R.; LE BLANC, B.; JOANETTE, Y. Unconstrained oral naming performance in right- and left-hemisphere-damaged individuals: When education overrides the lesion. **Aphasiology**, v. 17, n. 2, p. 143-158, 2003.

BEBER, B. C.; CHAVES, M.L.F. Does previous presentation of verbal fluency tasks affect verb fluency performance? **Dement. Neuropsychol**, v.10, n. 1, p. 31-36. 2016.

BECK, A. T. *et al.* Comparison of Beck Depression Inventories – IA and II in psychiatric outpatients. **Journal of Personality Assessment**, v. 67, n. 3, p. 588-597, dez. 1996.

_____. *et al.* An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 56, n. 6, p. 893-897, dez. 1988.

BEILEN, M.; PIJNENBORG, M.; ZOMEREN, E. H.; BOSCH, R. J.; WITHAAR, F. K.; BOUMA, A. What is measured by verbal fluency tests in schizophrenia? **Schizophrenia Research**, v. 69, p. 267-276, 2004.

BENTON, A. L. Dyslexia and spatial thinking. **Annals of Dyslexia**, n. 34, p. 69-85, 1984.

BERTOLUCCI, P. H. F.; BRUCKI, S. M. D.; CAMPACCI, S. R.; JULIANO, Y. O Miniexame do Estado Mental em uma população geral. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, p. 1-7, 1994.

BIN, W.; LU, H.; BO-MIN, S.; XIAO-WU, H.; XIAO-PING, W. Influence of Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Cognitive Function in Patients with Parkinson's disease. **Neuroscience Bulletin**, v. 30, n. 1, p. 153-161, Feb. 2014.

BORDEN, A.; WALLON, D.; LEFAUCHEUR, R.; DERREY, S.; FETTER, D.; VERIN, M.; MALTÊTE, D. Does early verbal fluency decline after STN implantation predict long-term cognitive outcome after STN-DBS in Parkinson's disease? **Journal of the Neurological Sciences**, v. 346, n. 1-2, p. 299-302, Nov. 2014.

BOROVSKY, A.; SAYGIN, A. P.; BATES, E.; DRONKERS, N. F. Lesion correlations of conversational speech production deficits, **Neuropsychology**, n. 45, v. 11, p. 2525-2533, 2007.

BRAAK, H.; DEL, T. K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. **Neurology**, v. 70, p. 1916-1925, 2008.

BRASIL. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimentos. **Pesquisa Nacional por amostra de Domicílios**, 2014-2015. Rio de Janeiro, 2015.

_____. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimentos. **Pesquisa Nacional por amostra de Domicílios**, 2011-2012. Rio de Janeiro, 2013.

BRUCKI, S. M. D.; MALHEIROS, S. M. F.; OKAMOTO, I. H.; BERTOLUCCI, P. H. F. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 55, n. 1, p. 56-61, 1997.

BRUCKI, S. M. D.; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, Paulo H.; OKAMOTO, Ivan H. Sugestões para o uso do miniexame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 61, n. 3B, p. 777-781, set. 2003.

BRUCKI, S. M. D.; ROCHA, M. S. G. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese speaking subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 12, p. 1771-1777, 2004.

BUTMAN, J.; ALLEGRI, R. F.; HARRIS, P.; DRAKE, M. Fluência verbal en español datos normativos en Argentina. **Medicina**, v. 60, n. 5, p. 561-564, 2000.

CAMARGOS, A. C. R.; CÓPIO, F. C. Q.; SOUSA, T. R. R.; GOULART, F. O impacto da doença de Parkinson na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 8, n. 3, p. 267-272, 2004.

CAROD-ARTAL, F. J.; MARTINEZ-MARTIN, P.; VARGAS, A. P. Independent validation of SCOPA-psychosocial and metric properties of the PDQ-39 Brazilian Version. **Movement Disorders**, v. 22, n. 1, p. 91-8, 2007.

CARVALHO FILHO, E. T.; PAPALÉO NETTO, M. **Geriatría**: fundamentos, clínica e terapêutica. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

CASARIN, F. S.; SCHERER, L. C.; PARENTE, M. A. M. P. *et al.* Bateria Montreal de Avaliação da Comunicação Breve – versão abreviada – Bateria MAC Breve – MAC B. **Pró-Fono**, Barueri, 2014.

CASTELLI, L.; LANOTTE, M.; ZIBETTI, M.; CAGLIO, M.; RIZZI, L.; DICATI, A.; BERGAMASCO, B.; LOPIANO L. Apathy and verbal fluency in STN-stimulated PD patients. An observational follow-up study. **Journal of Neurology**, v. 254, n. 9, p. 1238-1243, Sep. 2007.

_____; PEROZZO, P.; ZIBETTI, M.; CRIVELLI, B.; MORABITO, U.; LANOTTE, M.; LOPIANO, L. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. **European neurology**, v. 55, n. 3, p. 136-144, 2006.

_____; RIZZI, L.; ZIBETTI, M.; ANGRISANO, S.; LANOTTE, M.; LOPIANO, L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 16, p. 115-118, 2010.

HIGGINSON, C. I.; WHEELLOCK, V. L.; LEVINE, D.; KING, D. S.; PAPPAS, C. T.; SIGVARDT, K. A. The clinical significance of neuropsychological changes following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease.

Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, v. 31, n. 1, p. 65-72, 2009.

CASTRO-CALDAS, A.; REIS, A. Illiteracy: a cause for biased cognitive development. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 3, p. 444-450, 1997.

CASTRO-GARCÍA, A.; SESAR-IGNACIO, A.; ARES-PENSADO, B.; RELOVA-QUINTEIRO, J. L.; GELABERT-GONZÁLEZ, M.; RUMBO, R. M. Psychiatric and cognitive complications arising from subthalamic stimulation in Parkinson's disease. **Revista de neurologia**, v. 43, n. 4, p. 218-222, 2006.

CHAN, R. C. K.; SHUM, D.; TOULOPOULOU, T.; CHEN, E. Y. H. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. **Clinical Neuropsychology**, v. 23, p. 201-216, 2008.

CHAVES, M. L.; IZQUIERDO, I. Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 85, n. 6, p. 378-82, 1992.

CHRISCHILLES, E. A.; RUBENSTEIN, L. M.; VOELKER, M. D.; WALLACE, R. B.; RODNITZKY, R. L. Linking clinical variables to health-related quality of life in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 8, p. 199-209, 2003.

CILIA, R.; SIRI, C.; MAROTTA, G.; DE GASPARI, D.; LANDI, A.; MARIANI, C. B.; ANTONINI, A. Brain networks underlining verbal fluency decline during STN-DBS in Parkinson's disease: an ECD-SPECT study. **Parkinsonism & Related Disorders, Disorders**, v. 13, p. 290-294, 2007.

- CIPOLOTTI, L.; MAGUIRE, E. A. A combined neuropsychological and neuroimaging study of topographical and non-verbal memory in semantic dementia. **Neuropsychology**, v. 41, p. 1148-1159, 2003.
- CONTARINO, M. F.; DANIELE, A.; SIBILIA, A. H.; BENTIVOGLIO, L. M. A.; GAINOTTI, G.; ALBANESE A. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 78, p. 248-252, 2007.
- COPPENS, P.; PARENTE, M. A. M.; LECOURS, A. Aphasia in illiterate individuals. In: COPPENS, P.; LEBRUN, Y.; BASSO, A. (Eds.) **Aphasia in atypical populations**. London: Lawrence Erlb, 1998. p. 175-202.
- CUNHA, J. A. **Manual da versão em português das Escalas Beck**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.
- CURTIS, K. L.; THOMPSON, L.; GREVE, K. W.; BIANCHINI, K. J. Verbal fluency indicators of Malingering in traumatic brain injury: Classification accuracy in know groups. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 22, n. 5, p. 930-945, 2007.
- DIETZ, J.; NOECKER, A. M.; MCINTYRE, C. C.; MIKOS, A.; BOWERS, D.; FOOTE, K. D.; OKUN, M. S. Stimulation Region Within the Globus Pallidus Does Not Affect Verbal Fluency Performance. **Brain Stimulation**, v. 6, p. 248-253, May 2013.
- EHLEN, F.; KRUGEL, L. K.; VONBERG, I.; SCHOENECKER, T.; KÜHN, A. A.; KLOSTERMANN, F. Intact lexicon running slowly--prolonged response latencies in patients with subthalamic DBS and verbal fluency deficits. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. 141-149, Nov. 2013.
- ELST, W.; BOXTEL, M.; BREUKELEN, G. J. V. JOLLES, J. Normative data for the animal profession and letter M naming verbal fluency test for Dutch speaking participants and the effect of age, education and sex. **Journal of International Neuropsychology Society**, v. 12, p. 80-89, 2006.
- EROLA, T.; HEIKKINEN, E. R.; HAAPANIEMI, T.; TUOMINEN, J.; JUOLASMAA, A.; MYLLYLÄ, V. V. Efficacy of bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation in Parkinson's disease. **Acta Neurochirurgica (Wien)**, v. 148, n. 4, p. 389-394, 2006.
- FAHN, S.; ELTON, R. L. and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: FAHN, S.; MARSDEN, C. D.; CALNE, D.; GOLDSTEIN, M. **Recent developments in Parkinson's disease**. Florham Park [NJ, USA]: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153-63.
- FASANO, A.; ROMITO, L. M.; DANIELE, A.; PIANO, C.; ZINNO, M.; BENTIVOGLIO, A. R.; ALBANESE, A. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. **Oxford Journals Medicine & Health Brain**, v. 133, p. 2664-2676, 2010.
- FERREIRA, O. G. L. *et al.* O envelhecimento ativo sob o olhar de idosos funcionalmente independentes. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 1065-1069, dez. 2010.
- FIMM, B.; HEBER, I. A.; COENEN, V. A.; FROMM, C.; NOTH, J.; KRONENBUERGER, M. Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Intrinsic Alertness in Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v. 24, n. 11, p. 1613-1620, 2009.
- FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189-198, 1975.

FONSECA, R. P. **Adaptação da Bateria Montreal de Avaliação da Comunicação: habilidades linguísticas de ativação do hemisfério direito durante o envelhecimento.** 2004. Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2004.

_____; PARENTE, M. A.; COTE, H.; JOANETTE, Y. Bateria Montreal de Avaliação da Comunicação – Bateria MAC. **Pró-Fono**, Barueri, 2008.

_____; _____. SKA, B.; JOANETTE, Y. Apresentando um instrumento de avaliação da comunicação à Fonoaudiologia Brasileira: Bateria MAC. **Pró-Fono**, v. 20, p. 285-292, 2008.

FRANCHIGNONI, F.; SALAFFI, F. Quality of life assessment in rehabilitation medicine. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 39, p. 191-198, 2003.

FUNKIEWIEZ, A.; ARDOUIN, C.; CAPUTO, E.; KRACK, P.; FRAIX, V.; KLINGER, H.; CHABARDES, S.; FOOTE, K.; BENABID, A.L.; POLLAK, P. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(6), pp.834–839. 2004.

GALVIN, J. E.; POLLACK, J.; MORRIS, J. C. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. **Neurology**, v. 67, p. 1605-1611, 2006.

GOLDMAN, Lee (ed.); AUSIELLO, D. A.; CECIL, Russell L. **Cecil medicina: o maior clássico agora adaptado à realidade brasileira.** Tradução de Adriana Pittella Sudré *et al.* 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

HAMILTON, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. **The British journal of social and clinical psychology**, n. 6, p. 278-296, 1967.

HARATI, A.; MÜLLER, T. Neuropsychological effects of deep brain stimulation for Parkinson's disease. **Surgical Neurology International**, v. 4, p. S443-447, 2013.

HAWKES, C. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and IF so how long is it? **Movement Disorders**, v. 23, p. 1799-1807, 2008.

HENRY, J. D.; CRAWFORD, J. R. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta analysis. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 10, n. 4, p. 608-622, 2004.

HERRMANN, M. J.; EHLIS, A. C.; FALLGATTER, A. J. Frontal Activation during a verbal-fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. **Brain Research Bulletin**, n. 61, p. 51-56. 2003.

HOEHN, M. M.; YAHR, M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, v. 17, n. 5, p. 427-442, 1967.

HOOPER, C. L.; BAKISH, D. An examination of the sensitivity of the six-item Hamilton Rating Scale for depression in a sample of patients suffering from major depressive disorder. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 25, n. 2, p. 178-184, 2000.

HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; KILFORD, L.; LEES, A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 55, n. 3, p. 181-184, 1992.

HURKS, P. P.; VLES, J. S.; HENDRIKSEN, J. G.; KALFF, A. C.; FERON, F. J.; KROES, M.; VAN ZEBEN, T. M.; STEYAERT, J.; JOLLES, J. Semantic category fluency versus initial letter fluency over 60 seconds as a measure of automatic and controlled processing in healthy school-aged children. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 28, n. 5, p. 684-695, 2006.

JAHANSHAH, M.; ARDOUIN, C. M.; BROWN, R. G. *et al.* The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. **Brain**, v. 123, p. 1142-1154, Jun. 2000.

JENKINSON, C.; FITZPATRICK, R.; NORQUIST, J.; FINDLEY, L.; HUGHES, K. Cross-cultural evaluation of the Parkinson's Disease Questionnaire: Tests of data quality, score reliability, response rate, and scaling assumptions in the United States, Canada, Japan, Italy, and Spain. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 56, p. 843-847, 2003.

_____; HEFFERNAN, C.; DOLL, H.; FITZPATRICK, R. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): evidence for a method of imputing missing data. **Age Ageing**, v. 35, p. 497-502, 2006.

JOANETTE, Y.; SKA, B.; COTE, H. **Protocole MEC – Protocole Montréal d'Évaluation de la Communication**. Montreal: Ortho Édition, 2004.

KALIA, S. K.; SANKAR, T.; LOZANO, A. M. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 26, n. 4, p. 374-380, Ago. 2013.

KAMEI, S.; MORITA, A.; SERIZAWA, K.; MIZUTANI, T.; HIRAYANAGI, K. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 27, n. 3, p. 193-197, 2010.

KUMAR, R.; LOZANO, A. M.; KIM, Y. J.; HUTCHISON, W. D.; SIME, E.; HALKET, E.; LANG, A. E. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. **Neurology**, v. 51, p. 850-855, 1998.

LE BLANC, B.; JOANETTE, Y. Unconstrained oral naming in left- and right-hemisphere-damaged patients: An analysis for naturalistic semantic strategies. **Brain and Language**, v. 55, p. 42-45, 1996.

LEWIS, C. J.; MAIER, F.; EGGERS, C.; PELZER, E. A. *et al.* Parkinson's disease patients with subthalamic stimulation and carers judge quality of life differently. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 20, n. 5, p. 514-519, May 2014.

LEZAK, M. D.; HOWIENSON, D. B.; LORING, D. W. **Neuropsychological Assessment**. Oxford: Oxford University Press, 2004.

LOURENÇO R. A.; VERAS R. P. Miniexame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 712-719, ago. 2006.

MARINUS, J.; RAMAKER, C.; VAN HILTEN, J. J.; STIGGELBOUT, A. M. Health related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review of disease specific instruments. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 72, n. 2, p. 241-248, 2002.

MARSDEN, C. D.; PARKES, J. D. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. **Lancet**, v. 1, p. 345-349, 1977.

MARSHALL, D. F.; WILLIAMS, A. M.; SIMPSON, R. K.; JANKOVIC, J.; YORK, M. K. Alternating verbal fluency performance following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's. **European Journal of Neurology**, v. 19, p. 1525-1531, 2012.

MCKINLAY, A.; GRACE, R. C.; DALRYMPLE-ALFORD, J. A.; ROGER, D. Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 16, p. 268-277, 2010.

MELO, L. M. B.; BARBOSA, E. R.; CARAMELLI, P. Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 34, p. 176-183, 2007.

MEROLA, A.; RIZZI, L.; ZIBETTI, M.; ARTUSI, C. A.; MONTANARO, E.; ANGRISANO, S.; LANOTTE, M.; RIZZONE, M. G.; LOPIANO, L. Medical Therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: a different long-term outcome? **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 85, p. 552-559, 2014.

MIOSHI, E.; DAWSON, K.; MITCHELL, J.; ARNOLD, R.; HODGES, J. R. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE – R): a brief cognitive test battery for dementia screening. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 21, n. 11, p. 1078-1085, 2006

MONETTA, L.; PELL, M. D. Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson Disease. **Brain and Language**, v. 22, p. 308-318, 2006.

MORRISON, A. P.; FRENCH, P.; WALFORD, L. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra – high risk: randomised controlled trial. **British Journal of Psychiatry**, v. 185, p. 291-297, 2004.

OKUN, M. S.; FERNANDEZ, H. H.; WU, S. S.; KIRSCH-DARROW, L.; BOWERS, D., BOVA, F.; ZEILMAN, P. Cognition and Mood in Parkinson's Disease in Subthalamic Nucleus versus Globus Pallidus interna Deep Vrain Stimulation: The COMPARE Trial. **Annals of Neurology**, v. 65, n. 5, p. 586-595, 2009.

_____; FOOTE, K. D. Enough is enough: moving on to deep brain stimulation in patients with fluctuating Parkinson disease. **Archives of neurology**, v. 66, n. 6, p. 778-780, Jun. 2009.

_____; GALLO, B. V.; MANDYBUR, G.; JAGID, J.; FOOTE, K. D.; REVILLA, F. J.; VERHAGEN, L. Subthalamic deep brain stimulation with a constant – current device in Parkinson's disease: an open – label randomized controlled trial. **The Lancet Neurology**, v. 11, p. 140-149, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Publicações**. [2015] Disponível em: <http://www.who.int/eportuguese/publications/pt/> Acesso em: 22 jun. 2015.

PAHAPILL, P. A.; LOZANO, A. M. The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. **Brain**, v. 123, p. 1767-1783, Sep. 2000.

PAHWA, R.; FACTOR, S. A.; LYONS, K. E.; ONDO, W. G.; GRONSETH, G.; BRONTE-STEWART, H.; WEINER, W. J. 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**, v. 66, p. 983-995, 2006.

PARKINSON, J. **An essay on the shaking palsy**. London: Whittingham & Rowland, 1817.

PARSONS, T. D.; ROGERS, S. A.; BRAATEN, A. J.; WOODS, S. P.; TRÖSTER, A. I. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 7, p. 578-588, Jul. 2006.

PEKKALA, S. Verbal Fluency Tasks and the Neuropsychology of Language Seija Pekkala Introduction. **The Handbook of the Neuropsychology of Language**. Blackwell Publishing Ltd.; 2012. p. 619-634.

PHILLIPS, L. H.; BULL, R.; ADAMS, E.; FRASER, L. Positive mood and executive function: evidence from stroop and fuency tasks. **Emotion**, v. 2, n. 1, p. 12-22, 2002.

PIATT, A. L.; FIELDS, J. A.; PAOLO, A. M.; TRÖSTER, A. I. Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. **Neuropsychology**, v. 37, n. 13, p. 1499-1503, Dec. 1999.

- PIHLAJAMÄKI, M.; TANILA, H.; HÄNNINEN, T.; KÖNÖNEN, M.; LAAKSO, M.; PARTANEN, K. *et al.* Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. **Annals of neurology**, v. 47, n. 4, p. 470-476, Apr. 2000.
- PILLON, B.; ARDOUIN, C.; DAMIER, P. *et al.* Neuropsychological changes between “off” and “on” STN or GPi stimulation in Parkinson’s disease. **Neurology**, v. 55, n. 3, p. 411-418, Aug. 2000.
- RODRIGUES DE PAULA F.; TEIXEIRA-SALMELA, L. F.; FARIA, C. D. C. M.; BRITO, P. R.; CARDOSO, F. Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson’s disease. **Movement Disorders**, v. 21, n. 8, p. 1073-1077, 2006.
- ROWLAND, L. P. **Merrit – tratado de neurologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- SÁEZ-ZEA, C.; ESCAMILLA-SEVILLA, F. M.; KATATI, J.; MÍNGUEZ-CASTELLANOS, A.. Cognitive Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease: A Controlled Study. **European Neurology**, v. 68, p. 361-366, 2012.
- SAINT-CYR, J. A.; ALBANESE, A. STN DBS in PD Selection criteria for surgery should include cognitive and psychiatric factors. **Neurology**, p. 1799-1800, 2006.
- _____; TRÉPANIÉ, L. L. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. **Brain**, p. 2091-2108, 2000.
- _____; _____; KUMAR, R.; LOZANO, A. M.; LANG, A.; E. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson’s disease. **Brain: a journal of neurology**, p. 2091-2108, 2000.
- SANTOS, C. C. C.; PEDROSA, R.; COSTA, F. A.; MENDONÇA, K. M. P. P.; HOLANDA, G. M. Análise da função cognitiva e capacidade funcional em idosos hipertensos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 241-250, 2011.
- SANTOS, D. C. A. dos; BIANCHI, L. R. O. **Envelhecimento morfofuncional: diferença entre os gêneros**. Arquivos do MUDI, v. 18, n. 2, p. 33-46, 2014.
- SCHOENBERG, M. R.; MASH, K. M.; BHARUCHA, K. J.; FRANCELE, P. C.; SCOTT, J. G. Deep Brain Stimulation Parameters Associated With Neuropsychological Changes in Subthalamic Nucleus Stimulation for Refractory Parkinson's Disease. **Stereotactic and Functional Neurosurgery**, v. 86, p. 337-344, 2008.
- SCHWALB, J. M.; HAMANI, C. The history and future of deep brain stimulation. **Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, v. 5, n. 1, p. 3-13, 2008.
- SHIFFRIN, R. M.; SCHNEIDER, W. Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending, and a general theory. **Psychological Review**, v. 84, p. 127-190, 1977.
- SILVA, E. R.; SOUZA, A. R. P.; FERREIRA, L. B.; PEIXOTO, H. M. Prevalência e fatores associados à depressão entre idosos institucionalizados: subsídio ao cuidado da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 6, p. 1387-1393, 2012.
- SIMÕES, M. R. Os testes de fluência verbal na avaliação neuropsicológica: pressupostos, funções examinadas e estrutura anatômica envolvida. **Psychologica**, v. 32, p. 25-48, 2003.
- SMITH, K. M.; O'CONNOR, M.; PAPAVALASSIOU, E.; TARSY, D.; SHIH, L. C. Phonemic verbal fluency decline after subthalamic nucleus deep brain stimulation does not depend on number of

- microeletrode recordings or lead tip placement. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 20, p. 400-404, 2014.
- SOUZA, R. G.; BORGES, V.; SILVA, S. M. C. A.; FERRAZ, H. B. Quality of life scale in Parkinson's disease: PDQ-39 (Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 65, n. 3-B, p. 787-791, 2007.
- SPREEN, O.; STRAUSS, E. **A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary**. New York: Oxford University Press, 1991.
- STEINER, V. A.; MANSUR, L. L.; BRUCKI, S. M.; NITRINI, R. Phonemic verbal fluency and age: A preliminary study. **Dementia & neuropsychology**, n. 2, v. 4, p. 328-332, 2008.
- STRAUSS, E.; SHERMAN, S. E.; SPREEN, O. **A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary**. New York: Oxford University Press, 2006.
- SZATKOWSKA, I.; GRABOWSKA, A.; SZYMANSKA, O. Phonological and semantic fluencies are mediated by different regions of the prefrontal cortex. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, n. 60, p. 503-508, 2000.
- TAVARES, D. M. dos S.; DIAS, F. A. Capacidade funcional, morbidades e qualidade de vida de idosos. **Texto & Contexto Enfermagem**, Florianópolis, mar; v. 1, n. 21, p. 112-120, mar. 2012.
- TEIVE, H. A. G. O papel de Charcot na doença de Parkinson. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 56, n. 1, p. 141-145, mar. 1998.
- TIERNEY, M. C.; BLACH, S. E.; SZALAI, J. P. Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. **Archives of Neurology**, v. 58, p. 1654-1659, 2001.
- TRÖSTER, A. I. Neuropsychology of deep brain stimulation in neurology and psychiatry. **Frontiers in Bioscience**, v. 14, p. 1857-1879, 2009.
- _____; FIELDS, J. A.; TESTA, J. A.; PAUL, R. H.; BLANCO, C. R.; HAMES, K. A.; SALMON, D. P.; BEATTY, W. W. Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. **Neuropsychology**, n. 36, v. 4, p. 295-304, 1998.
- _____; WOODS, S. P.; FIELDS, J. A. Verbal fluency declines after pallidotomy: An interaction between task and lesion laterality. **Applied Neuropsychology**, v. 10, p. 69-75, 2003.
- TROYER, A. K. Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 22, n. 3, p. 370-378, 2000.
- UNITED NATIONS. Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2009). **World population prospects: the 2008 revision, highlights**, working paper n. ESA/P/WP.210. Disponível em: http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2008/wpp2008_highlights.pdf. Acesso em: 17 dez. 2015.
- VIDEBECH, P.; RAVNKILDE, B.; KRISTENSEN, S.; EGANDER, A.; CLEMMENSEN, K.; RASMUSSEN, N. A.; GJEDDE, A.; ROSENBERG, R. The Danish PET/depression project: Poor verbal fluency performance despite normal prefrontal activation in patients with major depression. **Psychiatry Research**, v. 123, n. 1, p. 49-63, 2003.
- WEISS, E. M.; SIEDENTOPF, C.; HOFER, A.; DEISENHAMMER, E. A.; HOPTMAN, M. J.; KREMSER, C. *et al.* Brain activation pattern during a verbal fluency test in healthy male and female

volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. **Neuroscience letters**, v. 352, n. 3, p. 191-194, Dec. 2003.

WELSH, M. C.; PENNINGTON, B. F.; GROISSER, D. B. A Normative-Developmental Study of Executive Function: a Window on Prefrontal Function in Children. **Developmental Neuropsychology**, n. 7, p. 96-102, 1991.

WITT, K. J.; DANIELS, C.; REIFF, J.; KRACK, P. *et al.* Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomized, multicenter study. **The Lancet Neurology**, v. 7, p. 605-614, 2008.

_____; GRANERT, O.; DANIELS, C.; VOLKMANN, J.; FALK, D.; VAN EIMEREN, T.; DEUSCHL, G. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. **Brain**, v. 136, p. 2109-2119, 2013.

_____; PROFFITT, D. R.; EPSTEIN W. Perceiving distance: A role of effort and intent. **Perception**, v. 33, n. 1, p. 577-590, Feb. 2004.

XIE, T.; KANG, U. J.; WARNKE, P. Effect of stimulation frequency on immediate freezing of gait in newly activated STN DBS in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 83, p. 1015-1017, 2012.

_____; VIGIL, J.; MACCRACKEN, E. *et al.* Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. **Neurology**, v. 84, p. 415-420, 2015.

WOJTECKI, L.; TIMMERMANN, L.; JÖRGENS, S.; SÜDMEYER, M.; MAAROUF, M.; TREUER, H.; GROSS, J.; LEHRKE, R.; KOULOUSAKIS, A.; VOGES, J.; STURM, V.; SCHNITZLER, A.; Modulação recíproca em função da frequência de funções de fluência e motoras verbais na estimulação cerebral profunda subtalâmico. **Arch. Neurol.** v. 63, n. 9, p. 1273-1276, 2006.

YOKOCHI, M. Juvenile Parkinson's disease. Clinical aspects. **Advances in Neurology**, Tokyo, v. 23, p. 1048-1059, 1979.

YORK, M. K.; DULAY, M.; MACIAS, A.; LEVIN, H. S.; GROSSMAN, R.; SIMPSON, R.; JANKOVIC, J. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, p. 789-795, 2008.

ZAHODNE, L. B.; OKUN, M. S.; FOOTE, K. D.; FERNANDEZ, H. H.; RODRIQUEZ, R. L.; KIRSCH-DARROW L. Cognitive declines one year after unilateral deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease: a controlled study using reliable change. **The Clinical neuropsychologist**, v. 23, n. 3, p. 385-405.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Autorização para participar de um projeto de pesquisa

Nome do estudo: Fluência Verbal de pacientes portadores da Doença de Parkinson Idiopática tratados com a Técnica de Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico bilateral.

Instituição da coleta: Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA.

Pesquisadores responsáveis: Prof^a Dr^a Mirna Wetters Portuguez e Mestranda Valéria de Carvalho Fagundes.

Contato: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) - Instituto do Cérebro (INSCER) Av. Ipiranga 6690, Prédio 63 - Sala 505. Porto Alegre /RS - Brasil - CEP: 90610-000. Telefone: (51) 33203000, ramal 3485.

Nome do participante:

1. Objetivo e benefícios do estudo

Este estudo pretende Avaliar qual a intensidade e o impacto da frequência da estimulação eletromagnética do Núcleo Subtalâmico no desempenho da Fluência Verbal nos pacientes portadores da Doença de Parkinson Idiopática. Além disso, tem o intuito de comparar a Fluência Verbal dos pacientes que realizaram o procedimento para implante do DBS, quando estiver em frequência alta e baixa.

2. Explicação dos procedimentos

Você será convidado a responder perguntas e tarefas que envolvem palavras, frases, textos, figuras que examinam suas habilidades de atenção, memória e linguagem. A avaliação da Fluência Verbal e motora será realizada através da regulagem do DBS, no período de uma hora. Enquanto que as demais avaliações serão realizadas antes da regulagem do neuroestimulador. Sua participação é voluntária e só responderá a essas avaliações se concordar.

3. Possíveis riscos e desconfortos

O possível desconforto do participante está relacionado às perguntas e a regulagem do DBS.

4. Direito de desistência

Sua participação é completamente voluntária e o(a) Senhor(a) tem o direito de desistir da avaliação caso desejar, em qualquer momento, sem qualquer prejuízo do atendimento que recebe ou pode vir a receber um dia nesta instituição por causa desta decisão.

5. Sigilo

Todas as informações obtidas neste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, preservando-se o completo anonimato dos participantes, os quais serão identificados apenas por um código (número).

6. Consentimento

Declaro que tive oportunidade de fazer perguntas extras, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Declaro que ficou clara a possibilidade de contatar o pesquisador pelo telefone acima indicado ou os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da PUCRS. Aceito, participar desta pesquisa ou aceito que meu familiar que tem a Doença de Parkinson participe.

7. Contato do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da PUCRS

Av. Ipiranga 6681, Prédio 40 - Sala 505. Porto Alegre /RS - Brasil - CEP: 90619-900.

Fone/Fax: (51) 3320.3345 / E-mail: cep@pucri.br.

Horário de Atendimento de segunda a sexta-feira: (8h30min às 12h) e das (13h30min às 17h).

Porto Alegre, _____ de _____ de 20_____.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador responsável

APÊNDICE B – Questionário Condições de Saúde e Aspectos Socioculturais

QUESTIONÁRIO CONDIÇÕES DE SAÚDE E ASPECTOS SOCIOCULTURAIS

IDENTIFICAÇÃO E CONTATO

Nome: _____	
Data de nascimento: ____/____/____	
Idade: _____	Sexo: (F) (M) Lateralidade: _____ Raça: _____
Naturalidade (Cidade/UF/País): _____	
Onde mora atualmente (endereço completo)? _____	
Telefone para contato: _____	
Outros locais em que morou e por quanto tempo: _____	
Escolaridade: _____ Quantidade de anos de ensino formal (s/ repetências): _____	
Repetências: (N) (S) Quantas: _____ Escola: () Pública () Privada () Em casa (não conta como anos esc. formal)	
Profissão: _____ Ocupação atual: _____	
Se não trabalha, há quanto tempo? _____	
Língua materna: _____ Outras línguas: _____	
Fluência em outras línguas: 1. () Fala 2. () Lê 3. () Escreve 4. () Compreende Língua: _____	
1. () Fala 2. () Lê 3. () Escreve 4. () Compreende	
Língua: _____	
Com quem você mora? _____	
Familiar responsável: _____ Contato do familiar responsável: _____	
Endereço do familiar responsável: _____	
Presença de cuidador: (N) (S) Nome do cuidador: _____ Grau de parentesco: _____	
Tipos de cuidados: _____	

AValiação Dominância Manual (Edinburgh Handness Inventory): Qual a sua preferência no uso das mãos nas seguintes atividades? (Preferência forte – nunca tentaria usar a outra mão, apenas se forçado, marcar dois "X". Se uso for indiferente assinalar apenas um "X" em cada coluna)

	Direita	Esquerda	Resultado dominância manual
01. Escrever	() ()	() ()	() Destro
02. Desenhar	() ()	() ()	
03. Lançar/ atirar algo	() ()	() ()	
04. Utilizar uma tesoura	() ()	() ()	
05. Escovar os dentes	() ()	() ()	
06. Utilizar uma faca (sem o garfo). Por exemplo, para cortar um barbante	() ()	() ()	() Sinistro
07. Comer com uma colher	() ()	() ()	
08. Varrer (qual mão fica por cima no cabo da vassoura)	() ()	() ()	
09. Acender um fósforo (qual mão segura o fósforo)	() ()	() ()	
10. Abrir a tampa de uma caixa	() ()	() ()	() Ambidestro
TOTAL			

AValiação da Classe Econômica (Critério de Classificação Econômica Brasil, 2008)

Itens	Não tem	Tem				Pontos 1	Instrução "chefe da família"	Pontos 2	Classes	Pontos 1 + 2
		1	2	3	4					
Televisão a cores	0	1	2	3	4	_____	Analfabeto/ Primário incompleto (até 3° série fund.)	0	A1	42 – 46
Videocassete/DVD	0	2	2	2	2	_____	Primário completo (4° série fund.)	1	A2	35 – 41
Rádio	0	1	2	3	4	_____	Ginasial completo (fund. completo)	2	B1	29 – 34
Banheiro	0	4	5	6	7	_____	Colegial completo (médio completo)	4	B2	23 – 28
Automóvel	0	4	7	9	9	_____	Superior completo	8	C1	18 – 22
Empregada mensalista	0	3	4	4	4	_____	TOTAL Pontos 1:		C2	14 – 17
Máquina de lavar	0	2	2	2	2	_____	TOTAL Pontos 2:		D	08 – 13
Geladeira	0	4	4	4	4	_____	TOTAL Pontos 1 + 2:		E	00 – 07
Freezer (independente ou 2° porta geladeira)	0	2	2	2	2	_____	RENDA FAMILIAR MÉDIA DA FAMÍLIA: R\$ _____			

DADOS MÉDICOS

Doenças psiquiátricas*	(N) (S)	Qual: _____
Doenças cardíacas	(N) (S)	Qual: _____
Doenças neurológicas (TCE, tumor, epilepsia, lesão pré-frontal, etc)	(N) (S)	Qual: _____
Dificuldades de visão	(N) (S)	Qual: _____ Corrigido: (N) (S)
Dificuldades de audição	(N) (S)	Qual: _____ Corrigido: (N) (S)
No momento você está tomando algum medicamento? (N) (S)		
Nome	Razão por tomar (para que serve)?	Dosagem (n° comprimidos e mg/dia)
		Há quanto tempo toma (em meses)?
*Se toma medicamento psiquiátrico, quem indicou (profissional e especialidade) ou foi auto-medicado?		

CONSUMO DE SUBSTÂNCIAS

1) Você fuma ou já fumou cigarros? (N) (S) → Se sim, aplicar FAGERSTRÖM	
() Consumo atual	Em que quantidade: _____ (cigarros/dia)
() Consumo prévio	Em que quantidade: _____ (cigarros/dia)
Período (ano e tempo de consumo): _____	
2) Você costuma consumir bebidas alcoólicas? (N) (S) → Se sim, aplicar CAGE	
() Consumo atual	Que tipo: () Cerveja () Vinho () Whisky () Outros Qual: _____
Em que quantidade: _____	
(copos/ocasião)	
C/ que frequência: _____	
(doses/vezes ao dia, semana ou mês)	
() Consumo prévio	Que tipo: () Cerveja () Vinho () Whisky () Outros Qual: _____
Em que quantidade: _____	
(copos/ocasião)	
C/ que frequência: _____	
(doses/vezes ao dia, semana ou mês)	
3) Você tem usado ou usou nos últimos seis meses algum tipo de droga não prescrita por médico (ilícitas)? (N) (S)	
Qual: _____	Quando: _____
Em que quantidade: _____	C/ que frequência: _____

ASPECTOS CULTURAIS

ATUAL		
Hábitos de leitura	Revistas	(4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Jornais	(4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Livros	(4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Outros	(4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Quais outros _____	TOTAL: _____/16
Hábitos de escrita	Textos	(4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Recados	(4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Outros	(4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Quais Outros _____	TOTAL: _____/12

Antes da Doença de Parkinson	
Hábitos de leitura	Revistas (4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Jornais (4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Livros (4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Outros (4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Quais outros _____ TOTAL: _____/16
Hábitos de escrita	Textos (4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Recados (4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Outros (4) todos os dias; (3) alguns dias por semana; (2) 1 vez por semana; (1) raramente; (0) nunca
	Quais Outros _____ TOTAL: _____/12

FAGERSTRÖM: Vamos falar sobre seu hábito de fumar?

() CONSUMO ATUAL	() CONSUMO PRÉVIO
1) Quanto tempo depois de acordar você fuma o seu primeiro cigarro?	
(0) Após 60 minutos (1) 31-60 minutos (2) 6-30 minutos	(0) Após 60 minutos (1) 31-60 minutos (2) 6-30 minutos (3) Nos primeiros 5 minutos
2) Você tem dificuldades para evitar fumar em lugares onde é proibido, como igrejas, local de trabalho, cinemas, shoppings, etc.?	
(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
3) Qual é o cigarro mais difícil de largar ou de não fumar?	
(0) Qualquer um (1) O primeiro da manhã	(0) Qualquer um (1) O primeiro da manhã
4) Quantos cigarros você fuma por dia?	
(0) 10 ou menos (1) 11 a 20 (2) 21 a 30	(0) 10 ou menos (1) 11 a 20 (2) 21 a 30 (3) 31 ou mais
5) Você fuma mais frequentemente nas primeiras horas do dia do que durante o resto do dia?	
(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim
6) Você fuma mesmo estando doente ao ponto de ficar acamado a maior parte do dia?	
(0) Não (1) Sim	(0) Não (1) Sim

CAGE: Vamos conversar sobre seu hábito de beber?

() CONSUMO ATUAL	() CONSUMO PRÉVIO
1) Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?	
() Não () Sim	() Não () Sim
2) As pessoas o (a) aborrecem porque criticam o seu modo de beber?	
() Não () Sim	() Não () Sim
3) Você se sente culpado pela maneira com que costuma beber?	
() Não () Sim	() Não () Sim
4) Você costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?	
() Não () Sim	() Não () Sim
PONTUAÇÃO	2 a 4 SIM () Positivo para problemas relacionados ao uso de álcool 0 a 1 SIM () Negativo para problemas relacionados ao uso de álcool

ANEXO A – Miniexame do Estado Mental (MEEM)

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

ORIENTAÇÃO

• Dia do mês: _____	(0) (1)	• Local/Rua: _____	(0) (1)
• Dia da semana: _____	(0) (1)	• Andar: _____	(0) (1)
• Mês: _____	(0) (1)	• Cidade: _____	(0) (1)
• Ano: _____	(0) (1)	• Estado: _____	(0) (1)
• Estação: _____	(0) (1)	• País: _____	(0) (1)

TOTAL: ____/10

REGISTRO: repetir caneca, tapete e tijolo

CÁLCULO: a partir de 100, subtraia 7 progressivamente

ATENÇÃO (alternativo):

EVOCAÇÃO: lembrar as três palavras anteriormente

<input type="checkbox"/> Pente (0) (1) <input type="checkbox"/> Rua (0) (1) <input type="checkbox"/> Azul (0) (1)	<ul style="list-style-type: none"> • 93 _____ <input type="checkbox"/> (0) (1) • 86 _____ <input type="checkbox"/> (0) (1) • 79 _____ <input type="checkbox"/> (0) (1) • 72 _____ <input type="checkbox"/> (0) (1) • 65 _____ <input type="checkbox"/> (0) (1) 	5 8 2 6 9 4 1 _____ _____	<input type="checkbox"/> Pente (0) (1) <input type="checkbox"/> Rua (0) (1) <input type="checkbox"/> Azul (0) (1)
TOTAL: ____/3	TOTAL: ____/5**	TOTAL: ____/5**	TOTAL: ____/3

LINGUAGEM

• Nomear relógio <input type="checkbox"/> e lápis <input type="checkbox"/>	(0) (1) (2)
• Repetir: <i>nem aqui, nem ali, nem lá</i>	(0) (1)
• Pegue o papel com a mão direita <input type="checkbox"/> , dobre ao meio <input type="checkbox"/> e ponha no chão <input type="checkbox"/>	(0) (1) (2) (3)
• Fechar os olhos	(0) (1)
• Escrever uma frase	(0) (1)
• Copiar desenho pentagon	(0) (1)

TOTAL: ____/9

TOTAL MINIMENTAL: ____/30

ANEXO B – Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton

Introdução:

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? Se paciente ambulatorial: Você tem trabalhado? Se não: Especifique por que não?

1. Como tem estado seu humor na última semana?
Você tem se sentido para baixo ou deprimido?
Triste? Sem esperança?

Na última semana, com que frequência você se sentiu (utilize a palavra referida pelo paciente)?
Todos os dias?
O dia inteiro?
Você tem chorado?

Humor depressivo (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0- ausente
1- sentimentos relatados somente se perguntados
2- sentimentos relatados espontaneamente, com palavras
3- comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro
4- o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não verbal.

Se pontuou de 1 a 4, pergunte: Há quanto tempo você tem se sentido desta maneira?

2. Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas?
SE SIM: quais foram esses pensamentos?
Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?
Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?
Você sente que está sendo punido ficando doente?

Sentimentos de culpa:

0- ausente
1- auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas
2- idéias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado
3- paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa
4- ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. Nessa última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena viver ou que você estaria melhor morto? ou pensamentos de se machucar ou até de se matar?

SE SIM: o que você tem pensado sobre isso?
Você já se machucou?

Suicídio:

0- ausente
1- acha que não vale a pena viver
2- deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si
3- idéias ou atitudes suicidas
4- tentativas de suicídio

4. Como tem sido seu sono na última semana? Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo leva para conseguir dormir?

Em quantas noites nesta última semana você teve problemas para iniciar o sono?

Insônia inicial:

0- sem dificuldades para iniciar o sono
1- queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora
2- queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

5. Durante essa última semana, você tem acordado no meio da noite?

SE SIM: você sai da cama? o que você faz? (somente vai ao banheiro?)

Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?

Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

Insônia intermediária:

0- sem dificuldade
1- queixa de agitação e perturbação durante a noite
2- acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica)

6. A que horas você tem acordado pela manhã na última semana?

Se cedo: acorda com despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acordava (ou seja, antes de ficar deprimido)?

Insônia tardia:

0- sem dificuldade
1- acorda durante a madrugada, mas volta a dormir
2- não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite

7. Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)? Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar? Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por quê? Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente? (no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

Trabalho e atividades:

0- sem dificuldades

- 1- pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos
 2- perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades)
 3- diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria
 4- parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou se não consegue realizá-las sem ajuda

8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

Retardo (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora):

0 pensamentos e fala normais

- 1 lentificação discreta à entrevista
 2 lentificação óbvia durante à entrevista
 3 entrevista difícil
 4 estupor completo

9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

Agitação:

- 0 nenhuma
 1 inquietação
 2 mexe as mãos, cabelos etc.
 3 movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista
 4 retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?

Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes com as quais normalmente não se preocuparia? SE SIM: Como com o quê, por exemplo?

Ansiedade psíquica:

0 sem dificuldade

- 1 tensão e irritabilidade subjetivas
 2 preocupa-se com trivialidades
 3 atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
 4 paciente expressa medo sem ser perguntado

11. Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?

Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram? Quanto tempo ou com que frequência os teve?

Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina)

Ansiedade - somática:

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações

CV: palpitação, cefaléias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar freqüentemente

Sudorese

0 ausente

- 1 duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados
 2 leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes
 3 moderado: mais do que 2 sintomas e com maior frequência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal
 4 grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente

12. Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?)

Você tem tido que se força a comer?

As outras pessoas têm insistir para você comer?

Sintomas gastrointestinais – somáticos:

0 nenhum

- 1 perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência
 2 dificuldade para comer se não insistirem

13. Como tem estado sua "energia" nesta última semana?

Você se sente cansado o tempo todo?

Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?

Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

Sintomas somáticos gerais:

0 nenhum

1 peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos. Perda de energia e fadigabilidade

2 qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14. Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre seu desempenho, mas sobre seu interesse por sexo- o quanto você tem pensado nisso?)

Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (em relação à época em que você não estava deprimido)?

Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

Sintomas Genitais – (como perda de libido, distúrbios menstruais):

0 ausentes

1 leves ou infrequentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado

2 óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

15. Na última semana, o quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)

Você se queixa muito de sintomas físicos?

Você tem-se deparado com situações em que você pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?

SE SIM: Como o quê, por exemplo? Com que frequência isso tem ocorrido?

Hipocondria:

0 ausente

1 auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2 preocupação com a saúde

3 queixas frequentes, pedidos de ajuda etc.

4 delírios hipocondríacos

16. Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? SE SIM: Quanto?

SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?

No Seguimento: Você voltou a ganhar peso?

Perda de Peso (desde o início da doença ou da última avaliação)

0 sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual

1 perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo

2 perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais

17. Avaliação baseada na observação

Crítica (Conseqüência da doença):

0 reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento

1 reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso etc.

2 nega estar doente

Escore total HAM-D – 17 itens

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
TOTAL	

Os escores totais:

0 a 7: normal

8 a 13: depressão leve;

14 a 18: depressão moderada;

19 a 22: depressão grave;

23 ou mais: depressão muito grave.

ANEXO C – Testes de Fluência Verbal

TESTES DE FLUÊNCIA VERBAL					
EVOCAÇÃO LEXICAL COM CRITÉRIOS ORTOGRÁFICOS (P)					
<p>Você deve dizer o maior número possível de palavras soltas que começam com a letra P, em 2 minutos, sem dizer nomes próprios nem números. Às vezes você pode ficar sem idéias, isso não é grave. Continue procurando.</p>					
0-30 seg	30-60 seg	60-90 seg	60-90 seg	90-120 seg	
FLUÊNCIA VERBAL LIVRE					
<p>Você deve dizer o maior número possível de palavras soltas, isoladas, em 2 minutos e meio, com os olhos fechados, sem dizer nomes próprios nem números. Às vezes você pode ficar sem idéias, isso não é grave. Continue procurando. Se um indivíduo evocar frases, reforce a seguinte parte da instrução acima "Você deve falar apenas palavras soltas, isoladas. Não pode dizer frases".</p>					
0-30 seg	30-60 seg	60-90 seg	60-90 seg	90-120 seg	120-150 seg
TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL - F.A.S e ANIMAIS					
<p>Você deve dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra (F, A, S), em 1 minuto, sem dizer nomes próprios nem números. Às vezes você pode ficar sem idéias, isso não é grave. Continue procurando. Se um indivíduo evocar frases, reforce a seguinte parte da instrução acima "Você deve falar apenas palavras, isoladas. Não pode dizer frases".</p>					
F	A	S	ANIMAIS		

Estratégias de busca (categorial, fonológico-ortográfica)	Velocidade de evocação
_____	_____
Prototipicalidade das palavras	Verbalização de dificuldade de busca
_____	_____
Erros (repetições, nomes próprios, números, frases)	Distribuição de palavras conforme o tempo
_____	_____

Comentários: <div style="border: 1px solid black; height: 20px; width: 100%;"></div>
--

ANEXO D – PDQ 39 (Questionário sobre a doença de Parkinson)

PDQ 39 (Questionário sobre a Doença de Parkinson)						
Devido a doença de Parkinson, quantas vezes durante o mês passado você:		NUNCA	RARAMENTE	ALGUMAS VEZES	FREQUENTE-MENTE	SEMPRE
MOBILIDADE						
1	Teve dificuldade para realizar atividades de lazer as quais gosta?					
2	Teve dificuldade para cuidar da casa?					
3	Teve dificuldade para carregar sacolas?					
4	Teve problemas para andar aproximadamente 1 km?					
5	Teve problemas para andar aproximadamente 100 m?					
6	Teve problemas para andar pela casa com a facilidade que gostaria?					
7	Teve dificuldade para andar em lugares públicos?					
8	Precisou de alguma pessoa para acompanhá-lo ao sair de casa?					
9	Teve medo ou preocupação de cair em público?					
10	Ficou em casa mais tempo que gostaria?					
ATIVIDADE DE VIDA DIÁRIA						
11	Teve dificuldade para tomar banho?					
12	Teve dificuldade para vestir-se?					
13	Teve dificuldade com botões ou cadarços?					
14	Teve dificuldade para escrever claramente?					
15	Teve dificuldade para cortar a comida?					
16	Teve dificuldade para beber sem derramar?					
BEM-ESTAR EMOCIONAL						
17	Sentiu-se depressivo?					
18	Sentiu-se isolado e sozinho?					
19	Sentiu-se triste ou chorou?					
20	Sentiu-se magoado?					
21	Sentiu-se ansioso?					
22	Sentiu-se preocupado com o futuro?					
ESTIGMA						
23	Sentiu que tinha que esconder a doença para outras pessoas?					
24	Evitou situações que envolviam comer ou beber em público?					
25	Sentiu-se envergonhado em público?					
26	Sentiu-se preocupado com a reação de outras pessoas em relação à você?					
SUPORTE SOCIAL						
27	Teve problemas no relacionamento com pessoas próximas?					
28	Recebeu apoio que precisava do seu cônjuge ou parceiro?					
29	Recebeu apoio que precisava da família e amigos íntimos?					
COGNIÇÃO						
30	Adormeceu inesperadamente durante o dia?					
31	Teve problemas de concentração?					
32	Teve falta de memória?					
33	Teve pesadelos ou alucinações?					
COMUNICAÇÃO						
34	Teve dificuldade para falar?					
35	Sentiu que não podia comunicar-se efetivamente?					
36	Sentiu-se ignorado pelas pessoas?					
DESCONFORTO CORPORAL						
37	Teve câibras musculares doloridas ou espasmos?					
38	Teve dores nas articulações ou no corpo?					
39	Sentiu-se desconfortável no frio ou no calor?					

ANEXO E – Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson UPDRS

18. FALA

Peça que o paciente fale os meses do ano de trás para frente, usando seu tom de voz normal.

- 0 Normal.
- 1 Perda discreta da expressão, articulação e volume. Fala fraca, mas não arrastada.
- 2 Arrastada, monótona, mas compreensível. Comprometimento moderado.
- 3 Comprometimento acentuado. Algumas palavras são difíceis de compreender.
- 4 Ininteligível.

19. Expressão Facial

Observe a frequência de piscamentos e se os lábios ficam abertos.

- 0 Normal
- 1 Mínima Hipomímia. Face inexpressiva ou do jogador de Poker. Lábios fechados.
- 2 Diminuição discreta, mas definitivamente anormal. Lábios Fechados.
- 3 Hipomímia moderada. Lábios separados algumas vezes.
- 4 Face em máscara ou fixa. Lábios separados a maior parte do tempo.

20. Tremor de Repouso

Paciente sentado, com as mãos no colo em posição intermediária entre pronação e supinação. Dê tarefas de distração, como subtrair ou contar os meses do ano. Observe amplitude e frequência do tremor.

- 0 Ausente
- 1 Amplitude pequena e pouco frequente
- 2 Amplitude pequena e frequente ou amplitude moderada e pouco frequente
- 3 Amplitude moderada e frequente
- 4 Amplitude grande e presente a maior parte do tempo.
 - a. Face, Lábios e queixo:
 - b. Mão direita:
 - c. Mão esquerda:
 - d. Perna direita:
 - e. Perna esquerda:

21. Tremor postural ou de ação nas mãos

Estender os braços completamente e observar por 10 segundos. Após, peça que o paciente aponte o próprio nariz e um alvo estático (o dedo do examinador) repetidas vezes. Observe amplitude.

- 0 Ausente
- 1 Amplitude pequena, na postura E/OU na ação.
- 2 Amplitude moderada, na postura E/OU na ação.
- 3 Amplitude moderada, na postura E/OU na ação.

- 4 Amplitude grande, na postura E/OU na ação.

- a. Mão direita:
- b. Mão esquerda:

22. Rigidez

Paciente sentado e relaxado. Movimentos passivos das articulações. Inicie pelos membros e por último veja o pescoço. Não se pontua roda denteada. Se não há rigidez na primeira avaliação, peça para o paciente executar uma manobra de co-ativação (abrir e fechar a mão contralateral, por exemplo).

- 0 Ausente
- 1 Observada apenas com co-ativação
- 2 Leve a moderada
- 3 Acentuada, mas ainda possível completa realização do movimento.
- 4 Acentuada com dificuldade em realizar o movimento completo.
 - a. Face, Lábios e queixo:
 - b. Mão direita:
 - c. Mão esquerda:
 - d. Perna direita:
 - e. Perna esquerda:

23. Bater de dedos:

Uma mão de cada vez. Paciente ergue o braço até a altura do ombro e recebe o comando de bater o polegar com o indicador o mais amplo e o mais rápido que conseguir. Demonstre nos segundos iniciais. Observe por cerca de 10 segundos, incentive o paciente para conseguir o seu melhor. Observe amplitude, velocidade e pausas.

- 0 Normal
- 1 Leve redução da amplitude ou velocidade, sem pausas.
- 2 Comprometimento moderado, com fadiga precoce. Uma (1) ou duas (2) pausas.
- 3 Comprometimento acentuado. Três (3) ou mais pausas.
- 4 Dificilmente consegue executar a tarefa.
 - a. Mão direita:
 - b. Mão esquerda:

24. Abrir e fechar as mãos:

Uma mão de cada vez. Paciente ergue o braço até altura do ombro e recebe o comando de abrir e fechar a mão o mais amplo e o mais rápido que conseguir. Demonstre nos segundos iniciais. Observe por cerca de 10 segundos. Incentive o paciente para conseguir o seu melhor. Observe amplitude, velocidade e pausas

- 0 Normal
- 1 Leve redução da amplitude ou velocidade, sem pausas.
- 2 Comprometimento moderado, com fadiga precoce. Uma (1) ou duas (2) pausas.

- 0 Comprometimento acentuado. Três (3) ou mais pausas.
- 1 Dificilmente consegue executar a tarefa.
 - a. Mão direita:
 - b. Mão esquerda:

25. Pronação e supinação alternadas

Os dois braços simultaneamente. O paciente ergue os dois braços na altura dos ombros e recebe o comando de fazer pronação e supinação das mãos o mais rápido que conseguir. Demonstre nos segundos iniciais. Observe por cerca de 10 segundos. Incentive o paciente para conseguir o seu melhor. Observe amplitude, velocidade e pausas.

- 0 Normal
- 1 Leve redução da amplitude ou velocidade, sem pausas.
- 2 Comprometimento moderado, com fadiga precoce. Uma (1) ou duas (2) pausas.
- 3 Comprometimento acentuado. Três (3) ou mais pausas.
- 4 Dificilmente consegue executar a tarefa.
 - a. Mão direita:
 - b. Mão esquerda:

26. Agilidade das pernas

Um pé de cada vez. Peça que o paciente levante o pé cerca de 8cm do chão e bata o calcanhar várias vezes, o mais rápido e amplo possível. Demonstre nos segundos iniciais. Observe por cerca de 10 segundos. Incentive o paciente para conseguir o seu melhor. Observe amplitude, velocidade e pausas.

- 0 Normal
- 1 Leve redução da amplitude ou velocidade, sem pausas.
- 2 Comprometimento moderado, com fadiga precoce. Uma (1) ou duas (2) pausas.
- 3 Comprometimento acentuado. Três (3) ou mais pausas.
- 4 Dificilmente consegue executar a tarefa.
 - a. Perna direita:
 - b. Perna esquerda:

27. Levantar da cadeira

Paciente deve estar sentado em uma cadeira com braços. Peça que ele fique em pé, com os braços cruzados sobre o peito.

- 0 Normal
- 1 Lento OU pode precisar de mais uma tentativa.
- 2 Apóia-se nos braços da cadeira.
- 3 Apóia-se nos braços da cadeira, mas tende a cair para trás OU necessita mais de uma tentativa.
- 4 Não consegue sem ajuda.

28. Postura

Paciente em pé, observe-o de frente, de costas e de lado.

- 0 Normal

- 1 Curvatura para frente discreta, podendo ser normal para idosos.
- 2 Curvatura definitivamente anormal, mesmo para idosos.
- 3 Curvatura para frente acentuada, com cifose. Pode ter curvatura moderada para um dos lados.
- 4 Flexão acentuada com grande anormalidade de postura.

29. Marcha

Observe o paciente caminhando. O balanço dos braços não é levado em consideração. Avalie velocidade, amplitude dos passos, pausas e passos acelerados (festinação).

- 0 Normal
- 1 Lento, com passos curtos, mas sem grande dificuldade. Não necessita de assistência. Sem festinação.
- 2 Apresenta dificuldade, mas não requer auxílio. Pode ter festinação.
- 3 Necessita de auxílio para caminhar.
- 4 Não consegue andar, mesmo com auxílio.

30. Estabilidade Postural

Paciente fica em pé, com os pés separados no máximo pela distância dos ombros. Examinador fica atrás do paciente e o avisa que vai empurrá-lo e que ele deve ficar firme, podendo dar passos para trás, se necessário. Primeiro dê um empurrão leve, como teste, e depois faça com maior força, o suficiente para que o paciente tenha que pelo menos dar meio passo para trás. Para maior segurança, o examinador deve estar atrás de uma parede.

- 0 Normal. Até dois passos.
- 1 Retropulsão, mas se recupera sem ajuda. Mais de dois passos, mas não necessita de auxílio do examinador.
- 2 Ausência de resposta postural. Examinador precisa segurar o paciente.
- 3 Muito instável. Tende a perder o equilíbrio sozinho. Paciente cai sozinho, antes do empurrão com mais força.
- 4 Não consegue ficar em pé.

31. Bradicinesia corporal

Avaliação global da lentidão dos movimentos. O levantar da cadeira e a marcha são bons momentos para avaliar essa questão. O balanço dos braços deve ser considerado.

- 0 Nenhuma.
- 1 Mínima lentidão. Poderia ser considerado normal por um examinador desapercebido.
- 2 Lentidão leve, mas definitivamente anormal.
- 3 Lentidão moderada.

Lentidão acentuada.

ANEXO F – Folha de aprovação SIPESQ



SIPESQ

Sistema de Pesquisas da PUCRS



Código SIPESQ: 5858

Porto Alegre, 24 de novembro de 2014.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica do INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "Fluência Verbal de pacientes portadores da Doença de Parkinson Idiopática tratados com a Técnica de Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico bilateral" coordenado por MIRNA WETTERS PORTUGUEZ. Caso este projeto necessite apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e/ou da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP/CEUA, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica do INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA

ANEXO G – Parecer consubstanciado do CEP – PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fluência Verbal de pacientes portadores da Doença de Parkinson Idiopática tratados com a Técnica de Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico bilateral

Pesquisador: Mirna Wetters Portuguez

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 39221514.9.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 930.884

Data da Relatoria: 22/01/2015

Apresentação do Projeto:

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda principal doença neurodegenerativa do mundo, superada em ocorrência apenas pela Doença de Alzheimer. A DP afeta de 1 a 2% dos indivíduos com mais de 60 anos e 4 a 5% dos indivíduos com mais de 85 anos e é uma doença relacionada à idade caracterizada por quatro sinais motores cardinais (tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural). Geralmente seu início ocorre em um dos lados do corpo e depois acomete o outro à medida que a doença progride. As manifestações clínicas têm uma correlação direta com a presença de degeneração neuronal na substância negra (SN) do mesencéfalo, reduzindo a quantidade do neurotransmissor dopaminérgico, acometendo, inicialmente, o tronco cerebral e o bulbo olfatório. Estas neurodegenerações tem um envolvimento de áreas corticais temporais e frontais. Atualmente existe um tratamento cirúrgico, a estimulação eletromagnética do Núcleo Subtalâmico (STN-DBS) que tem o objetivo de melhorar vários sintomas motores associados à DP, no entanto, em alguns casos, esses sintomas não motores, pioram após a cirurgia do implante do STN-DBS, sendo que o efeito colateral na cognição, mais comum, trata-se do declínio da Fluência Verbal.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 930.884

Investigar qual a intensidade e o impacto da frequência da estimulação eletromagnética do Núcleo Subtalâmico, no desempenho da Fluência Verbal nos pacientes portadores da Doença de Parkinson Idiopática.

Objetivo Secundário:

Comparar a Fluência Verbal (FV) e o desempenho motor dos pacientes parkinsonianos através da ciclagem do neuroestimulador, no período de uma hora:(i) Com os eletrodos intracerebrais para neuromodulação na frequência baixa e;(ii) Com os eletrodos intracerebrais para neuromodulação na frequência alta.Avaliar a Qualidade de Vida (QV) dos pacientes após a cirurgia.Investigar a relação da localização do neuroestimulador sobre a influência da FV. Relacionar os fatores sócio-demográficos como idade, escolaridade e hábitos de leitura e escrita com a FV.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O possível desconforto do participante está relacionado às perguntas e a regulagem do DBS.

Benefícios:

Os benefícios para os pacientes e para a sociedade são evidenciáveis ao se buscar uma abordagem que permita identificar fatores de risco para o desenvolvimento de declínio cognitivo em pacientes com DP. A identificação destes aspectos de forma precoce é fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, visando não apenas evitar ou retardar o declínio cognitivo nestes indivíduos, mas também permitir o avanço na compreensão e abordagem das doenças neurodegenerativas. Este estudo pretende Avaliar qual a intensidade e o impacto da frequência da estimulação eletromagnética do Núcleo Subtalâmico no desempenho da Fluência Verbal nos pacientes portadores da Doença de Parkinson Idiopática. Além disso, tem o intuito de comparar a Fluência Verbal dos pacientes que realizaram o procedimento para implante do DBS, quando estiver em frequência alta e baixa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto esta bem fundamentado com justificativa pertinente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os questionamentos anteriormente feitos pelo relator foram justificados e/ou corrigidos e os termos de apresentação obrigatória foram anexados.

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@puhrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 930.884

Recomendações:

Não há mais recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O estudo poderá ter início pois os aspectos éticos estão adequadamente contemplados.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 09 de Janeiro de 2015

Assinado por:
Rodolfo Herberto Schneider
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

ANEXO H – Parecer consubstanciado do CEP – HCPA/UFRGS

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE ACÚSTICA E PERCEPTIVO-AUDITIVA DA VOZ EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON SUBMETIDOS À ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA (ECP): VARIAÇÃO DE FREQUÊNCIA DO NEUROESTIMULADOR

Pesquisador: Carlos Roberto de Mello Rieder

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 42391015.7.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.094.402

Data da Relatoria: 03/06/2015

Apresentação do Projeto:

Estudos têm mostrado diferentes resultados em relação aos aspectos vocais dos pacientes que são submetidos à Estimulação Cerebral Profunda.

Assim, o objetivo deste projeto de pesquisa é analisar aspectos vocais em pacientes com Doença de Parkinson (DP) que foram submetidos à implantação da ECP com frequência alta e baixa do neuroregulador. Para isso, será realizado um estudo transversal. Serão recrutados do HCPA pacientes com diagnóstico de DP que foram submetidos à Estimulação Cerebral Profunda. Será realizada uma avaliação vocal e também serão avaliados fatores clínicos como sintoma motor predominante, sintoma motor inicial e lateralidade dos sintomas motores. A pesquisa será executada dentro do prazo de dois anos e contará com a colaboração do grupo de pesquisa em Distúrbios do Movimento do HCPA/UFRGS.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário

Analisar aspectos vocais em pacientes com DP que foram submetidos à implantação da ECP com diferentes frequências do neuroregulador.

Objetivo Secundário:

- Definir o padrão vocal dos pacientes cm DP através da análise acústica computadorizada da voz

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)359--7640 **Fax:** (51)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.094.402

e da análise perceptivo-auditiva.

- Identificar mudanças vocais na análise acústica e na análise perceptivo-auditiva dos pacientes com doença de Parkinson submetidos à implantação de ECP, com a frequência alta e baixa do neuroregulador.
- Analisar as alterações vocais dos pacientes com doença de Parkinson submetidos à implantação de ECP, com a frequência alta e baixa neuroregulador.
- Verificar a correlação dos padrões vocais com a frequência de alta e baixa do neuroregulador com tempo e estadiamento da doença, Hoehn & Yahr, sintoma inicial, lateralidade predominante e inicial da DP.
- Verificar a correlação dos padrões vocais com a frequência alta e baixa do neuroregulador com a Escala Unificada de Avaliação da DP (UPDRS).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos:

O estudo não prevê riscos à saúde dos participantes.

Benefícios:

O paciente que participar do estudo contribuirá para o conhecimento futuro na área específica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As avaliações vocais serão realizadas sempre no mesmo período do dia (turno da tarde) e todos os pacientes serão avaliados no momento da medicação.

Procedimento 1 – Caracterização clínica e sociodemográfica.

Será realizada uma avaliação clínica para coleta de dados sociodemográficos e clínicos conforme um protocolo semiestruturado.

Procedimento 2 – Avaliação Vocal e Motora nas Frequências alta e baixa.

Cada sujeito terá a frequência de seu neuroestimulador regulada bilateralmente para a frequência alta ou baixa.

Uma hora após a regulagem será realizada a coleta da amostra vocal em sala silenciosa, para a qual o ruído deverá ser inferior a 50 dB NPS aferido com medidor de nível de pressão sonora.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi incluído TCLE.

Recomendações:

Nada a recomendar.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)359--7640

Fax: (513)359--7640

E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.094.402

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1) Rever a descrição de riscos e desconfortos associados aos procedimentos do projeto;

RESPOSTA DOS PESQUISADORES: Descrição de riscos e desconfortos associados aos procedimentos do projeto (Página 30, no 3º parágrafo).

PENDÊNCIA ATENDIDA.

2) Foi incluído TCLE que necessita revisão visando contemplar as normas e diretrizes vigentes, sugerimos que os pesquisadores realizem uma consultoria junto à UARP/GPPG (ramal 8304) para auxiliar na redação do mesmo.

RESPOSTA DOS PESQUISADORES: Termo revisado.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto e TCLE de 16/05/2015 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deve estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (513)359--7640 **Fax:** (513)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.094.402

PORTO ALEGRE, 05 de Junho de 2015

Assinado por:
José Roberto Goldim
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)359--7640 **Fax:** (51)359--7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

ANEXO I – Artigo submetido

Movement Disorders

Deep brain stimulation frequency affects phonemic and verb fluency in Parkinson´s disease

Journal:	<i>Movement Disorders</i>
Manuscript ID	Draft
Wiley - Manuscript type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Fagundes, Valéria; Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul, Rieder, Carlos; Porto Alegre Clinical Hospital, neurology; Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Rehabilitation Sciences da Cruz, Aline; Porto Alegre Clinical Hospital, neurology Beber, Bárbara; Porto Alegre Clinical Hospital, neurology Portuguez, Mirna; Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul
Keywords:	Parkinson´s disease, Deep Brain Stimulation, subthalamic nucleus, verbal fluency

SCHOLARONE™
Manuscripts

Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Deep brain stimulation frequency on subthalamic nucleus affects phonemic and verb fluency in Parkinson's disease

Valéria de Carvalho Fagundes^{1, 2, 3}, Carlos R. M. Rieder PhD^{1,3,4}, Aline Nunes da Cruz^{3,4}, Bárbara Costa Beber, PhD³, Mima Wetters Portuguese PhD.^{1,2*}

¹ Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil.

² Brain Institute of Rio Grande do Sul (InsCer). Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil.

³ Porto Alegre Clinical Hospital (HCPA). Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil.

⁴ Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil.

*Correspondence to: Mima Wetters Portuguese. Address: Av. Ipiranga, 6690 – Building: 63, Zip Code: 90619-900. City: Porto Alegre – RS. Phone Number: 55 51 3320.3485 E. 2693. Mima@pucrs.br – www.pucrs.br/inscer.

Word count: 2.016

Potential conflict of interest: None reported.

Key words: Parkinson's disease; deep brain stimulation, subthalamic nucleus; verbal fluency.

Abstract

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease has been linked to a decline in verbal fluency in almost every studies comparing pre- and post-surgery period. The decline can be attributed to surgical effects, but the relative contributions of parameters of stimulation are little known. This study aimed to investigate the impact of the frequency of deep brain stimulation at the subthalamic nucleus in the performance of verbal fluency tasks in patients with Parkinson's disease, comparing the verbal fluencies and motor performance at low and high frequency of stimulation (60 Hz and 130 Hz). In the present study, twenty individuals with Parkinson's disease who were implanted with deep brain stimulation were evaluated. They were administered verbal fluency tasks (semantic, phonemic, verb and unconstrained) at low frequency (60 Hz) and high frequency (130Hz) with an interval of one hour between them. Patients showed a decrease in phonetic and verb fluency in 130 Hz. This finding is an indication that low frequency of stimulation may be less harmful for the cognition of these patients.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

Deep Brain Stimulation (DBS) at the subthalamic nucleus (STN) improves motor function and quality of life of patients with advanced Parkinson's disease (PD).^{1,2} However, some adverse effects are well documented in the literature, such as the reduction of verbal fluency (VF).^{1,2,2-14}

The decline in VF observed in PD patients who underwent DBS, is still not well understood. Studies hypothesize the real reasons for this decrease as a possible lesional effect from the surgery and/or an effect of the neuroestimulator parameters, for instance the frequency of stimulation.^{9,15-19} Thus, the need for studies verifying the impact of the parameters of a neurostimulator on VF, such as the case of the stimulation frequency, becomes evident.

The VF tasks are often used as operating measures of language and executive functions.²⁰ Among the different VF tasks, there is the semantic VF (requests words from a specific semantic group, such as animals or fruits),²⁰⁻²² phonemic VF (requests words that start with a certain letter),^{20,23} verb fluency or action (verb) fluency (requests words designating things that people can do)^{20,24} and the unconstrained VF (uses as a criterion the spontaneous production of any kind of word, being an indicator of the maximum cognitive production of verbal fluency for 150 seconds).^{25,26}

Therefore, different VF tasks may provide varied information about cognition since each kind of VF task needs to access specific lexical and/or semantic representations. The verb fluency task is an important task for the evaluation of PD, since studies have shown that it may be more sensitive to the cognitive impairment of these patients than other VF tasks.²⁷⁻²⁹ Additionally, the verb fluency has been reported as a possible marker of frontostriatal impairment.^{27,30,31}

This study aimed to analyze the impact of the low (60 Hz) and high (130Hz) frequency of STN-DBS on VF tasks of patients with PD. No studies reporting the consequences on the performance of VF in patients with PD who underwent STN-DBS in low (60Hz) and high (130Hz) frequency was found.

Methods

The present research is characterized by a randomized double-blind experimental study. The study was conducted with outpatients from the Neurology Service of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA).

1
2
3 The study included 20 patients with idiopathic PD diagnosed according to the
4 criteria of UK Parkinson's Disease Society Brain Bank,³² aged between 30 and 75
5 years, who received the SNT-DBS and who were stabilized; and Brazilian Portuguese
6 native speakers (assessed by a socio-cultural questionnaire).
7
8

9
10 Exclusion criteria were: history of current or past abuse of illicit drugs or
11 benzodiazepines in the last six months; signs of sensory disturbances (auditory or
12 visual) not corrected, audition was evaluated by an audiometric screening performed by
13 an audiologist; suggestive signs of severe depression (measured by the 17-item of the
14 Hamilton Depression Rating Scale - HAM-D, with cutoff of 23 for very severe
15 depression)^{33,34}, suggestive signs of dementia (screening done by MMSE, adapted for
16 local population by Chaves and Izquierdo, 1992, with scores according to age and
17 educational level of participants^{35,36}), history of alcoholism (screening with the CAGE
18 questionnaire by the score ≤ 1 ³⁷).
19
20
21
22

23
24 The sample was randomly divided in two groups. A neurologist adjusted half of
25 the participants to begin the procedures with frequency of 60 Hz and the other half with
26 the frequency of 130 Hz. The patients and the neuropsychologist who administered the
27 VF evaluation were blinded to the frequency of stimulation.
28
29

30
31 After adjusting the frequency of beginning the participants waited an hour to
32 carry out the VF tasks. They were administered the following VB tasks: phonemic VF
33 (FAS version and letter P)^{38,39}, semantic VF (animals)^{22,40}, unconstrained VF³⁹ and verb
34 fluency²⁷. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale - UPDRS-III was used for the
35 motor assessment⁴¹. Then, the neurologist adjusted the other frequency of stimulation
36 according to the randomization. The participants expected an hour to repeat the VF
37 testing and motor assessment. Upon completion of the assessments, the neurologist
38 stabilized the parameters of the SNT-DBS used by each participant.
39
40
41
42
43

44
45 The study was approved by the ethics committees of the institution and all
46 participants gave written informed consent.
47
48

49 50 **Statistical Analysis**

51
52 Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for Social
53 Sciences (SPSS version 21.0), with significance level of 5% ($p \leq 0.05$).
54

55
56 Continuous variables were described by mean (M) and standard deviation (SD).
57 Categorical variables were described by absolute and relative frequencies. The
58 distribution of variables was verified using the Shapiro-Wilk test.
59
60

1
2
3 To compare the VF performance between 60 Hz and 130 Hz frequencies we
4 used the generalized estimating equation model (GEE) adjusted by Bonferroni. It was
5 performed p adjustment for age and education level of the participants.
6
7
8

9 10 **Results**

11 The initial study sample consisted of 25 individuals, however 5 were excluded
12 for not meeting the inclusion criteria. The final study sample was composed by 20
13 participants with a mean age of 56.7 years (± 10.7) and educational level of 10.1 years
14 (± 5.2). Most patients were male (80%), with time of disease of 15.3 years (± 4.7), 2
15 years of surgery time (2-2), and in dopaminergic medication dosages of 5.6 on a day (\pm
16 1.6).
17
18

19 In Table 1 shows that the group at the 60 Hz frequency showed a significantly
20 better performance in phonemic and verb fluency. These results remained even after
21 adjusting p to age and education.
22
23

24 The participants performance for the phonemic (FAS and P) and verb fluency
25 according to the frequency of the STN-DBS is shown in the Figures 1, 2 and 3.
26
27

28 29 **Discussion**

30 The present study aimed to investigate the impact of modulation frequencies of
31 the STN-DBS on the performance of VF tasks in patients with PD.
32
33

34 When we compared the VFs and the motor performance between the low
35 frequency (60 Hz) and high frequency (130 Hz), we found that phonemic VF and action
36 verb fluency showed a significant decline in the high frequency. In the other hand, the
37 semantic and unconstrained VFs did not achieve statistical difference, even after
38 adjusting the p for age and educational level.
39
40

41 Different literature studies point to a decline in VF after SNT-DBS, being
42 verified by different methods such as: on/off stimulation, pre and post surgery, with or
43 without control group.^{1,3-5,7,8,8-10,12,42-53} However, some studies only described
44 stimulation parameters, meaning that they analyzed the frequency, speed and
45 wavelength, but there was no control for stimulation parameters.^{42-44,46,54-57} Literature
46 suggests that this VF decline may be a consequence of micro surgical injuries which
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 affect the cortical-basal circuits involved in the recovery processes of words.⁵⁸⁻⁶⁰
4
5 Nonetheless, further experiments are needed.
6

7
8 Other studies that evaluated the effect of 60Hz and 130Hz frequency in PD
9 patients who underwent SNT DBS, regarding freezing and swallowing showed a
10 significant improvement of the variables in the 60Hz frequency, whereas the 130Hz
11 worsened in one study and in another one could cause freezing or make it worse.^{61,62}
12
13 However, the effect of improvement in the gait freezing in frequency of 60 Hz, is not
14 yet clear if it is due to progression of disease or chronic stimulation with the frequency
15 of 130 Hz.⁶²
16
17

18
19 Phonemic and verb fluency, which were hampered by the high frequency of the
20 neurostimulator, have in common being tasks that involve frontal circuits and rely more
21 on executive functions.^{20,27,31,63} Semantic VF depends more on lexical-semantic
22 processes and temporal circuits.^{20,64} While the unconstrained VF is used to assess due to
23 right or left hemisphere lesions, however there is no studies about its construct validity
24 and brain areas involved.²⁶ There is a hypothesis for cognitive process of verbs, based
25 on the theory of embodied cognition, which states that the same brain areas involved in
26 planning and motor execution participate in the processing of lexical and semantic
27 access of verbs. This theory, though still controversial, helps to explain the deficits in
28 verb production observed in different clinical groups with parkinsonian syndromes.^{65,66}
29
30 The same way that the SNT-DBS affects the neural motors circuitry, it could also affect
31 lexical-semantic processes of actions, such as those involved in verbs fluency.
32
33

34
35 In the present study there was no statistical difference in motor performance of
36 patients, in relation with frequency. One hypothesis for this finding is the fact that
37 patients were under the effect of dopaminergic medication during the evaluation. If
38 there was no effect of medication, it could be expected that in the low frequency (60
39 Hz) had occurred a worsening of motor symptoms, whereas in the high frequency
40 possibly had occurred an improvement of motor performance.⁶¹
41
42

43
44 Our study suggest that the use of low frequency (60 Hz) has a smaller impact on
45 VF of PD patients; this result indicates that the lower frequency has less of an effect on
46 verbal fluency than the higher frequency. That is, the decline of phonemic VF and verb
47 fluency, in high frequency (130Hz) compared to the low frequency (60Hz). Thus, the
48 use of low frequency could be the frequency of choice in cases of patients who
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 prioritize maintenance of cognitive aspects, such as VF, in their daily activities.
4
5 However, further studies are needed with larger samples and that also verify the impact
6 of others parameters in STN-DBS (speed, wavelength) and dopaminergic medication.
7
8

9
10 **Authors' Roles:**

11
12
13 Valéria de Carvalho Fagundes: 1-A, 1-B, 1-C, 2-A, 2-B, 2-C, 3-A

14
15 Carlos R. M. Rieder: 1-A, 1-B, 1-C, 2-A, 2-C, 3-C

16
17 Aline Nunes da Cruz: 1-A, 1-B, 1-C, 3-B

18
19 Bárbara Costa Beber: 1-A, 2-B, 2-C, 3-B

20
21 Mirna Wetters Portuquez: 1-A, 1-B, 2-C, 3-B

22
23
24
25 1) Research project: A. Conception, B. Organization, C. Execution;

26
27 2) Statistical Analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and Critique;

28
29 3) Manuscript: A. Writing of the first draft, B. Review and Critique.
30
31
32

33
34
35 **REFERENCES**

- 36
37 1. Lewis CJ, Maier F, Eggers C, Pelzer EA, Maarouf M, Moro E, et al. Parkinson's
38 disease patients with subthalamic stimulation and carers judge quality of life
39 differently. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 May;20(5):514–9.
40
41 2. Witt K, Granert O, Daniels C, Volkmann J, Falk D, van Eimeren T, et al. Relation
42 of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of
43 subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized
44 trial. *Brain J Neurol.* 2013 Jul;136(Pt 7):2109–19.
45
46 3. Marshall DF, Strutt AM, Williams AE, Simpson RK, Jankovic J, York MK.
47 Alternating verbal fluency performance following bilateral subthalamic nucleus
48 deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012
49 Dec;19(12):1525–31.
50
51 4. Sáez-Zea C, Escamilla-Sevilla F, Katati MJ, Mínguez-Castellanos A. Cognitive
52 effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a controlled
53 study. *Eur Neurol.* 2012;68(6):361–6.
54
55 5. Borden A, Wallon D, Lefaucheur R, Derrey S, Fetter D, Verin M, et al. Does early
56 verbal fluency decline after STN implantation predict long-term cognitive outcome
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- after STN-DBS in Parkinson's disease? *J Neurol Sci.* 2014 Nov 15;346(1-2):299–302.
6. Keitel A, Ferrea S, Südmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L. Expectation modulates the effect of deep brain stimulation on motor and cognitive function in tremor-dominant Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013;8(12):e81878.
 7. Ehlen F, Krugel LK, Vonberg I, Schoenecker T, Kühn AA, Klostermann F. Intact lexicon running slowly--prolonged response latencies in patients with subthalamic DBS and verbal fluency deficits. *PLoS One.* 2013;8(11):e79247.
 8. Merola A, Rizzi L, Zibetti M, Artusi CA, Montanaro E, Angrisano S, et al. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: a different long-term outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 May;85(5):552–9.
 9. Aono M, Iga J-I, Ueno S-I, Agawa M, Tsuda T, Ohmori T. Neuropsychological and psychiatric assessments following bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2014 Sep;21(9):1595–8.
 10. Harati A, Müller T. Neuropsychological effects of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Surg Neurol Int.* 2013 Nov 20;4(Suppl 6):S443–7.
 11. Mikos A, Bowers D, Noecker AM, McIntyre CC, Won M, Chaturvedi A, et al. Patient-specific analysis of the relationship between the volume of tissue activated during DBS and verbal fluency. *NeuroImage.* 2011 Jan;54 Suppl 1:S238–46.
 12. Smith KM, O'Connor M, Papavassiliou E, Tarsy D, Shih LC. Phonemic verbal fluency decline after subthalamic nucleus deep brain stimulation does not depend on number of microelectrode recordings or lead tip placement. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Apr;20(4):400–4.
 13. Yamanaka T, Ishii F, Umemura A, Miyata M, Horiba M, Oka Y, et al. Temporary deterioration of executive function after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 May;114(4):347–51.
 14. Sjöberg RL, Lidman E, Häggström B, Hariz MI, Linder J, Fredricks A, et al. Verbal fluency in patients receiving bilateral versus left-sided deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2012 May;18(3):606–11.
 15. Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 2000 Jun;123 (Pt 6):1142–54.
 16. Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klinger H, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPI stimulation in Parkinson's disease. *Neurology.* 2000 Aug 8;55(3):411–8.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

17. Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2004 Oct;185:291–7.
18. Witt JK, Proffitt DR, Epstein W. Perceiving distance: a role of effort and intent. *Perception.* 2004;33(5):577–90.
19. Okun MS, Foote KD. Enough is enough: moving on to deep brain stimulation in patients with fluctuating Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009 Jun;66(6):778–80.
20. Pekkala S. Verbal Fluency Tasks and the Neuropsychology of Language. In: *The Handbook of the Neuropsychology of Language.* Blackwell Publishing Ltd.; 2012. p. 619–34.
21. Brucki, Suzana M, Fleury Malheiros, Okamoto IH, Bertolucci Paulo H. F. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr.* 1997;55(1):56–61.
22. Brucki S, Rocha M. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37:1771–7.
23. Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dement E Neuropsychol.* 2009;3(1):55–60.
24. Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, Tröster AI. Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia.* 1999 Dec;37(13):1499–503.
25. Beausoleil N, Fortin R, Blanc BL, Joannette Y. Unconstrained oral naming performance in right- and left-hemisphere-damaged individuals: When education overrides the lesion. *Aphasiology.* 2003 Jan 1;17(2):143–58.
26. Le Blanc B, Joannette Y. Unconstrained oral naming in left- and right-hemisphere-damaged patients: An analysis for naturalistic semantic strategies. *Brain Lang.* 1996;55:42–5.
27. Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, Koller WC, Tröster AI. Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999 Aug;21(4):435–43.
28. Signorini M, Volpato C. Action fluency in Parkinson's disease: a follow-up study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2006 Apr;21(4):467–72.
29. Herrera E, Cueto F. Action naming in Parkinson's disease patients on/off dopamine. *Neurosci Lett.* 2012 Apr 4;513(2):219–22.
30. Davis C, Heidler-Gary J, Gottesman RF, Crinion J, Newhart M, Moghekar A, et al. Action versus animal naming fluency in subcortical dementia, frontal dementias, and Alzheimer's disease. *Neurocase.* 2010 Jun;16(3):259–66.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

31. Beber BC, Chaves MLF. The Basis and Applications of the Action Fluency and Action Naming Tasks. *Dement Neuropsychol*. 2014;8(1):47–57.
32. 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.
33. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967 Dec;6(4):278–96.
34. Hooper CL, Bakish D. An examination of the sensitivity of the six-item Hamilton Rating Scale for Depression in a sample of patients suffering from major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2000 Mar;25(2):178–84.
35. Chaves ML, Izquierdo I. Differential diagnosis between dementia and depression: a study of efficiency increment. *Acta Neurol Scand*. 1992 Jun;85(6):378–82.
36. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B):777–81.
37. Amaral RA do, Malbergiera A. [Evaluation of a screening test for alcohol-related problems (CAGE) among employees of the Campus of the University of São Paulo]. *Rev Bras Psiquiatr São Paulo Braz* 1999. 2004 Sep;26(3):156–63.
38. Spreen O, Benton A. *Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia: Manual and instruction*. BC: University of Victoria; 1969.
39. Fonseca RP, Parente MA de MP, Cote H, Ska B, Joannette Y. *Bateria MAC - Bateria Montreal de Avaliação da Comunicação. Pró-Fono*; 2008.
40. Van der Elst W, Van Boxtel MPJ, Van Breukelen GJP, Jolles J. Normative data for the Animal, Profession and Letter M Naming verbal fluency tests for Dutch speaking participants and the effects of age, education, and sex. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2006 Jan;12(1):80–9.
41. Fahn S, Marsden C, Calne D, Goldstein M, Fahn S, Elton RL. and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park [NJ, USA]: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153–63.
42. Castelli L, Lanotte M, Zibetti M, Caglio M, Rizzi L, Ducati A, et al. Apathy and verbal fluency in STN-stimulated PD patients. An observational follow-up study. *J Neurol*. 2007 Sep;254(9):1238–43.
43. De Gaspari D, Siri C, Di Gioia M, Antonini A, Isella V, Pizzolato A, et al. Clinical correlates and cognitive underpinnings of verbal fluency impairment after chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 Jun;12(5):289–95.
44. 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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol.* 2009 May;65(5):586–95.
45. Cilia R, Siri C, Marotta G, De Gaspari D, Landi A, Mariani CB, et al. Brain networks underlining verbal fluency decline during STN-DBS in Parkinson's disease: an ECD-SPECT study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 Jul;13(5):290–4.
46. Castelli L, Perozzo P, Zibetti M, Crivelli B, Morabito U, Lanotte M, et al. Chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: effects on cognition, mood, anxiety and personality traits. *Eur Neurol.* 2006;55(3):136–44.
47. York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R, et al. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Jul;79(7):789–95.
48. Contarino MF, Daniele A, Sibilio AH, Romito LMA, Bentivoglio AR, Gainotti G, et al. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Mar;78(3):248–52.
49. Alegret M, Valldeoriola F, Marti M, Pilleri M, Junqué C, Rumià J, et al. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2004 Dec;19(12):1463–9.
50. Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinforiani E, et al. Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2009 Aug 15;24(11):1621–8.
51. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain J Neurol.* 2010 Sep;133(9):2664–76.
52. Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010 Feb;16(2):115–8.
53. Higginson CI, Wheelock VL, Levine D, King DS, Pappas CTE, Sigvardt KA. The clinical significance of neuropsychological changes following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2009 Jan;31(1):65–72.
54. Fimm B, Heber IA, Coenen VA, Fromm C, Noth J, Kronenbuerger M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves intrinsic alertness in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2009 Aug 15;24(11):1613–20.
55. Schoenberg MR, Mash KM, Bharucha KJ, Francel PC, Scott JG. Deep brain stimulation parameters associated with neuropsychological changes in subthalamic nucleus stimulation for refractory Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008;86(6):337–44.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

56. Erola T, Heikkinen ER, Haapaniemi T, Tuominen J, Juolasmaa A, Myllylä VV. Efficacy of bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006 Apr;148(4):389–94.
57. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2008 Jul;7(7):605–14.
58. Tröster AI, Fields JA, Testa JA, Paul RH, Blanco CR, Hames KA, et al. Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychologia*. 1998 Apr;36(4):295–304.
59. Tröster AI, Woods SP, Fields JA. Verbal fluency declines after pallidotomy: an interaction between task and lesion laterality. *Appl Neuropsychol*. 2003;10(2):69–75.
60. Troster AI. Neuropsychology of deep brain stimulation in neurology and psychiatry. *Front Biosci Landmark Ed*. 2009;14:1857–79.
61. Xie T, Vigil J, MacCracken E, Gasparaitis A, Young J, Kang W, et al. Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology*. 2015 Jan 27;84(4):415–20.
62. Xie T, Kang UJ, Warnke P. Effect of stimulation frequency on immediate freezing of gait in newly activated STN DBS in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Oct;83(10):1015–7.
63. Weiss EM, Siedentopf C, Hofer A, Deisenhammer EA, Hoptman MJ, Kremser C, et al. Brain activation pattern during a verbal fluency test in healthy male and female volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2003 Dec 11;352(3):191–4.
64. Pihlajamäki M, Tanila H, Hänninen T, Könönen M, Laakso M, Partanen K, et al. Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*. 2000 Apr;47(4):470–6.
65. Vigliocco G, Vinson DP, Druks J, Barber H, Cappa SF. Nouns and verbs in the brain: a review of behavioural, electrophysiological, neuropsychological and imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):407–26.
66. Bak TH. The neuroscience of action semantics in neurodegenerative brain diseases. *Curr Opin Neurol*. 2013 Dec;26(6):671–7.

Table 1 - Results of the comparison of the verbal fluency tasks and UPDRS-III between the different frequencies of SNT DBS.

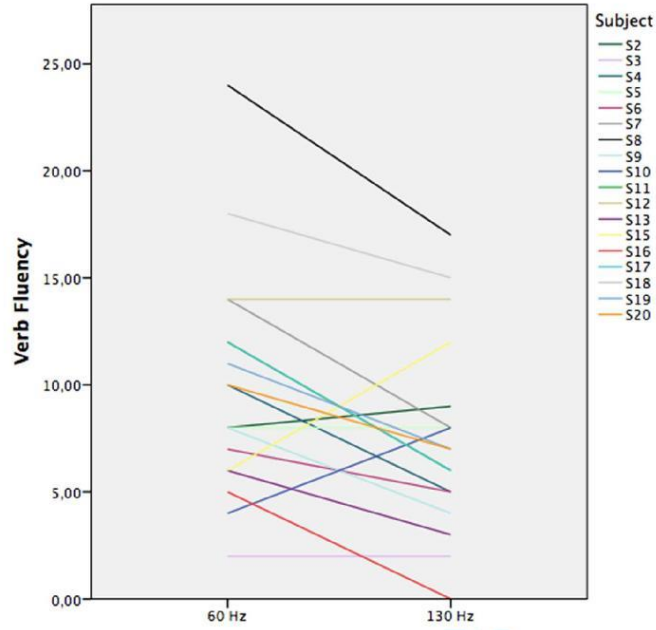
Variables	60 Hz	130 Hz	Difference	CI 95%	P	p adjusted *
	Mean \pm SE	Mean \pm SE				
UPDRS III	34,2 \pm 5,0	36,1 \pm 4,0	-1,88	-10,2 a 6,47	0,659	0,786
Verbal Fluency						
Phonemic – P	16,0 \pm 1,9	11,7 \pm 1,4	4,33	2,02 a 6,64	<0,001**	0,001**
Phonemic – FAS	26,0 \pm 3,5	22,7 \pm 2,7	3,33	0,35 a 6,32	0,028**	0,009**
Semantics	13,4 \pm 1,2	12,6 \pm 1,1	0,89	-0,86 a 2,64	0,319	0,319
(Animals)						
Unconstrained	29,8 \pm 3,1	27,0 \pm 2,7	2,83	-0,88 a 6,54	0,134	0,182
Verbs	9,5 \pm 1,2	7,1 \pm 1,0	2,35	0,64 a 4,06	0,007	0,002**

SE = standard error; 95% CI = 95% confidence interval; * Adjusted for age and educational level; ** $p \leq 0.05$

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

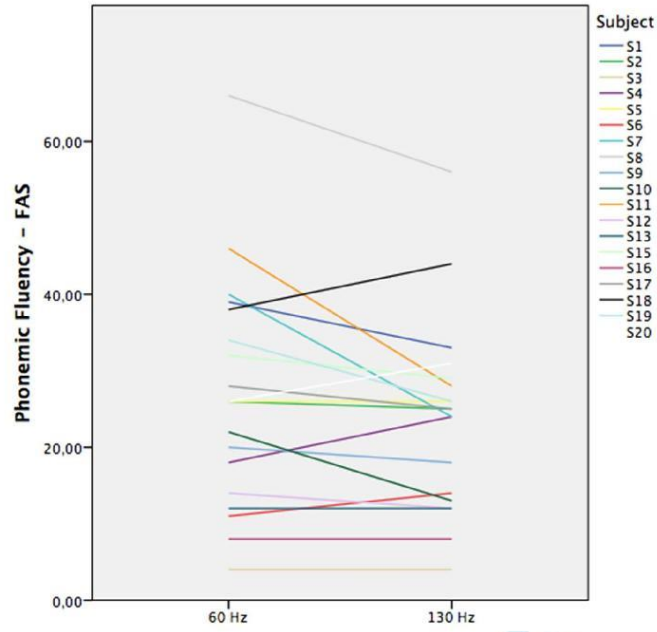
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1: Association between Verb Fluency and frequencies of the SNT-DBS.



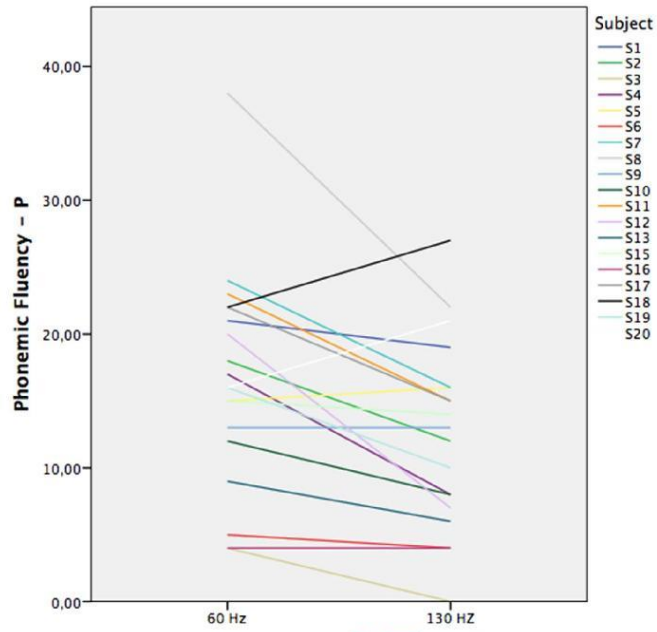
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 2: Association between Phonemic Fluency – “FAS” and frequencies of the SNT-DBS.



ew

Figure 3: Association between Phonemic Fluency – “P” and frequencies of the SNT DBS.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to Movement Disorders

Manuscript ID MDS-16-0056

Title Deep brain stimulation frequency affects phonemic and verb fluency in Parkinson's disease

Authors Fagundes, Valéria
Rieder, Carlos
da Cruz, Aline
Beber, Bárbara
Portuguez, Mirna

Date Submitted 14-Jan-2016

Author D

SCHOLARONE™



© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2015. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.
ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.