

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

DHARAH PUCK CORDEIRO FERREIRA BISPO

**ANÁLISE DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL EM INDIVÍDUOS COM
DOENÇA DE PARKINSON: um estudo neuropsicológico e de ressonância magnética**

Recife
2020

DHARAH PUCK CORDEIRO FERREIRA BISPO

**ANÁLISE DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL EM INDIVÍDUOS COM
DOENÇA DE PARKINSON: um estudo neuropsicológico e de ressonância magnética**

Tese apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutora em Neurociências.

Área de concentração: Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dra. Paula Rejane Beserra Diniz.

Recife

2020

Catálogo na Publicação (CIP)
Bibliotecária: Elaine Freitas CRB4-1740

B622a Bispo, Dharah Puck Cordeiro Ferreira
 Análise da substância branca cerebral em indivíduos com Doença de
 Parkinson: um estudo neuropsicológico e de ressonância magnética/
 Dharah Puck Cordeiro Ferreira Bispo. – 2020.
 117 f.: il.; tab.

 Orientadora: Paula Rejane Beserra Diniz
 Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de
 Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e
 Ciências do Comportamento. Recife, 2020.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Imagem por ressonância magnética. 2. Imagem de tensor de
 difusão. 3. Substância branca. 4. Doença de Parkinson. I. Diniz, Paula
 Rejane Beserra (Orientadora). II. Título.

612.665 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2020-146)

DHARAH PUCK CORDEIRO FERREIRA BISPO

**ANÁLISE DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL EM INDIVÍDUOS COM
DOENÇA DE PARKINSON: um estudo neuropsicológico e de ressonância magnética**

Tese apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutora em Neurociências.

Aprovada em: 27/03/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Marcelo Moraes Valença (Membro Titular Interno)
Depto. de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento – UFPE

Prof^a. Dra. Sandra Lopes de Souza (Membro Titular Interno)
Depto. de Anatomia Humana – UFPE

Prof^o. Dr. Carlos Ernesto Garrido Salmon (Membro Titular Externo)
Depto. de Física – FFCLRP – USP

Prof^o. Dr. Michel Mozinho dos Santos (Membro Titular Externo)
Núcleo de Telessaúde – UFPE

Prof^a. Dra. Carla Cabral dos Santos Accioly Lins (Membro Titular Externo)
Depto. de Anatomia Humana – UFPE

Dedico minha tese ao meu amor, Marcius Bispo, aos meus pais, Carlos Eduardo e Ivanir, a minha família e a todos os idosos com Parkinson e participantes saudáveis.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, o autor e consumidor da minha fé, que me permitiu vivenciar de forma intensa esse processo tão cheio de desafios, os quais contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Porque dEle, por Ele, e para Ele são todas as coisas.

À *Parkinson's Progression Markers Initiative* por ter autorizado a utilização do seu rico banco de dados, bem como aos seus voluntários que compartilharam suas informações em prol da ciência, sem os quais não seria possível concretizar esse estudo.

Ao meu amor, Marcius Bispo, que esteve presente nesse processo esbanjando amor, compreensão e paciência durante esse período, sempre me apoiando e incentivando. Seu apoio e auxílio foram imprescindíveis na construção e finalização da minha tese.

À minha família pelo constante apoio e expressão de amor e estímulo para enfrentar esse grande desafio. Agradeço em especial, a minha mãe e ao meu pai, Ivanir Ferreira e Carlos Puck, pela compreensão e pelo incentivo constante nos momentos de cansaço e desgaste. Não poderia deixar de mencionar a minha sogrita, Debora Bispo, e o meu sogro, Geraldo Antunes, por estarem presentes nessa trajetória.

Aos meus amigos pela compreensão durante minha ausência e pelo incentivo constante na busca dos melhores resultados.

À minha orientadora, Prof^a. Dra. Paula Diniz, pelas orientações sempre pertinentes, por encarar comigo cada desafio, que nos estimulava a alçar voos cada vez mais altos. Agradeço a paciência, o incentivo, o tempo gasto, por acreditar nos meus ideais e nas minhas ideias, pelas oportunidades de aprendizado e crescimento, e pelas conversas e amizade.

Ao grupo de pesquisa Neurociência Comportamental, que sonhou junto comigo e contribuiu através do compartilhamento de experiências.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo subsídio financeiro durante o curso de Doutorado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco por me privilegiar com excelentes docentes, em especial ao Prof^o Dr. Marcelo Valença. Não poderia deixar de mencionar a Prof^a Dra. Sandra Lopes, que com sua garra e perseverança surpreendeu e surpreende a todos com o seu exemplo de vida e por cada batalha vencida, com certeza você me incentivou a concluir o meu doutorado, a lutar por ele em cada desafio. E aos meus colegas, pelas contribuições e amizade construídas durante essa caminhada, em especial a Aristela Zanona e Raphael Souza, que estiverem comigo em diversos momentos dessa caminhada, seja nos momentos de dificuldade, como nos momentos

de alegria. Além disso, a Nathalia Alves, que algumas vezes ouviu meus desabafos e me ajudou com sua experiência anatômica, bem como Mário Mélo e Antonio Nigro, que estiverem presentes em diferentes momentos dessa caminhada.

À minha querida banca de qualificação e defesa composta pelo Profº. Dr. Carlos Ernesto Garrido Salmon, pela Profª. Dra. Maria Paula Foss, pelo Profº. Dr. Marcelo Moraes Valença, Profª. Dra. Sandra Lopes de Souza, Profº. Dr. Michel Mozinho dos Santos, Profª. Dra. Carla Cabral dos Santos Accioly Lins e Profª. Dra. Sarah Teófilo de Sá Roriz, agradeço as ricas contribuições e sugestões na construção da minha tese.

Enfim, o meu muito obrigada a todos que contribuíram direta e indiretamente para a concretização desse sonho.

De tudo, ficaram três coisas: a certeza de que ele estava sempre começando, a certeza de que era preciso continuar e a certeza de que seria interrompido antes de terminar. Fazer da interrupção um caminho novo. Fazer da queda um passo de dança, do medo uma escada, do sono uma ponte, da procura um encontro (SABINO, 2005, p. 154).

RESUMO

A doença de Parkinson surge em decorrência da degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, ocasionando distúrbios motores, como bradicinesia, tremor, rigidez e instabilidade postural. Além disso, ocorrem sintomas não motores, que podem estar relacionados com aspectos cognitivos e comportamentais, como a depressão e demência. Alterações na substância branca cerebral podem estar associadas com as mudanças cognitivas e comportamentais. Analisar as alterações estruturais da substância branca cerebral de pessoas com doença de Parkinson por meio da ressonância magnética, e correlacionar esses achados com os aspectos cognitivos e o estadiamento da doença de Parkinson. Trata-se de um estudo caso-controle retrospectivo, que está associado à *Parkinson's Progression Markers Initiative* financiado pela *The Michael J. Fox. Foundation for Parkinson's Research* e outros colaboradores. Foi utilizada uma amostra de conveniência com 71 participantes, os quais formaram dois grupos: o primeiro com 48 sujeitos com doença de Parkinson, e o segundo, por 23 indivíduos saudáveis. Para avaliar o estadiamento da doença de Parkinson foram utilizadas a escala unificada de avaliação da doença de Parkinson e a escala de Hoehn & Yahr. Na avaliação cognitiva, foram usadas a avaliação cognitiva Montreal e a escala de julgamento de orientação de linha de Benton. Através do *software* Freesurfer™ foi realizada a segmentação, baseada no atlas de Desikan-Killiany, e posterior a volumetria baseada em uma sequência ponderada em T1, bem como a avaliação das imagens por tensor de difusão, a qual foi realizada considerando os valores da anisotropia fracionada e da difusibilidade média por meio do alinhamento e multiplicação dos *labels* obtidos na etapa de segmentação. Esses dados foram analisados estatisticamente por meio *software* GraphPad Prism, versão 6.0 para Windows. Quando comparado o volume da substância branca do grupo com doença de Parkinson e indivíduos saudáveis foram identificadas cinco áreas com diferenças estatisticamente significativas: giro occipitotemporal lateral esquerdo, giro pós-central esquerdo, giro pré-central esquerdo, giro cíngulo anterior esquerdo e giro temporal transversal direito. Houve uma correlação significativa ao nível de 5% (-0,340) entre a substância branca do giro pré-central esquerdo e a escala de julgamento de orientação de linha de Benton. No que diz respeito à anisotropia fracionada, houve diferença significativa apenas na substância branca da porção rostral do giro do cíngulo anterior direito. Já no caso da difusibilidade média, a porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo e da porção anterior do corpo caloso diferiram os grupos. Além disso, houve uma correlação positiva (0,317) da porção anterior do corpo caloso com a escala unificada de avaliação da doença de Parkinson na subescala III. As alterações de

substância branca evidenciaram, através da ressonância magnética, a diminuição do volume da substância branca em indivíduos com Parkinson quando comparados aos indivíduos saudáveis, as quais apresentam importância clínica não apenas para função motora, mas também para os aspectos cognitivos. Espera-se que futuros estudos abordem a análise da substância branca com base na segmentação dos tratos, bem como utilizem a inteligência artificial na predição da doença de Parkinson.

Palavras-chave: Imagem por ressonância magnética. Imagem de tensor de difusão. Substância branca. Doença de Parkinson.

ABSTRACT

Parkinson's disease arises from the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra, causing motor disorders, such as bradykinesia, tremor, rigidity and postural instability. In addition, non-motor symptoms occur, which may be related to cognitive and behavioral aspects, such as depression and dementia. Changes in brain white matter may be associated with cognitive and behavioral changes. To analyze the structural alterations of the cerebral white matter of people with Parkinson's disease by magnetic resonance imaging, and to correlate these findings with the cognitive aspects and the staging of Parkinson's disease. This is a retrospective case-control study, which is associated with the Parkinson's Progression Markers Initiative funded by The Michael J. Fox. Foundation for Parkinson's Research and other contributors. A convenience sample of 71 participants was used, which formed two groups: the first was 48 subjects with Parkinson's disease, the second, by 23 healthy individuals. To assess Parkinson's disease staging, the unified disease Parkinson rating scale and the Hoehn & Yahr scale were used. In the cognitive evaluation, the Montreal cognitive assessment and the Benton judgment of line orientation were used. Using the Freesurfer™ software, time-weighted volumetric segmentation of longitudinal relaxation was performed, as well as the evaluation of images by diffusion tensor, considering the values of fractional anisotropy and mean diffusibility through the alignment and multiplication of labels based on the atlas of Desikan-Killiany. These data were analyzed statistically using GraphPad Prism software, version 6.0 for Windows. When comparing the volume of white matter in the group with Parkinson's disease and healthy individuals, five significant areas were identified: left lateral occipitotemporal gyrus, left post-central gyrus, left pre-central gyrus, left rostral anterior cingulate gyrus and right transverse temporal gyrus. There was a significant correlation at the 5% (-0.340) level between the white matter of the left pre-central gyrus and the Benton line orientation judgment scale. With regard to fractional anisotropy, there was a significant difference only in the white matter of the rostral portion of the right anterior cingulate gyrus. In the case of medium diffusibility, there was in the white matter the caudal portion of the left rostral anterior cingulate gyrus and the anterior portion of the corpus callosum. In addition, there was a positive correlation (0.317) between the anterior portion of the corpus callosum and the unified disease Parkinson rating scale in subscale III. Changes in white matter showed, through magnetic resonance imaging, a decrease in the volume of white matter in individuals with Parkinson's when compared to healthy individuals, which are clinically important not only for motor function, but also for cognitive aspects. It is expected that future studies will address the

analysis of white matter based on the segmentation of the tracts, as well as using artificial intelligence to predict Parkinson's disease.

Key words: Magnetic resonance imaging. Diffusion tensor imaging. White matter. Parkinson disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Classificação das fibras nervosas da substância branca cerebral	29
Figura 2 –	Classificação dos estágios neuropatológicos da doença de Parkinson de acordo com Braak e colaboradores (2003)	35
Figura 3 -	Fluxograma de seleção da amostra por conveniência	40
Figura 4 -	Síntese das etapas do procedimento de coleta de dados	43
Figura 5 –	Exemplos de mapas resultantes a partir da aquisição de dados de DTI com idosos com Parkinson. a) Anisotropia fracionada, b) Difusibilidade média	44
Gráfico 1 -	Regressão linear da anisotropia fracionada da substância branca do giro do cíngulo anterior direito e da UPDRS total (a), MoCA (b) e BJLO (c)	54
Gráfico 2 –	Regressão linear da difusibilidade média da substância branca da porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo (a) e porção anterior do corpo caloso (b) com a UPDRS total	55
Gráfico 3 –	Regressão linear da difusibilidade média da substância branca da porção anterior do corpo caloso com a UPDRS III	56
Gráfico 4 –	Regressão linear da difusibilidade média da substância branca da porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo (a) e da porção anterior do corpo caloso (b) com a MoCA	56
Gráfico 5 –	Regressão linear da difusibilidade média da substância branca da porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo (a) e da porção anterior do corpo caloso (b) com o BJLO	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Característica do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo idade, escolaridade, dominância manual, lado predominante acometido no início da DP, medicamentos usados na DP, estadiamento da DP e testes cognitivos	46
Tabela 2 -	Volume da substância branca cerebral das áreas que apresentaram diferença significativa do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson	47
Tabela 3 -	Coeficientes de correlação da substância branca cerebral de indivíduos com doença de Parkinson em relação à substância branca de determinadas áreas significativas e a UPDRS	48
Tabela 4 -	Coeficientes de correlação da substância branca cerebral de indivíduos com doença de Parkinson em relação à substância branca de determinadas áreas significativas e a MoCA	49
Tabela 5 -	Coeficientes de correlação da substância branca cerebral de indivíduos com doença de Parkinson em relação à substância branca de determinadas áreas significativas e o BJLO	49
Tabela 6 -	Assimetria inter-hemisférica da substância branca cerebral de indivíduos com doença de Parkinson segundo a região considerando a média, o valor de p e o valor de Δ	50
Tabela 7 -	Assimetria inter-hemisférica da substância branca cerebral de indivíduos saudáveis segundo a região considerando a média, o valor de p e o valor de Δ	51
Tabela 8 -	Anisotropia fracionada da substância branca cerebral do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região considerando a média e o valor de p	53
Tabela 9 -	Coeficiente de correlação da anisotropia fracionada de indivíduos com doença de Parkinson em relação à substância branca de determinadas áreas significativas e a UPDRS, MoCA e BJLO	53
Tabela 10 -	Difusibilidade média da substância branca cerebral do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região considerando a média e o valor de p	54

Tabela 11 - Coeficiente de correlação da difusibilidade média de indivíduos com doença de Parkinson em relação à substância branca cerebral de determinadas áreas significativas e a UPDRS, MoCA e BJLO	55
---	----

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AVDs	atividade de vida diária
BJLO	do inglês, <i>Benton judgment of line orientation</i> , escala de julgamento de orientação de linha de Benton
CC	do inglês, <i>corpus callosum</i> , corpo caloso
CC_Anterior	porção anterior do corpo caloso
CC_Central	porção central do corpo caloso
CC_Mid_Anterior	porção anterior média do corpo caloso
CC_Mid_Posterior	porção posterior média do corpo caloso
CC_Posterior	porção posterior do corpo caloso
CCL	comprometimento cognitivo leve
CEP	comitê de ética em pesquisa
CerebralWhiteMatterVol	volume de substância branca cerebral
DM	difusibilidade média
D $\perp$	difusibilidade perpendicular
DP	doença de Parkinson
DTI	do inglês, <i>diffusion tensor image</i> , imagem por tensor de difusão
EstimatedTotalIntraCranialVol	volume intracraniano total estimado
FA	do inglês, <i>fractional anisotropy</i> , anisotropia fracionada
FLAIR	do inglês, <i>fluid attenuated inversion recovery</i> , inversão e recuperação com atenuação de fluídos
fMRI	imagem por ressonância funcional
FOV	do inglês, <i>field of view</i> , campo de visão
HC	Hospital das Clínicas
HY	do inglês, <i>Hoehn & Yahr scale</i> , escala de Hoehn & Yahr
IA	inteligência artificial
IRM	imagem por ressonância magnética
IS	indivíduos saudáveis
Left-UnsegmentedWhiteMatter	substância branca esquerda não segmentada
lh	do inglês, <i>left</i> , esquerdo (a)
lhCerebralWhiteMatterVol	volume da substância branca cerebral esquerda

LONI	do inglês, <i>Laboratory of Neuro Imaging</i>
LSB	lesão de substância branca
LSBPr	lesão de substância branca profunda
LSBPV	lesão de substância branca periventricular
MMSE	do inglês, <i>mini-mental state exam</i> , mini-exame do estado mental
MoCA	do inglês, <i>Montreal cognitive assessment</i> , avaliação cognitiva Montreal
NUTES	Núcleo de Telessaúde
PSP	paralisia supranuclear progressiva
rh	do inglês, <i>right</i> , direito (a)
rhCerebralWhiteMatterVol	volume da substância branca cerebral direita
Right-UnsegmentedWhiteMatter	substância branca direita não segmentada
RM	ressonância magnética
T1	tempo de relaxamento longitudinal
T2	tempo de relaxamento transversal
TC	tomografia computadorizada
TE	tempo de <i>echo</i>
TR	tempo de repetição
UCLA	do inglês, <i>University of Southern California</i> , Universidade do Sul da Califórnia
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UPDRS	do inglês, <i>unified disease Parkinson rating scale</i> , escala unificada de avaliação da doença de Parkinson
wm	do inglês, <i>white matter</i> , substância branca
wm-lh-caudalanteriorcingulate	substância branca da porção caudal do giro cíngulo anterior esquerdo
wm-lh-caudalmiddlefrontal	substância branca da porção caudal do giro frontal médio esquerdo
wm-lh-cuneus	substância branca do cúneo esquerdo
wm-lh-entorhinal	substância branca entorrinal esquerda
wm-lh-frontalpole	substância branca do pólo frontal esquerdo
wm-lh-fusiform	substância branca do giro fusiforme esquerdo

wm-lh-inferiorparietal	substância branca do lóbulo parietal inferior esquerdo
wm-lh-inferiortemporal	substância branca do giro temporal inferior esquerdo
wm-lh-insula	substância branca da ínsula esquerda
wm-lh-isthmuscingulate	substância branca do istmo do giro do cíngulo esquerdo
wm-lh-lateraloccipital	substância branca da região lateral do lobo occipital esquerda
wm-lh-lateralorbitofrontal	substância branca da região orbitofrontal lateral esquerda
wm-lh-lingual	substância branca do giro lingual esquerdo
wm-lh-medialorbitofrontal	substância branca da região orbitofrontal medial esquerda
wm-lh-middletemporal	substância branca do giro temporal médio esquerdo
wm-lh-paracentral	substância branca do lóbulo paracentral esquerdo
wm-lh-parahippocampal	substância branca do giro parahipocampal esquerdo
wm-lh-parsopercularis	substância branca porção opercular do giro frontal inferior esquerdo
wm-lh-parsorbitalis	substância branca da porção orbital do giro frontal inferior esquerdo
wm-lh-parstriangularis	substância branca da porção triangular do giro frontal inferior esquerdo
wm-lh-pericalcarine	substância branca do córtex pericalcarino esquerdo
wm-lh-postcentral	substância branca do giro pós-central esquerda
wm-lh-posteriorcingulate	substância branca do giro do cíngulo posterior esquerdo
wm-lh-precentral	substância branca do giro pré-central esquerdo
wm-lh-precuneus	substância branca do pré-cúneo esquerdo
wm-lh-rostralanteriorcingulate	substância branca da porção rostral do giro cíngulo anterior esquerdo
wm-lh-rostralmiddlefrontal	substância branca da porção rostral do giro frontal médio esquerdo
wm-lh-superiorfrontal	substância branca do giro frontal superior esquerdo
wm-lh-superiorparietal	substância branca do lóbulo parietal superior esquerdo
wm-lh-superiortemporal	substância branca do giro temporal superior esquerdo
wm-lh-supramarginal	substância branca do giro supramarginal esquerdo
wm-lh-temporalpole	substância branca do pólo temporal esquerdo

wm-lh-transversetemporal	substância branca do giro temporal transversal esquerdo
wm-rh-caudalanteriorcingulate	substância branca da porção caudal do giro cíngulo anterior direito
wm-rh-caudalmiddlefrontal	substância branca da porção caudal do giro frontal médio direito
wm-rh-cuneus	substância branca do cíneo direito
wm-rh-entorhinal	substância branca entorrinal direita
wm-rh-frontalpole	substância branca do pólo frontal direito
wm-rh-fusiform	substância branca do giro fusiforme direito
wm-rh-inferiorparietal	substância branca do lóbulo parietal inferior direito
wm-rh-inferiortemporal	substância branca do giro temporal inferior direito
wm-rh-insula	substância branca da ínsula direita
wm-rh-isthmuscingulate	substância branca do istmo do giro do cíngulo direito
wm-rh-lateraloccipital	substância branca da região lateral do lobo occipital direita
wm-rh-lateralorbitofrontal	substância branca da região orbitofrontal lateral direita
wm-rh-lingual	substância branca do giro lingual direito
wm-rh-medialorbitofrontal	substância branca da região orbitofrontal medial direita
wm-rh-middletemporal	substância branca do giro temporal médio direito
wm-rh-paracentral	substância branca do lóbulo paracentral direito
wm-rh-parahippocampal	substância branca do giro para-hipocampal direito
wm-rh-parsopercularis	substância branca porção opercular do giro frontal inferior direito
wm-rh-parsorbitalis	substância branca da porção orbital do giro frontal inferior direito
wm-rh-parstriangularis	substância branca da porção triangular do giro frontal inferior direito
wm-rh-pericalcarine	substância branca do córtex pericalcarino direito
wm-rh-postcentral	substância branca do giro pós-central direito
wm-rh-posteriorcingulate	substância branca do giro do cíngulo posterior direito
wm-rh-precentral	substância branca do giro pré-central direito
wm-rh-precuneus	substância branca do pré-cúneo direito

wm-rh-rostralanteriorcingulate	substância branca da porção rostral do giro cíngulo anterior direito
wm-rh-rostralmiddlefrontal	substância branca da porção rostral do giro frontal médio direito
wm-rh-superiorfrontal	substância branca do giro frontal superior direito
wm-rh-superiorparietal	substância branca do lóbulo parietal superior direito
wm-rh-superiortemporal	substância branca do giro temporal superior direito
wm-rh-supramarginal	substância branca do giro supramarginal direito
wm-rh-temporalpole	substância branca do pólo temporal direito
wm-rh-transversetemporal	substância branca do giro temporal transversal direito

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	APRESENTAÇÃO	23
1.2	HIPÓTESE	25
1.3	OBJETIVOS	25
1.3.1	Geral	25
1.3.2	Específicos	26
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	27
2.1	DOENÇA DE PARKINSON	27
2.2	SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL	29
2.3	ALTERAÇÕES DE SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL EM INDIVÍDUOS COM PARKINSON	29
2.4	APLICAÇÕES DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA DOENÇA DE PARKINSON	31
2.4.1	Imagens por tensor de difusão	32
2.4.2	Imagens por tensor de difusão na doença de Parkinson	32
2.5	OUTRAS ALTERAÇÕES PRESENTES NA SUBSTÂNCIA BRANCA EM DECORRÊNCIA DO PARKINSON	33
2.6	PARKINSON E O COMPROMETIMENTO COGNITIVO	34
2.6.1	Correlação entre os achados de imagem e o comprometimento cognitivo na doença de Parkinson	37
3	MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	38
3.2	DELINEAMENTO E LOCAL DO ESTUDO	38
3.3	SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	39
3.4	PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	41
3.5	ANÁLISE DE DADOS	43
3.5.1	Segmentação volumétrica	43
3.5.2	Avaliação das imagens por tensor de difusão	44
3.5.3	Análise estatística	45
4	RESULTADOS	46
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	46

4.2	ANÁLISE DO VOLUME DE SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL	47
4.2.1	Indivíduos saudáveis versus indivíduos com doença de Parkinson	47
4.3	CORRELAÇÕES RELACIONADAS AO VOLUME DA SUBSTÂNCIA BRANCA	48
4.3.1	Correlação entre áreas cerebrais de interesse e a UPDRS de indivíduos com DP	48
4.3.2	Correlação entre áreas cerebrais de interesse e a MoCA de indivíduos com DP	49
4.3.3	Correlação entre áreas cerebrais de interesse e o BJLO de indivíduos com DP .	49
4.4	AVALIAÇÃO DE ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA	50
4.4.1	Avaliação de assimetria inter-hemisférica de indivíduos com doença de Parkinson	50
4.4.2	Avaliação de assimetria inter-hemisférica de indivíduos saudáveis	51
4.4.3	Comparações entre as avaliações de assimetria inter-hemisférica entre os grupos	52
4.5	ANÁLISE DA ANISOTROPIA FRACIONADA DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL	52
4.5.1	Correlação da anisotropia fracionada da substância branca cerebral de indivíduos com Parkinson com as avaliações cognitivas	53
4.6	ANÁLISE DA DIFUSIBILIDADE MÉDIA DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL	54
4.6.1	Correlação da difusibilidade média da substância branca cerebral de indivíduos com Parkinson com as avaliações cognitivas	55
5	DISCUSSÃO	58
5.1	LIMITAÇÕES	63
5.2	FUTURAS PESQUISAS	64
6	CONCLUSÃO	65
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICE A – DADOS REFERENTES AO VOLUME DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL	82
	APÊNDICE B – DADOS REFERENTES À ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL DE INDIVÍDUOS COM PARKINSON	87

APÊNDICE C – DADOS REFERENTES À ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS	89
APÊNDICE D – DADOS REFERENTES À COMPARAÇÃO DA ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL DE INDIVÍDUOS COM PARKINSON E SAUDÁVEIS	91
APÊNDICE E – ANISOTROPIA FRACIONADA DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL LOCALIZADA NO LOBO FRONTAL DO GRUPO DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E COM DOENÇA DE PARKINSON	93
APÊNDICE F – DIFUSIBILIDADE DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL LOCALIZADA NO LOBO FRONTAL DO GRUPO DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E COM DOENÇA DE PARKINSON	98
ANEXO A – ESCALA DE HOEHN & YAHR	103
ANEXO B – ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON (UPDRS)	104
ANEXO C – AVALIAÇÃO COGNITIVA MONTREAL (MoCA) – VERSÃO EXPERIMENTAL BRASILEIRA	110
ANEXO D – AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DO BANCO DE DADOS	111
ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	112
ANEXO F – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE	116
ANEXO G – CARTA DE ANUÊNCIA	117

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO

A doença de Parkinson (DP) alcança todos os grupos étnicos e classes sociais, distinguindo-se conforme a área geográfica, sendo assim é considerada como universal e de alta prevalência (REIS, 2004; ALVES et al., 2008). Além disso, é a segunda doença neurodegenerativa mais comum (ALVES et al., 2008; DE PABLO-FERNANDES et al., 2019).

Entre 1990 a 2015, o número de indivíduos acometidos pela DP mundialmente dobrou (GBD, 2017). Observa-se um aumento da prevalência da DP durante o envelhecimento, em torno de 1% nas pessoas com mais de 60 anos de idade (MARSDEN, 1994; DE LAU; BRETELER, 2006), com uma acentuação crescente de 3% a 5% em pessoas com 85 anos ou mais (ALVES et al., 2008), logo, o envelhecimento tem sido associado como uma das causas mais comuns das doenças neurodegenerativas (JACKSON, 2014; KANAZAWA, 2001; BERTRAM; TANZI, 2005). A prevalência do Parkinson varia entre 100 e 200 por 100.000 pessoas (TYNES; STORSTEIN, 2017).

O surgimento da DP ocorre em decorrência da degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, sendo a camada mais acometida a ventrolateral. Nesta estão presentes os neurônios que se projetam para o putâmen dorsal do *striatum* (KALIA; LANG, 2015; HUGHES et al., 1992; ALVES et al., 2008). Com isso, ocasiona frequentemente distúrbios motores, como bradicinesia, tremor, rigidez e instabilidade postural (HUGHES et al., 1992; ALVES et al., 2008; DE PABLO-FERNANDES et al., 2019).

Destarte, a presença de sintomas físicos compromete gradativamente o sujeito com DP, conforme o prognóstico clínico em todos os sentidos, acometendo desde a área física até mesmo a psicológica, causando incapacidade, isolamento social e diminuição da qualidade de vida (CAMARGOS et al., 2004; DOMINGO, 2015). O comprometimento cognitivo leve pode ocorrer em 20-40% dos indivíduos recém-diagnosticados com DP (YARNALL et al., 2014; AARSLAND et al., 2009), o que pode contribuir futuramente para o desenvolvimento de demências relacionadas à doença, como a demência dos corpos de Lewy (BROEDERS et al., 2013).

No entanto, muitas vezes o processo patológico da DP começa em estruturas não dopaminérgicas do cérebro ou no sistema nervoso periférico, neste momento os sintomas não motores, geralmente, prevalecem (POSTUMA et al., 2015). A associação com outros sintomas não motores pode estar relacionada com aspectos cognitivos e comportamentais, como a

depressão, demência, ansiedade, distúrbios de sono, alterações de humor e linguagem (SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017; DOMINGO, 2015; SCHAPIRA; TOLOSA, 2010; HELY et al, 2008; DAVIE, 2008; CHAUDHURI; HEALY; SCHAPIRA, 2006). Dessa forma, outras regiões cerebrais têm apresentado perda neuronal devido à presença da DP, como o núcleo de rafe, o *locus ceruleus*, hipocampo, entre outras (DICKSON et al., 2012).

Desde a descoberta da DP, o diagnóstico foi fundamentado apenas nos aspectos clínicos, sobretudo as manifestações motoras (PARKINSON, 1817). Atualmente, os critérios do diagnóstico clínico da DP são a presença da bradicinesia combinada com o tremor de repouso e/ou a rigidez (POSTUMA et al., 2015).

Vale salientar, que ainda não há a utilização do marcador biológico para o diagnóstico, ou seja, a realização de outros exames complementares é indicada com o intuito de eliminar outras patologias que apresentam um quadro clínico semelhante à DP (MILLER; O'CALLAGHAN, 2015; ALVES et al., 2008).

O diagnóstico precoce de doenças neurodegenerativas tem sido aperfeiçoado a partir de diferentes métodos de neuroimagem estrutural e funcional, os quais contribuem para o controle da progressão da doença, bem como favorecem a utilização do tratamento mais adequado (STOESSL, 2012; LOEWE; OSCHATZ; PRAYER, 2002).

A ressonância magnética (RM) é uma técnica de imageamento capaz de produzir imagens em alta resolução, permitindo uma análise mais detalhada do cérebro do que a tomografia computadorizada por raio-x (TC) (OSBORN, 2010), esta tem sido utilizada como um suporte ao diagnóstico e tem possibilitado identificar lesões de substância branca e substância cinzenta por meio da RM estrutural (TEIXEIRA, 2012; ZUIANI, 2015).

As lesões de substância branca (LSB) podem ser definidas como anormalidades comumente encontradas em idosos e visualizadas através das sequências ponderadas em tempo de relaxamento transversal (T2) e inversão e recuperação com atenuação de fluidos (FLAIR) (ZUIANI, 2015). Infere-se que as alterações identificadas pela RM estrutural na substância branca podem estar relacionadas com as alterações cognitivas e comportamentais (TEIXEIRA, 2012; VESELÝ; REKTOR, 2016). As hiperintensidades da substância branca sugerem a presença de dano tecidual, que pode estar relacionado à desmielinização em diferentes graus, bem como a perda/dano axonal (GOUW et al., 2011; DUNCAN et al., 2016).

Ainda existem lacunas e contradições relacionadas ao estudo da substância branca na DP, como no caso dos resultados encontrados em decorrência da ausência de uma sistematização dos estudos e variedade de métodos aplicados para a avaliação das LSB (VESELÝ; REKTOR, 2016). Alguns estudos têm relacionado a origem dessas LSB com a

presença de patologias vasculares, considerando até mesmo o Parkinsonismo vascular (GOUW et al., 2011; BOHNEN; ALBIN, 2011). A presença dessas lesões tem tido impacto negativo na cognição de pessoas acometidas pela DP (VESELÝ; REKTOR, 2016), o que eleva a importância da detecção e intervenção prévia dos riscos vasculares com o intuito de minimizar o comprometimento cognitivo do sujeito (KANDIAH et al., 2013). Porém, ainda não estão claros os impactos da DP na substância branca, e consequentemente se o comprometimento cognitivo está relacionado ou não a mesma.

Outra lacuna foi evidenciada no estudo de Tessa e colaboradores (2008), que é a necessidade de avaliar e correlacionar os aspectos cognitivos e motores com as IRM, pois este estudo apenas comparou as alterações do volume cerebral da substância cinzenta e da substância branca presentes nos estágios iniciais da DP.

Dessa forma, é possível perceber que ainda é preciso aprofundar o conhecimento acerca da relação entre a substância branca e a DP, contrapondo a corrente de estudos que direciona apenas para análise da substância cinzenta. Neste contexto, surge o seguinte questionamento: a doença de Parkinson ocasiona algum tipo de alteração na substância branca cerebral que está relacionada com o comprometimento cognitivo ou o estadiamento da doença? Para responder a esta questão, foi delimitado o seguinte objetivo geral: analisar as alterações estruturais da substância branca cerebral de pessoas com doença de Parkinson por meio da ressonância magnética, e correlacionar esses achados com os aspectos cognitivos e o estadiamento da doença de Parkinson.

1.2 HIPÓTESE

A doença de Parkinson produz alterações estruturais na substância branca cerebral, as quais podem estar relacionadas ao comprometimento cognitivo e estadiamento desta doença.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Geral

Analisar as alterações estruturais da substância branca cerebral de pessoas com doença de Parkinson por meio da ressonância magnética, e correlacionar esses achados com os aspectos cognitivos e o estadiamento da doença de Parkinson.

1.3.2 Específicos

- Avaliar as alterações volumétricas de substância branca cerebral através da ressonância magnética e verificar sua correlação com os aspectos cognitivos e o estadiamento da doença;
- Correlacionar as alterações volumétricas da substância branca cerebral em idosos com a doença de Parkinson e saudáveis;
- Localizar as regiões que apresentam indícios de desmielinização através de imagens por tensor de difusão e verificar sua correlação com os aspectos cognitivos e o estadiamento da doença.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 DOENÇA DE PARKINSON

A DP foi descrita por James Parkinson como Paralisia Agitante pela primeira vez em 1817, em sua monografia intitulada “*An Essay on the Shaking Palsy*” (PARKINSON, 1817). Após esse momento foi cognominada com o epônimo do seu nome pelo neurologista francês Charcot (BARBOSA; TEIVE, 2010).

É a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente (ALVES et al., 2008; DE PABLO-FERNANDES et al., 2019). No mundo, sua prevalência tem sido por volta de 10 milhões de pessoas, enquanto no Brasil esse número é aproximadamente de 220 mil (DORSEY et al., 2007). Sugere-se que o número de indivíduos acometidos pela DP mais que dobrará em 2030 (DORSEY et al., 2007).

Durante o processo de envelhecimento há um aumento da prevalência da DP, que alcança 1% em indivíduos acima de 60 anos (MARSDEN, 1994). Logo, observa-se uma crescente prevalência da DP no mundo em decorrência da idade (todos por 100.000 habitantes): 60 a 69 anos com 428 casos; 70 a 79 anos com 1.087; e 80 anos ou mais com 1.903, com exceção da faixa etária entre 65 e 74 anos com 425 (PRINGSHEIM et al., 2014).

Também pode iniciar-se frequentemente a partir dos 50 anos de idade (MASSANO, 2011; SNELL, 2003). Vale salientar, que indivíduos mais jovens apresentam uma resposta melhor ao L-dopa, bem como menores complicações motoras, incapacidade e disfunção cognitiva (POST et al., 2007; 2008). Além disso, quando comparados indivíduos com indivíduos mais velhos com Parkinson, foi possível observar um aumento do comprometimento cognitivo, das taxas de demências e um curso mais rápido de progressão da doença (HIETANEN; TERÄVÄINEN, 1988; MARTTILA; RINNE, 1976).

Os distúrbios motores são característicos do quadro clínico de um indivíduo acometido pela DP, os quais são resultantes da degeneração dopaminérgica da substância negra do mesencéfalo (ALVES et al., 2008). A DP não está restrita apenas a esses sintomas, pode estar associada aos sintomas não motores que estão relacionados aos aspectos cognitivos e comportamentais, como no caso da depressão e demência (DOMINGO, 2015; MCNAMARA, 2011; SCHAPIRA, 2010; HELY et al, 2008; DAVIE, 2008).

O padrão ouro de diagnóstico da DP é eminentemente clínico, pois é necessária a presença da bradicinesia associada com qualquer um dos seguintes sintomas: tremor de repouso e/ou rigidez (POSTUMA et al., 2015). No Brasil, o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas –

doença de Parkinson (2010) utiliza parâmetros similares ao supracitado que foi elaborado pelo Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido, que são a bradicinesia associada com a rigidez muscular e/ou tremor de repouso (4-6 Hz) avaliado clinicamente e/ou instabilidade postural (HUGHES et al., 1992).

Contudo, é impossível durante a vida ter a certeza diagnóstica, cerca de 75-95% dos indivíduos acometidos pela DP têm seu diagnóstico confirmado por meio da autópsia realizada por especialistas (HUGHES et al., 1992; TOLOSA; WENNING; POEWE, 2006; LITVAN et al., 1998).

Na medida em que o diagnóstico é realizado, grande parte das fibras e da substância negra encontra-se em degeneração avançada, tendo em vista que os processos patológicos relacionados ao surgimento da DP instalam-se muito antes do aparecimento dos sintomas motores (MASSANO, 2011; PÉRAN et al., 2010).

Uma das formas de classificar a DP conforme o estágio ocorre por meio da utilização da escala de Hoehn & Yahr modificada (HY), que classifica em cinco estágios a gravidade da DP com base nas medidas globais de sinais e sintomas, as quais permitem classificar o indivíduo quanto ao nível de incapacidade (HOEHN; YAHR, 1967; GOULART; PEREIRA, 2005). E, a outra maneira é através da escala unificada de avaliação da doença de Parkinson (*unified Parkinson's disease rating scale* - UPDRS), que avalia os sintomas e as incapacidades da doença por meio da sua própria progressão utilizando 42 itens, considerando o auto relato e a observação clínica (MOVEMENT DISORDERS SOCIETY FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S DISEASE, 2003).

O prognóstico da DP é heterogêneo e pode ser classificado em duas fases: (1) pré-motora ou prodrômica e (2) motora. Na primeira, há a presença de sintomas não motores específicos, como a disfunção cognitiva, alteração de olfato, transtornos de humor e comportamental, distúrbios de sono, entre outros (SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017; KALIA; LANG, 2015; SCHAPIRA; TOLOSA, 2010; CHAUDHURI; HEALY; SCHAPIRA, 2006). Já na segunda fase, existe uma subdivisão que abrange três fases principais: precoce, avançada e tardia. No início os sintomas são manejados de maneira relativamente fácil com a terapia medicamentosa, porém, com o uso prolongado das medicações e o aparecimento das complicações motoras surgem as flutuações motoras e não motoras, bem como as discinesias e psicoses (HELY et al., 2005). As duas fases principais podem contribuir para a perda de funcionalidade do indivíduo acometido pela DP (KALIA; LANG, 2015).

2.2 SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL

A substância branca é composta por numerosas fibras nervosas, que se organizam em feixes nervosos, estas conectam as áreas corticais entre si e com outras estruturas subcorticais, correspondendo a cerca de 60% do volume total cerebral (CATANI et al., 2005; ZHANG; SEJNOWSKI, 2000; SNELL, 2003; PINA 2009).

De acordo com Meynert (1884), a substância branca teve suas fibras nervosas classificadas em três sistemas distintos, conforme a Figura 1 abaixo:

Figura 1 – Classificação dos sistemas das fibras nervosas da substância branca cerebral.

Sistemas de associação	Sistemas comissurais	Sistemas de projeção
• Fibras de associação • Função: conectam diferentes estruturas no mesmo hemisfério. • Estruturas anatômicas: as fibras arciformes; feixes longitudinal superior e inferior, uncinado, occipito-frontais, cíngulo, fórnix.	• Fibras comissurais • Função: interconectam os 2 hemisférios • Estruturas anatômicas: corpo caloso, comissura anterior e fórnix.	• Fibras de projeção • Função: conectam áreas corticais com as partes mais caudais do encéfalo e a medula. • Estruturas anatômicas: os feixes córtico-nucleares, córtico-espinhais, córtico-talâmicas, córtico-pontinos, tálamo-corticais.

Dessa forma, a substância branca encontrada em todo o sistema nervoso central varia de tamanho, logo, pode ser visualizada grosseiramente, ou até mesmo pode ser necessária a utilização de um exame microscópico (FILLELY, 2016).

Vale salientar, que os sistemas de associação e comissurais estão mais associados com a organização das emoções e da cognição, enquanto os sistemas de projeção têm sua atuação mais focada nas funções elementares sensoriais e motoras (GESCHWIND, 1965; FILLEY, 2012).

2.3 ALTERAÇÕES DE SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL EM INDIVÍDUOS COM PARKINSON

É crescente o interesse na realização de estudos destinados à compreensão da análise do dano da substância branca em indivíduos com DP que apresentam o comprometimento

cognitivo, o qual pode estar associado com o estadiamento da DP. Com o tempo pode envolver o corpo caloso e os principais tratos associativos (AGOSTA et al., 2013a).

Sugere-se que as alterações na substância branca em tratos inter-hemisférico, córtico-cortical frontal e parahipocampal em indivíduos com DP que apresentavam mutação para glucocerebrosidase explicam parcialmente a característica clínica e o comprometimento cognitivo destes sujeitos (AGOSTA et al., 2013b).

As alterações microestruturais anteriormente relacionadas diretamente aos gânglios basais na DP começaram a ser observadas no genu do corpo caloso, no fascículo longitudinal superior e no cíngulo (GATELLARO, 2009).

Vale salientar, que ao longo do tempo pode ocorrer uma atrofia cortical e uma alteração da difusão da substância branca subcortical, tanto nas pessoas com DP quanto no grupo controle (STERLING, 2017), ambas podem estar relacionadas quando se aborda a atrofia cortical da substância cinzenta (STERLING, 2017).

Com relação as conexões envolvidas com o dano de substância branca, observou-se uma maior distribuição envolvendo as conexões fronto-parietal, temporo-occipital e córtico-cortical, bem como o genu e o esplênio do corpo caloso (CANU, 2015).

Também é notável a ocorrência da redução do volume da substância branca no grupo DP, quando comparado com o grupo controle, logo, isto pode ocorrer desde o estágio inicial, acometendo o núcleo caudado e o tálamo (LEE, 2011), ou até mesmo o lobo temporal direito (MARTIN, 2009).

Além disso, também foi observado uma alta prevalência de hiperintensidade de substância branca (DALAKER, 2009), bem como a associação entre a atrofia do giro pós-central esquerdo e o aumento da FA (STERLING, 2017).

Da mesma forma, existe a possibilidade de acontecer uma maior atrofia na substância branca cerebelar de pacientes com tremor essencial quando comparados com o grupo controle. Além disso, foi possível notar a diferença significativa no volume da substância branca cerebelar quando comparado o grupo com tremor essencial com o grupo controle e com os indivíduos acometidos pela DP (CHOI, 2015). Vale salientar, que outro estudo também observou na DP um comprometimento da substância branca cerebelar (ZHANG, 2011).

Nota-se um padrão distribuído de dano na substância branca envolvendo as vias extra-motoras e sensório-motoras que envolve os pacientes com DP e congelamento da marcha (CANU, 2015). Portanto, pode haver uma variação relacionada a abrangência das alterações, bem como as áreas acometidas, a depender do progresso da DP.

A identificação das alterações presentes na DP, como no caso da substância branca cerebral, tem sido cada vez mais analisadas com o intuito de realizar um diagnóstico precoce, preciso e seguro. Com o uso das técnicas de ressonância magnética as pequenas alterações cerebrais tornam-se mais evidentes, possibilitando que haja uma compreensão de quais alterações são causadas pela presença da DP. Dessa forma, a associação da RM com a Inteligência Artificial (IA) tem possibilitado um vislumbre futuro de sua utilização na prática clínica na definição do diagnóstico da DP, e da diferenciação da mesma com seus subtipos (XU; ZHANG, 2019).

2.4 APLICAÇÕES DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA DOENÇA DE PARKINSON

O diagnóstico precoce das doenças neurodegenerativas por meio das técnicas de neuroimagem permite realizar uma intervenção mais adequada, além de possibilitar um melhor prognóstico (STOESSL, 2012).

No estudo de Gama (2010) o diagnóstico diferencial foi verificado por meio da imagem por ressonância magnética (IRM) através da medição da área sagital mediana do mesencéfalo, área sagital mediana da ponte, largura média do pedúnculo cerebelar médio e pedúnculo cerebelar superior.

Cada vez mais as técnicas avançadas de ressonância magnética têm sido utilizadas em pesquisas, contribuindo futuramente para a compreensão mais profunda da fisiopatologia da DP (AGOSTA; GALANTUCCI; FILIPPI, 2016). Apesar do alto grau de sensibilidade e especificidade desta técnica, ainda é pouco aplicada durante a prática clínica no momento de definição do diagnóstico da DP (PÉRAN et al., 2010).

A ressonância magnética apresenta um potencial papel como biomarcador da DP associado à função cognitiva em decorrência da mensuração da integridade de substância branca, bem como da análise do volume da substância cinzenta (DUNCAN, 2016). A combinação de métodos de imagem por ressonância funcional (fMRI) com imagem por tensor de difusão (DTI) pode possibilitar a identificação precoce da demência na DP em decorrência das alterações neuronais e da substância branca (CHEN, 2015, AGOSTA, 2013). Entretanto, a utilização da IRM também pode contribuir para um diagnóstico diferencial entre a DP e suas variantes, como a atrofia de múltiplos sistemas (CHEN, 2017). Ou até mesmo podem ajudar a diferenciar de outras patologias que apresentam alguma semelhança nos sinais e sintomas, como o tremor essencial (CHOI, 2015).

2.4.1 Imagens por tensor de difusão

A DTI é uma técnica sensível para detecção microestrutural de patologias relacionadas à substância branca por meio da quantificação da extensão e direção da movimentação das moléculas de água, permitindo mensurar a integridade tissular de microestruturas, bem como outras informações indiretas acerca da orientação dos feixes de fibras nervosas da substância branca (JOHANSEN-BERG; BEHRENS, 2009; MENKE et al., 2009).

Com relação à análise dos dados da DTI, estes são avaliados voxel-a-voxel com o intuito de mensurar a difusibilidade média (DM) e anisotropia fracionada (FA) (FOCKE et al., 2008; BONILHA et al., 2010). Quando ocorre a degeneração de barreiras estruturais, como a mielina, ocorre o aumento da DM e a diminuição da FA. Com isso, é possível identificar a localização e extensão da desconexão entre as estruturas cerebrais em associação com uma doença (ENGELHARDT; MOREIRA, 2008; FOCKE et al., 2008; BONILHA et al., 2010). Vale salientar, que o aumento ou diminuição de FA pode acontecer em decorrência de diversas razões (JOHANSEN-BERG; BEHRENS, 2009). Já o aumento não está restrito apenas à DM, mas também é possível observar na difusividade axial de indivíduos com DP que tem o lado direito como predominante acometido, indicando uma alteração na integridade da substância branca cerebral nos pacientes com DP (PELIZZARI et al., 2020). De acordo com a patologia pode haver uma variação da especificidade da interpretação e ainda podem ser consideradas múltiplas medidas de difusão complementares, como a difusibilidade perpendicular ($D_{\perp}$). Ademais, o aumento desta variável pode indicar a desmielinização (JOHANSEN-BERG; BEHRENS, 2009).

2.4.2 Imagens por tensor de difusão na doença de Parkinson

A RM utiliza imagens por DTI para realizar um diagnóstico diferencial da DP, no qual é possível distingui-la de outras síndromes parkinsonianas, como no caso da paralisia supranuclear progressiva (PSP) por meio da mensuração das áreas do mesencéfalo e dos pedúnculos cerebelares superiores (NICOLETTI et al., 2008; MORELLI et al., 2011). Vale salientar, é uma técnica de pesquisa bem conhecida na avaliação da DP (AGOSTA; GALANTUCCI; FILIPPI, 2016).

Antes mesmo que ocorra uma atrofia mais acentuada, é possível detectar por meio da DTI alterações na substância branca de indivíduos com DP, que não apresentam

comprometimento cognitivo, relacionadas com a área frontal, o corpo caloso e as projeções nigroestriatais (SCHERFLER et al., 2006).

Yoshikawa e colaboradores (2004) em seu estudo encontraram que os valores de FA tiveram uma redução significativa com base na região de interesse (ROI), delimitada pela linha entre a substância negra e o limite inferior do putamen, desde o estágio inicial da DP, o que contribuiu para reforçar a correlação entre o decréscimo de FA com a perda de neurônios dopaminérgicos. Vale salientar, que na substância branca também ocorreu a diminuição dos valores de FA no córtex pré-motor, a qual foi significativamente menor nos sujeitos acometidos pela PSP e com o grau avançado da DP quando comparados com o grupo controle (YOSHIKAWA et al., 2004). Também foi encontrada uma diminuição de FA na substância nigra de pacientes com DP quando comparados com indivíduos saudáveis, sendo inversamente proporcionais à severidade da doença (CHAN et al., 2007).

2.5 OUTRAS ALTERAÇÕES PRESENTES NA SUBSTÂNCIA BRANCA EM DECORRÊNCIA DO PARKINSON

Ainda se discute sobre qual seria a origem do Parkinson, bem como das LSB. Sendo assim, tem se observado uma linha de estudo neuropatológico que evidenciou uma associação entre estas e a redução da integridade vascular, indicando assim a origem vascular das LSBs (YOUNG; HALLIDAY; KRIL, 2008). Nota-se que as doenças de pequenos vasos podem contribuir para que os idosos apresentem incapacidade (GOUW et al., 2011).

A LSB também conhecida como leucoaraiose tem sido um achado neurorradiológico explorado nos indivíduos com a DP, as quais são muito comuns em idosos (MURRAY et al., 2010), sendo comumente observadas nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR (GOUW et al., 2011; ZUIANI, 2015), podem estar relacionadas com os déficits de atenção, funções executivas e velocidade de processamento do idoso (TULLBERG et al., 2004; PRINS et al., 2005).

Estas podem ser classificadas em dois tipos: periventricular (LSBPV) e profunda (LSBPr) (ROMÁN, 1987; RAMIREZ et al., 2014), as quais estão relacionados com fatores vasculares (KIM; MACFALL; PAYNE, 2008). Geralmente, a LSBPV está associada clinicamente ao declínio cognitivo, enquanto a LSBPr aos transtornos do humor (OSBORN, 2010; KIM; MACFALL; PAYNE, 2008; SPILT et al., 2006) e as alterações de marcha (READ et al., 1998).

Com relação à DP, sugere-se que as LSBs estão relacionadas ao comprometimento motor axial e ao declínio cognitivo (STERN et al., 1989; BOHNEN; ALBIN, 2011), podendo determinar um subtipo mais agressivo (STERN et al., 1989). De acordo com os achados de Piccini e seus colaboradores (1995) houve um aumento significativo da extensão e frequência das hiperintensidades periventriculares em indivíduos acometidos pela DP, bem como uma progressão mais acentuada da doença.

Sendo assim, observa-se a necessidade de identificar precocemente o surgimento destas lesões, com o intuito de amenizar o comprometimento inerente às alterações anatômicas. Isto, pode ser realizado por meio da utilização da RM, a qual tem potencial para tornar-se um biomarcador associado à função cognitiva, pois é possível verificar alterações em parâmetros como a DM antes das mudanças da substância cinzenta. Desta forma, ainda é imprescindível definir o tempo de surgimento das alterações da substância branca e cinzenta na DP e a sua correlação com o comprometimento cognitivo (DUNCAN et al., 2016).

2.6 PARKINSON E O COMPROMETIMENTO COGNITIVO

A compreensão da avaliação cognitiva em domínios está embasada na concepção de neuroanatomia atual, a qual é constituída pela interconexão de grandes redes neurais, sendo estas descritas por Neto e Nitrini (2016) em: “pré-frontal (funções executivas e comportamento); límbica (memória e emoções); perisilviana (linguagem), dorsal parietofrontal (atenção espacial e habilidades visuoespaciais) e ventral occipitotemporal (reconhecimento de objetos e faces)”.

Além dessa divisão, Mesulam (2000) sugeriu a existência de cinco subtipos de áreas corticais embasado na função e nas características citoarquitetônicas, como pode ser observado abaixo:

- 1) Áreas primárias (sensoriais e motoras): córtex somatossentivo primário (giro pós-central); visual (polo occipital e fissura calcarina); auditivo (giro de Heschl no giro temporal superior); córtex motor primário (giro pré-central).
- 2) Áreas secundárias (córtex de associação unimodal ou modalidade específica): córtex pré-motor; no lobo frontal, adjacente ao córtex motor primário; córtex de associação somatossentivo, no lóbulo parietal superior; córtex de associação auditiva no giro temporal superior (inclui parte da área de Wernicke); córtex de associação visual, nos lobos occipitais e giros temporais médio e inferior.
- 3) Áreas terciárias (córtex de associação heteromodal ou de diferentes modalidades): córtex pré-frontal; lóbulo parietal inferior (giros angular e supramarginal); região parietal medial; sulco temporal superior.
- 4) Áreas paralímbicas: córtex orbitofrontal, ínsula, polo temporal, giro do cíngulo e giro para-hipocampal.
- 5) Áreas límbicas: hipocampus, córtex olfatório, amígdala, área septal e substância inominada.

Com base na neuroanatomia é possível observar a correlação entre as áreas anatômicas e suas respectivas funções, tendo em vista que não é possível dissociar estes dois elementos. Ainda é possível definir o estagiamento neuropatológico da DP, conforme seis estágios (BRAAK et al., 2003) apresentados a seguir na Figura 2:

Figura 2 – Classificação dos estágios neuropatológicos da doença de Parkinson de acordo com Braak e colaboradores (2003).

Estágio 1 - Bulbo • Neurônios fusiformes de projeção do nervo motor dorsal do vago; • Células de projeção da zona intermédia reticular; • Nervo olfativo anterior.
Estágio 2 - Ponte • Neurônios de projeção do nervo caudal da rafe (magnus, obscurus e pallidus); • Formação reticular (nervo gigantocelular); • Neurônios de projeção do complexo coeruleus-subcoeruleus.
Estágio 3 - Mesencéfalo e diencefalo • Neurônios de projeção dos subnúcleos posterolateral e posteromedial da substância negra na parte compacta; • Neurônios de projeção dos nervos magnocelulares basais do prosencéfalo (nervo septal medial, nervo intersticial da banda diagonal e nervo basal de Meynert); • Segundo setor do corno de Ammon.
Estágio 4 - Mesocórtex • Neurônios de projeção dos nervos orais da rafe (linearis, centralis e dorsalis); • Nervo intersticial da stria terminalis; • Nervo cortical acessório e central da amígdala; • Claustrum ventral; • Mesocórtex temporal anteromedial; • Tálamo.
Estágio 5 - Neocórtex • Primeiro e terceiro setores do corno de Ammon; • Áreas pré-frontais; • Áreas de associação sensitivas do neocórtex; • Campos insulares granular e agranular; • Córtex do giro do cíngulo anterior.
Estágio 6 - Neocórtex • Áreas pré-motoras; • Área motora primária; • Áreas de primeira ordem de associação sensitiva; • Área sensitiva primária.

No caso do comprometimento cognitivo leve, que é caracterizado pelo declínio de memória episódica, bem como pela alteração de outros domínios cognitivos, sem que haja prejuízo na realização das atividades de vida diária (AVDs) (PETERSEN et al., 1999; WINBLAD et al., 2004), o volume do hipocampo pode ser um importante fator preditivo (KANDIAH et al., 2014). Porém, a progressão do declínio cognitivo também poderá estar associada à presença de LSBs (KANDIAH et al., 2014).

O CCL não amnésico, ou seja, sem alteração da memória episódica, associado às alterações de múltiplos domínios, como no caso das funções executivas pode evoluir para uma demência com corpúsculos de Lewy ou vascular (AMES et al., 2006).

De acordo com o estudo de Hely e colaboradores (2008), 83% dos indivíduos apresentam demência após 18 anos convivendo com a DP. Vale salientar, que a demência tem sido observada em 20-60% dos casos de pessoas com DP, sendo esta caracterizada pela lentidão motora e cognitiva, bem como pelo comprometimento da função executiva e da memória (VIDEBECK, 2012). Além disso, nos casos de declínio cognitivo presentes na DP há uma associação entre os sintomas não motores e a deposição de corpúsculos de Lewy, os quais são corroborados por alguns estudos que relacionam a demência e a gravidade da presença de depósitos corticais (SELIKHOVA et al., 2009; KEMPSTER et al., 2010; IRWIN et al., 2012).

De acordo com Veselý e Rektor (2016), pacientes com comprometimento cognitivo moderado e demência apresentaram mais LSBs quando comparados aos que não tinham nenhum destes tipos de problema. Portanto, as lesões circunscritas à substância branca podem contribuir para o surgimento de um quadro demencial (ENGELHARDT; MOREIRA, 2008). Dessa forma, observa-se uma relação entre o declínio cognitivo e a presença de LSBs (BOLANDZADEH et al., 2012).

Além disso, existe uma correlação entre o impacto negativo das LSBs com as doenças cerebrovasculares e os sintomas cognitivos na DP (KANDIAH et al., 2013; NG et al., 2012; SLAWEK et al., 2013), estes dados confirmam novamente a possível origem vascular destas lesões.

Sendo assim, com o avanço da DP as alterações de substância branca são mais evidentes e estão relacionadas com o grau de comprometimento cognitivo global (AGOSTA et al., 2013a). Vale salientar, que pequenas microestruturas de substância branca e hiperintensidades têm sido associadas ao comprometimento na DP (AGOSTA et al., 2014; SUNWOO et al., 2014; KANDIAH et al., 2014; KOSHIMORI et al., 2015).

2.6.1 Correlação entre os achados de imagem e o comprometimento cognitivo na doença de Parkinson

Contudo, a DP também está associada à sintomas não-motores, pois existe uma conexão entre a marcha e a cognição (FLING, 2016), logo, é possível perceber o comprometimento na área cognitiva correlacionada com a substância cinzenta e branca em pacientes com DP recém-diagnosticada (DUNCAN, 2016), e com danos das vias de substância branca (ZIEGLER, 2014, AGOSTA, 2013, GALLAGHER, 2013), frontal e frontoparietal que conectam estruturas cortical e subcortical (AGOSTA, 2014).

Destarte, que esse declínio cognitivo pode estar associado a conectividade funcional do córtex cingulado posterior direito do lobo temporal medial (CHEN, 2015), podendo indicar um início precoce da DP quando relacionada com degeneração da integridade do trato de substância branca, a qual é identificada por meio do aumento da MD e a ausência de redução significativa na FA (DUNCAN, 2016).

Existem fatores que podem interferir na cognição do indivíduo com DP, como as hiperintensidades de substância branca em conjunto com a homocisteína, folato e vitamina B12 (SLAWEK, 2013).

Associado à cognição podem aparecer a velocidade de processamento, que melhora com o aumento da FA na substância branca (PRICE, 2016), e a aprendizagem verbal, que tem uma correlação significativa positiva entre a ativação cerebral e o córtex orbitofrontal inferior durante a realização de tarefa específica para essa função na fMRI e FA do fascículo uncinado (LUCAS-JIMÉNEZ, 2015).

Com o intuito de realizar um diagnóstico diferencial, alguns estudos compararam patologias que por vezes podem apresentar sinais e sintomas semelhantes, os quais ocasionam insegurança no momento de definição do diagnóstico da PD, como pode ser observado no comprometimento cognitivo leve. Neste caso, foram previstas mudanças mais rápidas em cada globo pálido anterior, substância nigra compacta e no pedúnculo cerebral (ROSSI, 2014), estando associado com danos do trato de substância branca fronto-parital, fronto-temporal e inter-hemisférica, e não com a atrofia da substância cinzenta (AGOSTA, 2014).

Na associação da DP com a demência, em comparação com HC, foi notado valores significativos da MD mais elevados no esplênio e corpo do corpo caloso, fascículo fronto-occipital superior direito, fascículo longitudinal superior esquerdo e fascículo uncinado bilateral, logo, uma alteração generalizada (CHEN, 2015).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo está vinculado à *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI) (<http://www.ppmi-info.org/>), que autorizou a utilização de seu banco de dados (ANEXO D). A realização do estudo respeitou a aceitação livre e esclarecida, conforme a Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, sobre pesquisa com seres humanos. A coleta de dados foi iniciada após a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP da UFPE, sobre o CAAE: 62061416.4.0000.5208 (ANEXO E). Além disso, foi garantida a confidencialidade dos dados coletados (ANEXO F).

As informações foram arquivadas e registradas manualmente, e ficarão sob a responsabilidade da orientadora da pesquisa, conforme a Resolução nº 466/2012. Assim sendo, todo o material coletado, como os dados sócio-demográficos, exames de imagem e as escalas utilizadas neste estudo foram armazenados pela Profª Dra. Paula Rejane Beserra Diniz, no NUTES no 2º andar do Hospital das Clínicas (HC) da UFPE, pelo período mínimo de 5 anos. Portanto, o acesso será restrito a outras pessoas. Vale salientar, que o NUTES emitiu uma carta de anuência para realizar as análises em seu espaço físico (ANEXO G).

O repositório central de dados da PPMI é no *Laboratory of Neuro Imaging* (LONI) da *University of Southern California* (UCLA).

3.2 DELINEAMENTO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de um estudo caso-controle retrospectivo, que tem como intuito verificar a exposição a um possível fator de risco de forma diferente em dois grupos, pois há um grupo de indivíduos saudáveis (ROUQUAYROL; GURGEL, 2013).

Este é um estudo multicêntrico internacional, ocorrendo nos Estados Unidos, na Europa e na Austrália. E, tem sido conduzido pela PPMI financiado pela *The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research* e outros colaboradores.

3.3 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Foi utilizada uma amostra de conveniência com 71 (setenta e um) participantes, os quais formaram dois grupos: o primeiro foi composto por 48 (quarenta e oito) sujeitos com DP, o segundo, por 23 (vinte e três) indivíduos saudáveis (IS).

O grupo composto por indivíduos com DP foi subdividido conforme a UPDRS em: (1) ausência de comprometimento intelectual e (2) comprometimento intelectual leve, caracterizado pelo esquecimento, com lembrança parcial dos eventos; sem outras dificuldades (MOVEMENT DISORDERS SOCIETY FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S DISEASE, 2003).

Os critérios de inclusão dos idosos com Parkinson foram: (1) indivíduos com diagnóstico de DP participantes do PPMI; (2) ter idade igual ou maior de 60 anos; (3) ter participado das avaliações por imagem e cognitiva. E, como critérios de exclusão: (1) ser do sexo feminino; (2) apresentar a escala de Hoehn & Yahr com o escore igual ou maior que 3; (3) imagens com artefatos ou estudos incompletos que impossibilitem a análise; (4) bateria de testes cognitivos incompleta.

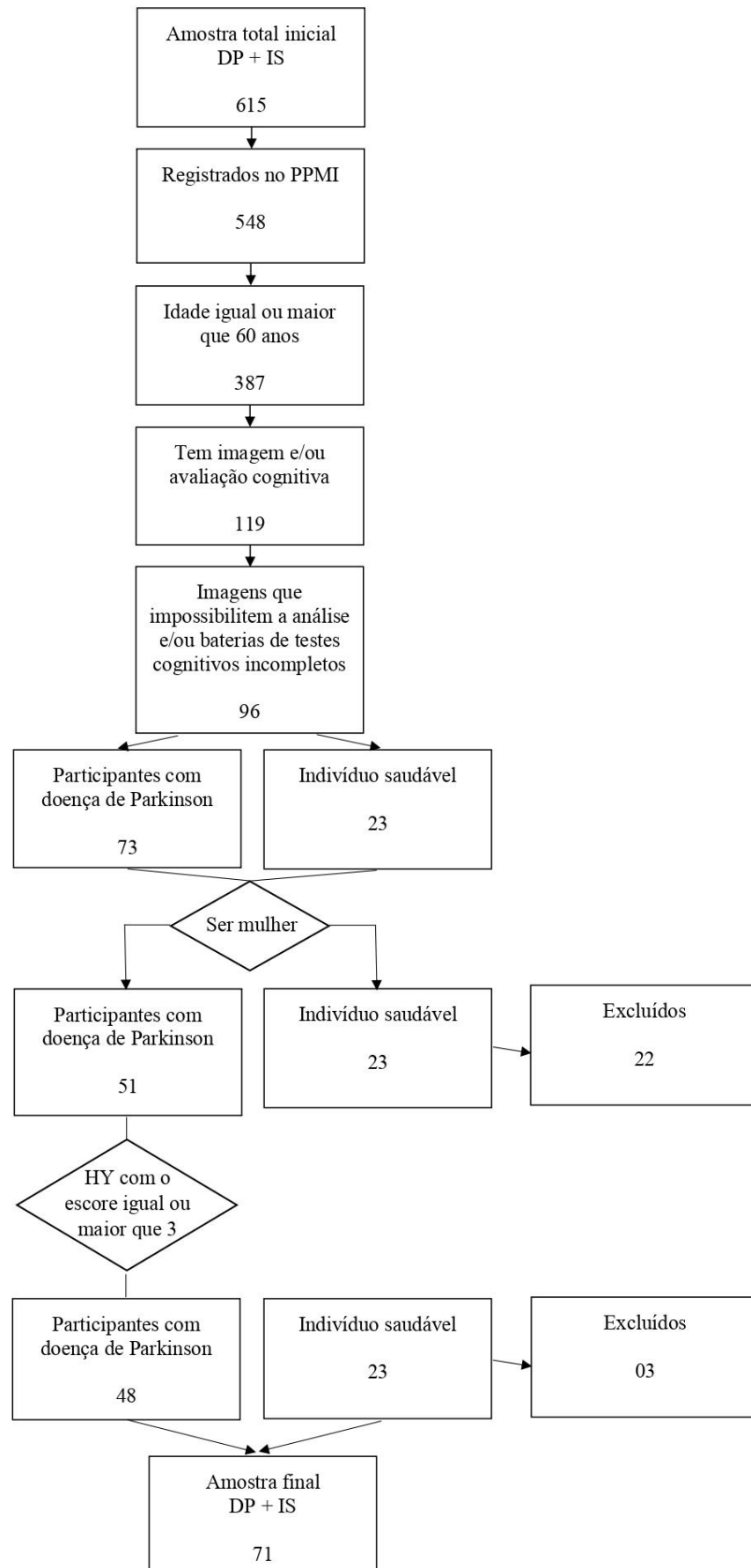
Os critérios de seleção do PPMI para o recrutamento de indivíduos com Parkinson foram: (1) estar no início da DP; (2) apresentar tremor de repouso assimétrico ou bradicinesia assimétrica, ou dois sintomas combinados, como bradicinesia, tremor em repouso ou rigidez; (3) ter o diagnóstico de dois anos não tratado; (4) presença do déficit do transportador de dopamina através da avaliação de imagem.

Já os critérios de inclusão dos indivíduos saudáveis foram: (1) indivíduos saudáveis participantes do PPMI; (2) ter idade igual ou maior de 60 anos; (3) ter participado das avaliações por imagem e cognitiva. E, como critérios de exclusão: (1) ser do sexo feminino; (2) imagens com artefatos ou estudos incompletos que impossibilitem a análise; (4) bateria de testes cognitivos incompleta.

A PPMI considerou como indivíduos saudáveis aqueles que não apresentavam: (1) nenhuma disfunção neurológica significativa; (2) nenhum membro familiar de primeiro grau com DP; (3) a MoCA > 26 (MAREK et al., 2011).

Vale salientar, que as mulheres foram excluídas deste estudo tendo em vista que os aspectos biológicos pode ser uma variável de confusão. Além disso, um estudo recente evidenciou um aumento do risco de homens serem acometidos pela DP (SAVICA et al., 2016).

A aplicação destes critérios de inclusão e exclusão podem ser observados no fluxograma abaixo (Figura 3), que descreve como ocorreu a seleção da amostra deste estudo.

Figura 3 – Fluxograma de seleção da amostra por conveniência.

3.4 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

A coleta foi realizada a partir do banco de dados da *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI). Na primeira etapa, o banco de dados foi consultado para adquirir as informações relacionadas aos aspectos sóciodemográficos, ao histórico familiar e clínico.

Na segunda etapa, as imagens adquiridas por meio da RM foram armazenadas no Núcleo de Telessaúde (NUTES) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco em uma estação de trabalho da fabricante Apple®, com o intuito de serem processadas e analisadas nas etapas seguintes. Sendo assim, as imagens foram adquiridas por meio de um aparelho *Siemens* de 3 Teslas TIM Trio.

O protocolo que incluiu: 1) uma sequência volumétrica ponderada em tempo de relaxamento longitudinal (T1) de alta resolução (aquisição axial, Tempo de Repetição (TR) 7,1 ms, Tempo de *Echo* (TE) 3,3 ms, TI 850 ms, *Field of View* (FOV) 240 x 240 mm², matriz 256 x 256, espessura de corte 1 mm, total 210 imagens); 2) Para a imagem por tensor de difusão (DTI - *Diffusion Tensor Imaging*), aquisição axial, foi utilizada uma sequência *EPI* (*EPI factor*=116) com gradientes de difusão durante a etapa de codificação ($b=1000$ s/mm²). Para aumentar a precisão na estimativa das direções dos auto-vetores de cada pixel, foram obtidos dados em 64 direções diferentes de gradientes. As imagens possuem voxel isotrópico de 2 mm de espessura adquiridas no plano axial. Finalmente os valores de TR/TE foram de 900/88 ms.

Na terceira etapa, foram utilizados os dados referentes à HY modificada, que classifica em cinco estágios a severidade da DP com base nas medidas globais de sinais e sintomas, as quais permitem classificar o indivíduo quanto ao nível de incapacidade. Dessa forma, no estágio 1 (HY1) os indivíduos apresentam manifestações unilaterais (tremor, rigidez e bradicinesia) e capacidade para viver independente. No estágio 2 (HY2), essas manifestações são bilaterais leves associadas a possíveis alterações da fala, postura fletida ou marcha anormal. Já no estágio 3 (HY3) o acometimento é bilateral leve a moderado, somadas as alterações do equilíbrio ou a capacidade de viver independentemente. E, por fim nos estágios 4 (HY4) e 5 (HY5) são formas mais graves, nas quais as pessoas necessitam de ajuda (HY4) ou estão confinados ao leito ou cadeiras de rodas (HY5) (ANEXO A) (HOEHN; YAHR, 1967; GOULART; PEREIRA, 2005).

Ainda nesta etapa, foram armazenados os dados relacionados à UPDRS, a qual é o instrumento padrão-ouro para se avaliar os sintomas e as incapacidades da doença (EBERSBACH et al., 2006). Sendo assim, monitora a progressão da doença por meio de 42 itens, divididos em quatro partes: atividade mental, comportamento e humor (UPDRS I), com o escore de 16 pontos; AVDs (UPDRS II), com o escore de 52 pontos; exploração motora

(UPDRS III), com o escore de 108 pontos; e complicações da terapia medicamentosa (UPDRS IV), com o escore de 23 pontos; totalizando 199 pontos para os casos mais graves da doença. Esta escala considera o auto relato, por meio de entrevista, observação clínica e o exame neurológico (ANEXO B). Vale salientar, que a pontuação de cada item varia de 0 (normal) a 4 (grave) na avaliação do UPDRS I-III, e no UPDRS IV ocorre uma variação do formato da pontuação (MOVEMENT DISORDERS SOCIETY FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S DISEASE, 2003).

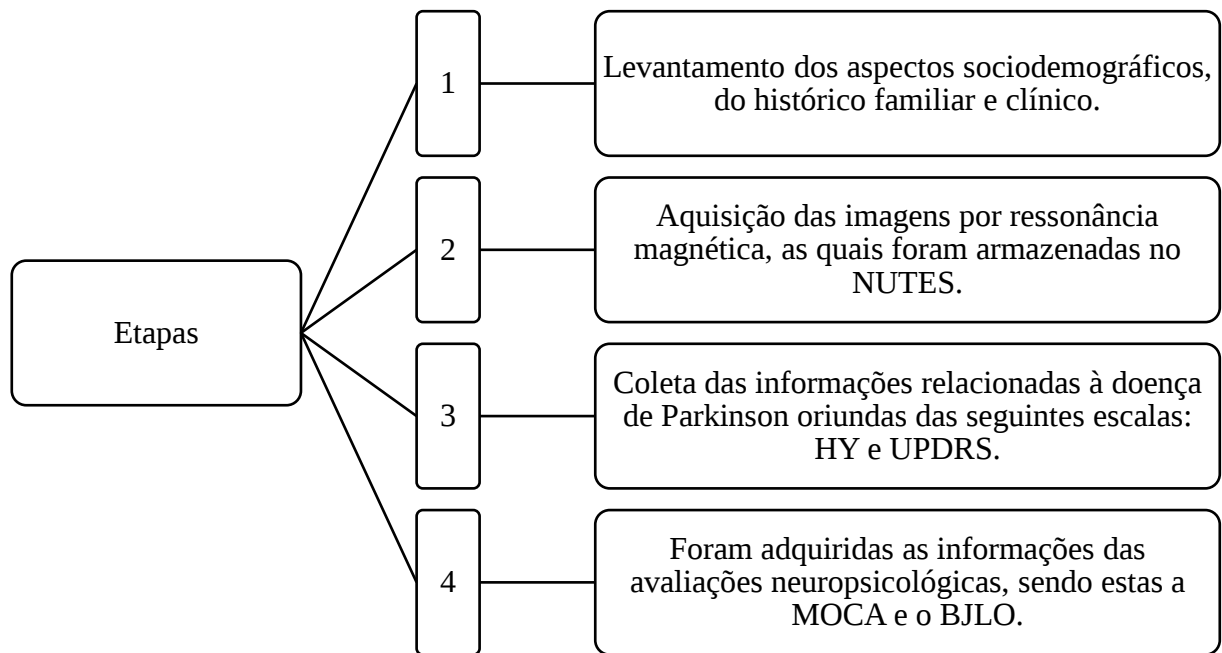
Em seguida, na quarta etapa, foram levantados os dados relacionados à avaliação neuropsicológica do idoso com Parkinson. Inicialmente, para avaliar as habilidades de percepção visual e praxia visuoespacial foi utilizado o teste de julgamento de orientação de linha de Benton (*Benton judgment of line orientation* - BJLO) por meio da apresentação sucessiva de trinta itens, as quais devem ser copiadas ou desenhadas imediatamente após a exposição. O escore foi referente ao número de reproduções corretas e de erros, para cada acerto do cliente é atribuído um ponto, sendo assim a pontuação varia de 0-30. As pontuações menores que 17 significariam danos severos, de 17 a 20 danos moderados, 20-22 danos leves, 23 a 28 faixa média (normal) e igual ou maior que 29 é considerado acima da média da população (LEZAK et al., 2004). Destarte, os vários erros podem estar relacionados com patologias específicas. Além disso, esses dados também podem ser avaliados de forma qualitativa (SIVAN, 1992).

Com relação ao rastreamento do comprometimento cognitivo leve foram utilizados os dados referentes a avaliação cognitiva Montreal (*Montreal cognitive assessment* - MoCA), a qual permite avaliar diversos domínios cognitivos, sendo estes: a atenção e concentração; as funções executivas; a memória; a linguagem; as habilidades viso-espaciais; a conceitualização; o cálculo e a orientação. O escore total foi de 30 pontos, sendo que o participante que atingir 26 ou mais pontos será considerado normal. Foi acrescentado 1 (um) ponto à pontuação do indivíduo que tem 12 (doze) anos ou menos de educação formal (ANEXO C) (NASREDDINE et al., 2005). Vale salientar, que a MoCA foi validado na doença de Parkinson (MARINUS et al., 2003; VERBAAN et al., 2007; GILL et al., 2008), bem como apresentou alta sensibilidade e especificidade para identificar o comprometimento cognitivo leve e a demência (DALRYMPLE-ALFORD et al., 2010).

Vale salientar, que todas as escalas utilizadas neste estudo foram escolhidas pela PPMI visando a realização de uma análise completa e abrangente com as escalas mais utilizadas nesta área.

A Figura 4 sintetiza e esquematiza as etapas do procedimento da coleta de dados ao banco de dados da PPMI com o intuito de permitir uma melhor compreensão das mesmas, como pode ser observado a seguir:

Figura 4 – Síntese das etapas do procedimento de coleta de dados.



3.5 ANÁLISE DE DADOS

Os dados referentes ao questionário semiestruturado sobre o perfil sociodemográfico e clínico das pessoas acometidas pela DP, bem como o resultado das escalas foram transcritos para uma planilha do aplicativo Microsoft Excel®, com o intuito de organizar os dados e facilitar a análise, que ocorreu por meio da utilização do *software* GraphPad Prism®, versão 6.0 para Windows®.

3.5.1 Segmentação volumétrica

A segmentação volumétrica foi realizada com base na análise volumétrica das imagens obtidas por meio da RM utilizando o *software* Freesurfer™, versão 6.0, (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>), o qual possibilita analisar a substância branca de forma

automática grandes quantidades de dados com base no volume definindo suas respectivas fronteiras permitindo a análise de regiões de interesse (MOREAU, 2017), por exemplo.

Sendo assim, no primeiro momento as imagens foram segmentadas, e depois dessa etapa os valores volumétricos foram expressos em percentual através da normalização conforme a seguinte equação:

$$VN = \frac{VRI}{VIT} \times 100 \quad (1)$$

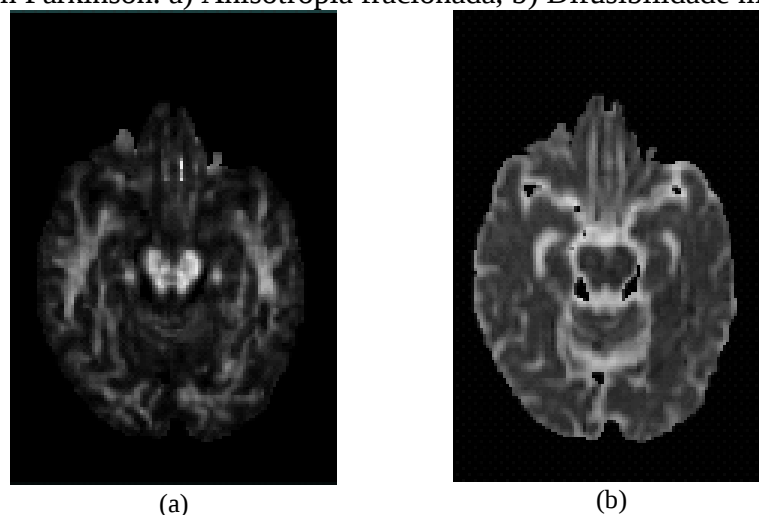
Onde VN é o volume normalizado, VRI é o volume da região de interesse e VIT é o volume intracraniano total. Vale salientar, que o volume da substância branca cerebral no nosso estudo foi expresso em percentual.

3.5.2 Avaliação das imagens por tensor de difusão

Os valores de FA e DM foram obtidos através do alinhamento e multiplicação dos *labels* baseados no atlas de Desikan-Killiany (DESIKAN et al., 2006), segmentados pelo Freesurfer™, com os respectivos mapas construídos pelo próprio equipamento de RM, por meio da utilização das ferramentas MINC (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/MINC>). A figura 5 abaixo evidencia exemplos dos mapas provenientes desta técnica.

A difusibilidade perpendicular e paralela não foram realizadas, pois os parâmetros necessários para executar esta parte da análise foram omitidos pelos responsáveis pela coleta de dados.

Figura 5 – Exemplos de mapas resultantes a partir da aquisição de dados de DTI com idosos com Parkinson. a) Anisotropia fracionada, b) Difusibilidade média.



3.5.3 Análise estatística

Foi realizada para a análise dos dados coletados o *software* GraphPad Prism, versão 6.0 para Windows, o qual utilizou o teste de o D'Agostino & Pearson para a verificação da normalidade dos dados, com base na divergência máxima de duas frequências, caso o valor de p seja inferior a 0,05 conclui-se que as variáveis do estudo não seguem uma distribuição normal (SHESKIN, 2011). Vale salientar, que valor de p foi ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$ em todas as análises por meio da calculadora de múltiplas comparações (BENJAMINI; HOCHBERG, 1995).

Nos casos em que a normalidade foi aceita, o teste *t de Student* bicaudal para amostras independentes foi utilizado. Já nos casos não paramétrico, o teste de Mann-Whitney (SHESKIN, 2011).

O teste de Fisher foi aplicado depois da classificação dos dados de dois grupos em uma tabela de contingência, o qual é utilizado quando há pequenas amostras, menores que trinta, quando for maior utiliza-se o teste qui-quadrado (CLIFFORD BLAIR; TAYLOR, 2013; DORIA FILHO, 1999).

Na avaliação da assimetria inter-hemisférica com amostras pareadas foi utilizado o teste de Wilcoxon que é utilizado para testar a diferença de duas amostras dependentes relacionadas (SIEGEL, 2006).

Ainda foi aplicado o coeficiente de correlação de Spearman, que é uma medida não paramétrica, adimensional, a qual avalia uma função monótona arbitrária, podendo ser a descrição da relação entre duas variáveis, com o intervalo entre $-1 < r < 1$. Contudo, também foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, que não requer a suposição de relação linear entre as variáveis, nem que estas sejam medidas em intervalo de classe. Dessa forma, se o coeficiente de correlação for igual a 1, as variáveis estão diretamente correlacionadas, e no caso de ser -1, a correlação é inversamente proporcional (SHESKIN, 2011).

Com relação as correlações, usou-se o escore total para a UPDRS, bem como suas respectivas subdivisões, para que assim pudesse ser notada qualquer correlação significativa com relação à alguma função avaliada. Já no caso da MoCA e o BJLO foi utilizado apenas o escore total.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi composta por dois grupos, o primeiro foi composto por quarenta e oito (48) idosos com a DP, e o segundo continha vinte e três (23) idosos saudáveis, totalizando setenta e um participantes. Conforme a Tabela 1, não houve uma diferença significativa quando comparadas as idades dos grupos, apresentando o grupo da DP uma média de 66,83 anos de idade, enquanto o IS teve uma média de 68,74 anos. Além disso, 100% dos participantes eram do sexo masculino em ambos os grupos. Com relação à escolaridade, esta variou pouco entre os grupos, sendo que no grupo da DP a média de anos estudados foi de 15,79 em contraposição de 16,26 anos no IS. Ser destro foi preponderante no quesito de dominância em ambos os grupos. Cerca de 91,7% dos indivíduos com DP utiliza alguma medicação para o tratamento desta doença, sendo preponderante a levodopa, que é utilizada em aproximadamente 77,1% dos casos.

No que diz respeito às escalas aplicadas para identificação do estadiamento da DP, a HY modificada apresentou a maioria dos participantes no grau 2 (64,6%, 31), e na UPDRS foi um teste significativo, a média do escore do grupo DP foi 32,40 comparado com 2,48 no IS.

Além desses dados, também foi possível observar os testes cognitivos, como a MoCA e o BJLO, os quais não apresentaram diferença significativa.

Tabela 1. Característica do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo idade, escolaridade, dominância manual, lado predominante acometido no início da DP, medicamentos usados na DP, estadiamento da DP e testes cognitivos. Recife, PE, Brasil, 2020.

Variável	Grupo		RR	IC 95%	P
	DP	IS			
Idade	66,83 ± 5,2	68,74 ± 5,8	-	-	0,171 ⁽¹⁾
Escolaridade (anos de estudo)	15,79 ± 2,83	16,26 ± 2,60	-	-	0,504 ⁽¹⁾
Dominância manual (n, %)					
Destro	42 (87,5%)	17 (73,9%)	1,354	0,75-2,44	0,325 ⁽³⁾
Lado predominante acometido no início da DP (n, %)					
Esquerdo	13 (27,1%)	-	-	-	-
Direito	34 (70,8%)	-	-	-	-
Simétrico	1 (2,1%)	-	-	-	-
Medicamentos usados na DP (n, %)					
Levodopa	37 (77,1%)	-	-	-	-
Agonista da dopamina	16 (33,3%)	-	-	-	-
Outra medicação	08 (16,7%)	-	-	-	-
Total de indivíduos que utilizam medicação para DP	44 (91,7%)	-	-	-	-
Estadiamento da DP					

HY modificada (n,%)

- Grau 1	17 (35,4%)	-	-	-	-
- Grau 2	31 (64,6%)	-	-	-	-

UPDRS

UPDRS I	4,96 ± 4,05	2,22 ± 2,45	-	-	0,003⁽²⁾
UPDRS II	5,00 ± 3,73	0,26 ± 0,69	-	-	< 0,01⁽²⁾
UPDRS III	22,33 ± 11,52	0,96 ± 2,10	-	-	< 0,01⁽²⁾
UPDRS IV	0,10 ± 0,59	0,00 ± 0,00	-	-	0,556 ⁽²⁾
UPDRS total	32,40 ± 16,29	2,48 ± 2,63	-	-	< 0,01⁽²⁾

Testes cognitivos

- MoCA	27,23 ± 2,24	28,00 ± 1,09	-	-	0,312 ⁽²⁾
- BJLO	25,83 ± 4,81	26,52 ± 4,01	-	-	0,742 ⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

(3) Teste de Fisher.

Legenda: BJLO - Teste de Julgamento de Orientação de Linha de Benton; DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; HY - Escala de Hoehn & Yahr modificada; IC – Intervalo de confiança; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; MoCA - Avaliação Cognitiva Montreal; n – Número de participantes; p – Valor de p; RR – Risco relativo; UPDRS - Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson.

4.2 ANÁLISE DO VOLUME DE SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL

4.2.1 Indivíduos saudáveis versus indivíduos com doença de Parkinson

Conforme a Tabela 2, quando comparados os grupos supracitados, foi possível observar diferença significativa em apenas cinco áreas de substância branca cerebral, as quais foram: giro occipitotemporal lateral esquerdo ($p=0,0401$), giro pós-central esquerdo ($p=0,0401$), giro pré-central esquerdo ($p=0,0456$), giro cingulado anterior esquerdo ($p=0,0482$) e giro temporal transversal direito ($p=0,0495$). Destarte, não houve diferença significativa quando o valor de p foi ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

Tabela 2. Volume da substância branca cerebral das áreas que apresentaram diferença significativa do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		p	Δ
	DP	IS		
Giro occipitotemporal lateral esquerdo	0,576± 0,07	0,601± 0,06	0,040⁽²⁾	-0,025
Giro pós-central esquerdo	0,451± 0,06	0,472± 0,04	0,040⁽²⁾	-0,021
Giro pré-central esquerdo	0,853± 0,08	0,893± 0,07	0,046⁽¹⁾	-0,04
Giro cingulado anterior esquerdo	0,176± 0,02	0,188± 0,02	0,048⁽¹⁾	-0,012
Giro temporal transversal direito	0,038± 0,01	0,042± 0,01	0,049⁽¹⁾	-0,004

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p; Δ - Diferença entre as médias paciente-controle.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume foram multiplicados por 100, e foram expressos em percentual.

4.3 CORRELAÇÕES RELACIONADAS AO VOLUME DE SUBSTÂNCIA BRANCA

Com o intuito de responder aos objetivos delimitados neste estudo foram realizadas correlações entre as cinco áreas de substância branca, que apresentaram diferença significativa ao nível de 5%, e a UPDRS, a MoCA e o BJLO.

4.3.1 Correlação entre áreas cerebrais de interesse e a UPDRS de indivíduos com DP

Não houve correlação significativa entre o escore total da UPDRS, UPDRS parte I, II, III, IV e o volume de substância branca das regiões de interesse, conforme o exposto na Tabela 3.

Tabela 3. Coeficientes de correlação da substância branca cerebral de indivíduos com doença de Parkinson em relação à substância branca de determinadas áreas significativas e a UPDRS. Recife, PE, Brasil, 2020.

	Região	r	IC	p
UPDRS I	Giro occipitotemporal lateral esquerdo	-0,173	-0,442 - 0,126	0,241 ⁽¹⁾
	Giro pós-central esquerdo	-0,092	-0,374 - 0,206	0,534 ⁽¹⁾
	Giro pré-central esquerdo	0,016	-0,269 - 0,299	0,914 ⁽²⁾
	Giro cingulado anterior esquerdo	0,109	-0,181 - 0,381	0,460 ⁽²⁾
	Giro temporal transversal direito	-0,141	-0,409 - 0,149	0,339 ⁽²⁾
UPDRS II	Giro occipitotemporal lateral esquerdo	-0,052	-0,339 - 0,244	0,727 ⁽¹⁾
	Giro pós-central esquerdo	-0,049	-0,336 - 0,247	0,741 ⁽¹⁾
	Giro pré-central esquerdo	-0,014	-0,297 - 0,272	0,928 ⁽²⁾
	Giro cingulado anterior esquerdo	0,010	-0,275 - 0,293	0,947 ⁽²⁾
	Giro temporal transversal direito	0,199	-0,090 - 0,457	0,176 ⁽²⁾
UPDRS III	Giro occipitotemporal lateral esquerdo	-0,209	-0,473 - 0,088	0,153 ⁽¹⁾
	Giro pós-central esquerdo	-0,219	-0,481 - 0,078	0,134 ⁽¹⁾
	Giro pré-central esquerdo	-0,168	-0,432 - 0,122	0,253 ⁽²⁾
	Giro cingulado anterior esquerdo	0,073	-0,216 - 0,350	0,622 ⁽²⁾
	Giro temporal transversal direito	-0,175	-0,438 - 0,114	0,233 ⁽²⁾
UPDRS IV	Giro occipitotemporal lateral esquerdo	0,026	-0,268 - 0,316	0,861 ⁽¹⁾
	Giro pós-central esquerdo	-0,171	-0,441 - 0,127	0,244 ⁽¹⁾
	Giro pré-central esquerdo	-2,74e-005	-0,284 - 0,284	1,000 ⁽²⁾
	Giro cingulado anterior esquerdo	0,023	-0,263 - 0,305	0,875 ⁽²⁾
	Giro temporal transversal direito	0,107	-0,183 - 0,380	0,469 ⁽²⁾
UPDRS TOTAL	Giro occipitotemporal lateral esquerdo	-0,208	-0,471 - 0,090	0,156 ⁽¹⁾
	Giro pós-central esquerdo	-0,193	-0,459 - 0,105	0,189 ⁽¹⁾
	Giro pré-central esquerdo	-0,118	-0,389 - 0,172	0,423 ⁽²⁾
	Giro cingulado anterior esquerdo	0,082	-0,207 - 0,358	0,580 ⁽²⁾
	Giro temporal transversal direito	-0,110	-0,382 - 0,180	0,457 ⁽²⁾

(*) valor de p ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Correlação de Spearman.

(2) Correlação de Pearson.

Legenda: IC – Intervalo de confiança; UPDRS – Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume cerebral foram multiplicados por 100, e foram expressos em percentual.

4.3.2 Correlação entre áreas cerebrais de interesse e a MoCA de indivíduos com DP

Não houve correlação significativa entre o volume de substância branca e o resultado da MoCA, conforme exposto na Tabela 4.

Tabela 4. Coeficientes de correlação da substância branca cerebral indivíduos com doença de Parkinson em relação à substância branca de determinadas áreas significativas e a MoCA. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	r	IC	p
wm-lh-lateraloccipital	0,052	-0,244 - 0,339	0,726 ⁽¹⁾
wm-lh-postcentral	-0,089	-0,372 - 0,208	0,546 ⁽¹⁾
wm-lh-precentral	0,016	-0,270 - 0,298	0,916 ⁽²⁾
wm-lh-rostralanteriorcingulate	0,100	-0,189 - 0,374	0,498 ⁽²⁾
wm-rh-transversetemporal	-0,066	-0,344 - 0,222	0,654 ⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Correlação de Spearman.

(2) Correlação de Pearson.

Legenda: IC – Intervalo de confiança; MoCA - Avaliação Cognitiva Montreal; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume cerebral foram multiplicados por 100, e foram expressos em percentual.

4.3.3 Correlação entre áreas cerebrais de interesse e o BJLO de indivíduos com DP

Houve correlação significativa ao nível de 5% apenas entre o volume de substância branca do giro pré-central esquerdo e o BJLO, conforme exposto na Tabela 5.

Tabela 5. Coeficientes de correlação da substância branca cerebral indivíduos com doença de Parkinson em relação à substância branca de determinadas áreas significativas e o BJLO. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	r	IC	p
wm-lh-lateraloccipital	0,031	-0,263 - 0,321	0,832 ⁽¹⁾
wm-lh-postcentral	-0,239	-0,496 - 0,057	0,102 ⁽¹⁾
wm-lh-precentral	-0,340	-0,569 - -0,062	0,018^(2,*)
wm-lh-rostralanteriorcingulate	-0,107	-0,379 - 0,183	0,471 ⁽²⁾
wm-rh-transversetemporal	-0,124	-0,394 - 0,166	0,402 ⁽²⁾

(*) valor de p ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Correlação de Spearman.

(2) Correlação de Pearson.

Legenda: BJLO - Teste de Julgamento de Orientação de Linha de Benton; IC – Intervalo de confiança; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume cerebral foram multiplicados por 100, e foram expressos em percentual.

4.4 AVALIAÇÃO DE ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA

4.4.1 Avaliação de assimetria inter-hemisférica de indivíduos com doença de Parkinson

Com relação à comparação entre o hemisfério esquerdo e direito do volume de substância branca entre as regiões cerebrais de indivíduos com DP presente na Tabela 6 observa-se que houve diferença significativa após o ajuste de p por Bonferroni nas vinte seguintes áreas:

Tabela 6. Assimetria inter-hemisférica da substância branca cerebral de indivíduos com doença de Parkinson segundo a região considerando a média, o valor de p e o valor de Δ . Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	H	Média	p	Δ
Porção caudal do giro frontal médio	E	0,415 $\pm$ 0,05	< 0,01 ^(2,*)	0,035
	D	0,380 $\pm$ 0,06		
Entorrinal	E	0,056 $\pm$ 0,01	< 0,01 ^(1,*)	0,007
	D	0,050 $\pm$ 0,01		
Lóbulo parietal inferior	E	0,612 $\pm$ 0,09	< 0,01 ^(1,*)	-0,104
	D	0,716 $\pm$ 0,09		
Istmo do giro do cíngulo	E	0,255 $\pm$ 0,03	< 0,01 ^(1,*)	0,031
	D	0,224 $\pm$ 0,02		
Região lateral do lobo occipital	E	0,576 $\pm$ 0,07	0,001 ⁽²⁾	-0,034
	D	0,610 $\pm$ 0,07		
Giro lingual	E	0,324 $\pm$ 0,05	0,002 ⁽¹⁾	-0,018
	D	0,342 $\pm$ 0,06		
Giro temporal médio	E	0,342 $\pm$ 0,05	< 0,01 ^(2,*)	-0,039
	D	0,381 $\pm$ 0,04		
Lóbulo paracentral	E	0,246 $\pm$ 0,03	< 0,01 ^(1,*)	-0,054
	D	0,300 $\pm$ 0,04		
Porção opercular do giro frontal inferior	E	0,220 $\pm$ 0,03	< 0,01 ^(2,*)	0,021
	D	0,199 $\pm$ 0,03		
Porção orbital do giro frontal inferior	E	0,064 $\pm$ 0,01	< 0,01 ^(1,*)	-0,014
	D	0,078 $\pm$ 0,01		
Porção triangular do giro frontal inferior	E	0,187 $\pm$ 0,03	< 0,01 ^(2,*)	-0,013
	D	0,200 $\pm$ 0,03		
Giro do cíngulo posterior	E	0,282 $\pm$ 0,04	0,003 ⁽¹⁾	0,015
	D	0,267 $\pm$ 0,03		
Giro pré-central	E	0,853 $\pm$ 0,08	0,011 ⁽¹⁾	-0,02
	D	0,873 $\pm$ 0,08		
Pré-cúneo	E	0,581 $\pm$ 0,07	< 0,01 ^(1,*)	-0,027
	D	0,608 $\pm$ 0,07		
Porção rostral do giro do cíngulo anterior	E	0,176 $\pm$ 0,02	< 0,01 ^(1,*)	0,05
	D	0,126 $\pm$ 0,02		

Giro frontal superior	E	1,160 ± 0,12	< 0,01 ^(2,*)	0,06
	D	1,100 ± 0,12		
Giro temporal superior	E	0,505 ± 0,05	< 0,01 ^(1,*)	0,084
	D	0,421 ± 0,04		
Giro supramarginal	E	0,570 ± 0,06	0,012 ⁽²⁾	0,025
	D	0,545 ± 0,07		
Pólo frontal	E	0,016 ± 0,00	< 0,01 ^(1,*)	-0,004
	D	0,020 ± 0,00		
Giro temporal transversal	E	0,050 ± 0,01	< 0,01 ^(1,*)	0,012
	D	0,038 ± 0,01		

(*) valor de p ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Wilcoxon.

Legenda: E – Esquerdo; D – Direito; H – hemisfério cerebral; p – Valor de p; Δ - Diferença entre as médias paciente-controle.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume foram multiplicados por 100, e foram expressos em percentual.

4.4.2 Avaliação de assimetria inter-hemisférica de indivíduos saudáveis

No que diz respeito à comparação entre o hemisfério esquerdo e direito do volume de substância branca entre as regiões cerebrais de indivíduos saudáveis observa-se na Tabela 7 que houve diferença significativa no valor de p ajustado por Bonferroni nas dezesesseis seguintes áreas:

Tabela 7. Assimetria inter-hemisférica da substância branca cerebral de indivíduos saudáveis segundo a região considerando a média, o valor de p e o valor de Δ . Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	H	Média	p	Δ
Porção caudal do giro frontal médio	E	0,420± 0,05	< 0,01 ^(1,*)	0,039
	D	0,381± 0,04		
Entorrinal	E	0,061± 0,01	< 0,01 ^(1,*)	0,0075
	D	0,054± 0,01		
Lóbulo parietal inferior	E	0,582± 0,07	< 0,01 ^(1,*)	-0,145
	D	0,727± 0,06		
Istmo do giro do cíngulo	E	0,251± 0,03	< 0,01 ^(1,*)	0,028
	D	0,223± 0,02		
Giro lingual	E	0,332± 0,05	0,031 ⁽¹⁾	-0,02
	D	0,352± 0,05		
Giro temporal médio	E	0,349± 0,04	< 0,01 ^(1,*)	-0,039
	D	0,388± 0,04		
Lóbulo paracentral	E	0,256± 0,03	< 0,01 ^(1,*)	-0,055
	D	0,311± 0,04		
Porção orbital do giro frontal inferior	E	0,063± 0,01	< 0,01 ^(2,*)	-0,0151
	D	0,078± 0,01		

Porção triangular do giro frontal inferior	E	0,191± 0,04	0,007⁽¹⁾	-0,015
	D	0,206± 0,03		
Giro do cíngulo posterior	E	0,287± 0,03	< 0,01^(1,*)	0,025
	D	0,262± 0,03		
Pré-cúneo	E	0,578± 0,05	0,009⁽¹⁾	-0,03
	D	0,608± 0,04		
Porção rostral do giro do cíngulo anterior	E	0,188± 0,02	< 0,01^(2,*)	0,061
	D	0,127± 0,02		
Giro frontal superior	E	1,170± 0,12	0,002^(2,*)	0,06
	D	1,110± 0,10		
Giro temporal superior	E	0,520± 0,07	< 0,01^(2,*)	0,094
	D	0,426± 0,05		
Pólo frontal	E	0,016± 0,00	< 0,01^(2,*)	-0,0038
	D	0,020± 0,00		
Giro temporal transversal	E	0,053± 0,01	< 0,01^(2,*)	0,0115
	D	0,042± 0,01		

(*) valor de p ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Wilcoxon.

Legenda: E – Esquerdo; D – Direito; H – hemisfério cerebral; p – Valor de p; Δ - Diferença entre as médias paciente-controle.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume foram multiplicados por 100, e foram expressos em percentual.

4.4.3 Comparações entre as avaliações de assimetria inter-hemisférica entre os grupos

Todas áreas significativas presentes no grupo de IS foram encontradas no grupo com DP. Porém, o grupo com DP apresentou diferença significativa em mais quatro áreas de substância branca cerebral quando comparado com o IS, sendo estas: a região lateral do lobo occipital, a porção opercular do giro frontal inferior, giro pré-central e o giro supramarginal.

4.5 ANÁLISE DA ANISOTROPIA FRACIONADA DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL

O lobo límbico apresentou diferença significativa na anisotropia fracionada da substância branca da porção rostral do giro cíngulo anterior direito ($p=0,0282$), conforme o explícito na Tabela 8.

Tabela 8. Anisotropia fracionada da substância branca cerebral do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região considerando a média e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		p
	DP	IS	
Porção rostral do giro cíngulo anterior direito	0,415± 0,06	0,391± 0,06	0,028⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

4.5.1 Correlação da anisotropia fracionada da substância branca de indivíduos com Parkinson com as avaliações cognitivas

Não foi possível observar correlação positiva e negativa na anisotropia fracionada de indivíduos com Parkinson quando correlacionada com as avaliações cognitivas da UPDRS, MoCA e BJLO.

Tabela 9. Coeficiente de correlação da anisotropia fracionada de indivíduos com doença de Parkinson em relação à substância branca cerebral da porção rostral do giro cíngulo anterior direito e a UPDRS, MoCA e BJLO. Recife, PE, Brasil, 2020.

	r	IC	p
UPDRS I	-0,0167	-0,307 to 0,277	0,910 ⁽¹⁾
UPDRS II	0,128	-0,171 to 0,405	0,386 ⁽¹⁾
UPDRS III	0,0746	-0,222 to 0,359	0,614 ⁽¹⁾
UPDRS IV	-0,171	-0,441 to 0,128	0,246 ⁽¹⁾
UPDRS TOTAL	0,0912	-0,206 to 0,373	0,538 ⁽¹⁾
MoCA	-0,0601	-0,346 to 0,236	0,685 ⁽¹⁾
BJLO	-0,0628	-0,349 to 0,234	0,671 ⁽¹⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Correlação de Spearman.

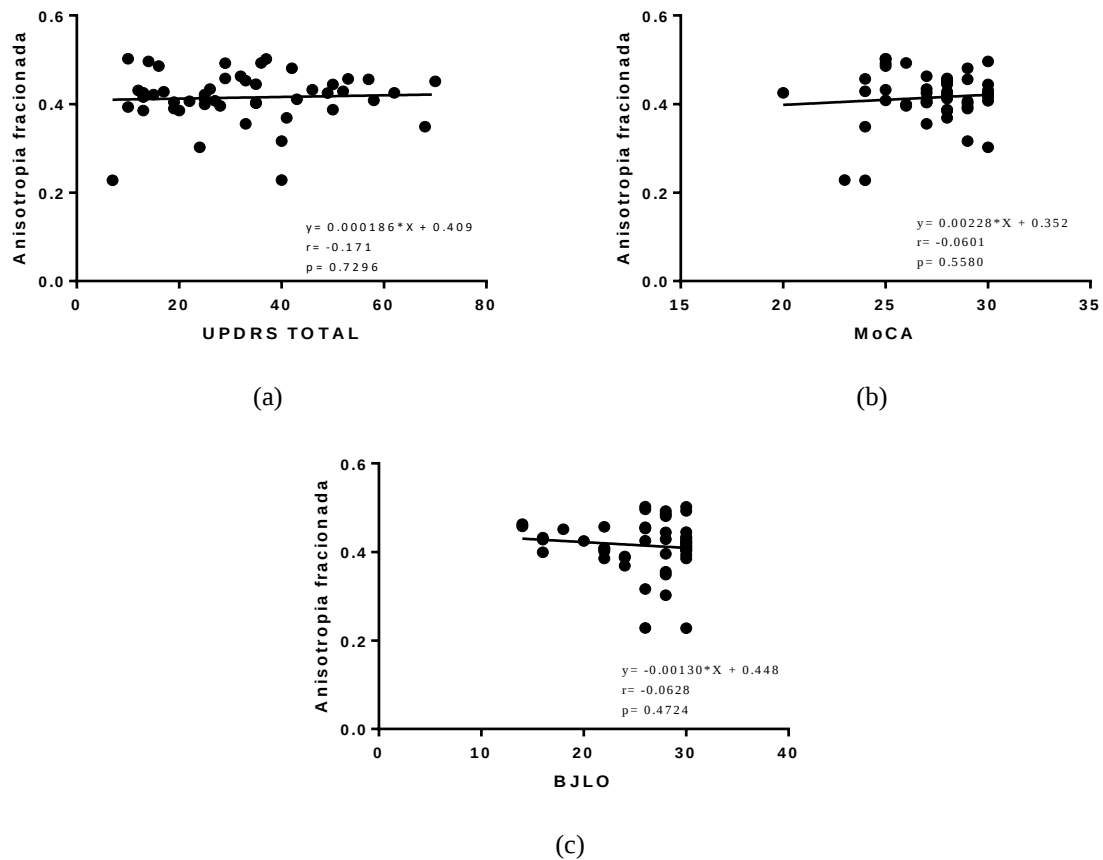
(2) Correlação de Pearson.

Legenda: IC – Intervalo de confiança; BJLO - Teste de Julgamento de Orientação de Linha de Benton; MoCA - Avaliação Cognitiva Montreal; UPDRS – Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

A seguir pode-se visualizar o gráfico 1 que apresenta a regressão linear da anisotropia fracionada do giro do cíngulo anterior direito com a UPDRS, MoCA e o BJLO.

Gráfico 1 – Regressão linear da anisotropia fracionada da substância branca cerebral do giro do cíngulo anterior direito e da UPDRS total (a), MoCA (b) e BJLO (c). Recife, PE, Brasil, 2020.



Legenda: BJLO - Teste de Julgamento de Orientação de Linha de Benton; MoCA - Avaliação Cognitiva Montreal
 UPDRS – Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; p – Valor de p; y – equação da regressão linear

Fonte: Dados da pesquisa.

4.6 ANÁLISE DA DIFUSIBILIDADE MÉDIA DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL

Os resultados relacionados à DM da substância branca cerebral que apresentaram diferença significativa foram expostos na Tabela 10.

Tabela 10. Difusibilidade média da substância branca cerebral do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região considerando a média e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		p
	DP	IS	
Porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo	0,825±0,074	0,856±0,060	0,032⁽²⁾
Porção anterior do corpo caloso	1,06±0,129	1,09±0,066	0,039⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D’Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores da difusibilidade média foram multiplicados por 10^3 , e foram expressos em mm^2/s .

4.6.1 Correlação da difusibilidade média da substância branca cerebral de indivíduos com Parkinson com as avaliações cognitivas

A Tabela 11 apresenta a correlação da difusibilidade média da substância branca cerebral da porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo e da porção anterior do corpo caloso com a UPDRS, a MoCA e o BJLO. Dessa forma, foi possível observar uma correlação positiva da porção anterior do corpo caloso com a UPDRS III ($p=0,0279$).

Tabela 11. Coeficiente de correlação da difusibilidade média de indivíduos com doença de Parkinson em relação à substância branca cerebral de determinadas áreas significativas e a UPDRS, MoCA e BJLO. Recife, PE, Brasil, 2020.

	Região	r	IC	p
UPDRS I	Porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo	0,199	-0,0989 to 0,464	0,175 ⁽¹⁾
	Porção anterior do corpo caloso	0,224	-0,0724 to 0,485	0,125 ⁽¹⁾
UPDRS II	Porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo	0,0183	-0,275 to 0,309	0,902 ⁽¹⁾
	Porção anterior do corpo caloso	-0,0234	-0,313 to 0,271	0,875 ⁽¹⁾
UPDRS III	Porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo	0,212	-0,0852 to 0,475	0,148 ⁽¹⁾
	Porção anterior do corpo caloso	0,317	0,0279 to 0,558	0,028⁽¹⁾
UPDRS IV	Porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo	0,202	-0,0962 to 0,466	0,169 ⁽¹⁾
	Porção anterior do corpo caloso	0,162	-0,137 to 0,434	0,271 ⁽¹⁾
UPDRS TOTAL	Porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo	0,158	-0,141 to 0,430	0,283 ⁽¹⁾
	Porção anterior do corpo caloso	0,254	-0,0417 to 0,508	0,082 ⁽¹⁾
MoCA	Porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo	0,0278	-0,267 to 0,317	0,851 ⁽¹⁾
	Porção anterior do corpo caloso	0,199	-0,0984 to 0,465	0,174 ⁽¹⁾
BJLO	Porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo	-0,0525	-0,339 to 0,243	0,723 ⁽¹⁾
	Porção anterior do corpo caloso	-0,127	-0,404 to 0,172	0,390 ⁽¹⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Correlação de Spearman.

(2) Correlação de Pearson.

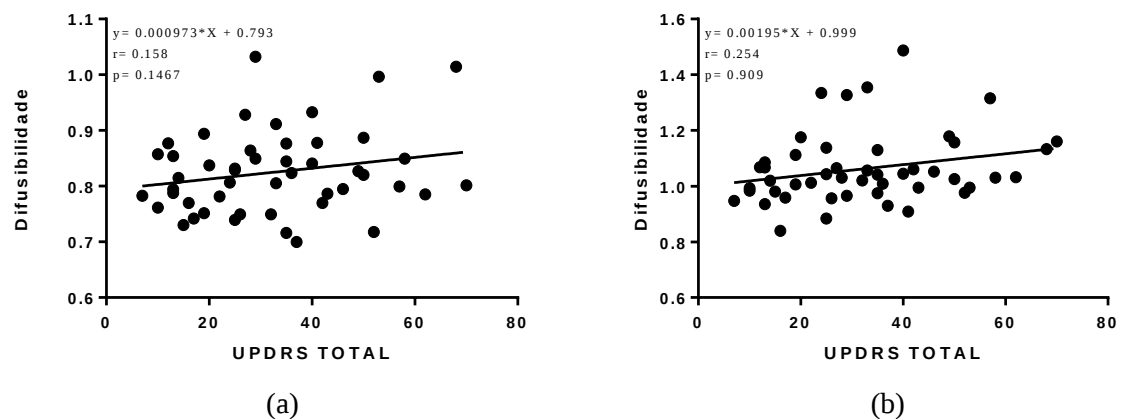
Legenda: IC – Intervalo de confiança; BJLO - Teste de Julgamento de Orientação de Linha de Benton; MoCA - Avaliação Cognitiva Montreal; UPDRS – Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores da difusibilidade média foram multiplicados por 10^3 , e foram expressos em mm^2/s .

O Gráfico 2 apresenta a regressão linear das áreas significativas com a UPDRS total.

Gráfico 2 – Regressão linear da difusibilidade média da substância branca cerebral da porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo (a) e porção anterior do corpo caloso (b) com a UPDRS total. Recife, PE, Brasil, 2020.

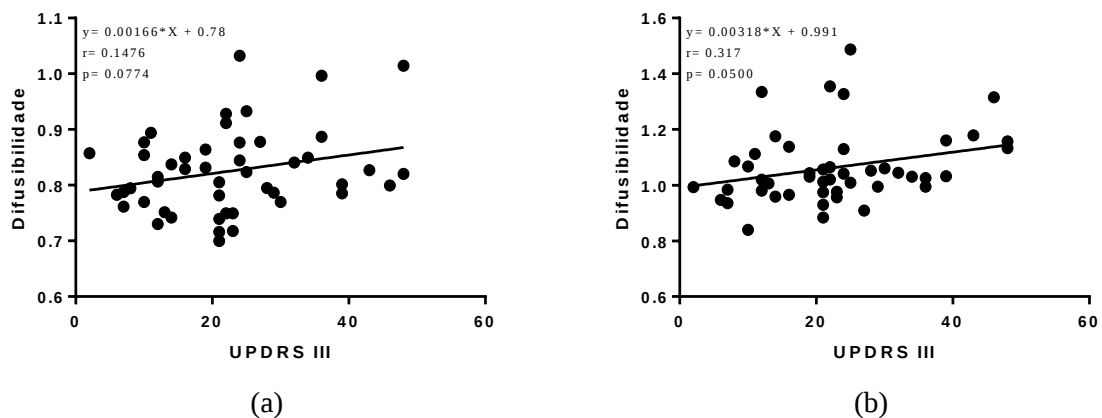


Legenda: UPDRS – Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; p – Valor de p; y – equação da regressão linear.

Fonte: Dados da pesquisa.

Abaixo no Gráfico 3 é possível observar a regressão linear da porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo e da porção anterior do corpo caloso com a UPDRS III, sendo que a porção anterior do corpo caloso apresentou anteriormente uma correlação positiva.

Gráfico 3 – Regressão linear da difusibilidade média da substância branca cerebral da porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo (a) e porção anterior do corpo caloso (b) com a UPDRS III. Recife, PE, Brasil, 2020.

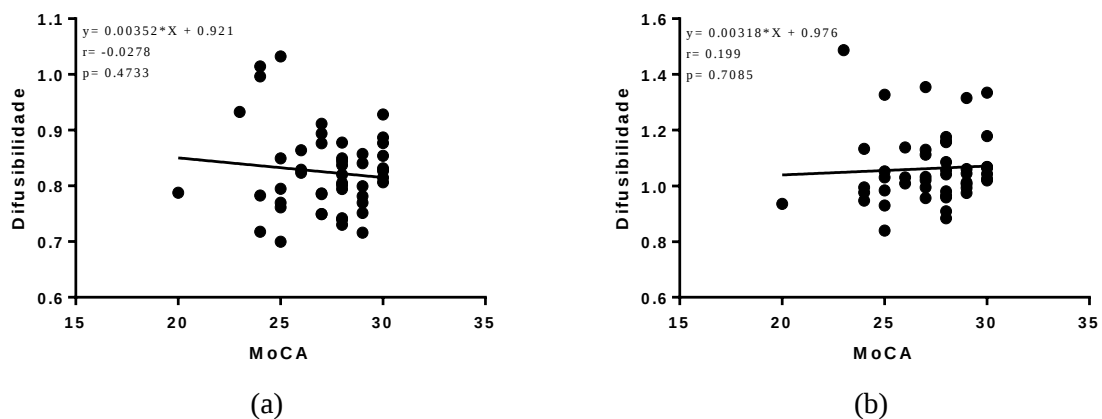


Legenda: UPDRS – Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson; p – Valor de p; y – equação da regressão linear.

Fonte: Dados da pesquisa.

Já o Gráfico 4 apresentou a regressão linear das áreas significativas com a MoCA, como pode ser observado abaixo.

Gráfico 4 – Regressão linear da difusibilidade média da substância branca cerebral da porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo (a) e da porção anterior do corpo caloso (b) com a MoCA. Recife, PE, Brasil, 2020.

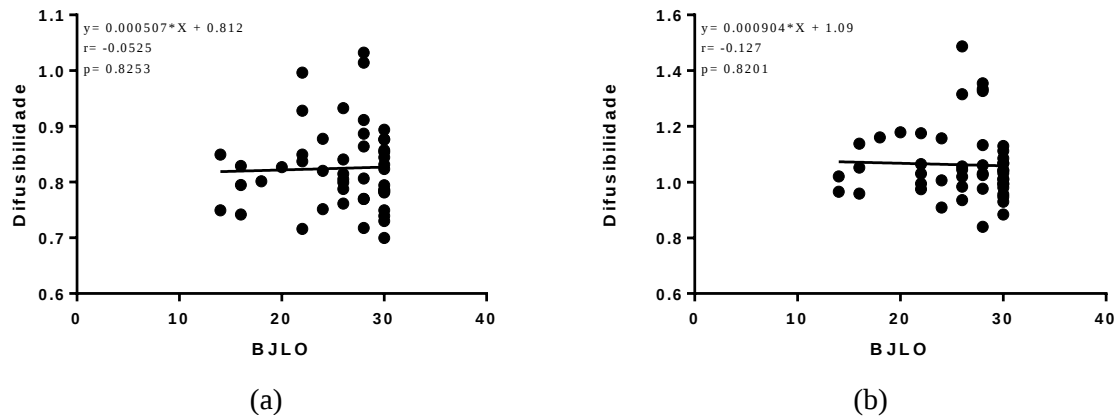


Legenda: MoCA - Avaliação Cognitiva Montreal; p – Valor de p; y – equação da regressão linear.

Fonte: Dados da pesquisa.

A regressão linear apresentada no Gráfico 5 retrata a DM da substância branca cerebral da porção caudal do giro do cíngulo anterior e porção anterior do corpo caloso com relação ao BJLO.

Gráfico 5 – Regressão linear da difusibilidade média da substância branca cerebral da porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo (a) e da porção anterior do corpo caloso (b) com o BJLO. Recife, PE, Brasil, 2020.



Legenda: BJLO - Teste de Julgamento de Orientação de Linha de Benton; p – Valor de p; y – equação da regressão linear.

Fonte: Dados da pesquisa.

5 DISCUSSÃO

Com o intuito de facilitar a compreensão, os resultados serão discutidos conforme a completude do objetivo geral: analisar as alterações estruturais da substância branca cerebral de pessoas com doença de Parkinson e correlacionar esses achados com os aspectos cognitivos e o estadiamento da doença de Parkinson. Dessa forma, no primeiro momento será contemplado o primeiro objetivo específico: avaliar as alterações volumétricas de substância branca através da ressonância magnética e verificar sua correlação com os aspectos cognitivos e o grau da doença; sendo seguido pelo segundo objetivo específico desta tese: localizar as regiões que apresentam indícios de desmielinização através de imagens por tensor de difusão e verificar sua correlação com os aspectos cognitivos e o estadiamento da doença.

Infere-se que o prognóstico em indivíduos com DP pode estar sujeito a um comprometimento acentuado no desempenho de atividades motoras, pois o lado direito do corpo foi predominantemente afetado (70,8%) em nossa amostra, o que também pôde ser observado no estudo de Frazitta et al. (2015) e Pelizzari et al. (2020) quando comparado um grupo com o predomínio dos sintomas no lado direito com o lado esquerdo. Sendo assim, esta evidência pode estar relacionada com o fato de ocorrerem predominantemente alterações da substância branca no hemisfério cerebral esquerdo. Além disso, sugere-se que o lado predominante no início da doença pode determinar o prognóstico (HEINRICHS-GRAHAM et al., 2017), que neste caso pode ser mais ameno em decorrência alterações ocorrerem de forma predominante no lado direito (PELIZZARI et al., 2020).

Com relação aos anos de estudo, não houve tanta diferença entre a média de anos entre os grupos, fato este que contribui para o conceito de reserva funcional durante o envelhecimento, que está relacionada com a resposta adaptativa em prol da manutenção do equilíbrio homeostático da demanda funcional (COMFORT, 1979). Seguindo o mesmo princípio, a teoria da reserva cognitiva acredita que fatores, como a escolaridade, podem influenciar no processo de envelhecimento e em outras doenças neurológicas, como a DP (KOTAGAL et al., 2015). Consequentemente, um indivíduo com DP que apresenta mais anos de estudo possui um mecanismo de neuroplasticidade mais eficiente (BUCKNER, 2004; STERN et al., 2005).

Por ainda não ter sido descoberta a cura da DP, o tratamento clínico visa amenizar os sinais e sintomas, como no caso da utilização da levodopa, que foi prevalente em nosso estudo e tem apresentado resultados positivos durante o tratamento (MACLEOD; COUNSELL, 2019). A levodopa, que é um precursor da dopamina, têm sido o fármaco de primeira escolha com o

intuito de minimizar os efeitos adversos provenientes de outros medicamentos, como anticolinérgicos, em indivíduos idosos e com o comprometimento cognitivo (BRASIL, 2010). Destarte, a levodopa pode ser utilizada no caso do surgimento de sintomas incapacitantes, como a bradicinesia e a rigidez, sendo considerada mais eficaz no tratamento de sintomas motores (PARKINSON'S DISEASE RESEARCH GROUP IN THE UNITED KINGDOM, 1993; PARKINSON STUDY GROUP, 2000). Sendo assim, o mecanismo de ação está direcionado na capacidade de conversão da dopamina no cérebro e corrigir a deficiência da mesma (POEWE; WENNING, 1998). Vale salientar, que a maior parte dos indivíduos (91,7%) faziam uso de algum tipo de medicamento para o tratamento da DP. Dessa forma, nosso estudo pode estar sujeito a influência oriunda da utilização das estratégias farmacológicas, consequentemente, atuando na redução do comprometimento, interferindo diretamente nos resultados alcançados neste estudo.

As escalas clássicas utilizadas em nosso estudo para classificar o estágio da DP, a UPDRS e HY modificada, evidenciam que o estadiamento de acometimento de grande parte dos indivíduos do grupo DP era moderado (HY2), bem como que o acometimento maior era da função motora, tendo em vista o escore atribuído ao UPDRS III. Sendo assim, sugere-se que a composição da amostra influenciou diretamente no resultado, tendo em vista que a maior parte dos indivíduos deste estudo apresentaram o estágio leve-moderado, sendo 35,40% HY1 e 64,60% HY2, ou seja, demonstrando a relação entre o avanço da doença e o aumento do comprometimento cognitivo. Portanto, as manifestações da demência na DP estão associadas com a duração da doença e a idade na qual a doença se instalou (AARSLAND; KURZ, 2010). Vale salientar, que a correlação entre o as escalas de gravidade da DP, como a UPDRS, com as técnicas de imageamento possibilita compreender melhor o estágio e prognóstico da patologia, bem como a conduta adequada (MODREGO et al., 2011; JIANG et al., 2015).

O MoCA foi escolhido neste estudo por ser mais sensível na identificação do comprometimento cognitivo leve nos indivíduos com DP, fato que pode ser observado nos estudos de Nasreddine e colaboradores (2005) e Zadikoff e colaboradores (2008) que compararam este teste com o mini-exame do estado mental (MMSE).

Em nosso estudo não foi evidenciada correlação entre o volume da substância branca e a MoCA. Infere-se que a obtenção desse resultado ocorreu pelo fato da nossa amostra ter sido composta por idosos em estágios iniciais da DP, sendo assim, ainda não apresentavam um comprometimento cognitivo. Porém, o estudo de Gao e colaboradores (2017) observaram alterações da densidade da substância branca quando relacionadas ao escore do MoCA em diversas áreas cerebrais, como no giro frontal medial e inferior, e o giro temporal inferior.

Em contrapartida, estudos como o de Agosta e colaboradores (2014) e Rektor e colaboradores (2018), que utilizaram o MMSE evidenciaram a presença de alterações da substância branca apesar do volume de substância nigra permanecer intacto em indivíduos com DP e comprometimento cognitivo leve. No caso da DP, este sutil comprometimento foi relacionado com as alterações presentes nas conexões frontais inter-hemisféricas, além de ter sido observado um baixo desempenho durante os testes cognitivos que foram aplicados (AGOSTA et al., 2014)

Já no caso do estudo Sunwoo e colaboradores (2014) foi notada uma associação entre os resultados de diferentes avaliações cognitivas com o volume das hiperintensidades da substância branca cerebral. Além disso, foi verificado um afinamento da área cortical relacionada com a função da cognição, bem como sensória-motora, sendo suas respectivas localizações o giro frontal superior dorsolateral, e o giro esquerdo pré e pós-central, (KOSHIMORI et al., 2014).

Outros estudos sugeriram a presença de alterações subcorticais na substância branca em sujeito com DP em estágio avançado, com déficit cognitivo e depressão (STERLING et al., 2017; BOHNEN; ALBIN, 2011). Logo, sugere-se que essas alterações não são necessariamente fenômenos independentes da DP (STERLING et al., 2017). Vale salientar, que tem sido confirmada a existência de uma conexão entre a marcha e a cognição, apesar do nosso estudo não ter evidenciado (FLING, 2016).

Quando comparamos os grupos DP e IS, cinco áreas cerebrais apresentaram diferença significativa no volume de substância branca, as quais foram o giro occipito-temporal lateral esquerdo, o giro pós-central esquerdo, o giro pré-central esquerdo, o giro cingulado anterior esquerdo e o giro temporal transversal direito.

Alterações anatômicas presentes na substância branca das áreas supracitadas em nosso estudo, reafirmam a importância da compreensão do impacto estrutural e funcional nos indivíduos com DP, tendo em vista que a mesma pode influenciar diretamente no prognóstico da doença, bem como ser útil para identificar o comprometimento cognitivo nos estágios iniciais da DP. As implicações clínicas no giro occipito-temporal lateral esquerdo, localizado na região lateral da face inferior do telencéfalo circundando o giro occipito-temporal medial e o giro para-hipocampal podem se apresentar por meio do declínio cognitivos e da memória visual, alteração de linguagem ou até mesmo a demência nos casos mais avançados (RAMACHANDRAN, 2011).

Com relação ao giro pós-central esquerdo, alterações nessa região podem contribuir para que ocorra a perda da capacidade de localizar a posição e o movimento das pernas para concluir o ato motor, por exemplo. Já o giro pré-central esquerdo, que se encontra entre o sulco central e o sulco pré-central, pode influenciar na presença de distúrbios motores, como o tremor, a rigidez, a bradicinesia, o *freezing* e a festinação (DAMIANI; NASCIMENTO; PEREIRA, 2017).

O giro cingulado anterior esquerdo, o qual é visualizado sobre o corpo caloso, contribui na DP para que haja alteração de humor e da linguagem (HADLAND et al., 2003; TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES, 1997; KOZLOVSKIY et al., 2012; 2013).

No caso do giro temporal transversal direito, localizado na porção superior do assoalho do giro temporal inferior, pode haver implicações relacionadas com a perda auditiva, podendo estar associado com a redução de dopamina (LOPES et al., 2018).

Vale ressaltar, que nos estágios iniciais da DP têm sido evidenciados os sintomas não motores, que por vezes precedem os motores, enquanto os sintomas motores estão mais presentes do início até os últimos estágios da DP (DOMINGO, 2015; POSTUMA et al., 2015).

Além disso, houve a identificação da correlação negativa entre a substância branca pré-central esquerda e o BJLO, na qual infere-se que poderá estar ocorrendo um efeito compensatório, pois é possível observar uma diminuição do volume da substância branca da área supracitada, enquanto há um aumento do escore do teste BJLO, que representa a faixa média (normal). Sendo assim, quanto mais baixo o escore do BJLO, maior é o dano apresentado. Tendo em vista que a substância branca pré-central é responsável pela função motora principal, a diminuição do volume desta área pode ocasionar uma redução da realização de atividades motoras, como a atividade física, o que é alarmante, pois a realização desse tipo de atividade pode retardar os sintomas motores, a depressão e o declínio cognitivo (AMARA et al., 2019).

Foi possível observar em três estudos diferentes uma redução do volume da substância branca cerebral em indivíduos com Parkinson quando comparados com o grupo saudável (LEE, 2011; DALAKER, 2009; SURDHAR, 2012). Este resultado também foi verificado em um estudo que acompanhou esses indivíduos pelo período de 12 meses (MELZER, 2015).

Porém, as áreas supracitadas parecem não se correlacionar com a MoCA e UPDRS. Essa temática ainda é muito controversa, pois alguns estudos identificaram associações entre os déficits cognitivos e as alterações na substância branca (FILLEEY; FIELDS, 2016; AUNING et al., 2014; STERLING et al., 2017), enquanto que outro estudo evidenciou pequenas alterações

na substância branca (MELZER et al., 2015) ou até mesmo nenhuma alteração (HATTORI et al., 2012).

A assimetria inter-hemisférica nos indivíduos com DP foi evidenciada neste estudo por meio do volume maior na substância branca do hemisfério esquerdo em oito áreas (porção caudal do giro frontal médio, entorrinal, istmo do giro do cíngulo, porção opercular do giro frontal inferior, giro do cíngulo anterior, giro frontal superior, giro temporal superior e giro temporal transversal), enquanto que apenas sete áreas apresentaram um volume maior no hemisfério direito. Avaliar a assimetria cerebral auxilia na compreensão do perfil dos sintomas na DP, uma vez que menores volumes no hemisfério direito indicaria um prognóstico mais favorável com sintomas mais amenos e maior duração da doença, compatível com nossa população (HEINRICHS-GRAHAM et al., 2017; FRAZZITTA et al., 2015). Outra possível explicação pode estar relacionada a dominância manual descrita como a utilização preferencial de um dos lados do corpo (LENT, 2010), em nosso estudo foi observada nos indivíduos com DP uma prevalência de destros (69,95%), sendo o hemisfério esquerdo o dominante e, portanto, tende a ser mais preservado.

No caso deste estudo, foi possível notar uma diferença significativa na porção rostral do giro do cíngulo anterior direito e um aumento da FA, a qual é localizada no lobo límbico. Em contrapartida, em outros estudos foi possível observar uma diminuição do FA no trato cingulado anterior esquerdo (LUCAS-JIMÉNEZ et al., 2015) e no giro cingulado (MELZER et al., 2015; KENDI et al., 2008), que evidencia uma possível desmielinização, alteração axonal referente ao tamanho, bem como a própria perda axonal (LE BIHAN et al., 2001). Acredita-se que neste estudo não foi possível vislumbrar a diminuição do FA devido ao fato da amostra ainda estar nos estágios iniciais da DP. Porém, Sterling (2017) também notou o aumento de FA, como no caso do nosso estudo. Esta área cerebral é responsável pelo aprendizado pelo reforço e punição. Além disso, não houve nenhuma correlação entre essa área específica com a avaliação do progresso da DP, bem como da avaliação referente aos aspectos cognitivos.

Já a DM é descrita como uma medida de difusão numa direção não co-linear ou livre (BASSER, 2000; BASSER et al., 2002; LITTLE et al., 2007; MELHEM et al., 2002; WAKANA et al., 2004). Este estudo apresentou diferença significativa e uma diminuição do DM na porção caudal do giro do cíngulo anterior esquerdo e na porção anterior do corpo caloso quando comparada com indivíduos saudáveis. Essa diminuição pequena de DM na porção anterior do corpo caloso também foi vislumbrada em outros estudos (FLING et al., 2016; TAYLOR et al., 2018), a qual evidencia o fato da substância branca estar estruturalmente intacta (LE BIHAN et al., 2001). Sendo assim, infere-se que a composição da amostra pode ter

sido fator decisivo para este resultado, pois a presença de danos surge com o avanço da DP. Ademais, o UPDRS III quando correlacionado com a porção anterior do corpo caloso evidenciou uma correlação positiva. O estudo de Taylor e colaboradores (2018) também observou uma correlação significativa positiva entre a UPDRS III e as alterações da substância branca.

Portanto, há uma associação significativa das alterações presentes na substância branca na FA e DM com a severidade dos sintomas (TAYLOR et al., 2018), ou seja, com a evolução da doença, o que nos faz inferir que com o acompanhamento do quadro clínico desses indivíduos com Parkinson é possível visualizar uma alteração não apenas anatômica, mas também funcional, o que pode ocasionar um comprometimento cognitivo mais acentuado com a evolução desta patologia.

Com isso, observa-se que essas cinco áreas de substância branca cerebral quando analisadas por meio do volume ou do DTI e correlacionadas com UPDRS, MoCA e BJLO evidenciam poucas alterações anatômicas específicas em estágios iniciais. Dessa forma, infere-se que estas áreas não apresentam um comprometimento cognitivo acentuado, e que ainda há uma possibilidade de ocorrer um agravamento dessas lesões.

5.1 LIMITAÇÕES

A principal limitação de nosso estudo é o estadiamento dos indivíduos. Em estudos futuros, se faz necessário abranger na amostra indivíduos que estejam em estágios mais avançados para aprofundar as análises com relação ao volume de substância branca e verificar se existe correlação significativa entre as escalas aplicadas neste estudo. O sexo também pode ser um fator limitante, tendo em vista que nossa amostra foi composta apenas por homens, o que foi aplicado como uma forma de reduzir o viés do nosso estudo devido às grandes alterações hormonais as quais as mulheres estão susceptíveis.

Além disso, associá-los a outros tipos de sequência de imagem de tensor de difusão, por exemplo, é imprescindível para a compreensão do processo patológico na substância branca de indivíduos com DP, bem como sua progressão, o comprometimento cognitivo e a resposta ao tratamento. E ainda a utilização da análise bivariada. Contudo, nosso estudo levanta evidências de alterações de substância branca em estágios iniciais da doença que parecem não ter uma relação direta com o seu curso, mas que pode ter impacto em alguns aspectos cognitivos que não foram escopo deste trabalho.

5.2 FUTURAS PESQUISAS

Sugere-se que os futuros estudos tenham a possibilidade de abranger uma amostra com um estadiamento da DP mais avançado com o intuito de compreender como ocorre o processo do comprometimento cognitivo nesta doença.

Além disso, a investigação do aumento da anisotropia fracionada e diminuição da difusibilidade média pode possibilitar identificação e diferenciação do estadiamento da DP destes sujeitos, resultando futuramente em um biomarcador desta doença, pois apesar dos avanços nas áreas de imagem, genética molecular e neurobiologia ainda não há um biomarcador definido para a DP.

6 CONCLUSÃO

Com o avanço das técnicas de imageamento, torna-se possível analisar a estrutura anatômica cerebral da substância branca. Dessa forma, o presente estudo evidenciou, através da ressonância magnética, a diminuição do volume da substância branca e alterações nas medidas de difusão em indivíduos com Parkinson quando comparados aos saudáveis, as quais apresentam importância clínica não apenas para função motora, mas também para os aspectos cognitivos.

O estadiamento do Parkinson provavelmente influenciou em nossos resultados, já que nossa amostra foi composta apenas por idosos que estavam nos estágios iniciais da doença, sendo estes precoce-moderado. Ainda foi inferido que o nível educacional pode ter surgido como um fator protetor que ocasionou um efeito compensatório por meio da neuroplasticidade, dificultando que houvesse a desmitificação do paradigma de associar a doença de Parkinson apenas aos sintomas motores.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D. et al. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian Park West study. **Neurology**. v. 72, n. 13, p. 1121-6, 2009. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/72/13/1121.long>>. Acesso em: 13 set. 2016.
- AARSLAND, D.; KURZ, M. W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. **Journal of the Neurological Sciences**. v. 289, n. 1-2, p. 18-22, 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X09008193>>. Acesso em: 02 jan. 2020.
- AGOSTA, F. et al. The topography of brain damage at different stages of Parkinson disease. **Human Brain Mapping**. v. 34, n. 11, p. 2798-807, 2013a. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.22101>>. Acesso em: 20 maio.2018.
- AGOSTA, F. et al. White matter abnormalities in Parkinson's disease patients with glucocerebrosidase gene mutations. **Movement Disorders**. v. 28, n. 6, p. 772–8, 2013b. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.25397>>. Acesso em: 23 jan. 2020.
- AGOSTA, F. et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with distributed pattern of brain white matter damage. **Human Brain Mapping**. v. 35, n. 5, p. 1921-9, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.22302>>. Acesso em: 24 mar. 2018.
- AGOSTA, F.; GALANTUCCI, S.; FILIPPI, M. Advanced magnetic resonance imaging of neurodegenerative diseases. **Neurological Sciences**. v. 38, n. 1, p. 41–51, 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-016-2764-x>>. Acesso em: 15 fev. 2020.
- ALVES, G. et al. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neurology**. v. 255, suppl 5, p. 18-32, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18787879>>. Acesso em: 25 jun. 2015.
- AMARA, A. W. et al. Self-reported physical activity levels and clinical progression in early Parkinson's disease. **Parkinson & Related Disorders**. v. 61, p. 118-25, 2019. Disponível em: <[https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(18\)30487-5/fulltext](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(18)30487-5/fulltext)>. Acesso em: 14 jan. 2020.
- AMES, D. et al. For debate: is mild cognitive impairment a clinically useful concept? **International Psychogeriatrics**. v. 18, n. 3, p. 393-409, 2006. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychogeriatrics/article/mci-is-not-a-clinically-useful-concept/8E1DFD456A437B2B4217E50C8F5C6065>>. Acesso em: 06 nov. 2016.
- AUNING, E. et al. White matter integrity and cognition in Parkinson's disease: a cross-sectional study. **BMJ**. v. 4, n. 1, p. e003976, 2014. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/4/1/e003976.full.pdf>>. Acesso em: 23 jan. 2020.

BARBOSA, E. R.; TEIVE, H. A. G. Doença de Parkinson: Aspectos históricos. In: ANDRADE, L. A. F.; BARBOSA, E. R.; CARDOSO, F.; TEIVE, H. A. G. (Org.). **Doença de Parkinson: estratégias atuais no tratamento**. 1. ed. São Paulo, SP: Omnifarma, 2010.

BASSER, P. J. Diffusion and diffusion tensor MR Imaging. In: **Magnetic resonance imaging of the brain and spine**. 3 ed. v. 1, p. 197-215. Atlas, 2002.

BASSER, P. J. et al. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. **Magnetic Resonance in Medicine**. v. 44, n. 4, p. 625-32, 2000. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1522-2594%28200010%2944%3A4%3C625%3A%3AAID-MRM17%3E3.0.CO%3B2-O?sid=nlm%3Apubmed>> Acesso em: 10 out. 2019.

BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B**, v. 57, n. 1, p.289–300, 1995. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/2346101?seq=1#page_scan_tab_contents>. Acesso em: 10 jun. 2018.

BERTRAM, I.; TANZI, R. E. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 115, n. 6, p. 1449-57, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1137006/pdf/JCI0524761.pdf>>. Acesso em: 14 ago. 2016.

BOHNEN, N. I.; ALBIN, R. L. White matter lesions in Parkinson disease. **Nature Reviews – Neurology**. v. 7, n. 4, p. 229-36, 2011. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrneurol/journal/v7/n4/full/nrneurol.2011.21.html>>. Acesso em 12 set. 2016.

BOLANDZADEH, N. et al. The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. **BMC Neurology**. v. 12, p. 126-35, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522005/>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

BONILHA, L. et al. Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v.51, n.4, p.519-28, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC20163442/>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 228, de 10 de maio de 2010. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Parkinson**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0228_10_05_2010.html>. Acesso em: 13 fev. 2020.

BROEDERS, M. et al. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. **Neurology**. v. 81, n. 4, p. 346-52, 2013. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/81/4/346.long>>. Acesso em: 12 set. 2016.

BUCKNER, R. L. Memory and executive functions in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. **Neuron**. v. 44, n. 1, p. 195-208, 2004.

Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627304005811>>. Acesso em: 15 out. 2019.

CANU, E. et al. Brain structural and functional connectivity in Parkinson's disease with freezing of gait. **Human Brain Mapping**. v. 36, n. 12, p. 5064-78, 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hbm.22994>>. Acesso em: 20 fev. 2010.

CATANI, M. et al. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. **NeuroImage**. v. 17, n. 1, p. 77-94, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811902911365?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 fev. 2018.

CHAUDHURI, K. R.; HEALY, D. G.; SCHAPIRA, A. H. V. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. **The Lancet. Neurology**. v. 5, n. 3, p. 235-45, 2006. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(06\)70373-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(06)70373-8/fulltext)>. Acesso em: 20 maio 2020.

CHAN, L-L. et al. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**. v. 78, n. 12, p. 1383-6, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095589/>>. Acesso em: 15 fev. 2020.

CHEN, B. et al. Changes in anatomical and functional connectivity of Parkinson's disease patients according to cognitive status. **European Journal of Radiology**. v. 84, n. 7, p. 1318-24, 2015. Disponível em: <[https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(15\)00188-6/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(15)00188-6/fulltext)>. Acesso em: 13 fev. 2020.

CHEN, B. et al. Usefulness of diffusion-tensor MRI in the diagnosis of Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease: a valuable tool to differentiate between them? **Clinical Radiology**. v. 72, n. 7, p. 610.e9-15, 2017. Disponível em: <[https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260\(17\)30070-3/fulltext](https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260(17)30070-3/fulltext)>. Acesso em: 10 abr. 2018.

CHOI, S. M. et al. Comparison of the brain volume in essential tremor and Parkinson's disease tremor using an automated segmentation method. **European Neurology**. v. 73, n. 5-6, p. 303-9, 2015. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/381708>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

CLIFFORD BLAIR, R.; TAYLOR, R. **Bioestatística para ciências da saúde**. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2013.

COMFORT, A. **The biology of senescence**. 3. ed. New York: Elsevier, 1979. p. 27-42.

DALAKER, T. O. et al. Brain atrophy and white matter hyperintensities in early Parkinson's disease. **Movement Disorders**. v. 24, n. 15, p. 2233-41, 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.22754>>. Acesso em: 12 fev. 2020.

DALRYMPLE-ALFORD, J. C. et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. **Neurology**. v. 75, n. 19, p. 1717-25, 2010. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/75/19/1717.long>>. Acesso em: 26 set. 2017.

DAMIANI, D; NASCIMENTO, A. M.; PEREIRA, L. K. Funções corticais cerebrais - O legado de Brodmann no século XXI. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia**. 2017. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0036-1597573.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

DAVIE, C. A. A review of Parkinson's disease. **British Medical Bulletin**. v. 86, n. 1, p. 109-27, 2008. Disponível em: <<http://bmb.oxfordjournals.org/content/86/1/109.full.pdf+html>>. Acesso em: 16 jul. 2016.

DE LAU, L. M.; BRETELIER, M. M. Epidemiology of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**. v. 5, n. 6, p. 525-35, 2006. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474-4422\(06\)70471-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474-4422(06)70471-9)>. Acesso em: 28 mar. 2020.

DE PABLO-FERNANDEZ, E. et al. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease. **JAMA Neurology**. v. 76, n. 4, p. 470-9, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6459129/>>. Acesso em: 17 fev. 2020.

DESIKAN, R. S. et al. An automated labelling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **NeuroImage**. v. 31, n. 3, p. 968-80, 2006. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811906000437>>. Acesso em: 15 jan. 2020.

DICKSON, D. W. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v. 2, n. 8, p. a009258, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3405828/>>. Acesso em: 18 out. 2016.

DOMINGO, E. P. El libro blanco del Párkinson en España: aproximación, análisis y propuesta de futuro. España: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y Igualdad, 2015. Disponível em: <http://www.fedesparkinson.org/libro_blanco.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2015.

DÓRIA FILHO, U. **Introdução à bioestatística**: para simples mortais. São Paulo: Elsevier, 1999.

DORSEY, E. R. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology**. v. 68, n. 5, p. 384-6, 2007. Disponível em: <<https://n.neurology.org/content/68/5/384.long>>. Acesso em: 13 maio 2020.

DUNCAN, G. W. et al. Gray and white matter imaging: a biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease?. **Movement Disorders**. v. 31, n. 1, p. 103-10, 2016. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.26312/abstract;jsessionid=F9E54BA6E2890B366E6BFD882F0A1EAC.f01t02>>. Acesso em: 12 set. 2016.

EBERSBACH, G. et al. Scales in Parkinson's disease. **Journal of Neurology**. v. 253, suppl 4, p. iv32-iv5, 2006. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-006-4008-0>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

ENGELHARDT, E.; MOREIRA, D. M. A substância branca cerebral. Localização dos principais feixes com anisotropia fracionada direcional. **Revista Brasileira de Neurologia**. v. 44, n. 4, p. 19-34, 2008. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2008/v44n4/a19-34.pdf>>. Acesso em: 05 nov. 2016.

FILLEY, C. M. **The behavioral neurology of white matter**. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2012.

FILLEY, C. M. White matter neurobiology. In: FILLEY, C. M. **White matter dementia**. Cambridge: Cambridge University Press, 2016. p. 17-26.

FILLEY, C. M.; FIELDS, R. D. White matter and cognition: Making the connection. **Journal of Neurophysiology**. v. 116, n. 5, p. 2093–2104, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5102321/>>. Acesso em: 12 jan. 2020.

FLING, B. W. et al. Associations between mobility, cognition and callosal integrity in people with parkinsonism, **NeuroImage: Clinical**. v. 11, p. 415-22, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827724/pdf/main.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

FOCKE, N. K. et al. Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. **NeuroImage**. v. 40, n. 2, p. 728-37, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811907011494>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

FRAZZITTA, G. et al. Differences in muscle strength in parkinsonian patients affected on the right and left side. **PLoS One**. v. 10, n. 3, p. e0121251, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4373899/pdf/pone.0121251.pdf>>. Acesso em: 14 maio 2018.

GALLAGHER, C. et al. White matter microstructural integrity and executive function in Parkinson's disease. **Journal of the International Neuropsychological Society**. v. 19, n. 3, p. 349-54, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637933/>>. Acesso em: 10 maio 2019.

GAMA, R. L. **Síndromes Parkinsonianas: Diagnóstico diferencial por Ressonância Magnética e avaliação das alterações do sono**. 2010. 95 F. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará - Fortaleza, CE. 2010.

GAO, Y. et al. Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. **Neuroscience letter**. v. 658, p. 121-32, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394017306754?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 maio de 2020.

GATTELLARO, G. et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. **American Journal of Neuroradiology**. v. 30, n. 6, p. 1222-6, 2009. Disponível em: <<http://www.ajnr.org/content/30/6/1222.long>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet. Neurology**. v. 16, n. 11, p. 877–97, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5641502/>>. Acesso em: 12 jan. 2020.

GESCHWIND, N. Disconnexion syndromes in animals and man. **Brain**. v. 88, n. 2, p. 237–94, 1965. Disponível em: <<https://academic.oup.com/brain/article/88/2/237/259098>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

GILL, D. J. et al. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. **Movement Disorders**. v. 23, n. 7, p. 1043-6, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.22017/abstract>>. Acesso em: 26 set. 2017.

GOLDMAN, J. G. et al. Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease. **Neurology**. v. 88, n. 13, p. 1265-72, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373777/>>. Acesso em: 14 fev. 2018.

GOULART, F.; PEREIRA, L. Uso de escalas para a avaliação da Doença de Parkinson em fisioterapia. **Fisioterapia e pesquisa**. v. 11, n. 1, 2005. Disponível em: <http://www.crefito3.com.br/revista/usp/01_04/Pages%20from%20pg01_60-49a56.pdf>. Acesso em: 16 maio 2017.

GOUW, A. A. et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. v. 82, n. 2, p. 126-35, 2011. Disponível em: <<http://jnnp.bmj.com/content/82/2/126.full.pdf>>. Acesso em: 13 set. 2016.

HADLAND, K. A. et al. The effect of cingulate lesions on social behaviour and emotion. **Neuropsychologia**. v. 41, n. 8, p. 919–31, 2003. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028393202003251?via%3Dihub>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

HATTORI, T. et al. Cognitive status correlates with White matter alteration in Parkinson's disease. **Human Brain Mapping**. v. 33, n. 3, p. 727-39, 2012. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hbm.21245>>. Acesso em: 13 maio 2019.

HEINRICHS-GRAHAM, E. et al. The cortical signature of symptom laterality in Parkinson's disease. **NeuroImage: Clinical**. v. 14, p. 433-40, 2017. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/D3EFFE8378FAA5E182DB593803D11E38FACBC718CC4CFC9337893D03D2EC03AB307EF9E02EB0B0FA305F8268996BC1DC>>. Acesso em: 15 maio 2018.

HELY, M. A. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. **Movement Disorders**. v. 20, n. 2, p. 190-9, 2005.

HELY, M. A. et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. **Movement Disorders**. v. 23, n. 6, p. 837-44, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.21956/abstract;jsessionid=FB7448251B7F6C084340CAAEC2D98B7.f02t03>>. Acesso em: 31 out. 2016.

- HIETANEN, M.; TERÄVÄINEN, H. The effect of age of disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**. v. 51, n. 2, p. 244–9, 1988. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1031537/>>. Acesso em: 13 jan. 2020.
- HOEHN, M.M.; YAHR, M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology**, v. 17: p. 427-42, 1967. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/17/5/427.full.pdf>>. Acesso em: 21 set. 2017.
- HUGHES, A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. v. 55, n. 3, p.181-4, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1564476>>. Acesso em: 26 jun. 2015.
- IRWIN, D. J. et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. **Annals of Neurology**. v. 72, n. 4, p. 587-98, 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.23659/abstract>>. Acesso em: 31 out. 2016.
- JACKSON, W. S. Selective vulnerability to neurodegenerative disease: the curious case of prion protein. **Disease Models & Mechanisms**. v. 7, p. 21-9, 2014. Disponível em: <<http://dmm.biologists.org/content/dmm/7/1/21.full.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2016.
- JJ, L. et al. White matter differences between multiple system atrophy (parkinsonism type) and Parkinson's disease: A diffusion tensor image study. **Neuroscience**. v. 305, p. 109-16, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452215006843>>. Acesso em: 15 maio 2018.
- JIANG, M. F. et al. A novel method for evaluating brain function and microstructural changes in Parkinson's disease. **Neural Regeneration Research**. v. 10, n. 12, p. 2025–32, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730830/>>. Acesso em: 23 fev. 2018.
- JOHANSEN-BERG, H.; BEHRENS, T. E. J. **Diffusion MRI: From quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy**. London, UK: Academic Press, 2009.
- KALIA, L. V.; LANG, A. E. Parkinson's disease. **Lancet**. v. 386, n. 9996, p. 896-912, 2015. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61393-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61393-3/abstract)>. Acesso em: 18 out. 2016.
- KANAZAWA, I. How do neurons die in neurodegenerative diseases? **Trends in Molecular Medicine**. v. 7, n. 8, p. 339-44, 2001. Disponível em: <[http://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(01\)02017-2](http://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(01)02017-2)>. Acesso em: 13 ago. 2016.
- KANDIAH, N. al. Cerebral white matter hyperintensity in Parkinson's disease: a major risk factor for mild cognitive impairment. **Parkinsonism & Related Disorders**. v. 19, n. 7, p. 680-3, 2013. Disponível em: <[http://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(13\)00124-7/abstract](http://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(13)00124-7/abstract)>. Acesso em: 13 set. 2016.

- KANDIAH, N. et al. Hippocampal volume and white matter disease in the prediction of dementia in Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**. v. 20, n. 11, p. 1203-8, 2014. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353-8020\(14\)00322-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353-8020(14)00322-8)>. Acesso em: 13 mar. 2019.
- KOZLOVSKIY, S. et al. Anatomical Characteristics of Cingulate Cortex and Neuropsychological Memory Tests Performance. **Procedia - Social and Behavioral Sciences**. v. 86, p. 128-33, 2013. Disponível em: <doi: 10.1016/j.sbspro.2013.08.537>. Acesso em: 15 jan. 2020.
- KENDI, A. T. K. et al. Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. **American Journal of Neuroradiology**. v. 29, n. 3, p. 501-5, 2008. Disponível em: <<http://www.ajnr.org/content/29/3/501>>. Acesso em: 20 set. 2019.
- KOTAGAL, V. et al. Educational attainment and motor burden in Parkinson's disease. **Movement Disorders**. v. 30, n. 8, p. 1143-7, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504749/>>. Acesso em: 15 nov. 2019.
- KOZLOVSKIY, S. A. et al. The Cingulate Cortex and Human Memory Processes. **Psychology in Russia: State of the Art**. v. 5, p. 231-43, 2012. Disponível em: <<http://www.psychologyinrussia.com/volumes/pdf/2012/kozlovskiy.pdf>>. Acesso em: 05 jan. 2020.
- KEMPSTER, P. A. et al. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. **Brain**. v. 133, n. 6, p. 1755-62, 2010. Disponível em: <<http://brain.oxfordjournals.org/content/133/6/1755.long>>. Acesso em: 31 out. 2016.
- KIM, K. W.; MACFALL, J. R.; PAYNE, M. E. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. **Biological Psychiatry**. v. 64, n. 4, p. 273-80, 2008. Disponível em: <[http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(08\)00390-9/pdf](http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(08)00390-9/pdf)>. Acesso em: 31 out. 2016.
- KOSHIMORI, Y. et al. Imaging changes associated with cognitive abnormalities in Parkinson's disease. **Brain Structure & Function**. v. 220, n. 4, p. 2249-61, 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00429-014-0785-x>>. Acesso em: 12 abr. 2018.
- LE BIHAN, D. et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**. v. 13, n. 4, p. 534-46, 2001. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmri.1076>>. Acesso em: 13 jan. 2020.
- LEE, S. H. et al. Regional volume analysis of the Parkinson disease brain in early disease stage: gray matter, white matter, striatum, and thalamus. **American Journal of Neuroradiology**. v. 32, n. 4, p. 682-7, 2011. Disponível em: <<http://www.ajnr.org/content/32/4/682.long>>. Acesso em: 22 abr. 2019.
- LENT, R. **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais**. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

LEZAK, M. D.; HOWIESON, D. B.; LORING, D. W. Perception. In: LEZAK, M. D. (org.). **Neuropsychological assessment**. New York, Oxford: University Press, 2004.

LITTLE, D. M.; HOLLOWAY, R. G. Diffusion tensor imaging: Scientific advance, clinical tool, or just a pretty picture? **Neurology**. n. 68, v. 1, p. 9-10, 2007. Disponível em: <<https://n.neurology.org/content/68/1/9.long>>. Acesso em: 15 jul. 2019.

LITVAN, I. et al. Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. **Archives of Neurology**. v. 55, n. 7, p. 969-78, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9678315>>. Acesso em: 21 out. 2016.

LOEWE, C.; OSCHATZ, E.; PRAYER, D. Imaging of neurodegenerative disorders of the brain in adults. **Imaging Decisions MRI**. v. 6, n. S1, p. 3-18, 2002. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1617-0830.6.s1.2.x/full>>. Acesso em: 12 ago. 2016.

LOPES, M. S. et al. C. Existe comprometimento do sistema auditivo na doença de Parkinson? **Revista CEFAC**. v. 20, n. 5, p. 573-82, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rcefac/v20n5/pt_1982-0216-rcefac-20-05-573.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2020.

LUCAS-JIMÉNEZ, O. et al. Verbal Memory in Parkinson's Disease: A Combined DTI and fMRI Study. **Journal of Parkinson's disease**. Dis. v. 5, n.4; p. 793-804, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27070003/>>. Acesso em: 23 out. 2019.

MACLEOD, A. D.; COUNSELL, C. E. Treatment responsiveness of motor features in Parkinson's disease: a matched case-control analysis. **Movement Disorders Clinical Practice**. v. 7, n. 1, p. 45-51, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mdc3.12856>>. Acesso em: 03 jan. 2020.

MAREK, K. et al. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). **Progress in Neurobiology**. v. 95, n. 4, p. 629-35, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008211001651?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 mar. 2020.

MARINUS, J. et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. **Neurology**. v. 61, n. 9, p. 1222-8, 2003. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/61/9/1222.long>>. Acesso em: 26 set. 2016.

MARSDEN, C. D. Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**. v. 57, p. 672-81, 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1072968/pdf/jnnpsyc00036-0006.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2018.

MASSANO, J. Doença de Parkinson. Atualização Clínica. **Acta Medica Portuguesa**. v. 24, p. 827-34, 2011. Disponível em:

<<http://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1588/1171>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

MARTTILA, R. J.; RINNE, U. K. Dementia in Parkinson's disease. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 54, n. 5, p. 431–41, 1976. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0404.1976.tb04375.x?sid=nlm%3Apubmed>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

MCNAMARA, P. The cognitive neuropsychiatry of Parkinson's Disease. Cambridge, USA: Massachusetts Institute of Technology, 2011.

MEYNERT, T. **Klinik der Erkrankungen des Vorderhirns. Begründet auf dessen Bau.** Braumüller, Wien: Leistungen und Ernährung, 1884.

MELHEM, E. R. et al. Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography. **American Journal of Roentgenology**. v. 178, n. 1, p. 3-16, 2002. Disponível em: <<https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/ajr.178.1.1780003>>. Acesso em: 5 dez. 2019.

MELZER, T. R. et al. Tracking Parkinson's disease over one year with multimodal magnetic resonance imaging in a group of older patients with moderate disease. **PLoS One**. v. 10, n. 12, p. e0143923, 2015. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0143923>>. Acesso em: 07 out. 2017.

MENKE, R. A. et al. MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: A combined quantitative T1 and DTI study. **NeuroImage**. v. 47, n. 2, p. 435–41, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811909004935>>. Acesso em: 06 nov. 2017.

MESULAM, M. M. **Principles of behavior and cognitive neurology**. 2. ed. Nova York, NY: Oxford University Press, 2000.

MILLER, D. B.; O'CALLAGHAN, J. P. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. **Metabolism**. v. 64, n. 3, p. S40-6, 2015. Disponível em: <[http://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(14\)00339-4/fulltext](http://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(14)00339-4/fulltext)>. Acesso em: 09 nov. 2016.

MODREGO, P. J. et al. Correlation of findings in advanced MRI techniques with global severity scales in patients with Parkinson disease. **Academic Radiology**. v. 18, n. 2, p. 235–41, 2011. Disponível em: <[https://www.academicradiology.org/article/S1076-6332\(10\)00574-X/fulltext](https://www.academicradiology.org/article/S1076-6332(10)00574-X/fulltext)>. Acesso em: 24 abr. 2018.

MORELLI, M. et al. MRI measurements predict PSP in unclassifiable parkinsonisms: a cohort study. **Neurology**. v. 77, n. 11, p. 1042-7, 2011. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/77/11/1042.long>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

MOVEMENT DISORDERS SOCIETY FORCE ON RATING SCALES FOR PARKINSON'S DISEASE. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. **Movement Disorders**. v. 18, n. 7, p. 738-50, 2003. Disponível em:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.10473/epdf?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=www.ncbi.nlm.nih.gov&purchase_site_license=LICENSE_DENIED>. Acesso em: 17 ago. 2016.

NASREDDINE, Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 53, n. 4, p. 695-9, 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x/abstract;jsessionid=A8FA90FF0A9B32737DDE15E652C4DA6D.f02t02>>. Acesso em: 14 set. 2016.

NETO, A. S.; NITRINI, R. **Avaliação cognitiva à beira do leito**. In: FROTA, N. A. F.; SIQUEIRA-NETO, J. I.; BALTHAZAR, M. L. F.; NITRINI, R. (coord.). Neurologia cognitiva e do envelhecimento: do conhecimento básico à abordagem clínica. 1. ed. São Paulo, SP: Editora e Eventos Omnifarma, 2016.

NG, A. et al. White matter disease adversely influences cognition in idiopathic Parkinson's disease. **Alzheimer's & Dementia**. v. 8, n. 4, p. 171-2, 2012. Disponível em: <[http://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260\(12\)00595-X/pdf](http://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260(12)00595-X/pdf)>. Acesso em: 31 out. 2016.

NICOLETTI, G. et al. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. **Movement Disorders**. v. 23, n. 16, p. 2370-6, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/wol1/doi/10.1002/mds.22279/full>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

OSBORN, A. G. **Acquired metabolic, white matter, and degenerative diseases of the brain**. In: OSBORN, A. G. (ed). Diagnostic Neuroradiology. St Louis: Mosby-Year Book, 2010.

PARKINSON, J. **An essay on the shaking palsy**. London: Sherwood, Neely and Jones, 1817.

PARKINSON'S DISEASE. **Parkinsonism & Related Disorders**. v. 20, n. 11, p. 1203-8, 2014. Disponível em: <[http://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(14\)00322-8/abstract](http://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(14)00322-8/abstract)>. Acesso em: 06 nov. 2016.

PARKINSON'S DISEASE RESEARCH GROUP IN THE UNITED KINGDOM. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. **BMJ**. v. 307, n. 6902, p. 469-72, 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1678739/>>. Acesso em: 05 jan. 2020.

PARKINSON STUDY GROUP. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. **JAMA**. v. 84, n. 15, p. 1931-8, 2000. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193185>>. Acesso em: 05 jan. 2010.

PELIZZARI, L. et al. White matter alteration in early Parkinson's disease: role of motor symptom lateralization. **Neurological Sciences**. v. 41, n. 2, p. 357-64, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-019-04084-y>>. Acesso em: 24 maio 2020.

PÉRAN, P. et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. **Brain**. v. 133, n. 11, p. 3423-33, 2010. Disponível em: <<http://brain.oxfordjournals.org/content/133/11/3423.long>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

PETERSEN, R. C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. **Archives of Neurology**. v. 56, n. 3, p. 303- 8, 1999. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/774828>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

PICCINI, P. et al. White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations. **Archives of Neurology**. v. 52, n. 2, p. 191-4, 1995. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/593290>>. Acesso em: 15 fev. 2020.

PINA, J. A. **Anatomia Humana da Relação**. 4. ed. Lisboa: Lidel, 2009.

POST, B. et al. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: A systematic review. **Movement Disorders**. v. 22, n. 13, p. 1839–51, 2007. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.21537>>. Acesso em: 20 dez. 2019.

POST, B. et al. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. **Journal of Neurology**. v. 255, n. 5, p. 716–22, 2008. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-008-0782-1>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

POSTUMA, R. B. et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. **Movement Disorders**. v. 30, n.12, p. 1591-9, 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.26424/abstract;jsessionid=379A55D1C80C59F7590B52CBA0324B4B.f03t03>>. Acesso em: 21 out. 2016.

PRICE, C. C. et al. Gray and white matter contributions to cognitive frontostriatal deficits in non-demented Parkinson's disease. **PLoS One**. v. 11, n. 1, p. e0147332. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718544/>>. Acesso em: 23 jan. 2020.

PRINGSHEIM, T. et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**. v. 29, n. 13, p. 1583–90, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976103>>. Acesso em: 11 maio 2018.

RAMACHANDRAN, V. S. **The Tell Tale Brain**. New York, NY: W. W. Norton & Company, Inc, 2011.

RAMIREZ, J. et al. Lesion Explorer: A Video-guided, Standardized Protocol for Accurate and Reliable MRI-derived Volumetrics in Alzheimer's Disease and Normal Elderly. **Journal of Visualized Experiments**. v. 14, n.86, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4168739/>>. Acesso em: 31 out. 2016.

READ, S. J. et al. White matter medullary infarcts: acute subcortical infarction in the centrum ovale. **Cerebrovascular Diseases**. v. 8, n. 5, p. 289-95, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712927>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

REKTOR, I. et al. White matter alterations in Parkinson's disease with normal cognition precede grey matter atrophy. **PLoS One**. v. 13, n. 1 p. e0187939, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187939>>. Acesso em: 15 jan. 2020.

REIS, T. **Doença de Parkinson: pacientes, familiares e cuidadores**. Porto Alegre, RS: Pallotti, 2004.

ROMÁN, G. C. Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. **The JAMA Network**. v. 258, n. 13, p. 1782-8, 1987. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/368484>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

ROSSI, M. E. et al. Imaging brain iron and diffusion patterns: a follow-up study of Parkinson's disease in the initial stages. **Academic Radiology**. v. 21, n. 1, p. 64-71, 2014. Disponível em: <[https://www.academicradiology.org/article/S1076-6332\(13\)00455-8/fulltext](https://www.academicradiology.org/article/S1076-6332(13)00455-8/fulltext)>. Acesso em: 12 jan. 2020.

ROUQUAYROL, M. Z.; GURGEL, M. **Epidemiologia e saúde**. 7. ed. Rio de Janeiro, RJ: MedBook, 2013.

SABINO, F. **O encontro marcado**. 79. ed. Rio de Janeiro, RJ: Editora Record, 2005.

SAVICA, R. et al. Time trends in the incidence of Parkinson disease: a 30-year study. **JAMA Neurology**. v. 73, n. 8, p. 981-9, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004732/pdf/nihms-812435.pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2020.

SCHAPIRA, A. H. V. **Parkinson's Disease**. New York, NY: Oxford University Press, 2010.

SCHAPIRA, A. H. V.; TOLOSA, E. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: implications for treatment. **Nature Reviews. Neurology**. v. 6, n.6, p. 309-17, 2010. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrneurol.2010.52>>. Acesso em: 22 maio 2020.

SCHAPIRA, A. H. V.; CHAUDHURI, K. R.; JENNER, P. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews. Neuroscience**. v. 18, n. 7, p. 435-50, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrn.2017.62>>. Acesso em: 10 maio 2020.

SCHERFLER, C. et al. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. **Brain**. v. 129, n. 2, p. 538-42, 2006. Disponível em: <<https://academic.oup.com/brain/article/129/2/538/292192>>. Acesso em: 22 jan. 2020.

SCHMIDT, R. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. **Acta Neuropathologica**. v. 122, n. 2, p. 171-85, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21706175>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

SELIKHOVA, M. et al. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. **Brain**. v. 132, n. 11, p. 2947-57, 2009. Disponível em: <<http://brain.oxfordjournals.org/content/brain/132/11/2947.full.pdf>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

SHESKIN, D. J. **Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures**. 5. nd. New York, USA: Champman & Hall/CRC, 2011.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento**. 2. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2006.

SIVAN, A. B. **Benton Visual Retention Test**. Manual. 5. nd. New York, USA: The Psychological Corporations, 1992.

SLAWEK, J. et al. The impact of MRI white matter hyperintensities on dementia in Parkinson's disease in relation to the homocysteine level and other vascular risk factors. **Neuro-degenerative Diseases**. v. 12, n. 1, p. 1-12, 2013. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/338610>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

SNELL, R. S. **Neuroanatomia clínica para estudantes de Medicina**. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2003.

SPLIT, A. et al. Not all age-related white matter hyperintensities are the same: a magnetization transfer imaging study. **AJNR American Journal of Neuroradiology**. v. 27, n. 9, p. 1964-8, 2006. Disponível em: <<http://www.ajnr.org/content/27/9/1964.full.pdf+html>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

STERN, M. B. et al. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. **Neurology**. v. 39, n. 11, p. 1524-6, 1989. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2812334>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

STERN, Y. et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. **Cerebral Cortex**. v. 15, n. 4, p. 394-402. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025536/>>. Acesso em: 02 out. 2019.

STERLING, N. W. et al. Cortical gray and subcortical white matter associations in Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**. v. 49, p. 100-8, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5154847/pdf/nihms819772.pdf>>. Acesso em: 10 maio 2018.

STOESSL, A. J. Neuroimaging in the early diagnosis of neurodegenerative disease. **Translational Neurodegeneration**. v. 1, p. 1-6, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3506998/pdf/2047-9158-1-5.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2016.

SUNWOO, M. K. et al. The burden of white matter hyperintensities is a predictor of progressive mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**. v. 21, n. 6, p. 922-e50, 2014. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.12412>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

SURDHAR, I. et al. Intact limbic-prefrontal connections and reduced amygdala volumes in Parkinson's disease with mild depressive symptoms. **Parkinsonism & Related Disorders**. v. 18, n. 7, p. 809-13, 2012. Disponível em: <[https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(12\)00092-2/fulltext](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(12)00092-2/fulltext)>. Acesso em: 12 fev. 2020.

TAYLOR, K. I. et al. Progressive decline in gray and white matter integrity in *de novo* Parkinson's disease: an analysis of longitudinal Parkinson progression markers initiative diffusion tensor imaging data. **Frontiers in Aging Neuroscience**. v. 10, article 318, p. 1-9, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6186956/pdf/fnagi-10-00318.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2020.

TEIXEIRA, A. M. A. **Avaliação de substância branca através de imagem por tensor de difusão em crianças em risco e portadoras de transtorno bipolar**. 2012. 95 F. Dissertação (Mestrado em Psiquiatria) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo, SP. 2012.

TESSA, C. et al. A whole-brain analysis in *de novo* Parkinson disease. **American Journal Neuroradiology**. v. 29, p. 674–80, 2008. Disponível em: <<http://www.ajnr.org/content/29/4/674.full.pdf+html>>. Acesso em: 12 ago. 2016.

TOLOSA, E.; WENNING, G.; POEWE, W. The diagnosis of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**. v. 5, n. 1, p. 75-86, 2006. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(05\)70285-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(05)70285-4/fulltext)>. Acesso em: 21 out. 2016.

TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES. Cingulate binds learning. **Trends in Cognitive Sciences**. v. 1, n. 1, p. 2–2, 1997. Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/pdf/S1364-6613\(97\)85002-4.pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1364661397850024%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/pdf/S1364-6613(97)85002-4.pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1364661397850024%3Fshowall%3Dtrue)>. Acesso em: 10 de jan. 2020.

TYNES, O.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**. v. 124, n. 8, p. 901-5, 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-017-1686-y>>. Acesso em: 15 mar. 2020.

VERBAAN, D. et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. v. 78, n. 11, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2117586/>>. Acesso em: 26 set. 2017.

VESELÝ, B.; REKTOR, I. The contribution of white matter lesions (WML) to Parkinson's disease cognitive impairment symptoms: a critical review of the literature. **Parkinsonism and Related Disorders**. v. 22, Suppl. 1, p. S166-70, 2016. Disponível em: <[http://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(15\)00394-6/abstract](http://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(15)00394-6/abstract)>. Acesso em: 12 set. 2016.

VIDEBECK, S. L. **Enfermagem em saúde mental e psiquiatria**. 5. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2012. p. 464.

WAKANA, S. et al. Fiber Tract–based Atlas of Human White Matter Anatomy. **Radiology**. v. 230, n. 1, p. 77-87, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645885>>. Acesso em: 10 maio 2019.

WINBLAD, B. et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. **Journal of Internal Medicine**. v. 256, n. 3, p. 240-6, 2004. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x/abstract>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

WORKER, A. et al. Diffusion tensor imaging of Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy: a tract-based spatial statistics study. **PLoS One**. v. 9, n. 11, p. 1-11, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4236070/pdf/pone.0112638.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

XU, J.; ZHANG, M. Use of magnetic resonance imaging and artificial intelligence in studies of diagnosis of Parkinson's disease. **ACS Chemical Neuroscience**. v. 10, n. 6, p. 2658-67. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscchemneuro.9b00207>>. Acesso em: 20 nov. 2019.

YARNALL, A. J. et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. **Neurology**. v. 82, n. 4, p. 308-16, 2014. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/82/4/308.long>>. Acesso em: 13 set. 2016.

YOSHIKAWA, K. et al. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. v. 75, n. 3, p. 481-4, 2004. Disponível em: <<http://jnnp.bmj.com/content/75/3/481>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

YOUNG, V. G.; HALLIDAY, G. M.; KRIL, J. J. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. **Neurology**. v. 71, n. 11, p. 804-11, 2008. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/71/11/804.long>>. Acesso em: 06 nov. 2016.

ZADIKOFF, C. et al. A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. **Movement Disorders**. v. 23, n. 2, p.297-9, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.21837>>. Acesso em: 23 fev. 2020.

ZHANG, K. et al. Voxel-based analysis of diffusion tensor indices in the brain in patients with Parkinson's disease. **European Journal of Radiology**. v. 77, n. 2, p. 269-73, 2011. Disponível em: <[https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(09\)00468-9/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(09)00468-9/fulltext)>. Acesso em: 10 fev. 2020.

ZHANG, K.; SEJNOWSKI, T. J. A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. **PNAS**. v. 97, n. 10, p. 5621-6, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25878/>>. Acesso em: 22 jan. 2020.

ZIEGLER, E. et al. Mapping track density changes in nigrostriatal and extranigral pathways in Parkinson's disease. **Neuroimage**. v. 99, n. 100, p. 498-508, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121087/>>. Acesso em: 22 jul. 2019.

ZUIANI, J. R. **Lesão de substância branca – correlação clínico-radiológica na Doença de Parkinson**. 2015. 71 F. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Campinas, SP. 2015.

APÊNDICE A – DADOS REFERENTES AO VOLUME DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL

Tabela 1. Característica do volume da substância branca cerebral do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana, o valor de p e o valor de Δ . Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p	Δ
	DP	IS	DP	IS		
wm-lh-bankssts	0,168± 0,03	0,178± 0,04	0,174	0,178	0,256 ⁽¹⁾	-0,01
wm-rh-bankssts	0,171± 0,03	0,167± 0,02	0,169	0,173	0,585 ⁽¹⁾	0,004
lhCerebralWhiteMatterVol	14,200± 1,02	14,300± 0,81	14,100	14,200	0,629 ⁽²⁾	-0,1
rhCerebralWhiteMatterVol	14,200± 1,06	14,300± 0,74	14,200	14,200	0,733 ⁽¹⁾	-0,1
CerebralWhiteMatterVol	28,4± 2,07	28,6± 1,54	28,300	28,400	0,718 ⁽²⁾	-0,2

(*) valor de p ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p; Δ - Diferença entre as médias paciente-controle.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume foram multiplicados por 100.

Tabela 2. Característica do volume da substância branca cerebral localizada no lobo frontal do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p	Δ
	DP	IS	DP	IS		
wm-lh-caudalmiddlefrontal	0,415± 0,05	0,420± 0,05	0,410	0,414	0,696 ⁽¹⁾	-0,005
wm-rh-caudalmiddlefrontal	0,380± 0,06	0,381± 0,04	0,372	0,379	0,437 ⁽²⁾	-0,001
wm-lh-frontalpole	0,016± 0,00	0,016± 0,00	0,016	0,017	0,749 ⁽²⁾	0
wm-rh-frontalpole	0,020± 0,00	0,020± 0,00	0,019	0,020	0,883 ⁽²⁾	0
wm-lh-lateralorbitofrontal	0,425± 0,04	0,439± 0,04	0,433	0,441	0,133 ⁽²⁾	-0,014
wm-rh-lateralorbitofrontal	0,425± 0,05	0,441± 0,05	0,424	0,445	0,198 ⁽¹⁾	-0,016
wm-lh-medialorbitofrontal	0,234± 0,03	0,242± 0,03	0,235	0,248	0,437 ⁽²⁾	-0,008
wm-rh-medialorbitofrontal	0,232± 0,03	0,238 ± 0,03	0,234	0,237	0,371 ⁽¹⁾	-0,006
wm-lh-paracentral	0,246± 0,03	0,256± 0,03	0,246	0,259	0,224 ⁽¹⁾	-0,01
wm-rh-paracentral	0,300± 0,04	0,311± 0,04	0,302	0,313	0,335 ⁽¹⁾	-0,011
wm-lh-parsopercularis	0,220± 0,03	0,214± 0,03	0,216	0,212	0,464 ⁽²⁾	0,006
wm-rh-parsopercularis	0,199± 0,03	0,205 ± 0,02	0,196	0,202	0,393 ⁽¹⁾	-0,006
wm-lh-parsorbitalis	0,064± 0,01	0,063± 0,01	0,064	0,063	0,854 ⁽¹⁾	0,001
wm-rh-parsorbitalis	0,078± 0,01	0,078± 0,01	0,077	0,079	0,773 ⁽²⁾	0
wm-lh-parstriangularis	0,187± 0,03	0,191± 0,04	0,179	0,184	0,691 ⁽²⁾	-0,004
wm-rh-parstriangularis	0,200± 0,03	0,206± 0,03	0,199	0,199	0,356 ⁽²⁾	-0,006
wm-lh-precentral	0,853± 0,08	0,893± 0,07	0,854	0,881	0,046⁽¹⁾	-0,04
wm-rh-precentral	0,873± 0,08	0,888± 0,08	0,867	0,876	0,586 ⁽²⁾	-0,015
wm-lh-rostralmiddlefrontal	0,780± 0,07	0,788± 0,06	0,784	0,791	0,640 ⁽¹⁾	-0,008
wm-rh-rostralmiddlefrontal	0,797± 0,10	0,820± 0,08	0,819	0,831	0,320 ⁽¹⁾	-0,023
wm-lh-superiorfrontal	1,160± 0,12	1,170± 0,12	1,150	1,170	0,290 ⁽²⁾	-0,01
wm-rh-superiorfrontal	1,100± 0,12	1,110± 0,10	1,090	1,100	0,691 ⁽¹⁾	-0,01

(*) valor de p ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p; Δ - Diferença entre as médias paciente-controle.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume foram multiplicados por 100.

Tabela 3. Característica do volume da substância branca cerebral localizada no lobo parietal do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana, o valor de p e o valor de Δ . Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p	Δ
	DP	IS	DP	IS		
wm-lh-inferiorparietal	0,612± 0,09	0,582± 0,07	0,628	0,574	0,152 ⁽¹⁾	0,03
wm-rh-inferiorparietal	0,716± 0,09	0,727± 0,06	0,718	0,734	0,584 ⁽¹⁾	-0,011
wm-lh-postcentral	0,451± 0,06	0,472± 0,04	0,440	0,472	0,040⁽²⁾	-0,021
wm-rh-postcentral	0,446± 0,05	0,457± 0,04	0,436	0,456	0,373 ⁽¹⁾	-0,011
wm-lh-precuneus	0,581± 0,07	0,578± 0,05	0,571	0,591	0,879 ⁽¹⁾	0,003
wm-rh-precuneus	0,608± 0,07	0,608± 0,04	0,603	0,609	0,981 ⁽¹⁾	0
wm-lh-superiorparietal	0,733± 0,08	0,736± 0,07	0,739	0,708	0,877 ⁽¹⁾	-0,003
wm-rh-superiorparietal	0,715± 0,08	0,735± 0,07	0,710	0,732	0,290 ⁽¹⁾	-0,02
wm-lh-supramarginal	0,570± 0,06	0,571± 0,08	0,558	0,555	0,660 ⁽²⁾	-0,001
wm-rh-supramarginal	0,545± 0,07	0,545± 0,05	0,535	0,529	0,945 ⁽²⁾	0

(*) valor de p ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p; Δ - Diferença entre as médias paciente-controle.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume foram multiplicados por 100.

Tabela 4. Característica do volume da substância branca cerebral localizada no lobo temporal e occipital do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana, o valor de p e o valor de Δ . Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p	Δ
	DP	IS	DP	IS		
wm-lh-cuneus	0,154± 0,03	0,149± 0,02	0,152	0,149	0,651 ⁽²⁾	0,005
wm-rh-cuneus	0,158± 0,03	0,156± 0,02	0,155	0,155	0,784 ⁽¹⁾	0,002
wm-lh-fusiform	0,394± 0,05	0,407± 0,03	0,396	0,403	0,270 ⁽¹⁾	-0,013
wm-rh-fusiform	0,384± 0,04	0,393± 0,04	0,391	0,397	0,406 ⁽¹⁾	-0,009
wm-lh-inferiortemporal	0,400± 0,05	0,396± 0,05	0,401	0,387	0,774 ⁽¹⁾	0,004
wm-rh-inferiortemporal	0,388± 0,05	0,384± 0,04	0,391	0,370	0,759 ⁽¹⁾	0,004
wm-lh-lateraloccipital	0,576± 0,07	0,601± 0,06	0,563	0,608	0,040⁽²⁾	-0,025
wm-rh-lateraloccipital	0,610± 0,07	0,627± 0,06	0,618	0,621	0,340 ⁽¹⁾	-0,017
wm-lh-lingual	0,324± 0,05	0,332± 0,05	0,315	0,332	0,538 ⁽¹⁾	-0,008
wm-rh-lingual	0,342± 0,06	0,352± 0,05	0,326	0,349	0,455 ⁽¹⁾	-0,01
wm-lh-middletemporal	0,342± 0,05	0,349± 0,04	0,339	0,362	0,556 ⁽¹⁾	-0,007
wm-rh-middletemporal	0,381± 0,04	0,388± 0,04	0,379	0,387	0,423 ⁽²⁾	-0,007
wm-lh-pericalcarine	0,197± 0,05	0,191± 0,03	0,188	0,193	0,646 ⁽¹⁾	0,006
wm-rh-pericalcarine	0,202± 0,05	0,201± 0,05	0,192	0,211	0,926 ⁽¹⁾	0,001
wm-lh-superiortemporal	0,505± 0,05	0,520± 0,07	0,500	0,527	0,459 ⁽²⁾	-0,015
wm-rh-superiortemporal	0,421± 0,04	0,426± 0,05	0,424	0,426	0,636 ⁽¹⁾	-0,005
wm-lh-temporalpole	0,042± 0,01	0,045± 0,01	0,042	0,044	0,159 ⁽¹⁾	-0,003
wm-rh-temporalpole	0,042± 0,01	0,045± 0,01	0,040	0,044	0,123 ⁽¹⁾	-0,003
wm-lh-transversetemporal	0,050± 0,01	0,053± 0,01	0,049	0,049	0,423 ⁽²⁾	-0,003
wm-rh-transversetemporal	0,038± 0,01	0,042± 0,01	0,038	0,041	0,049⁽¹⁾	-0,004

(*) valor de p ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p; Δ - Diferença entre as médias paciente-controle.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume foram multiplicados por 100.

Tabela 5. Característica do volume da substância branca cerebral localizada no lobo límbico do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana, o valor de p e o valor de Δ . Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p	Δ
	DP	IS	DP	IS		
wm-lh-caudalanteriorcingulate	0,178 $\pm$ 0,03	0,180 $\pm$ 0,02	0,174	0,178	0,343 ⁽²⁾	-0,002
wm-rh-caudalanteriorcingulate	0,171 $\pm$ 0,03	0,179 $\pm$ 0,03	0,168	0,179	0,209 ⁽²⁾	-0,008
wm-lh-entorhinal	0,056 $\pm$ 0,01	0,061 $\pm$ 0,01	0,053	0,060	0,145 ⁽¹⁾	-0,005
wm-rh-entorhinal	0,050 $\pm$ 0,01	0,054 $\pm$ 0,01	0,050	0,053	0,111 ⁽¹⁾	-0,004
wm-lh-insula	0,641 $\pm$ 0,04	0,645 $\pm$ 0,06	0,640	0,622	0,687 ⁽²⁾	-0,004
wm-rh-insula	0,633 $\pm$ 0,05	0,643 $\pm$ 0,06	0,650	0,632	0,897 ⁽²⁾	-0,01
wm-lh-isthmuscingulate	0,255 $\pm$ 0,03	0,251 $\pm$ 0,03	0,255	0,248	0,536 ⁽¹⁾	0,004
wm-rh-isthmuscingulate	0,224 $\pm$ 0,02	0,223 $\pm$ 0,02	0,224	0,229	0,923 ⁽¹⁾	0,001
wm-lh-parahippocampal	0,094 $\pm$ 0,01	0,097 $\pm$ 0,01	0,091	0,096	0,252 ⁽²⁾	-0,003
wm-rh-parahippocampal	0,096 $\pm$ 0,01	0,097 $\pm$ 0,01	0,095	0,096	0,856 ⁽¹⁾	-0,001
wm-lh-posteriorcingulate	0,282 $\pm$ 0,04	0,287 $\pm$ 0,03	0,287	0,283	0,535 ⁽¹⁾	-0,005
wm-rh-posteriorcingulate	0,267 $\pm$ 0,03	0,262 $\pm$ 0,03	0,272	0,267	0,520 ⁽¹⁾	0,005
wm-lh-rostralanteriorcingulate	0,176 $\pm$ 0,02	0,188 $\pm$ 0,02	0,175	0,189	0,048⁽¹⁾	-0,012
wm-rh-rostralanteriorcingulate	0,126 $\pm$ 0,02	0,127 $\pm$ 0,02	0,122	0,120	0,994 ⁽²⁾	-0,001

(*) valor de p ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p; Δ - Diferença entre as médias paciente-controle.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume foram multiplicados por 100.

APÊNDICE B – DADOS REFERENTES À ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL DE INDIVÍDUOS COM PARKINSON

Tabela 6. Avaliação de assimetria inter-hemisférica da substância branca cerebral de indivíduos com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana, o valor de p e o valor de Δ . Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	H	Média	Mediana	p	Δ
wm-bankssts	E	0,168 $\pm$ 0,03	0,174	0,603 ⁽¹⁾	-0,003
	D	0,171 $\pm$ 0,03	0,169		
wm-caudalanteriorcingulate	E	0,178 $\pm$ 0,03	0,174	0,330 ⁽²⁾	0,007
	D	0,171 $\pm$ 0,03	0,168		
wm-caudalmiddlefrontal	E	0,415 $\pm$ 0,05	0,410	< 0,01 ^(2,*)	0,035
	D	0,380 $\pm$ 0,06	0,372		
wm-cuneus	E	0,154 $\pm$ 0,03	0,152	0,238 ⁽²⁾	-0,004
	D	0,158 $\pm$ 0,03	0,155		
wm-entorhinal	E	0,056 $\pm$ 0,01	0,0530	< 0,01 ^(1,*)	0,007
	D	0,050 $\pm$ 0,01	0,0496		
wm-fusiform	E	0,394 $\pm$ 0,05	0,396	0,081 ⁽¹⁾	0,01
	D	0,384 $\pm$ 0,04	0,391		
wm-inferiorparietal	E	0,612 $\pm$ 0,09	0,628	< 0,01 ^(1,*)	-0,104
	D	0,716 $\pm$ 0,09	0,718		
wm-inferiortemporal	E	0,400 $\pm$ 0,05	0,401	0,075 ⁽¹⁾	0,012
	D	0,388 $\pm$ 0,05	0,391		
wm-isthmuscingulate	E	0,255 $\pm$ 0,03	0,255	< 0,01 ^(1,*)	0,031
	D	0,224 $\pm$ 0,02	0,224		
wm-lateraloccipital	E	0,576 $\pm$ 0,07	0,563	0,001 ⁽²⁾	-0,034
	D	0,610 $\pm$ 0,07	0,618		
wm-lateralorbitofrontal	E	0,425 $\pm$ 0,04	0,433	0,993 ⁽¹⁾	0
	D	0,425 $\pm$ 0,05	0,424		
wm-lingual	E	0,324 $\pm$ 0,05	0,315	0,002 ⁽¹⁾	-0,018
	D	0,342 $\pm$ 0,06	0,326		
wm-medialorbitofrontal	E	0,234 $\pm$ 0,03	0,235	0,764 ⁽²⁾	0,002
	D	0,232 $\pm$ 0,03	0,234		
wm-middletemporal	E	0,342 $\pm$ 0,05	0,339	< 0,01 ^(2,*)	-0,039
	D	0,381 $\pm$ 0,04	0,379		
wm-parahippocampal	E	0,094 $\pm$ 0,01	0,091	0,107 ⁽²⁾	-0,002
	D	0,096 $\pm$ 0,01	0,095		
wm-paracentral	E	0,246 $\pm$ 0,03	0,246	< 0,01 ^(1,*)	-0,054
	D	0,300 $\pm$ 0,04	0,302		
wm-parsopercularis	E	0,220 $\pm$ 0,03	0,216	< 0,01 ^(2,*)	0,021
	D	0,199 $\pm$ 0,03	0,196		
wm-parsorbitalis	E	0,064 $\pm$ 0,01	0,064	< 0,01 ^(1,*)	-0,014
	D	0,078 $\pm$ 0,01	0,077		
wm-parstriangularis	E	0,187 $\pm$ 0,03	0,179	< 0,01 ^(2,*)	-0,013
	D	0,200 $\pm$ 0,03	0,199		
wm-pericalcarine	E	0,197 $\pm$ 0,05	0,188	0,204 ⁽¹⁾	-0,005

	D	0,202 ± 0,05	0,192		
wm-postcentral	E	0,451 ± 0,06	0,440	0,486 ⁽²⁾	0,005
	D	0,446 ± 0,05	0,436		
wm-posteriorcingulate	E	0,282 ± 0,04	0,287	0,003⁽¹⁾	0,015
	D	0,267 ± 0,03	0,272		
wm-precentral	E	0,853 ± 0,08	0,854	0,011⁽¹⁾	-0,02
	D	0,873 ± 0,08	0,867		
wm-precuneus	E	0,581 ± 0,07	0,571	< 0,01^(1,*)	-0,027
	D	0,608 ± 0,07	0,603		
wm-rostralanteriorcingulate	E	0,176 ± 0,02	0,175	< 0,01^(1,*)	0,05
	D	0,126 ± 0,02	0,122		
wm-rostralmiddlefrontal	E	0,780 ± 0,07	0,784	0,162 ⁽¹⁾	-0,017
	D	0,797 ± 0,10	0,819		
wm-superiorfrontal	E	1,160 ± 0,12	1,150	< 0,01^(2,*)	0,06
	D	1,100 ± 0,12	1,090		
wm-superiorparietal	E	0,733 ± 0,08	0,739	0,065 ⁽¹⁾	0,018
	D	0,715 ± 0,08	0,710		
wm-superiortemporal	E	0,505 ± 0,05	0,500	< 0,01^(1,*)	0,084
	D	0,421 ± 0,04	0,424		
wm-supramarginal	E	0,570 ± 0,06	0,558	0,014⁽²⁾	0,025
	D	0,545 ± 0,07	0,535		
wm-frontalpole	E	0,016 ± 0,00	0,016	< 0,01^(1,*)	-0,004
	D	0,020 ± 0,00	0,019		
wm-temporalpole	E	0,042 ± 0,01	0,042	0,787 ⁽¹⁾	0
	D	0,042 ± 0,01	0,040		
wm-transversetemporal	E	0,050 ± 0,01	0,049	< 0,01^(1,*)	0,012
	D	0,038 ± 0,01	0,038		
wm-insula	E	0,641 ± 0,04	0,640	0,226 ⁽¹⁾	0,008
	D	0,633 ± 0,05	0,650		
wm-volume	E	14,200 ± 1,02	14,100	0,165 ⁽¹⁾	0
	D	14,200 ± 1,06	14,200		

(*) valor de p ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Wilcoxon.

Legenda: E – Esquerdo; D – Direito; H – hemisfério cerebral; p – Valor de p; Δ - Diferença entre as médias paciente-controle.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume foram multiplicados por 100.

APÊNDICE C – DADOS REFERENTES À ASSIMETRIA INTER-HEMISFÉRICA DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

Tabela 7. Avaliação de assimetria inter-hemisférica da substância branca cerebral de indivíduos saudáveis segundo a região cerebral considerando a média, a mediana, o valor de p e o valor de Δ . Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	H	Média	Mediana	p	Δ
wm-bankssts	E	0,178± 0,04	0,178	0,168 ⁽¹⁾	0,011
	D	0,167± 0,03	0,173		
wm-caudalanteriorcingulate	E	0,180± 0,02	0,178	0,925 ⁽¹⁾	0,001
	D	0,179± 0,03	0,179		
wm-caudalmiddlefrontal	E	0,420± 0,05	0,414	< 0,01 ^(1,*)	0,039
	D	0,381± 0,04	0,379		
wm-cuneus	E	0,149± 0,02	0,149	0,082 ⁽¹⁾	-0,007
	D	0,156± 0,02	0,155		
wm-entorhinal	E	0,061± 0,01	0,060	< 0,01 ^(1,*)	0,0075
	D	0,054± 0,01	0,533		
wm-fusiform	E	0,407± 0,03	0,403	0,054 ⁽¹⁾	0,014
	D	0,393± 0,04	0,397		
wm-inferiorparietal	E	0,582± 0,07	0,574	< 0,01 ^(1,*)	-0,145
	D	0,727± 0,06	0,734		
wm-inferiortemporal	E	0,396± 0,05	0,387	0,133 ⁽¹⁾	0,012
	D	0,384± 0,05	0,370		
wm-isthmuscingulate	E	0,251± 0,03	0,248	< 0,01 ^(1,*)	0,028
	D	0,223± 0,02	0,229		
wm-lateraloccipital	E	0,601± 0,06	0,608	0,057 ⁽¹⁾	-0,026
	D	0,627± 0,06	0,621		
wm-lateralorbitofrontal	E	0,439± 0,04	0,441	0,988 ⁽²⁾	-0,002
	D	0,441± 0,05	0,445		
wm-lingual	E	0,332± 0,05	0,332	0,031 ⁽¹⁾	-0,02
	D	0,352± 0,05	0,349		
wm-medialorbitofrontal	E	0,242± 0,03	0,248	0,639 ⁽¹⁾	0,004
	D	0,238± 0,03	0,237		
wm-middletemporal	E	0,349± 0,04	0,362	< 0,01 ^(1,*)	-0,039
	D	0,388± 0,04	0,387		
wm-parahippocampal	E	0,097± 0,01	0,096	0,941 ⁽²⁾	0,0005
	D	0,097± 0,01	0,096		
wm-paracentral	E	0,256± 0,03	0,259	< 0,01 ^(1,*)	-0,055
	D	0,311± 0,04	0,313		
wm-parsopercularis	E	0,214± 0,03	0,212	0,155 ⁽¹⁾	0,009
	D	0,205± 0,03	0,202		
wm-parsorbitalis	E	0,063± 0,01	0,063	< 0,01 ^(2,*)	-0,0151
	D	0,078± 0,01	0,079		
wm-parstriangularis	E	0,191± 0,04	0,184	0,007 ⁽¹⁾	-0,015
	D	0,206± 0,03	0,199		
wm-pericalcarine	E	0,191± 0,03	0,193	0,112 ⁽¹⁾	-0,01

	D	0,201± 0,05	0,211		
wm-postcentral	E	0,472± 0,04	0,472	0,111 ⁽¹⁾	0,015
	D	0,457± 0,04	0,456		
wm-posteriorcingulate	E	0,287± 0,03	0,283	< 0,01 ^(1,*)	0,025
	D	0,262± 0,03	0,267		
wm-precentral	E	0,893± 0,07	0,881	0,679 ⁽¹⁾	0,005
	D	0,888± 0,08	0,876		
wm-precuneus	E	0,578± 0,05	0,591	0,009 ⁽¹⁾	-0,03
	D	0,608± 0,04	0,609		
wm-rostralanteriorcingulate	E	0,188± 0,02	0,189	< 0,01 ^(2,*)	0,061
	D	0,127± 0,02	0,120		
wm-rostralmiddlefrontal	E	0,788± 0,06	0,791	0,053 ⁽¹⁾	-0,032
	D	0,820± 0,08	0,831		
wm-superiorfrontal	E	1,170± 0,12	1,170	0,002 ^(2,*)	0,06
	D	1,110± 0,10	1,100		
wm-superiorparietal	E	0,736± 0,07	0,708	0,954 ⁽¹⁾	0,001
	D	0,735± 0,07	0,732		
wm-superiortemporal	E	0,520± 0,07	0,527	< 0,01 ^(2,*)	0,094
	D	0,426± 0,05	0,426		
wm-supramarginal	E	0,571± 0,08	0,555	0,065 ⁽²⁾	0,026
	D	0,545± 0,05	0,529		
wm-frontalpole	E	0,016± 0,00	0,017	< 0,0001 ^(2,*)	-0,0038
	D	0,020± 0,00	0,020		
wm-temporalpole	E	0,045± 0,01	0,044	0,991 ⁽¹⁾	-0,0001
	D	0,045± 0,01	0,044		
wm-transversetemporal	E	0,053± 0,01	0,049	< 0,01 ^(2,*)	0,0115
	D	0,042± 0,01	0,041		
wm-insula	E	0,645± 0,06	0,622	0,754 ⁽²⁾	0,002
	D	0,643± 0,06	0,632		
wm-volume	E	14,300 ± 0,81	14,200	0,273 ⁽²⁾	0
	D	14,300 ± 0,74	14,200		

(*) valor de p ajustado por Bonferroni: $p < 0,001$.

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Wilcoxon.

Legenda: E – Esquerdo; D – Direito; H – hemisfério cerebral; p – Valor de p; Δ - Diferença entre as médias paciente-controle.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores do volume foram multiplicados por 100.

**APÊNDICE D – DADOS REFERENTES À COMPARAÇÃO DA ASSIMETRIA
INTER-HEMISFÉRICA DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL DE INDIVÍDUOS
COM PARKINSON E SAUDÁVEIS**

Tabela 8. Comparação da avaliação de assimetria inter-hemisférica da substância branca cerebral das áreas que apresentaram diferença significativa entre os grupos considerando a média do volume e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Áreas cerebrais	DP	H	Média do volume	p	IS	H	Média do volume	p
Porção caudal do giro frontal médio	X	E	0,415 ± 0,05	< 0,01	X	E	0,420± 0,05	< 0,01
		D	0,380 ± 0,06*			D	0,381± 0,04	
Entorrinal	X	E	0,056 ± 0,01	< 0,01	X	E	0,0611± 0,01	< 0,01
		D	0,050 ± 0,01*			D	0,0536± 0,01	
Lóbulo parietal inferior	X	E	0,612 ± 0,09	< 0,01	X	E	0,582± 0,07	< 0,01
		D	0,716 ± 0,09			D	0,727± 0,06	
Istmo do giro do cíngulo	X	E	0,255 ± 0,03	< 0,01	X	E	0,251± 0,03	< 0,01
		D	0,224 ± 0,02*			D	0,223± 0,02	
Região lateral do lobo occipital	X	E	0,576 ± 0,07	0,001	-	-	-	-
		D	0,610 ± 0,07			-	-	
Giro lingual	X	E	0,324 ± 0,05	0,002	X	E	0,332± 0,05	0,03
		D	0,342 ± 0,06			D	0,352± 0,05	1
Giro temporal médio	X	E	0,342 ± 0,05	< 0,01	X	E	0,349± 0,04	< 0,01
		D	0,381 ± 0,04			D	0,388± 0,04	
Lóbulo paracentral	X	E	0,246 ± 0,03	< 0,01	X	E	0,256± 0,03	< 0,01
		D	0,300 ± 0,04			D	0,311± 0,04	
Porção opercular do giro frontal inferior	X	E	0,220 ± 0,03	< 0,01	-	-	-	-
		D	0,199 ± 0,03*			-	-	
Porção orbital do giro frontal inferior	X	E	0,064 ± 0,01	< 0,01	X	E	0,0633± 0,01	< 0,01
		D	0,078 ± 0,01			D	0,0784± 0,01	
Porção triangular do giro frontal inferior	X	E	0,187 ± 0,03	< 0,01	X	E	0,191± 0,04	0,00
		D	0,200 ± 0,03			D	0,206± 0,03	7
Giro do cíngulo posterior	X	E	0,282 ± 0,04	0,003	X	E	0,287± 0,03	< 0,01
		D	0,267 ± 0,03			D	0,262± 0,03	
Giro pré-central	X	E	0,853 ± 0,08	0,011	-	-	-	-
		D	0,873 ± 0,08			-	-	
Pré-cúneo	X	E	0,581 ± 0,07	< 0,01	X	E	0,578± 0,05	0,00
		D	0,608 ± 0,07			D	0,608± 0,04	9
Porção rostral do giro do cíngulo anterior	X	E	0,176 ± 0,02	< 0,01	X	E	0,188± 0,02	< 0,01
		D	0,126 ± 0,02*			D	0,127± 0,02	
Giro frontal superior	X	E	1,160 ± 0,12	< 0,01	X	E	1,17± 0,12	0,00
		D	1,100 ± 0,12*			D	1,11± 0,10	2
Giro temporal superior	X	E	0,505 ± 0,05	< 0,01	X	E	0,520± 0,07	< 0,01

Giro supramarginal	X	D	0,421 ± 0,04*	0,0139	-	D	0,426 ± 0,05	-
		E	0,570 ± 0,06			-	-	
Pólo frontal	X	D	0,545 ± 0,07	< 0,01	X	-	-	<
		E	0,016 ± 0,00			E	0,016 ± 0,00	
Giro temporal transversal	X	D	0,020 ± 0,00	< 0,01	X	D	0,020 ± 0,00	<
		E	0,050 ± 0,01			E	0,053 ± 0,01	
		D	0,038 ± 0,01*			D	0,042 ± 0,01	

(*) volume de substância branca menor no hemisfério direito.

Legenda: E – Esquerdo; D – Direito; DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; H – hemisfério cerebral; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p; X – está área apresenta diferença significativa.

Obs. 1: Os valores do volume foram multiplicados por 100.

**APÊNDICE E – ANISOTROPIA FRACIONADA DA SUBSTÂNCIA BRANCA
CEREBRAL LOCALIZADA NO LOBO FRONTAL DO GRUPO DE INDIVÍDUOS
SAUDÁVEIS E COM DOENÇA DE PARKINSON**

Tabela 9. Anisotropia fracionada da substância branca cerebral localizada no lobo frontal do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p
	DP	IS	DP	IS	
wm-lh-caudalmiddlefrontal	0,339± 0,04	0,327± 0,06	0,350	0,335	0,117 ⁽²⁾
wm-rh-caudalmiddlefrontal	0,317± 0,05	0,322± 0,06	0,331	0,333	0,723 ⁽¹⁾
wm-lh-frontalpole	0,208± 0,06	0,202± 0,07	0,212	0,210	0,494 ⁽²⁾
wm-rh-frontalpole	0,226± 0,07	0,221± 0,07	0,231	0,227	0,767 ⁽¹⁾
wm-lh-lateralorbitofrontal	0,281± 0,05	0,286± 0,05	0,290	0,288	0,549 ⁽²⁾
wm-rh-lateralorbitofrontal	0,302± 0,04	0,299± 0,06	0,311	0,302	0,406 ⁽²⁾
wm-lh-medialorbitofrontal	0,260± 0,04	0,267± 0,05	0,262	0,264	0,773 ⁽²⁾
wm-rh-medialorbitofrontal	0,265± 0,04	0,267± 0,05	0,262	0,261	0,835 ⁽²⁾
wm-lh-paracentral	0,329± 0,08	0,331± 0,08	0,331	0,342	0,930 ⁽¹⁾
wm-rh-paracentral	0,351± 0,06	0,347± 0,08	0,361	0,358	0,714 ⁽²⁾
wm-lh-parsopercularis	0,331± 0,03	0,329± 0,04	0,329	0,333	0,994 ⁽²⁾
wm-rh-parsopercularis	0,325± 0,04	0,324± 0,06	0,329	0,325	0,751 ⁽²⁾
wm-lh-parsorbitalis	0,242± 0,05	0,238± 0,05	0,247	0,242	0,271 ⁽²⁾
wm-rh-parsorbitalis	0,265± 0,05	0,254± 0,06	0,265	0,251	0,212 ⁽²⁾
wm-lh-parstriangularis	0,289± 0,03	0,283± 0,04	0,293	0,280	0,050 ⁽²⁾
wm-rh-parstriangularis	0,296± 0,03	0,297± 0,04	0,301	0,291	0,486 ⁽²⁾
wm-lh-precentral	0,353± 0,07	0,349± 0,08	0,374	0,372	1,0 ⁽²⁾
wm-rh-precentral	0,334± 0,07	0,331± 0,08	0,362	0,348	0,517 ⁽²⁾
wm-lh-rostralmiddlefrontal	0,286± 0,03	0,281± 0,04	0,289	0,282	0,170 ⁽²⁾
wm-rh-rostralmiddlefrontal	0,296± 0,03	0,300± 0,05	0,298	0,296	0,970 ⁽²⁾
wm-lh-superiorfrontal	0,323± 0,04	0,319± 0,06	0,326	0,328	0,525 ⁽²⁾
wm-rh-superiorfrontal	0,322± 0,04	0,321± 0,06	0,325	0,314	0,471 ⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D’Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Tabela 10. Anisotropia fracionada da substância branca cerebral localizada no lobo parietal do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p
	DP	IS	DP	IS	
wm-lh-inferiorparietal	0,316± 0,03	0,318± 0,05	0,316	0,314	0,608 ⁽²⁾
wm-rh-inferiorparietal	0,325± 0,03	0,322± 0,05	0,325	0,314	0,240 ⁽²⁾
wm-lh-postcentral	0,285± 0,07	0,277± 0,08	0,307	0,301	0,690 ⁽¹⁾
wm-rh-postcentral	0,280± 0,08	0,276± 0,08	0,307	0,297	0,855 ⁽¹⁾
wm-lh-precuneus	0,336± 0,04	0,340± 0,05	0,344	0,333	0,732 ⁽²⁾
wm-rh-precuneus	0,351± 0,04	0,352± 0,06	0,362	0,344	0,471 ⁽²⁾
wm-lh-superiorparietal	0,304± 0,07	0,306± 0,07	0,324	0,319	0,560 ⁽²⁾
wm-rh-superiorparietal	0,312± 0,07	0,311± 0,08	0,336	0,323	0,287 ⁽²⁾
wm-lh-supramarginal	0,313± 0,04	0,312± 0,05	0,316	0,317	0,456 ⁽²⁾
wm-rh-supramarginal	0,322± 0,05	0,321± 0,05	0,333	0,320	0,316 ⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p;

Obs. 1: Foi aplicado o D’Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Tabela 11. Anisotropia fracionada da substância branca cerebral localizada no lobo temporal e occipital do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p
	DP	IS	DP	IS	
wm-lh-cuneus	0,241± 0,04	0,230± 0,06	0,244	0,224	0,129 ⁽²⁾
wm-rh-cuneus	0,240± 0,04	0,233± 0,06	0,246	0,231	0,093 ⁽²⁾
wm-lh-fusiform	0,311± 0,06	0,309± 0,06	0,328	0,316	0,293 ⁽²⁾
wm-rh-fusiform	0,299± 0,06	0,298± 0,08	0,312	0,319	0,854 ⁽²⁾
wm-lh-inferiortemporal	0,305± 0,06	0,308± 0,08	0,321	0,324	0,979 ⁽²⁾
wm-rh-inferiortemporal	0,296± 0,06	0,291± 0,08	0,300	0,303	0,791 ⁽²⁾
wm-lh-lateraloccipital	0,258± 0,03	0,260± 0,04	0,260	0,255	0,778 ⁽²⁾
wm-rh-lateraloccipital	0,281± 0,04	0,276± 0,06	0,278	0,273	0,266 ⁽²⁾
wm-lh-lingual	0,238± 0,04	0,241± 0,05	0,250	0,244	0,651 ⁽²⁾
wm-rh-lingual	0,248± 0,05	0,252± 0,06	0,259	0,246	0,705 ⁽²⁾
wm-lh-middletemporal	0,271± 0,06	0,275± 0,07	0,293	0,280	0,825 ⁽²⁾
wm-rh-middletemporal	0,278± 0,05	0,276± 0,08	0,288	0,283	0,616 ⁽²⁾
wm-lh-pericalcarine	0,269± 0,05	0,272± 0,05	0,277	0,270	0,770 ⁽¹⁾
wm-rh-pericalcarine	0,265± 0,05	0,273± 0,07	0,271	0,265	0,950 ⁽²⁾
wm-lh-superiortemporal	0,329± 0,06	0,327± 0,08	0,349	0,334	0,741 ⁽²⁾
wm-rh-superiortemporal	0,295± 0,05	0,292± 0,07	0,313	0,295	0,266 ⁽²⁾
wm-lh-temporalpole	0,235± 0,10	0,245± 0,10	0,267	0,269	0,997 ⁽²⁾
wm-rh-temporalpole	0,241± 0,09	0,241± 0,10	0,269	0,263	0,667 ⁽²⁾
wm-lh-transversetemporal	0,327± 0,07	0,313± 0,09	0,324	0,308	0,484 ⁽¹⁾
wm-rh-transversetemporal	0,308± 0,08	0,313± 0,09	0,317	0,303	0,732 ⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D’Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Tabela 12. Anisotropia fracionada da substância branca cerebral localizada no lobo límbico do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p
	DP	IS	DP	IS	
wm-lh-caudalanteriorcingulate	0,512 ± 0,05	0,482 ± 0,07	0,487	0,467	0,063 ⁽²⁾
wm-rh-caudalanteriorcingulate	0,492± 0,05	0,482± 0,05	0,493	0,491	0,386 ⁽²⁾
wm-lh-entorhinal	0,239± 0,07	0,241± 0,08	0,258	0,246	0,583 ⁽²⁾
wm-rh-entorhinal	0,228± 0,06	0,224± 0,08	0,238	0,242	0,539 ⁽²⁾
wm-lh-insula	0,412± 0,05	0,414± 0,05	0,423	0,426	0,687 ⁽²⁾
wm-rh-insula	0,381± 0,04	0,381± 0,05	0,396	0,393	0,625 ⁽²⁾
wm-lh-isthmuscingulate	0,525± 0,06	0,522± 0,06	0,542	0,537	0,456 ⁽²⁾
wm-rh-isthmuscingulate	0,519± 0,06	0,523± 0,06	0,543	0,537	0,723 ⁽²⁾
wm-lh-parahippocampal	0,305± 0,08	0,292± 0,07	0,336	0,306	0,203 ⁽²⁾
wm-rh-parahippocampal	0,291± 0,08	0,292± 0,08	0,325	0,308	0,353 ⁽²⁾
wm-lh-posteriorcingulate	0,469± 0,08	0,469± 0,07	0,495	0,485	0,271 ⁽²⁾
wm-rh-posteriorcingulate	0,454± 0,07	0,456± 0,06	0,478	0,472	0,705 ⁽²⁾
wm-lh-rostralanteriorcingulate	0,377± 0,04	0,370± 0,04	0,382	0,374	0,347 ⁽²⁾
wm-rh-rostralanteriorcingulate	0,415± 0,06	0,391± 0,06	0,421	0,395	0,028⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D’Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Tabela 13. Anisotropia fracionada da substância branca cerebral localizada no corpo caloso do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p
	DP	IS	DP	IS	
CC_Posterior	0,580± 0,10	0,576± 0,11	0,601	0,586	0,797 ⁽²⁾
CC_Mid_Posterior	0,414± 0,06	0,417± 0,06	0,419	0,413	0,893 ⁽¹⁾
CC_Central	0,464± 0,07	0,471± 0,07	0,484	0,463	0,941 ⁽²⁾
CC_Mid_Anterior	0,441± 0,06	0,444± 0,07	0,450	0,449	0,839 ⁽²⁾
CC_Anterior	0,521± 0,06	0,499± 0,04	0,527	0,504	0,119 ⁽¹⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D’Agostino & Pearson como teste de normalidade.

**APÊNDICE F – DIFUSIBILIDADE DA SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL
LOCALIZADA NO LOBO FRONTAL DO GRUPO DE INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E
COM DOENÇA DE PARKINSON**

Tabela 14. Difusibilidade da substância branca cerebral localizada no lobo frontal do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p
	DP	IS	DP	IS	
wm-lh-caudalmiddlefrontal	0,765±0,105	0,801±0,137	0,731	0,738	0,445 ⁽²⁾
wm-rh-caudalmiddlefrontal	0,807±0,121	0,815±0,132	0,767	0,751	0,696 ⁽²⁾
wm-lh-frontalpole	0,848±0,108	0,900±0,142	0,838	0,861	0,101 ⁽²⁾
wm-rh-frontalpole	0,796±0,119	0,831±0,121	0,782	0,793	0,279 ⁽²⁾
wm-lh-lateralorbitofrontal	0,793±0,056	0,796±0,043	0,788	0,792	0,773 ⁽²⁾
wm-rh-lateralorbitofrontal	0,774±0,053	0,771±0,033	0,768	0,771	0,931 ⁽²⁾
wm-lh-medialorbitofrontal	0,812±0,049	0,806±0,040	0,804	0,814	0,760 ⁽²⁾
wm-rh-medialorbitofrontal	0,811±0,057	0,825±0,052	0,805	0,817	0,218 ⁽²⁾
wm-lh-paracentral	0,777±0,123	0,813±0,170	0,734	0,730	0,727 ⁽²⁾
wm-rh-paracentral	0,782±0,101	0,801±0,124	0,746	0,748	0,820 ⁽²⁾
wm-lh-parsopercularis	0,777±0,079	0,771±0,059	0,757	0,757	0,970 ⁽²⁾
wm-rh-parsopercularis	0,788±0,069	0,801±0,109	0,772	0,763	0,760 ⁽²⁾
wm-lh-parsorbitalis	0,812±0,075	0,819±0,104	0,796	0,783	0,835 ⁽²⁾
wm-rh-parsorbitalis	0,764±0,069	0,780±0,077	0,759	0,753	0,637 ⁽²⁾
wm-lh-parstriangularis	0,794±0,063	0,799±0,055	0,778	0,784	0,629 ⁽²⁾
wm-rh-parstriangularis	0,772±0,055	0,772±0,053	0,760	0,761	0,868 ⁽²⁾
wm-lh-precentral	0,777±0,135	0,794±0,161	0,724	0,717	0,844 ⁽²⁾
wm-rh-precentral	0,825±0,153	0,847±0,182	0,760	0,757	0,792 ⁽²⁾
wm-lh-rostralmiddlefrontal	0,796±0,057	0,809±0,057	0,782	0,799	0,223 ⁽²⁾
wm-rh-rostralmiddlefrontal	0,781±0,062	0,788±0,069	0,773	0,765	0,979 ⁽²⁾
wm-lh-superiorfrontal	0,789±0,084	0,814±0,104	0,766	0,786	0,513 ⁽²⁾
wm-rh-superiorfrontal	0,801±0,088	0,808±0,089	0,778	0,769	0,955 ⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores da difusibilidade média foram multiplicados por 10³.

Tabela 15. Difusibilidade da substância branca cerebral localizada no lobo parietal do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p
	DP	IS	DP	IS	
wm-lh-inferiorparietal	0,769±0,059	0,782±0,055	0,759	0,773	0,279 ⁽²⁾
wm-rh-inferiorparietal	0,733±0,066	0,766±0,084	0,718	0,741	0,064 ⁽²⁾
wm-lh-postcentral	0,817±0,155	0,840±0,185	0,761	0,764	0,989 ⁽²⁾
wm-rh-postcentral	0,846±0,170	0,882±0,205	0,786	0,779	0,673 ⁽²⁾
wm-lh-precuneus	0,808±0,082	0,834±0,093	0,782	0,798	0,098 ⁽²⁾
wm-rh-precuneus	0,795±0,080	0,809±0,077	0,765	0,790	0,273 ⁽²⁾
wm-lh-superiorparietal	0,779±0,086	0,806±0,094	0,767	0,769	0,337 ⁽²⁾
wm-rh-superiorparietal	0,756±0,096	0,803±0,117	0,736	0,761	0,118 ⁽²⁾
wm-lh-supramarginal	0,764±0,084	0,784±0,094	0,748	0,756	0,459 ⁽²⁾
wm-rh-supramarginal	0,776±0,100	0,797±0,095	0,746	0,765	0,150 ⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores da difusibilidade média foram multiplicados por 10³.

Tabela 16. Difusibilidade da substância branca cerebral localizada no lobo temporal e occipital do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p
	DP	IS	DP	IS	
wm-lh-cuneus	0,786±0,095	0,804±0,082	0,755	0,790	0,164 ⁽²⁾
wm-rh-cuneus	0,765±0,103	0,784±0,112	0,737	0,768	0,176 ⁽²⁾
wm-lh-fusiform	0,787±0,076	0,794±0,044	0,776	0,779	0,251 ⁽²⁾
wm-rh-fusiform	0,786±0,073	0,788±0,088	0,771	0,766	0,984 ⁽²⁾
wm-lh-inferiortemporal	0,740±0,072	0,748±0,065	0,745	0,748	0,545 ⁽²⁾
wm-rh-inferiortemporal	0,753±0,084	0,744±0,098	0,768	0,760	0,877 ⁽²⁾
wm-lh-lateraloccipital	0,774±0,061	0,782±0,066	0,758	0,773	0,664 ⁽²⁾
wm-rh-lateraloccipital	0,737±0,070	0,740±0,063	0,715	0,724	0,801 ⁽²⁾
wm-lh-lingual	0,894±0,130	0,901±0,111	0,848	0,853	0,620 ⁽²⁾
wm-rh-lingual	0,887±0,137	0,886±0,132	0,838	0,823	0,696 ⁽²⁾
wm-lh-middletemporal	0,745±0,095	0,758±0,065	0,739	0,732	0,331 ⁽²⁾
wm-rh-middletemporal	0,757±0,069	0,747±0,069	0,756	0,753	0,792 ⁽²⁾
wm-lh-pericalcarine	0,873±0,086	0,878±0,080	0,854	0,867	0,569 ⁽²⁾
wm-rh-pericalcarine	0,848±0,090	0,839±0,068	0,821	0,835	0,945 ⁽²⁾
wm-lh-superiortemporal	0,747±0,074	0,764±0,077	0,735	0,742	0,279 ⁽²⁾
wm-rh-superiortemporal	0,775±0,056	0,784±0,045	0,766	0,778	0,192 ⁽²⁾
wm-lh-temporalpole	0,758±0,238	0,758±0,226	0,826	0,798	0,333 ⁽²⁾
wm-rh-temporalpole	0,762±0,197	0,772±0,256	0,817	0,842	0,264 ⁽²⁾
wm-lh-transversetemporal	0,725±0,133	0,747±0,179	0,689	0,693	0,736 ⁽²⁾
wm-rh-transversetemporal	0,802±0,182	0,812±0,170	0,757	0,771	0,228 ⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores da difusibilidade média foram multiplicados por 10³.

Tabela 17. Difusibilidade da substância branca cerebral localizada no lobo límbico do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p
	DP	IS	DP	IS	
wm-lh-caudalanteriorcingulate	0,825±0,074	0,856±0,060	0,817	0,850	0,032⁽²⁾
wm-rh-caudalanteriorcingulate	0,875±0,082	0,878±0,094	0,867	0,866	0,921 ⁽²⁾
wm-lh-entorhinal	0,805±0,157	0,799±0,115	0,799	0,803	0,755 ⁽²⁾
wm-rh-entorhinal	0,833±0,153	0,816±0,189	0,841	0,858	0,694 ⁽²⁾
wm-lh-insula	0,765±0,056	0,765±0,052	0,757	0,749	0,912 ⁽²⁾
wm-rh-insula	0,802±0,051	0,798±0,042	0,789	0,799	0,753 ⁽¹⁾
wm-lh-isthmuscingulate	0,853±0,108	0,873±0,106	0,834	0,843	0,395 ⁽²⁾
wm-rh-isthmuscingulate	0,835±0,105	0,852±0,123	0,812	0,827	0,646 ⁽²⁾
wm-lh-parahippocampal	0,804±0,131	0,817±0,127	0,772	0,772	0,595 ⁽²⁾
wm-rh-parahippocampal	0,873±0,150	0,865±0,127	0,834	0,812	0,974 ⁽²⁾
wm-lh-posteriorcingulate	0,828±0,059	0,842±0,054	0,819	0,844	0,273 ⁽²⁾
wm-rh-posteriorcingulate	0,837±0,054	0,848±0,060	0,832	0,835	0,480 ⁽¹⁾
wm-lh-rostralanteriorcingulate	0,883±0,077	0,882±0,061	0,880	0,885	0,830 ⁽²⁾
wm-rh-rostralanteriorcingulate	0,821±0,067	0,822±0,050	0,818	0,825	0,981 ⁽¹⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D’Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores da difusibilidade média foram multiplicados por 10³.

Tabela 18. Difusibilidade da substância branca cerebral localizada no corpo caloso do grupo de indivíduos saudáveis e com doença de Parkinson segundo a região cerebral considerando a média, a mediana e o valor de p. Recife, PE, Brasil, 2020.

Região	Média		Mediana		p
	DP	IS	DP	IS	
CC_Posterior	1,06±0,158	1,09±0,159	1,00	1,05	0,388 ⁽²⁾
CC_Mid_Posterior	1,30±0,147	1,36±0,122	1,28	1,37	0,068 ⁽²⁾
CC_Central	1,15±0,125	1,14±0,095	1,14	1,13	0,906 ⁽²⁾
CC_Mid_Anterior	1,18±0,135	1,17±0,138	1,18	1,13	0,406 ⁽²⁾
CC_Anterior	1,06±0,129	1,09±0,066	1,03	1,11	0,039⁽²⁾

(negrito) Diferença significativa ao nível de 5%.

(1) Teste t-student.

(2) Teste Mann-Whitney.

Legenda: DP – Grupo de indivíduos com doença de Parkinson; IS – Grupo de indivíduos saudáveis; p – Valor de p.

Obs. 1: Foi aplicado o D'Agostino & Pearson como teste de normalidade.

Obs. 2: Os valores da difusibilidade média foram multiplicados por 10³.

ANEXO A – ESCALA DE HOEHN & YAHR**Nome:** _____**Data da avaliação:** _____**ESCALA DE HOEHN & YAHR**

- () ESTÁGIO I Doença unilateral apenas.
- () ESTÁGIO II Doença bilateral leve.
- () ESTÁGIO III Doença bilateral leve a moderada com comprometimento inicial da postura ou da capacidade de viver independentemente.
- () ESTÁGIO IV Doença grave, necessitando de muita ajuda.
- () ESTÁGIO V Preso ao leito ou cadeira de rodas. Necessita de ajuda total.

Assinatura do avaliador: _____

ANEXO B – ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKISON (UPDRS)

Data: ____/____/____

Nº: ____

Nome: _____

SUBESCALA I - Estado Mental, comportamento e humor

1 - Comprometimento intelectual

0 = Nenhum.

1 = Leve: Esquecimento, com lembrança parcial dos eventos; sem outras dificuldades.

2 = Perda moderada da memória, com desorientação e dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Leve dificuldade para realizar funções domésticas, com necessidade de auxílio ocasional.

3 = Perda acentuada da memória, com desorientação temporo-espacial. Comprometimento sério para resolver problemas.

4 = Perda acentuada da memória, só conservando a auto-orientação. Incapaz de julgar e de resolver problemas. Requer muita ajuda com seus cuidados pessoais, não podendo ser deixado sozinho.

2 - Distúrbios do pensamento

0 = Nenhum.

1 = Sonhos vívidos.

2 = Alucinações “benignas”, estando a crítica preservada

3 = Alucinações ou delírios raros a frequentes, sem crítica, podendo interferir com as atividades diárias.

4 = Alucinações, delírios ou psicose persistente, Não tem capacidade de cuidar de si próprio.

3 - Depressão

0 = Ausente.

1 = Períodos de tristeza ou culpa maiores que o normal, nunca se estendendo por dias ou semanas.

2 = Depressão prolongada (1 semana ou mais).

3 = Depressão prolongada com sintomas neurovegetativos (insônia, anorexia, perda de peso).

4 = Depressão prolongada com sintomas neurovegetativos e ideias suicidas.

4 - Motivação e iniciativa

0 = Normal.

1 = Menos assertivo que o normal; mais passivo.

2 = Perda da iniciativa ou desinteresse por atividades não rotineiras.

3 = Perda de iniciativa ou interesse nas atividades rotineiras.

4 = Perda total da motivação.

SUBESCALA II – Atividades de Vida Diária (“ON” e “OFF”)

5 - Fala

0 = Normal.

1 = Levemente comprometida, ainda sem dificuldades de ser entendido.

2 = Moderadamente afetada; algumas vezes é solicitado a repetir frases.

3 = Intensamente afetada; frequentemente precisa repetir o que falou.

4 = Fala ininteligível na maior parte do tempo.

6 - Salivação

0 = Normal.

1 = Leve excesso de saliva, às vezes escorre da boca à noite ao deitar.

2 = Excesso moderado de saliva; pode escorrer um pouco durante o dia.

3 = Excesso de saliva evidente, escorre da boca.

4 = Escorrimento constante; usa lenço com frequência.

7 - Deglutição

0 = Normal.

1 = Raros engasgos.

2 = Engasgos ocasionais.

3 = Há necessidade de comida pastosa.

4 = Necessitam sonda nasogástrica ou alimentação por gastrostomia.

8 - Escrita à mão

0 = Normal.

1 = Discretamente pequena ou lenta.

2 = Moderadamente pequena ou lenta; todas as palavras são legíveis.

3 = Intensamente afetada; nem todas as palavras são legíveis.

4 = A maioria das palavras não são legíveis.

9 - Cortando alimentos e segurando utensílios

0 = Normal.

1 = Algo lento e desajeitado; ajuda não é necessária.

2 = Pode cortar a maioria dos alimentos, apesar de lento e desajeitado; alguma ajuda é necessária.

3 = Os alimentos devem ser cortados por alguém; entretanto pode se alimentar sozinho.

4 = Necessita ser alimentado.

10 - Vestir

0 = Normal.

1 = Algo lento, mas não precisa de ajuda.

2 = Necessita de ajuda ocasionalmente para abotoar e colocar os braços nas mangas.

3 = Necessita de ajuda considerável, mas pode fazer coisas sozinho.

4 = Precisa de ajuda.

11 - Higiene

0 = Normal.

1 = Algo lento, mas não precisa de ajuda.

2 = Precisa de ajuda no chuveiro ou no banho: muito lento nos cuidados de higiene.

3 = Precisa de ajuda para se lavar, escovar os dentes pentear e ir ao banheiro.

4 = Precisa de cateter de Foley ou outras ajudas mecânicas.

12 - Deitar e ajustar as roupas de cama

0 = Normal.

1 = Algo lento e desajeitado; ajuda não é necessário.

2 = Pode deitar sozinho e ajustar os lençóis mas com grande dificuldade.

3 = Pode iniciar, mas não consegue deitar ou ajustar os lençóis sozinho.

4 = Necessita de ajuda.

13 - Queda

- 0 = Normal.
- 1 = Quedas raras.
- 2 = Quedas ocasionais, menos de uma vez ao dia.
- 3 = Quedas em média de uma vez ao dia.
- 4 = Quedas em média de mais de uma vez ao dia.

14 - Paradas ao andar

- 0 = Nenhuma.
- 1 = Raras paradas ao andar; pode iniciar hesitações.
- 2 = Paradas ocasionais ao andar.
- 3 = Paradas frequentes; quedas ocasionais devido as paradas.
- 4 = Quedas frequentes devido às paradas.

15 - Andar

- 0 = Nenhuma.
- 1 = Discreta dificuldade; pode não balançar os braços ou tende a arrasta os pés.
- 2 = Dificuldade moderada, pode requerer pequena ou nenhuma ajuda.
- 3 = Intenso distúrbio ao andar; necessita de ajuda.
- 4 = Não consegue andar, mesmo com ajuda.

16 - Tremor

- 0 = Ausente.
- 1 = Discreto ou nenhum; não incomoda o paciente.
- 2 = Moderado; incomoda o paciente.
- 3 = Intenso; interfere com muitas atividades.
- 4 = Marcante; interfere com maioria das atividades.

17 - Queixas sensoriais relacionadas ao Parkinson

- 0 = Ausentes.
- 1 = Ocasionalmente apresenta torpor formigamento e dor leve.
- 2 = Frequentemente tem torpor, formigamento e dor; sem incomodar.
- 3 = Sensações frequentes de dor.
- 4 = Dores atormentantes.

SUBESCALA III – Exploração motora

18 - Fala

- 0 = Normal.
- 1 = Discreta perda de expressão, dicção e/ou volume.
- 2 = Monótono, arrastado, mas é entendido; ligeiramente prejudicado.
- 3 = Intensamente alterado; difícil de entender.
- 4 = Sem possibilidade de ser entendido.

19 - Expressão facial

- 0 = Normal.
- 1 = Leve hipomímia; pode ser normal “face de pôquer”.
- 2 = Leve mas definitivamente há diminuição da expressão facial.
- 3 = Hipomímia moderada; lábios separados algum tempo.
- 4 = Face com máscara ou fixa; intensa ou total perda da expressão facial.

20 - Tremor em repouso

- 0 = Ausente.
- 1 = Leve ou infrequente.
- 2 = Amplitude moderada e persistente, ou moderada amplitude e intermitente.
- 3 = Amplitude moderada e presente na maioria do tempo.
- 4 = Marcante amplitude e presente na maior parte do tempo.

21 - Tremor das mãos de ação ou postura

- 0 = Ausente.
- 1 = Leve; presente em ação.
- 2 = Amplitude moderada, presente na ação.
- 3 = Amplitude moderada; presente na postura fixa, bem como na ação.
- 4 = Grande amplitude; interfere com a alimentação.

22 - Rigidez (avaliada nos movimentos passivos, nas grandes articulações com paciente sentado e relaxado)

- 0 = Ausente.
- 1 = Leve ou visível apenas quando ativada pelo espelho ou outros movimentos.
- 2 = Leve ou moderada.
- 3 = Intensa, mas em média a maioria dos movimentos são possíveis.
- 4 = Intensa; maioria dos movimentos é difícil.

23 - Toque de dedos

- 0 = Normal.
- 1 = Ligeiramente devagar e/ou redução de amplitude.
- 2 = Moderadamente afetada; limitado e cansativo, pode interromper o movimento.
- 3 = Intensamente alterado; hesita frequentemente em iniciar os movimentos ou pode deter os movimentos em andamento.
- 4 = Dificilmente pode fazer o requerido.

24 - Movimentos com as mãos (abrir e fechar as mãos rapidamente e sucessivamente, com a maior amplitude possível, cada mão em separado)

- 0 = Normal.
- 1 = Ligeiramente devagar e/ou redução da amplitude.
- 2 = Moderadamente afetado, limitado e cansativo, pode descansar durante movimento.
- 3 = Intensamente afetado; hesitação frequente ao iniciar o movimento ou descansa aos movimentos seguidos.
- 4 = Dificilmente pode fazer o requerido.

25 - Movimentos rápidos alternando as mãos (movimentos de supinação e pronação com as mãos, verticalmente ou horizontalmente; com a máxima amplitude possível, com as duas mãos simultaneamente)

- 0 = Normal.
- 1 = Levemente devagar e/ou redução da amplitude.
- 2 = Moderadamente afetado; limitado e cansativo pode interromper o movimento.
- 3 = Intensamente afetado; hesita frequentemente em iniciar os movimentos ou pode deter os movimentos em andamento.

4 = Dificilmente pode fazer o requerido.

26 - Agilidade com as pernas (o paciente levanta a perna do chão em sucessões rápidas, levantando totalmente a perna; amplitude deve ser de 3 polegadas)

0 = Normal.

1 = Levemente devagar e/ou redução da amplitude.

2 = Moderadamente afetada; limitado e cansativo pode interromper durante o movimento.

3 = Intensamente afetado; hesita frequentemente ao iniciar o movimento ou descansa aos movimentos seguidos.

4 = Dificilmente podem fazer o requerido.

27 - Levantando da cadeira (paciente levantará da cadeira de madeira ou aço com os braços cruzados no tórax).

0 = Normal.

1 = Devagar, ou precisa de mais uma tentativa para conseguir.

2 = Puxa a si próprio pelos braços da cadeira.

3 = Tende a cair de costas e tem que tentar mais de uma vez para conseguir, mas consegue sem ajuda.

4 = Incapacitado de conseguir sem ajuda.

28 - Postura

0 = Ereta normal.

1 = Não totalmente ereta, ligeiramente inclinada; pode ser normal para pessoa idosa.

2 = Postura ligeiramente inclinada, anormal; pode tender para um lado.

3 = Intensamente inclinada com cifose; pode tender moderadamente para um dos lados.

4 = Flexão marcante, com extrema anormalidade postura.

29 - Passo

0 = Normal.

1 = Anda devagar; pode arrastar os pés, com pequenos passos, mas sem propulsão e sem pressa.

2 = Anda com dificuldade, mas necessita pouca ou nenhuma ajuda; pode ter alguma pressa, passos curtos ou propulsão.

3 = Alterações intensas no passo, necessita de ajuda.

4 = Não consegue andar de maneira alguma, mesmo com ajuda.

30 - Estabilidade postural (resposta para súbito deslocamento produzido com puxão nos ombros enquanto o paciente está ereto, com os olhos abertos e pernas ligeiramente separadas, o paciente é preparado)

0 = Normal.

1 = Retropulsão, mas recupera sem ajuda.

2 = Ausência de resposta postural; pode cair se não amparado pelo examinador.

3 = Muito instável; tende a perder o equilíbrio espontaneamente.

4 = Impossibilitado se manter de pé sem ajuda.

31 - Bradicinesia corporal e hipocinesia (combinação lenta, hesitante, redução do balanço diminuído dos braços, pequena amplitude e pobreza dos movimentos em geral).

0 = Nenhuma.

1 = Mínima lentidão, dando aos movimentos a lentidão característica; pode ser normal para algumas pessoas; amplitude pode estar reduzidas.

2 = Leve grau de lentidão e pobreza dos movimentos que são definidos como anormais; alternativamente alguma redução de amplitude.

3 = Moderadamente lento; pobreza ou pequena amplitude dos movimentos.

4 = Lentidão marcante; pobreza ou pequena amplitude dos movimentos.

SUBESCALA IV - Complicações da terapia medicamentosa

A - Discinesias

32 - Duração: Qual a proporção do dia acordado no qual as discinesias estão presentes?

- 0 = Nenhuma.
- 1 = 1-25% do dia.
- 2 = 26-50% do dia.
- 3 = 51-75% do dia.
- 4 = 76-100% do dia.

33 - Quão debilitantes são as discinesias? (Histórico: pode ser alterada no exame do consultório).

- 0 = Não debilitantes.
- 1 = Levemente debilitantes.
- 2 = Moderadamente debilitantes.
- 3 = Intensamente debilitantes.
- 4 = Completamente debilitantes.

34 - Discinesias dolorosas: Quão dolorosas são as discinesias?

- 0 = Sem dor.
- 1 = Levemente.
- 2 = Moderadamente.
- 3 = Intensamente.
- 4 = Marcante.

35 - Presença de distonia matinal. (Histórico)

- 0 = Não
- 1 = Sim

B - Flutuações clínicas

36 - Há algum período “off” previsível no prazo após a dose do medicamento? 0 = Não 1 = Sim

37 - Há algum período “off” não previsível no prazo após a dose do medicamento? 0 = Não 1 = Sim

38 - Algum período “off” aparece subitamente (ex. Dentro de poucos segundos)? 0 = Não 1 = Sim

39 - Qual a proporção dos períodos “off” quando acordado, em média?

- 0 = Nenhuma.
- 1 = 1-25% do dia.
- 2 = 26-50% do dia.
- 3 = 51-75% do dia.
- 4 = 56-100% do dia.

C – Outras complicações

40 – O paciente apresenta anorexia, náuseas ou vômitos? 0 = Não 1 = Sim

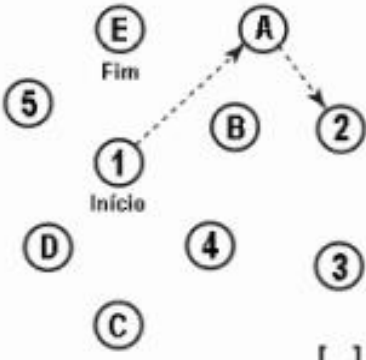
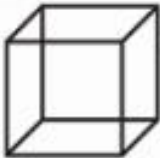
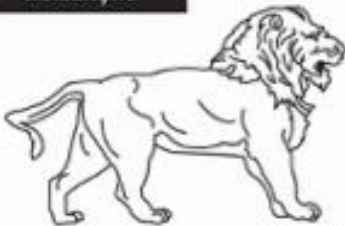
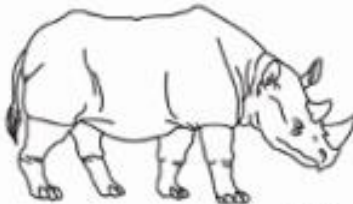
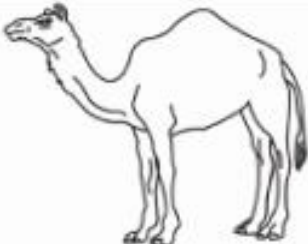
41 – O paciente apresenta algum transtorno do sono? Insônia ou hipersonolência? 0 = Não 1 = Sim

42 – O paciente apresenta hipotensão ortostática sintomática? 0 = Não 1 = Sim

ESCORE: ____.

Assinatura do avaliador: _____

ANEXO C – AVALIAÇÃO COGNITIVA MONTREAL (MoCA) – VERSÃO EXPERIMENTAL BRASILEIRA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Versão Experimental Brasileira		Nome: _____		Data de nascimento: ____/____/____																			
		Escolaridade: _____		Data de avaliação: ____/____/____																			
		Sexo: _____		Idade: _____																			
VISUOESPACIAL / EXECUTIVA						Copiar o cubo ☐																	
		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos ☐ Contorno ☐ Números ☐ Ponteiros																			
				_ / 5																			
NOMEAÇÃO																							
				_ / 3																			
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td>Rosto</td> <td>Veludo</td> <td>Igreja</td> <td>Margarida</td> <td>Vermelho</td> </tr> <tr> <td>1ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2ª tentativa</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa						2ª tentativa					
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																		
1ª tentativa																							
2ª tentativa																							
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo).		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta ☐ 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta ☐ 7 4 2																			
				_ / 2																			
		Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. ☐ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B		_ / 1																			
		Subtração de 7 começando pelo 100 ☐ 93 ☐ 86 ☐ 79 ☐ 72 ☐ 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto		_ / 3																			
LINGUAGEM		Repetir: Eu nem tanto sei que é João quem será ajudado hoje. ☐		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. ☐																			
				_ / 2																			
		Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). ☐ _____ (N ≥ 14 palavras)		_ / 1																			
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta ☐ trem - bicicleta ☐ relógio - régua		_ / 2																			
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>Rosto</td> <td>Veludo</td> <td>Igreja</td> <td>Margarida</td> <td>Vermelho</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </table>		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	☐	☐	☐	☐	☐								
Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																			
☐	☐	☐	☐	☐																			
				_ / 5																			
OPCIONAL		Pista de categoria Pista de múltipla escolha		Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS																			
ORIENTAÇÃO		☐ Dia do mês ☐ Mês ☐ Ano ☐ Dia da semana ☐ Lugar ☐ Cidade		_ / 6																			
				_ / 30																			

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org
 Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento
 Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman

(UNIFESP-SP 2007)

ANEXO D – AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DO BANCO DE DADOS

10/11/2016

Gmail - Database Access Request



Paula Diniz <paula.diniz.ufpe@gmail.com>

Database Access Request

dba@loni.usc.edu <dba@loni.usc.edu>
Para: paula.diniz.ufpe@gmail.com

8 de setembro de 2016 17:17

Dear Paula Diniz,

Your request for access to the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) Data has been approved. If you already had a LONI user account your permissions have been updated to provide you access to PPMI data. If you do not yet have an account, an account will be created for you and an e-mail with your account information will be sent to you shortly.

Once you have logged in to the PPMI data site - Please note:
Step 1 - To view PPMI data click on the DOWNLOAD menu tab.

Step 2 - To download data select any or all of the data categories to download a CSV data file/s.

Note the current data site provides the data only as it appears in the case report forms (CRFs) with a corresponding data dictionary and list of CRFs. Future development will include more refined data query tools. The current data base is limited, but will be continually updated as PPMI continues enrollment and longitudinal follow-up of study subjects. As we continue to build and expand the PPMI Database, we welcome your feedback and suggestions:
www.ppmi-info.org/access-data-specimens/download-data

By accessing this site, you agree to doing so in accordance with the PPMI data use and publication policy:
www.ppmi-info.org/wp-content/uploads/2011/03/PPMI-Data-Use-Agreement.pdf

ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos CEP-CCS-UFPE	UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-	
--	--	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações da substância branca e sua correlação com a doença de Parkinson

Pesquisador: Dharah Puck

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62051416.4.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.884.579

Apresentação do Projeto:

O projeto "Alterações da substância branca e sua correlação com a doença de Parkinson" aborda a doença de Parkinson que surge em decorrência da degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, sendo a camada mais acometida a ventrolateral. Nesta estão presentes os neurônios que se projetam para o putâmen dorsal do striatum. Com isso, ocasiona frequentemente distúrbios motores, como bradicinesia, tremor e rigidez. No entanto, muitas vezes o processo patológico da DP começa em estruturas não-dopaminérgicas do cérebro ou no sistema nervoso periférico, neste momento os sintomas não-motores, geralmente, prevalecem. A associação com outros sintomas não-motores pode estar relacionada com aspectos cognitivos e comportamentais, como a depressão e demência. Além disso, observam-se alterações na substância branca, as quais podem estar relacionadas com as mudanças cognitivas e comportamentais.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar as alterações estruturais da substância branca de pessoas acometidas pela doença de Parkinson e correlacionar esses achados com os aspectos cognitivos e o grau da Escala de Estadiamento de Hoehn & Yahr.

Objetivo Secundário:

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS	
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 50.740-800
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2125-8588	E-mail: cepccs@ufpe.br

**Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos**

00-003-074

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-**



Continuação do Parecer: 1.884.573

- Avaliar as alterações volumétricas e de integridade de substância branca através da Imagem por Ressonância Magnética (IRM);
- Localizar as regiões que apresentam desmielinização através de Imagens por Tensor de Difusão (DTI);
- Relacionar o grau de Parkinson e os aspectos cognitivos com as alterações estruturais da substância branca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A presente pesquisa não envolve riscos diretos aos participantes da pesquisa por se tratar de um estudo com dados secundários oriundos de um banco da Parkinson's Progression Markers Initiative. Sendo assim, o risco está relacionado à quebra de sigilo ou perda do material do banco de dados, contudo a pesquisadora responsável se compromete em manter a confidencialidade e o sigilo das informações obtidas durante a coleta de dados neste banco.

Benefícios:

Com relação ao benefício, este estudo promoverá o conhecimento acerca das alterações anatômicas encontradas na substância branca relacionando-as com os aspectos cognitivos, possibilitando que haja a implementação de estratégias que identifiquem precocemente as alterações que ocasionam o comprometimento cognitivo leve, e futuramente um quadro clínico de demência associado à DP.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo caso-controle retrospectivo. Será utilizada uma amostra de conveniência com 619 (seiscentos e dezenove) participantes, os quais formaram dois grupos: o primeiro será composto por 423 (quatrocentos e vinte e três) sujeitos com DP, o segundo, por 196 (cento e noventa e seis) saudáveis (controle). Os critérios de inclusão serão: (1) pacientes com diagnóstico confirmado de DP ou indivíduo saudável; (2) ter sido acompanhado pelo Parkinson's

Progression Markers Initiative; (3) ter participado da avaliação por Imagem e Cognitiva. E, como critérios de exclusão: (1) ter menos de 60 anos; (2) imagens com artefatos ou estudos incompletos que impossibilitem a análise; (3) bateria de testes cognitivos incompleta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta: Introdução, objetivos, metodologia, cronograma, bibliografias, carta de anuência, TCLE, folha de rosto e o curriculum lattes dos pesquisadores, de acordo com as normas.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

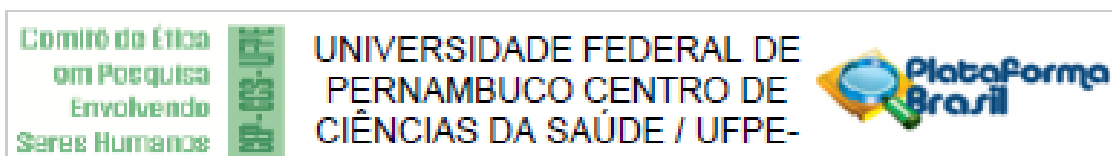
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-6588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.884.579

Recomendações:

Recomendamos à aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclusão: aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (Item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (Item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_824673.pdf	21/12/2016 17:08:42		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto.doc	21/12/2016 17:07:56	Dharah Puck	Acelto

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

**Comitê de Ética
em Pesquisa
Envolvendo
Serres Humanos**

00-023-074

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-**



Continuação do Parecer: 1.884.573

Investigador	Projeto.doc	21/12/2016 17:07:56	Dharah Puck	Acelto
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	21/12/2016 16:50:50	Dharah Puck	Acelto
Outros	Carta_resposta.doc	14/12/2016 20:36:31	Dharah Puck	Acelto
Outros	carta_de_anuencia.jpg	17/11/2016 01:30:55	Dharah Puck	Acelto
Outros	Paula.pdf	11/11/2016 11:59:52	Dharah Puck	Acelto
Outros	Dharah.pdf	11/11/2016 11:59:35	Dharah Puck	Acelto
Outros	Gmail_database_access_request.pdf	11/11/2016 11:58:56	Dharah Puck	Acelto
Outros	Termo_confidencialidade.jpg	11/11/2016 11:56:46	Dharah Puck	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 03 de Janeiro de 2017

Assinado por:

LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-800

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2128-9588

E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO F – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Título do projeto: Alterações da substância branca e sua correlação com a doença de Parkinson

Pesquisador responsável: Dharah Puck Cordeiro Ferreira

Instituição/Departamento de origem do pesquisador: Universidade Federal de Pernambuco/ Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

Telefone para contato: (81)

E-mail: dharah.puck@hotmail.com

O(s) pesquisador(es) do projeto acima identificado(s) assume(m) o compromisso de:

- Preservar o sigilo e a privacidade dos voluntários cujos dados (informações de prontuários, fichas, etc e/ou materiais biológicos) serão estudados;
- Assegurar que as informações e/ou materiais biológicos serão utilizados, única e exclusivamente, para a execução do projeto em questão;
- Assegurar que os resultados da pesquisa somente serão divulgados de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o voluntário da pesquisa.

O(s) pesquisador (es) declara(m) que os dados coletados nesta pesquisa questionários, avaliações cognitivas e imagens de ressonância magnética, ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade da Orientadora Profª Dra. Paula Rejane Beserra Diniz, no Núcleo de Telessaúde no 2º andar do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco, pelo período de mínimo 5 anos.

O(s) Pesquisador(es) declara(m), ainda, que a pesquisa só será iniciada após a avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco – CEP/CCS/UFPE.

Recife, 10 de NOVEMBRO de 2016.

Dharah Puck C. Ferreira
Dharah Puck Cordeiro Ferreira

Paula R. B. Diniz
Paula Rejane Beserra Diniz

Profª Drª Paula Rejane Beserra Diniz
Vice-Coordenadora
NUTES-UFPE

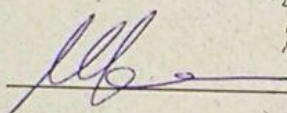
ANEXO G – CARTA DE ANUÊNCIA

56

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos, para os devidos fins, que concordamos em receber **Dharah Puck Cordeiro Ferreira**, doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, para realizar seu projeto de pesquisa intitulado: “**Alterações da substância branca e sua correlação com a doença de Parkinson**”, orientado pela Profa. Dra. Paula Rejane Beserra Diniz, facultando-lhe o uso das instalações do Núcleo de Telessaúde (NUTES), localizado no 2º andar do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco.

Recife, 16 de novembro de 2016.


Profª Drª MAGDALA DE ARAÚJO NOVAES
Chefe da Unidade de E-saúde do HC-UFPE
Coordenadora do Núcleo de Telessaúde – UFPE