

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA COGNITIVA

FELIPE CÉSAR GOMES DE ANDRADE

**ATENÇÃO EXECUTIVA E DECLÍNIO COGNITIVO LEVE NA DOENÇA
DE PARKINSON**

Recife
2025

FELIPE CÉSAR GOMES DE ANDRADE

**ATENÇÃO EXECUTIVA E DECLÍNIO COGNITIVO LEVE NA DOENÇA
DE PARKINSON**

Tese apresentada ao Departamento de Psicologia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do título de Doutor em Psicologia Cognitiva.

Área de concentração: Processos cognitivos básicos e complexos.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira.

Recife

2025

. Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Andrade, Felipe César Gomes de.

Atenção executiva e declínio cognitivo leve na Doença de Parkinson /
Felipe César Gomes de Andrade. - Recife, 2025.
98f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências
Humanas e Filosofia, Programa de Pós-Graduação em Psicologia Cognitiva,
2025.

Orientação: Renata Maria Toscano Barreto Lyra Nogueira.

1. Doença de Parkinson; 2. Disfunção cognitiva; 3. Testes
neuropsicológicos. I. Nogueira, Renata Maria Toscano Barreto Lyra. II.
Título.

UFPE-Biblioteca Central

FELIPE CESAR GOMES DE ANDRADE

EFICACIA DA ATENCAO EXECUTIVA COMO PREDITOR DO DECLINIO DAS
FUNCOES EXECUTIVAS DE PESSOAS COM DOENCA DE PARKINSON

Tese de Doutorado apresentada à Pós-graduação em Psicologia Cognitiva da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do Título de Doutor em Psicologia Cognitiva. Área de Concentração: Psicologia Cognitiva.

Aprovada em: 06/06/2025

BANCA EXAMINADORA

POR VÍDEOCONFERÊNCIA

Profa. Dra. Aline Mendes Lacerda (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

POR VÍDEOCONFERÊNCIA

Profa. Dra. Nariana Mattos Figueiredo Sousa (Examinadora Externa)
Universidade de São Paulo

POR VÍDEOCONFERÊNCIA

Prof. Dr. Douglas Monteiro da Silva (Examinador Externo)
Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco

POR VÍDEOCONFERÊNCIA

Profa. Dra. Izabel Augusta Hazin Pires (Examinadora Externa)
Universidade Rio Grande do Norte

POR VÍDEOCONFERÊNCIA

Prof. Dr. Michael Jackson Oliveira de Andrade (Examinador Externo)
Universidade do Estado de Minas Gerais

Dedico esse estudo a todas as pessoas com
Doença de Parkinson, com seus sentidos e
significados.

Agradeço primeiramente ao meu Deus, que me sustentou até aqui. A Ele toda glória!

Agradeço a minha esposa Laise, que trouxe luz nos primeiros passos na escolha de instrumentos neuropsicológicos, foi uma companheira!

Agradeço aos meus filhos Heitor César e Maria Laura, pelas horas de estudo algumas vezes retiradas de nosso tempo juntos!

Agradeço a minhas irmãs Fábia e Fabiana, pelo apoio no contato dos participantes e pelos conselhos durante a implementação da pesquisa!

Agradeço aos estudantes de Medicina e de Psicologia participantes do *projeto FE no Parkinson*, que, antes de tudo, acreditaram nesse propósito!

Agradeço a Timóteo, secretário da Pós-Graduação, sempre cuidadoso na organização dos documentos, esclarecendo créditos e prazos, fez parte desse processo também!

Agradeço à professora Dra. Renata Toscano, que me acolheu e orientou com sabedoria, me ensinou o significado de uma pesquisa robusta, bem estruturada, assim como outros docentes da Psicologia Cognitiva!

“Porque todos eles procuravam atemorizar-nos, dizendo: As suas mãos largarão a obra, e não se efetuará. Agora, pois, ó Deus, fortalece as minhas mãos.”

Neemias 6:9

RESUMO

Entre os domínios que mais revelam declínio na cognição de pessoas com Doença de Parkinson, mesmo sem demência, estão as Funções Executivas. Elas representam um conjunto de processos cerebrais que regulam outras funções na cognição humana, seja no cumprimento de tarefas ou metas, seja na regulação de comportamentos. Ao lado de componentes como flexibilidade cognitiva, controle inibitório e memória operacional, as Funções Executivas são influenciadas por redes atencionais, bem definidas do ponto de vista neuroanatômico e funcional. Essas redes estão relacionadas à orientação visual direcionada a estímulos, ao estado de alerta e à atenção executiva. A atenção executiva se manifesta pelo reconhecimento de modalidades específicas de estímulos ou pela resolução de conflitos cognitivos durante a execução de tarefas. Nesse sentido, considera-se que ela viabilize a flexibilidade cognitiva a partir do controle inibitório, e contribua para o cumprimento de metas e desenvolvimento das Funções Executivas. Com base nesse entendimento, foi avaliada a eficácia da atenção executiva como uma preditora do declínio das Funções Executivas em pessoas com Parkinson, em virtude de estruturas envolvidas nessa rede atencional também serem afetadas nas pessoas com esse diagnóstico. Foram comparados entre si pessoas com Doença de Parkinson e pessoas sem Parkinson, com 50 a 80 anos de idade. Foram obtidos dados quanto a flexibilidade cognitiva, o controle inibitório, a funcionalidade executiva no cotidiano e as redes atencionais. Todos os participantes foram avaliados quanto a sua flexibilidade cognitiva e controle inibitório através do *Five Digit Test* e quanto a sua atenção executiva através do *Attention Test with Interaction and Vigilance*. Esses testes foram repetidos ao longo de 01 ano em pelo menos três momentos diferentes. Além disso, foram avaliados o estágio funcional das pessoas com Parkinson pela *Unified Parkinson Disease Scale* e sua funcionalidade executiva pela *Barkeley Dysexecutive Functional Scale*. O estudo contou inicialmente com 99 participantes, sendo 50 com Parkinson e 49 sem Parkinson. Ao final de 15 meses de acompanhamento, foram avaliados 57 participantes em geral. Desses, 25 participantes com Parkinson e 16 sem Parkinson apresentaram algum sinal de declínio de Funções Executivas em pelo menos dois de três momentos dos testes. Com base nas médias, medianas e percentis aos testes dos participantes com declínio de Funções Executivas, obtiveram-se correlações através do teste t, teste F de medidas repetidas e teste de análise de variância, bem como estimou-se a influência da atenção executiva sobre os resultados do *Five Digit Test* através de cálculo de regressão multinomial. A atenção executiva foi analisada com base em medianas de tempos de reação e médias de acurácia. Revelaram-se diferenças significativas das médias de acurácia nas pessoas com Parkinson, comparando declinantes e não declinantes ($0,049$ versus $0,099$ com $p = 0,033$, na diferença de percentuais de erro para congruência, e $0,69$ versus $0,48$ com $p = 0,015$, na média de erros para vigilância, intervalo de confiança 95%). Os resultados das médias de acurácia nos testes dos declinantes em Funções Executivas se mantiveram estáveis ao longo do acompanhamento de 01 ano. A análise da vigilância por tempo de reação em milissegundos também se mostrou útil para acompanhamento do declínio ao longo do tempo (no Parkinson $963,6$ versus $1017,4$ e no sem Parkinson $1067,8$ versus $1030,6$ com $p = 0,01$, intervalo de confiança 95%). A diferença entre as médias da acurácia para estímulos incongruentes e congruentes, assim como as médias da acurácia em teste de vigilância apresentaram significativa correlação e papel preditivo quanto à estimativa de declínio provável, em relação a declínio possível ou sem declínio nas Funções Executivas. O aumento na média de erros sob vigilância aumentou a chance de declínio provável no controle inibitório 18,5 vezes ao final do acompanhamento com $p < 0,001$, intervalo de confiança 95%, ao passo que o controle executivo diminuiu a chance de déficit possível em relação a provável no controle inibitório em 3 vezes com $p < 0,001$, intervalo de confiança 95%. A atenção executiva serviu como um preditivo para o

declínio de controle inibitório e flexibilidade cognitiva. Os grupos com Parkinson e sem Parkinson que apresentaram declínio não revelaram diferenças significativas entre si no teste neuropsicológico, assim como no teste de atenção. De todo modo, os participantes mantiveram ao final do estudo bom desempenho cognitivo em geral. Há necessidade de maior tempo de acompanhamento desses participantes quanto a sua funcionalidade. Espera-se, por fim, contribuir com mudanças na forma como se comprehende e diagnostica o declínio cognitivo leve de pessoas com Parkinson em serviços ambulatoriais.

Palavras-Chave: Doença de Parkinson; disfunção cognitiva; testes neuropsicológicos; atenção; cognição.

ABSTRACT

Among the domains that most reveal cognitive decline in people with Parkinson's disease, even without dementia, are Executive Functions. These represent a set of brain processes that regulate other functions in human cognition, whether in the fulfillment of tasks or goals, or in the regulation of behavior. Along with components such as cognitive flexibility, inhibitory control, and working memory, Executive Functions are influenced by attentional networks, which are well-defined from a neuroanatomical and functional perspective. These networks are related to visual orientation toward stimuli, alertness, and executive attention. Executive attention manifests itself through the recognition of specific stimulus modalities or the resolution of cognitive conflicts during task execution. In this sense, it is considered to enable cognitive flexibility through inhibitory control and contribute to the achievement of goals and the development of Executive Functions. Based on this understanding, the effectiveness of executive attention as a predictor of executive function decline in people with Parkinson's was evaluated, given that structures involved in this attentional network are also affected in individuals with this diagnosis. People with Parkinson's disease and those without Parkinson's disease, aged 50 to 80, were compared. Data was obtained on cognitive flexibility, inhibitory control, executive functioning in daily life, and attentional networks. All participants were assessed for their cognitive flexibility and inhibitory control using the Five Digit Test and for their executive attention using the Attention Test with Interaction and Vigilance. These tests were repeated over a period of one year at least three different time points. Furthermore, the functional status of people with Parkinson's disease was assessed using the Unified Parkinson's Disease Scale and their executive functioning using the Barkeley Dysexecutive Functional Scale. The study initially included 99 participants, 50 with Parkinson's disease and 49 without Parkinson's disease. At the end of 15 months of follow-up, 57 participants were evaluated overall. Of these, 25 participants with Parkinson's disease and 16 without Parkinson's disease showed some sign of executive function decline in at least two of the three test time points. Based on the means, medians, and percentiles of the tests of participants with executive function decline, correlations were obtained using the t test, F test for repeated measures and analysis of variance test, and the influence of executive attention on the Five Digit Test results was estimated through multinomial regression calculation. Executive attention was analyzed based on median reaction times and mean accuracy. Significant differences in accuracy means were revealed in individuals with Parkinson's disease, comparing decliners and non-decliners (0.049 versus 0.099 with $p = 0.033$, in the difference in percentage errors for congruence, and 0.69 versus 0.48 with $p = 0.015$, in the mean error for vigilance, 95% confidence interval). The mean accuracy results in the Executive Function decline tests remained stable throughout the 1-year follow-up. Analysis of vigilance by reaction time in milliseconds also proved useful for monitoring decline over time (in Parkinson's disease, 963.6 versus 1017.4 and in non-Parkinson's disease, 1067.8 versus 1030.6, $p < 0.01$, 95% confidence interval). The difference between the mean accuracy for incongruent and congruent stimuli, as well as the mean accuracy in the vigilance test, showed a significant correlation and predictive role in estimating probable decline, in relation to possible decline or no decline in Executive Functions. An increase in the mean number of errors under vigilance test increased the likelihood of a probable decline in inhibitory control by 18.5 times at the end of follow-up ($p < 0.001$, 95% confidence interval), while executive control decreased the likelihood of a possible deficit relative to a probable deficit in inhibitory control by 3 times ($p < 0.001$, 95% confidence interval). Executive attention served as a predictive of a decline in inhibitory control and cognitive flexibility. The groups with and without Parkinson's disease who experienced decline showed no significant

differences in neuropsychological testing, as well as in the attention test. Nevertheless, participants maintained good overall cognitive performance at the end of the study. Longer follow-up of these participants is needed regarding their functionality. Ultimately, the hope is to contribute to changes in the way mild cognitive decline is understood and diagnosed in people with Parkinson's disease in outpatient settings.

Keywords: Parkinson's disease; cognitive dysfunction; neuropsychological tests; attention; cognition.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC – acurácia

ADAS-Cog - *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale*

ANT – *attention network test*

ANTI – *attention network test with interaction*

ANTI-V – *attention network test with interaction and vigilance*

AVC – acidente vascular cerebral

BDFES – *Barkeley Dysexecutive Functional Scale*

CCL – comprometimento cognitivo leve

CDR – *clinical dementia rating*

CEP-UFPE – comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco

DAT - *Dopamine TransporterScan*

DCL – demência de corpos de Lewy

DRS – *dementia rating scale*

DP – Doença de Parkinson

DTI – *diffusion tensor Imaging*

EEG – eletroencefalograma

FDT – *five-digit test*

FE – Funções Executivas

MEEM – miniexame do estado mental

MO – Memória operacional

MoCA – *Montreal Cognitive Assessment Test*

MPTP – metil-fenil-tetra-hidropiridina

PET-FDG – *pósitron emission tomography with fluor-deoxi-glucose*

PPMI - *Parkinson's Progression Markers Initiative*

REM – *rapid eye movements*

RT – Tempos de reação

SN – *substantia nigra pars compacta*

SPECT – *single-pósitron emission tomography*

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE –termo de consentimento livre e esclarecido

TV – televisão

UPDRS - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

WAIS III - *Wechsler Adult Intelligence Scale--Third Edition*

WCST -*Wisconsin Card Sorting Test*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. FUNDAMENTAÇÃO	19
2.1 A DOENÇA DE PARKINSON, CONCEITO E HISTÓRIA	19
2.2 DECLÍNIO COGNITIVO EM PESSOAS COM PARKINSON	21
2.3 REDES ATENCIONAIS	26
2.4 TESTES ESPECÍFICOS DA ATENÇÃO EXECUTIVA	31
3. JUSTIFICATIVA, HIPÓTESE E DESENHO DO ESTUDO	35
4. OBJETIVOS	36
4.1 OBJETIVO GERAL	36
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
5. MÉTODO	37
5.1 PARTICIPANTES	37
5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DA PESQUISA	38
5.3 INSTRUMENTOS	38
5.3.1 MINIEXAME DO ESTADO MENTAL E ESCALA DE EPWORTH	39
5.3.2 ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON	39
5.3.3 TESTE DOS CINCO DÍGITOS OU FIVE DIGIT TEST	39
5.3.4 TESTE DE REDES ATENCIONAIS COM INTERAÇÃO E VIGILÂNCIA	39
5.3.5 ESCALA DE DISFUNÇÃO EXECUTIVA DE BARKELEY	41
5.4 PROCEDIMENTOS NA COLETA DE DADOS	41
6. RESULTADOS	47
6.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA	47
6.2 NÚMERO DE PARTICIPANTES DIVIDIDOS POR VARIÁVEL, CATEGORIA E MOMENTO DO ACOMPANHAMENTO	52
6.3 APRESENTAÇÃO DAS MÉDIAS E MEDIANAS DOS TEMPOS DE REAÇÃO E CONTROLE EXECUTIVO DOS PARTICIPANTES EM GERAL SOB ESTÍMULO DE VIGILÂNCIA E DE CONGRUÊNCIA	53
6.4 RESULTADOS DA ANÁLISE DE VARIÂNCIA COMO FATORES A DIFERENÇA DE PERCENTUAIS MÉDIOS DE ERRO SOB ESTÍMULO DE CONGRUÊNCIA, PERCENTUAIS MÉDIOS DE ERRO SOB ESTÍMULO DE VIGILÂNCIA, DECLÍNIO COGNITIVO E O MOMENTO NO ACOMPANHAMENTO DOS PARTICIPANTES COM PARKINSON	58
6.5 RESULTADOS DA ANÁLISE DE VARIÂNCIA COMO FATORES AS MÉDIAS E MEDIANAS DO CONTROLE EXECUTIVO, A DIFERENÇA DE PERCENTUAIS	

MÉDIOS DE ERRO SOB ESTÍMULO DE CONGRUÊNCIA, PERCENTUAIS MÉDIOS DE ERRO SOB ESTÍMULO DE VIGILÂNCIA E CATEGORIAS DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS DE PARTICIPANTES COM E SEM PARKINSON DECLINANTES NAS FUNÇÕES EXECUTIVAS	59
6.6 RESULTADOS DO CÁLCULO DE REGRESSÃO MULTINOMINAL COM OS TEMPOS MÉDIOS DE REAÇÃO, CONTROLE EXECUTIVO, PERCENTUAIS MÉDIOS DE ERRO SOB ESTÍMULO DE CONGRUÊNCIA E DE VIGILÂNCIA PARA O CONTROLE INIBITÓRIO E A FLEXIBILIDADE COGNITIVA DE PARTICIPANTES COM E SEM PARKINSON DECLINANTES NAS FUNÇÕES EXECUTIVAS.....	61
7. DISCUSSÃO.....	65
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
REFERÊNCIAS	74
APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS	78
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	80
APÊNDICE C - SÍMBOLOS E TABELAS DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	86
ANEXO A – MINIEXAME DO ESTADO MENTAL.....	91
ANEXO B – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH.....	93
ANEXO C - ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON	94
ANEXO D –ATTENTION NETWORK TEST	99

1.INTRODUÇÃO

Entre diversos domínios que compõem a cognição humana estão as Funções Executivas. Elas são relacionadas a reter e modificar o foco atencional, antever situações diante da ação, impedir que um comportamento seja, apesar de ineficaz ou inadequado, repetido diante de um novo cenário, além de serem relacionadas a regular ações e garantir o cumprimento de metas (Diamond, 2013). Trata-se de um construto amplo e descrito como diversos comportamentos.

As Funções Executivas (FE) representam, conforme afirmou Troster (2008), uma variedade de operações cognitivas incluindo planejamento, abstração, conceitualização, flexibilidade mental, *insight*, julgamento, automonitoramento e regulação. Elas são importantes porque são críticas, ainda conforme o mesmo autor, no sentido adaptativo do indivíduo frente a comportamentos dirigidos a objetivos (Troster, 2008). Diferentemente de um conjunto de habilidades integrantes do conceito de Inteligência, as Funções Executivas representam operações.

Elas também podem ser vistas como um conjunto de processos mentais que ligam a intenção ao cumprimento de metas. Ou, de outra forma, comportamentos que viabilizam à pessoa que metas sejam atingidas, tendo capacidade de corrigir o rumo durante sua execução. Descrivem-se originalmente três grandes pilares definidores das FE, inibição, “*updating*” e “*shifting*” (Miyake; Emerson; Friedman *et al.*, 2000). Conceitos a elas relacionados como flexibilidade cognitiva, autorregulação e tomada de decisões são também importantes para essa compreensão (Diamond, 2013).

A inibição representa o automonitoramento em ação, no qual comportamentos de resposta prepotentes podem ser inibidos. Ainda conforme Miyake (2000), *updating* significa atualizar o conteúdo da memória operacional, manipulandoativamente informações que sejam relevantes. E *shifting* diz respeito à capacidade de alternar os processos e procedimentos mentais (Miyake; Emerson; Friedman *et al.*, 2000). A flexibilidade cognitiva, diferentemente do proposto por Miyake, é referente à capacidade do indivíduo mudar de estratégia diante de problemas e desafios. Se prejudicada, o indivíduo naturalmente pode incorrer em comportamentos desorganizados, distorcidos por intrusões irrelevantes e com negligência de demandas.

A memória operacional ou memória de trabalho, também relacionada às FE, diz respeito à capacidade de retenção de informações úteis, ainda que temporariamente, para execução de atos

do cotidiano sendo fundamental para o planejamento e para a reavaliação de procedimentos. Esse subdomínio é tido como parte de um modelo com múltiplos componentes (Baddeley, Hitch, 2012). Admite-se que a memória operacional atue como um repositório cognitivo temporário de informações em conexão com aspectos motivacionais, atencionais, verbais e não-verbais (Burgess; Stuss, 2017).

Os diferentes subdomínios das FE se relacionam entre si de forma complexa. O controle inibitório, por exemplo, é relacionado à Atenção Executiva, com implicações sobre a flexibilidade cognitiva. A inibição tem implicações sobre o comportamento. E de forma complementar, a Atenção Executiva e o controle inibitório permitem o desenvolvimento de funções de alta ordem como o raciocínio, a solução de problemas, o planejamento e a tomada de decisões (Diamond, 2013). A capacidade de planejamento carece do automonitoramento e controle da impulsividade. Através do controle da impulsividade, o indivíduo tem condição de avaliar o curso e antever a conclusão de metas, ao passo em que se impedem que estímulos possam prejudicar seu desempenho (Barkeley; Murphy, 2011).

Nesse contexto, a Atenção Executiva foi definida como a capacidade de reter o foco atencional diante de estímulos conflitantes, sendo desenvolvida na criança ao longo do crescimento normal (Posner, 2014). Interessantemente, estabeleceram-se correlatos anátomo-funcionais dos processos atencionais, estabelecendo o papel da ínsula, do cíngulo, do córtex parietal e do frontal, bem como de estruturas córtico-límbicas, além da dopamina, noradrenalina e serotonina, sabidamente mediadores neuroquímicos importantes para as Funções Executivas. Admite-se que os processos atencionais tenham implicações na complexa rede de subdomínios das FE também (Posner *et al.*, 2014).

A Atenção Executiva serve como uma mediadora para a aquisição de flexibilidade cognitiva, acompanhando o desenvolvimento do controle inibitório e da memória operacional na criança (Gallagher *et al.*, 2020). Por outro lado, há necessidade de melhor compreensão sobre seu papel no declínio dessas funções, uma vez que alguns diagnósticos em Neurologia, como a Doença de Parkinson, estão associados ao comprometimento das FE e da Atenção nos adultos (Minervino *et al.*, 2019). Reconhece-se nesse cenário que 18 a 30% das pessoas com Parkinson podem apresentar comprometimento das FE no início da doença, além de parte dessas pessoas evoluírem com síndrome demencial (O'Callaghan; Lewis, 2017; Robbins; Cools, 2014 e Fang *et al.*, 2020).

A confirmação de que redes atencionais, como da Atenção Executiva, possam ser preditoras e decisivas para o declínio de FE do Parkinson, por exemplo, implicaria em mais estudos de intervenção, a fim de detecção precoce e promoção de estratégias de prevenção, minimização de danos ou mesmo reparação de comprometimentos executivos. Isso pode dar base para o desenvolvimento de políticas públicas, para mudança nos protocolos de avaliação cognitiva em ambulatório, no seguimento clínico de pessoas com Parkinson e na compreensão da influência desse construto sobre a funcionalidade executiva e a qualidade de vida.

Sendo assim, nas próximas sessões serão apresentados elementos importantes na definição desse estudo. Na fundamentação teórica inicialmente discorrer-se-á sobre a Doença de Parkinson, alguns aspectos históricos e diagnósticos da doença. Posteriormente, serão apresentados estudos e algumas conclusões sobre o declínio cognitivo dessas pessoas. Até que, mais adiante, serão aprofundados conceitos relacionados à Atenção, às redes atencionais e como se deu a pesquisa com testes psicofísicos avaliando essas redes. Serão apresentadas justificativas para o desenvolvimento do estudo e será apresentado o objetivo geral da pesquisa, seguido dos objetivos específicos e delineamento de investigações pertinentes a esse intento.

Serão apresentadas na sessão método mais informações sobre os participantes, sobre como eles foram selecionados, critérios de inclusão e exclusão, bem como instrumentos e procedimentos de coleta de dados. Com base nesse referencial serão apresentados de forma detalhada os resultados da pesquisa, considerando primeiramente a caracterização dos participantes e definição das variáveis em análise. As correlações servirão para compreensão de papéis preditores, posteriormente discutidos em detalhes nas conclusões, trazendo novas propostas e limitações do estudo. Ao final são disponibilizados na sessão apêndices alguns dos documentos produzidos pelo estudo durante sua execução, além de importantes referências anexadas como instrumentos.

2.FUNDAMENTAÇÃO

2.1 A DOENÇA DE PARKINSON, CONCEITO E HISTÓRIA

No ano de 1817 o médico inglês James Parkinson publicava o “*Essay on shaking palsy*” com a seguinte descrição de alguns de seus pacientes: “movimentos trêmulos involuntários, menor potência muscular, em partes, não em ação e mesmo quando apoiado; com uma propensão para dobrar o tronco para frente e para passar da caminhada a um ritmo de corrida: os sentidos e o intelecto não são comprometidos”. A seguir, foram necessários 50 anos para que sua descoberta lhe fosse atribuída e mais de 100 anos para que se obtivesse melhor compreensão sobre sua patogênese e tratamento (Goetz, 2011).

Emergia no século XIX a Doença de Parkinson (DP) ou *paralysis agitans*, apesar de que algumas referências ao parkinsonismo se pudessem concluir em antigos escritos de antes de Cristo, ou dos séculos XV e XVI (Goetz, 2011). Na sua caracterização original havia o comprometimento motor progressivo, o tremor de repouso, a lentificação motora e a instabilidade postural. Originalmente não se atribuía declínio cognitivo à DP, mas Jean-Pierre Charcot, conforme Goetz (2011), reconheceu que na DP “até certo ponto a mente se torna turva e a memória é perdida”. Além disso, foi Charcot quem definiu a bradicinesia como um de seus sinais cardinais, além das duas principais formas de apresentação, com tremor e com rigidez/acinesia (Goetz, 2011). Mais adiante nos anos 20 do século XX, Brissaud, Trétiakoff, Foix e Nicolesco propuseram o mesencéfalo como o sítio anatômico de acometimento da doença (Goetz, 2011). A cognição de pessoas com DP passou a ser objeto de maior ênfase na pesquisa a partir dos anos 60 do século passado (O'Callaghan; Lewis, 2017).

No início faltava ao Dr. James Parkinson o reconhecimento de aspectos patológicos que justificassem a doença. Ele atribuiu o comprometimento à medula espinhal e talvez ao tronco cerebral. Até que, depois da pandemia de gripe espanhola no início do século XX, houve maior interesse por suas características a fim de diferenciá-la de outras entidades nosológicas, como a encefalite letárgica (Donaldson, 2015). Nas décadas de 50 e 60 do século passado, após estudos que relacionaram o parkinsonismo (conjunto de sinais clínicos motores do Parkinson) com acometimento do estriado (núcleo caudado e putamen) da atrofia de múltiplos sistemas e através dos estudos sobre efeitos extrapiramidais de antipsicóticos, relacionou-se a DP com o

acometimento de áreas subcorticais, os gânglios da base (Goetz, 2011). A extensão da influência dessas e outras áreas subcorticais nas alterações cognitivas da DP foi investigada posteriormente (Robbins; Cool, 2014).

A dopamina havia sido descoberta em tecidos cerebrais, como no estriado, no final dos anos 50, e depois de anos foi sintetizada e testada em laboratório. Identificou-se que ela estaria diminuída na DP e que haveria melhora motora nesses pacientes se administrada na forma de levodopa (Goetz, 2011). Patologicamente, a DP é definida pela perda de neurônios dopaminérgicos na *substantia nigra pars compacta* (SN) localizada no mesencéfalo e associada a corpos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas que incluem agregados insolúveis de alfa-sinucleína (Simon; Tunner; Brundin, 2020). No entanto, admite-se que na DP sejam acometidas outras regiões do cérebro, além do mesencéfalo, envolvendo neurônios não dopaminérgicos também. Por essa razão o diagnóstico clínico da DP é baseado principalmente em características motoras, tais como tremor de repouso assimétrico lentamente progressivo, rigidez, instabilidade postural e bradicinesia, mas também características não motoras, como anosmia, constipação intestinal, depressão e alterações na fase do sono REM (*rapid eye movements*).

Estima-se que 50-70% dos neurônios dopaminérgicos tenham se perdido antes mesmo do início das manifestações motoras. Alternativamente atribui-se em sua fisiopatogenia, mais do que à perda de neurônios, o comprometimento de terminais dopaminérgicos. Trata-se de uma enfermidade multifatorial, sob influência genética e ambiental. Contudo, a presença de mutações genéticas é identificada em apenas 5-10% dos casos, sendo os aspectos ambientais preponderantes. Por exemplo, a exposição passiva a pesticidas por residir próximo a áreas rurais e no trabalho é reconhecida como o fator de maior risco para adquirir a DP (Simon; Tunner; Brundin, 2020).

Fatores implicados como agentes tóxicos solventes, por exemplo, tricloroetileno, percloroetileno e tetracloreto de carbono, além de bifenis policlorados utilizados em refrigerantes e lubrificantes, podem induzir manifestações semelhantes à DP em modelos animais e aumentar o risco em seres humanos. A exposição tóxica ao manganês e ao metil-fenil-tetrahidropiridina (MPTP), ou mesmo o processo inflamatório deflagrado por partículas de metais pesados na poluição atmosférica como o chumbo e o ferro, foram vinculados ao surgimento da DP (Simon; Tunner; Brundin, 2020). Estima-se, ainda conforme esses autores, que a exposição de pessoas geneticamente suscetíveis ao trauma craniano leve ou moderado aumente em duas a cinco vezes o

risco para DP.

Aspectos dietéticos podem estar envolvidos também, uma vez que a opção de alimentação mais saudável com frutas e grãos reduz o risco de DP e da mesma forma, ainda que controverso, o maior consumo de café, chá e tabaco foram considerados neuroprotetores. A atividade física também foi relacionada a menor risco de surgimento da doença. Sendo assim, diante da existência de fatores protetores, sejam comportamentais ou dietéticos, aspectos epigenéticos já foram propostos como importantes na determinação da doença (van Heesbeen; Smidt, 2019).

A fisiopatogenia da DP pode ser reconhecida pelo acúmulo de mitocôndrias disfuncionais, ou pelo comprometimento do *turnover* mitocondrial, associado a aspectos imunológicos, neuroinflamatórios e de perda de agentes antioxidantes cerebrais (Simon; Tunner; Brundin, 2020). Em nível molecular, o acúmulo de alfa-sinucleína, conforme estudado em famílias apresentando mutações, foi relacionado à origem da DP (Singleton *et al.*, 2003). Além disso, o modo de expansão dos agregados de alfa-sinucleína, que ocorre através de seis estágios patológicos distintos, condiz com muitos dos achados motores, não-motores e inclusive cognitivos, ao atingir áreas dopaminérgicas e não-dopaminérgicas (Braak *et al.*, 2003).

Nesse sentido, admite-se que o acúmulo de alfa-sinucleína, inicialmente, seja identificado no núcleo motor dorsal do vago e do glossofaríngeo, depois se estenda de forma ascendente pelo tronco cerebral até áreas do bulbo olfatório. A partir daí atingem-se o neocôrortex temporal mesial, o córtex associativo sensitivo, a área pré-frontal e as áreas pré-motoras e sensitivas primárias, com padrão semelhante ao da disseminação mediada por *prions* (Braak *et al.*, 2003). Dessa forma compreende-se como o acometimento de áreas relacionadas à memória, à linguagem e às FE se relate com o declínio cognitivo descrito no Parkinson. Entretanto, ainda é incerto se a alfa-sinucleína em si é patogênica, ou se é manifestação de outro processo patológico subjacente (Simon; Tunner; Brundin, 2020).

2.2 DECLÍNIO COGNITIVO EM PESSOAS COM PARKINSON

O declínio cognitivo em pessoas com Parkinson é sutil nas fases iniciais da doença e se caracteriza por síndrome disexecutiva, ou seja, comprometimento da flexibilidade cognitiva e do planejamento (Arnaldi *et al.*, 2011). Além das FE, também se verificam alterações na memória, na aprendizagem e na função visuoespacial no início da doença. Apesar de relacionar-se tal

comprometimento das funções cognitivas com alterações funcionais específicas no cérebro de pessoas com DP, via PET FDG ou SPECT (Huang *et al.*, 2007), há necessidade de compreender melhor o papel preditor dessas alterações, especificamente da desaferentação nigroestriatal, no declínio cognitivo do Parkinson em estágio inicial (Arnaldi *et al.*, 2011).

Nesse intento, Arnaldi (2011) conduziu estudo em que os participantes foram acompanhados por 04 anos, antes e depois de iniciado tratamento com estimulação dopaminérgica, considerando aspectos sociodemográficos, neuropsicológicos e funcionais por imagem, utilizando o DAT e o SPECT. Na análise estatística procedeu-se a uma análise fatorial, em que os testes para FE foram os que apresentaram maior variância total compartilhada entre seus componentes (32,8%) seguido pelo grupo de função visuoespacial (24,3%). A correlação entre os grupos de fatores foi verificada como 0,4. Mesmo assim nenhuma das alterações neuropsicológicas iniciais em testes cognitivos foi preditora para o declínio detectado nos participantes testados. Nenhum paciente evoluiu para demência após 04 anos de acompanhamento do estudo. A UPDRS III, uma escala funcional, foi considerada o preditor de maior importância para o declínio, seguido pelo DAT-SPECT (Arnaldi *et al.*, 2011).

Contudo, algum declínio foi verificado por Arnaldi (2011), sobretudo da fluência verbal e da memória verbal, seguidos das FE. Além disso, as alterações nos núcleos caudados foram as mais relacionadas ao declínio, sobretudo quando acometido o hemisfério cerebral esquerdo. Nesse sentido, além de vias envolvendo a substância nigra do mesencéfalo e o caudado, regiões parietais posteriores também foram envolvidas, nas quais estão presentes mecanismos não dopaminérgicos. Essa conclusão indica que outras redes de conexões neuronais, através de outros mediadores químicos, possam estar implicadas na patologia (Arnaldi *et al.*, 2011).

Ainda indicando que outros núcleos e redes neurofuncionais, como da Atenção, estejam envolvidos na patologia do declínio cognitivo, estudos confirmaram o benefício do uso de anticolinesterásicos, que elevam a acetilcolina cerebral, no tratamento de pessoas com Parkinson e Alzheimer provavelmente pelo acometimento do núcleo basal de Meynert, estrutura subcortical, e provável envolvimento da disfunção colinérgica naqueles que evoluíram para demência (Weintraub; Somogyi; Meng, 2011; Wallace, 2021). Apesar disso, o estudo de Weintraub, Somogyi e Meng (2011), que procedeu análise fatorial com base nos benefícios do anticolinesterásico em quatro estudos duplo-cego randomizados, teve caráter retrospectivo e

revelou benefícios apenas na memória e linguagem, sem mencionar as FE, já que foi utilizado o teste ADAS-Cog.

De acordo com Janvin, Aarsland e Larsen (2005) em estudo mais antigo, havia necessidade de mais estudos prospectivos com amostras representativas para definição de preditores para o declínio cognitivo da Doença de Parkinson, apesar dessas pessoas apresentarem já reconhecido risco seis vezes maior que pessoas sem Parkinson para desenvolver demência. Então, esses autores conduziram o acompanhamento de 76 pessoas com Parkinson sob avaliação neurológica, psiquiátrica e neuropsicológica entre 1992-1993 e de 60 deles, entre 1996-1997 sendo ao final 42% deles com demência. Eles utilizaram bateria que utilizava o *Stroop Word Test*, sobretudo o tempo de execução e quantidade de erros referentes ao terceiro cartão de sua série (cores incongruentes em relação ao que está escrito no cartão), avaliando a Atenção Executiva e as FE (Janvin; Aarsland; Larsen, 2005).

Ao final de seu acompanhamento, Janvin, Aarsland e Larsen (2005) verificaram que apenas o tempo em segundos para realização do teste de interferência no *Stroop Word Test* foi considerado preditor no grupo com Parkinson, após 04 anos. Isso foi comparado considerando idade, sexo, escolaridade, tempo de doença, dose de levodopa e condição motora, além de considerarem a escala de depressão. Mesmo que eles tenham admitido participantes com mais de 04 anos de Parkinson, sobretudo idosos, conseguiram compará-los diante das deficiências apontadas nos testes neuropsicológicos. Eles enfatizaram a importância da disfunção executiva nas pessoas que demenciaram, ao passo que avaliaram sua Atenção Executiva (Janvin; Aarsland; Larsen, 2005).

Por outro lado, o estudo da cognição de pessoas com DP acompanha a discussão sobre o conceito de comprometimento cognitivo leve (CCL). Petersen definiu o CCL como estado de comprometimento entre o envelhecimento normal e a demência, já chamado como demência incipiente ou comprometimento de memória isolada. Os pacientes com CCL em geral evoluem para demência em até 12% ao ano, diferentemente da população geral normal com 1-2% (Petersen, 2004). Admite-se, conforme o mesmo autor, que em geral na Doença de Alzheimer e outras demências o *continuum* de declínio cognitivo seja sutil e variado, ao mesmo tempo que pouco compreendido quanto ao seu modo de evolução.

O CCL na Doença de Parkinson apresenta, sim, achados heterogêneos e um perfil típico ainda mal definido (Wallace, 2021). Procedeu-se por Wallace (2021) uma metanálise a partir de estudos transversais sobre os domínios cognitivos acometidos no CCL do Parkinson, e de estudos

longitudinais sobre a progressão do CCL para a demência no Parkinson. Verificou-se então que avaliações amplas cognitivas obtiveram maior tamanho de efeito no diagnóstico do CCL, enquanto a disfunção executiva teve maior efeito como preditor para demência nessa doença. Entretanto, houve heterogeneidade de procedimentos utilizados na avaliação cognitiva e na quantidade de participantes por estudo (Wallace, 2021).

O diagnóstico do CCL no Parkinson tem se valido de duas etapas, uma com teste de aplicação geral e outra com testes neuropsicológicos mais aprofundados e organizados para o exame de diferentes processos (Petersen, 2004). Nesse sentido, compararam-se achados do MoCA com os resultados de testes neuropsicológicos em pessoas com Parkinson, e desses com questionários de avaliação funcional (Rosemblum *et al.*, 2020). Aplicaram-se o *Cognitive Failures Questionnaire* (CFQ), o *Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale* (PDCFRS) e itens do *Unified Parkinson's Disease Rating Scale – Cognitive Functional* (UPDRS-CF), além de testes neuropsicológicos.

Os autores desse estudo dividiram então 78 participantes com Parkinson de acordo com seu desempenho no *MoCA test*, definindo um grupo de 23 a 25 como baixo *score* e outro com 26 a 30 como alto *score*. Interessantemente, a maioria dos participantes com alto *score*, aparentemente com melhor desempenho cognitivo global, apresentou maior comprometimento nos testes neuropsicológicos (de 25% a 43% dos participantes, a depender do teste), contrariando o que se esperava previamente. A avaliação da atenção pelo *Trail Making Test A* e da função visuoespacial pelo teste de figuras complexas de Rey foram os testes que mais diferenciaram os dois grupos de participantes, antes divididos quanto ao *MoCA test*. Enquanto nas FE, o mesmo comportamento foi percebido com o *Trail Making Test B* (Rosemblum *et al.*, 2020).

De forma geral os grupos não se diferenciaram quanto ao sexo, nem idade nem escolaridade (Rosemblum *et al.*, 2020). Os questionários autorrelatados foram correlacionados sem diferenças entre si, e da mesma forma houve discrepância em 24% dos participantes com alto *score* revelando comprometimento funcional diário. Esses dados apontaram para necessidade de avaliações mais amplas do ponto de vista cognitivo na Doença de Parkinson e a necessidade de clarificar como se dá tal diagnóstico. Sugeriu-se, inclusive, melhor avaliação da funcionalidade diária com base em dispositivos eletrônicos como *smartphones* (Rosemblum *et al.*, 2020).

Estudo recente foi desenvolvido com objetivo de contornar as dificuldades na escolha de testes neuropsicológicos bem como a variabilidade de sua interpretação através da criação de um

score cognitivo sumário (Weintraub *et al.*, 2024). Através de rigorosa análise estatística do tamanho de efeito e estudo de regressão com base no banco de dados do PPMI (*Parkinson's Progression Markers Initiative*), os autores compararam *z scores* de resultados em cinco testes cognitivos de participantes com Parkinson em estágio inicial, sem tratamento, com participantes sem Parkinson. A despeito de terem testado memória verbal e aprendizagem, função visuoespacial, memória de trabalho, FE e linguagem, apenas no teste de velocidade de processamento (que é relacionado à Atenção) e no teste de memória verbal houve maior tamanho de efeito entre os grupos (nível moderado). Os participantes com Parkinson, mesmo em estágio inicial, revelaram pior desempenho em todos os testes quando comparados aos participantes sem Parkinson, o que confirma ser o CCL no Parkinson de acometimento em múltiplos domínios.

Da mesma forma, outro estudo recente verificou a importância de uma medida composta, semelhante ao *score* cognitivo sumário de Weintraub (2024), para investigação da funcionalidade executiva através de análise fatorial confirmatória (Young *et al.*, 2024). Os testes cognitivos foram aplicados a participantes com Parkinson sem comprometimento cognitivo, com CCL e com demência, no total de 545 participantes ao longo de 09 anos, através do teste de trilhas, *Digit Symbol Substitution Test*, *Letter-Number Sequencing Test* e testes de fluência verbal fonêmica e semântica, além de comparações com o *MoCA test*. Interessantemente, tanto o conjunto de testes estudados por Weintraub (2024) quanto por Young (2024), se valeram do *Digit Symbol*, também conhecido como *coding*, e presente no *Wechsler Adult Intelligence Test* (WAIS-III, WAIS-IV) para velocidade de processamento, memória operacional e Atenção. Esses estudos enfatizaram a importância desses construtos na definição de comprometimentos cognitivos incipientes da DP.

A questão dos preditores na Doença de Parkinson já foi investigada com vistas a avaliar aspectos cognitivos e prodromicos de pessoas sob risco de desenvolverem a doença (Chahine *et al.*, 2016). Nesse estudo, submeteram-se 225 participantes com mais de 50 anos de idade e sem Parkinson a testes para avaliação global da cognição, da memória, da linguagem, das FE e memória de trabalho, atenção e velocidade de processamento. Investigaram-se a prevalência de sintomas não-motores do Parkinson como constipação, anosmia e distúrbio do comportamento no sono como transtorno do sono REM, depressão e ansiedade, através de questionários. Além disso, compararam-se os resultados com os achados no DAT-SPECT, a fim de detectar redução na captação do transportador de dopamina a nível cerebral nesses participantes.

Como resultado o grupo com hiposmia e alteração no DAT SPECT, comparado com outros grupos, tinha menor *score z* na avaliação cognitiva global, em FE e em memória, apesar de tamanho de efeito pequeno ou médio na diferença entre os grupos. Apesar de não enfatizarem causas para o declínio cognitivo, mas sim fatores prodrômicos para o Parkinson e identificar pessoas sob risco de desenvolver a doença, o estudo identificou que os achados provavelmente se deviam à mediação de outros neurotransmissores e outras redes cerebrais, além do sistema nigroestriatal classicamente envolvido na patologia da DP. Outros estudos convergiram para essas conclusões também (Hilker *et al.*, 2005; Bohnen; Albin, 2009). Mais uma vez essas conclusões reforçaram a necessidade de investigar-se outros processos como a Atenção Executiva.

Um dos maiores desafios diante da pesquisa sobre declínio cognitivo no Parkinson e definição de CCL está no risco para demência. O diagnóstico da demência na Doença de Parkinson se caracteriza, conforme enfatizado por Troster (2008), pela conjunção de vários critérios clínicos da DP, pela evolução gradual de piora cognitiva com repercussão na funcionalidade diária, mas também pela evidência de acometimento de pelo menos dois de vários domínios, sejam eles a Atenção, as FE, a linguagem e a memória. No que diz respeito ao acometimento da Atenção, ressalta-se o acometimento precoce ou a flutuação de sua deficiência ao longo dos dias, e nas FE o comprometimento na formação de conceitos, no planejamento, no controle inibitório, na flexibilidade cognitiva, na iniciação e lentificação psicomotora descrita como bradifrenia (Troster, 2008). Dessa forma, reveste-se de importância o estudo sobre o início do processo neurodegenerativo, seja na sua fase prodrômica seja na clínica inicial, especificamente na fase de CCL, no sentido de desenvolver estratégias de prevenção e reparação.

2.3 REDES ATENCIONAIS

Conforme William James escreveu no final do século XIX, a atenção é a aquisição realizada pela mente, de forma clara e vívida, de um dentre vários objetos simultâneos ou linhas de pensamento. Posner e Petersen diferentemente definiram a atenção como o produto da integração de processos mentais com processos cognitivos e conceituaram a atenção a partir da relação de suas redes e aspectos neuroanatômicos. Para esses autores, coexistem na cognição componentes ou redes cerebrais que são descritas como relacionadas à orientação, ao alerta e à deteção de alvos (Posner; Petersen, 1990).

Para Posner e Petersen (1990) essas redes da atenção são divididas também como um sistema atencional localizado posterior e anteriormente no cérebro. O sistema posterior está relacionado ao processo de orientação do olhar, que diz respeito à localização espacial de estímulos. Essa orientação pode ser automática, relacionada ao reconhecimento de padrões ou influenciada por pistas “válidas” e “inválidas”, determinantes ou não em relação à direção do estímulo. E existe um sistema anterior, relacionado ao estado de alerta, que se aumentado implica em maior velocidade de processamento a despeito de maior chance de erros nos testes (Posner; Petersen, 1990).

Para Roca (2018), esse estado de alerta tem um componente fásico, relacionado ao aumento da prontidão de resposta deflagrado por estímulos sinalizadores durante os testes, e possui um componente tônico, relacionado à manutenção dessa prontidão ao longo do tempo. Admite-se que esse componente sofre normalmente um decremento com atividades de teste mais prolongadas e monótonas. Por fim, para esse autor, existe uma terceira rede diferente das descritas acima, localizada ainda mais anterior no cérebro e relacionada à detecção de alvos, que conforme as estruturas envolvidas e sua função, é atribuída à chamada Atenção Executiva (Roca *et al.*, 2018). A Atenção Executiva foi, conforme outra descrição anterior, chamada também de controle executivo da atenção, ao lado do alerta e da orientação (Fan *et al.*, 2002)

A detecção de alvos diz respeito ao processo atencional que se diferencia da orientação e do alerta por conectar regiões posteriores parietais, núcleo pulvinar lateral do tálamo e colículos superiores com áreas pré-frontais na região anterior do giro do cíngulo. Nesse ponto a detecção de alvos é diferente da simples localização espacial automática e facilitada por pistas descrita na ‘orientação do olhar’ (Posner; Petersen, 2018). Conforme os mesmos autores, esse subcomponente se manifesta, por exemplo, quando a linguagem e a memória influenciam os demais processos atencionais através da identificação de certa modalidade de estímulo ou da utilização de certo conteúdo prévio aprendido, durante a realização dos testes (Posner; Petersen, 2018). Para Roca (2018), em acréscimo, essa rede se manifesta em situações conflitantes com a presença nos testes de estímulos congruentes e incongruentes chamados de *flankers*.

Além de uma questão de desempenho em testes psicofísicos mais específicos dessas redes, a atenção também é um elemento fundamental para o desenvolvimento da autorregulação no desenvolvimento humano, perceptível a partir dos 03 anos de idade com consequências para a idade escolar e para vida adulta (Posner *et al.*, 2014). Considera-se, conforme esses autores, que a

Atenção Executiva, através da interação de genes, aspectos ambientais e o temperamento, se relacione especificamente com áreas do córtex pré-frontal e com o estriado. O estriado, conforme já reconhecido, participa da deficiência dopaminérgica na fisiopatogenia da Doença de Parkinson.

Através de estudos com *Diffusion Tensor Imaging* (DTI), há evidências de que áreas cerebrais envolvidas na Atenção Executiva funcionem de forma bastante especializada, a ponto de relacionar-se a porção mais dorsal da área cortical do cíngulo, com o lobo parietal e o frontal na resolução de testes em situações de conflito. Enquanto isso, a região ventral do cíngulo foi relacionada aos aspectos emocionais tendo conexões com o sistema límbico (Posner *et al.*, 2014). Além disso, para esses autores, áreas ventrais da ínsula são relacionadas a variações entre os testes e regiões subcorticais pré-frontais com a tomada de decisões complexas. Percebe-se que para a Atenção Executiva há um intrincado complexo que envolve substância branca e conexões de diferentes redes, desenvolvidas ao longo da infância com implicações para a vida adulta (Posner *et al.*, 2014).

Ainda na descrição de áreas cerebrais e seus correlatos com os testes, atribuem-se às áreas frontais e parietais mais posteriores a iniciação dos testes em que haja conflito, ou seja com estímulo congruente e incongruente. De outro lado, a ativação de áreas frontais mediais conectadas ao cíngulo anterior, além da ínsula anterior bilateralmente, está relacionada à manutenção do desempenho durante os testes (Posner; Petersen, 2012). Esses aspectos permitiram concluir que há, não um, mas dois sistemas de controle executivo efetivamente funcionantes, inclusive, de forma independente entre si. Admitiu-se ainda que há um terceiro subsistema de Atenção Executiva relacionado à influência de *feedbacks* durante os testes (Posner; Petersen, 2012).

Por outro lado, conforme estudos pelo DTI e ressonância magnética funcional mais recentes, a criança em desenvolvimento tem dois sistemas relacionados ao controle executivo, o primeiro relacionado ao cíngulo, ao córtex frontal ventrolateral e à ínsula, que lhe permite aos 9 anos de idade ser capaz de executar plenamente testes que exigem solução de problemas, e o segundo formado por áreas frontais dorsolaterais e parietais posteriores, desenvolvido mais tarde, e em conexão à primeira sobretudo no adulto. Essa proposta, diferentemente da anterior, ajudou na melhor compreensão sobre a interação complexa entre redes de controle executivo no formato *top down* (Posner *et al.*, 2014).

Para outros autores, o grau de especificidade em relação a estruturas implicadas na Atenção Executiva transcende a questão de um sistema ínsula-cíngulo e outro frontoparietal. Através de

estudos com microeletrodos detectando disparos neuronais, foi percebida a associação da região anterior do cíngulo com a execução de tarefas como reconhecimento de palavras, o teste de escolha simples e a discriminação de letras através de pistas (Wang *et al.*, 2005). Enquanto Sheth propôs a partir de estudos com neuroimagem funcional e após ablação da área dorsal da porção anterior do cíngulo, que essa região seja relacionada à predição de esforço cognitivo diante de demandas comportamentais crescentes, como durante testes em que se verifique conflito. Inclusive já se definiu o chamado efeito *Grattom*, em que uma vivência diferente ou semelhante anterior influenciaria maior ou menor atividade na resolução de testes com pistas, o que seria abolido pela ablação da porção dorsal do cíngulo anterior (Sheth *et al.*, 2012).

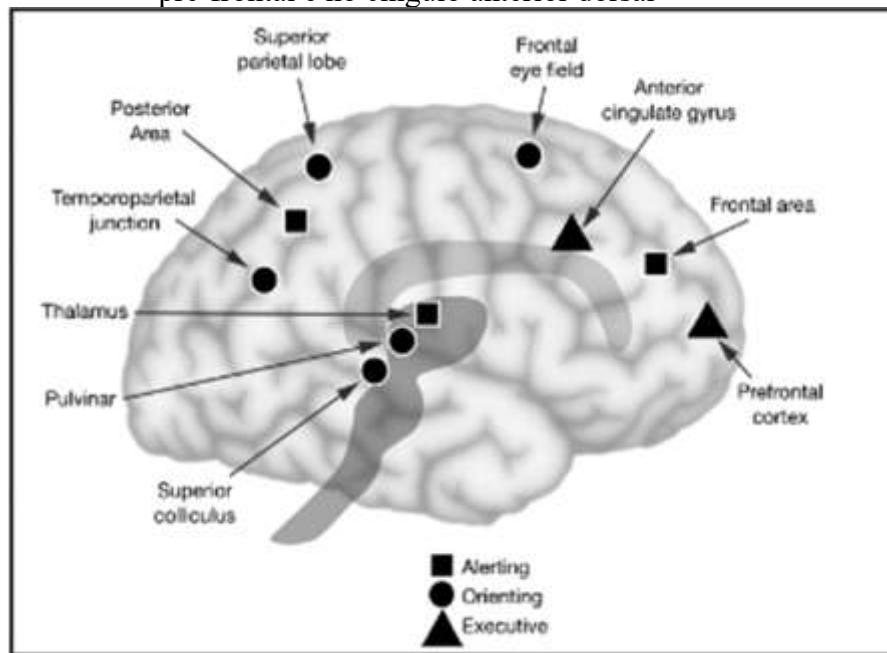
Posner (1994) já enfatizou que essas redes atencionais são em parte relacionadas a definições sobre teorias da consciência no ser humano. Um exemplo disso está na condição do que ele chamou ‘consciência focal’, que pode não depender apenas da interação entre estruturas visuais e o tálamo contralateral ao campo visual examinado, mas também de outras regiões do cérebro como acontece no reconhecimento de cores e formas (Posner, 1994). Interessantemente, no reconhecimento da cor, forma, semântica das palavras e movimento de um estímulo, outras estruturas são ativadas para conclusão da tarefa nos testes, relacionadas aos gânglios da base e à porção anterior do giro do cíngulo. Relembra-se ainda que essa última área está envolvida com um conjunto de ações chamadas de Funções Executivas (Posner, 1994). Essas áreas são também comprometidas na Doença de Parkinson. Vide representação das redes atencionais em Figura 1 e das estruturas cerebrais citadas em Figura 2.

Ao tratar de Funções Executivas (FE) Posner ainda relacionou processos atencionais anteriores, como já descritos na detecção de alvos ou modalidades específicas, com o que chamou de “tratamento de ideias” (Posner, 1994). Segundo ele, ao ativar neurônios na porção anterior do giro do cíngulo e suas conexões, o processo atencional se reveste de caráter executivo. Portanto, haveria que se organizar um conjunto de estímulos sensoriais e substratos da memória para execução dos testes, bem como há que se controlar uma série de processos e redes em conexão, como acontece na integração de vias ópticas, áreas parietais e a utilização da memória operacional (MO). Esse autor ainda lembra que a MO lida com representações de eventos passados e o controle executivo sobre a manutenção ou transformação dessas representações (Posner, 1994).

Ainda relacionando o sistema atencional anterior com as FE, Posner (1994) concluiu que o aumento da quantidade de estímulos nos testes, mais do que oferecer maior dificuldade, se

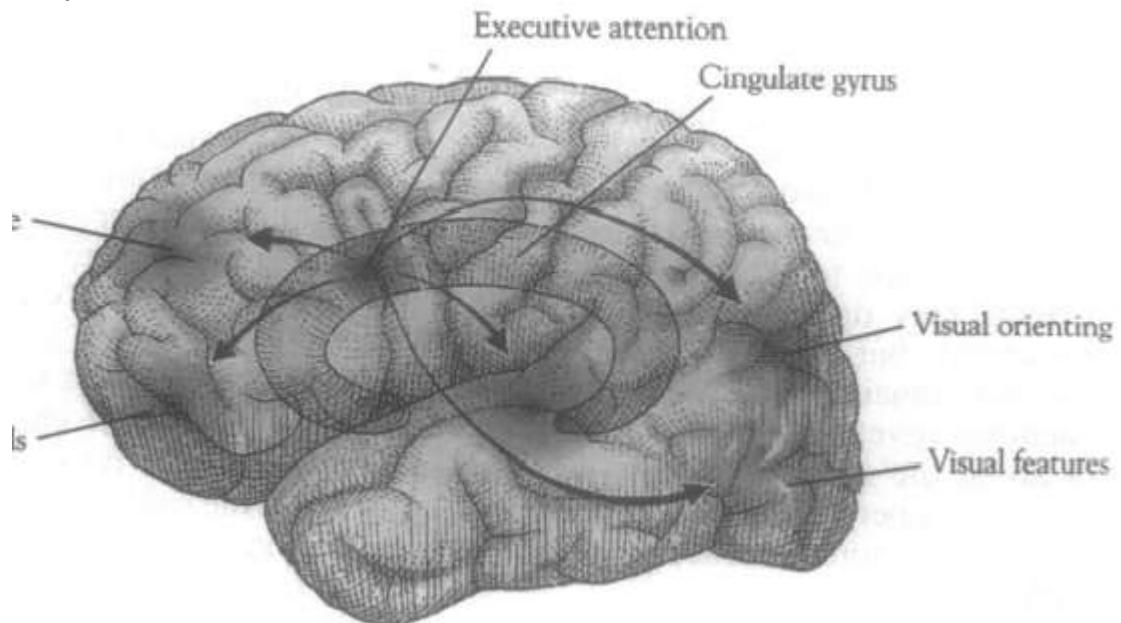
relacionava com maior ativação do cíngulo anterior e áreas pré-frontais conforme estudos com *Positron-Emission Tomography* (PET). Além disso, ao lidar com estímulos conflitantes nos testes como estímulos visuais e auditivos, essas mesmas áreas eram ativadas. Esses achados também puderam ser verificados por meio do eletroencefalograma (EEG) com maior amplitude de ondas em áreas pré-frontais (Posner, 1994). As áreas cerebrais pré-frontais estão relacionadas às FE, logo a Atenção Executiva poderia ser tida como um de seus componentes também (Rueda *et al.*, 2003).

Figura 1 – Representação das redes atencionais com Atenção Executiva situada no córtex pré-frontal e no cíngulo anterior dorsal



Posner e Rothbart, 2023

Figura 2 – Representação da região anterior dorsal do giro do cíngulo envolvida com a Atenção Executiva e suas conexões com outras áreas subcorticais como o estriado



Posner, 1994

2.4 TESTES ESPECÍFICOS DA ATENÇÃO EXECUTIVA

A pesquisa da atenção se desenvolveu com testes que utilizavam estímulos sobretudo visuais, que avaliavam componentes da atenção como o alerta, a orientação e o controle executivo. No caso do componente relacionado à Atenção Executiva ou controle executivo podem ser aplicados o *Stroop Test*, o *Five Digit Test*, o *Simon Test* e o *Flanker Test*. Esses testes se baseiam em estímulos visuais conflitantes na resolução de uma tarefa. Já o *Attention Network Test* (ANT) representa uma versão computadorizada que incluiu princípios desses testes, permitindo a análise dos tempos de reação (RT) e a eficiência de cada uma das três redes citadas (Fan *et al.*, 2002).

O ANT pode ser utilizado para avaliação de pacientes quanto a deficiências em uma das três redes, para avaliar o resultado de intervenções farmacológicas ou comportamentais em qualquer um dos componentes atencionais, ou mesmo, para avaliar perfis genéticos relacionados ao processamento da atenção (Fan *et al.*, 2002). Nele são utilizadas setas como estímulos, que devem ser identificadas direcionadas para direita ou para esquerda, associadas ou não a estímulos distratores e pistas durante o teste. Essas pistas também poderiam ser válidas, inválidas ou ausentes. Ao longo do tempo, o ANT sofreu incrementos que acompanharam a inclusão de novos componentes ou estímulos em sua avaliação, além de novas aplicações (Roca *et al.*, 2011). Por

exemplo, já foram revisados os possíveis achados do ANT entre idosos, revelando maior acometimento do alerta no envelhecimento normal e da Atenção Executiva nas fases pré-clínicas da Doença de Alzheimer (McDonough; Wood; Miller Jr., 2019).

Posteriormente o ANT contou com a adesão de um estímulo sonoro, além das tradicionais setas congruentes e incongruentes, bem como pistas que seriam válidas ou inválidas. Dessa forma, o participante pôde ser avaliado quanto a seu estado de alerta tanto por estímulos visuais quanto sonoros, incrementando a análise do que chamou componente fásico do estado de alerta. Acreditava-se que apenas com os estímulos até então usados as redes de orientação e componente fásico do alerta se confundiam entre si quando eram tomadas as médias dos tempos de reação (RT). Sendo assim, o ANT passou a ser reconhecido com ANTI, ao incluir a interação (Roca *et al.*, 2011).

Mais adiante, o conceito de vigilância foi acrescentado às clássicas redes atencionais abordadas por Posner e Petersen nos anos 90 do século passado, também com base no desenvolvimento do ANTI. A vigilância ou componente tônico do alerta emergiu como um elemento importante a ser considerado. Ela poderia ser medida pelo ANTI quanto a seu RT de forma direta e não com base num tradicional RT global, soma de todos os tempos de reação. Assim, novas correlações na análise das demais redes da atenção com o alerta em sua fase tônica puderam ser desenvolvidas, considerando assim o decremento ou comprometimento da vigilância ao longo dos testes (Roca *et al.*, 2011).

Sendo assim, o ANTI foi incrementado pelo teste específico de vigilância através da mudança do estímulo, que ao invés de uma seta passou a ser um carro e do deslocamento deste, de forma não centralizada, de modo que o participante deveria acionar uma terceira tecla no computador, caso o visse. Emergia o ANTI-V, que mais tarde foi aplicado para estudos sobre a privação do sono e seu efeito na vigilância, bem como na chamada Psicologia de Trânsito (Roca *et al.*, 2011).

No ANTI-V a pontuação da fase fásica do alerta é obtida pela diferença de RT do teste sem o estímulo sonoro e com esse estímulo, considerando apenas as tentativas sem pistas. Pontuações mais altas deste componente estão associadas com um benefício maior dos sinais de alerta no desempenho do teste. A pontuação relacionada à orientação atencional é medida pela diferença dos RT em situações com pistas “inválidas” e “válidas”. A maior pontuação nesse componente é assumida quando os participantes são mais intensamente influenciados por pistas espaciais periféricas (orientação automática), sejam elas “válidas” ou “inválidas”. Quanto à Atenção

Executiva, o ANTI-V obtém sua pontuação subtraindo o RT nas condições “congruentes” das condições “incongruentes”. Pontuações mais altas de controle executivo são observadas quando os distratores têm um impacto maior sobre o desempenho dos participantes, sugerindo um menor funcionamento do controle executivo, pior desempenho da Atenção Executiva (Roca *et al.*, 2018).

Adicionalmente, como já referido acima, o ANTI-V permitiu analisar o nível de vigilância dos participantes estudando seu desempenho na detecção de estímulos infrequentes, como o carro não centralizado na tela durante o teste (Roca *et al.*, 2018). Admitiu-se, conforme Roca (2018), que as pontuações referentes ao RT nas diversas redes examinadas são moduladas pelo menos na fase fásica do alerta e na Atenção Executiva pela vigilância. Com isso, intervenções sobre o decremento da vigilância e sua influência sobre os demais componentes vem sendo estudadas na forma de vigilância de ativação e vigilância executiva (Dai *et al.*, 2022; Luna *et al.*, 2022).

A vigilância de ativação relaciona-se à rápida resposta nos testes, menores medianas de RT, enquanto a vigilância executiva se relaciona com a acurácia na seleção de estímulos infrequentes, inibindo respostas a estímulos frequentes (Luna *et al.*, 2022). A acurácia medida no ANTI-V diz respeito ao percentual médio de erros durante o teste de vigilância. Com vistas a avaliar melhor o decremento nesses dois componentes da vigilância e sua interferência no controle atencional, desenvolveu-se um novo incremento para o ANTI-V, incorporando a análise da vigilância executiva (*e*) e da vigilância de ativação (*a*) (Dai *et al.*, 2022; Luna *et al.*, 2022).

O declínio da vigilância durante os testes e sua possível relação com o declínio do controle executivo traz à tona a discussão em torno da “teoria de controle sobre os recursos da atenção” (Luna *et al.*, 2022). Atribui-se que exista uma hipótese de depleção dos recursos da atenção comprometendo a vigilância se os testes forem mais complexos ou mais prolongados na execução (Zholdassova *et al.*, 2021). De forma alternativa, admite-se também como hipótese que exista uma “mente dividida” durante os testes, em que a atenção durante o teste seja compartilhada entre a resolução das tarefas propostas e os estímulos internos, como pensamentos que comprometem sua execução, causando o decremento da vigilância (Thomson *et al.*, 2015).

Sendo assim, a “teoria de controle sobre os recursos da atenção” buscou combinar as proposições de uma ‘mente dividida’ e de uma ‘depleção de recursos’ a partir de um comprometimento do controle executivo da atenção, o que passaria necessariamente por decrementos na vigilância, seja ela executiva ou de ativação (Luna *et al.*, 2022). Faltam mais estudos que demonstrem se o decremento da vigilância precede ou ocorre relacionado ao declínio

do controle executivo da atenção de uma forma similar. Da mesma forma, convém avaliar pelo ANTI-V como se relacionam FE, seu declínio e o controle atencional.

3. JUSTIFICATIVA, HIPÓTESE E DESENHO DO ESTUDO

Considerando que a patologia da Doença de Parkinson revela acometimento de estruturas semelhantes àquelas descritas nos mecanismos da Atenção Executiva (Posner, 2014) e que neurotransmissores como dopamina, noradrenalina e serotonina, associados a modalidades atencionais, também se encontrem reduzidos no Parkinson, considerou-se como hipótese que a Atenção Executiva possa ser preditiva para o declínio de FE em pessoas com esse diagnóstico. Faltam estudos que avaliem a relação desse construto, especificamente a Atenção Executiva, no processo de declínio cognitivo da doença.

Muitos estudos já realizados sobre declínio cognitivo na Doença de Parkinson apresentaram variabilidade de instrumentos, muitos dos quais de avaliação cognitiva geral, triagem cognitiva ou relacionados a outros processos, sem a contribuição de testes mais específicos da Atenção. Percebe-se nesses estudos a inclusão de técnicas de imagem funcional, como o DAT-SPECT ou o PET, que podem se relacionar com momentos de teste, mas não à avaliação de uma forma continuada ao longo do tempo sob estímulo. Além disso, há necessidade de relacionar-se os achados psicofísicos com aspectos da funcionalidade executiva em geral. Sendo assim, conduziu-se estudo exploratório, prospectivo e quasi-experimental de referencial nomotético ou quantitativo. Foi desenvolvido através de entrevista, testes e escalas. As amostras foram por conveniência.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia da Atenção Executiva como preditiva do declínio de Funções Executivas de pessoas com Doença de Parkinson.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar a flexibilidade cognitiva de pessoas com doença de Parkinson;
- Investigar o controle inibitório de pessoas com doença de Parkinson;
- Investigar a funcionalidade executiva de pessoas com doença de Parkinson;
- Investigar a Atenção Executiva de pessoas com doença de Parkinson;
- Acompanhar o desempenho dos construtos acima listados ao longo de um ano nas pessoas com Parkinson e sem Parkinson;
- Investigar a relação da Atenção Executiva com os subdomínios flexibilidade cognitiva, controle inibitório e a funcionalidade executiva de pessoas com Parkinson e de pessoas sem Parkinson;

5. MÉTODO

5.1 PARTICIPANTES

Conforme cálculo amostral com base no desenho do estudo pelo software *Gpower* versão 3.1.9.7 e publicação recente que serviu como base para desvio-padrão nessa população (Wallace *et al.*, 2022), almejava-se 30 (trinta) participantes entre 50 e 60 anos, entre 60 e 70 anos e entre 70 e 80 anos de idade, com Doença de Parkinson, diagnosticados conforme critérios da *Movement Disorder Society* (MDS) em qualquer estágio da doença, para compor três subgrupos clínicos e 30 (trinta) participantes sem doença de Parkinson com as mesmas faixas etárias do grupo clínico, formando um grupo de comparação. No total a amostra seria de 180 participantes em geral.

Entretanto, foram introduzidos após divulgação do estudo pela mídia televisiva, rádio, redes sociais, Associação de Parkinson de Pernambuco e convites em serviços ambulatoriais, inicialmente 99 participantes, sendo 50 com Parkinson (grupo clínico) e 49 sem Parkinson (grupo controle ou de comparação). Eles tinham idade entre 50 e 80 anos, com 50 participantes do sexo masculino e 49 do sexo feminino, em sua maioria com mais de 11 anos de escolaridade e destromanos. Ao longo de 15 meses de acompanhamento, contudo, se mantiveram no estudo, em pelo menos três momentos de testes, 57 participantes, sendo 32 com Parkinson e 25 sem Parkinson.

A pesquisa foi desenvolvida conforme cronograma e orçamento pré-estabelecido. O estudo foi aprovado pelo CEP – UFPE, conforme CAAE 68113323.8.0000.5208 em maio de 2023. Todos os dados da pesquisa, informações sobre os questionários sociodemográficos, resultados do MEEM, *Epworth*, FDT e ANTI-V foram armazenados pela equipe de pesquisadores, a fim de preparação do banco de dados para posterior análise, mas também para reavaliação futura caso seja necessário. Todos os participantes foram informados desse fato e assinaram TCLE, bem como a coleta de dados somente se iniciou após aprovação em comitê de ética em pesquisa indicada pelo programa de pós-graduação. O estudo foi realizado no ambulatório do Hospital Getúlio Vargas, em Recife. Vide figura 3 com representação da distribuição inicial e dos participantes com declínio de FE, objeto do estudo.

Figura 3 – Distribuição inicial dos participantes e ao término do seguimento com declinantes em Funções Executivas



Grupo clínico participantes com Parkinson e grupo controle participantes sem Parkinson

5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DA PESQUISA

Foram excluídos participantes com (i) déficit auditivo não corrigido por aparelho; (ii) déficit visual grave, amaurose; (iii) afasia; (iv) redução do nível de consciência; (v) abuso de álcool ou drogas ilícitas; (vi) diagnóstico de neoplasia intracraniana operada ou em tratamento, e operados para o Parkinson e (vii) pessoas com demência em investigação ou em tratamento. O motivo dessa exclusão se deu pelas limitações impostas nessas condições diante dos testes que exigiriam a função visual, o estado de alerta e boa compreensão dos comandos, além da possível interferência de outras lesões cerebrais como nos pós-cirúrgicos. O critério para exclusão na pesquisa por demência foi pela pontuação obtida no miniexame do estado mental (MEEM), se menor ou igual a 19 no caso de analfabetos, menor ou igual a 24 no caso de 1 a 4 anos de escolaridade, menor ou igual a 26 no caso de 5 a 8 anos de escolaridade, menor ou igual a 27 no caso de 9 a 11 anos de escolaridade e menor que 29 no caso de mais de 11 anos de escolaridade (Smid *et al.*, 2022).

5.3 INSTRUMENTOS

Alguns instrumentos, testes e escalas, foram adotados como forma de garantir que houvesse meios de comparar a funcionalidade executiva dos participantes e seus componentes atencionais entre si.

5.3.1 MINIEXAME DO ESTADO MENTAL E ESCALA DE EPWORTH

O MEEM (ANEXO A) é um teste de rastreio validado para a população brasileira, com duração de até 10 minutos, de fácil aplicação e foi utilizado no ambulatório para triagem inicial dos participantes (Brucki *et al.*, 2003). Verificou-se também no ambulatório pela escala de *Epworth* (ANEXO B) se os participantes apresentariam sonolência diurna excessiva, caso seu resultado fosse maior ou igual a 8 (Johns, 1991). Essa escala também é validada para a população brasileira com um coeficiente de confiabilidade total (alfa de *Cronbach*) de 0,83 (Bertolazi *et al.*, 2009).

5.3.2 ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON

Todos os participantes com doença de Parkinson, uma vez incluídos, foram avaliados pela escala unificada de avaliação da doença de Parkinson (UPDRS), que considera aspectos motores, de atividade de vida diária e cognitivos relacionados à doença de Parkinson (ANEXO C), estabelecendo uma quantificação relacionada ao estágio da doença e sua condição funcional (Goetz *et al.*, 2008; Martínez-Martín *et al.*, 1994).

5.3.3 TESTE DOS CINCO DÍGITOS OU FIVE DIGIT TEST

Com o objetivo de avaliar a flexibilidade cognitiva e o controle inibitório, foi aplicado o *Five Digit Test* (FDT). Ele foi desenvolvido por Manuel Sedó com base no paradigma *Stroop* e permite avaliar pessoas de baixa escolaridade, ou não reconhecedores de cores ou palavras (Sedó;García-Tuñón, 2004). Conforme estudo de validação para população brasileira, apresentou boa consistência interna com coeficiente final 0,883 e não foi obtido Alpha de *Cronbach*, uma vez que este pode ser enviesado em testes cronometrados (Campos *et al.*, 2016).

Nesse teste sequências de cinco números são distribuídas em quatro tarefas distintas e apresentadas aos participantes, que precisam ser obedecidas a cada mudança de tarefa enquanto o tempo de execução é registrado. Da mesma forma, os resultados são comparados com escores validados para a população brasileira. O teste normalmente não exige mais que 10 minutos para execução (Campos et al., 2016).

5.3.4 TESTE DE REDES ATENCIONAIS COM INTERAÇÃO E VIGILÂNCIA

Conforme já relatado em sessão anterior, o ANTI-V consiste em teste computadorizado desenvolvido para avaliação de redes atencionais, como orientação, alerta, controle executivo (ou

Atenção Executiva) e vigilância (Roca, 2011). Apresenta até 8 blocos de situações em que carros são apresentados aos participantes no centro da tela de um computador, *notebook* ou *desktop*, direcionados de forma congruente ou não com distratores (mesma direção ou não, respectivamente) para direita ou para esquerda, com ou sem sinalizadores sonoros e visuais, com ou sem pistas, com ou sem pequenos deslocamentos do centro da tela. O participante precisa no teste teclar o mais rápido possível enquanto as situações são alternadas. O tempo total de teste é de até 30 minutos (ANEXO D).

O estímulo alvo no ANTI-V é a figura de um carro apontando para esquerda ou direita. Em cada bloco de teste esse estímulo central é acompanhando a cada lado por quatro outros carros na mesma cor apontando para a mesma direção (ou seja, congruentes, em 50% dos testes) ou para a direção oposta (incongruentes, 50% dos testes). Os participantes são solicitados a responder à direção apontada pelo carro o mais rápido e precisamente possível pressionando uma das duas teclas especificadas no teclado do computador ('c' para esquerda e 'm' para direita). A condição incongruente envolve conflito entre duas reações concorrentes, porque eles ativam resposta incorreta, que é oposta à correta. Assim, a diferença nos tempos de resposta (RTs) entre condições congruentes e incongruentes indica o tempo necessário para resolver o conflito, que é um índice da eficiência da Atenção Executiva (Fan *et al.*, 2002; Bukowski *et al.*, 2015). “Para estimar a eficiência da vigilância atencional, uma tarefa secundária foi introduzida. Em 25% dos blocos de teste, o estímulo central, o carro, é ligeiramente deslocado para a direita ou para a esquerda. Os participantes são solicitados a detectar esse deslocamento e pressionar uma tecla de resposta alternativa (barra de espaço), em vez das teclas direita ou esquerda padrão (ou seja, 'c' ou 'm'). Como esses testes são raros, a conclusão dessa tarefa secundária requer alta vigilância” (Bukowski *et al.*, 2015).

A avaliação de redes atencionais com a orientação visual e o alerta também pode ser obtida pelo ANTI-V. Para análise da orientação visual são utilizados em dois terços dos blocos de teste outros estímulos distantes do centro, à direita ou esquerda, precedendo em milissegundos o surgimento do estímulo central a ser observado, podendo ser válido, ou seja, no mesmo lado para o qual o carro virá direcionado ou inválido, de outra forma. A diferença na eficiência entre válidos e inválidos definem a capacidade de orientação do participante. Por outro lado, o alerta é avaliado pela ocorrência de sinal sonoro (2000Hz) milissegundos antes do surgimento do estímulo central,

ou não, e a diferença na eficiência do participante com esse estímulo, ou sem ele, indica a capacidade de alerta.

“Cada teste no ANTI-V começa com um ponto de fixação exibido no centro da tela do computador por um intervalo de tempo que varia de 400 a 1600 ms. O ponto de fixação permanece exibido durante todo o teste. O tom de alerta é apresentado por 100 ms com 500 ms de intervalo entre esse sinal sonoro e o estímulo central, e a sugestão de orientação (estímulos válidos ou inválidos) é apresentada por 50 ms com 100 ms de intervalo entre seu surgimento e o estímulo central aparecer. O estímulo central acompanhado pelos distratores é apresentado por 200 ms. Um ponto de fixação como o inicial é exibido imediatamente após uma resposta ser dada ou após 2000 ms, se o participante não responder; portanto, o tempo total de teste para cada teste é sempre 4100 ms. A tarefa inteira é composta de 16 testes práticos (no início do teste com *feedback* fornecido após cada resposta e sem contar para análise final) e 256 testes (sem feedback; 192 testes padrão e 64 testes de vigilância), divididos em quatro blocos de 64 testes cada” (Bukowski *et al.*, 2015).

5.3.5 ESCALA DE DISFUNÇÃO EXECUTIVA DE BARKELEY

Além disso, foi adotada a BDEFS versão curta com 20 assertivas (Barkeley;Murphy, 2011). Nessa escala assertivas referentes a atividades do cotidiano são relacionadas com uma escala *Likert* de 4 pontos, de ‘nunca’ até ‘muito frequente’. Ela avalia sua capacidade de planejamento, de solução de problemas, de automonitoramento, de gestão do tempo e de autorregulação, através dos resultados obtidos nas diferentes sessões de assertivas. Ela é validada para a população brasileira e revelou satisfatória consistência interna, conforme Alpha de Cronbach 0,961(Godoy *et al.*, 2015).

5.4 PROCEDIMENTOS NA COLETA DE DADOS

Após divulgação, procedeu-se pela ordem ao agendamento dos interessados em triagem dois dias na semana, quarta-feira à tarde e sexta-feira pela manhã, no local de aplicação dos testes, ambulatório do hospital situado no primeiro andar e com acesso facilitado por rampa, após aprovação pelo CEP-UFPE em maio de 2023. Com base no agendamento inicial, os interessados que compareceram foram apresentados ao tema e objetivos da pesquisa. Se concordassem, e após esclarecimento das dúvidas, como procedimentos e necessidade de seguimento ao longo de um ano, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi assinado em duas vias (uma delas devolvida ao participante). Doravante, eles foram denominados participantes (APÊNDICE B).

A seguir, na data agendada, os participantes foram submetidos ao MEEM, à escala de *Epworth* e ao questionário de perfil sociodemográfico (APÊNDICE A) no ambulatório do Hospital. O resultado obtido pelo MEEM nessa fase indicou se o participante já apresentaria ou não comprometimento cognitivo geral, considerando os fatores de exclusão da pesquisa. O resultado na aplicação da escala de *Epworth* se integrou às demais respostas junto ao questionário de perfil do participante, seu objetivo foi o de detectar sinais de sonolência diurna excessiva, o que poderia comprometer a realização dos testes mais adiante. No questionário de perfil do participante, no caso de pessoas com Parkinson, havia itens referentes ao exame físico conforme a UPDRS seções I, II e III, estabelecendo-se a condição funcional do participante naquele momento a fim de eventuais correlações posteriores com outras variáveis. Nessa fase 1, triagem, todos os participantes foram submetidos ao FDT também.

Inicialmente os pesquisadores optaram por distribuir a BDEFS versão curta, com 20 itens de preenchimento pelo participante, ao invés dos 89 da versão longa, por ser mais acessível para aquisição junto aos distribuidores. Todo procedimento de recepção no ambulatório, esclarecimentos sobre a pesquisa, assinatura do TCLE, preenchimento do MEEM, exame físico e primeira aplicação do FDT, bem como instruções sobre a BDFES se deu ao longo de 01 hora. Caso o participante já fosse excluído pelo MEEM com escore baixo para escolaridade, mesmo após TCLE assinado, ou com base em outros critérios de exclusão, já seria dispensado dos procedimentos e esclarecido sobre os motivos da exclusão. Caso se percebesse necessidade de acompanhamento neurológico, como em síndromes demenciais, os interessados mesmo excluídos foram encaminhados a serviço de atendimento especializado no SUS ou agendados para outro ambulatório.

Dois a três meses após esse encontro inicial e no mesmo local, conforme preferência do participante e após ser indagado pela assistente de pesquisa quanto ao turno melhor em termos de disposição para os testes, foi agendado segundo encontro por telefone. Todos e todas as participantes dos dois grupos foram submetidos ao ANTI-V na chamada fase 2. A medicação das pessoas com Parkinson foi administrada 01 hora antes da execução do ANTI-V, sem que eles deixassem seu tratamento regular no dia dos testes, instrução encaminhada a todos e todas as participantes com vistas a impedir dificuldades motoras que comprometessem sua aplicação. O ANTI-V tinha duração média de 20 minutos no total, sendo os primeiros 5 minutos destinados ao treinamento e reconhecimento do teste, através de *feedback*, enquanto os 15 minutos seguintes para

execução de quatro blocos de situações diversas do teste de Atenção Executiva, sem contar com qualquer *feedback*. Os assistentes de pesquisa e o pesquisador se afastaram do participante nesse momento, a fim de que não pudessem interferir no desempenho pela proximidade ou por nova instrução. A sala em que se aplicou o teste possuía divisória permitindo o isolamento, era climatizada e separada das outras salas no local.

O ANTI-V foi executado sem pistas válidas nem inválidas, sem estímulos que explorassem a orientação visual, nem houve estímulos sonoros, apenas estímulos congruentes ou incongruentes na forma de carros na mesma direção ou em direção diferente a do estímulo (carro ao centro da tela), respectivamente. Esse componente serviu para avaliação da Atenção Executiva através dos tempos de reação (tempo em milissegundos entre o estímulo visualizado ao centro da tela do computador e a resposta no teclado, seja m ou c, ou barra de espaço se o estímulo estivesse deslocado do centro da tela) e sua acurácia obtida pelo percentual de erros, registrados em *Excel* pelo software *Eprime* ®. O teclado utilizado foi adaptado especialmente para evitar erros eventuais por tremor, de modo que somente possuía a tecla “c”, “m” e “barra de espaço”.

Todos os resultados foram gravados em nuvem e *backup* físico ao final do teste, posteriormente tomados como dados após cálculos de médias e medianas de tempos de reação (RT), do controle executivo (tempo de reação em média do estímulo incongruente menos o mesmo tempo em média para estímulo congruente), bem como as médias de acurácia (ACC) conforme percentuais de erro ao teste. O engajamento junto ao teste foi avaliado pelas médias do tempo total entre o início do bloco de teste e a reação ao estímulo. Na fase 2 os participantes foram instruídos a devolver a BDEFS e, no caso em que algum participante tivesse dúvida, a escala foi completada com ajuda do pesquisador.

Após 4 (quatro) meses, portanto 6 a 7 meses depois da primeira aplicação do FDT, esse teste foi repetido em todos os participantes agendados por telefone no mesmo local, seguindo mesmo procedimento inicial, bem como submetidos novamente ao ANTI-V (fase 3). E mais uma vez os dois grupos foram convidados e testados no mesmo local após 5 a 6 meses, totalizando 11 a 13 meses após início do acompanhamento (fase 4). Como a amostra foi por conveniência, e em respeito ao que foi acordado pelo TCLE, os participantes tiveram seus agendamentos ao longo do seguimento da pesquisa nos horários e dias conforme sua disponibilidade, podiam não se submeter ao ANTI-V no seguimento caso não tivessem mais interesse. As ausências no acompanhamento não exigiram justificativas dos participantes, mantendo-se no banco de dados os resultados já

lançados, caso o participante não se manifestasse em contrário. Foram convidados em todas as fases tanto participantes do grupo com Parkinson quanto dos grupos sem Parkinson (figura 4).

Figura 4 - Instrumentos aplicados no estudo nas fases 1 a 4

- MEEM, UPDRS, escala de *Epworth* e questionário socio-demográfico na fase de triagem (**FASE 1**)
- *Barkeley Dysexecutive Functional Scale* (BDFES), versão curta, para avaliação da funcionalidade executiva (**FASE 1**)
- *Five digit test* (FDT) como teste para flexibilidade cognitiva e controle inibitório (**FASE 1, 3 e 4**)
- *Attention Network Test with Interaction and Vigilance* (ANTI-V) para avaliação das redes atencionais, especificamente, Atenção Executiva (**FASE 2, 3 e 4**)

As variáveis dependentes foram definidas a partir dos percentis no FDT e na BDEFS. A partir do percentil ajustado para faixa etária do participante, a diferença em segundos do tempo de execução no FDT entre os itens ‘escolha’ e ‘leitura’ foi calculada como ‘controle inibitório’. O percentil de 5 a 25 incluindo 25 foi, conforme manual do FDT, considerado déficit possível nesse componente. O percentil menor que 5, incluindo o percentil 5, foi considerado déficit como provável nesse componente. No estudo, ‘controle inibitório’ pelo FDT foi tomado como uma variável dependente.

Por outro lado, a partir do percentil ajustado para faixa etária do participante, a diferença em segundos do tempo de execução no FDT entre os itens ‘alternância’ e ‘leitura’ foi calculada como ‘flexibilidade cognitiva’. O percentil de 5 a 25 incluindo 25 foi, conforme manual do FDT, considerado déficit possível nesse componente. O percentil menor que 5, incluindo o percentil 5, foi considerado déficit provável nesse componente. No estudo, ‘flexibilidade cognitiva’ foi tomada como uma variável dependente.

A soma total das respostas à escala *Likert* na BDEFS, pontuada de 1 a 4, depois ajustada conforme percentil para faixa etária correspondente do participante e seu manual, foi tomada como ‘funcionalidade executiva em geral’ e assim como uma variável dependente. Através da mesma escala, o número de assertivas pontuadas pelo participante na escala em *Likert* como 3 e 4 (frequente e muito frequente, respectivamente) foi também ajustado conforme percentil para faixa

etária correspondente do participante. Esse componente da BDEFS foi reconhecido como ‘disfunção executiva’ e posteriormente tomado como uma variável dependente.

A definição de declínio de FE se deu a partir dessas quatro variáveis, a saber, pelo percentil menor ou igual a 25 em controle inibitório registrado em pelo menos dois dos três encontros em que fossem submetidos ao FDT, ou pelo percentil menor ou igual a 25 em flexibilidade cognitiva registrado em pelo menos dois dos três encontros em que fossem submetidos ao FDT, ou pelo percentil maior que 90 de acordo com escore geral a partir da BDEFS versão curta, seja no escore de acordo com as Funções Executivas em geral, seja no escore de sintomas disexecutivos pela mesma BDEFS.

Após aplicações do ANTI-V, foram obtidas planilhas de cada participante e, através do software *ePrime* ®, calculadas as variáveis independentes. Elas foram as médias e medianas de tempos de reação (em milissegundos) sob estímulos congruentes e incongruentes, a diferença média de percentuais de erro para estímulos incongruentes e congruentes e o percentual médio de erros ao teste de vigilância. Além disso, também como variável independente, calculou-se a diferença entre tempos de reação no teste de congruência. Para avaliar as diferenças de engajamento entre os grupos durante a execução do ANTI-V, buscou-se aferir também o tempo médio desde início dos blocos de teste frente ao computador até a reação do participante ao estímulo, seja congruente ou incongruente. Maiores tempos nessas duas últimas variáveis poderiam indicar menor engajamento ou maior dificuldade de iniciar o teste (figura 5).

Figura 5 – Lista das variáveis para o estudo, após aplicação do FDT e do ANTI-V

controle inibitório	mediana dos tempos de reação para estímulo incongruente
flexibilidade cognitiva	diferenças entre as médias de percentuais de erro para estímulo incongruente e congruente
funcionalidade executiva	mediana dos tempos de reação para estímulo de vigilância
disfunção executiva	média dos percentuais de erro para estímulo de vigilância
média dos tempos de reação para estímulo congruente	média dos tempos desde início do bloco no ANTI-V até a reação do participante para estímulos congruentes.
média dos tempos de reação para estímulo incongruente	média dos tempos desde início do bloco no ANTI-V até a reação do participante para estímulos incongruentes.
média dos tempos de reação para estímulo de vigilância (acerto na vigilância)	diferença entre as médias de tempos de reação para estímulo incongruente e estímulo congruente (controle executivo)
mediana dos tempos de reação estímulo congruente	

Para facilitar o procedimento de análise, as variáveis dependentes e independentes foram rotuladas conforme letras (APÊNDICE C). No caso das variáveis independentes obtidas pelo ANTI-V e perfis sociodemográficos optou-se pela mesma forma como estudos anteriores processaram suas análises em relação à Atenção Executiva e à Doença de Parkinson, ainda que esses estudos tenham sido implementados sob diferentes objetivos (MacLeod *et al.*, 2010; Fan *et al.*, 2002; Boord *et al.*, 2017; Pauletti *et al.*, 2016; Casagrande *et al.*, 2021; Ishigami, Klein, 2010; Luna *et al.*, 2022; Roca *et al.*, 2018; Zhodassova *et al.*, 2019; Bukowski *et al.*, 2019).

A seguir, foram elaborados seis tópicos de análise dos resultados:

- Perfil sociodemográfico e clínico em geral dos participantes com e sem Parkinson, de agora em diante chamado esse de Controle;
- Perfil sociodemográfico e clínico dos participantes com Parkinson que apresentaram declínio ao longo do tempo;
- Medidas de tendência central e de dispersão das variáveis independentes com base nos três momentos de aplicação dos testes nos dois grupos em geral (Parkinson e Controle);
- Medidas de tendência central e de dispersão das variáveis independentes com base nos três momentos de aplicação dos testes nos grupos que apresentaram algum sinal de declínio de Funções Executivas, avaliando se diferenças intragrupo.
- Relação entre as medidas de tendência central de variáveis independentes relacionadas à Atenção Executiva com as variáveis dependentes acima descremadas, nos dois grupos e que apresentaram algum sinal de declínio de Funções Executivas.

6. RESULTADOS

Para a análise estatística dos dados foi utilizada uma abordagem descritiva e inferencial, considerando a natureza das variáveis qualitativas e quantitativas. As variáveis qualitativas foram descritas por meio de tabelas de frequência absoluta e relativa. Já as variáveis quantitativas foram apresentadas por meio de medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão, valores mínimos e máximos).

Para a análise inferencial foram aplicados testes paramétricos e não paramétricos. No caso das variáveis quantitativas, os testes utilizados foram o teste t de *Student* ou o teste de Mann-Whitney para comparações entre dois grupos independentes e um teste F (ANOVA) ou o teste de Kruskal-Wallis para comparações entre três ou mais grupos independentes. Para amostras pareadas, foi utilizado um teste F para medidas repetidas. Já para as variáveis qualitativas, foram empregados o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Além disso, foram ajustados modelos de regressão multinomial para avaliar e quantificar relações entre variáveis dependentes e variáveis independentes. Todas as análises foram realizadas no software *RStudio* (versão 4.3.1), adotando um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

6.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA

O estudo contou inicialmente com 106 participantes em geral, incluindo pessoas com Parkinson, chamados de grupo Parkinson, e sem Parkinson, chamados de controles. Houve desistência de um deles com Parkinson após fase de triagem inicial, em que se aplicaram os questionários e FDT, antes da fase seguinte em que se aplicaria o ANTI-V, de modo que foi excluído da análise. Além disso, houve também seis exclusões na fase de triagem em virtude dos critérios de inclusão. Com isso, foram de fato 99 participantes inicialmente, sendo 50 com Parkinson e 49 sem Parkinson.

Ao longo do acompanhamento do estudo, mais 10 participantes com Parkinson e 6 participantes sem Parkinson, que apresentaram sinal de declínio, não se submeteram a mais de uma sessão do ANTI-V. Sendo assim, completaram as três fases de acordo com o planejamento inicial 32 participantes, sendo 16 com sinal de declínio ao final do acompanhamento, no grupo Parkinson e 25 participantes, sendo 8 com sinal de declínio ao final do acompanhamento, no grupo Controle.

Tabela 1–Perfil sociodemográfico dos participantes em geral (número e frequências em %)

ITENS	CATEGORIAS	N	% Total
IDADE	50-60 anos	42	42.4%
	61-70 anos	38	38.4%
	71-80 anos	19	19.2%
DECLÍNIO	Não	58	58.6%
	Sim	41	41.4%
GRUPO	CONTROLES	49	49.5%
	PARKINSON	50	50.5%
SEXO	M	50	50.5%
	F	49	49.5%
ESCOLARIDADE	1-4 anos	13	13.3%
	4-8 anos	6	6.1%
	9-11 anos	15	15.3%
	>11 anos	64	65.3%
DOMINÂNCIA	Sinistro	11	11.1%
	Destro	87	87.9%
	Ambi	1	1.0%
COVID	S	23	23.2%
	N	73	73.7%
	Ignora	3	3.0%
MEDICAMENTOS	S	31	32.0%
	N	65	67.0%
	Ignora	1	1.0%
EPWORTH	Sono normal	53	57.6%
	Limítrofe de sonolência	11	12.0%
	Sonolência anormal	28	30.4%

Tabela 2 – Perfil clínico de participantes com Parkinson (número e frequências em %)

ITENS	CATEGORIAS	N	% Total
TEMPO DE DOENÇA	0 anos	6	12.0%
	1-5 anos	22	44.0%
	5-10 anos	16	32.0%
	10-15 anos	3	6.0%
	>15 anos	3	6.0%
LADO DE INÍCIO	Ambi	4	8.2%
	D	26	53.1%
	E	19	38.8%

LDOPA	< 250mg	11	24.4%
	250mg-500mg	14	31.1%
	500mg-750mg	10	22.2%
	750mg-1000mg	8	17.8%
	>1000mg	2	4.4%
PRAMIPEXOLE	0mg	28	62.2%
	0.375mg	4	8.9%
	0.75mg	9	20.0%
	1.5mg	3	6.7%
	>1.5mg	1	2.2%

Verificamos conforme tabela 1 e 2 acima que ao final o perfil geral revelou 42,4% dos participantes entre 50 e 60 anos, 50,5% do sexo masculino, 65,3% tinham mais de 11 anos de escolaridade, 87,9% eram destromanos. No que diz respeito a alguns itens sobre a história clínica pregressa, uso de medicamentos e condição motora e funcional nos participantes com Parkinson, 73,7% não contraíram novo coronavírus na pandemia mais recente, e outros 3% ignoravam se infecção. 67% não faziam uso de medicamentos ansiolíticos, nem antidepressivos, nem com efeito anticolinérgico como antialérgicos, e outros 1% desconhecia essa informação. Aplicada a escala de *Epworth* para verificação de sonolência diurna excessiva, 57,6% tinham sono normal contra 30% dos participantes com resposta sugestiva de sono anormal. Para os participantes com Parkinson, 88% tiveram diagnóstico há menos de 10 anos da data de início de sua participação, a maioria entre 1 e 5 anos, com sintomas acometendo principalmente o lado direito do corpo dentre os que responderam a esse item (49). De 45 participantes que eram tratados com levodopa, 77,7% tomavam menos de 03 comprimidos de 250mg por dia. Além disso, 17 participantes faziam uso de pramipexol no seu tratamento e em sua maioria 20% 03 comprimidos de 0,25mg ao dia. Ao final do acompanhamento, após 01 ano desde os últimos participantes inseridos e 15 meses dos primeiros, 41 participantes em geral (41,4%) apresentaram algum sinal de declínio de Funções Executivas, dentre esses 25 com Parkinson (tabela 3).

Tabela 3 – Perfil sociodemográfico e clínico dos participantes com Parkinson e declinantes (número e frequência em %)

ITENS	CATEGORIAS	CONTAGEM	% Total
IDADE	50-60 anos	10	40.0%
	61-70 anos	9	36.0%

ITENS	CATEGORIAS	CONTAGEM	% Total
	71-80 anos	6	24.0%
DECLÍNIO	Sim	25	100.0%
GRUPO	PARKINSON	25	100.0%
SEXO	M	13	52.0%
	F	12	48.0%
ESCOLARIDADE	1-4 anos	1	4.2%
	4-8 anos	4	16.7%
	9-11 anos	6	25.0%
	>11 anos	13	54.2%
DOMINÂNCIA	Sinistro	1	4.0%
	Destro	23	92.0%
	Ambi	1	4.0%
COVID	S	7	28.0%
	N	18	72.0%
MEDICAMENTOS	S	11	45.8%
	N	13	54.2%
EPWORTH	Sono normal	16	64.0%
	Limítrofe de sonolência	3	12.0%
	Sonolência anormal	6	24.0%
TEMPO DE DOENÇA	0 anos	2	8.0%
	1-5 anos	11	44.0%
	5-10 anos	9	36.0%
	10-15 anos	2	8.0%
	>15 anos	1	4.0%
LADO DE INÍCIO	Ambi	1	4.2%
	D	12	50.0%
	E	11	45.8%
LDOPA	< 250mg	4	19.0%
	250mg-500mg	5	23.8%
	500mg-750mg	6	28.6%
	750mg-1000mg	4	19.0%
	>1000mg	2	9.5%
	0mg	11	52.4%
PRAMIPEXOLE	0.375mg	3	14.3%
	0.75mg	7	33.3%

De acordo com tabela 3, os participantes com Parkinson que apresentaram declínio possível ou provável observado em pelo menos dois de três encontros, em alguma das variáveis dependentes ou qualquer associação delas, foram 25 participantes, com 40% entre 50 e 60 anos de idade e outros

36% até os 70 anos. Semelhantemente ao grupo em geral 54,2% têm mais de 11 anos de escolaridade e 92% são destromanos, a maioria dos participantes. Quanto ao sexo 52% masculinos, 48% femininos. A maioria desses participantes não teve manifestação da COVID19 (72%) e sono normal pela escala de *Epworth* (64%). Quanto ao uso de medicamentos antidepressivos, ansiolíticos ou anticolinérgicos como antialérgicos, 45,8% faziam seu uso. Especificamente quanto à doença de Parkinson, 88% tiveram menos de 10 anos de diagnóstico até o início de seu acompanhamento no estudo, semelhante ao grupo em geral, mas quanto ao lado de manifestação inicial do acometimento motor, a divisão foi mais equitativa sendo 50% do lado direito predominante, contra 45,8% do lado esquerdo. Quanto ao tratamento, esse grupo não vinha usando mais levodopa que o grupo geral, uma vez que, de 21 participantes 71,4% tomavam menos que 3 comprimidos de levodopa 250mg ao dia. Em relação ao pramipexol, 33,3% dos participantes o faziam na dose de 0,75mg ao dia, menos que no grupo em geral. E ainda, de 25 participantes com declínio nas Funções Executivas, 04 não usavam nem levodopa nem pramipexol no seu tratamento.

Tabela 4 – Médias (desvio-padrão) e medianas (mínimo e máximo) da UPDRS 1, 2 e 3 de participantes com Parkinson em geral

ITENS	Média (DP)	Mediana (Mín-Máx)
UPDRS1	2.47 (2.48)	2 (0-9)
UPDRS2	10.90 (6.93)	9 (0-27)
UPDRS3	16.69 (12.55)	13 (1-57)

Tabela 5 – Médias (desvio-padrão) e medianas (mínimo e máximo) da UPDRS 1, 2 e 3 de participantes com Parkinson declinantes

ITENS	Média (DP)	Mediana (Mín-Máx)
UPDRS1	2.80 (2.68)	2 (0-9)
UPDRS2	11.56 (7.71)	9 (0-27)
UPDRS3	20.96 (14.32)	17 (4-57)

Por fim, conforme tabelas 4 e 5, foram também levantadas as médias, medianas, desvio-padrão, mínimo e máximo dos valores obtidos pela UPDRS, referente ao estágio de acometimento de aspectos emocionais, cognitivos, atividade de vida diária e comprometimento motor dos participantes. Verificou-se que os resultados dos participantes com Parkinson e declinantes, especificamente, foram semelhantes aos resultados dos participantes com Parkinson em geral, declinantes e não declinantes.

6.2 NÚMERO DE PARTICIPANTES DIVIDIDOS POR VARIÁVEL, CATEGORIA E MOMENTO DO ACOMPANHAMENTO

Na tabela 6 abaixo as variáveis ‘controle inibitório’ e ‘flexibilidade cognitiva’ foram divididas nas categorias déficit clínico provável, possível e sem déficit, obtidas em três momentos de aplicação do FDT a intervalos de 5 a 6 meses entre si.

Tabela 6 – Número e frequência em % dos participantes em geral, divididos por variáveis, categorias e momentos do acompanhamento

Variável	Categoria	Momento 1 (n/%)	Momento 2 (n/%)	Momento 3 (n/%)
CONTROLE INIBITÓRIO	Déficit clínico provável	7 (7.6%)	2 (3.4%)	1 (5.9%)
	Déficit clínico possível	28 (30.4%)	16 (27.6%)	2 (11.8%)
	Sem Déficit	57 (62.0%)	40 (69.0%)	14 (82.4%)
FLEXIBILIDADE COGNITIVA	Déficit clínico provável	11 (12.0%)	9 (15.5%)	3 (17.6%)
	Déficit clínico possível	31 (33.7%)	16 (27.6%)	2 (11.8%)
	Sem Déficit	50 (54.3%)	33 (56.9%)	12 (70.6%)
FUNCIONALIDADE EXECUTIVA	Normal	30 (60.0%)	4 (80.0%)	1 (100.0%)
	Significância clínica mínima	5 (10.0%)	-	-
	Límite ou quase deficiente	12 (24.0%)	1 (20.0%)	-
	Notadamente deficiente	3 (6.0%)	-	-
DISFUNÇÃO EXECUTIVA	Normal	32 (64.0%)	4 (80.0%)	1 (100.0%)
	Límite ou quase deficiente	12 (24.0%)	1 (20.0%)	-
	Levemente deficiente	4 (8.0%)	-	-
	Notadamente deficiente	2 (4.0%)	-	-

No caso de ‘controle inibitório dos participantes em geral’, 7 (7,6%) participantes foram verificados com sinal de declínio provável já no primeiro momento de teste no momento de triagem, parte deles repetiu esse desempenho nas aferições seguintes. E para ‘flexibilidade cognitiva’, já de início apresentaram sinal de declínio provável 11 (12%) participantes. Verificou-se também que com base em ‘funcionalidade executiva’, obtido pela BDEFS, 6% dos participantes eram notadamente deficientes e para ‘disfunção executiva’, também pela BDEFS, 4%. Além disso, 82,4% dos participantes que estiveram na última fase de testes não apresentaram déficit em ‘controle inibitório’, enquanto 70,6% foram sem déficit para ‘flexibilidade cognitiva’.

Tabela 7 – Número e frequência em % dos participantes com Parkinson e declinantes, divididos por variáveis, categorias e momentos do acompanhamento

Variável	Categoria	Tempo 1 (n/%)	Tempo 2 (n/%)	Tempo 3 (n/%)
INIBIÇÃO	Déficit clínico provável	4 (17.4%)	1 (6.3%)	1 (16.7%)
	Déficit clínico possível	13 (56.5%)	9 (56.3%)	2 (33.3%)
	Sem Déficit	6 (26.1%)	6 (37.5%)	3 (50.0%)
FLEXIBILIDADE	Déficit clínico provável	7 (30.4%)	6 (37.5%)	3 (50.0%)
	Déficit clínico possível	14 (60.9%)	8 (50.0%)	2 (33.3%)
	Sem Déficit	2 (8.7%)	2 (12.5%)	1 (16.7%)
FUNCIONALIDADE	Normal	6 (60.0%)	2 (100.0%)	-
	Limite ou quase deficiente	3 (30.0%)	-	-
	Notadamente deficiente	1 (10.0%)	-	-
DISFUNÇÃO	Normal	6 (60.0%)	2 (100.0%)	-
	Limite ou quase deficiente	3 (30.0%)	-	-
	Levemente deficiente	1 (10.0%)	-	-

De acordo com a tabela 7, listando as frequências e percentuais das variáveis dependentes ao longo dos três encontros previstos para o grupo com Parkinson e que apresentou sinal de declínio das FE em algum momento, especificamente, observou-se que já na primeira tomada ao FDT, 17,4% apresentaram déficit clínico provável para ‘controle inibitório’, contra 30,4% dos participantes para ‘flexibilidade cognitiva’ nesse momento. No terceiro momento ou tempo 3, para aqueles participantes que ainda apresentaram sinal de declínio pelo FDT no último encontro de teste, 50% apresentaram declínio provável para ‘flexibilidade cognitiva’. Quanto a ‘funcionalidade executiva’ e ‘disfunção executiva’, obtidas da BDEFS, e tomadas apenas no início do acompanhamento, somente um participante revelou percentil condizente com ‘notadamente deficiente’ nesse grupo, enquanto nenhum desse grupo nessa condição para ‘disfunção executiva’. A análise pela BDEFS nesse subgrupo, Parkinson e declinante, contou com 12 formulários respondidos e devolvidos pelos participantes, apesar de entregues a todos e todas as participantes. Foram ao todo devolvidos 25 formulários no grupo Parkinson e 25 no grupo controle.

6.3 APRESENTAÇÃO DAS MÉDIAS E MEDIANAS DOS TEMPOS DE REAÇÃO E CONTROLE EXECUTIVO DOS PARTICIPANTES EM GERAL SOB ESTÍMULO DE VIGILÂNCIA E DE CONGRUÊNCIA

Na comparação demonstrada na tabela 8 com base no desempenho registrado pelo ANTI-V como variáveis independentes, observou-se que no acompanhamento ao longo do tempo apenas

na variável ‘média do tempo de reação para acerto no teste de vigilância’ (ou acerto na vigilância) houve diferença significativa entre os valores calculados no primeiro e terceiro momento, sobretudo nas medianas, valor mínimo e máximo do grupo Parkinson, de modo que o tempo mínimo para acerto nesse estímulo aumentou consideravelmente. Mas não houve diferença significativa nessa variável na comparação entre o grupo Parkinson e o grupo controle.

Tabela 8 –Médias (desvio-padrão) e medianas (mínimo-máximo) dos tempos de reação dos participantes em geral sob estímulo de vigilância, em milissegundos, divididos por grupos e momentos do acompanhamento

Variável	Grupo	momento 1	momento 2	momento 3	P-valor
ACERTO NA VIGILÂNCIA	CONTROLES	1067.8 (280.2), 1100.5 (310-1495)	-	1030.6 (277.2), 1024 (362-1529)	0.010*
	PARKINSON	963.6 (268.0), 940 (286-1578)	-	1017.4 (308.4), 993 (433-1583)	
		0.062**		0.875	

*p-valor para um teste F para medidas repetidas considerando a interação entre os momentos (1, 2 e 3) e o grupo (controle ou Parkinson). Interpretação: Caso o p-valor seja menor que 0.05 pode-se considerar que houve diferença significativa na variável ao longo do tempo quando se comparam os grupos (controle ou Parkinson).

** Teste t para comparação de médias entre grupos independentes, no contexto, compara os grupos a cada momento. Caso seja menor que 0.05 pode-se considerar que no determinado momento houve diferença significativa entre os grupos.

Entretanto houve diferença significativa no comportamento do ‘controle executivo’ no primeiro encontro para teste, apresentado o grupo com Parkinson pelas médias, medianas e valores máximos e mínimos (tabela 9). No seguimento dessa variável (controle executivo = diferença entre média de tempo de reação para acerto sob estímulo incongruente – mesma média para estímulo congruente), não houve diferença significativa entre o início e o final do acompanhamento. A diferença significativa desse grupo para com grupo controle não se manteve no final do acompanhamento.

Tabela 9 –Médias (desvio-padrão) e medianas (mínimo-máximo) da diferença entre tempos de reação sob estímulo incongruente e congruente (controle executivo) dos participantes em geral, em milissegundos, divididos por grupos e momentos do acompanhamento

Variável	Grupo	momento 1	momento 2	momento 3	P-valor
CONTROLE EXECUTIVO	CONTROLES	56.6 (44.1), 54 (-26-148)	-	56.9 (47.9), 51 (-2-194)	0.458
	PARKINSON	28.0 (67.6), 30.5 (-93- 264)	45.9 (78.5), 61.5 (-180- 157)	28.3 (32.1), 25 (-15-92)	
			0.023	0.065	

*p-valor para um teste F para medidas repetidas considerando a interação entre os momentos (1, 2 e 3) e o grupo (controle ou Parkinson). Interpretação: Caso o p-valor seja menor que 0.05 pode-se considerar que houve diferença significativa na variável ao longo do tempo quando se compara os grupos (controle ou Parkinson).

** Teste t para comparação de médias entre grupos independentes, no contexto, compara os grupos a cada momento. Caso seja menor que 0.05 pode-se considerar que no determinado momento houve diferença significativa entre os grupos.

Não foi observada diferença significativa nas diversas outras variáveis como, por exemplo, nos tempos desde início do bloco de teste do ANTI-V até a reação ao estímulo (tabela 10).

Tabela 10 – Médias (desvio-padrão) e medianas (mínimo-máximo) dos tempos de reação (TR) sob estímulo de vigilância e de congruência, controle executivo, tempo até início do teste (em milissegundos) e percentuais médios de erro dos participantes em geral divididos por grupos e momentos do acompanhamento

Variável	Grupo	momento 1	momento 2	momento 3	P-valor
TR sob estímulo congruente	CONTROLES	909.8 (241.2), 854 (434- 1381)	-	861.3 (215.3), 851 (482- 1344)	0.520*
	PARKINSON	870.5 (187.4), 834 (520- 1301)	886.8 (209.5), 836 (520- 1422)	929.7 (301.6), 867 (476- 1502)	
		0.488**		0.471**	
TR sob estímulo incongruente	CONTROLES	966.4 (236.8), 893 (485- 1500)	-	918.2 (223.4), 927 (517- 1410)	0.700
	PARKINSON	921.2 (201.2), 909 (439- 1348)	932.7 (215.6), 929.5 (439- 1374)	956.2 (302.2), 902 (468- 1522)	
		0.435		0.692	
TR sob estímulo vigilância	CONTROLES	1095.0 (226.3),	-	1042.2 (242.2), 1072 (484-1529)	0.394

		1121.5 (600- 1452)			
	PARKINSON	1003.5 (240.4), 992 (532- 1515)	1034.3 (255.8), 998 (532- 1519)	1064.9 (308.6), 994 (484-1614)	
		0.153		0.832	
Mediana TR	CONTROLES	858.6 (244.0), 790 (391- 1344)	-	859.6 (253.6), 817 (467- 1433)	0.469
	PARKINSON	895.0 (263.6), 840 (480- 1405)	-	868.0 (247.3), 807.5 (445- 1477)	
		0.597		0.901	
Mediana TR	CONTROLES	897.2 (238.6), 902 (391- 1363)	-	905.8 (254.1), 844 (476- 1508)	0.188
	PARKINSON	962.8 (286.3), 919 (410- 1509)	-	899.8 (249.5), 855.5 (424- 1411)	
		0.338		0.929	
Diferença de	CONTROLES	0.072 (0.085), 0.06 (-0.06- 0.39)	-	0.047 (0.080), 0.03 (-0.09- 0.26)	0.875
erros sob	PARKINSON	0.084 (0.137), 0.06 (-0.11- 0.61)	-	0.086 (0.102), 0.06 (-0.04- 0.51)	
teste de		0.983		0.138	
congruência					
Mediana TR	CONTROLES	1067.8 (280.2), 1100.5 (310- 1495)	-	1030.6 (277.2), 1024 (362-1529)	0.010
sob vigilância	PARKINSON	963.6 (268.0), 940 (286- 1578)	-	1017.4 (308.4), 993 (433- 1583)	
		0.062		0.875	
Erros na	CONTROLES	0.627 (0.274), 0.56 (0.22- 1.00)	-	0.525 (0.292), 0.41 (0.12- 1.00)	0.163
vigilância	PARKINSON	0.618 (0.330), 0.65 (0.09- 1.00)	-	0.610 (0.313), 0.63 (0.11- 1.00)	
		0.873		0.376	
Tempo de	CONTROLES	1.12e+6 (316281),	-	1.08e+6 (209638),	0.752
início do teste	congruente				

		1.05e+6 (674699- 2.29e+6)		1.04e+6 (921896- 1.96e+6)	
PARKINSON		1.12e+6 (159972), 1.08e+6 (873336- 1.52e+6)	-	1.08e+6 (164059), 1.02e+6 (944348- 1.76e+6)	
		0.304u		0.748u	
Tempo de início do teste incongruente	CONTROLES	1.13e+6 (309464), 1.05e+6 (841956- 2.30e+6)	-	1.08e+6 (201738), 1.02e+6 (922669- 1.92e+6)	0.799
PARKINSON		1.11e+6 (159573), 1.07e+6 (890433- 1.57e+6)	-	1.03e+6 (255122), 1.00e+6 (7221- 1.78e+6)	
		0.523		0.736	
Controle Executivo	CONTROLES	56.6 (44.1), 54 (-26-148)	-	56.9 (47.9), 51 (-2-194)	0.458
PARKINSON		28.0 (67.6), 30.5 (-93-264)	45.9 (78.5), 61.5 (-180- 157)	28.3 (32.1), 25 (-15-92)	
		0.023		0.065	

*p-valor para um teste F para medidas repetidas considerando a interação entre os momentos (1, 2 e 3) e o grupo (controle ou Parkinson). Interpretação: Caso o p-valor seja menor que 0.05 pode-se considerar que houve diferença significativa na variável ao longo do tempo quando se compara os grupos (controle ou Parkinson).

** Teste t para comparação de médias entre grupos independentes, no contexto, compara os grupos a cada momento. Caso seja menor que 0.05 pode-se considerar que no determinado momento houve diferença significativa entre os grupos.

Na comparação entre os grupos Parkinson e Controle, ambos declinantes nas FE, não houve diferença significativa entre as médias, medianas e desvio-padrão a partir das variáveis calculadas pelo ANTI-V (APÊNDICE C, tabela 11).

6.4 RESULTADOS DA ANÁLISE DE VARIÂNCIA COMO FATORES A DIFERENÇA DE PERCENTUAIS MÉDIOS DE ERRO SOB ESTÍMULO DE CONGRUÊNCIA, PERCENTUAIS MÉDIOS DE ERRO SOB ESTÍMULO DE VIGILÂNCIA, DECLÍNIO COGNITIVO E O MOMENTO NO ACOMPANHAMENTO DOS PARTICIPANTES COM PARKINSON

Na comparação trazida na tabela 12 entre participantes com Parkinson declinantes e não declinantes das FE ao longo do acompanhamento, foi observado que a variável ‘diferença entre as médias de percentuais de erro para estímulo incongruente e congruente’ (ou diferença de erro), uma medida de acurácia da Atenção Executiva, revelou diferença significativa entre não declinantes e declinantes. Não houve diferença significativa entre seus resultados no início e ao final do acompanhamento.

Tabela 12 – Análise de Variância entre médias (desvio-padrão) e medianas (mínimo-máximo) da diferença de percentuais médios de erros sob estímulo de congruência e percentuais médios de erro sob estímulo de vigilância, como variáveis, de participantes com Parkinson com e sem declínio das Funções Executivas, em três momentos

Variável	Declínio	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3	
		(Média (DP), Mediana (Mín-Máx))	(Média (DP), Mediana (Mín-Máx))	(Média (DP), Mediana (Mín-Máx))	P-valor
DIFERENÇA DE ERRO	Não	0.099 (0.116), 0.075 (-0.02-0.61)	-	0.058 (0.062), 0.05 (-0.09-0.18)	0.155
	Sim	0.049 (0.109), 0.03 (-0.11-0.45)	-	0.085 (0.126), 0.045 (-0.08-0.51)	
	P-valor	0.033**		0.852	
ERRO NA VIGILÂNCIA	Não	0.565 (0.304), 0.54 (0.09-1.00)	-	0.482 (0.296), 0.39 (0.11-1.00)	0.387
	Sim	0.705 (0.285), 0.78 (0.11-1.00)	-	0.698 (0.274), 0.78 (0.16-1.00)	
	P-valor	0.085		0.015**	

*p-valor para um teste F para medidas repetidas considerando a interação entre os momentos (1 e 3) e o grupo (sem declínio e com declínio). Interpretação: Caso o p-valor seja menor que 0.05 pode-se considerar que houve diferença significativa na variável ao longo do tempo quando se compara os grupos (sem declínio e com declínio).

** Teste t para comparação de médias entre grupos independentes, no contexto, compara os grupos a cada momento. Caso seja menor que 0.05 pode-se considerar que no determinado momento houve diferença significativa entre os grupos.

Além disso, na variável ‘percentual médio de erros sob estímulo de vigilância’ (ou erro na vigilância) pelo ANTI-V, não houve diferença significativa entre não declinantes e declinantes no tempo 1, início das tomadas, mas sim no tempo 3, final do acompanhamento, não havendo diferença significativa entre esses dois tempos de tomada do teste. Além disso, não se observaram diferenças significativas nas variáveis indicativas de tempo total desde início do bloco e reação ao estímulo, uma medida de engajamento no teste (APÊNDICE C, tabela 13).

6.5 RESULTADOS DA ANÁLISE DE VARIÂNCIA COMO FATORES AS MÉDIAS E MEDIANAS DO CONTROLE EXECUTIVO, A DIFERENÇA DE PERCENTUAIS MÉDIOS DE ERRO SOB ESTÍMULO DE CONGRUÊNCIA, PERCENTUAIS MÉDIOS DE ERRO SOB ESTÍMULO DE VIGILÂNCIA E CATEGORIAS DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS DE PARTICIPANTES COM E SEM PARKINSON DECLINANTES NAS FUNÇÕES EXECUTIVAS

Verificou-se que no ‘controle executivo’, um dos componentes da Atenção Executiva, não se observaram diferenças significativas em sua relação com as variáveis dependentes, em suas apresentações normal, limite, levemente deficiente e notadamente deficiente, no início do acompanhamento (vide tabelas 14, 15 e 16).

Tabela 14 – Análise de variância como fatores as médias (desvio-padrão) e medianas (mínimo-máximo) do controle executivo e categorias do controle inibitório no início do acompanhamento de participantes com e sem Parkinson, ambos declinantes das Funções Executivas

Controle inibitório momento 1				
Variável	Déficit clínico provável	Déficit clínico possível	Sem Déficit	P-valor
Controle Executivo	100.4 (104.8), 36 (24-264)	37.3 (63.9), 52 (-84-134)	39.7 (41.1), 25.5 (5- 118)	0.477*

*Teste para comparação múltipla das médias, caso seja menor que 0.05 existe diferença entre ao menos uma categoria das Funções Executivas, considerando a variável da linha.

Tabela 15 – Análise de variância como fatores as médias (desvio-padrão) e medianas (mínimo-máximo) do controle executivo e categorias da flexibilidade cognitiva no início do acompanhamento de participantes com e sem Parkinson, ambos declinantes das Funções Executivas

Variável	Déficit clínico provável	Déficit clínico possível	P-valor
Controle Executivo	59.0 (114.3), 30 (-80-264)	47.8 (48.6), 47 (-84-134)	0.727

Tabela 16 – Análise de variância como fatores as médias (desvio-padrão) e medianas (mínimo-máximo) do controle executivo e categorias da funcionalidade executiva no início do acompanhamento de participantes com e sem Parkinson, declinantes nas Funções Executivas

Funcionalidade executiva em geral momento 1				
Variável	Normal	Limite ou quase deficiente	Notadamente deficiente	p-valor
Controle Executivo	43.5 (62.8), 41 (-84-148)	43.3 (16.9), 51 (24-55)	184.0 (113.1), 184 (104-264)	0.174

Na variável ‘disfunção executiva’ no início do acompanhamento, não foi possível teste de comparação de múltiplas médias em razão do número de participantes (tabela 17).

Tabela 17 – Médias (desvio-padrão) e medianas (mínimo-máximo) do controle executivo divididas por categorias da variável ‘disfunção executiva’ no início do acompanhamento de participantes com e sem Parkinson, ambos declinantes nas Funções Executivas

Disfunção executiva momento 1				
Variável	Normal	Limite ou quase deficiente	Levemente deficiente	Notadamente deficiente
Controle Executivo	41.7 (59.9), 36 (-84-148)	55.0 (NaN), 55 (55-55)	157.5 (150.6), 157.5 (51-264)	104.0 (NaN)*, 104 (104-104)
	0.054 (0.078), 0.070 (-0.11-0.16)	0.030 (NaN), 0.030 (0.03-0.03)	0.030 (0.127), 0.030 (-0.06-0.12)	0.020 (NaN), 0.020 (0.02-0.02)
Diferença de erros	0.584 (0.293), 0.550 (0.11-1.00)	0.660 (NaN), 0.660 (0.66-0.66)	0.695 (0.361), 0.695 (0.44-0.95)	0.970 (NaN), 0.970 (0.97-0.97)

*NaN significa que não foi possível cálculo de desvio-padrão com base nos resultados para essa característica. Tabela é descritiva.

Observou-se, contudo, que as médias de ‘controle executivo’ foram mais que o dobro maior em ‘disfunção executiva’, se notadamente deficiente ou levemente deficiente nessa variável em relação à normal (tabela 17). Na mesma tabela, na variável ‘diferença das médias de percentual de erro no teste de congruência’ (ou diferença de erro) houve progressiva redução das médias obtidas

até notadamente deficiente (0,02) em ‘disfunção executiva’ e, como esperado, aumento no ‘percentual médio de erros no teste de vigilância’, quando relacionado a essa mesma ‘disfunção executiva’.

6.6 RESULTADOS DO CÁLCULO DE REGRESSÃO MULTINOMINAL COM OS TEMPOS MÉDIOS DE REAÇÃO, CONTROLE EXECUTIVO, PERCENTUAIS MÉDIOS DE ERRO SOB ESTÍMULO DE CONGRUÊNCIA E DE VIGILÂNCIA PARA O CONTROLE INIBITÓRIO E A FLEXIBILIDADE COGNITIVA DE PARTICIPANTES COM E SEM PARKINSON DECLINANTES NAS FUNÇÕES EXECUTIVAS

Verificou-se que a ‘diferença de percentuais médios de erro sob estímulo de congruência’ (ou diferença de erro) e os ‘percentuais médios de erro sob estímulo de vigilância’ (ou erros na vigilância), ambas medidas de acurácia, foram significativamente importantes para o modelo, mas com comportamentos que variaram entre os participantes declinantes se em ‘controle inibitório’ ou se em ‘flexibilidade cognitiva’, a depender do momento em consideração seja no início ou no final do acompanhamento. Esse comportamento variado diz respeito a ser a estimativa ora negativa (inversa) num momento ora positiva em outro, como ocorreu com ‘diferença de erros’ (tabelas 18 e 19).

Tabela 18 – Regressão com tempos médios de reação e percentuais médios de erro e sua estimativa em % para categorias de déficit em controle inibitório no início do acompanhamento

Déficit clínico possível - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	16.8600	< .001
Controle Executivo	-0.1166	0.655
Diferença de erros	-9.9657	< .001*
Erros na vigilância	58.1507	< .001
Sem Déficit - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	39.9332	< .001
Controle Executivo	-0.0784	0.763
Diferença de erros	-2.0441	< .001
Erros na vigilância	42.9347	< .001

*Foram construídos modelos multinominais (modelo para variáveis categóricas com mais de duas categorias). Caso o p-valor seja menor que 0.05 a variável da linha é significativa para o modelo, e a sua estimativa indica a quantificação da sua influência em percentual na variável dependente. Ex.: Considerando tabela 18, ‘diferença de erros’ foi significativa no modelo para ‘controle inibitório’, pois seu p-valor foi <0.001, e sua estimativa indica, por ser

negativa, que à medida que ela aumenta a chance de um paciente ter déficit possível diminui em relação a chance de ele ter déficit provável.

Portanto, como pode ser observado na tabela 18, no início do acompanhamento, a relação de influência foi inversa em ‘diferença de erros’ ao estimar a chance do participante que declinou ser sem déficit em relação a com déficit provável na variável ‘controle inibitório’ (-2,0441), mas teve ordem direta para mesma variável no final no final do acompanhamento (tabela 19).

Tabela 19 – Regressão com tempos médios de reação e percentuais médios de erro e sua estimativa em % para categorias de déficit em controle inibitório no final do acompanhamento

Déficit clínico possível - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	-58.6988	< .001
Controle Executivo	-3.1956	< .001
Diferença de erros	5.3969	< .001
Erros na vigilância	52.6245	< .001
Sem Déficit - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	122.3446	< .001
Controle Executivo	-0.4606	0.962
Diferença de erros	4.1549	< .001
Erros na vigilância	18.5021	< .001

Enquanto isso, conforme a tabela 19, no final do acompanhamento, para ‘erros na vigilância’ o resultado foi 18,5021. Comportamento diferente foi observado para ‘flexibilidade cognitiva’, no início do acompanhamento, em que todas as variáveis foram significativas para definição, seja em ordem direta ou inversa, ao estimar a chance do participante que declinou ser sem déficit em relação a com déficit provável, ou com déficit possível em relação a com déficit provável (tabela 20).

Tabela 20 – Regressão com tempos médios de reação e percentuais médios de erro e sua estimativa em % para categorias de déficit em flexibilidade cognitiva no início do acompanhamento

Déficit clínico possível - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	3.548	< .001
Controle Executivo	-0.296	< .001
Diferença de erros	6.803	< .001
Erros na vigilância	11.893	< .001

Sem Déficit - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	6.571	< .001
Controle Executivo	-0.309	< .001
Diferença de erros	9.273	< .001
Erros na vigilância	10.074	< .001

Tabela 21 – Regressão com tempos médios de reação e percentuais médios de erro e sua estimativa em % para categorias de déficit em flexibilidade cognitiva no final do acompanhamento

Déficit clínico possível - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	-7.1808	< .001
Controle Executivo	0.0265	0.903
Diferença de erros	-1.3754	< .001
Erros na vigilância	-7.2659	< .001
Sem Déficit - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	14.2684	< .001
Controle Executivo	-0.2811	0.987
Diferença de erros	-2.6964	< .001
Erros na vigilância	-5.9105	< .001

Mas tanto “diferença de erros” quanto “erros na vigilância” assumiram para ‘flexibilidade cognitiva’ relação direta nessa estimativa de influência, por exemplo, 9,273 e 10,074, respectivamente, no início do acompanhamento. Contudo, essa relação mudou no final do acompanhamento com estimativas inversas, mais uma vez diferenciando ‘controle inibitório’ de ‘flexibilidade cognitiva’ (tabelas 20 e 21).

Para ‘controle inibitório’ no início e no final do acompanhamento as medidas de acurácia acima citadas foram significativas nessa estimativa, seja na chance de serem os participantes sem déficit em relação a déficit provável, seja com déficit possível em relação a déficit provável. Por outro lado, para ‘flexibilidade cognitiva’, ao final do acompanhamento, as estimativas foram inversas nas duas variáveis, e de forma significativa. ‘Controle executivo’ também se apresentou como significativo, conforme tabela 19, para diferenciar déficit possível de provável em ‘controle inibitório’, mas apenas no final do acompanhamento e de forma inversa (-3,1956). Para ‘flexibilidade cognitiva’, conforme tabela 20 e no início do acompanhamento, ‘controle executivo’

também foi significativo em definir se normal em relação a déficit provável, mas com menor estimativa percentual (- 0,309).

7. DISCUSSÃO

O estudo contou inicialmente com índice baixo de perda de participantes, sobretudo com Parkinson, uma vez que apenas 06 voluntários foram excluídos nas fases de triagem e 01 entre a fase de triagem e a aplicação do ANTI-V. O índice de perda foi de 36% para o grupo Parkinson após 15 meses de coleta de dados, e de 49% para o grupo controle no mesmo período. As razões para essa perda de acompanhamento podem ter sido pelo longo período de seguimento, pelas reavaliações a cada 5 ou 6 meses, pela comorbidade dos participantes lembrando que havia idosos e pessoas com Parkinson sob diferentes estágios, pela interferência de problemas de acesso ao ambulatório local do estudo por greves de ônibus, problemas climáticos, surtos de gripe e feriados, além do desinteresse dos participantes em continuar.

De acordo com o perfil sociodemográfico apontado o estudo contou com importante contingente de pessoas com 50-60 anos, o que pode contribuir para sua continuidade em duração semelhante ao de outros estudos já publicados com 04 ou mais anos de seguimento (Arnaldi *et al.*, 2011; Pourzinal *et al.*, 2024). Além disso, significativo contingente dos participantes possuía escolaridade de mais de 9 anos, o que pode ter contribuído para que os testes neuropsicológicos não tenham sofrido interferência pela baixa escolaridade. Esse achado permite comparar o estudo com publicações de outros países que tem elevados índices de escolaridade, países desenvolvidos (Chahine *et al.*, 2016).

Por outro lado, percebe-se boa divisão dos participantes em geral em termos de sexo, o que se manteve nos participantes com Parkinson e declinantes das FE. A maioria dos participantes com Parkinson era destromano e sua maioria tinha o lado mais acometido da motricidade à direita, indicando que poderiam, sim, apresentar disfunções do hemisfério cerebral esquerdo, geralmente dominante da linguagem, se os testes assim o demandassem. É sabido, contudo, que o FDT não tem limitações por déficits na linguagem ou necessidade de adaptação transcultural por trabalhar com números e símbolos (Sedó;García-Tuñón, 2004).

Alguns aspectos foram levantados que poderiam interferir no desempenho cognitivo de pessoas com Parkinson e sem Parkinson nos testes. Tendo em vista os efeitos da COVID19 sobre a funcionalidade executiva, buscou-se avaliar se os participantes em geral apresentavam elevado índice de infecção pelo novo coronavírus, o que não foi confirmado. Além disso, verificou-se se medicamentos antidepressivos, ansiolíticos e anticolinérgicos, se usados pelos participantes

poderiam ter influenciado nas respostas. Percebeu-se que não houve elevado índice de seu uso entre os participantes em geral. Além disso, não se percebeu elevado índice de pessoas com sono anormal após aplicação da escala de *Epworth*. Se esse item fosse mais prevalente imagina-se que os resultados do teste, sobretudo de atenção, tivessem sofrido interferência por pior desempenho em virtude da sonolência. Contudo, durante os agendamentos para os encontros de teste, houve o cuidado de preferir os turnos nos quais o participante se percebesse mais ativo e menos sonolento, com vistas a evitar esse viés.

Maior parte dos participantes com Parkinson tinha menos de 10 anos de diagnóstico, o que aliado à sua faixa etária, beneficiou a adesão ao seguimento e capacidade motora durante os testes. Com vistas a minimizar eventual interferência do tremor ou da bradicinesia durante os testes como o ANTI-V, todos os participantes com Parkinson foram instruídos a tomar suas medicações cerca de 01 hora antes de sua recepção no ambulatório, sem interromper seu tratamento normal. Não se observou interferência do aspecto motor durante seu acompanhamento no sentido de prejudicar as avaliações, o que é condizente com a descrição de outras publicações relacionadas ao seguimento de pessoas com a doença, em que as dificuldades motoras também não impediram seus testes (Arnaldi *et al.*, 2011). Por outro lado, os participantes tiveram no estudo opção de não comparecer, remarcar, ou mesmo desistir do seguimento pelo ANTI-V caso não se sentissem confortáveis no dia do teste. Isso pode ter justificado a perda de seguimento entre os declinantes com Parkinson de dez participantes, enquanto no grupo controle, seis participantes.

Sobre o tratamento do Parkinson, não se levantaram os percentuais de participantes em uso de amantadina, entacapone, rasagilina, triexifenidil e biperideno, medicamentos também adotados para seu tratamento no Brasil. Além disso, verificou-se que as dosagens da levodopa e do pramipexol não eram as mais altas. Cabe investigar ainda se sua elevação, ou se a consideração daqueles medicamentos, teria interferido no desempenho dos testes de atenção, uma vez que são medicações de ação dopaminérgica ou colinérgica e parte das redes neurofuncionais ligadas à Atenção Executiva é mediada por esses transmissores neuroquímicos (Posner, 2014).

Considerando as variáveis dependentes, observou-se que já de início cerca de 11% dos participantes em geral (Parkinson e controle) já apresentavam sinal de declínio provável em flexibilidade cognitiva, com menor percentual no geral 7% para controle inibitório como sinal de declínio provável. Todos os participantes haviam sido testados pelo MEEM na triagem e haviam obtido escores normais para sua escolaridade, indicando como essa avaliação inicial pode não ter

sido sensível a déficits em componentes das Funções Executivas, se não aplicado o FDT. Cabe ainda investigar se esse dado teria sido percebido se aplicada na triagem outro instrumento de triagem cognitiva geral que avalie melhor as Funções Executivas, como *Montreal Cognitive Assessment Test* (MoCA) e *Mattis's Dementia Rating Scale* (DRS).

Por outro lado, no final do acompanhamento do estudo, mais de 70% eram normais para controle inibitório e flexibilidade cognitiva, excluída a perda de participantes, indicando a importância da avaliação e acompanhamento nos 17,6% a 29,4% que apresentaram alguma alteração nessas variáveis. A aplicação da BDEFS contou com baixa devolução das respostas, atingindo 50% dos participantes em geral. Ela apresentou para o grupo em geral percentuais de participantes com déficit inferiores, mas semelhantes aos do FDT, contudo os resultados indicaram no grupo em geral que o FDT foi mais sensível na detecção de componentes das Funções Executivas que a BDEFS. Caberia confirmar esse achado com maior número de participantes.

No grupo Parkinson e declinante das FE, especificamente, em muitos itens referentes aos antecedentes patológicos, sono e escolaridade as respostas foram semelhantes às do grupo em geral, mas no item medicamentos percebeu-se maior incidência de uso de medicamentos antidepressivos, ansiolíticos e anticolinérgicos. Interessantemente, maior parte dos participantes com Parkinson com declínio fazia uso de levodopa do que pramipexol e alguns participantes (04) não utilizavam quaisquer dessas medicações apesar do diagnóstico. Esse último resultado pode ser encontrado na prática clínica em função do difícil acesso a serviços médicos especializados ou por doença em fase bastante inicial. No que diz respeito ao estágio funcional dos participantes com Parkinson, mesmo na análise daqueles que foram declinantes, não se verificaram elevadas pontuações na UPDRS III, que trata dos aspectos motores com pontuação máxima 56, assim como na parte II da UPDRS referente a atividades de vida diária, com pontuação máxima 52, confirmando pouca interferência do comprometimento motor ou dos prejuízos nas atividades de vida diária nos resultados do acompanhamento. Em consonância com a almejada preservação cognitiva geral para admissão no estudo e baixa prevalência de antidepressivos e ansiolíticos nesse grupo, sua pontuação média na parte I da UPDRS se revelou baixa, indicando baixa interferência desse aspecto na definição do grupo provavelmente.

Após análise das variáveis dependentes, ‘controle inibitório’, ‘flexibilidade cognitiva’, ‘funcionalidade executiva em geral’ e ‘disfunção executiva’, observou-se superior prevalência entre os participantes declinantes com Parkinson de déficit provável em flexibilidade cognitiva,

tanto no início quanto no final do acompanhamento em relação ao controle inibitório. Isso pode ter impactado os resultados da análise a partir das relações entre essas variáveis e sua influência na estimativa de chance de diferenciar normal de provavelmente deficiente, conforme mais adiante discutido. Com relação às variáveis obtidas da BDEFS, ‘funcionalidade executiva’ e ‘disfunção executiva’, diante dos formulários devolvidos ficou aparente a menor prevalência de déficit, talvez tenha havido menor sensibilidade do instrumento para o declínio dessas funções, uma vez que houve menor frequência de participantes considerados com déficit de acordo com essa escala.

A importância do comprometimento da flexibilidade cognitiva e do controle inibitório em pessoas com Parkinson já foi avaliada previamente, mas com diferentes resultados no sentido de comprovar se há disfunção cortical frontal exclusivamente. Já foram avaliados participantes com Parkinson medicados e não medicados, submetidos ao WCST pelo computador, aferidos tempos de reação e medidas de acurácia na forma de percentuais de erro, e comparados a grupo controle (Downes *et al.*, 1989). Nesse estudo o maior comprometimento dos participantes com Parkinson foi na alternância para estímulos de outras dimensões do teste e sem demonstrar padrões perseverativos, o que sugere acometimento de outros mecanismos não fronto-límbicos para seu déficit de atenção seletiva. Diferentes estágios funcionais do Parkinson foram admitidos, assim como no estudo atual.

Em outro estudo se aplicou o *Stroop Test* comparando menor grupo de participantes com Parkinson em estágio inicial e grupo controle. Observou-se maior comprometimento da inibição de manutenção de padrões de resposta naqueles com Parkinson, mas com preservação em teste que demandava a memória operacional (Dujardin *et al.*, 1999). Os dados deste estudo indicaram que diferentes vias poderiam estar implicadas na Atenção de pessoas com Parkinson e sua interface com a memória, através de conexões frontais dorso-laterais. No estudo atual ambos os componentes das FE se revelaram comprometidos, indicando que diferentes redes foram avaliadas pelo FDT. De modo semelhante ao que foi revelado nesses estudos e mais adiante enfatizado, o comprometimento do percentual de erro foi mais importante nessas definições que o aumento dos tempos de reação.

A descrição das variáveis independentes e mais adiante relacionadas a variáveis dependentes, mesmo no grupo Parkinson, se deu com base em achados semelhantes ao do grupo controle. Não houve diferenças significativas nessas variáveis entre os grupos ao longo do acompanhamento, mas conforme sinalizado percebeu-se que o ‘controle executivo’ variava

bastante no grupo com Parkinson, atingindo valores negativos, em que se presume que o tempo médio de reação para estímulos congruentes fosse maior que para incongruentes, contrariando o que a princípio se esperava em termos de comportamento no teste. Mas esse achado não se confirmou como diferencial do grupo Parkinson e não assumiu pela análise estatística diferença significativa entre os grupos ou entre as classificações, seja normal, seja deficiente provável. De todo modo cabe relacioná-la com futuras aferições da funcionalidade executiva e ponderar que fatores externos outros podem ter participado em vários momentos dos testes, como engajamento e oscilação da vigilância do participante.

De forma mais específica, ao comparar os grupos Parkinson e grupo controle, verificou-se não haver diferença significativa nas médias das principais variáveis independentes entre esses grupos, a não ser para o ‘tempo de reação em acerto no teste de vigilância’ do ANTI-V, que ao final do acompanhamento revelou significativo aumento de sua mediana em milissegundos e no valor mínimo. Há que se considerar que parte desses participantes foram caracterizados como declinantes nas Funções Executivas e isso poderia estar relacionado a esse achado. Outra justificativa pode ter sido maior empenho ou engajamento do participante, uma vez que o teste foi repetido e nesse segundo momento se reuniram resultados de todos os participantes com Parkinson que completaram efetivamente o tempo do estudo. Além disso, percebeu-se também diferença significativa entre grupo controle e grupo Parkinson na variável ‘controle executivo’, o que poderia indicar desempenho exclusivo desse grupo pela influência dos declinantes ou da doença em si.

Mais adiante na análise comparando declinantes e não declinantes com Parkinson e ao longo do tempo, foi verificada diferença significativa apenas em ‘diferença de erros’ (medida de acurácia da atenção executiva, diferença de percentuais de erro entre incongruente e congruente) e ‘erros na vigilância’ (medida de acurácia do teste de vigilância, percentual médio de erros nesse teste), sobretudo no início do acompanhamento e confirmada ao final dele. Enquanto isso, o ‘controle executivo’ não demonstrou diferença significativa entre declinantes e não declinantes. Esse achado traz à tona a discussão de quais variáveis deveriam ser acompanhadas na definição da Atenção Executiva pelo ANTI-V. Questiona-se, portanto, se deveria ser inserida a acurácia em substituição ao ‘controle executivo’ para pessoas com Parkinson, ou mesmo, se necessariamente as medidas do teste de vigilância não deveriam participar da análise. É certo que ‘controle executivo’ não foi útil para distinção entre declinantes e não declinantes com Parkinson, se medido pelo ANTI-V.

Com o intuito de verificar a relação entre variáveis dependentes e independentes nos dois grupos em geral, percebeu-se não ter havido diferença estatisticamente significativa entre as médias e medianas de um grupo de variáveis independentes entre si consideradas mais atribuídas à Atenção Executiva, objeto do estudo. Para tanto foi arbitrado que o ‘controle executivo’ (diferença de tempos médios de reação para incongruente menos congruente, para acerto no ANTI-V), a ‘mediana dos tempos de reação para acerto se estímulo congruente’ , a ‘mediana dos tempos de reação para acerto se estímulo incongruente’, a acurácia da Atenção Executiva medida pela ‘diferença entre percentuais médios de erro se estímulo incongruente e congruente’ , a ‘mediana dos tempos de reação se acerto para estímulo de vigilância’ e, por fim, o ‘percentual médio de erro no teste de vigilância’ seriam as mais relacionadas ao construto Atenção Executiva, tendo em vista as fontes já citadas sobre os procedimentos de análise. As últimas variáveis sobre vigilância, apesar de a princípio não relacionadas diretamente à Atenção Executiva, foram incluídas na análise atendendo à proposta de publicações mais recentes sobre o tema (Luna et al., 2022; Dai et al., 2022). Verificou-se sim que, se notadamente deficiente na BDEFS em ‘disfunção executiva’, aumentavam-se as médias de ‘controle executivo’ e de ‘erros na vigilância”, enquanto diminuíam as de ‘diferença de erros’.

Procedeu-se à avaliação das influências de cada variável mais atribuída à Atenção Executiva sobre ‘controle inibitório’ e ‘flexibilidade cognitiva’. Recordando que a Atenção Executiva é definida como capacidade de ater-se ao alvo apesar dos distratores, ou mesmo de distinguir estímulos, conforme *Posner* (1994), e que o ANTI-V se prestou a apresentar seus componentes na forma de tempos de reação e acurácia, conforme Roca (2018) e outros autores, esperava-se que o melhor desempenho na Atenção Executiva estivesse associado com menores tempos de reação para estímulos incongruentes, menor percentual médio de erros para estímulos incongruentes, pela menor diferença entre percentuais médios de erro se estímulo incongruente e congruente e pelo menor valor do chamado ‘controle executivo’. Acreditava-se que mesmo nos declinantes, o desempenho das pessoas com Parkinson fosse pior que do controle em razão da doença. Contudo, no estudo a análise final divergiu dessa expectativa.

Foram tomados os resultados dos grupos Parkinson e controle que foram declinantes ao longo do acompanhamento e comparados entre si. Não houve diferença significativa entre eles. Além disso, os dados foram submetidos a modelos de regressão multinomial, uma vez que se propunha avaliar a eficácia do papel preditivo da Atenção Executiva no declínio de Funções

Executivas. Verificou-se que os resultados para ‘flexibilidade cognitiva’ com as variáveis ‘diferença de erros’ e ‘erros na vigilância’ foram significativos ao longo de todo acompanhamento na estimativa sobre a chance do participante ser normal em relação a ter declínio provável, e de ter déficit possível em relação a provável. Para ‘controle inibitório’, menos prevalente entre os declinantes do estudo, essas mesmas variáveis ora exerceram influência direta, ora inversa, apesar de significativas como em ‘flexibilidade cognitiva’. Isso pode ser explicado por uma mudança de seu comportamento no teste ao longo do tempo, possivelmente houve maior engajamento dos participantes ao longo dos encontros. Há necessidade de mais estudos para confirmação do papel preditivo da ‘diferença de erros’ (medida de acurácia na Atenção Executiva).

O ‘controle executivo’ foi significativo sobre ‘controle inibitório’ no final do acompanhamento, sendo influente para definição se déficit possível em relação a provável, mas não se normal em relação a déficit provável. Contudo, sua estimativa de -3,19 nessa variável nesse momento é bem maior que de ‘diferença de erros’, porque no modelo de regressão a estimativa sobre a chance de obter-se o desfecho é referente ao aumento na unidade da variável em questão. A ‘diferença de erros’ apresentou médias bastante inferiores que de ‘controle inibitório’ e de ‘erros na vigilância’, confirmando maior influência dessas últimas variáveis nesse momento do acompanhamento. Provavelmente avaliar apenas com ‘controle executivo’ tem limitações no papel preditivo sobre o declínio de Funções Executivas se tomados todos os momentos, cabendo considerar outras variáveis como medidas de acurácia no teste de vigilância.

A influência da acurácia no teste de vigilância foi superior à dos demais em todos os momentos, além de significativa, podendo ser preditiva na distinção se déficit possível a provável, ou se normal a déficit provável, tanto para ‘controle inibitório’ quanto para ‘flexibilidade cognitiva’. Apesar de que as estimativas devam ser consideradas pela variação da unidade da variável em questão e que houve alterações no papel preditivo obtidas através do tempo, os resultados sugerem, sim, ser ‘erros na vigilância’ uma medida indireta da Atenção Executiva uma vez que seu percentual de erro representa maior capacidade de enfoque na tarefa, mesmo diante dos estímulos incongruentes. Sua presença, significância e relação com outras variáveis apontaram para a necessidade de considerá-la elemento integrante e, finalmente, fator preditivo do declínio de Funções Executivas de pessoas com Parkinson.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Atenção Executiva pôde ser avaliada em ambiente de ambulatório no acompanhamento de pessoas com Parkinson e sem Parkinson, assim como comparada com teste neuropsicológico e escala de funcionalidade. Ela se mostrou preditiva na estimativa sobre a chance de ser normal em relação a possuir déficit provável nas Funções Executivas, mas isso dependeu de como se utilizaram os resultados do ANTI-V. Se for tomado o ‘controle executivo’ ou o ‘tempo de reação para estímulos incongruentes’, esse papel provavelmente não será melhor que pelas medidas de acurácia baseadas nos ‘percentuais médios de erro sob estímulo de vigilância’.

Não se observaram diferenças significativas entre as pessoas com Parkinson e sem Parkinson que foram declinantes nas Funções Executivas, indicando que o comportamento da Atenção Executiva não deve divergir tanto nas fases iniciais de declínio cognitivo, caso esse esteja presente, apesar da maior prevalência de comprometimento da ‘flexibilidade cognitiva’ e do ‘controle inibitório’ entre as pessoas com Parkinson. Cabe estudo com maior tempo de acompanhamento, uma limitação nesse projeto, para investigar se outras alterações, como da função visuoespacial, da linguagem ou mesmo das Funções Executivas de forma mais ampla poderiam contribuir mais adiante para distinção entre esses grupos. Além disso, o número de participantes que completaram um ano de acompanhamento e, sobretudo, a quantidade menor de escalas de funcionalidade devolvidas no início podem ter comprometido a análise.

Há que se rediscutir a definição de Atenção Executiva como independente de outros mecanismos atencionais a partir de instrumentos como o ANTI-V, uma vez que seu papel preditivo foi relacionado a medidas de acurácia obtidas de teste de vigilância. Deve-se reconhecer que direta ou inversamente suas medidas contribuíram significativamente como preditores de normalidade na amostra analisada e de forma superior ao ‘controle executivo’ na maior parte do tempo de acompanhamento, obtido este pela diferença de tempos de reação sob estímulo de congruência. O cálculo do ‘controle executivo’ foi significativo na definição de déficit possível em relação a provável, sendo contribuinte para mais especificidade no acompanhamento do ‘controle inibitório’.

A relação entre testes de vigilância e testes de congruência precisa ser investigada no futuro, assim como testes de alerta fásico e de orientação do olhar, seja no Parkinson, seja em outras condições médicas que se apresentem declinantes nas Funções Executivas. Através desse estudo, espera-se que procedimentos ambulatoriais no Brasil, em serviços públicos ou privados que

atendem pessoas com Parkinson, sejam revisados considerando a abordagem da Atenção Executiva. Almeja-se que, com isso, haja mais diagnóstico precoce e que tratamentos medicamentosos, estimulação cognitiva, psicoterapia e novas pesquisas sejam desenvolvidas trazendo benefícios na prevenção, ou mesmo, na minimização das dificuldades dessas pessoas.

REFERÊNCIAS

- ARNALDI, D. *et al.* What predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease? *Neurobiology of Aging*, v. 33, n. 6, p. 1127.e11–1127.e20, 6 jan. 2012.
- BADDELEY, A. Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, v. 63, p. 1–29, 2012.
- BARKLEY, R. A.; MURPHY, K. R. The nature of Executive Function (EF) deficits in daily life activities in adults with ADHD and their relationship to performance on EF tests. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, v. 33, n. 2, p. 137–158, jun. 2011.
- BERTOLAZI, A. N. *et al.* Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil* Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v.35, n.9, p.877-883, jan. 2009.
- BOHNEN, N. I.; ALBIN, R. L. Cholinergic denervation occurs early in Parkinson disease. *Neurology*, v. 73, n. 4, p. 256–257, 17 jun. 2009.
- BOORD, P. *et al.* Executive attention networks show altered relationship with default mode network in PD. *NeuroImage: Clinical*, v. 13, p. 1–8, 2017.
- BRAAK, H. *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, v. 24, n. 2, p. 197–211, mar. 2003.
- BRUCKI, S. M. D. *et al.* Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 61, n. 3B, p. 777–781, set. 2003.
- BUKOWSKI, M. *et al.* Limits of control: The effects of uncontrollability experiences on the efficiency of attentional control. *Acta Psychologica*, v. 154, p. 43–53, 1 jan. 2015.
- BUKOWSKI, M. *et al.* Different faces of (un)controllability: Control restoration modulates the efficiency of task switching. *Motivation and Emotion*, v. 43, n. 1, p. 12–34, 15 fev. 2019.
- BURGESS, P. W.; STUSS, D. T. Fifty Years of Prefrontal Cortex Research: Impact on Assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, v. 23, n. 9-10, p. 755–767, out. 2017.
- CALDERON, J. *et al.* Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, v. 70, n. 2, p. 157–164, 1 fev. 2001.
- CAMPOS, M. C. *et al.* Confiabilidade do Teste dos Cinco Dígitos em adultos brasileiros. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 65, n. 2, p. 135–139, jun. 2016.
- CASAGRANDE, M. *et al.* Assessing the three attentional networks in children from three to six years: A child-friendly version of the Attentional Network Test for Interaction. *Behavior Research Methods*, 30 set. 2021.
- CHAHINE, L. M. *et al.* Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings. *Movement Disorders*, v. 31, n. 1, p. 86–94, 1 jan. 2016.
- DAI, J. *et al.* The neuroelectrophysiological and behavioral effects of transcranial direct current stimulation on executive vigilance under a continuous monotonous condition. *Frontiers in Neuroscience*, v. 16, 7 set. 2022.
- DIAMOND, A. Executive functions. *Annual Review of Psychology*, v. 64, n. 1, p. 135–168, 2013.
- DONALDSON, I. James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, v. 45, n. 1, p. 84–86, 2015.

- DOWNES, J. J. *et al.* **Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: Evidence for a specific attentional dysfunction.** Neuropsychologia, v. 27, n. 11-12, p. 1329–1343, jan. 1989.
- DUJARDIN, K. *et al.* **Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease.** Journal of Neurology, v. 246, n. 9, p. 783–788, 22 set. 1999.
- FAN, J. *et al.* **Testing the efficiency and independence of attentional networks.** Journal of Cognitive Neuroscience, v. 14, n. 3, p. 340–347, 1 abr. 2002.
- FANG, C. *et al.* **Cognition deficits in parkinson's disease: Mechanisms and treatment.** *Parkinson's Disease*, v. 2020, n. 1, p. 1–11, 24 mar. 2020.
- GALLAGHER, A. *et al.* *Neurocognitive development disorders and disabilities.* [s.l.] Amsterdam Kidlington, Oxford Cambridge, Ma Elsevier, 2020.
- GODOY, V. P. *et al.* **Brazilian Portuguese transcultural adaptation of Barkley deficits in executive functioning scale (BDEFS).** Revista de Psiquiatria Clinica, v. 42, n. 6, p. 147–152, 1 nov. 2015.
- GOETZ, C. G. **The history of Parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies.** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 1, n. 1, set. 2011.
- GOETZ, C. G. *et al.* **Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results.** Movement Disorders, v. 23, n. 15, p. 2129–2170, 15 nov. 2008.
- HILKER, R. *et al.* **Nonlinear Progression of Parkinson Disease as Determined by Serial Positron Emission Tomographic Imaging of Striatal Fluorodopa F 18 Activity.** Archives of Neurology, v. 62, n. 3, p. 378–382, 1 mar. 2005.
- HUANG, C. *et al.* **Imaging markers of mild cognitive impairment: Multivariate analysis of CBF SPECT.** Neurobiology of Aging, v. 28, n. 7, p. 1062–1069, jul. 2007.
- ISHIGAMI, Y.; KLEIN, R. M. **Repeated measurement of the components of attention using two versions of the Attention Network Test (ANT): Stability, isolability, robustness, and reliability.** Journal of Neuroscience Methods, v. 190, n. 1, p. 117–128, jun. 2010.
- JANVIN, C. C.; AARSLAND, D.; LARSEN, J. P. **Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: A community-based, 4-year longitudinal study.** Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, v. 18, n. 3, p. 149–154, set. 2005.
- JOHNS, M. W. **A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale.** Sleep, v. 14, n. 6, p. 540–545, 1991.
- LIPPA, C. F. *et al.* **DLB and PDD boundary issues: Diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers.** Neurology, v. 68, n. 11, p. 812–819, 12 mar. 2007.
- LUNA, F. G. *et al.* **A vigilance decrement comes along with an executive control decrement: Testing the resource-control theory.** Psychonomic Bulletin and Review, v. 29, n. 5, p. 1831–1843, 1 out. 2022.
- MACLEOD, J. W. *et al.* **Appraising the ANT: Psychometric and Theoretical Considerations of the Attention Network Test.** Neuropsychology, v. 24, n. 5, p. 637–651, set. 2010.
- MARTÍNEZ-MARTÍN, P. *et al.* **Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure.** Movement Disorders, v. 9, n. 1, p. 76–83, 1994.
- McDONOUGH, I. M.; WOOD, M.M.; MILLER, W. S. **A Review of the Trajectory of Attentional Mechanisms in Aging and the Alzheimer's Disease Continuum through the Attention Network Test.** The Yale Journal of Biology and Medicine, v. 92, n. 1, p. 37, 25 mar. 2019.

- SANTANA, A. N. DE; MELO, M. R. A.; MINERVINO, C. A. DA S. M. **Instrumentos de Avaliação das Funções Executivas: Revisão Sistemática dos Últimos Cinco Anos.** Revista Avaliação Psicológica, v. 18, n. 1, 15 maio 2019.
- MIYAKE, A.; EMERSON, M. J.; FRIEDMAN, N. P. **Assessmen of Executive Functions in Clinical Settings: Problems and Recommendations.** Seminars in Speech and Language, v. Volume 21, n. Number 02, p. 0169–0183, 2000.
- O'CALLAGHAN, C.; LEWIS, S. J. G. **Cognition in Parkinson's disease.** International Review of Neurobiology, v. 133, p. 557–583, 2017.
- PAULETTI, C. *et al.* **Attention in Parkinson's disease with fatigue: evidence from the attention network test.** Journal of Neural Transmission, v. 124, n. 3, p. 335–345, 1 mar. 2017.
- PETERSEN, R. C. **Mild cognitive impairment as a diagnostic entity.** Journal of internal medicine, v. 256, n. 3, p. 183–94, 2004.
- PETERSEN, S. E.; POSNER, M. I. **The attention system of the human brain: 20 years after.** Annual Review of Neuroscience, jul. 2012.
- POSNER, M. I. *et al.* **Developing Attention: Behavioral and Brain Mechanisms.** Advances in Neuroscience, v. 2014, p. 1–9, 8 maio 2014.
- POSNER, M. I. **Attention: the mechanisms of consciousness.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 91, n. 16, p. 7398–7403, 2 ago. 1994.
- POSNER, M. I.; PETERSEN, S. E. **The Attention System of the Human Brain.** Annual Review of Neuroscience, v. 13, n. 1, p. 25–42, mar. 1990.
- POSNER, M. I.; ROTHBART, M.K. **Fifty years integrating neurobiology and psychology to study attention.** Biological Psychology, v. 180, 2023.
- POURZINAL, D. *et al.* **Profiling people with Parkinson's disease at risk of cognitive decline: Insights from PPMI and ICICLE-PD data.** Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring, v. 16, n. 3, 1 jul. 2024.
- RUEDA, M. R. *et al.* **Development of attentional networks in childhood.** Neuropsychologia, v. 42, n. 8, p. 1029–1040, 2004.
- ROBBINS, T. W.; COOLS, R. **Cognitive deficits in Parkinson's disease: A cognitive neuroscience perspective.** Movement Disorders, v. 29, n. 5, p. 597–607, 15 abr. 2014.
- ROCA, J. *et al.* **The moderating effects of vigilance on other components of attentional functioning.** Journal of Neuroscience Methods, v. 308, p. 151–161, 1 out. 2018.
- ROCA, J. *et al.* **Measuring vigilance while assessing the functioning of the three attentional networks: The ANTI-Vigilance task.** Journal of Neuroscience Methods, v. 198, n. 2, p. 312–324, 15 jun. 2011.
- ROSENBLUM, S. *et al.* **The Montreal Cognitive Assessment: Is It Suitable for Identifying Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease?** Movement Disorders Clinical Practice, v. 7, n. 6, p. 648–655, 1 ago. 2020.
- SALMON, D. P. *et al.* **Neuropsychological Deficits Associated with Diffuse Lewy Body Disease.** Brain and Cognition, v. 31, n. 2, p. 148–165, jul. 1996.
- SEDÓ, M. A. **5 cifras: una alternativa multilingüe y no lectora al test de Stroop.** Revista de Neurología, v. 38, n. 09, p. 824–824, 1 jan. 2004.
- SHETH, S. A. *et al.* **Human dorsal anterior cingulate cortex neurons mediate ongoing behavioural adaptation.** Nature, v. 488, n. 7410, p. 218–221, 9 ago. 2012.
- SIMON, D. K.; TANNER, C. M.; BRUNDIN, P. **Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology.** Clinics in Geriatric Medicine, v. 36, n. 1, p. 1–12, fev. 2020.

- SINGLETON, A. B. **alpha-Synuclein Locus Triplication Causes Parkinson's Disease.** Science, v. 302, n. 5646, p. 841–841, 31 out. 2003.
- SMID, J. *et al.* **Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: Syndromic Approach: Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology.** Dementia e Neuropsychologia, v. 16, n. 3, 2022.
- THOMSON, D. R.; BESNER, D.; SMILEK, D. **A Resource-Control Account of Sustained Attention: Evidence from Mind-Wandering and Vigilance Paradigms.** Perspectives on Psychological Science, v. 10, n. 1, p. 82–96, 21 jan. 2015.
- TRÖSTER, A. I. **Neuropsychological Characteristics of Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease with Dementia: Differentiation, Early Detection, and Implications for "Mild Cognitive Impairment" and Biomarkers.** Neuropsychology Review, v. 18, n. 1, p. 103–119, mar. 2008.
- VAN HEESBEEN, H. J.; SMIDT, M. P. **Entanglement of Genetics and Epigenetics in Parkinson's Disease.** Frontiers in Neuroscience, v. 13, 29 mar. 2019.
- WALLACE, E. R. *et al.* **Meta-Analysis of Cognition in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment and Dementia Progression.** Neuropsychology Review, 16 abr. 2021.
- WANG, C. *et al.* **Responses of human anterior cingulate cortex microdomains to error detection, conflict monitoring, stimulus-response mapping, familiarity, and orienting.** Journal of Neuroscience, v. 25, n. 3, p. 604–613, 19 jan. 2005.
- WEINTRAUB, D.; SOMOGYI, M.; MENG, X. **Rivastigmine in alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: An ADAS-Cog factor analysis.** American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias, v. 26, n. 6, p. 443–449, 2011.
- YOUNG, C. B. *et al.* **The Parkinson's Disease Composite of Executive Functioning: A Measure for Detecting Cognitive Decline in Clinical Trials.** Neurology, v. 103, n. 2, 13 jun. 2024.
- ZHOLDASSOVA, M.; KUSTUBAYEVA, A.; MATTHEWS, G. **The ANT Executive Control Index: No Evidence for Temporal Decrement.** Human Factors, v. 63, n. 2, p. 254–273, 1 mar. 2021.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS

Nome -----

CPF:

- PERFIL SOCIO-DEMOGRÁFICO

A. Idade:

50-60 anos 61-70 anos 71-80 anos

B. Gênero:

M F Outros

C. Escolaridade:

1- 4 anos 4-8 anos 9-11 anos > 11 anos

D. Dominância:

Sinistro Destro Ambi

E. Covid19 último ano:

S N Ignora

F. Uso de anticolinérgico, ansiolítico ou antidepressivo atualmente:

S N Ignora

Se sim, qual ou quais -----

G. Escala de Epworth:

- PERFIL CLÍNICO

H. Tempo de doença:

0 anos 1-5 anos 5-10 anos 10-15 anos > 15 anos

I. Lado de início da doença:

Não se aplica Ignora Ambi D E

J. Dose diária de levodopa:

< 250mg 250mg – 500mg 500mg- 750mg 750-1000mg >1000mg

K. Dose diária pramipexole:

0mg 0,375mg 0,75mg 1,5mg >1,5mg

L. UPDRS escore:

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa **EFICÁCIA DA ATENÇÃO EXECUTIVA COMO PREDITOR DO DECLÍNIO DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS DE PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON** porque foi atendido (a) ou está sendo atendido (a) em ambulatório da região metropolitana do Recife, ou por fazer parte da Associação de Parkinson em Pernambuco. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências da sua participação. Este é o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento.

Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores explicações. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe de saúde antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, deve entrar em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações e todas as dúvidas forem esclarecidas, e aceitar participar você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, nas duas vias (uma ficará com o pesquisador responsável e a outra, ficará com você, participante desta pesquisa).

PROPÓSITO DA PESQUISA

A atenção executiva é a capacidade que a pessoa tem de manter o foco durante a execução de tarefas mais trabalhosas, ou algo que a esteja distraindo. De acordo com estudos científicos, essa capacidade é muito importante para que a pessoa desenvolva suas Funções Executivas, ou seja, consiga organizar seus pensamentos, buscar a melhor forma de resolver um problema e não executar atos que as atrapalhem nessa intenção.

Então, o propósito dessa pesquisa é investigar, ou seja, averiguar, se ao medirmos essa capacidade de atenção executiva ao longo do tempo podemos detectar com antecedência o declínio dessas Funções Executivas. Sabe-se que as pessoas com Doença de Parkinson têm maior risco desse declínio, por isso pretendemos estudar a atenção executiva de pessoas com esse diagnóstico. Mas também de pessoas sem Parkinson, para descobrir se elas também têm esse problema.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Inicialmente, caso você aceite participar dessa pesquisa, você será submetido(a) a um questionário. Neste haverá perguntas sobre sua idade, o tempo que você esteve na escola, se tiver Parkinson há quanto tempo, e outras perguntas semelhantes. Ao todo serão 11 perguntas para pessoas com Parkinson e 7 (sete) perguntas para pessoas sem Parkinson. Além disso, você como participante será submetido(a) a um breve teste chamado mini-mental com 9 itens, que durará 5 (cinco) a 7 (sete) minutos. Se tiver Parkinson, você será submetido(a) ao exame físico para avaliar sua força, seus tremores, seu equilíbrio e outros itens de uma escala chamada UPDRS, com 27 itens e em até 20 minutos. Através dessa escala e desse questionário, teremos um perfil da pessoa e do como está sua doença caso tenha Parkinson. As pessoas sem Parkinson não precisarão responder ao UPDRS.

A seguir, você, seja com Parkinson ou não, receberá e será instruído(a) sobre outra escala com 89 itens, que poderá levar para casa, responder em uma hora ou mais, conforme sua comodidade, e trazer posteriormente. Essa escala tratará de suas dificuldades no dia a dia e poderá ser preenchida com ajuda de seu acompanhante ou cônjuge. Por fim, nesse primeiro encontro, você será submetido a um teste neuropsicológico chamado de FDT, que durará até 10 minutos. Trata-se de uma folha com vários retângulos contendo números ou asteriscos. Você precisará realizar algumas tarefas que lhe serão explicadas naquele momento pelo pesquisador. A duração de toda essa primeira fase será de até 01 hora e ocorrerá numa sala reservada, especialmente preparada para esse momento, no ambulatório do Hospital Getúlio Vargas.

Após **duas a quatro semanas**, conforme sua conveniência, no horário manhã ou tarde como for melhor para você, será submetido(a) a um outro teste em que será usado um computador de mesa ou portátil. Nesse teste lhe será apresentada uma tela com alguns “carrinhos” em posições diferentes, em que você deverá prestar atenção e cumprir uma tarefa teclando no computador. Esse encontro ocorrerá na mesma sala em que você esteve previamente. A duração desse segundo encontro será de no máximo 40 minutos. A escala BDFES que você preencheu em casa deverá ser devolvida nesse encontro.

Posteriormente, você deverá voltar ao ambulatório após **4 (quatro) meses, 8 (oito) meses e 12 meses** para ser reavaliado novamente pelo FDT e pelo mesmo teste com computador anterior. O tempo de cada um desses encontros será de até 60 minutos no mesmo local. Os pesquisadores

agendarão seu retorno conforme sua conveniencia, no mesmo turno que você foi submetido no primeiro encontro.

RISCOS

Essa pesquisa poderá lhe expor a alguns riscos. Há possibilidade de você se sentir fatigado, cansado, durante os testes. Para evitar que isso ocorra, o pesquisador limitará o tempo de avaliação em até 60 minutos em cada encontro, usará um cronômetro durante o encontro o qual você poderá acompanhar. Outra medida é que os encontros ocorrerão em ambiente confortável e em horário de sua preferência, seja no turno da manhã ou da tarde. Além disso, você poderá se sentir constrangido(a) por eventual dificuldade na execução dos testes, mas será esclarecido que os resultados serão armazenados em sigilo pela equipe de pesquisadores e que você poderá se retirar da pesquisa, dos encontros agendados e dos testes durante sua execução, a qualquer momento que julgar necessário.

BENEFÍCIOS

Essa pesquisa terá como benefício direto para você, seja com Parkinson, seja sem Parkinson, a avaliação neuropsicológica que lhe será oferecida. Se for detectada alteração ou problema ao longo do tempo de seu acompanhamento, você será encaminhado(a) a serviços especializados de Neurologia no Hospital Getúlio Vargas e de Cognição no Hospital da Restauração. O agendamento para esses ambulatórios será realizado pela equipe de pesquisadores, caso você apresente algum declínio das funções executivas, acompanhamento este que continuará mesmo depois de finalizada a pesquisa. Você poderá ser beneficiado(a), considerando que será um diagnóstico precoce. Da mesma forma, essa pesquisa trará benefícios no sentido de ajudar a criar políticas públicas que atendam ao desenvolvimento e acesso à avaliação neuropsicológica, avaliação cognitiva e acompanhamento de pessoas com Doença de Parkinson sem demência. Com isso, os resultados dessa pesquisa poderão ajudar futuros pacientes de ambulatórios em todo país.

CUSTOS

Você não precisará pagar por quaisquer procedimentos ou testes nesses encontros, como parte dessa pesquisa. A equipe de pesquisadores não se responsabilizará por despesas de transporte até os encontros programados com você participante, nem se responsabilizará com despesas de alimentação.

CONFIDENCIALIDADE

Caso você decida participar da pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa; seus dados somente serão utilizados depois de se tornarem anônimos, ou seja, eles não terão referência a seu nome. Somente os pesquisadores autorizados terão acesso aos seus dados e resultados de testes; Mesmo quando seus dados forem utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Você terá ampla liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento, em qualquer momento, em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo ou penalização alguma, conforme a Resolução CNS 510 de 2016, Artigo 17, Inciso III e a Resolução CNS 466 de 2012, Artigo IV.3 item d); Se você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deverá ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida e todas as informações de seus dados serão excluídos da pesquisa.

ACESSO AOS RESULTADOS DA PESQUISA

Você poderá ter acesso a qualquer resultado relacionado à pesquisa que se tiver interesse, poderá receber uma cópia destes resultados. Se detectadas alterações ao longo do acompanhamento, você receberá orientações da equipe de pesquisadores e poderá ser encaminhado a serviços especializados como ambulatórios de Neurologia ou serviços de Psicologia para auxiliar você com estimulação cognitiva ou seguimento clínico, seja você com Parkinson ou não.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Através desse termo, você garante ter recebido da pessoa responsável pela obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido explicações claras sobre o conteúdo das informações e que esta se colocou à disposição para responder as suas perguntas sempre que você tiver novas dúvidas; Você terá garantia de acesso à informação em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para FELIPE CÉSAR GOMES DE ANDRADE, telefone (081) 98851-0386, no horário comercial, ou pelo e-mail: felipe.candrade@ufpe.br. Ou ligue para RENATA MARIA TOSCANO BARRETO LYRA NOGUEIRA, telefone (081) 2126-7330, no horário comercial, ou pelo e-mail: renata.nogueira@ufpe.br. Informa-se a você participante que: Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de

Pernambuco. Caso você tenha alguma consideração ou dúvida sobre a pesquisa, entre em contato com o CEP-UFPE.

O CEP-UFPE tem o objetivo de defender os interesses dos participantes da pesquisa, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP da UFPE está situado na **Av. das Engenharias, s/n. prédio do CCS - 1º andar, sala 4. Fone: 81 2126.8588, E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br.** O CEP da UFPE funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 08h às 17h. Este Termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você participante e a outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são os procedimentos a serem realizados, os riscos, os benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes. Entendi também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e que minhas dúvidas serão explicadas a qualquer tempo. Entendo que meu nome não será publicado e será assegurado o meu anonimato. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e sei que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o andamento da pesquisa, sem prejuízo ou penalização alguma.

Eu, por intermédio deste,

- CONCORDO, dou livremente meu consentimento para participar desta pesquisa.
- NÃO CONCORDO.

Nome e Assinatura do Participante da Pesquisa

Data

—

Nome e Assinatura da Testemunha Imparcial 1

Data

Nome e Assinatura da Testemunha Imparcial 2

Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao participante de pesquisa acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo.

Nome e Assinatura do Responsável pela Obtenção do Termo // Data

Rubrica do pesquisador responsável

Rubrica do participante ou impressão digital

APÊNDICE C - SÍMBOLOS E TABELAS DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis dependentes:

Y1 = controle inibitório

Y2 = flexibilidade cognitiva

Y3 = funcionalidade executiva

Y4 = disfunção executiva

Variáveis independentes:

X1 = média dos tempos de reação para estímulo congruente

X2 = média dos tempos de reação para estímulo incongruente

X3 = média dos tempos de reação para estímulo de vigilância

X4= mediana dos tempos de reação estímulo congruente

X5 =mediana dos tempos de reação para estímulo incongruente

X6= diferenças entre as médias de percentuais de erro para estímulo incongruente e congruente ou ‘diferença de erros’

X7= mediana dos tempos de reação para estímulo de vigilância

X8 =média dos percentuais de erro para estímulo de vigilância ou ‘erros na vigilância’

X9= média dos tempos desde início do bloco no ANTI-V até a reação do participante para estímulos congruentes.

X10= média dos tempos desde início do bloco no ANTI-V até a reação do participante para estímulos incongruentes.

CONTROLE EXECUTIVO = diferença entre as médias de tempos de reação para estímulo incongruente e estímulo congruente.

Tabela 11 – Médias (desvio-padrão) e medianas (mínimo-máximo) dos tempos de reação sob estímulo de vigilância e de congruência, controle executivo, tempo até início do teste (em milissegundos) e percentuais médios de erro dos declinantes nas Funções Executivas, divididos por grupos e dois momentos do acompanhamento (vide convenção das variáveis acima)

Variável	Grupo	Momento 1 Média (DP) / Mediana (Mín-Máx)	Momento 3 Média (DP) / Mediana (Mín-Máx)	P-valor
X1	CONTROLES	854.80 (326.71) / 765.00 (434-1381)	790.75 (407.40) / 668.50 (482-1344)	0.969
	PARKINSON	866.47 (180.54) / 838.00 (520-1163)	895.00 (325.23) / 898.00 (476-1422)	
X2	CONTROLES	0.909t	0.664t	0.460
	PARKINSON	930.10 (326.24) / 819.00 (485-1500)	878.25 (430.04) / 793.00 (517-1410)	
X3	CONTROLES	898.93 (194.83) / 901.00 (439-1246)	913.67 (302.88) / 955.00 (468-1374)	0.237
	PARKINSON	0.767t	0.881t	
X4	CONTROLES	1094.67 (311.91) / 1218.00 (600-1434)	828.67 (306.82) / 930.00 (484-1072)	0.675
	PARKINSON	1000.00 (268.12) / 988.00 (560-1432)	1221.20 (289.36) / 1196.00 (935-1519)	
X5	CONTROLES	0.446t	0.119t	0.440
	PARKINSON	822.80 (334.09) / 749.00 (391-1344)	813.38 (364.67) / 715.50 (467-1433)	
X6	CONTROLES	863.33 (235.85) / 844.00 (480-1267)	859.63 (255.93) / 810.00 (454-1477)	0.977
	PARKINSON	0.725t	0.721t	
X7	CONTROLES	831.00 (320.87) / 782.00 (391-1363)	878.38 (388.99) / 722.00 (476-1508)	0.095
	PARKINSON	906.60 (262.64) / 927.00 (410-1348)	883.13 (253.22) / 862.00 (424-1401)	
X8	CONTROLES	0.525t	0.971t	0.763
	PARKINSON	0.0270 (0.0638) / 0.0200 (-0.060-0.130)	0.0462 (0.1024) / 0.0300 (-0.080-0.260)	
X9	CONTROLES	0.0633 (0.1305) / 0.0500 (-0.110-0.450)	0.1038 (0.1348) / 0.0600 (-0.040-0.510)	0.977
	PARKINSON	0.523u	0.176u	
X10	CONTROLES	963.00 (425.39) / 1110.00 (310-1406)	867.71 (362.27) / 896.00 (362-1332)	0.095
	PARKINSON	1049.50 (240.99) / 996.50 (707-1578)	1078.23 (359.84) / 1109.00 (433-1538)	
X11	CONTROLES	0.567t	0.229t	0.763
	PARKINSON	0.7320 (0.2581) / 0.7600 (0.410-1.000)	0.7262 (0.2554) / 0.8250 (0.230-1.000)	

	PARKINSON	0.6867 (0.3097) / 0.7800 (0.110-1.000)	0.6837 (0.2891) / 0.7700 (0.160-1.000)	
		0.889u	0.728t	
Controle Executivo	CONTROLES	75.30 (48.22) / 61.50 (5-148)	87.50 (72.59) / 62.50 (31-194)	0.575
	PARKINSON	33.71 (81.23) / 35.00 (-84-264)	21.75 (42.52) / 15.00 (-15-72)	
		0.065u	0.169t	

*p-valor para o teste F para medidas repetidas considerando a interação entre os momentos (tempo 1, 2 e 3) e o grupo (controle ou Parkinson). Interpretação: Caso o p-valor seja menor que 0.05 pode-se considerar que houve diferença significativa na variável ao longo do tempo quando se compara os grupos (controle ou Parkinson).

** Teste t para comparação de médias entre grupos independentes, no contexto, compara os grupos a cada momento. Caso seja menor que 0.05 pode-se considerar que no determinado momento houve diferença significativa entre os grupos.

TABELA 16 – CONTROLE INIBITÓRIO INÍCIO DO ACOMPANHAMENTO (REGRESSÃO)

Déficit clínico possível - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	16.8600	< .001
Controle Executivo_1	-0.1166	0.655
X5_1	0.0102	0.789
X6_1	-9.9657	< .001
X7_1	-0.0357	0.402
X8_1	58.1507	< .001
Sem Déficit - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	39.9332	< .001
Controle Executivo_1	-0.0784	0.763
X5_1	8.06e-4	0.983
X6_1	-2.0441	< .001
X7_1	-0.0408	0.333
X8_1	42.9347	< .001

**TABELA 17 – FLEXIBILIDADE COGNITIVA INÍCIO DO ACOMPANHAMENTO
(REGRESSÃO)**

Déficit clínico possível - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	3.548	< .001
Controle Executivo_1	-0.296	< .001

Déficit clínico possível - Déficit clínico provável	Estimativa	p
X5_1	0.271	<.001
X6_1	6.803	<.001
X7_1	-0.188	<.001
X8_1	11.893	<.001
Sem Déficit - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	6.571	<.001
Controle Executivo_1	-0.309	<.001
X5_1	0.270	<.001
X6_1	9.273	<.001
X7_1	-0.188	<.001
X8_1	10.074	<.001

TABELA 18 – CONTROLE INIBITÓRIO FINAL DO ACOMPANHAMENTO (REGRESSÃO)

Déficit clínico possível - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	-58.6988	<.001
Controle Executivo_3	-3.1956	<.001
X5_3	0.1207	0.976
X6_3	5.3969	<.001
X7_3	-0.0444	0.987
X8_3	52.6245	<.001
Sem Déficit - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	122.3446	<.001
Controle Executivo_3	-0.4606	0.962
X5_3	0.1462	0.977
X6_3	4.1549	<.001
X7_3	-0.2195	0.953
X8_3	18.5021	<.001

TABELA 19 – FLEXIBILIDADE COGNITIVA FINAL DO ACOMPANHAMENTO (REGRESSÃO)

Déficit clínico possível - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	-7.1808	<.001
Controle Executivo_3	0.0265	0.903
X4_3	0.8493	0.954

Déficit clínico possível - Déficit clínico provável	Estimativa	p
X5_3	-0.7187	0.962
X6_3	-1.3754	<.001
X7_3	-0.0994	0.995
X8_3	-7.2659	<.001
Sem Déficit - Déficit clínico provável	Estimativa	p
Intercepto	14.2684	<.001
Controle Executivo_3	-0.2811	0.987
X4_3	-0.0270	0.999
X5_3	0.2123	0.990
X6_3	-2.6964	<.001
X7_3	-0.1575	0.968
X8_3	-5.9105	<.001

Foram construídos modelos multinominais (modelo para variáveis categóricas com mais de duas categorias). Caso o p-valor seja menor que 0.05 a variável da linha é significativa para o modelo, e a sua estimativa indica a quantificação da sua influência em percentual na variável dependente. Ex.: Considerando o momento 1, X6 é significativa no modelo para Y1, pois seu p-valor foi <0.001, e sua estimativa indica, por ser negativa, que à medida que X6 aumenta a chance de um paciente ter déficit possível diminui em relação a chance de ele ter déficit provável.

ANEXO A – MINIEXAME DO ESTADO MENTAL

MINIEXAME DO ESTADO MENTAL

(Brucki *et al.*, 2003)

1. **Orientação temporal** - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)
 - . Que dia é hoje?
 - . Em que mês estamos?
 - . Em que ano estamos?
 - . Em que dia da semana estamos?
 - . Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)
2. **Orientação espacial** - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)
 - . Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala. apontando para o chão)
 - . Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa).
 - . Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima.
 - . Em que cidade nós estamos?
 - . Em que Estado nós estamos?
3. **Memória imediata:** Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo (dê 1 ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1^a vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.
4. **Cálculo:** subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere 1 ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir.
5. **Evocação das palavras:** pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir. 1 ponto para cada.
6. **Nomeação:** peça para o sujeito nomear os objetos mostrados (relógio, caneta). 1 ponto para cada.
7. **Repetição:** Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim. Nem aqui, nem ali, nem lá. Considere somente se a repetição for perfeita (1 ponto)

8. **Comando:** Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). Total de 3 pontos. Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

9. **Leitura:** mostre a frase escrita. FECHE OS OLHOS. e peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando.

10. **Frase:** Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos (1 ponto).

11. **Cópia do desenho:** mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos (1 ponto)

ANEXO B – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

(Bertolazi *et al.*, 2008)

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

0 = nunca cochilaria

1 = pequena probabilidade de cochilar

2 = probabilidade média de cochilar

3 = grande probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
	0	1	2	3
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

ANEXO C - ESCALA UNIFICADA DE AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON

I. ESTADO MENTAL/COMPORTAMENTO/ESTADO EMOCIONAL Escore

1. Comportamento Intelectual

0= NENHUM

1= MÍNIMO. Esquecimento consistente com lembrança parcial de eventos, sem outras dificuldades

2= MODERADO. Perda moderada da memória, com desorientação. Dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Mínimo, mas definitivo comprometimento das atividades em casa, com necessidade de ajuda ocasional.

3= GRAVE. Perda grave de memória com desorientação temporal e, freqüentemente de lugar. Grande dificuldade de resolver problemas.

4= GRAVE. Perda grave da memória com orientação preservada apenas para sua pessoa. Incapaz de fazer julgamentos ou resolver problemas. Necessita de muita ajuda para cuidados pessoais. Não pode ficar sozinho em nenhuma situação.

2. Desordem do Pensamento (devido à demência ou intoxicação por drogas)

0= nenhum

1= sonhos vívidos

2= alucinações “benignas” com julgamento (insight) mantido

3= ocasionais a frequentes alucinações sem julgamento, podendo interferir com as atividades diárias.

4= alucinações frequentes ou psicose evidente. Incapaz de cuidar-se.

3. Depressão

1= ausente

2= períodos de tristeza ou culpa acima do normal. Nunca permanece por dias ou semanas.

3= depressão permanente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso, desinteresse).

4= depressão permanente com sintomas vegetativos. Pensamento ou tentativa de suicídio.

4. Motivação/Iniciativa

0= normal

1= mais passivo, menos interessado que o habitual

2= perda da iniciativa ou desinteresse por atividades fora do dia a dia

II. ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

5. Fala

0= normal

1= comprometimento superficial. Nenhuma dificuldade em ser entendido.

2= comprometimento moderado. Solicitado a repetir frases, às vezes.

3= comprometimento grave. Solicitado frequentemente a repetir frases.

4= retraído, perda completa da motivação.

6. Salivação

0= normal

1= excesso mínimo de saliva, mas perceptível. Pode babar à noite.

2= excesso moderado de saliva. Pode apresentar alguma baba (drooling).

3= excesso acentuado de saliva. Baba frequentemente.

4= baba continuamente. Precisa de lenço constantemente.

7. Deglutição

0= normal

1= engasgos raros

2= engasgos ocasionais

3= deglute apenas alimentos moles.

4= necessita de sonda nasogástrica ou gastrostomia.

8. Escrita

0= normal

1= um pouco lenta ou pequena.

- 2= menor e mais lenta, mas as palavras são legíveis.
 3= gravemente comprometida. Nem todas as palavras são comprometidas.
 4= a maioria das palavras não são legíveis.
9. Cortar alimentos ou manipular
 0= normal
 1= lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.
 2= capaz de cortar os alimentos, embora desajeitado e lento. Pode precisar de ajuda.
 3= alimento cortado por outros, ainda pode alimentar-se, embora lentamente.
 4= precisa ser alimentado por outros.
10. Vestir
 0= normal.
 1= lento, mas não precisa de ajuda.
 2= necessita de ajuda para abotoar e colocar os braços em mangas de camisa.
 3= necessita de bastante ajuda, mas consegue fazer algumas coisas sozinho.
 4= não consegue vestir-se (nenhuma peça) sem ajuda.
11. Higiene
 0= normal.
 1= lento, mas não precisa de ajuda.
 2= precisa de ajuda no chuveiro ou banheira, ou muito lento nos cuidados de higiene.
 3= necessita de assistência para se lavar, escovar os dentes, pentear-se, ir ao banheiro.
 4= sonda vesical ou outra ajuda mecânica.
12. Girar no leito e colocar roupas de cama.
 0= normal.
 1= lento e desajeitado, mas não precisa de ajuda.
 2= pode girar sozinho na cama ou colocar os lençóis, mas com grande dificuldade.
 3= pode iniciar, mas não consegue rolar na cama ou colocar lençóis.
 4= não consegue fazer nada.
13. Quedas (não relacionadas ao freezing)
 0= nenhuma
- 1= quedas raras.
 2= cai ocasionalmente, menos de uma vez por dia.
 3= cai, em média, uma vez por dia.
 4= cai mais de uma vez por dia.
14. Freezing quando anda
 0= nenhum
 1= raro freezing quando anda, pode ter hesitação no início da marcha.
 2= freezing ocasional, enquanto anda.
 3= freezing frequente, pode cair devido ao freezing.
 4= quedas frequentes devido ao freezing.
15. Marcha
 0= normal.
 1= pequena dificuldade. Pode não balançar os braços ou tende a arrastar as pernas.
 2= dificuldade moderada, mas necessita de pouca ajuda ou nenhuma.
 3= dificuldade grave na marcha, necessita de assistência.
 4= não consegue andar, mesmo com ajuda.
16. Tremor
 0= ausente.
 1= presente, mas infrequente.
 2= moderado, mas incomoda o paciente.
 3= grave, interfere com muitas atividades.
 4= marcante, interfere na maioria das atividades.
17. Queixas sensitivas relacionadas ao parkinsonismo
 0= nenhuma.
 1= dormência e formigamento ocasional, alguma dor.

2= dormência, formigamento e dor frequente, mas suportável.

3= sensações dolorosas frequentes.

4= dor insuportável.

III. EXAME MOTOR

18. Fala

0= normal.

1= perda discreta da expressão, volume ou dicção.

2= comprometimento moderado. Arrastado, monótono, mas compreensível.

3= comprometimento grave, difícil de ser entendido.

4= incompreensível.

19. Expressão Facial

0= normal.

1= hipomimia mínima.

2= diminuição pequena, mas anormal, da expressão facial.

3= hipomimia moderada, lábios caídos/afastados por algm tempo.

4= fáscies em máscara ou fixa, com pedra grave ou total da expressão facial. Lábios afastados $\frac{1}{4}$ de polegada ou mais.

20. Tremor de Repouso

0= ausente.

1= presente, mas infrequente ou leve.

2= persistente, mas de pouca amplitude, ou moderado em amplitude, mas presente de maneira intermitente.

3= moderado em amplitude, mas presente a maior parte do tempo.

4= com grande amplitude e presente a maior parte do tempo.

21. Tremor postural ou de ação nas mãos

0= ausente

1= leve, presente com a ação.

2= moderado em amplitude, presente com a ação.

3= moderado em amplitude tanto na ação quanto mantendo a postura.

4= grande amplitude, interferindo com a alimentação.

22. Rígidez (movimento passivo das grandes articulações, com paciente sentado e relaxado, ignorar roda denteadas).

0= ausente

1= pequena ou detectável somente quando ativado por movimentos em espelho de outros.

2= leve e moderado.

3= marcante, mas pode realizar o movimento completo da articulação.

4= grave e o movimento completo da articulação só ocorre com grande dificuldade.

23. Bater dedos continuamente – polegar no indicador em sequências rápidas com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez.

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

24. Movimentos das mãos (abrir e fechar as mãos em movimentos rápidos e sucessivos e com a maior amplitude possível, uma mão de cada vez).

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação freqüente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

25. Movimentos rápidos alternados das mãos (pronação e supinação das mãos, horizontal ou verticalmente, com a maior amplitude possível, as duas mãos simultaneamente).

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

26. Agilidade da perna (bater o calcâncar no chão em sucessões rápidas, levantando toda a perna, a amplitude do movimento deve ser de cerca de 3 polegadas/ $\pm 7,5$ cm).

0= normal

1= leve lentidão e/ou redução da amplitude.

2= comprometimento moderado. Fadiga precoce e bem clara. Pode apresentar parada ocasional durante o movimento.

3= comprometimento grave. Hesitação frequente para iniciar o movimento ou paradas durante o movimento que está realizando.

4= realiza o teste com grande dificuldade, quase não conseguindo.

27. Levantar-se da cadeira (de espaldo reto, madeira ou ferro, com braços cruzados em frente ao peito).

0= normal

1= lento ou pode precisar de mais de uma tentativa

2= levanta-se apoiando nos braços da cadeira.

3= tende a cair para trás, pode tentar se levantar mais de uma vez, mas consegue levantar-se

4= incapaz de levantar-se sem ajuda.

28. Postura

0= normal em posição ereta.

1= não bem ereto, levemente curvado para frente, pode ser normal para pessoas mais velhas.

2= moderadamente curvado para frente, definitivamente anormal, pode inclinar-se um pouco para os lados.

3= acentuadamente curvado para frente com cifose, inclinação moderada para um dos lados.

4= bem fletido com anormalidade acentuada da postura.

29. Marcha

0= normal

1= anda lentamente, pode arrastar os pés com pequenas passadas, mas não há festinação ou propulsão.

2= anda com dificuldade, mas precisa de pouca ajuda ou nenhuma, pode apresentar alguma festinação, passos curtos, ou propulsão.

3= comprometimento grave da marcha, necessitando de ajuda.

4= não consegue andar sozinho, mesmo com ajuda.

30. Estabilidade postural (resposta ao deslocamento súbito para trás, puxando os ombros, com paciente ereto, de olhos abertos, pés separados, informado a respeito do teste)

0= normal

1= retropulsão, mas se recupera sem ajuda.

2= ausência de respostas posturais, cairia se não fosse auxiliado pelo examinador.

3= muito instável, perde o equilíbrio espontaneamente.

4= incapaz de ficar ereto sem ajuda.

31. Bradicinesia e hipocinesia corporal (combinação de hesitação, diminuição do balançar dos braços, pobreza e pequena amplitude de movimentos em geral)

0= nenhum.

1= lentidão mínima. Podia ser normal em algumas pessoas. Possível redução na amplitude.

2= movimento definitivamente anormal. Pobreza de movimento e um certo grau de lentidão.

3= lentidão moderada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

4= lentidão acentuada. Pobreza de movimento ou com pequena amplitude.

IV. COMPLICAÇÕES DA TERAPIA (NA SEMANA QUE PASSOU)

A. DISCINESIAS

32. Duração. Que percentual do dia acordado apresenta discinesias?

0= nenhum

1= 25% do dia.

2= 26 - 50% do dia.

3= 51 – 75% do dia.

4= 76 – 100% do dia.

33. Incapacidade. Quão incapacitante é a discinesia?

0= não incapacitante.

1= incapacidade leve.

2= incapacidade moderada.

3= incapacidade grave.

4= completamente incapaz.

34. Discinesias dolorosas. Quão dolorosas são as discinesias?

0= não dolorosas.

1= leve.

2= moderada.

3= grave.

4= extrema.

35. Presença de distonia ao amanhecer.

1= sim

0= não

B. FLUTUAÇÕES CLÍNICAS

36. Algum período off previsível em relação ao tempo após a dose do medicamento?

1= sim

0= não

37. Algum período off imprevisível em relação ao tempo após a dose do medicamento?

1= sim

0= não

38. Algum período off se instala subitamente? Em poucos segundos?

1= sim

0= não

Qual o percentual de tempo acordado, em um dia, o paciente está em off, em média?

0= nenhum

1= 25% do dia.

2= 26 - 50% do dia.

3= 51 – 75% do dia.

4= 76 – 100% do dia.

C. OUTRAS COMPLICAÇÕES

40. o paciente apresenta anorexia, náusea ou vômito?

1= sim

0= não

41. o paciente apresenta algum distúrbio do sono? Insônia ou hipersonolência.

1= sim

0= não

42. o paciente apresenta hipotensão ortostática sintomática?

1= sim.

0= não

TOTAL

FONTE: 1) Horta W. Escalas clínicas para avaliação de pacientes com doença de Parkinson. In: Meneses MS, Teive, HAG. Doença de Parkinson: aspectos clínicos e cirúrgicos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. cap.8, p.83-96, 1996. 2) Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gómez JB, Martínez-Sarriés J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. Mov Disord; vol. 9, p 76-831994. 3) Martignoni E, Franchignoni F, Pasetti C, Ferriero G, Picco D. Psychometric properties of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale and of the Short Parkinson's Evaluation Scale. Neurol Sci. vol.;24 pp 190-1, 2003.

ANEXO D –ATTENTION NETWORK TEST

Representações do ANT com estímulos na forma de setas, distratores (*flankers*) e pistas (*cues*).

Participante é colocado diante da tela do computador e instruído a acionar determinadas teclas conforme o estímulo, como a figura de um carro ou de uma seta, se apresentar para direita ou para esquerda. Além disso, deverá acionar a tecla de espaço caso esse mesmo estímulo esteja um pouco deslocado do centro. As telas são alteradas de tempos em tempos. O índice de acertos e o tempo de reação é medido pelo *software*. São apresentados de 3 a 8 blocos de telas de diferentes com tempo total de 15 a 30 minutos.

