

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PADRÃO SEQUENCIAL DE MODIFICAÇÕES ACÚSTICAS DA VOZ, FALA,  
FLUÊNCIA VERBAL E SINTOMATOLOGIA MOTORA APÓS INTERRUPTÃO  
DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA DO NÚCLEO SUBTALÂMICO**

**ALINE JULIANE ROMANN**

**PORTO ALEGRE**

**2012**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PADRÃO SEQUENCIAL DE MODIFICAÇÕES ACÚSTICAS DA VOZ, FALA,  
FLUÊNCIA VERBAL E SINTOMATOLOGIA MOTORA APÓS INTERRUPTÃO  
DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA DO NÚCLEO SUBTALÂMICO**

**ALINE JULIANE ROMANN**

**Orientador: Carlos Roberto de Mello Rieder**

**Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências  
Médicas, UFRGS, como requisito para  
obtenção do título de Mestre.**

**Porto Alegre**

**2012**

### CIP - Catalogação na Publicação

ROMANN, ALINE JULIANE

PADRÃO SEQUENCIAL DE MODIFICAÇÕES ACÚSTICAS DA VOZ, FALA, FLUÊNCIA VERBAL E SINTOMATOLOGIA MOTORA APÓS INTERRUPTÃO DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA DO NÚCLEO SUBTALÂMICO / ALINE JULIANE ROMANN. -- 2012. 135 f.

Orientadora: CARLOS ROBERTO DE MELLO RIEDER.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA. 2. DOENÇA DE PARKINSON. 3. VOZ. 4. FALA. 5. FLUÊNCIA VERBAL. I. RIEDER, CARLOS ROBERTO DE MELLO, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## DEDICATÓRIA

Às pessoas que possuem Doença de Parkinson.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Carlos Rieder pela oportunidade, incentivo e aprendizado.

À Dra. Maira Olchik pelo incentivo e carinho.

Ao Dr. Telmo Reis e Dr. Alexandre Reis pela colaboração e encaminhamento de pacientes.

Ao Dr. Artur Schuh pelo auxílio e paciência.

Ao Dr. Márcio Medeiros pelo auxílio no final desta etapa.

Às fonoaudiólogas Carla Cielo, Giovana Diaferia e Silvia Dornelles pela dedicação e competência.

Aos meus pais, Luiz e Noeli, pelo amor incondicional e o apoio.

À Carine Freitas pelo incentivo e amizade.

Ao PPGCM pela oportunidade.

À Universidade e CNPq pela bolsa de assistência.

Aos pacientes e seus acompanhantes por tornarem possível esta pesquisa.

*“Tantas vezes pensamos ter chegado, tantas vezes é preciso ir mais além”.*

*(Fernando Pessoa)*

## SUMÁRIO

RESUMO .....	11
ABSTRACT.....	13
LISTA DE TABELAS .....	15
LISTA DE FIGURAS .....	16
LISTA DE ABREVIATURAS .....	17
1 INTRODUÇÃO .....	21
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	23
2.1 DOENÇA DE PARKINSON .....	23
2.2 ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA (DBS) .....	27
2.3 VOZ .....	29
2.4 CONTROLE CENTRAL DA FONAÇÃO .....	32
2.5 PARÂMETROS ACÚSTICOS DA VOZ .....	34
2.6 SINTOMAS VOCAIS NA DOENÇA DE PARKINSON .....	36
2.7 O EFEITO DO DBS NO DESEMPENHO VOCAL .....	37
2.8 O EFEITO DO DBS NA FALA .....	41
2.9 O EFEITO DO DBS NA FLUÊNCIA VERBAL .....	44
3 JUSTIFICATIVA .....	47

<b>5 OBJETIVOS .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>48</b>
<b>5.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS DA REVISÃO .....</b>	<b>50</b>
<b>ARTIGO 1: COGNITIVE ASSESSMENT INSTRUMENTS IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS UNDERGOING DEEP BRAIN STIMULATION .....</b>	<b>57</b>
<b>ARTIGO 2: DISCONTINUATION OF SUBTHALAMIC DEEP BRAIN STIMULATION: EFFECT ON MOTOR SYMPTONS, VOICE, SPEECH AND VERBAL FLUENCY .....</b>	<b>96</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>99</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>100</b>
<b>METHODS .....</b>	<b>103</b>
<i>Patients .....</i>	<i>103</i>
<i>Patient Evaluation .....</i>	<i>103</i>
<i>Voice acoustics assessment .....</i>	<i>104</i>
<i>Speech perception assessment .....</i>	<i>105</i>
<i>Phonologic verbal fluency assessment .....</i>	<i>105</i>
<i>Statistical analysis .....</i>	<i>105</i>
<b>RESULTS .....</b>	<b>106</b>
<i>UPDRS III evaluation .....</i>	<i>106</i>



<i>UPDRS Speech</i> .....	106
<i>Voice Acoustic analysis</i> .....	108
<i>Phonologic Verbal Fluency Evaluation</i> .....	109
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>110</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>114</b>
<b>REFERENCE</b> .....	<b>115</b>
<b>CONSIDERAÇÕES GERAIS</b> .....	<b>118</b>
<b>ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	<b>121</b>
<b>ANEXO 2: INSTRUCTIONS FOR AUTHORS - JOURNAL OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY</b> .....	<b>122</b>

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Estimulação cerebral profunda (ECP) do núcleo subtalâmico (NST) é uma técnica neurocirúrgica utilizada para tratamento de indivíduos com Doença de Parkinson (DP) idiopática quando a terapia farmacológica não atinge mais a sua finalidade. Entretanto, a ECP provoca deterioração nos sintomas fonarticulatórios e fluência verbal. Durante as testagens vocais estudos mostram grande variação do intervalo entre a desativação da ECP e o início das tarefas vocais sendo inconclusivo seu efeito. Este estudo teve o objetivo de verificar as modificações acústicas da voz, fala, fluência verbal fonológica e motoras durante a ECP do NST ligado e desligado em pacientes com DP. **MÉTODOS:** Foram avaliados 16 pacientes com DP submetidos ao implante de ECP do NST, em tratamento estabilizado e sob efeito da medicação antiparkinsoniana. As avaliações acústicas da voz e da fluência verbal fonológica foram realizadas no início e 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após o ECP ser desligado. Após religar o neuroestimulador estas avaliações foram repetidas aos 5 e 15 minutos. Já as avaliações motora global através do UPDRS III e perceptiva da fala (item 18 da UPDRS III) foram realizadas no início e 5, 30 e 60 minutos após o ECP ser desligado, após religar o neuroestimulador estas avaliações foram repetidas aos 5 minutos. **RESULTADOS:** Um padrão sequencial de retorno dos sinais parkinsonianos foi observado, com agravamento do tremor e da bradicinesia logo nos primeiros 5 minutos após o ECP desligado, já a rigidez retornou de forma significativa após 30 minutos do aparelho desligado. Os sintomas se estabeleceram quando o ECP foi religado. A fala apresentou melhora significativa após 5 minutos do

ECP desligado, apresentando escores semelhantes ao baseline após o aparelho ser religado. O parâmetro acústico Shimmer apresentou melhora significativa nos momentos 30, 45 e 60 minutos após o ECP desligado e também aos 5 minutos após religar o ECP, a proporção ruído-harmônico apresentou piora significativa nos momentos 15, 30, 45 e 60 minutos após o ECP desligado. Os demais parâmetros não apresentaram alteração significativa. Os resultados da fluência verbal não apresentou alteração significativa em nenhum dos momentos testados. **CONCLUSÃO:** A descontinuação da ECP do NST acarreta um agravamento dos sintomas motores, sendo o tremor o primeiro sintoma a reaparecer seguido da bradicinesia e rigidez. Em contrapartida, pacientes submetidos a este procedimento sofrem de alterações da fala e voz que pioram com estimulador ligado.

**PALAVRAS-CHAVE:** Estimulação Cerebral Profunda; Doença de Parkinson; Voz; Fala; Fluência Verbal.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Deep brain stimulation (DBS) of subthalamic nucleus (STN) is a technique used for neurosurgical treatment of patients with Parkinson's disease (PD) idiopathic when drug therapy does not achieve its purpose more. However, DBS causes deterioration symptoms phonoarticulatory and verbal fluency. During testing vocal studies showed wide variation in the interval between the deactivation of the DBS and the beginning of the tasks being inconclusive vocal effect. This study aimed to check the voice acoustic, speech, phonologic verbal fluency and motor changes during the *on* and *off* states of the subthalamic nucleus (SNT) deep brain stimulation (DBS) in patients with Parkinson's disease (PD). **METHODS:** Sixteen PD patients with a STN DBS and stable antiparkinsonian medication were evaluated. Voice acoustics and verbal fluency were assessed with DBS *on* and after 5, 15, 30, 45, 60 minutes after the device was turned *off* and after 5 and 15 minutes of DBS was *on* again. Motor assessment was done using the UPDRS III and speech perception with the DBS *on* and after 15, 30, 60 minutes of DBS *off* and 5 minutes after DBS *on* again. **RESULTS:** A sequence pattern was identified for the return of the parkinsonian signs. There is an aggravation of the tremor and bradykinesia after 5 minutes of DBS *off* while rigidity aggravates after 30 minutes. Speech showed a significant improvement after 5 minutes of DBS *off*. Symptoms approached baseline 5 minutes after the DBS was turned *on*. The Shimmer acoustic parameters showed significant improvement after 30 minutes of DBS *off* and after 5 minutes of DBS *on*, the noise-harmonic ratio showed significant worsening after 15 minutes of DBS *off*. The results of verbal fluency did not

change significantly in any of the times tested. **CONCLUSION:** Discontinuation of the DBS of the subthalamic nucleus carries a worsening of motor symptoms, the tremor being the first symptom to reappear followed by bradykinesia and rigidity. In contrast, patients undergoing this procedure suffer from speech and voice changes that worsen with stimulator is turned on.

**KEYWORDS:** Deep Brain Stimulation; Parkinson's Disease; Voice; Speech; Verbal Fluency.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Tests and Cognitive Screening Batteries used in the studies, classified according to the predominant cognitive function **(1)\***

**Tabela 2.** Scales used in the studies **(2)\***

**Tabela 3.** Instruments tested for the Brazilian population and for populations with PD **(3)\***

**Tabela 1.** Demographic data **(1)\*\***

**Tabela 2.** Mean and P-values for one-by-one comparisons of conditions for UPDRS III motor score and speech items **(2)\*\***

**Tabela 3.** Mean and P-values for one-by-one comparisons of conditions for voice acoustic parameters **(3)\*\***

**Tabela 4.** Mean and P-values for one-by-one comparisons of conditions for verbal fluency **(4)\*\***

***Números encontrados entre parênteses correspondem à numeração encontrada nos artigos 1\* e 2\*\****

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Áreas cerebrais atingidas conforme a progressão da DP

**Figura 2.** Demonstração dos componentes do DBS

**Figura 3.** Aparelho estereotáxico

**Figura 4.** Anatomia da laringe

**Figura 5.** Passagem do fluxo aéreo pelas pregas vocais

## LISTA DE ABREVIATURAS

DBS – Deep brain stimulation

DP – Doença de Parkinson

SNT - Núcleo subtalâmico

Vim – Núcleo ventral do tálamo

GPI – Glóbo pálido interno

3H-leucina - Leucina tritiada

$F_0$  – Frequência fundamental

Hz – Unidade de medida Hertz

NHR – Noise harmonic rate

TMF – Tempos máximos de fonação

VEF - Volume expiração forçada

PIO - Pressão intra-oral

FV – Fluência Verbal

SNT - Subthalamic nucleus

PD – Parkinson´s disease

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre



RS – Rio Grande do Sul

UFCSPA - Universidade de Ciências da Saúde de Porto Alegre

UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

SD - Standard deviation

## 1 INTRODUÇÃO

A eficácia da Estimulação Cerebral Profunda, conhecida como DBS do inglês *Deep Brain Stimulation* no tratamento dos sintomas motores da Doença de Parkinson (DP) está bem definida através de diversos estudos<sup>1-3</sup>.

Se por um lado, os sintomas motores cardinais da doença melhoram com a DBS, os efeitos desta em aspectos vocais e relacionados com a fala não estão bem estabelecidos, bem como o efeito sobre aspectos cognitivos. Existem evidências que aspectos relacionados com a comunicação estejam prejudicados após implante do DBS havendo piora da articulação da fala<sup>4-6</sup> e dos sintomas vocais<sup>7-9</sup>. Dentre os sintomas vocais afetados estão a qualidade vocal, com presença de soprosidade, ressonância nasal e emissão vocal hiperfuncional<sup>7-8,10</sup>, sem alterações estruturais das pregas vocais<sup>6</sup>. Entre os aspectos cognitivos, a fluência verbal se destaca por apresentar declínio acentuado demonstrado por estudos que realizaram a comparação pré e pós operatório<sup>11-12</sup>. Se estas alterações são decorrentes dos “estímulos” gerados pelo DBS ou são secundárias a alterações relacionadas com o procedimento cirúrgico não está estabelecido.

Na revisão presente nesta dissertação apresentaremos alguns aspectos históricos e descrição da DP e do DBS. A seguir, realizamos uma busca bibliográfica a fim de verificar qual o impacto dos estímulos gerado pelo DBS no desempenho vocal, na fala e na fluência verbal, uma vez que os benefícios motores já estão bem estabelecidos.

Também serão apresentados dois artigos. O primeiro artigo "*Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation*" trata-se de uma revisão sistemática a fim de verificar quais os instrumentos para avaliação cognitiva são mais utilizados para verificar o impacto do DBS no desempenho de funções cognitivas. Este estudo nos serviu de base para escolha do teste cognitivo (teste de fluência verbal fonológica) a ser aplicado em nossa pesquisa. Este artigo encontra-se publicado na revista *Dementia & Neuropsychologia*, Vol. 6 Nº 1 - Jan/Feb/Mar / 2012<sup>13</sup>.

O segundo artigo "*Discontinuation of subthalamic deep brain stimulation: effect on motor symptoms, voice, speech and verbal fluency*" tem o objetivo de verificar o padrão sequencial dos sintomas vocais, da fala, da fluência verbal e motores dos pacientes com DP submetidos ao DBS bilateral com alvo no núcleo subtalâmico (SNT), durante a mudança do DBS *on* e *off* em vigência da medicação antiparkinsoniana. Este artigo será submetido ao *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, cujas normas estão descritas no anexo desta dissertação.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 DOENÇA DE PARKINSON**

A Doença de Parkinson (DP) foi descrita inicialmente como “Paralisia Agitante” por James Parkinson em 1817. O médico inglês publicou em Londres o ensaio intitulado “An Essay on the Shaking Palsy” após descrever seis casos determinando os sintomas principais. A “Paralisia Agitante” foi definida em sua publicação como doença caracterizada pela presença de movimentos involuntários tremulantes, com fraqueza muscular, com tendência para a inclinação do tronco para frente e com alteração da marcha, tendo os sentidos e as funções cognitivas não afetadas<sup>14-15</sup>.

Um século mais tarde, o neurologista francês Jean-Martin Charcot acrescentou importantes contribuições para o estudo da DP. Além da sugestão da modificação da enfermidade “Paralisia Agitante” para “Doença de Parkinson”, em homenagem à descrição da doença realizada por James Parkinson, Charcot definiu a presença dos chamados quatro sinais cardinais da doença: tremor, bradicinesia, rigidez e dificuldades do equilíbrio, apresentando critérios para o diagnóstico diferencial e também sugerindo o primeiro tratamento para a doença<sup>14</sup>.

Charcot definiu o tremor como sintoma cardinal da DP, sendo observado em repouso com início unilateral nos membros superiores. A fraqueza muscular e a preservação das funções corticais superiores, descritas inicialmente por

James Parkinson, foi contestada por Charcot sendo descrita como bradicinesia e acrescentou, ainda, a rigidez muscular e as alterações cognitivas presentes nesta doença. Outras contribuições do neurologista francês ao quadro clínico da DP foram a respeito da escrita, com presença de micrografia e as alterações da fala como a hipofonia e disartria. Em 1877, Charcot sugeriu o primeiro tratamento medicamentoso para DP com hioscinamida, um precursor dos alcaloides da beladona com propriedades anticolinérgicas<sup>14,15-16</sup>.

No final do século XX, Marsden deu grande contribuição através de estudos bioquímicos, para melhor compreensão da DP. Seu interesse na fisiologia do movimento e no funcionamento dos gânglios da base auxiliou na definição e classificação de diferentes distúrbios do movimento<sup>16-18</sup>.

Atualmente, o diagnóstico da DP ainda é realizado com bases clínicas através da presença das manifestações motoras cardinais: tremor, bradicinesia, rigidez e dificuldades do equilíbrio. Tais sintomas se manifestam quando já há um processo degenerativo ocorrendo provavelmente à alguns anos<sup>19</sup>. Numa fase pré motora encontramos uma série de sintomas tais como: alterações no olfato, distúrbios do sono REM<sup>20-21</sup>, alterações cognitivas<sup>22-24</sup>, constipação<sup>25</sup> e depressão<sup>26-28</sup>.

Braak *et al.* (2003)<sup>19</sup> descreveu a DP em 6 estágios (Figura 1). Segundo os autores o estágio 1 da DP inicia na parte dorsal dos núcleos motores dos IX e X pares cranianos e zona reticular intermediária acometendo a medula oblonga por degeneração dos núcleos da rafe caudal atingindo o tegmento pontino no estágio 2. No estágio 3 a DP acomete o mesencéfalo, em particular pars compacta da substância nigra, seguindo para o prosencéfalo basal e

mesocortex no estágio 4. No estágio 5, a DP lesiona as áreas de associação sensorial do neocórtex e neocórtex pré-frontal e, no estágio 6, os autores verificaram lesões em áreas de associação sensorial de primeira ordem e neocórtex pré-motor.

Os tratamentos disponíveis são: medicamentoso e cirúrgico. Ambos se limitam ao controle dos sintomas, proporcionando melhor qualidade de vida para os pacientes. Nenhum tratamento que altere a evolução da doença é disponível até o momento. Inicialmente o tratamento de escolha é medicamentoso, utilizando drogas repositoras de dopamina combinada aos inibidores da dopa-descarboxilase a fim de impedir a conversão periférica de levodopa em dopamina, prevenindo a ocorrência de efeitos colaterais como náusea, vômito e hipotensão postural<sup>29</sup>. Com o uso crônico e o aumento da dose dessas drogas somado à progressão da doença causando perdas progressivas de neurônios nigrais, ocorre redução da capacidade de armazenamento de dopamina ocasionando efeitos como flutuações motoras (encurtamento da resposta (fenômeno "*wearing-off*"), lentificação no início da ação e fenômeno "*on-off*"), freezing (súbita impossibilidade de mover as pernas) e discinesias (movimentos involuntários diferentes de tremor e induzidos por levodopa). Tais sintomas sinalizam a limitação da ação medicamentosa e o procedimento cirúrgico passa a ser uma opção<sup>30</sup>.

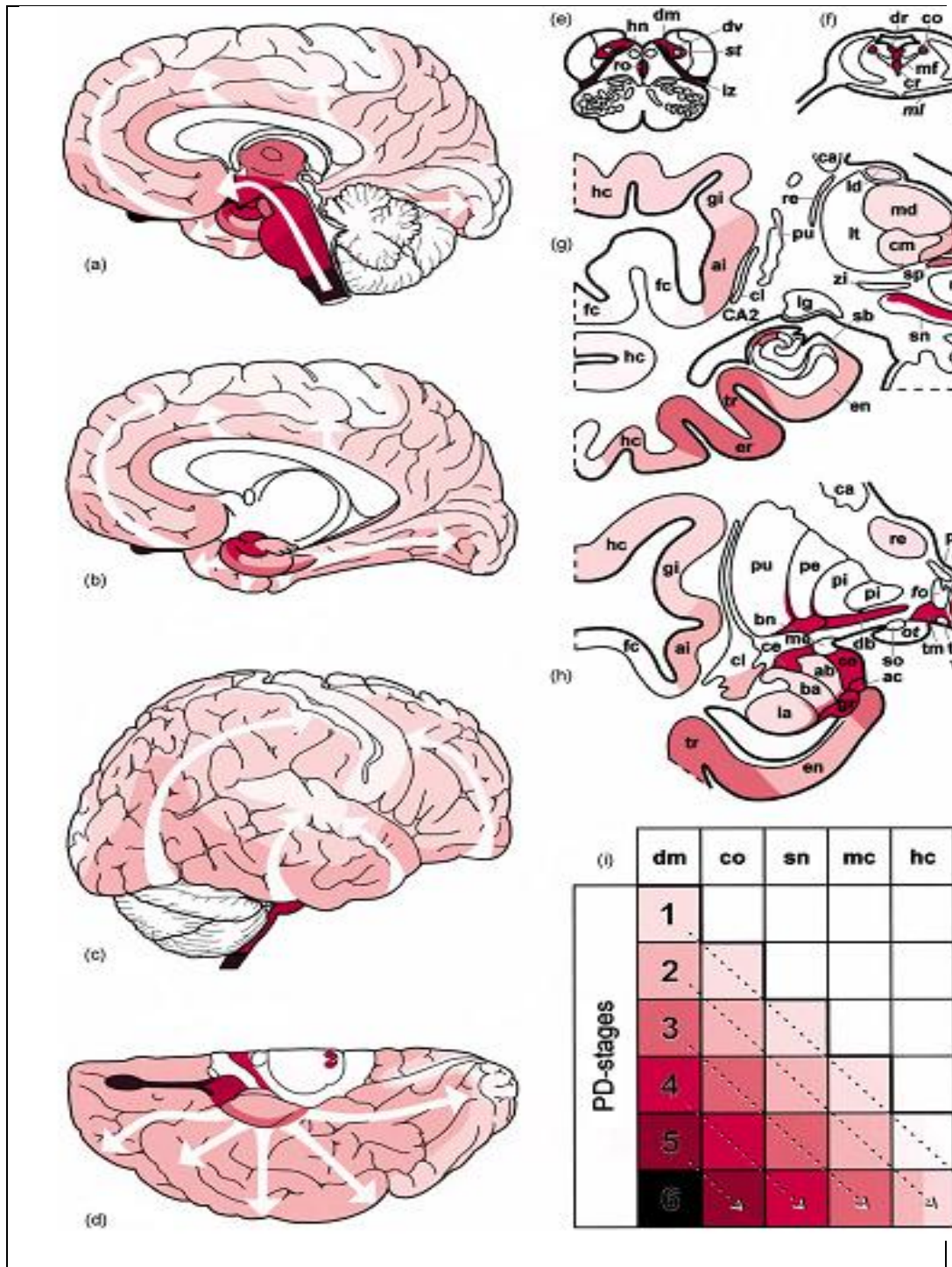


Fig. 1: Áreas cerebrais atingidas conforme a progressão da DP (Braak, 2003).

Os primeiros procedimentos cirúrgicos ablativos foram realizados em pacientes com DP na década de 40. Procedimentos como a palidotomia (micro lesões irreversíveis de uma parte do globo pálido) e talamotomia (micro lesões irreversíveis de parte do tálamo), eram frequentemente realizadas para supressão dos sintomas motores. No entanto, as cirurgias ablativas foram

sendo menos utilizadas devido ao avanço das drogas utilizadas no tratamento da DP na década de 60, especialmente a Levodopa. Mais tarde, no início da década de 90, evidência das limitações farmacológicas, os procedimentos ablativos tornaram-se novamente uma opção de tratamento. Ainda nesta década, as cirurgias ablativas foram substituídas pelo DBS, por ser mais segura, reversível e modulando a função de uma área em vez de destruí-la<sup>30-32</sup>.

## 2.2 ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA (DBS)

O DBS é uma técnica cirúrgica envolvendo o implante unilateral ou bilateral de três componentes: eletrodo cerebral quadripolar conectado à um cabo extensor subcutâneo e um gerador de impulsos interno<sup>31</sup>, conforme demonstrado na figura 2.

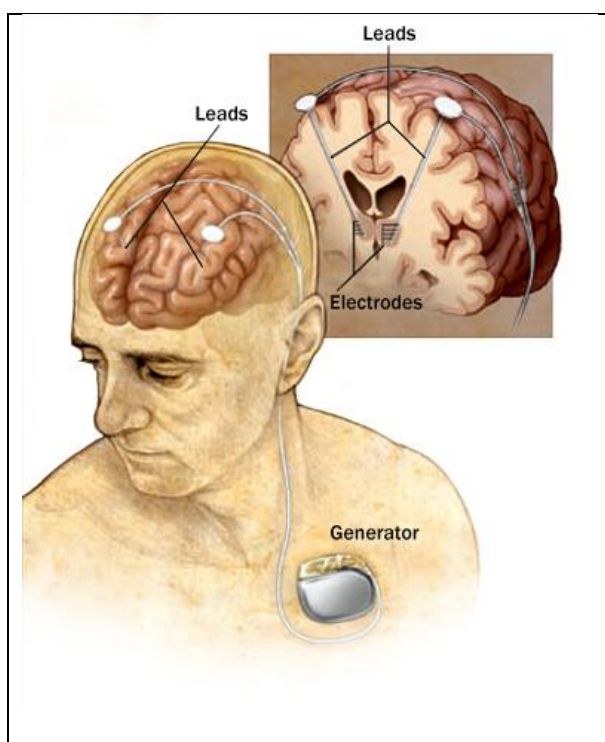


Figura 2. Demonstração dos componentes do DBS (<http://www.mayoclinic.org>)



O procedimento cirúrgico é realizado utilizando técnicas estereotáxicas neurocirúrgicas (figura 3), anestesia local e com paciente acordado. Para atingir determinados alvos específicos é realizada fusão de imagens de Ressonância Nuclear Magnética e/ ou Tomografia Computadorizada, gravada por microeletrodos, para confirmação neurofisiológica transoperatória. Este procedimento possibilita um controle fisiológico operatório adequado bem como facilita a observação de efeitos adversos induzidos pela estimulação. Após o implante do eletrodo, o neuroestimulador (também chamado de gerador de pulso implantável) é sepultado, sob anestesia geral, geralmente na região subclavicular, muito semelhante ao um marcapasso cardíaco. Os cabos extensores são tunelizados sob a pele, conectando os eletrodos ao neuroestimulador<sup>30</sup>.



Figura 3. Aparelho estereotáxico (<http://www.zeiki.com.br>)

As estruturas mais utilizadas como alvo do implante dos eletrodos a fim de aliviar os sintomas da DP é o núcleo ventral do tálamo (Vim), a porção

posteroventral do globo pálido interno (GPi) e o SNT. Vim é geralmente escolhido para tratar o tremor essencial com boa eficácia e menores taxas de complicações neurológicas em comparação às talamotomias. Já o GPi e STN são escolhidos para tratar não só tremor, mas também os outros sintomas cardinais de PD como rigidez e bradicinesia, além do benefícios na redução da discinesias<sup>30</sup>.

Ambos GPi e STN apresentam eficácias semelhantes<sup>33</sup>, porém há uma tendência do STN ser mais eficiente na supressão dos sintomas da DP. O implante no NST apresenta reduções significativas na ingestão do medicamento antiparkinsoniano além da utilização de menores correntes do neuroestimulador, promovendo maior durabilidade da bateria<sup>34-35</sup>. A estimulação no alvo GPi tem sido escolhido para aqueles indivíduos com alterações cognitivas limítrofes prévias, uma vez que o implante no NST pode apresentar maior impacto nas funções executivas<sup>36</sup>.

### **2.3 VOZ**

A laringe é uma estrutura muito importante do trato respiratório, as pregas vocais, as pregas ariepiglóticas e a epiglote tem a função principal de proteção das vias aéreas inferiores<sup>37-39</sup> (Figura 4). Com a evolução do homem, esta estrutura passou a exercer a função da fonação.

As estruturas que compõem a função da fonação são<sup>37-39</sup>:

- **Músculos extrínsecos:** são músculos que possuem uma extremidade dentro da laringe e outra inserida em outras estruturas fora da laringe. Todos os músculos extrínsecos possuem ligamentos que se conectam ao osso hióide, situado na laringe. Os ligamentos fora da laringe incluem outras estruturas como a mandíbula, mastoide e as do tórax. Dos oito músculos extrínsecos existentes, quatro situam-se abaixo do osso hióide e os outros quatro acima. Os músculos extrínsecos situados acima do osso hióide são chamados de supra-hióide e fazem parte deste grupo: digástrico, milo-hióide, gênio-hióide e estilo hioideo. A função deste grupo muscular é elevar e anteriorizar a laringe. O grupo muscular extrínseco localizado abaixo da laringe são chamados de infra-hióide que são compostos por: tireo-hióide, esterno hioideo, omo-hióide e esternotireóide. A função deste grupo muscular é rebaixar a laringe.
- **Músculos intrínsecos da laringe** são assim chamados porque possuem seus ligamentos conectados às estruturas dentro da laringe. Fazem parte deste grupo muscular os músculos aritenóide, cricoaritenóide lateral, cricoaritenóide posterior, cricotireóide, tireoaritenóide. A função deste grupo muscular é de aduzir e abduzir as pregas vocais promovendo a função de fonação e respiração, atuando também nas modificações de massa e comprimento das pregas vocais modulando a frequência da nossa voz.
- **Cartilagens da laringe:** As cartilagens são compostas de células do tipo hialina. As principais cartilagens contidas na laringe são: tireóideas, cricóideas e aritenóideas;

- As cavidades que existem no trato vocal são supraglótica, subglótica e vestibular. A cavidade supraglótica fica acima da glote, que age potencialmente como um ressoador produzido pela vibração das pregas vocais. Sua margem superior é o esfíncter ariepiglótico. A cavidade subglótica fica abaixo das pregas vocais, com limite inferior é o primeiro anel da traquéia. Nesta cavidade a pressão de ar vinda dos pulmões aumenta até que seja suficiente para forçar a abertura das pregas vocais e iniciar a fonação. Já os vestíbulos, também conhecido como ventrículo de Morgagni, são duas cavidades que ficam acima e levemente nas laterais das pregas vocais, sua abertura é muito pequena e parece ter pouco efeito na produção do som.

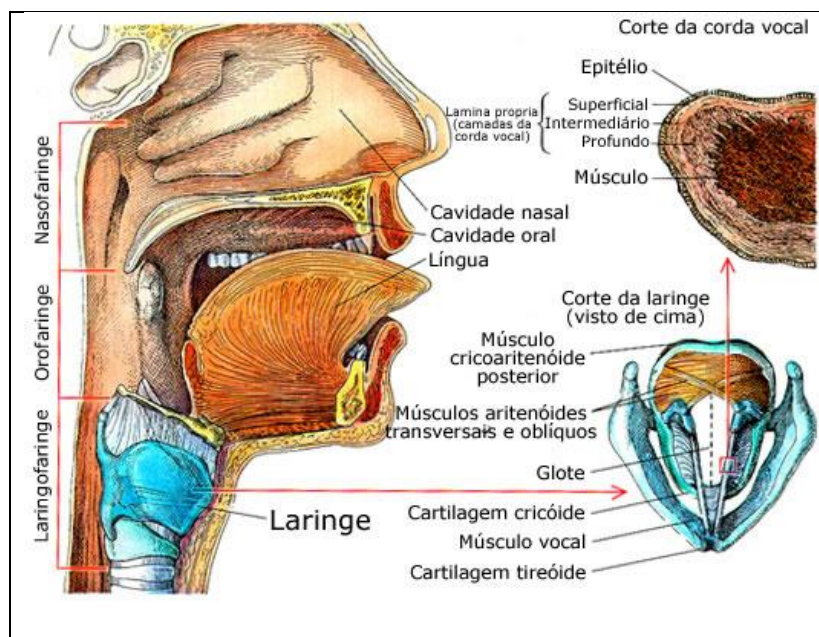


Figura 4. Anatomia da laringe (<http://www.infoescola.com>)

Para que a fonação seja produzida adequadamente, as estruturas citadas acima devem funcionar de forma sincronizada. Antes do som ser produzido, as pregas vocais precisam estar aproximadas, a fonação inicia-se após seu fechamento completo (Figura 5). Neste momento, as pregas vocais e

seu sistema muscular são submetidas a tensão e alongamento e, para que possam vibrar, é necessário um fluxo aéreo vindo dos pulmões que seja suficiente para romper a barreira formada pelas pregas vocais e iniciar a vibração<sup>40</sup>.

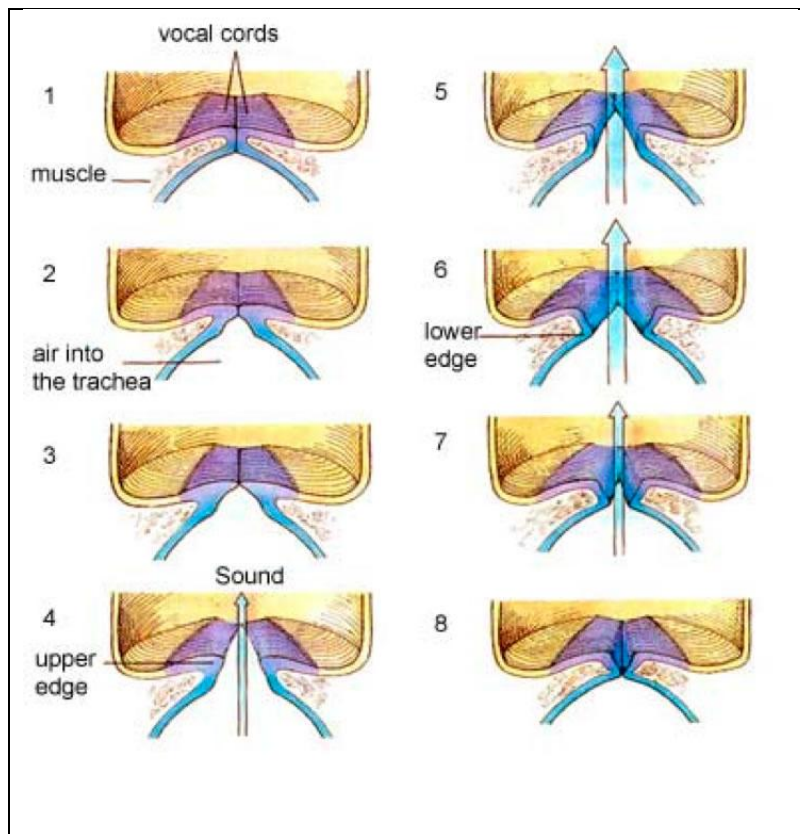


Figura 5. Passagem do fluxo aéreo pelas pregas vocais (<http://www.img.lx.it.pt>)

## 2.4 CONTROLE CENTRAL DA FONACÃO

O córtex cerebral é indicado por diversos estudos como sendo importante para a vocalização, descrevendo casos clínicos de afonia que resultam de danos na área de Broca<sup>42</sup>. Penfield *et al.* (1951)<sup>42</sup> observaram que a estimulando a área do córtex motor suplementar e o giro precentral de ambos

os hemisférios frequentemente provocava vocalização. As vocalizações era eliciadas em maior porcentagem sob estímulo do córtex motor suplementar do que no giro pré central. Mais tarde, Penfield *et al.* (1959)<sup>43</sup>, realizaram cirurgias em indivíduos com epilepsia grave e para localizar a área cerebral responsável pela epilepsia, os autores utilizavam estimulação elétrica. Os autores descobriram que ao estimular o giro pré e pós central (área rolândia), área anterior (Broca) e área suplementar de ambos os hemisférios dominante e não dominante resultavam em vocalizações.

A participação das áreas subcorticais na vocalização também foi investigada. As projeções foram mapeadas através da aplicação de leucina tritiada (3H-leucina) no giro cingulado anterior. O precursor radioativo demonstrou fibras que se projetavam para o putâmen, núcleo caudado, o globo pálido, núcleos talâmicos medial, cápsula interna e trato corticoespinhal passando pelo nível pontino e encerrando no mesencéfalo periaquedutal cinza<sup>44</sup>, a importância dessas vias na vocalização foi testada através de microlesões em diferentes locais destas vias. Além das estruturas do sistema límbico, há evidências de que os gânglios basais e vias extrapiramidais também estão envolvidos na vocalização, ocasionando redução na frequência fundamental ( $F_0$ ) da voz. O núcleo ventrolateral do tálamo também é responsável pelo controle da intensidade e frequência da voz, velocidade e articulação da fala. O tálamo desempenha importante papel, ainda, na integração de informações sensoriais, coordenar as informações que saem do córtex e de outras áreas do cérebro, além de acrescentar emoção à voz e à fala.

## 2.5 PARÂMETROS ACÚSTICOS DA VOZ

A voz é produzida pela vibração das pregas vocais que interrompe o fluxo aéreo infraglótico. O sinal emitido na fonte (vibração das pregas vocais à nível glótico) depende da adequada harmonia dos músculos envolvidos na vibração das pregas vocais e do fluxo aéreo adequado que sai dos pulmões, interrompendo a barreira das pregas vocais. O sinal emitido no filtro (cavidade ressonantes supraglóticas como: boca, nariz, bochecha e movimentações realizadas pela língua, que projetam a voz com intensidade adequada para que seja audível)<sup>37-39</sup>.

Quando os sinais da fonte e/ ou filtro não estão sendo emitidos adequadamente, os indivíduos podem apresentar algumas características perceptíveis como: rouquidão, sopro, afonia, tensão vocal, fadiga vocal, tremor, astenia dentre outros<sup>39</sup>. Entretanto, estes sintomas não podem ser quantificados através da avaliação perceptiva-auditiva sendo necessário a utilização de instrumentos e software especializados.

A captação da emissão vocal é realizada através de microfones e repassados para softwares como o Visi-Pitch (Kay Elemetric, Lincoln Park, NJ), Computerized Speech Lab (CSL), Dr. Speech (Tiger DRS), EZVoice (Internet Soft Solutions), SuperScope (apenas para Mac – SuperScope Technologies) e o Praat (Boersma; Weenink, 2011)<sup>39</sup>. Os sinais acústicos são quantificados e podem ou não ser associados às patologias de prega vocais.

Existem diversas mensurações acústicas, seguem abaixo as mais utilizadas<sup>39</sup>:

- Frequência fundamental ( $F_0$ ): é uma medida acústica que representa a velocidade de vibração das pregas vocais. Utiliza-se Hertz (Hz) como unidade de medida. A  $F_0$  é utilizada para verificar se os valores estão apropriados para idade e sexo do indivíduo e algumas características como monotonia vocal e alteração na extensão vocal. A  $F_0$  de adultos do sexo masculino podem variar de 130-150Hz e feminino de 200-230Hz;
- Jitter ou perturbação de frequência: refere-se à variação da  $F_0$  detectada em algum grau quando o indivíduo está emitindo uma vogal sustentada. Esta variação é o resultado de instabilidade das pregas vocais (variação do controle muscular, mudança na mucosa vocal, crescimento das pregas vocais, etc) durante a vibração. Falantes saudáveis possuem pequena quantidade de perturbação de frequência que pode variar de acordo com o sexo e a idade;
- Shimmer ou perturbação de amplitude: refere-se à variação da amplitude da vibração das pregas vocais apresentadas de um ciclo para o outro. Um alongamento das pregas vocais ou um controle neural pobre pode afetar a estabilidade durante a vibração. Os falantes saudáveis apresentam pequena variação de shimmer que dependem do sexo dos indivíduos e das vogais emitidas (/a/ média de 0,47 para os homens e 0,33 para mulheres);
- Proporção harmônico/ ruído conhecido como NHR do inglês *noise harmonic rate*: refere-se ao nível de ruído presente durante a vibração das pregas vocais. Vozes saudáveis devem apresentar proporção maior que 1, pois significa baixo nível de ruído. Aumentos no nível de ruído estão associados à problemas que podem afetar a frequência da



vibração das pregas vocais ou criam fonte sonoras adicionais no nível das pregas vocais.

## **2.6 SINTOMAS VOCAIS NA DOENÇA DE PARKINSON**

Pacientes com DP apresentam incidência significativa de alterações de voz, cerca de 93%<sup>45</sup>. As alterações da voz na DP constitui em diminuição na intensidade da voz (hipofonia), redução dos tempos máximos de fonação em decorrência da perda da capacidade respiratória (importante fonte de energia para a vocalização)<sup>46-47</sup>.

Para uma adequada produção fonatória o sistema muscular e precisa estar íntegro e funcionar em harmonia. Porém, as alterações neuromusculares decorrentes da DP causam impacto na estrutura laríngea como arqueamento das pregas vocais, a presença de tremor e rigidez da musculatura laríngea causando a instabilidade vibratória das pregas vocais<sup>48</sup>.

A projeção vocal depende de um adequado equilíbrio ressonantal e adequada movimentação dos órgãos fonoarticulatórios durante a articulação dos sons. Devido à dificuldade de articular os sons da fala, a redução da abertura mandibular durante a fala acrescida da redução da pressão intra oral e, por muita vezes, redução no fechamento velofaríngeo, os indivíduos com DP apresentam qualidade ressonantal hipernasal com projeção da voz bastante reduzida tornando a fala ininteligível<sup>48-49</sup>.

## 2.7 O EFEITO DO DBS NO DESEMPENHO VOCAL

A melhora da função motora com o uso do DBS é relatada por vários estudos<sup>50-52</sup>, porém os sintomas vocais parecem piorar. Tripoliti *et al.* (2008)<sup>6</sup> realizaram um ensaio clínico randomizado duplo cego avaliando o impacto da variação de 4 condições de voltagens em comparação com a localização dos eletrodos implantados no NST sob o desempenho vocal e da inteligibilidade da fala de 14 indivíduos com DP, sem efeito da medicação por 12h. Os indivíduos foram separados em dois grupos, de acordo com a localização dos eletrodos implantados no NST: área medial e posterior. Quanto à variação da amplitude, foram testadas baixa voltagem (2V) em comparação com alta voltagem (4V), em cada grupo de indivíduos. Nas condições de alta voltagem (4V), os indivíduos apresentaram qualidade vocal soprosa com ressonância nasal, emissão vocal hiperfuncional, bem como os órgão fonoarticulatórios envolvidos na articulação da fala, tornando-a imprecisa de forma significativa em comparação às condições de baixa voltagem (2V). Os indivíduos apresentaram ainda contrações distônicas nos músculos velares e da laringe durante a fala encadeada. Com relação ao posicionamento dos eletrodos, os indivíduos com maior deterioração da qualidade fonoarticulatória tinham eletrodos posicionados na área posterior do NST, enquanto que os indivíduos com eletrodos implantados na área medial do NST apresentaram deterioração menor no discurso.

Valálik *et al.* (2011)<sup>9</sup> verificaram o impacto do DBS ligado e desligado nos parâmetros mas adequados para cada paciente e aumento da voltagem de

20 a 30% no desempenho vocal em indivíduos com DP, sem efeito da medicação por 12h. Na análise perceptiva-auditiva da voz, os indivíduos apresentaram deterioração significativa com o DBS ligado em comparação com o mesmo desligado. Comparando o desempenho vocal nos parâmetros ligado com o ajuste na amplitude, os resultados demonstram que a alta voltagem piora de forma significativa. Na análise acústica, as medidas de perturbação vocal aumentaram significativamente com DBS ligado em comparação com desligado.

Moreau *et al.* (2011)<sup>7</sup> avaliaram o impacto de duas condições de frequências (alta com 130Hz e baixa com 60Hz) do DBS implantado no NST, além do aparelho desligado, na dinâmica vocal de 11 indivíduos com DP sem medicação por 12h. Os indivíduos apresentaram melhora significativa nos tempos máximos de fonação (TMF) e na  $F_0$  nos ajustes dos parâmetros de baixa frequência 60Hz em comparação aos parâmetros de 130Hz e desligado. Os dados acústicos de intensidade foram significativamente melhores no parâmetro de 60Hz do que desligado. O parâmetro de baixa frequência 60Hz também apresentou melhora significativa na resistência laríngea, aumento no volume expiração forçada (VEF) e na pressão intra-oral (PIO).

Sidtis *et al.* (2010)<sup>8</sup> verificaram as interações cortical-subcortical na fala bem como o papel de tais interações na produção vocal, através de medidas acústicas obtidas em dois tipos de tarefas de fala: conversação e repetição. A testagem foi realizada em 09 indivíduos com DP com o aparelho DBS ligado e desligado, sem medicação por 12h. Os indivíduos apresentaram aumento significativo no NRH para tarefa de conversação durante o DBS ligado. O efeito do DBS ligado/ desligado no desempenho vocal também foi

avaliado por Lee *et al.* (2010)<sup>10</sup> em 19 indivíduos com DP, sem o efeito da medicação por 12h. Destes 19 indivíduos, 9 foram submetidos ao implante de eletrodos bilaterais, 7 com implante unilateral esquerdo e 3 com eletrodo unilateral direito. A comparação dos dados foi realizada entre três grupos de indivíduos: indivíduos sem patologia, indivíduos com DP não cirúrgicos e indivíduos com DP submetidos ao DBS. Os resultados demonstram alteração significativa nas medidas de perturbação vocal dos indivíduos submetidos ao implante de DBS em comparação com os demais grupos. Os valores da  $F_0$  também foram significativamente maiores no grupo de indivíduos cirúrgicos. Os autores não apresentaram os resultados separadamente dos indivíduos com implante unilateral (esquerdo e direito) e bilateral.

O levodopa tem efeito inconclusivo no desempenho vocal. Ho *et al.* (2008)<sup>53</sup> verificaram o desempenho de pacientes com DP sem medicamento por 12 horas e após 1h da ingestão do medicamento, caracterizando a fase *on*. Os resultados demonstram aumento da loudness e velocidade da fala durante o estado *on*, acompanhado da deterioração da intensidade vocal. Porém, o pitch e a articulação da fala não modificaram. Outros estudos também não encontraram diferença significativa nos testes vocais em estado *on* e *off* da medicação<sup>54-56</sup>. Enquanto que outros estudos encontraram melhora significativa nas medidas da  $F_0$  e tremor vocal após a administração da medicação<sup>57-59</sup>.

O impacto do DBS juntamente com a interação medicamentosa antiparkinsoniana não apresentou alterações significativas com DBS desligado com o uso da medicação. Klostermann *et al.* (2008)<sup>60</sup> verificaram a integridade das pregas vocais através do exame de videoestroboscopia e a qualidade vocal através da análise acústica de 19 pacientes com DP submetidos ao

implante de DBS, nas condições ligado e desligado. Os resultados não apresentaram modificações na estrutura anatômica das pregas vocais com o DBS ligado e desligado, somente foi observada presença de tremor nas pregas vocais em 10 indivíduos quando o DBS foi desligado. A presença do tremor nas estruturas das pregas vocais é esperada devido à morbidade já apresentada por estes indivíduos antes do implante, com objetivo de suprimir os sintomas motores, ao desligar o neuroestimulador o tremor pode retornar em segundos<sup>61</sup>. No que diz respeito ao desempenho vocal, as medidas do TMF aumentaram significativamente nas condições DBS ligado sem o uso da medicação. Já nas medidas acústicas da voz, não apresentaram alterações significativas em ambas as condições testadas. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado por D'Alatri *et al.* (2008)<sup>62</sup> verificaram a qualidade vocal através da análise acústica nas condições DBS ligado e desligado com e sem medicação, em 12 indivíduos com DP. Os resultados demonstram que as medidas de perturbação vocal, jitter e NHR, reduziram de forma significativa em ambas as condições com DBS ligado com e sem medicação. Já as medidas de shimmer reduziram de forma significativa apenas na condição com DBS ligado e com a medicação. As medidas de magnitude da frequência do tremor apresentaram redução significativa nas condições DBS ligado e desligado com e sem medicação e magnitude da amplitude do tremor tiveram redução significativa nas condições DBS ligado com e sem medicação.

Putzer *et al.* (2008)<sup>63</sup> investigaram o efeito do DBS nos componentes da fala representados por dois subsistemas da fala: a fonação e a articulação supraglótica. Foram testadas duas condições de neuroestimulação DBS ligado e desligado em 09 indivíduos com DP, com efeito da medicação

antiparkinsoniana. Os resultados demonstram que o DBS influencia os subsistemas da fala de forma diferente, não apresentando alterações significativas para os aspectos vocais, com o DBS desligado comparado ao ligado. No entanto, resultados apresentam que o neuroestimulador gera um efeito negativo nos aspectos da produção da fala. Da mesma forma, Xie *et al.* (2010)<sup>64</sup> verificaram o impacto do DBS no desempenho vocal de 11 indivíduos com DP nas seguintes condições pré-cirúrgico: Estágio da medicação *on* e *off*; pós-cirúrgico: DBS desligado com uso da medicação, DBS desligado sem medicação, DBS ligado com e sem medicação. Os resultados demonstram redução significativa na medida acústica NHR durante a produção da vogal sustentada nas condições DBS desligado com medicação. Os outros parâmetros acústicos não apresentaram alteração significativa nas condições testadas.

## **2.8 O EFEITO DO DBS NA FALA**

Os efeitos da estimulação na fala dos pacientes com DP parecem ser negativos independente do uso da medicação antiparkinsoniana. Skodda *et al.* (2011)<sup>65</sup> realizaram um estudo comparativo entre um grupo de indivíduos com PD submetido ao DBS no NST e um grupo de PD sob tratamento medicamentoso estabilizado no desempenho motor da fala através de repetição de sílabas. O grupo submetido ao procedimento cirúrgico era composto por 14 pacientes com PD, que foram testados nas condições DBS ligado e desligado sem efeito da medicação antiparkinsoniana. O grupo que

estava em vigência do tratamento medicamentoso foi composto por 22 pacientes com PD, que foram testados nas condições com e sem medicação por 12 horas. O desempenho motor da fala no grupo cirúrgico foi significativamente pior com o DBS ligado em comparação com desligado, enquanto que o grupo tratado apenas com medicação não apresentou diferença significativa com e sem o efeito da medicação.

Moreau *et al.* (2011)<sup>7</sup> verificaram o efeito de diferentes parâmetros de estimulação do DBS no NST na fala e VEF em 11 indivíduos com DP, sem o efeito da medicação. A avaliação foi realizada nas condições DBS ligado e desligado com parâmetro de frequência ajustado para 60Hz (baixa frequência) e após 130Hz (alta frequência). Os resultados demonstram deterioração significativa na fala nas condições de alta frequência, apresentando melhora no desempenho quando testada sob estimulação de 60Hz. Resultados semelhantes apresentados durante a tesagem do VEF.

Tornqvist *et al.* (2005)<sup>66</sup> investigaram o efeito de 11 parâmetros diferentes do DBS na fala de 11 indivíduos com DP, sem efeito da medicação. A gravação da fala foi realizada através da leitura de um texto contendo 99 palavras e cinco frases contendo 28 palavras, nas seguintes condições de forma randomizada: DBS ligado no melhor parâmetro que suprime os sintomas motores; DBS desligado; a amplitude foi reduzida e aumentada em 25%; a frequência foi ajustada para 70, 130 e 185Hz; e, com uma configuração padrão (2,5 V, 60 Pw, 130Hz). Os indivíduos apresentaram deterioração significativa na fala nos parâmetros altos em comparação com os parâmetros baixos de frequência e amplitude. A inteligibilidade da fala também deteriora significativamente com o DBS ligado em comparação com desligado.

Hammer *et al.* (2011)<sup>67</sup> verificaram o efeito do DBS no NST na função velofaríngea de 17 indivíduos com DP, sem o efeito da medicação antiparkinsoniana. Os indivíduos foram solicitados a repetirem a sílaba /pa/ em um ritmo confortável e habitual, nas condições DBS ligado e desligado. A pressão de ar intra-oral foi medida diretamente utilizando um cateter de polietileno, que foi colocado na boca perpendicularmente ao fluxo de ar durante a fala. Os sinais foram digitalizados em um programa de análise para calcular a pressão intra-oral e o fluxo de ar nasal. Foi observado que o DBS demonstra uma influência mais sutil no discurso relacionado ao controle velofaríngeo, não apresentando alterações significativas comparando o DBS ligado e desligado.

Aström *et al.* (2010)<sup>5</sup> analisaram o efeito do local do implante do DBS no NST na inteligibilidade da fala de 10 indivíduos com DP, sem efeito da medicação. A fala foi avaliada através do discurso espontâneo por 1 minuto e leitura de sentenças, com DBS ligado e desligado nas condições 0, 2 e 4V (baixa e alta amplitude, respectivamente), enquanto a largura de pulso e frequência manteve-se inalterada 60Pw e 130Hz. Os indivíduos apresentaram maior deterioração da fala com parâmetros de alta amplitude, sobretudo os que receberam implante na parte medial e posterior do NST.

O local onde os eletrodos são implantados, bem como os parâmetros do neuroestimulador utilizados, pode ativar ou inibir os neurônios em diferentes vias e porções neuronais. Parâmetros com altas frequências geram eferências nos neurônios locais numa área de até 2 mm ao redor do eletrodo. Os eletrodos posicionados próximos à borda lateral ou anterior do NST apresentam forte ativação das vias corticoespinhais e corticobulbares da capsula interna, bem como no elemento axonal da zona incerta. No entanto,



eletrodos posicionados na área medial do NST resultam em ativação limitada na capsula interna<sup>68</sup>. Os tratos corticoespinhais descem do córtex cerebral penetram na substância branca subcortical, convergendo para o membro posterior da capsula interna, passando através dos pedúnculos cerebrais do mesencéfalo para a ponte. Da mesma forma, os tratos corticobulbares partem ao lado dos tratos corticoespinhais, porém tomam uma trajetória diferente ao nível do mesencéfalo, fazendo sinapses com os neurônios motores inferiores dos núcleos dos nervos cranianos V, VII, IX, X, XI e XII<sup>69</sup>. Tais vias formam o componente importante piramidal relacionado ao controle motor da fala e alterações nestes tratos podem ocasionar disartrias e, no caso da estimulação de alta frequência como ocorre no uso do DBS, poderá agravar o quadro disártrico do indivíduo.

## **2.9 O EFEITO DO DBS NA FLUÊNCIA VERBAL**

A fluência verbal (FV) parece sofrer deterioração após o procedimento cirúrgico, não sendo influenciada pelo uso da medicação antiparkinsoniana. Gaspari *et al.* (2006)<sup>70</sup> avaliaram o desempenho da FV fonológica e semântica em 26 indivíduos com DP submetidos ao implante de DBS. A avaliação foi realizada somente com o DBS ligado, com uso da medicação antiparkinsoniana. Os indivíduos apresentaram deterioração significativa no pós-operatório em comparação ao pré-operatório em ambas as variações da FV.

Castelli *et al.* (2007)<sup>71</sup> avaliaram o efeito do DBS no NST no desempenho da FV em 19 indivíduos com DP, em uso da medicação. Foi realizada avaliação da FV fonológica somente com o DBS ligado, num tempo de 13 a 23 meses após a cirurgia. Os indivíduos apresentaram declínio significativo no desempenho da FV.

Um estudo longitudinal realizado por Contarino *et al.* (2007)<sup>72</sup> acompanhou o desempenho de aspectos cognitivos ao longo de 5 anos após o implante de DBS no NST de 11 indivíduos cm DP. As avaliações foram realizadas sob vigência da medicação antes do procedimento cirúrgico, após 1 e 5 anos. Os indivíduos apresentaram deterioração significativa na FV fonológica após 1 ano de implante. Em comparação entre os intervalos de 1 e 5 anos, os indivíduos apresentaram declínio acentuado nos testes de FV e nas funções executivas, sem deterioração cognitiva global ou demência. Outros<sup>11-12, 73</sup>, estudos longitudinais com acompanhamento do desempenho cognitivo de indivíduos com DP submetidos ao DBS no NST por 1 a 3 anos, encontraram resultados semelhantes.

Cilia *et al.* (2007)<sup>74</sup> verificaram o desempenho da FV fonológica e categórica em 20 indivíduos com DP, pré e pós implante de DBS no NST. As avaliações foram realizadas com monitoramento por SPECT-ECD, com uso da medicação e o DBS ligado. Os indivíduos apresentaram declínio significativo no teste de FV semântica, a variação fonológica apresentou deterioração, porém não foi estatisticamente significativa. Esta deterioração foi associada com o decréscimo de perfusão no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, córtex cingulado anterior e no núcleo caudado ventral. Outro estudo realizado por York *et al.* (2007)<sup>75</sup>, verificou o efeito do DBS no NST nos aspectos cognitivos,

dentre eles a FV fonológica e semântica, em 23 pacientes com DP no estágio *on* da medicação antiparkinsoniana. A avaliação foi realizada com o neuroestimulador ligado, 6 meses após o implante. Os indivíduos apresentaram declínio significativo no desempenho da FV fonológica, enquanto que a variação da fluência verbal semântica apresentou deterioração, mas não de forma significativa.

Rothlind *et al.* (2007)<sup>76</sup> verificaram o desempenho da FV em 42 pacientes com DP submetidos ao implante de DBS no NST e GPi. O estudo foi realizado em duas etapas: inicialmente os indivíduos foram randomizados para o procedimento cirúrgico unilateral, 23 indivíduos receberam implante no GPi e 19 receberam implante no NST. A avaliação da FV fonológica e semântica foi realizada pré e pós-operatório após 6 meses; a segunda etapa foi realizada após 7 meses, quando os pacientes foram submetidos ao implante contralateral. A avaliação da FV desta etapa foi realizada após 15 meses. As avaliações foram realizadas somente com o DBS ligado e com uso da medicação. Na primeira etapa, ambos os grupos apresentaram declínio significativo na FV fonológica e semântica. Porém, o grupo que recebeu implante no GPi apresentou declínio maior (17,5%) em comparação com o grupo implantado no NST (12%). Na segunda etapa do estudo, os grupos não apresentaram alteração estatisticamente significativa em comparação aos resultados da primeira cirurgia. O grupo que recebeu implante no GPi se manteve estabilizado enquanto que o grupo do NST apresentou declínio (10%). Este estudo demonstra que o desempenho da FV sobre mais influência do estímulo do DBS no alvo NST do que no GPi. Okun *et al.* (2009)<sup>77</sup> também realizaram um comparativo do desempenho da FV entre indivíduos com DP

submetidos ao implante de DBS no NST e GPI. Ambos os grupos apresentaram declínio significativo no desempenho da FV após o implante, com mais intensidade no grupo cujo o alvo foi o NST.

### 3 JUSTIFICATIVA

A maioria dos estudos que avaliam o pacientes com DP após implantação do DBS mostram que os mesmos apresentam deterioração significativa do desempenho fonoarticulatório. A maioria destes foi realizada com pacientes onde os antiparkinsonianos foram suspensos antes da análise dos parâmetros acústicos da voz. Nos estudos que avaliam o efeito do DBS associado aos antiparkinsoniana qualidade fonatória parece não sofrer alterações, no entanto aspectos da articulação da fala mostram significativa deterioração. No que diz respeito aos aspectos da linguagem, particularmente a fluência verbal, apresenta decréscimo significativo após o procedimento cirúrgico do implante de DBS.

Considerando que o DBS seja um componente de neuromodulação cerebral, é fundamental conhecer-se o tempo e padrão de modificação dos aspectos motores e fonoarticulatórios após desligarmos e religarmos o estimulador. Uma dificuldade de comparação entre diferentes estudos é a de que durante as testagens vocais os mesmos apresentam grande variação do intervalo de tempo entre a desativação da DBS e o início das tarefas vocais. Neste sentido realizamos um estudo onde diferentes avaliações (motoras, voz, fala e fluência verbal) foram avaliadas em diferentes momentos após o gerador do DBS ser desligado e novamente ao ser religado.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Verificar o padrão sequencial de modificações acústicas da voz, fluência verbal e motoras durante a mudança do DBS no NST ligado e desligado em pacientes com DP em tratamento estabilizado e sob efeito da medicação antiparkinsoniana.

### **5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- Verificar as manifestações dos sintomas vocais conforme o tempo em que o neuroestimulador ficará desligado após: 05, 15, 30 e 60 minutos ou até quando o paciente suportar o aparelho desligado (não ultrapassará 60 minutos);
- Verificar as modificações do desempenho da fluência verbal fonológica conforme o tempo em que o neuroestimulador ficará desligado após: 05, 15, 30 e 60 minutos ou até quando o paciente suportar o aparelho desligado (não ultrapassará 60 minutos);
- Verificar as manifestações dos sintomas motores (tremor, rigidez e bradicinesia) conforme o tempo em que o neuroestimulador ficará

desligado após: 05, 30 e 60 minutos ou até quando o paciente suportar o aparelho desligado (não ultrapassará 60 minutos);

- Verificar as manifestações dos sintomas vocais conforme o tempo em que o ECP será ligado após: 05 e 15 minutos, no parâmetro que melhor suprime os sintomas motores;
- Verificar as modificações do desempenho da fluência verbal fonológica conforme o tempo em que o neuroestimulador será ligado após: 05 e 15 minutos, no parâmetro que melhor suprime os sintomas motores;
- Verificar as manifestações dos sintomas motores (tremor, rigidez e bradicinesia), conforme o tempo em que o neuroestimulador será ligado após: 05 e 15 minutos, no parâmetro que melhor suprime os sintomas motores.

## REFERÊNCIAS DA REVISÃO

1. Machado A, Fernandez HH, Deogaonkar M. Deep brain stimulation: What can patients expect from it? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012; 79 (2): 113-21.
2. Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K *et al*. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: Thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012; 79 (1): 55-65.
3. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol*. 2012; 11 (5): 429-42.
4. Hammer MJ, Barlow SM, Lyons KE, Pahwa R. Subthalamic nucleus deep brain stimulation changes speech respiratory and laryngeal control in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2010; 257 (10): 1692-702.
5. Aström M, Tripoliti E, Hariz MI, Zrinzo LU, Martinez-Torres I, Limousin P *et al*. Patient-specific model-based investigation of speech intelligibility and movement during deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2010; 88 (4): 224-33.
6. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Frost E, Pinto S, Foltynie T *et al*. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2011; 76 (1): 80-6.
7. Moreau C, Pennel-Ployart O, Pinto S, Plachez A, Annic A, Viallet F *et al*. Modulation of Dysarthropneumophonia by Low-Frequency STN DBS in Advanced Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2011; 26 (4): 659-61.



8. Sidtis DVL, Rogers T, Godier V, Tagliati M, Sidtis JJ. Voice and Fluency Changes as a Function of Speech Task and Deep Brain Stimulation. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2010; 53: 1167– 77.
9. Valálik I, Smehák G, Bognár L, Csókay A. Voice acoustic changes during bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2011; 113: 188–95.
10. Lee VS, Zhou XP, Rahn DA, Wang EQ, Jiang JJ. Perturbation and nonlinear dynamic analysis of acoustic phonatory signal in Parkinsonian patients receiving deep brain stimulation. *Journal of Communication Disorders*. 2008; 41: 485–500.
11. Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinforiani E *et al*. Deep Brain Stimulation and Cognitive Functions in Parkinson's Disease: A Three-Year Controlled Study. *Movement Disorders*. 2009; 24 (11): 1621–28.
12. Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2010; 16: 115–18.
13. Romann AJ, Dornelles S, Maineri NL, Rieder CRM, Olchik MR. Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation . *Dement. Neuropsychol*. 2012; 6 (1): 2-11.
14. Teive HAG. O papel de Charcot na Doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56 (1): 141-45.
15. Gardner-Thorpe C. James Parkinson (1755–1824). *J Neurol*. 2010; 257: 492–93.
16. Teive HAG, Zavala JAA, Iwamoto FM, Sá D, Júnior HC, Werneck LC. As contribuições de Charcot e de Marsen para o desenvolvimento dos Distúrbios

do Movimento nos séculos XIX e XX. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001; 59 (3-A): 633-36.

17. Goetz CG. Jean-Martin Charcot and the Aging Brain. *Arch Neurol.* 2002; 59: 1-4.

18. Lees AJ. In Memoriam C. David Marsden (April 15, 1938–September 29, 1998). *Movement Disorders.* 1999; 14 (1): 3–5.

19. Braak H, Tredici KD, Rüb U, Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging.* 2003; 24: 197–211.

20. Postuma R, Gagnon JF. Cognition and olfaction in Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133; 1–2.

21. Tolosa E, Pont-Sunyer C. Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 2011; 310: 4–8.

22. Obeso I, Casabona E, Bringas ML, Alvarez L, Jahanshahi M. Semantic and phonemic verbal fluency in Parkinson's disease: Influence of clinical and demographic variables. *Behav Neurol.* 2012; 25 (2): 111-8.

23. Abe N, Mori E. Cognitive impairment in patients with Parkinson disease. *Brain Nerve.* 2012; 64 (4): 321-31.

24. Bernal-Pacheco O, Limotai N, Go CL, Fernandez HH. Nonmotor manifestations in Parkinson disease. *Neurologist.* 2012;18 (1): 1-16.

25. Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: Association between decreased water intake and constipation. *J Neurol.* 2004; 251 [Suppl 7]: VII/18–VII/23.

26. Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand.* 2001; 104: 380–6.
27. Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT, Metsemakers JF, Knottnerus JA, Leentjens AF *et al.* Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology.* 2002; 58: 1501–4.
28. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of Disease.* 2011: 1-26.
29. Cardoso F. Tratamento da Doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr.* 1995; 53 (1): 1-10.
30. Fox S, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M *et al.* The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders.* 2011; 26: S3.
31. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* 1990; 249 (4975):1436-38.
32. Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the Programming of Deep Brain Stimulators. *Movement Disorders.* 2002; 17 (Suppl. 3): S181–S187.
33. Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999; 45: 1375–82.
34. Benabid AL, Krack PP, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease:

methodologic aspects and clinical criteria. *Neurology*. 2000; 55 (12 Suppl. 6): S40 –S44.

35. Charles PD, Van Blercom N, Krack P. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*. 2002; 59: 932–4.

36. Peppe A, Pierantozzi M, Bassi A. Stimulation of the subthalamic nucleus compared with the globus pallidus internus in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2004; 101: 195–200.

37. Behlau M. *Voz: O Livro do Especialista I*. 1º ed. São Paulo: Revinter. 2001.

38. Le Huche F, Allali A. *A Voz: Anatomia e fisiologia dos órgãos da voz e da fala*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed. 2005.

39. Colton RH, Casmer JK, Leonard R. *Compreendendo os problemas da voz: Uma Perspectiva Fisiológica no Diagnóstico e Tratamento das Disfonias*. 3 ed. São Paulo: Revinter. 2009.

40. Titze IR, Story B, Smith M, Long R. A reflex resonance model of vocal vibrato. *J Acoust Soc Am*. 2002; 111: 2272–82.

41. Sapir S, Aronson AE. Aphonia after closed head injury: a etiologic considerations. *Br J Disord Commun*. 1985; 20: 289-96.

42. Penfield W, Welch K. The supplementary motor area of the cerebral cortex. *Arch Neurol Psychiat*. 1951; 66: 289-317.

43. Penfield W, Roberts L. *Speech and brain mechanisms*. Princeton: Princeton University Press. 1959: 3-137.

44. Muller-Preuss P, Jürgens U. Projections from the cingular vocalization area in the squirrel monkey. *Brain Res.* 1976; 103: 29-34.
45. Perez KS, Ramig LO, Smith ME, Dromey C. The Parkinson larynx: tremor and videostroboscopic findings. *J Voice.* 1996; 10: 354-61.
46. Logemann JA, Fisher HB, Boshes B, Blonsky ER. Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. *J Speech Hear Disord.* 1978; 43: 47-57.
47. Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Differential diagnostic patterns of dysarthria. *J Speech Hear Res.* 1969; 12: 246-69.
48. Logemann JA, Fisher MB, Boshes B, Blonsky ER. Frequency and occurrence of vocal tract dysfunction in the speech of a large sample of Parkinson patients. *J Speech Hear Dis.* 1978; 53: 47-57.
49. Yorkston KM, Beukelm DR, Bell KR. Clinical management of dysarthric speakers. Boston: College-Hill, 1988.
50. Alberts JL, Voelcker-Rehage C, Hallahan K, Vitek M, Bamzai R, Vitek JL. Bilateral subthalamic stimulation impairs cognitive-motor performance in Parkinson's disease patients. *Brain.* 2008; 131 (12): 3348-60.
51. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr *et al.* Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 301 (1): 63-73.
52. Greenhouse I, Gould S, Houser M, Hicks G, Gross J, Aron AR. Stimulation at dorsal and ventral electrode contacts targeted at the subthalamic nucleus has different effects on motor and emotion functions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2011; 49 (3): 528-34.
53. Ho AK, Bradshaw JL, Iansek R. For better or worse: The effect of levodopa on speech in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23 (4): 574-80.

54. Gamboa J, Jiménez-Jiménez FJ, Nieto A, Montojo J, Ortí-Pareja M, Molina JA *et al.* Acoustic voice analysis in patients with Parkinson's disease treated with dopaminergic drugs. *J Voice*. 1997; 11 (3): 314-20.
55. Goberman A, Coelho C, Robb M. Phonatory characteristics of parkinsonian speech before and after morning medication: the ON and OFF states. *J Commun Disord*. 2002; 35 (3): 217-39.
56. Santos LLM, Reis LO, Bassi I, Guzella C, Cardoso F, Reis C *et al.* Acoustic and hearing-perceptual voice analysis in individuals with idiopathic Parkinson's disease in "on" and "off" stages. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010; 68 (5): 706-11.
57. Sanabria J, Ruiz PG, Gutierrez R, Marquez F, Escobar P, Gentil M *et al.* The effect of levodopa on vocal function in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2001; 24 (2): 99-102.
58. Jiang J, Lin E, Wang J, Hanson DG. Glottographic measures before and after levodopa treatment in Parkinson's disease. *Laryngoscope*. 1999; 109 (8): 1287-94.
59. Wolfe VI, Garvin JS, Bacon M, Waldrop W. Speech changes in Parkinson's disease during treatment with L-dopa. *J Commun Disord*. 1975; 8 (3): 271-9.
60. Klostermann F, Ehlen F, Vesper J, Nubel K, Gross M, Marzinzik F *et al.* Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 522–29.
61. Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, Vingerhoets FJG. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology*. 2003; 60: 78–81.
62. D'Alatri L, Paludetti G, Contarino F, Galla S, Marchese MR, Bentivoglio AR. Effects of Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation and Medication on Parkinsonian Speech Impairment. *Journal of Voice*. 2008; 22 (3): 365-72.

63. Putzer M, Barry J, Moringlane JR. Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on different speech subsystems in patients with Parkinson's disease. *Clinical Linguistics & Phonetics*. 2008; 22 (12): 957–73.
64. Xie Y, Zhang Y, Zheng Z, Liu A, Wang X, Zhuang P *et al*. Changes in Speech Characters of Patients With Parkinson's Disease After Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation. *Journal of Voice*. 2011; 25 (6): 751–58.
65. Skodda S, Flasskamp A, Schlegel U. Instability of Syllable Repetition in Parkinson's Disease - influence of Levodopa and Deep Brain Stimulation. *Movement Disorders*. 2011; 26 (4): 728-30.
66. Tornqvist AL, Schalen L, Rehnström S. Effects of Different Electrical Parameter Settings on the Intelligibility of Speech in Patients With Parkinson's Disease Treated With Subthalamic Deep Brain Stimulation. *Movement Disorders*. 2005; 20 (4): 416 – 23.
67. Hammer MJ, Barlow SM, Lyons KE, Pahwa R. Subthalamic nucleus deep brain stimulation changes velopharyngeal control in Parkinson's disease. *Journal of Communication Disorders*. 2011; 44: 37–48.
68. McIntyre CC, Savasta M, Walter BL, Vitek JL. How Does Deep Brain Stimulation Work? Present Understanding and Future Questions. *J Clin Neurophysiol*. 2004; 21: 40–50.
69. Murdoch BE. *Disartria: Uma abordagem fisiológica para avaliação e tratamento*. São Paulo: Lovise. 2005.
70. Gaspari D, Siri C, Gioia M, Antonini A, Isella V, Pizzolato A *et al*. Clinical correlates and cognitive underpinnings of verbal fluency impairment after chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 12 (2006) 289–95.

71. Castelli L, Lanotte M, Zibetti M, Caglio M, Rizzi L, Ducati A *et al.* Apathy and verbal fluency in STN-stimulated PD patients: An observational follow-up study. *J Neurol.* 2007; 254: 1238–43.
72. Contarino MF, Daniele A, Sibilio AH, Romito LMA, Bentivoglio AR, Gainotti G *et al.* Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78: 248–52.
73. Heo JH, Lee KM, Paek SH, Kim MJ, Lee JY, Kim JY *et al.* The effects of bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 2008; 273: 19–24.
74. Cilia R, Siri C, Marotta G, De Gaspari D, Landi A *et al.* Brain networks underlining verbal fluency decline during STN-DBS in Parkinson's disease: An ECD-SPECT study. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2007; 13: 290 – 94.
75. York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R *et al.* Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79:789–95.
76. Rothlind JC, Cockshott RW, Starr PA, Marks WJ. Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2007; 13: 68–79.
77. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F *et al.* Cognition and Mood in Parkinson's Disease in Subthalamic Nucleus versus Globus Pallidus Interna Deep Brain Stimulation: The Compare Trial. *Ann Neurol.* 2009; 65: 586 –95.



## **ARTIGO 1**

### **PUBLICADO:**

Romann AJ, Dornelles S, Maineri NL, Rieder CRM, Olchik MR. Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation. *Dement Neuropsychol.* 2012; 6 (1): 2-11

**COGNITIVE ASSESSMENT INSTRUMENTS IN PARKINSON'S DISEASE  
PATIENTS UNDERGOING DEEP BRAIN STIMULATION**

**INTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO COGNITIVA EM INDIVÍDUOS COM  
DOENÇA DE PARKINSON SUBMETIDOS À ESTIMULAÇÃO CEREBRAL  
PROFUNDA**

Aline Juliane Romann<sup>1</sup>; Silvia Dornelles<sup>2</sup>; Nicole de Liz Maineri<sup>3</sup>; Carlos Roberto de Mello Rieder<sup>4</sup>; Maira Rozenfeld Olchik<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Mestranda em Medicina: Ciências Médicas (UFRGS). Fonoaudióloga Clínica. Rua Irmão Weibert, 482/ 02 – 91520-310 Porto Alegre RS – Brasil. Email: [a.romann@hotmail.com](mailto:a.romann@hotmail.com)

<sup>2</sup>Doutora em Ciências da Criança e do Adolescente (UFRGS). Professora Adjunto da UFRGS - Departamento de Psicologia do Desenvolvimento e da Personalidade;

<sup>3</sup>Mestre em Medicina e Ciências da Saúde (PUCRS). Neuropsicóloga do Laboratório de Estudos Cognitivos – MemoLab (Hospital Moinhos de Vento);

<sup>4</sup>Doutor em Clinical Neuroscience (University of Birmingham). Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto

Alegre (UFCSPA) e do programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas (UFRGS);

<sup>5</sup>Doutora em Educação (UFRGS). Professora Adjunto do Curso de Fonoaudiologia da UFRGS – Departamento de Cirurgia e Ortopedia.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The Deep Brain Stimulation (DBS) has been a widely used surgical technique in individuals with Parkinson's Disease (PD) due to significant reduction in motor symptoms. **OBJECTIVE:** To determine, from publications, which instruments most commonly used for cognitive evaluation in individuals with PD undergoing DBS. **METHODS:** Was conducted a systematic review in the data base: PubMed, Medline, Scielo e LILACS used the descriptors "Deep Brain Stimulation", "Verbal Fluency", "Parkinson Disease", "Executive Function", "Cognition" and "Cognitive Assessment" in combination. **CONCLUSION:** The Verbal Fluency the most used instruments for this investigation in the studies, followed by the Boston Naming Test. We also found references to tests Stroop Test, Trial Making Test, Rey's Auditory Verbal Learning Test. The validation of instruments for this population is needed and the used of batteries with more specificity and sensitivity for detection of cognitive impairment .

**DESCRIPTORS:** Parkinson Disease; Cognitive; Deep Brain Stimulation.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Estimulação Cerebral Profunda (ECP) tem sido uma técnica cirúrgica bastante utilizada devido à redução significativa dos sintomas motores. **OBJETIVO:** verificar, a partir das publicações, quais os instrumentos mais utilizados para avaliação cognitiva em pacientes com DP submetidos à ECP. **MÉTODOS:** Foi realizado uma revisão sistemática nas bases de dados PubMed, Medline, Scielo e LILACS utilizando os descritores “DeepBrainStimulation”, “Verbal Fluency”, “Parkinson Disease”, “ExecutiveFunction”, “Cognition” e “Cognitive Assessment” de forma combinada. **CONCLUSÃO:** O teste de Fluência Verbal o instrumento mais utilizado para esta investigação nos estudos encontrados, seguido pelo Teste de Nomeação de Boston. Foram também encontradas referencias aos testes Teste de Stroop, Teste das Trilhas, Teste de Aprendizado Auditivo Verbal de Rey. A validação de instrumentos para esta população se faz necessária bem como a utilização de baterias com mais especificidade e sensibilidade para detecção das alterações cognitivas nesta população.

**PALAVRAS-CHAVES:** Doença de Parkinson; Cognição; Estimulação Cerebral Profunda.

## INTRODUCTION

Tremor, bradykinesia and rigidity are the main source of discomfort reported by Parkinson's disease patients. In addition to the motor symptoms that affect activities of daily living (ADL) and the quality of communications and eating, PD has other symptoms. Cognitive changes occur, in most cases, in the more advanced stages of the disease, preceded by psychiatric signs, such as hallucinations and psychosis<sup>1</sup>. Other symptoms, such as depression, may be present since the early stages of PD<sup>2</sup>.

Many treatment options have been developed since the discovery of this disease, such as new medications, technology and surgical techniques, as well as rehabilitation. However, drugs do not mitigate nor delay disease symptoms, and the cure of PD is still a challenge to researchers.

Deep Brain Stimulation (DBS) is a stereotactic technique in which two leads with four electrodes are implanted in the region of the basal ganglia. It is offered to patients with PD undergoing treatment with drugs and who present with greater complications, such as dyskinesia, motor fluctuations and refractory tremor<sup>3</sup>. The motor gains acquired as a result of neuronal inhibition provided by the neurostimulator are significant<sup>4</sup>; in contrast, DBS may have a negative impact on communication skills<sup>5</sup> and cognitive symptoms<sup>6,7</sup>.

In 2007, the Movement Disorder Society (MDS) has proposed some criteria and instruments for diagnose and classify the dementia in Parkinson Disease patients (PD-D). For the screening tool for the diagnosis of PD-D, the MSD proposed the Mini Mental Status Examination (MMSE); Months Reversed,

Lexical Fluency (LV) and Clock Drawing Test (CD). The tests provide a more detailed series of assessments that will allow characterization of the components of PD-D, the MSD recommended: MATTIS Dementia Rating Scale (MDRS), Digit Span (DS), Spatial Span from the CANTAB, Digit Ordering (DO), Similarities of the WAIS-R, Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Verbal Fluency (VF), Trail Making Test (TMT), Stroop Test (ST), Odd Man Out Test (OMO), Prehension Behavior (PB), Apathy Scale (AS), The Neuropsychiatric Inventory (NPI), Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Beck Depression Inventory (BDI), Geriatric Depression Scale (GDS), Parkinson Psychosis Questionnaire (PPQ), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVL), Free and Cued Recall Test (FC), Boston Naming test (BNT), Benton Line Orientation Test (BLO) and Benton Face Recognition Test (BFO) or the Fragmented Letters of the VOSP<sup>8</sup>.

The American Academy of Neurology (AAN) listed instruments for the cognitive and neuropsychiatric examination of individuals with PD. To investigate psychiatric symptoms, the AAN suggests the use of the BDI, the HDRS, the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the Schedule for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), the AS and NPI; and, for cognitive investigations, the AAN suggests the Cambridge Cognitive Examination (CAMCog), the Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive (ADAS COG), the Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R), the Clinician Global Impression of Change (CGIC), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), the MDRS, the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA), the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS), the Scales for Outcomes of Parkinson's

Disease – Cognition (SCOPA-COG), the Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) and the MMSE<sup>9</sup>. Although, patients that undergo DBS implantation may have a wide variety of cognitive symptoms, the best instruments of evaluation are not well established.

This study evaluated which instruments are used for the cognitive evaluation of patients with PD that undergo DBS.

## **METHODS**

A systematic review of the literature was conducted including all publications available in PUBMED, MEDLINE, LILACS, EBSCO and SCIELO. To conduct a broad-based literature review, the search included studies since 1997, date of the first publication that evaluated the cognitive aspects of patients with PD in the databases reviewed. The search was conducted using the following key words: “*Parkinson disease*” and “*deep brain stimulation*” combined with “*verbal fluency*”, “*cognitive*”, “*executive function*” or “*cognitive assessment*”.

The studies, reviewed independently by three examiners, were selected according to the following inclusion criteria:

- Published from 1997 to 2011;
- Original studies with human beings;



- Studies whose objective was the cognitive assessment of patients with PD that received unilateral or bilateral DBS;
- At least one instrument of cognitive assessment;
- Positive or negative cognitive results.

The studies that did not meet these criteria were excluded. To ensure that all examiners had the same criteria to evaluate abstracts, a data collection form (Annex A) with the criteria described above was developed and filled out for each study. Each assessor assigned a grade from 0 to 10 to each study. Studies that received grades below 8 were excluded from this review.

## **RESULTS**

A total of 523 studies were found in the databases used and 473 were excluded: 258 because they were the same study indexed in different databases, and 215 due to other exclusion criteria. Fifty studies were included in this review<sup>6,7;10-58</sup>, and 90 instruments were found: 71 tests and 19 scales. Because of the large number of instruments, only those that have been used in more than 10 studies included in this review will be described below. All inventories and scales found are presented in Tables 1 and 2. To facilitate comprehension and because the same instrument might evaluate more than one cognitive aspect, the instruments were classified according to their predominant cognitive function: attention, perception, memory, language, dexterity, executive functions, cognitive screening tests, intelligence, and

laterality in handedness. The scales were classified according to whether they investigated depression, anxiety, mood, apathy, psychiatric disorders and quality of life. The classification followed the suggestions made by Lezak (2004)<sup>59</sup>.

## **COGNITIVE ASSESSMENT TESTS OF INDIVIDUALS WITH PD THAT UNDERWENT DBS**

### **Attention Tests**

The instrument most often used for attention, found in 21 studies, was the Stroop Test (ST). This test, developed by John Ridley Stroop in 1935, aims at evaluating selective attention, inhibitory capacity and concentration. This test has some variations, but the full format has the following stages. Scores may be defined according to the test performance time, number of errors or both, or, still, according to the number of items read or named in a certain amount of time<sup>59</sup>.

The ST was standardized by Tosi (2004)<sup>59</sup> for use with Brazilian populations, and was tested for Brazilian students aged 12 to 14 years to obtain normative data for this population<sup>61</sup>. However, this test has not been standardized for adult and elderly Brazilians, and has not been validated for individuals with PD.

Cognitive aspects, such as visual attention, processing speed, flexibility and planning, have been evaluated in 20 studies using the Trail Making Test (TMT), which originated from the Army Individual Test Battery (1944) and has two parts, A and B. The score is defined according to time, that is, the test should be completed as fast as possible<sup>59</sup>.

The TMT was used for a Brazilian population by Hamdan and Hamdan (2009)<sup>62</sup>, who found that age and schooling affected individual scores, and that there was a significant increase in the time necessary to complete the TMT tasks according to the individual's age; also, mean time decreased as the individual's schooling increased.

## **Memory Tests**

The Digit Span (DS) test, part of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), was individually used in 11 studies, and, together with WAIS, in 7 studies. Scores are defined by the number of correct answers. Adults without deficits should repeat at least 5 numbers in the direct order and at least 3 in inverse order. Age tends to affect performance only for individuals > 65 years old, for whom the normal score is 5 right answers<sup>59</sup>.

The DS test alone has not been standardized for Brazilian populations or individuals with PD. However, together with the WAIS, it was standardized for a Brazilian population by Nascimento et al. (1998)<sup>63</sup> and validated for a population with PD by Randolph et al. (1993)<sup>64</sup>.

A test used in 14 studies to evaluate immediate, short- and long-term memory is the Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), developed by Rey in 1964. This test has several variations, but the one most often used consists of three parts. The RAVLT learning score is the sum of words remember, the maximum score is again 15, and the closer the result is to this number, the better the performance<sup>59</sup>.

In Brazil, Malloy-Diniz et al. (2007)<sup>65</sup> developed a version of RAVLT with nouns frequently used in Portuguese, and applied it to groups of elderly individuals aged 60 to 89 years. The authors found that the Brazilian adaptation of the RAVLT was appropriate and evaluated the memory of Brazilian individuals of the same age and schooling. In 2009 Teruya et al.<sup>66</sup> conducted a pilot study to evaluate the performance of normal Brazilian adults using the RAVLT. They found that overall test performance decreased as age increased, and schooling was positively associated with the scores. In 2010, Fichman et al.<sup>67</sup> published a study to validate the RAVLT. The authors found a strong association between episodic memory and social and demographic variables. This finding is relevant in a country like Brazil, where educational levels vary substantially. However, further studies should be conducted to test the effect of age and schooling in the RAVLT.

## **Language Tests**

The Verbal Fluency test, used in 37 studies, was the most frequent test to evaluate executive functions, language and semantic memory. The

phonological VF (FAS) asks the respondent to name words with the letters F, A and S, excluding proper names, numbers, the same word with different suffixes, or different conjugations of the same verb. A time of 1 minute is assigned for each letter<sup>59</sup>. The test was normalized by Tombaugh et al. (1998)<sup>68</sup> but no studies have been found about FAS validation for populations with PD.

The VF test has a variation, semantic restriction, in which the individual has 1 minute to say words limited to one semantic class (animals, fruit, foods, etc.). This instrument variation evaluates the capacity to search and withdraw data stored in the long-term memory within a certain category and to demonstrate the capacities of organization, self-regulation and operational memory. This variation was validated for the Brazilian population by Bruckiet. al (1997;2004)<sup>69-70</sup>.

The Boston Naming Test (BNT) was used in 12 studies to evaluate language skills and semantic memory by naming figures. Developed by Kaplan, Goodglass and Weintraubin 1978, it consists of the presentation of 60 items drawn in black and white, graded according to difficulty parameters, which the individual has to name spontaneously in 20 seconds. This test was validated for a Brazilian population by Miotto et al. (2010)<sup>71</sup>. In this adapted version, the authors replaced 20 figures to take into consideration cultural familiarity, frequency, ambiguity and similarity with the original figure. They found that the adapted version is less dependent on schooling and age than the original version, and may, thus, be more appropriate for clinical applications. However, it has not been standardized for populations with PD.

## **Executive functions Tests**

The objective of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) is to evaluate components of the executive functions of categorizing, conceptualizing, planning, learning, perseveration of rules and successful strategies and cognitive flexibility. This test was used in 17 studies to evaluate the main cognitive impairments in PD. The WCST has adapted and standardized for use in Brazil and restricted use of psychologist<sup>72</sup>.

The Raven's Progressive Matrices (RPM) consists of a set of nonverbal tests of problem resolution involving the elaboration of reasoning and efficacious strategies, discovery of rules and applications of mental operations. This test, used in 10 studies, has three versions: the Standard Progressive Matrices (SPM), for use with individuals of all levels of intellectual development; the Colored Progressive Matrices (CPM), for small children, elderly individuals and people with mental deficiencies; the Advanced Progressive Matrices (APM), developed for people with above average intellectual capacity, usually indicated for university students<sup>59</sup>. In Brazil, the RPM was validated only for children by Pasquali et al, (2002)<sup>73</sup>, who defined normative data for a population of children in the city of Porto Alegre. However, it has not been validated for Brazilian adults, elderly adults, or individuals with PD.

## **Cognitive Screening Tests**

The most frequently used cognitive screening battery was the Mini Mental State Examination (MMSE), applied in 18 studies. The MMSE tests the integrity of mental functions in a rapid and simple way. It evaluates the following functions: orientation to time and place, memory, attention, calculation, language and construct ability. Scores are defined according to points, which may vary from 0 to 30. The variables that affect total MMSE score are intensively discussed among researchers. Studies suggest that age and schooling of the Brazilian population have a strong influence on the performance of the tasks in the MMSE. This discussion led to the validation of the MMSE<sup>74-75</sup> scale for the Brazilian population and the definition of new scores according to age and schooling. At the same time, a recent study<sup>76</sup> evaluated the impact of education on the MMSE subscales and items. Results revealed that schooling has no effect on naming tasks, three-stage commands, memory recall and delayed memory. Memory is a key factor in diagnosing dementia; therefore, those items may be included in the evaluation despite the level of education.

The Mattis dementia rating scale (MDRS), a cognitive screening battery that also evaluates general cognitive status, was used in 15 studies. This scale consists of 36 individual tasks divided into 5 subscales: attention (8 items, 37 points); initiation and perseveration (11 items, 37 points), construct (6 items, 6 points), conceptualization (6 items, 39 points) and memory (5 items, 25 points), at a total of 144 points. The cut-off score for absence of dementia in the Brazilian population is 122 points; scores below that indicate a demential process.

In 2003, Porto et al.<sup>77</sup> developed a Portuguese version of the MDRS and applied it to a group of individuals with Alzheimer's disease (AD) and compared them with a group of healthy elderly individuals. The authors concluded that the MDRS had good diagnostic accuracy to discriminate between patients with mild AD and control individuals. In the study population, the effects of schooling were more marked than those of age. This result was confirmed by Foss et al. (2005)<sup>78</sup>, who investigated the influence of little schooling and illiteracy on the evaluation of dementia by applying the MDRS. They found that schooling affects performance and concluded that illiteracy is a determinant factor to lower MDRS scores, which may generate diagnostic errors.

## **SCALES TO EVALUATE DEPRESSION SYMPTOMS**

The Beck Depression Inventory (BDI), in the form of a self-administered questionnaire, was used in 20 studies to evaluate the intensity of depression. This instrument has 21 items for symptoms and attitudes, and they describe behavioral, affective, cognitive and somatic signs of depression. Each item has four response alternatives in the form of statements, organized according to severity and with scores that range from 0 to 3. The overall evaluation of depression is defined according to the sum of numbers that correspond to the answers. Therefore, a sum of 0 to 9 is within the limits of normality; from 10 to 15, the result suggests mild depression; from 16 to 23, moderate depression, and 24 or more, severe depression.



The BDI was validated for the Brazilian population by Gorenstein and Andrade<sup>79</sup> in 1986. The Hamilton Depression Rating Scale and the State-Trait Anxiety Inventory were used for comparisons: the BDI was more efficacious, and its reliability ranged from moderate to good.

Of the 89 instruments used, 20 have been tested for the Brazilian population<sup>60;62-63;65;67;69-70;71-72;74-77;79-80;81-83;86;88;92-94</sup> and 12 have been standardized for populations with PD<sup>64;84-85;87;89-91;95</sup>. The instruments tested for the Brazilian population and for individuals with PD are listed in Table 3.

## **DISCUSSION**

The purpose of the studies included in this systematic review was to evaluate the cognition of patients with PD that underwent DBS and to investigate the impact of the neurostimulator in cognitive performance. The results showed the diversity of instruments used. There is no agreement about the use of a single test or scale, or about the cognitive functions evaluated.

The application of only one test is insufficient to evaluate cognition, and a group of instruments is usually applied to obtain more reliable data, particularly because of the insufficient number of standardized instruments for the population with PD and the divergent understandings about the predominant cognitive functions in decline. According to instrument classifications, the functions more frequently evaluated were language (74.5%), memory (72.2%), attention (66.7%) and executive functions (47.7%). These functions may be

impaired because of the disease, but studies in the literature draw attention to the decline of executive skills, which may be present in the initial stages of the disease<sup>96</sup>. However, as demonstrated above, the use of tests directed to the evaluation of this function was less frequent.

Of the instruments recommended by the AAN and MDS for cognitive screening, the most frequently used were the MMSE and the MDRS. The MMSE is one of the most frequently used instruments of cognitive screening to investigate cognitive decline in the elderly. However, because of the cognitive impairments in PD, studies have shown that this is not the best instrument of cognitive screening for this population. Hoops et al. (2009)<sup>84</sup> evaluated the discriminating validity of the MoCA and the MEEM to detect mild cognitive impairment (MCI) and dementia in PD. They found that the MoCA had appropriate psychometric properties as a screening instrument to detect MCI and dementia in PD, and that it is, therefore, more sensitive than the MMSE in this population. In the same way, Hanna-Pladdy et al. (2010)<sup>97</sup> conducted a comparative study of the MoCA, the MEED and the NeuroTrax battery. Results suggest that the MoCA is more sensitive to investigate MCI in PD.

The MDRS also has good diagnostic accuracy to investigate the cognitive functioning of individuals with PD. It was validated as a screening instrument for cognitive dysfunction in this population by Brown et al. (1999)<sup>87</sup>, and is more sensitive to variations in the level of cognitive impairment than the MMSE. Llebaria et al. (2008)<sup>85</sup> conducted a study to validate the MDRS for dementia screening in PD. Their results revealed that the MDRS has an excellent discriminating ability to diagnose dementia in PD, as well as to provide objective measurements.

Of the instruments proposed by MDS for the classification of PD-D, the most often used were the DS, WCST, VF, TMT, ST, BNT, RAVLT and BDI. The recommendations made by the MDS are more extensive, including several cognitive several cognitive domains of which PD patients may show a decline. Since the implantation DBS is contraindicated for PD-D, the used of various instruments assess cognitive function preoperative is necessary for a better indication of the procedure.

Of the main scales used to evaluate depression, mood and anxiety among individuals with PD, the BDI and the MDRS were evaluated to check their accuracy and correlation with clinical diagnoses by Silberman et al. (2006)<sup>98</sup>. The authors found positive results and suggested the use of a cut-off point of 10 for the MDRS and 18 for the BDI to help clinicians to detect depression in mild and moderate PD. The use of these scales to investigate depressive symptoms was also recommended by Schrag et al. (2007)<sup>99</sup>, who also suggested that the BDI might be used to monitor depressive symptoms in relation to clinical or surgical treatment of PD. However, the clinical aspects of depression were not evaluated, and depression was only monitored using the BDI.

## **FINAL CONSIDERATIONS**

Results of this review showed that there is no consensus about the instruments used in the evaluations of individuals with PD that underwent DBS. The AAN recommended some instruments that are more appropriate to

evaluate cognitive decline in populations with PD, but they have not been used frequently. Moreover, instruments should be standardized for use with this population.

The analysis of cognitive functions revealed that the evaluations in this population with PD are concentrated in language and memory. Studies in the literature showed that PD leads to a decline predominantly in executive functions, which may indicate that individuals that underwent DBS may suffer different impacts and that it is necessary to use instruments to assess both cognitive functions to obtain more reliable results.

<b>Cognitive function</b>	<b>Tests</b>	<b>Number of studies</b>
Attention	Stroop Test	21
	Trail Making Test	20
	Corsi's Block Tapping Test	8
	Go-No-Go Task	3
	Symbol Digital Modalities Test	1
	N-Back Task	1
	Oral Trail Making Test	1
	Spinler Matrices Test	1
	Color Word Interference Test (D-KEFS)	1
	Visual Reaction Time (Vrt)	1
	Money's Standardised Road Map Test For Direction Sense (Mrmt)	1
	Test For Attentional Performance (Tap)	1
Visual Perception	Hooper Visual Organizational Test	2
	The Visual Object And Space Perception Battery (Vosp)	1
Memory	Rey's Auditory Verbal Learning Test	14
	Digit Span	11
	Weschler Memory Scale	6
	Paired Associate Learning	4
	Benton Visual Retention Test	4
	Grober And Buschke Verbal Learning Test	3
	Benton Line Orientation Test	3
	Random Number Generation Task (Rngt)	2
	California Verbal Learning Test	2
	Hopkins Verbal Learning Test	2
	Logical Memory Task	2
	Rey Eosterrieth Complex Figure Test	2
	Brief Visuospatial Memory Test	1
	Visual Conditional Learning Test	1
	Benton Judgment Of Line Orientation Test	1
	Rey Figure/Taylor Figure	1
	Memory Assessment Clinic Ratings (Mac)	1
	RivermeadBehavioural Memory Test	1
	Rey-Kim Memory Battery	1
	Brief Visual Memory Test	1

	Conditional Associative Learning Test (CALT)	1
	Externally Ordered Working Memory Test	1
Language	Verbal Fluency	37
	Boston Naming Test	12
	Controlled Oral Word Association Test	6
	Bi-Syllabic words Repetition Test	6
	Boston Diagnostic Aphasia Examination	1
	Regensburg Word Fluency Test (RWT)	1
	Syntactic Comprehension Test And Morphological Test	1
	Agnosia Screening Task Of Schnider	1
	ABBA	1
	North American Adult Reading Test	1
Construct	Clock Drawing	1
	Grooved Pegboard Test	1
	Purdue Pegboard Test	1
Executive functions	Wisconsin Card Sorting Test	17
	Raven's Progressive Matrices	10
	Modified Wisconsin Card Sorting Test	4
	Frontal Assessment Battery	3
	Tower of London	2
	Dex Questionnaire of the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome	1
	Paced Auditory Serial Addition Task	1
	Paced Visual Serial Addition Test	1
	frontal systems behavior scale	1
	Odd Man Out Test	1
	Vocabulary And Reasoning Of The "Leistungsprufsystem" (LPS)	1
	Homophone Meaning Generation Test	1
Cognitive Screening	Mini Mental State Examination	18
Batteries	Mattis Dementia Rating Scale	15
	Dementia Rating Scale	7
	Dutch Adult Reading Test	1
	National Adult Reading Test	1
	Cerad Neuropsychological Battery	1
Intelligence	Wechsler Adult Intelligence Scale	7
	Groningen Intelligence Test	1
	Verbal Intelligence Quotient	1

---

Laterality of Handedness	Edinburgh Handedness Inventory	1
-----------------------------	--------------------------------	---

---

*Table 1. Tests and Cognitive Screening Batteries used in the studies, classified according to the predominant cognitive function*

	<b>Scales</b>	<b>Number of studies</b>
Depression	Beck Depression Inventory	20
	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale	6
	Hamilton Depression Rating Scale	2
	Geriatric Depression Scale	1
	Hospital Anxiety And Depression Scale	1
	Brief Symptom Inventory	1
Anxiety	State-Trait Anxiety Inventory	4
	Beck Anxiety Inventory	2
	Hamilton Anxiety Rating Scales	1
	Snaith-Hamilton pleasure Scale	1
	Maudsley Obsessional Compulsive Inventory	1
Mood	Visual Analogue Mood Scale	1
	Positive And Negative Affect Scale	1
	Profile Of Mood States	1
Apathy	Apathy Scale	1
	Apathy Evaluation Scale	1
Psychiatric	Neuropsychiatric Inventory	2
	Bech-Rafaelsen Mania Scale	1
Quality of life	Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)	3

*Table 2. Scales used in the studies*



Tests/ Scale	Instrument tested for Brazilian population	Instrument tested for population with PD
Stroop Test <sup>63</sup>	✓	x
Trail Making Test <sup>64</sup>	✓	x
Rey's Auditory Verbal Learning Test <sup>67;69</sup>	✓	x
Rivermead Behavioural Memory Test <sup>82</sup>	✓	x
Verbal Fluency <sup>71-72</sup>	✓	x
Boston Naming Test <sup>73</sup>	✓	x
Boston Diagnostic Aphasia Examination <sup>83</sup>	✓	x
Dex Questionnaire of the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome <sup>82</sup>	✓	x
Wisconsin Card Sorting Test <sup>72</sup>	✓	x
Frontal Assessment Battery <sup>83</sup>	✓	x
Mini Mental State Examination <sup>74-76; 84</sup>	✓	✓
Mattis Dementia Rating Scale <sup>77;85</sup>	✓	✓
Dementia Rating Scale <sup>86-87</sup>	✓	✓
Wechsler Adult Intelligence Scale <sup>63-64</sup>	✓	✓
Edinburgh Handedness Inventory <sup>88</sup>	✓	x
Beck Depression Inventory <sup>79; 89</sup>	✓	✓
Montgomery-Asberg Depression Rating Scale <sup>90</sup>	x	✓
Hamilton Depression Rating Scale <sup>90</sup>	x	✓
State-Trait Anxiety Inventory <sup>79</sup>	✓	x
Hamilton Anxiety Rating Scales <sup>91</sup>	x	✓
Hospital Anxiety And Depression Scale <sup>92</sup>	✓	✓
Beck Anxiety Inventory <sup>91</sup>	x	✓
Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale <sup>93</sup>	✓	x
Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) <sup>94-95</sup>	✓	✓

*Table 3. Instruments tested for the Brazilian population and for populations with PD*

## REFERENCES

1. Levy G, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, et al. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology* 2000; 55(4): 539–44
2. Schuurmann AG, Akker M, Ensínck KTJL, Metsemakers JFM, Knottnerus JA, Leentjens AFG, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression. A retrospective cohort study. *Neurology* 2002; 58: 1501-4.
3. Perriol MP, Krystkowiak P, Defebvre L, Blond S, Deste'e A, Dujardin K. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Cognitive and affective changes are not linked to the motor outcome. *Parkinsonism and Related Disorders* (2006); 12: 205–210
4. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ et. al. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; 301(1): 63-73
5. To'rnqvist AL, Schale'n L, Rehncrona S. Effects of Different Electrical Parameter Settings on the Intelligibility of Speech in Patients With Parkinson's Disease Treated With Subthalamic Deep Brain Stimulation. *Movement Disorders* 2005; 20 (4): 416–423
6. Contarino MF, Daniele A, Sibilía AH, Romito LMA, Bentivoglio AR, Gainotti G, Albanese A. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2007; 78: 248–252
7. Wojtecki L, Timmermann L, Jo'rgens S, Su'dmeyer M, Maarouf M, Treuer H et. al. Frequency-Dependent Reciprocal Modulation of Verbal Fluency and

Motor Functions in Subthalamic Deep Brain Stimulation. Arch Neurol 2006; 63: 1273-6

8. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA et al. Diagnostic Procedures for Parkinson's Disease Dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. Movement Disorders 2007; 22: 2314–24

9. Miyasaki JM; Shannon K; Voon V; Ravina B; Kleiner-Fisman G; Anderson K; Shulman LM; Gronseth G; Weiner WJ. Practice Parameter: Evaluation and Treatment of Depression, Psychosis and Dementia in Parkinson Disease (An Evidence-Based Review) Neurology 2006.

10. Vingerhoets G, Van Der Linden C, Lannoo E, Vandewalle V, Caemaert J, Wolters M et al. Cognitive outcome after unilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66(3): 297-304.

11. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. Ann Neurol 1999; 46(2): 217-23

12. Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, Vendrell P, Pilleri M, Rumià J et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. Arch Neurol 2001; 58(8): 1223-7

13. Perozzo P, Rizzone M, Bergamasco B, Castelli L, Lanotte M, Tavella A et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: comparison of pre- and postoperative neuropsychological evaluation. J NeurolSci 2001; 192(1-2): 9-15.

14. Funkiewiez A; Ardouin C; Caputo E; Krack P; Fraix V; Klinger H et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. J NeurolNeurosurg Psychiatry 2004; 75(6): 834-9

15. Loher TJ, Gutbrod K, Fravi NL, Pohle T, Burgunder JM, Krauss JK et al. Thalamic stimulation for tremor. Subtle changes in episodic memory are related to stimulation per se and not to a microthalamotomy effect. *J Neurol* 2003; 250(6): 707-13
  
16. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Capus L, Marsala SZ, Cattaruzza T et al. Neuropsychological changes after subthalamic nucleus stimulation: a 12 month follow-up in nine patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10(2): 73-9.
  
17. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010; 133(9): 2664-76.
  
18. Bickel S, Alvarez L, Macias R, Pavon N, Leon M, Fernandez C et al. Cognitive and neuropsychiatric effects of subthalamotomy for Parkinson's disease. *Parkinsonism RelatDisord* 2010; 16(8): 535-9.
  
19. Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism RelatDisord* 2010; 16(2): 115-8.
  
20. York MK, Wilde EA, Simpson R, Jankovic J. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. *J Neurol Sci* 2009; 287(1-2): 159-71
  
21. Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinforiani E et al. Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *MovDisord* 2009; 24(11): 1621-8
  
22. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globuspallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol* 2009; 256(8): 1321-9

23. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol* 2009; 65(5): 586-95
24. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Kirsch-Darrow L et al. Cognitive declines one year after unilateral deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease: a controlled study using reliable change. *Clin Neuropsychol* 2009 ; 23(3): 385-405
25. Castner JE, Copland DA, Silburn PA, Coyne TJ, Sinclair F, Chenery HJ. Subthalamic stimulation affects homophone meaning generation in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14(5): 890-4
26. Heo JH, Lee KM, Paek SH, Kim MJ, Lee JY, Kim JY. The effects of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2008; 273(1-2): 19-24
27. Higginson CI, Wheelock VL, Levine D, King DS, Pappas CT, Sigvardt KA. The clinical significance of neuropsychological changes following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009; 31(1): 65-72
28. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; 7(7): 605-14
29. York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R et al. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(7): 789-95

30. Castelli L, Lanotte M, Zibetti M, Caglio M, Rizzi L, Ducati A et al. Apathy and verbal fluency in STN-stimulated PD patients. An observational follow-up study. *J Neurol* 2007; 254(9): 1238-43
31. Cilia R, Siri C, Marotta G, De Gaspari D, Landi A, Mariani CB et al. Brain networks underlining verbal fluency decline during STN-DBS in Parkinson's disease: an ECD-SPECT study. *Parkinsonism RelatDisord* 2007; 13(5): 290-4
32. Rothlind JC, Cockshott RW, Starr PA, Marks WJ Jr. Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13(1): 68-79
33. De Gaspari D, Siri C, Di Gioia M, Antonini A, Isella V, Pizzolato A et al. Clinical correlates and cognitive underpinnings of verbal fluency impairment after chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism RelatDisord* 2006; 12(5): 289-95
34. Erola T, Heikkinen ER, Haapaniemi T, Tuominen J, Juolasmaa A, Myllylä VV. Efficacy of bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148(4): 389-94
35. Witt K, Pulkowski U, Herzog J, Lorenz D, Hamel W, Deuschl G et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61(5): 697-700
36. Brusa L, Pierantozzi M, Peppe A, Altibrandi MG, Giacomini P, Mazzone P et al. Deep brain stimulation (DBS) attentional effects parallel those of l-dopa treatment. *J Neural Transm* 2001; 108(8-9): 1021-7
37. Daniels C, Krack P, Volkmann J, PINSKER MO, Krause M, Tronnier V et al. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *MovDisord.* 2010; 25(11): 1583-9

38. Mikos A, Zahodne L, Okun MS, Foote K, Bowers D. Cognitive declines after unilateral deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease: a controlled study using Reliable Change, part II. *Clin Neuropsychol* 2010; 24(2): 235-45
39. Fraraccio M, Ptito A, Sadikot A, Panisset M, Dagher A et al. Absence of cognitive deficits following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23(4): 399-408
40. Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Blond S, Destée A. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248(7): 603-11
41. Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1142-54
42. Fields JA, Tröster AI, Wilkinson SB, Pahwa R, Koller WC. Cognitive outcome following staged bilateral pallidal stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101(3): 182-8
43. Hershey T, Campbell MC, Videen TO, Lugar HM, Weaver PM, Hartlein J et al. Mapping Go-No-Go performance within the subthalamic nucleus region. *Brain* 2010; 133: 3625-34
44. Rouaud T, Dondaine T, Drapier S, Haegelen C, Lallement F, Péron J et al. Pallidal stimulation in advanced Parkinson's patients with contraindications for subthalamic stimulation. *MovDisord* 2010; 25(12): 1839-46
45. Mikos A, Pavon J, Bowers D, Foote KD, Resnick AS, Fernandez HH et al. Factors related to extended hospital stays following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism RelatDisord* 2010; 16(5): 324-8



46. Denheyser M, Kiss ZH, Haffenden AM. Behavioral effects of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009; 47(14): 3203-9.
47. Fimm B, Heber IA, Coenen VA, Fromm C, Noth J, Kronenbueger M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves intrinsic alertness in Parkinson's disease. *MovDisord* 2009; 24(11): 1613-20
48. Lueken U, Schwarz M, Hertel F, Schweiger E, Wittling W. Impaired performance on the Wisconsin Card Sorting Test under left- when compared to right-sided deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255(12): 1940-8
49. Alberts JL, Voelcker-Rehage C, Hallahan K, Vitek M, Bamzai R et al. Bilateral subthalamic stimulation impairs cognitive-motor performance in Parkinson's disease patients. *Brain* 2008; 131(Pt 12): 3348-60
50. Campbell MC, Karimi M, Weaver PM, Wu J, Perantie DC, Golchin NA et al. Neural correlates of STN DBS-induced cognitive variability in Parkinson disease. *Neuropsychologia* 2008; 46(13): 3162-9
51. Page D, Jahanshahi M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves set shifting but does not affect dual task performance in Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural SystRehabilEng* 2007; 15(2): 198-206
52. Witjas T, Kaphan E, Régis J, Jouve E, Chérif AA, Péragut JC et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *MovDisord* 2007; 22(12): 1729-34
53. Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M, Fabre N, Lotterie JA, Chaynes P et al. Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? *MovDisord* 2007; 22(10): 1457-63

54. Tir M, Devos D, Blond S, Touzet G, Reyns N, Duhamel A et al. Exhaustive, one-year follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single-center cohort of parkinsonian patients. *Neurosurgery* 2007; 61(2): 297-304

55. Aybek S, Gronchi-Perrin A, Berney A, Chiuvé SC, Villemure JG, Burkhard PR et al. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *MovDisord* 2007; 22(7): 974-81

56. Perriol MP, Krystkowiak P, Defebvre L, Blond S, Destée A, Dujardin K. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: cognitive and affective changes are not linked to the motor outcome. *Parkinsonism RelatDisord* 2006; 12(4): 205-10

57. Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2005; 76(12): 1640-4

58. Smeding HM, Esselink RA, Schmand B, Koning-Haanstra M, Nijhuis I, Wijnalda EM et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD--a comparison of neuropsychological effects. *J Neurol* 2005; 252(2): 176-82

59. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay JH, Fischer JS. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press; 2004.

60. Tosi SMVD, Rossetti MO, Rabelo IS (2007) STROOP – Adaptação Brasileira do Teste das Cores e Palavras

61. Duncan MT. Obtenção de dados normativos para desempenho no teste de Stroop num grupo de estudantes do ensino fundamental em Niterói. *J Bras Psiquiatr* 2006; 55(1): 42-8

62. Hamdan AC, Hamdan EMLR. Effects of age and education level on the Trail Making Test in A healthy Brazilian sample. *Psychology&Neuroscience* 2009; 2; 199-203
63. Nascimento E. Adaptação da terceira edição da escala Wechsler de inteligência para adultos (WAIS-III) para uso no contexto brasileiro. *Temaspsicol* 1998; 6 (3)
64. Randolph C, Mohr E, Chase TN. Assessment of intellectual function in dementing disorders: validity of WAIS-R short forms for patients with Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease. *J ClinExpNeuropsychol* 1993;15(5): 743-53
65. Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes S, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29(4): 324-9
66. Teruya LC, Ortiz KZ, Minett TSC. Performance of normal adults on Rey auditory LlearningTtest: A pilot study. *ArqNeuropsiquiatr* 2009; 67(2-A): 224-28
67. Fichman HC, Dias LBT, Fernandes CS, Lourenço R, Carmelli P, Nitrini R. Normative data and construct validity of the Rey Auditory Verbal Learning Test in a Brazilian elderly population. *Psychology & Neuroscience* 2010; 3 (1); 79-84
68. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch ClinNeruopsychol* 1996; 14 (2); 167-77
69. Brucki SM, Malheiros SM, Okamoto IH, Bertolucci PH. Normative data on the verbal fluency test in the animal category in our milieu. *ArqNeuropsiquiatr* 1997; 55(1): 56-61

70. Brucki SM, Rocha MS. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37(12): 1771-7

71. Miotto EC, Sato J, Lucia MCS, Camargo CHP, Scaff M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2010; 32 (3).

72. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas*. São Paulo:Casa do Psicólogo, 2004.

73. Pasquali L, Wechsler S, Bensusan E. Matrizes Progressivas do Raven Infantil: Um Estudo de Validação para o Brasil. *Avaliação Psicológica* 2002; 2; 95-110

74. Castro-Costa E, Fuzikawa C, Uchoa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF. Norms for the mini-mental state examination. *ArqNeuropsiquiatr* 2008; 66(3-A): 524-28

75. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil/ Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2003; 61(3B): 777-781

76. Laks J, Coutinho ESF, Junger W, Silveira H, Mouta R, Baptista EMR et al. Education does not equally influence all the Mini Mental State Examination subscales and items: inferences from a Brazilian community sample. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2010; 32 (3)

77. Porto CS, Fichman EC, Caramelli P, Bahia VS, Nitrini R. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale. *ArqNeuropsiquiatr* 2003; 61(2-B): 339-45

78. Foss MP, Vale FAC, Speciali JG. Influência da escolaridade na avaliação neuropsicológica de idosos: Aplicação e análise dos resultados da Escala de

Mattis para Avaliação de Demência (MattisDementia Rating Scale - MDRS).  
ArqNeuropsiquiatr 2005; 63(1): 119-26

79. Gorestein C, Andrade L . Validation of a portuguese version on the beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory in brasilier. Braz J MedBiol Res 1996; 29: 453-57

80. Yassuda MS, Flaks MK, Viola LF, Pereira FS, Memória CM, Nunes PV et al. Psychometric characteristics of the RivermeadBehavioural Memory Test (RBMT) as an early detection instrument for dementia and mild cognitive impairment in Brazil. IntPsychogeriatr 2010; 22(6): 1003-11

81. Mansur LL, Radanovic M, Taquemori L, Greco L, Araújo GC. A study of the abilities in oral language comprehension of the Boston Diagnostic Aphasia ExaminationPortuguese version: a reference guide for the Brazilian population. Braz J MedBiol Res 2005; 38(2): 277-92

82. Canali F, Brucki SMD, Bertolucci PHF, Bueno OFA. ReliabilitystudyoftheBehavioralAssessmentoftheDysexecutiveSyndromeadapted for a Braziliansampleofolder-adultcontrolsandprobableearlyAlzheimer'sdiseasepatients/ Um estudo de confiabilidade da Bateria de Avaliação da Síndrome Disexecutiva adaptada para uma amostra brasileira de idosos controles e pacientes com doença de Alzheimer provável em fase inicial. Rev Bras Psiquiatr 2011

83. Beato RG, Nitrini R, Formigoni AP, Caramelli P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB): Preliminary data on administration to healthy elderly. Dementia &Neuropsychologia 2007; 1: 59-65

84. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. Neurology 2009; 73(21): 1738-45

85. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale

for screening dementia in Parkinson's disease. *MovDisord* 2008; 23(11): 1546-50

86. Montaña MBM, Ramos LR. Validade da versão em português da ClinicalDementia Rating/ ValidityofthePortugueseversionofClinicalDementia Rating. *Rev Saúde Pública* 2005; 39(6): 912-17.

87. Brown GG, Rahill AA, Gorell JM, McDonald C, Brown SJ, Sillanpaa M et al. Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12(4): 180-8

88. Brito GN, Brito LS, Paumgarten FJ, Lins MF. Lateral preferences in Brazilian adults: an analysis with the Edinburgh Inventory. *Cortex* 1989; 25: 403-15

89. Visser M, Leentjens AF, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(5): 668-72

90. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(7): 644-9

91. Leentjens AFG, Dujardin k, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: A validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *MovementDisorders* 2011; 26 (3): 407–15.

92. Castro MMC, Quarantini L, Batista-Neves S, Kraychete DC, Daltro C, Miranda-Scippa A. Validade da escala hospitalar de ansiedade e depressão em pacientes com dor crônica/ Validityofthe hospital anxietyanddepressionscale in patientswithchronicpain/ Validez de la escala hospitalaria de ansiedad y depresiónen pacientes condolor crônico. *RevBrasAnestesiol* 2006; 56(5): 470-77.

93. Shansis F, Berlim MT, Mattevi B, Maldonado G, Izquierdo I, Fleck M. Desenvolvimento da versão em português da Escala de Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen (EAM-BR)/ Development of the Portuguese version of the Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMaS)/ Desarrollo de la versión en portugués de la Escala de Evaluación de la Manía de Bech-Rafaelsen (EAM-BR). *Revpsiquiatr Rio Gd Sul* 2004; 26(1): 30-38

94. Souza RG, Borges V, Silva SMCA, Ferraz HB. Quality of life scale in parkinson's disease PDQ-39 (Brazilian Portuguese version) to assess patients with and without levodopa motor fluctuation. *ArqNeuropsiquiatr* 2007; 65(3-B): 787-91

95. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997; 26(5): 353-7

96. Campos-Sousa IS, Campos-Sousa RN, Ataíde Jr L, Soares MMB, Almeida KJ. Executive dysfunction and motor symptoms in Parkinson's disease. *ArqNeuropsiquiatr* 2010; 68(2): 246-51

97. Hanna-Pladdy B, Enslein A, Fray M, Gajewski BJ, Pahwa R, Lyons KE. Utility of the NeuroTrax Computerized Battery for Cognitive Screening in Parkinson's Disease: Comparison with the MMSE and the MoCA. *Int J Neurosci* 2010; 120(8): 538-43

98. Silberman CD, Laks J, Capitão CF, Rodrigues CS, Moreira I, Engelhardt E. Recognizing depression in patients with parkinson's disease: Accuracy and specificity of two depression rating scale. *ArqNeuropsiquiatr* 2006; 64(2-B): 407-11

99. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AFG, McDonald WM, Starkstein S et al. Depression Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Movement Disorders* 2007; 22 (8): 1077–1092

## **ARTIGO 2**



## **DISCONTINUATION OF SUBTHALAMIC DEEP BRAIN STIMULATION: EFFECT ON MOTOR SYMPTONS, VOICE, SPEECH AND VERBAL FLUENCY**

Aline Juliane Romann<sup>1</sup>; Márcio Schneider Medeiros<sup>2</sup>; Artur Francisco Schumacher Schuh<sup>3</sup>; Maira Rozenfeld Olchik<sup>4</sup>; Carlos Roberto de Mello Rieder<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Mestranda em Medicina: Ciências Médicas (UFRGS). Fonoaudióloga Clínica. Porto Alegre, RS – Brasil;

<sup>2</sup>Neurologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS – Brasil;

<sup>3</sup>Neurologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS – Brasil;

<sup>4</sup>Professora adjunto do Curso de Fonoaudiologia UFRGS - Departamento de Cirurgia e Ortopedia. Porto Alegre, RS - Brasil;

<sup>5</sup>Professor adjunto de Neurologia da Universidade de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas (UFRGS).

**AUTOR CORRESPONDENTE:**

Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Neurologia. Rua Ramiro Barcelos, 2350/ sala 2040. CEP: 90035-903 - Porto Alegre, RS – Brasil.  
Telefone: (51) 33598182.

**KEYWORDS:** Parkinson's Disease; Deep Brain Stimulation; Voice; Speech; Verbal Fluency.

**WORD COUNT:** 2.675

## ABSTRACT

**AIM:** To check the voice acoustic, speech, phonologic verbal fluency and motor changes during the *on* and *off* states of the subthalamic nucleus (SNT) deep brain stimulation (DBS) in patients with Parkinson's disease (PD). **METHODS:** Sixteen PD patients with a STN DBS and stable antiparkinsonian medication were evaluated. Voice acoustics and verbal fluency were assessed with DBS *on* and after 5, 15, 30, 45, 60 minutes after the device was turned *off* and after 5 and 15 minutes of DBS was *on* again. Motor assessment was done using the UPDRS III and speech perception with the DBS *on* and after 15, 30, 60 minutes of DBS *off* and 5 minutes after DBS *on* again. **RESULTS:** A sequence pattern was identified for the return of the parkinsonian signs. There is an aggravation of the tremor and bradykinesia after 5 minutes of DBS *off* while rigidity aggravates after 30 minutes. Speech showed a significant improvement after 5 minutes of DBS *off*. Symptoms approached baseline 5 minutes after the DBS was turned *on*. The Shimmer acoustic parameters showed significant improvement after 30 minutes of DBS *off* and after 5 minutes of DBS *on*, the noise-harmonic ratio showed significant worsening after 15 minutes of DBS *off*. The results of verbal fluency did not change significantly in any of the times tested. **CONCLUSION:** DBS is a highly effective procedure for controlling the motor symptoms of PD, but may lead to changes in aspects of speech and voice because of the stimulus sent by the stimulator.

## INTRODUCTION

The subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) is a neurosurgery used to treat patients with Parkinson's disease (PD) when the pharmacological treatment is no longer efficient<sup>1</sup>. It has been proved that the DBS suppresses motor symptoms and reduces the total dose of the antiparkinsonian drugs<sup>2-5</sup>.

However, studies showed a cognitive decline in verbal fluency tests (VF)<sup>5-7</sup>. Heo *et al.* (2008)<sup>8</sup> compared the cognitive effects of STN DBS in 46 PD patients. They were tested before surgery and then 6 and 12 months after surgery. Patients presented a significant decline in their VF tests after surgery. Witt *et al.* (2008)<sup>9</sup> also found similar results when testing 156 patients with PD before and 6 months after surgery.

Studies have shown that there is significant decrease in the vocal and speech performance when the DBS *off* and the patient is without medication<sup>10-11</sup>. Vocal performance, though, does not seem to differ when the DBS *off* if the patient is under medication. Klostermann *et al.* (2008)<sup>12</sup> verified the integrity of the vocal fold through a videostroboscopy and the vocal quality with an acoustic analysis of 19 PD patients with a STN DBS comparing the *on* and *off* state while on medication. Results did not show any change in the anatomic structure of the vocal fold when the DBS was *off*, they only observed vocal tremor. The acoustic parameters did not show significant variation on vocal performance. Other studies<sup>13-15</sup> also found similar results when comparing the effect of DBS *on* and *off* on vocal performance of PD patients on medication. These studies

suggest that the vocal changes are consequence of the DBS and not of the lesion caused by the surgery, since these changes are reversed when the DBS is *off*.

Phonoarticulatory symptoms are also affected by the DBS in PD patients. Skodda *et al.* (2011)<sup>15</sup> performed a comparative study between a group of PD patients submitted to STN DBS and a group of PD patients under drug treatment stabilized in speech motor performance. The group submitted to the surgical procedure consisted of 14 individuals, which were tested in conditions STN DBS *on* and *off* without medication. The group that was in effect at the drug treatment consisted of 22 individuals, which were tested under the conditions *on* and *off* stage medication. The motor performance of the speech in the surgical was significantly worse with DBS *on* comparison *off*, while the group treated with medication does not show significant differences with and without the effect of medication. Other studies<sup>16-17</sup> also found significant deterioration in speech with the DBS *on*.

Waiting time after parameter modification in the studies<sup>12-17</sup> that observed the effect of DBS *on* and *off* on vocal and speech performance varied between 15 to 120 minutes. We could not find articles that studied how long it takes for the vocal, speech and verbal fluency symptoms to return after the DBS is turned *off*. Therefore, it was not possible to identify the influence of this time interval in the results.

It was evaluated the effect of the DBS with and without medication. A more naturalistic approach would be to evaluate vocal and speech performance and verbal fluency with the DBS *on* and *off* maintaining the patient's medication.

This way, this study aims to verify the sequence pattern of voice acoustics, speech, phonologic verbal fluency and motor when turning *off* the DBS in PD patients with a stable treatment when *on* stage medication.

## **METHODS**

### *Patients*

Sixteen brazilian PD patients were studied (12 male and 4 female) with a mean age of  $57.3 \pm 14.1$  yo (variation of 27-75 yo). They underwent the implantation of bilateral STN DBS and are currently at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Movement disorder outpatient service. Time since implant ranged from 6 to 48 months, mean disease duration was  $12.1 \pm 4.2$  years (variation of 7-20 yeas). Patients who had a inadequate DBS functioning, with a different previous neurologic condition, psychiatric disorder or cognitive decline were excluded from the study.

Patients participated voluntarily after signing an informed consent. The project was approved by the HCPA ethics committee.

### *Patient Evaluation*

The assessment team consisted of three movement disorder neurologists and two phonoaudiologists. Patients were evaluated with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III (maximum score of 108 points). For motor symptoms, it was used the 19, 23-26 and 31 subitems (maximum of 40 points) for bradykinesia, 20 and 21 (maximum of 28 points) for

tremor, 22 (maximum of 20 points) for rigidity and, to evaluate axial symptoms, subitems 27-30 (maximum of 16 points). Speech perception (item 18 of the UPDRS III, ranging from 0 (normal) to 4 (unintelligible), voice acoustics analysis and phonologic verbal fluency (VF) were performed under standard conditions on the same day with medication.

Speech perception, voice acoustics, phonologic VF and motor were assessed under different conditions: (1) DBS *on* with the parameter considered the best for symptom control by each patient (baseline); (2) DBS *off* and assessments after 5, 15, 30, 45 and 60 minutes or until the patient could not stand the symptoms. Motor symptoms were evaluated after 5, 30 and 60 minutes; (3) DBS was turned *on* again and voice acoustics and verbal fluency were assessed after 5 and 15 minutes, while motor symptoms were assessed after 5 minutes.

#### *Voice acoustics assessment*

Acoustic assessment was done using the PRAAT software version 5.3.20. Voice was recorded using a unidirectional Philips microphone Sbcmd 195/00, placed in a 45° angle, 10cm from the patient's mouth.

Patients were asked to utter and sustain the vowel /a/, making a comfortable sound for at least 4 seconds. The acoustics analysis was done using a 1 second interval, ignoring the first second. Fundamental frequency (F0), jitter (%), shimmer (%) and noise/harmony rate (NHR) were analyzed.



### *Speech perception assessment*

Speech perception was evaluated using item 18 of the UPDRS III ranging from 0 (normal) to 4 (unintelligible) of spontaneous speech and a reading task, where the patient is asked to read 6 sentences with a total of 30 words.

### *Phonologic verbal fluency assessment*

Verbal fluency tests are commonly used to assess PD patients with DBS<sup>18</sup>. The patient is asked to say as many words as possible that start with the letters F, A and S in 1 minute to each letter. Proper names, numbers, the same word with different suffix or different verb conjugations are excluded. Final score is the sum of all words.

### *Statistical analysis*

Statistical analysis was done using SPSS software, version 18 for Windows (SPSS, Chicago, IL). It was used the Mann-Whitney-Wilcoxon test for the analysis of all the data collected during the 8 consecutive moments. Significance was established as  $P < 0.05$ .

## RESULTS

During the evaluation, three patients experienced too much discomfort so their DBS *off* time had to be reduced: patient 1 stayed 30 minutes with the DBS *off*; patient 6 only 5 minutes; and patient 13 stayed 15 minutes with the DBS *off*. All the other patients completed the tests in the 8 consecutive moments. Demographic data are shown in table 1.

Patients	Sex	Age (y)	Disease duration (y)	Surgery duration (m)	Formal education (y)
1	F	68	16	12	8
2	F	45	7	9	11
3	F	51	12	24	5
4	F	48	10	24	7
5	M	74	20	36	17
6	M	27	10	18	11
7	M	72	12	12	15
8	M	70	10	12	15
9	M	51	16	12	8
10	M	54	10	48	15
11	M	75	20	30	17
12	M	69	11	6	6
13	M	47	12	31	15
14	M	46	9	36	15
15	M	48	15	24	11
16	M	71	7	48	17
<b>Mean (SD)</b>	-	57.3 (14.1)	12.1 (4.2)	23.9 (13.4)	12.1 (4.2)

Table 1. Demographic data. (*SD* = standard deviation)

### *UPDRS III evaluation*

Mean UPDRS III of the patients was  $24.19 \pm 2.76$  (variation of 10-46) when DBS *on* (baseline), showing a significant worsening after turning *off* the DBS. Evaluation in 5 minutes showed an increase of 33% ( $p < 0.003$ ) of

symptoms, 49.4% ( $p < 0.001$ ) after 30 minutes and 56.1% ( $p < 0.001$ ) after 60 minutes. The score approached the baseline after 5 minutes with DBS *on*, reaching a mean score of 24.5 (table 2).

When evaluating the cardinal symptoms of PD with the UPDRS III (tremor, bradykinesia, rigidity and postural instability), we found that with the DBS *off*, tremor returned after 5 minutes and intensified until 60 minutes; bradykinesia also returned significantly after 5 minutes; rigidity returned after 30 minutes with the DBS *off* increasing until 60 minutes; axial symptoms did not change significantly. All symptoms stabilized after 5 minutes with the DBS *on* (table 2).

	Baseline (0)	Off 5 min (1)	Off 30 min (2)	Off 60 min (3)	On 5 min (6)
<b>UPDRS III (Global)</b>	24.19	32	36.14	37.77	24.5
Compared to 0	-	0.003*	0.001*	0*	0.711
<b>Tremor</b>	1.75	4.19	3.71	4.31	0.87
Compared to 0	-	0.008*	0.011*	0.011*	0.334
<b>Rigidity</b>	3	4.63	5.14	5.47	1.8
Compared to 0	-	0,053	0,013	0,008	0,394
<b>Bradykinesia</b>	13.65	19.17	21.77	23.27	14.57
Compared to 0	-	0.001*	0.001*	0.002*	0.264
<b>Axial symptoms</b>	4.01	4.83	5.29	5.10	3.95
Compared to 0	-	0.544	0.193	0.166	0.577
<b>Speech</b>	2	1.5	1.47	1.39	1.88
Compared to 0	-	0.021*	0.052	0.083	0.564

Table 2. Mean and P-values for one-by-one comparisons of conditions for UPDRS III motor score and speech items. (\*) Significant.

### *UPDRS Speech*

Speech perception was assessed using item 18 of the UPDRS III and had a mean score of  $2 \pm 0.20$  (variation of 1-3) with DBS *on* (baseline). Patients

presented a significant improvement of 25% ( $p < 0.021$ ) on speech performance with DBS *off* for 5 minutes comparing to baseline. After 30 and 60 minutes of DBS *off*, performance was also better, but the improvement was not significant. When turning *on* the DBS, speech approached baseline after 5 minutes with a mean score of  $1.88 \pm 0.29$  (variation of 1-4) (table 2).

### *Voice Acoustic analysis*

With the DBS *on*, mean scores were  $149.02 \pm 9.53$  Hz for  $F_0$  (female 187Hz and male 136.36Hz),  $0.42 \pm 0.49\%$  for jitter (female 0.49% and male 0.41%),  $3.98 \pm 0.64\%$  for shimmer (female 2.73% and male 4.39%) and  $0.09 \pm 0.03$  for NHR (female 0.05 and male 0.10).

The  $F_0$  data obtained after 5, 15, 20, 45 and 60 minutes of DBS *off* increased, yet not significantly. Jitter values decreased (improved), but not significantly. Shimmer values, however, decreased (improved) significantly after 30, 45 and 60 minutes with DBS *off* as well as the NHR values, which significantly decreased (worsened) after 15, 30, 45 and 60 minutes with DBS *off*. This means that there is a reduction in the disturbance of the vibration amplitude level, and an increase in the noise during sustained uttering, once jitter measures did not change significantly, which represents a disturbance in the frequency of the vocal fold vibration cycle. Analyzing after 5 and 15 minutes of DBS *on*,  $F_0$  increased significantly in the first moment, approaching baseline after 15 minutes. Shimmer and NHR also had a significant change in the first 5

minutes, approaching baseline after 15 minutes. Jitter values did not change significantly after 5 and 15 minutes of DBS *on* (table 3).

	Baseline (0)	Off 5 min (1)	Off 15 min (2)	Off 30 min (3)	Off 45 min (4)	Off 60 min (5)	On 5 min (6)	On 15 min (7)
<b>F<sub>0</sub> (Hz)</b>	149.02	156.33	149.06	155.57	152.38	155.62	158.59	148.50
<b>Compared to 0</b>	-	0.109	0.109	0.918	0.408	0.569	0.049*	0.535
<b>Jitter (%)</b>	0.43	0.68	0.33	0.43	0.31	0.40	0.50	0.63
<b>Compared to 0</b>	-	0.623	0.215	0.469	0.535	0.877	0.07	0.717
<b>Shimmer (%)</b>	3.98	3.78	3.34	2.87	2.69	2.89	2.64	3.45
<b>Compared to 0</b>	-	0.326	0.134	0.02*	0.017*	0.011*	0.034*	0.438
<b>NHR</b>	0.09	0.12	0.06	0.05	0.06	0.06	0.07	0.08
<b>Compared to 0</b>	-	0.255	0.03*	0.002*	0.01*	0.005*	0.079	0.196

Table 3. Mean and P-values for one-by-one comparisons of conditions for voice acoustic parameters. (NHR = noise/ harmonics). (\*) Significant.

### Phonologic Verbal Fluency Evaluation

Patients had a mean phonologic verbal fluency of  $28 \pm 3$  words (mean of 26.4 words for patients with < 10 years of education and 28.73 for patients with > 11 years of education) while with DBS *on*. When turning the DBS *off*, patients showed an increase in their mean word production after 15 minutes, even though it was not significant (table 4).

	Baseline (0)	Off 5 min (1)	Off 15 min (2)	Off 30 min (3)	Off 45 min (4)	Off 60 min (5)	On 5 min (6)	On 15 min (7)
<b>F A S</b>	28	26.8	28.5	29.9	32.3	32.4	29.8	29
<b>Compared to 0</b>	-	0.622	0.95	0.313	0.195	0.363	0.347	0.571

Table 4. Mean and P-values for one-by-one comparisons of conditions for verbal fluency (F A S). (\*) Significant.

## DISCUSSION

Data from the evaluation of motor symptoms through the UPDRS III during DBS *on* and *off* with antiparkinsonian medication (5, 30 and 60 minutes) showed a worsening of the symptoms after turning *off* the DBS as expected. These data go along with other studies that evaluated the efficacy of DBS in suppressing motor symptoms in PD patients. Since patients kept using their medication during the study, symptoms were less severe when the DBS was *off*, which proves that the DBS is effective. We chose to keep the medication in our study, because we think this is a more naturalistic way to evaluate the patients, since they need the medication to complement the effects of the DBS for better motor symptom control. This way, patients don't need to use high DBS parameters, which could cause motor exacerbation as dyskinesias.

Temperli *et al.* (2003)<sup>19</sup> studied the return of motor symptoms in different situations, DBS *off* and *on* without the use of the medication. Thirty-five patients were evaluated using the UPDRS after 5, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 and 240 minutes after DBS was turned *off*. First symptom to return was tremor in 5 minutes, followed by bradykinesia in 15 minutes, rigidity in 30 minutes and, finally axial symptoms between 30 and 60 minutes. In our study, symptom return occurred in a similar order, although less intense probably due to not suspending the medication. Cardinal symptoms like tremor and rigidity returned in 5 and 30 minutes respectively after turning *off* the DBS, intensifying until 60 minutes. Bradykinesia, however, appeared in the first 5 minutes with the DBS *off* in a significant way, keeping its intensity until 60 minutes. Axial symptoms

did not change significantly in our study, probably due to medication use. This fact suggests that this symptom is less influenced by the nigrostriatal dopaminergic system, and that other tracts might be involved in axial control.

Voice acoustics analysis did not change significantly with the DBS off (5, 15, 30, 45, 60 minutes) in our study. Shimmer reduced and noise level increased significantly. These data are in accordance with the results found by Alartri *et al.* (2008)<sup>13</sup> which verified vocal quality through acoustics analysis with the DBS *on* and *off*/medication *on* and *off* stage in 12 PD patients. Results show that noise to harmonics rate decreased significantly in both DBS *on*/medication *on* and *off* stage. On the other hand, shimmer decreased significantly only when DBS *on* using the medication. Xie *et al.* (2010)<sup>14</sup> checked the impact of DBS on vocal performance in 11 PD patients in the following conditions: preoperative medication *on* and *off* stage and postoperative with DBS *off*/ using the medication, DBS *off*/ without the medication, DBS *on*/ using the medication and DBS *on*/ without the medication. Results showed a significant reduction in the noise to harmonics rate when on DBS *on*/ using the medication. The other acoustic parameters did not show significant changes.

Speech perception evaluation through item 18 of the UPDRS III showed a significant improvement in the first 5 minutes after DBS was turned *off*. This change was still noted after 30 and 60 minutes, although not significantly. When the device was turned *on* again, there was a worsening approaching baseline values. Putzer *et al.* (2008)<sup>16</sup> investigated the effect of the DBS *on* speech evaluating two of its subsystems: phonation and articulation. Nine PD patients were tested in two different situations, DBS *on* and *off* with antiparkinsonian medication. Results revealed that the DBS influences the two subsystems

differently, without any significant changes in the vocal aspects comparing DBS *on* and *off*. However, it showed that the neurostimulator generates a negative effect on speech production.

In our study, we found that the DBS *on* deteriorates speech and some of the voice acoustics parameters in opposition to the improvement of motor symptoms. This change could be even bigger if the patients were *off* stage medication, since antiparkinsonian drugs have a positive effect on vocal performance of PD patients. Sanabria *et al.* (2001)<sup>20</sup> investigated vocal modifications through a acoustic analysis of 20 PD patients on their *off* and *on* states while on levodopa. Results show a reduction in vocal parameters disturbance and an increase in the  $F_0$  with the medication. Authors suggest that the improvement in the  $F_0$  and other parameters is due to the reduction of the laryngeal rigidity. Other studies<sup>21-22</sup> also found similar results when evaluating vocal performance of PD patients on medication.

Verbal fluency performance did not change significantly in the DBS *off* using the medication, even though it slightly improved after 15 minutes with the DBS *off*. Castelli *et al.* (2010)<sup>7</sup> verified the effect of the STN DBS on the cognition of 27 PD patients comparing to 31 patients only under medication treatment. The medication group had significant better performance. Fasano *et al.* (2010)<sup>4</sup> evaluated the effects of the STN DBS on cognition of 20 PD patients in a period of 8 years. Results revealed significant deterioration of verbal fluency in the evaluations after 1, 3, 5 and 8 years compared to the preoperative state. The fact that there is deterioration of verbal fluency after the surgery, but no change is observed if the DBS is turned *on* or *off* suggests that the alterations in verbal fluency is due to other causes. Microlesions caused by the



neurosurgical procedure that could affect ascendant and descendant tracts connecting cerebral cortex and subcortical areas related to the process of word retrieval are a potential cause<sup>23-24</sup>.

## CONCLUSION

In summary, even though DBS is highly effective to treat PD motor symptoms, it may cause changes in different aspects of voice and speech that should be analyzed in all patients who undergo DBS implantation.

Patients presented variations in the acoustic parameters, although they were not significant when the DBS was turned *off*, suggesting that the use of medication may have a positive effect on phonatory performance. Verbal fluency performance did not show significant changes, suggesting that the use of medication doesn't influence this aspect of language.

## REFERENCE

1. Fox S, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M *et al.* The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2011; 26: S3.
2. Alberts JL, Voelcker-Rehage C, Hallahan K, Vitek M, Bamzai R, Vitek JL. Bilateral subthalamic stimulation impairs cognitive-motor performance in Parkinson's disease patients. *Brain*. 2008; 131 (12): 3348-60.
3. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr *et al.* Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301 (1): 63-73.
4. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 2010; 133: 2664–76.
5. Greenhouse I, Gould S, Houser M, Hicks G, Gross J, Aron AR. Stimulation at dorsal and ventral electrode contacts targeted at the subthalamic nucleus has different effects on motor and emotion functions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2011; 49 (3): 528-34.
6. Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinforiani E *et al.* Deep Brain Stimulation and Cognitive Functions in Parkinson's Disease: A Three-Year Controlled Study. *Movement Disorders*. 2009; 24 (11): 1621–28.
7. Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2010; 16: 115–18.

8. Heo JH, Lee KM, Paek SH, Kim MJ, Lee JY, Kim JY *et al.* The effects of bilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation (STN DBS) on cognition in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008; 273: 19 – 24.
9. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO *et al.* Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 605–14.
10. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Tisch S, Frost E, Borrell E, Hariz MI *et al.* Effects of contact location and voltage amplitude on speech and movement in bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Movement Disorders*. 2008; 23 (16): 2377–83.
11. Sidtis DVL, Rogers T, Godier V, Tagliati M, Sidtis JJ. Voice and Fluency Changes as a Function of Speech Task and Deep Brain Stimulation. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2010; 53: 1167– 77.
12. Klostermann F, Ehlen F, Vesper J, Nubel K, Gross M, Marzinzik F *et al.* Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 522–29.
13. D'Alatri L, Paludetti G, Contarino F, Galla S, Marchese MR, Bentivoglio AR. Effects of Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation and Medication on Parkinsonian Speech Impairment. *Journal of Voice*. 2008; 22 (3): 365-72.
14. Xie Y, Zhang Y, Zheng Z, Liu A, Wang X, Zhuang P *et al.* Changes in Speech Characters of Patients With Parkinson's Disease After Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation. *Journal of Voice*. 2011; 25 (6): 751–58.
15. Skodda S, Flasskamp A, Schlegel U. Instability of Syllable Repetition in Parkinson's Disease - influence of Levodopa and Deep Brain Stimulation. *Movement Disorders*. 2011; 26 (4): 728-30.

16. Putzer M, Barry J, Moringlane JR. Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on different speech subsystems in patients with Parkinson's disease. *Clinical Linguistics & Phonetics*. 2008; 22 (12): 957–73.
17. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Frost E, Pinto S, Foltynie T *et al*. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2011; 76: 80–6.
18. Romann AJ, Dornelles S, Maineri NL, Rieder CRM, Olchik MR. Cognitive assessment instruments in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation . *Dement. Neuropsychol*. 2012; 6 (1): 2-11.
19. Temperli P, Ghika J, Villemure JG, Burkhard PR, Bogousslavsky J, Vingerhoets FJG. How do parkinsonian signs return after discontinuation of subthalamic DBS? *Neurology*. 2003; 60: 78–81.
20. Sanabria J, Ruiz PG, Gutierrez R, Marquez F, Escobar P, Gentil M *et al*. The Effect of Levodopa on Vocal Function in Parkinson's Disease. *Clinical Neuropharmacology*. 2001; 24 (2): 99–102.
21. Jiang J, Lin E, Wang J, Hanson DG. Glottographic measures before and after levodopa treatment in Parkinson's disease. *Laryngoscope*. 1999; 109 (8): 1287-94.
22. Wolfe VI, Garvin JS, Bacon M, Waldrop W. Speech changes in Parkinson's disease during treatment with L-dopa. *J Commun Disord*. 1975; 8 (3): 271-9.
23. Lefaucheur R, Derrey S, Martinaud O, Wallon D, Chastan N, Gèrardin E *et al*. Early verbal fluency decline after STN implantation: Is it a cognitive microlesion effect? *Journal of the Neurological Sciences*. 2012; 1-4.
24. Troster AI, Woods SP, Fields JA. Verbal fluency declines after pallidotomy: an interaction between task and lesion laterality. *Appl Neuropsychol*. 2003; 10: 69–75.

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

- De acordo com o objetivo proposto inicialmente, após o DBS desligado apenas alguns parâmetros vocais apresentaram alteração estatisticamente significativa. O parâmetro de Shimmer apresentou melhora a partir dos 30 minutos do DBS desligado, indicando que a amplitude de vibração apresentou mais estabilidade durante a vibração, porém não o suficiente para considerar uma voz saudável, devido às alterações prévias causadas pela DP. A NHR apresentou redução significativa, indicando aumento do nível de ruído durante a vibração das pregas vocais. Entretanto, não houve alteração na velocidade de vibração das pregas vocais. Estes resultados podem indicar que a medicação antiparkinsoniana pode influenciar no desempenho vocal;
- A fala apresentou melhora significativa após 5 minutos do DBS desligado. Estes dados sugerem que os estímulos emitidos pelo DBS podem influenciar no desempenho fonoarticulatório, sendo reversíveis após a desativação do DBS;
- O desempenho da fluência verbal não alterou após o DBS desligado, sugerindo que os estímulos do DBS não influenciam neste aspecto da linguagem;
- Os sintomas motores apresentaram piora significativa após o DBS desativado, porém com menos intensidade devido ao uso contínuo da medicação antiparkinsoniana. Os sintomas como o tremor e a bradicinesia retornaram após 5 minutos do DBS desligado, a rigidez a partir dos 30 minutos e os sintomas axiais não apresentaram alteração significativa,

sugerindo que este sistema sofra menos influência do sistema dopaminérgico nigroestriatal e que outras vias estejam envolvidas no controle axial.

- Após o DBS ser ligado novamente, ambos os sintomas vocais, da fala e motora retornaram aos valores da baseline após 5 minutos.

## **ANEXO**



## **ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

---

### **I – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

**Título da pesquisa:** “PADRÃO SEQUENCIAL DE MODIFICAÇÕES ACÚSTICAS DA VOZ, FALA, FLUÊNCIA VERBAL E SINTOMATOLOGIA MOTORA APÓS INTERRUPTÃO DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA DO NÚCLEO SUBTALÂMICO”

**Pesquisador responsável:** Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder (Orientador)

**Pesquisadora:** Aline Juliane Romann

**Cargo/ Função:** Fonoaudióloga

**Inscrição Conselho Regional** 9302RS

**Local:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Térreo/ Zona 12 - Ambulatório de Transtornos do Movimento do Departamento de Neurologia.

Endereço: Av. Ramiro Barcelos, 2.350 - Bairro Santa Cecília - Porto Alegre / RS - CEP 90035-903.

**Duração da pesquisa:** 19 meses

---

### **II – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR PARA O PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL**

#### **1. Justificativa e os objetivos do estudo:**

Indivíduos com doença de Parkinson apresentam um índice alto de distúrbios fonoarticulatórios (voz e a clareza da fala) que pode afetar a comunicação e, também afeta a cognição nos estágios mais avançados da doença. O objetivo desta pesquisa é avaliar o desempenho fonoarticulatório (desempenho da articulação da fala e da qualidade vocal) e da cognição dos pacientes submetidos à Estimulação Cerebral Profunda do Ambulatório de Transtornos do Movimento do Departamento de Neurologia do HCPA.

#### **2. Procedimentos que serão utilizados:**

Ao participar desse estudo, você será examinado por um médico neurologista e por uma fonoaudióloga.

O neurologista fará uma avaliação neurológica a fim de verificar mudanças a cerca da doença. Esta avaliação será realizada no Ambulatório de Transtornos do Movimento do Departamento de Neurologia do HCPA, no mesmo dia da sua consulta.

Como serão avaliados aspectos fonoarticulatórios e cognitivos, este estudo terá duas fases, isto é, você será avaliado em dois dias num intervalo de 01 mês. Na Fase I do estudo você estará sem o uso de medicamento num prazo de 12h e seu neuroestimulador será desligado. Você será avaliado por uma Fonoaudióloga nos períodos de 05, 15, 30, 60 e 90 após seu neuroestimulador ser desligado. Durante todo tempo você será acompanhado por um médico neurologista, caso você se sentir muito desconfortável devido aos sintomas motores a testagem poderá ser interrompida. Após este prazo seu neuroestimulador será ligado no parâmetro que melhor suprime seus sintomas motores e as testagens reiniciarão no mesmo intervalo de tempo anterior. Na Fase II do estudo, você estará em uso do medicamento e seu neuro estimulador será alterado por 04 vezes. As tarefas serão de fácil realização e rápidas, num prazo máximo de 10 minutos. Todas as avaliações serão realizadas no Ambulatório de Transtornos do Movimento do Departamento de Neurologia do HCPA e no dia da sua consulta. Você será filmado e terá sua voz gravada, para posterior análise.

No primeiro dia, nós avaliaremos sua voz e sua fala. Para isso, nós iremos lhe mostrar uma imagem e você deverá falar sobre a figura, você fará emissões de vogais e algumas consoantes, contagem de números, leitura de três frases e algumas palavras.

No segundo dia, será realizada a avaliação cognitiva. Para isso, você terá que realizar algumas tarefas de identificação de figuras, um cálculo e terá que verbalizar algumas palavras.

Após as avaliações será realizado um parecer sobre os aspectos fonoaudiológicos e neurológicos avaliados acima, bem como orientações e encaminhamentos quando necessário.

### ***3. Benefícios e riscos que poderão ser obtidos:***

Com estes exames saberemos em qual estágio está sua doença, bem como os sintomas fonoarticulatórios e cognitivos. Com isso poderemos lhe orientar sobre como melhorar estes sintomas e, se necessário, podemos lhe encaminhar para atendimento fonoaudiológico gratuito. Além disso, este estudo nos auxiliará na compreensão da

dinâmica fonarticulatória e da cognitiva sob os efeitos do neuroestimulador e, com isso, melhorar as intervenções terapêuticas.

Como o aparelho será e desligado durante o estudo, você poderá apenas sentir-se desconfortável devido aos sintomas motores que aos poucos retornarão, caso seu desconforto for muito intenso a testagem poderá ser interrompida. Após o aparelho ser ligado e ajustado novamente este desconforto será amenizado e os sintomas motores suprimidos.

Durante todas as fases do estudo você será acompanhado por um médico neurologista e receberá os cuidados quando necessários.

---

### **III – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO**

1. Você poderá saber informações sobre os exames, sobre a pesquisa a qualquer momento; poderá tirar dúvidas sobre todos os procedimentos; riscos e benefícios relacionados ao estudo.
2. Você não terá custo algum em participar da pesquisa, já que as testagens serão realizadas nos retornos das consultas. Não haverá ressarcimento quanto à locomoção.
3. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência no hospital.
4. Todas as informações necessárias ao projeto serão confidenciais, sendo utilizadas apenas para o presente estudo. Após a publicação dos resultados, as gravações e filmagens serão destruídas.
5. Este projeto teve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, sob nº **10-0508**.

---

### **IV – INFORMAÇÕES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA E COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO HCPA, PARA CONTATO EM CASO DE ALGUMA DÚVIDA OU INTERCORRÊNCIA**

Fga. Aline Juliane Romann

Cel: (51) 9163.5635

Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder

Cel: (51) 9998.7723

---

**V – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após esclarecido pelo pesquisador, foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar voluntariamente do presente estudo.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2011.

Nome do participante ou responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome do pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

*O presente documento, baseado no item IV das diretrizes e Normas Regulamentadoras para a pesquisa em Saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma em poder do participante da pesquisa e a outra com a pesquisadora.*

## **ANEXO 2. INSTRUCTIONS FOR AUTHORS - JOURNAL OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY**

For guidelines on BMJ Journals policy and submission please click on links below.

- Manuscript Formatting
- Editorial policies
- Patient consent forms
- Licence forms
- Peer Review Process
- Online First process

### *Editorial policy*

The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry publishes original articles, short reports, editorials, commentaries and more, covering the whole field of clinical neurological practice, neurosurgery and neuropsychiatry. Emphasis is given to common disorders such as cerebrovascular disease, multiple sclerosis, Parkinson's disease, peripheral neuropathy, epilepsy, and subarachnoid haemorrhage.

Neurology in Practice is a quarterly educational supplement, free to JNNP subscribers. It covers a specific common disorder in each issue. The articles are designed to fill the gap between the knowledge available from textbooks and journal articles and its implementation in everyday clinical practice; they are all commissioned from leading international experts.

Articles should be of direct relevance to clinical practise. Thus we do not generally publish research based on animal experiments nor studies of normal nervous system function. We do publish papers on cognitive neuropsychology if they are of clinical, as opposed to purely theoretical interest. Paediatric papers will be considered if of general interest and relevant to adult neurology. Novel mutations in known disease related genes are unlikely to be published unless they relate to a new phenotype or provide new pathophysiological information.

The JNNP publishes a small number of quality of life and health economic papers where these are of general interest, thus it is unlikely we would publish a health economic paper that was limited to only one health system or economy.

We aim to make an early decision of suitability for the journal with the result that around 50% of papers are rejected without going out to review following in house discussion. This decision would normally be made within a week of submission. Following review the decision to accept the paper for publication or to invite revision is made at a weekly editorial committee meeting.

*Colour figure charges*

During submission you will be asked whether or not you agree to pay for the colour print publication of your colour images. This service is available to any author publishing within this journal for a fee of £250 per article. Authors can elect to publish online in colour and black and white in print, in which case the appropriate selection should be made upon submission.

#### *Article types and word counts*

- Papers
- Short reports
- Reviews
- Editorials
- Letters
- Neurological pictures
- Supplements

The word count excludes the title page, abstract, tables, acknowledgements and contributions and the references.

When a paper has been submitted from the Editor or Associate Editors' departments, they have no role in the reviewing or decision making process. This also applies to any Associate Editors who are authors, in which instance the reviewing process is handled by the Editor in Chief. The Editor in Chief does not submit any articles to the JNNP.

## *Papers*

Full papers must present important and substantial new material. Articles should be of direct relevance to clinical practise. Thus we do not generally publish research based on animal experiments nor studies of normal nervous system function.

Word count: 3500 words maximum.

Abstract: 250 words.

Tables/Illustrations: should not normally exceed 8.

References: 40.