

Perfil neuropsicológico de pacientes com comprometimento cognitivo leve por doença de Parkinson: uma revisão sistemática

Profil neuropsychologique lié à une déficience cognitive légère due à la maladie de Parkinson: revue systématique
Perfil neuropsicológico de pacientes con Deterioro Cognitivo Leve debido a enfermedad de Parkinson: una revisión sistemática
Neuropsychological profile related to Mild Cognitive Impairment due to Parkinson's disease: a systematic review

Rafaela Martins Rodrigues¹, Joenilton Saturnino Cazé da Silva¹,
Suellen Marinho dos Santos Andrade¹ & Bernardino Fernández Calvo¹

¹ Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa - Brasil

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) apresenta uma prevalência mundial em torno de 100 a 150 casos a cada 100.000 habitantes. Além dos sintomas motores, a DP é acompanhada por sintomas cognitivos que podem indicar Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e consequentemente, prever demência. Embora existam manuais específicos para classificar CCL por DP, estes não estabelecem qual seria o perfil neuropsicológico esperado para este subgrupo de pacientes com DP. Identificar o padrão neuropsicológico de pacientes com DP através da análise de estudos empíricos e responder ao questionamento sobre qual o perfil neuropsicológico de pacientes com CCL/DP. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quase-randomizados e estudos do tipo caso-controle, escritos em português, espanhol ou inglês, cujos pacientes tinham mais de 18 anos e possuíam diagnóstico de CCL associado a DP. Foram considerados como critérios de exclusão: (1) Diagnóstico de CCL por outros manuais que não sejam DSM 5 ou *Movement Disorder Society Task Force Guidelines*, (2) avaliação neuropsicológica sem testes quantitativos, (3) avaliar menos que três domínios cognitivos distintos, (4) não possuir grupo de comparação com CCL/DP, (5) grupo com intervenções cirúrgicas como Estimulação Cerebral Profunda ou comorbidades neurológicas e/ou psiquiátricas associadas e, (6) cartas, editoriais, revisões sistemáticas e revisões bibliográficas. A avaliação da qualidade foi realizada através da escala PEDro. A pesquisa foi realizada nas bases de dados MedLine e PsycINFO com período de publicação de 2012 à 2019. Os 39 estudos potencialmente elegíveis, quatro foram selecionados ao final do processo de refinamento. Os estudos foram do tipo observacional transversal, sendo dois casos-controle e dois coortes. Os domínios mais comprometidos foram funções executivas, memória verbal e visuopercepção/visuoespacial. Apesar da heterogeneidade dos dados, foi possível perceber uma tendência de perfil neuropsicológico que afeta de forma frequente as funções executivas e menos frequente aprendizagem e memória verbal e visuopercepção/visuoespacial.

Palavras-chave: Comprometimento Cognitivo Leve, Avaliação Neuropsicológica, Doença de Parkinson.

Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP) tiene una prevalencia mundial de alrededor de 100 a 150 casos por cada 100.000 habitantes. Además de los síntomas motores, la EP se acompaña de síntomas cognitivos que pueden ser compatibles con Deterioro Cognitivo leve (DCL) y, por lo tanto, predecir el desarrollo de demencia. Aunque existen manuales específicos para clasificar DCL por EP, no se ha establecido cuál sería el perfil neuropsicológico esperado para este subgrupo de pacientes con EP. Identificar el perfil neuropsicológico de pacientes con EP a través del análisis de estudios empíricos y responder la pregunta sobre las características del mismo en pacientes con DCL/EP. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorios, ensayos clínicos cuasialeatorios y estudios de casos y controles escritos en portugués, español o inglés, en los que hayan evaluado pacientes de más de 18 años con diagnóstico de DCL asociado a EP. Los criterios de exclusión fueron: (1) diagnóstico de DCL por otros manuales diagnósticos que no sean DSM 5 o *Movement Disorder Society Task Force Guidelines*, (2) evaluación neuropsicológica sin pruebas cuantitativas, (3) que evaluaran menos de tres dominios cognitivos distintos, (4) sin grupo de comparación para DCL/ED, (5) grupo con intervenciones quirúrgicas como estimulación cerebral profunda, comorbilidades neurológicas y/o psiquiátricas asociadas, y (6) cartas, editoriales, revisiones sistemáticas y revisiones bibliográficas. La evaluación de la calidad de los trabajos se realizó utilizando la escala PEDro. La búsqueda se realizó utilizando las bases de datos MedLine y PsycINFO con un período de publicación de 2012 a 2019. Los 39 estudios potencialmente elegibles, se seleccionaron cuatro al final del proceso de refinamiento. Los estudios tuvieron

Artigo recebido: 25/08/2018; Artigo revisado (1a revisão): 05/07/2019; Artigo aceito: 30/08/2019.

Correspondências relacionadas a esse artigo devem ser enviadas a Bernardino Fernández Calvo, Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências Humanas Letras e Artes - Campus I, Departamento de Psicologia, Jardim Cidade Universitária, CEP 58033-455, João Pessoa, Paraíba – Brasil.

E-mail: bfcvalho@usal.es

DOI: 10.5579/rnl.2016.0461

diseños observacionales-transversales. Dos de ellos con diseño casos-control y dos por cohortes. Los dominios más comprometidos fueron las funciones ejecutivas, la memoria verbal y la percepción visuoespacial. A pesar de la heterogeneidad de los datos, fue posible detectar un patrón de perfil neuropsicológico en la que se observó mayor afectación de las funciones ejecutivas por un lado, y, por otro, alteraciones de la memoria verbal y la percepción visuoespacial pero en menor medida.

Palabras clave: Deterioro Cognitivo Leve, Evaluación Neuropsicológica, Enfermedad de Parkinson.

Résumé

La maladie de Parkinson (MP) a une prévalence mondiale d'environ 100 à 150 cas pour 100 000 habitants. Outre les symptômes moteurs, la MP s'accompagne également d'un déclin cognitif qui peut indiquer une déficience cognitive légère (MCI) et par conséquent une prédiction de la démence. Bien qu'il existe des manuels spécifiques pour classer les MCI en raison de la MP, ils ne définissent pas le profil neuropsychologique attendu. Identifier les schémas neuropsychologiques des patients atteints de MP grâce à l'analyse d'études empiriques afin de répondre à la question sur le profil neuropsychologique des patients MCI / PD. Les critères d'inclusion étaient les suivants: (1) échantillons d'humains, (2) échantillons de plus de 18 ans, (3) groupe avec MCI / PD, (4) études empiriques et (6) langues en portugais, espagnol ou anglais. Les critères d'exclusion étaient les suivants: (1) diagnostic du MCI par des manuels autres que DSM 5 ou les directives du groupe de travail de la Movement Disorder Society, (2) évaluation neuropsychologique sans test quantitatif, (3) évaluation de moins de trois domaines cognitifs distincts, (4) absence de Groupe de comparaison MCI / PD, (5) patients avec des interventions chirurgicales telles que la stimulation cérébrale profonde ou des comorbidités neurologiques et / ou psychiatriques et (6) lettres, éditoriaux, revues systématiques et bibliographiques. L'évaluation de la qualité a été réalisée selon l'échelle PEDro. La recherche a été menée dans les bases de données MedLine et PsycINFO avec une période de publication allant de 2012 à 2019. Parmi les 39 articles potentiellement éligibles, quatre ont été inclus dans l'analyse finale. Toutes les études étaient des observations transversales parmi lesquelles deux étaient des cas témoins et les deux autres étaient des études de cohortes. Les domaines les plus compromis étaient les fonctions exécutives, la mémoire verbale et la visuoception / visuospatialité. Malgré l'hétérogénéité des données, il a été possible d'identifier une tendance du profil neuropsychologique qui affecte fréquemment les fonctions exécutives et un apprentissage moins fréquent ainsi que la mémoire verbale et la visuoception / visuoespacialité.

Mots-clés: déficience cognitive légère, évaluation neuropsychologique, maladie de Parkinson.

Abstract

The Parkinson's disease (PD) has a world prevalence around 100 to 150 cases per 100,000 inhabitants. Besides the motor symptoms, PD is also accompanied by cognitive decline that may indicate Mild Cognitive Impairment (MCI) and consequently, predict dementia. Although there are specific manuals to classify MCI due PD, they do not establish its expected neuropsychological profile. To identify the neuropsychological patterns of patients with PD through the analysis of empirical studies in order to answer the question about the neuropsychological profile of MCI/PD patients. The inclusion criteria were: (1) samples of human, (2) samples > 18 years old, (3) group with MCI/PD, (4) empirical studies and (6) languages in portuguese, spanish or english. The exclusion criteria were as follows: (1) Diagnosis of MCI by manuals other than DSM 5 or Movement Disorder Society Task Force Guidelines, (2) neuropsychological assessment without quantitative testing, (3) evaluating less than three distinct cognitive domains, (4) not having MCI/PD comparison group, (5) patients with surgical interventions such as Deep Brain Stimulation or neurological and / or psychiatrics comorbidities and (6) letters, editorials, systematic and bibliographic reviews. The quality assessment was conducted according to PEDro scale. The research was conducted in the MedLine and PsycINFO databases with publication period ranging from 2012 to 2019. Among the 39 potentially eligible articles, four were included in the final analysis. All studies were cross-sectional observational among which two were control cases and the other two were cohorts studies. The most compromised domains were executive functions, verbal memory and visuoception/visuospatiality. Despite the heterogeneity of the data, it was possible to identify a tendency of neuropsychological profile that frequently affects the executive functions and less frequent learning and verbal memory and visuoception / visuoespaciality.

Keywords: Mild Cognitive Impairment, Neuropsychological assessment, Parkinson's disease.

Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é entendida hoje, como uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva, com neuropatologia caracterizada pela perda dopaminérgica da substância negra, do lócus cerúleo, do mesencéfalo e de outras áreas menos frequentes como núcleos hipotalâmicos e amígdala (Alegret, 2009; Barbosa & Melo, 2017). Considerando as doenças neurodegenerativas, a DP é de particular importância, uma vez que está entre as mais frequentes, com prevalência na população mundial em torno de 100 a 150 casos por 100.000 habitantes (Barbosa & Melo, 2017).

Os sintomas motores que evidenciam a DP são bradicinesia, rigidez e tremor de repouso e dentre os sintomas cognitivos inclui-se formas heterogêneas de apresentação que

envolvem, comumente, disfunções executivas e disfunções frontais gerais e menos comumente, síndromes amnésicas, transtornos visuoespaciais e visuo-perceptivos, além de transtornos da linguagem (Alegret, 2009; Barbosa & Melo, 2017). As alterações cognitivas da DP nem sempre são suficientes para acarretar perda funcional e consequentemente, desenvolvimento de demência (Barbosa & Melo, 2017; Litvan et al., 2012), de forma que se tornou necessário a delimitação de um quadro limítrofe entre DP normal e DP demência. Este quadro seria o então conhecido Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) que foi inicialmente desenvolvido para detectar estágios iniciais da Doença de Alzheimer (DA) (Petersen et al., 1999) e posteriormente, expandido para explicar outras patologias (para resumo das patologias ver Transtornos Neurocognitivos Menores na quinta edição do Manual Diagnóstico e

Estatístico de Transtornos Mentais (DSM 5; American Psychiatric Association, 2013).

De acordo com Litvan et al. (2012), o CCL é bastante comum em pessoas acometidas por DP que não possuem demência e está associado com a idade, duração e severidade da doença, além de prever o desenvolvimento para demência em aproximadamente 80% dos casos. A demência, por outro lado, tem prevalência de 30% na DP e aumento em seis vezes quando comparado com pessoas saudáveis (Emre et al., 2007), evidenciando a necessidade de identificação acurada de CCL/DP com a finalidade de melhorar o prognóstico.

Contudo, os critérios de CCL/DP de Litvan et al. (2012) não indicam o perfil neuropsicológico esperado para os pacientes acometidos. Além disso, devido à heterogeneidade na utilização de testes neuropsicológicos, métodos de pesquisa e critérios de classificação de CCL, torna-se difícil estabelecer um único perfil neuropsicológico. Desta forma, o objetivo da presente revisão é identificar quais os déficits neuropsicológicos compõem o padrão neuropsicológico de pacientes com CCL associada à DP.

Método

Este trabalho está em conformidade com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analyzes* (PRISMA) (Liberati et al., 2009; Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009).

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quase-randomizados, estudos do tipo caso-controle e coorte, escritos em português, espanhol ou inglês, cujos pacientes tinham mais de 18 anos e possuíam diagnóstico de CCL associado a DP. Os critérios de exclusão foram: (1) Diagnóstico de CCL por outros manuais que não sejam DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013) ou *Movement Disorder Society Task Force Guidelines* (Litvan et al., 2012); (2) avaliação neuropsicológica sem testes quantitativos; (3) avaliar menos que três domínios cognitivos distintos; (4) não possuir grupo de comparação com CCL/DP; (5) grupo com intervenções cirúrgicas como Estimulação Cerebral Profunda ou com comorbidades neurológicas e/ou psiquiátricas associadas e, (6) cartas, editoriais, revisões sistemáticas e revisões bibliográficas.

Nos casos em que verificamos informação insuficiente nos estudos, como análise estatística ou resultados dos procedimentos, o respectivo autor foi contatado.

Busca dos dados

Para seleção do material foram utilizadas duas bases de dados e seus respectivos descritores (Tabela 1 em Material Suplementar). Para a base MedLine (pelo PubMed) foram utilizados os MeSH Terms e para a base PsycInfo foram utilizados os Thesaurus, considerando que palavras-chave nem sempre são acuradas nas buscas eletrônicas quando

comparadas com descritores específicos de cada base. As palavras-chave foram escolhidas mesmo na ausência do termo específico (MESH) objetivando priorizar a sensibilidade sobre o tema.

Extração dos dados

Após a seleção dos artigos, procedeu-se à extração dos dados, de modo sistemático, verificando-se a presença dos seguintes domínios cognitivos: atenção, aprendizagem e memória, linguagem, visuopercepção/visuoespacialidade, funções executivas e cognição social. Dois revisores (R.M.R. e J.S.C.S.) examinaram independentemente os títulos e os resumos identificados no banco de dados pesquisa para avaliar se eles atenderam aos critérios de elegibilidade pré-definidos. Os artigos com texto completo potencialmente relevantes foram revisados para serem incluídos na revisão. As diferenças de opinião entre os avaliadores foram resolvidas consultando o parecer de um terceiro revisor (B.F.C.).

O período de publicação do material levou em consideração os sete últimos anos (2012 à 2019), com a finalidade de abarcar estudos com classificação de CCL a partir de Litvan et al. (2012).

Na primeira etapa da triagem todos os títulos foram analisados e foram selecionados os estudos considerados importantes à temática abordada. Na segunda etapa os títulos selecionados tiveram seus resumos lidos e foram excluídos os estudos considerados irrelevantes ao objetivo do presente trabalho. Na terceira etapa todos os artigos foram lidos por completos e foram excluídos todos os estudos que satisfaziam pelo menos um dos critérios de exclusão, já destacados

Avaliação da qualidade

A avaliação da qualidade dos artigos foi realizada através da *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), escala que aborda itens como o emprego correto dos critérios de elegibilidade; alocação aleatória e oculta dos grupos; cegamento dos participantes e avaliadores; dentre outras características que apontam a qualidade metodológica do estudo (Moseley, Herbert, Sherrington, & Maher, 2002). Desde sua criação, esta escala se tornou um importante instrumento de uniformização na compilação de revisões sistemáticas, tanto para estudos farmacológicos, quanto para não-farmacológicos, com adequados índices de confiabilidade e validade comprovados (Morton, 2009; Yamato, Maher, Koes, & Moseley, 2017).

A escala PEDro considera dois aspectos relativos à qualidade do estudo clínico, que são a validade interna e a informação estatística fornecida pelo estudo. O objetivo da escala de qualidade PEDro é classificar os estudos quanto à qualidade metodológica (validade interna, critérios 2 a 9 da escala), bem como avaliar a descrição estatística, isto é, se o estudo contém informações estatísticas mínimas para que os resultados possam ser interpretáveis (critérios 10 e 11 da escala). Quanto maior a pontuação, melhor a qualidade metodológica e descrição estatística do estudo (Shiwa, Costa, Moser, Aguiar, & Oliveira, 2011).

Resultados

Os seguintes critérios compõem a referida escala: (1) elegibilidade e origem dos participantes do estudo; (2) distribuição aleatória dos participantes do estudo; (3) alocação secreta; (4) similaridade ao ponto de partida do estudo; (5) cegamento de sujeitos; (6) cegamento de terapeutas; (7) cegamento dos avaliadores; (8) análise por intenção de tratamento; (9) análise estatística intergrupos e, (10) medidas de precisão e variabilidade. A pontuação total é gerada através da somatória dos critérios 2 a 11. O critério 1 está relacionado com a validade externa do estudo.

A Figura 1 mostra um fluxograma detalhado do processo de seleção do estudo. A busca inicial nas bases de dados eletrônicas identificou 39 estudos potencialmente elegíveis. Após a triagem e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram examinados quatro artigos incluídos nas análises. As características dos estudos incluídos na revisão atual são resumidas na Tabela 2.

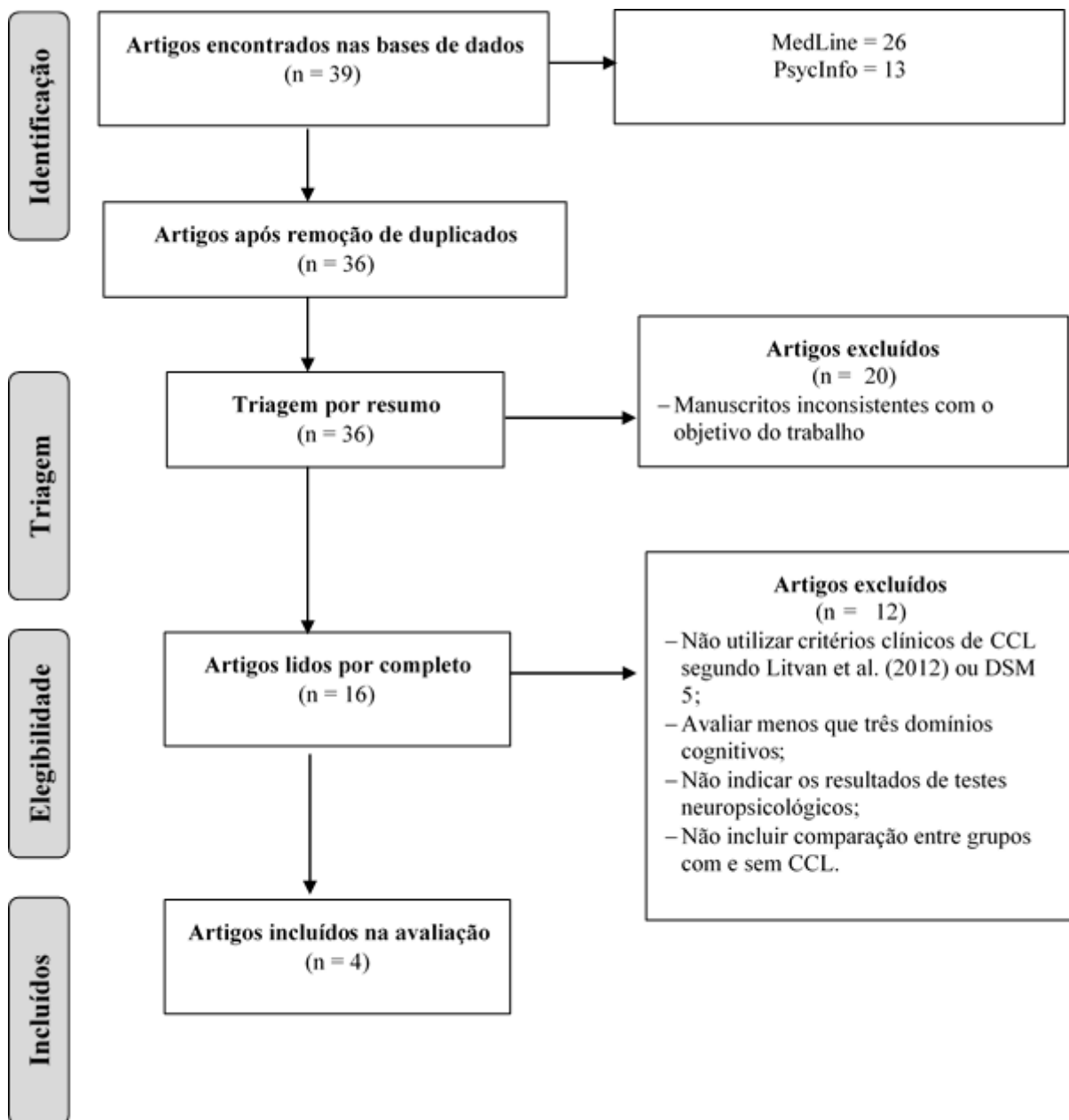


Figura 1. Fluxograma do PRISMA na seleção dos artigos a serem incluídos na revisão

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor	Tipo de estudo	N	Grupos	Idade (M ± DP)	Desfechos Primários	Desfechos secundários
Biundo et al. (2013)	Coorte transversal	55	PD/normal	61,6 (11)	- Atenção, AM verbal, Linguagem, Visuoespacialidade e Funções Executivas comprometidos. - AM não verbal preservado. - AM não-verbal e Funções Executivas comprometidos. - Atenção, AM verbal, Linguagem e visuoespacialidade preservados.	- A curva ROC indicou que os melhores testes para discriminar CCL/DP de controles (>0,7) são: TMT-A, TMT-B, TMTB-A, FAB, cópia da ROCF, RVLIT imediata, Span de dígito inverso. - Nas reproduções imediata e tardia da ROCF, CCL/DP multidomínio foi pior que CCL/DP domínio único.
		34	PD/CCL	6,6 (9,5)		
		15	PD/demência	70,3 (7,6)		
Costa et al. (2015)	Caso-controle	15	CCL/DP único domínio	67,5 (7,6)	- Atenção, AM verbal, Linguagem e visuoespacialidade preservados.	- Velocidade de processamento está preservada. - Entre as categorias de Funções Executivas, as mais prejudicadas são, flexibilidade cognitiva, controle inibitório e memória de trabalho, respectivamente. - Raciocínio abstrato, inteligência verbal, conhecimento geral e velocidade de processamento estão preservados.
		15	CCL/DP múltiplos domínios	67,1 (10)		
		17	PD/normal	65,1 (8,5)		
		25	Controle	65,0 (7,5)		
Reginaold et al. (2013)	Coorte transversal	86	PD/normal	70,66 (5,25)	- AM verbal, Linguagem, Visuoespacialidade e Funções Executivas comprometidos. - Atenção preservada.	- Velocidade de processamento está preservada. - Entre as categorias de Funções Executivas, as mais prejudicadas são, flexibilidade cognitiva, controle inibitório e memória de trabalho, respectivamente. - Raciocínio abstrato, inteligência verbal, conhecimento geral e velocidade de processamento estão preservados.
		51	CCL/DP	71,61 (5,47)		
Scarpina et al. (2017)	Caso-controle	30	PD/CCL	66,67 (11,69)	- Atenção e Funções Executivas comprometidos. - Linguagem preservada.	- Raciocínio abstrato, inteligência verbal, conhecimento geral e velocidade de processamento estão preservados.
		30	Controle	62,93 (8,84)		

Nota. PD/normal: Doença de Parkinson sem comprometimento cognitivo. PD/CCL: Doença de Parkinson com Comprometimento Cognitivo Leve. PD demência: Demência de Parkinson. AM verbal: Aprendizagem e memória verbal, AM não-verbal: Aprendizagem e memória não verbal. TMT-A: Teste das Trilhas parte A. TMT-B: Teste das Trilhas parte B. TMTB-A: Teste das Trilhas parte A menos parte B. FAB: Bateria de Avaliação Frontal. ROCF: Figura Complexa de Rey-Osterrieth. RVLIT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey.

Esta análise baseia-se em 373 pessoas, dos quais 158 eram pacientes com DP sem comprometimento cognitivo, 145 pacientes com CCL/DP, 15 pacientes com demência por DP e 55 pessoas saudáveis. As médias e desvios-padrões de idades podem ser conferidas na Tabela 1. Dois estudos eram do tipo caso-controle transversal (Costa et al., 2015; Scarpina et al., 2017) e dois eram do tipo coorte transversal (Biundo et al., 2013; Reginaold et al., 2013). Nenhum estudo longitudinal foi encontrado. Os tamanhos amostrais variaram de 60 a 104 pessoas. Apenas dois estudos incluíram grupo controle com pessoas saudáveis (Costa et al., 2015; Scarpina et al., 2017), os demais estudos utilizaram grupo controle com DP. Todos os artigos classificam CCL/DP de acordo com Litvan et al. (2012).

Dos artigos que mensuraram visuopercepção/visuoespacialidade e linguagem, apenas dois identificaram comprometimento destes constructos (Biundo et al., 2013; Reginaold et al., 2013). Já em relação à aprendizagem e memória não verbal, apenas dois estudos mencionaram estes desfechos (Biundo et al., 2013; Costa et al., 2015). Quanto à aprendizagem e memória verbal, dos três

artigos inseridos nesta revisão, dois identificaram prejuízo (Biundo et al., 2013; Reginaold et al., 2013). Em referência ao constructo atenção, todos os estudos inseridos avaliaram este desfecho, havendo equilíbrio quanto às conclusões, onde dois trabalhos detectaram comprometimento (Biundo et al., 2013; Scarpina et al., 2017) e dois detectaram preservação (Costa et al., 2015; Reginaold et al., 2013). Além dos domínios cognitivos mencionados, os estudos apontam que a velocidade de processamento está preservada (Reginaold et al., 2013; Scarpina et al., 2017), como também raciocínio abstrato, inteligência verbal e conhecimento geral (Scarpina et al., 2017). No que diz respeito à cognição social, destaca-se que nenhum estudo avaliou este domínio.

Por outro lado, todos os estudos avaliaram as funções executivas e constataram comprometimento nos seguintes subcomponentes: memória operacional (Biundo et al., 2013; Costa et al., 2015; Reginaold et al., 2013), conceitualização (Biundo et al., 2013; Costa et al., 2015; Scarpina et al., 2017), fluência verbal (Costa et al., 2015; Reginaold et al., 2013; Scarpina et al., 2017), controle inibitório (Reginaold et al., 2013; Scarpina et al., 2017), flexibilidade cognitiva (Costa et

al., 2015; Reginold et al., 2013) e planejamento (Biundo et al., 2013).

Finalmente, os testes que melhor discriminam pacientes com CCL/DP de controles saudáveis são Testes das Trilhas (TMT) A e B, Bateria de Avaliação Frontal (FAB), cópia da Figura Complexa de Rey-Osterrieth, Teste de aprendizagem verbal de Rey imediato e Span de dígitos inverso, todos com nível de sensibilidade e especificidade $\geq 0,7$ (Biundo et al., 2013).

Qualidade dos estudos

Tabela 2. Avaliação da qualidade através da escala PEDro

ESTUDO	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	TOTAL
Biundo et al (2013)	S	N	N	S	N	N	N	S	N	S	S	5
Costa et al. (2015)	S	N	N	S	N	N	N	S	N	S	S	5
Reginold (2013)	S	N	N	S	N	N	N	S	N	S	S	5
Scarpina et al. (2017)	S	N	N	S	N	N	N	S	N	S	S	5

Nota. S: satisfaz o pressuposto. N: não satisfaz o pressuposto. Total: somas dos itens satisfeitos.

Discussão

Neuropsicologia da doença de Parkinson

A DP é comumente vinculada a uma disfunção executiva (Levy et al., 2002; Scarpina et al., 2017), que acomete principalmente a flexibilidade cognitiva, conceitualização e fluência verbal (Araujo et al., 2011; Campos-Sousa, Campos-Sousa, Ataíde Jr, Soares, & Almeida, 2010). Uma vez que esses achados foram corroborados no presente artigo e levando em consideração que o comprometimento executivo foi o único observado de forma unânime, destaca-se que as funções executivas podem ser o domínio cognitivo que melhor descreve CCL/DP, muito embora sejam necessários mais estudos para confirmar esta hipótese.

A ausência de menção à cognição social nos estudos pode ser explicada, em grande parte, porque os diagnósticos dos participantes envolvidos foram realizados apenas pelos critérios de Litvan, que não necessitam da avaliação deste construto. Entretanto, a cognição social está estreitamente relacionada com as funções executivas (Amadó, Serrat, & Vallès-Majoral, 2016) em virtude do planejamento de comportamentos, o que sugere que a cognição social também pode ser um domínio que descreve de forma acurada o CCL/DP. A importância deste domínio é evidenciada pelos critérios atualmente vigentes para o diagnóstico de Transtorno Neurocognitivo Menor (American Psychiatric Association, 2013), o qual pode ser considerado em parte, correspondente ao CCL. Entretanto, como destacado nos resultados do presente estudo, nenhum artigo incluído nesta revisão fez avaliação do construto cognição social.

A Tabela 2 resume a qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise final e a porcentagem de estudos que relatam as informações que atendem a cada critério individual da escala PEDro. Em geral, os estudos desta revisão tiveram qualidade de moderada a alta, de acordo com o ponto de corte da escala. A qualidade média de cada estudo foi de 5/11. Os itens correspondentes as análises estatísticas foram satisfeitas por todos os artigos, enquanto que os itens 2 a 9 foram negligenciados por tratar-se de estudos coorte e caso-controle.

O considerável comprometimento relativo à aprendizagem, memória verbal e visuopercepção/visuoespacialidade (reportado em, aproximadamente, 65% dos trabalhos) sugere que estes desfechos, assim como as funções executivas, também podem indicar bons preditores de CCL/DP, o que se torna relevante para a tomada de decisão de quais desfechos são clinicamente importantes na prática diária dos profissionais de saúde que manejam cuidados a esses pacientes.

Especificamente em referência à memória e funções visuoespaciais, considerando que o primeiro está mais relacionado com o lobo temporal (Izquierdo, 2011) e o segundo com as áreas posteriores (Capruso & Hamsher, 2011), os estudos apontam que, além de áreas anteriores comumente acometidas na DP, as áreas posteriores também estão envolvidas, quando se trata de pacientes com CCL/DP (Biundo et al., 2013). Costa et al., (2015) identificaram prejuízo nos participantes em relação a estas variáveis, afirmando que pacientes com CCL associado à DP possuem pior desempenho em memória imediata não verbal quando comparados com CCL/DP avaliados em múltiplos domínios.

Aliado a isto, no que diz respeito à atenção, linguagem, aprendizagem e memória não verbal, os resultados não permitem conclusões consistentes, devido à sua heterogeneidade, não sendo seguro apontar estes constructos como preditores confiáveis no diagnóstico e prognóstico de pacientes com CCL/DP.

Limitações e contradições dos artigos analisados

Dentre os aspectos negativos encontrados nos artigos avaliados, destaca-se a utilização dos mesmos testes tanto

para diagnóstico quanto para comparação entre grupos (Biundo et al., 2013; Scarpina et al., 2017). Quando os mesmos testes são utilizados, o viés de mensuração é muito forte, uma vez já existe uma tendência para grandes diferenças entre grupos de forma que os resultados não são tão acurados. Outro ponto discordante foi a utilização de um mesmo teste para medir domínios distintos, como no caso em que o Teste de Span de Dígitos inverso foi utilizado para avaliar tanto atenção quanto memória de trabalho (Scarpina et al., 2017), enviesando pelo menos uma das duas medidas.

Ademais, alguns estudos não incluíram controles saudáveis para as comparações com CCL/DP, limitando os controles a pacientes com PD sem comprometimento (Biundo et al., 2013; Reginold et al., 2013). Apesar de serem classificados como cognitivamente saudáveis, é possível que já exista algum tipo de déficit que, entretanto, não tenha sido suficiente para ser percebido durante a avaliação neuropsicológica.

No estudo de Costa et al., (2015), a presença de muitos grupos e poucos participantes em cada grupo pode ter sido uma grande limitação no que diz respeito a generalização dos resultados. Ademais, muitas comparações estatísticas sem o devido ajuste pode aumentar o erro tipo I (Field, 2009). Outro problema de generalização pode ser percebido no estudo de Reginold et al., (2013), considerando que apenas pessoas com alto nível de escolaridade foram inseridas, de forma que os resultados não podem ser expandidos para populações com menor nível de escolaridade. Ainda sobre o mesmo estudo, destaca-se que alguns testes de importância na clínica neuropsicológica, como testes de memória não verbal e linguagem, foram mensurados, todavia, seus resultados não foram divulgados, o que pode indicar viés de publicação ou resultados.

Desta forma, conclusões precisas não podem ser obtidas, considerando o número restrito de artigos que puderam ser incluídos na análise final. Para tanto, recomenda-se a utilização de mais bases de dados em estudos futuros, como Web Of science e BIREME, além de pesquisa na literatura cinzenta como Trials e PROSPERO.

Ademais, como possibilidade de novas pesquisas destaca-se a importância de avaliar a cognição social, que como explicado acima, pode ter relação com as funções executivas, comprometidas na amostra clínica. Os transtornos de humor também precisam de mais atenção, considerando que são frequentes na DP e podem constituir parte importante de um perfil neuropsicológico (Marsh, 2013).

Considerações finais

O presente trabalho investigou artigos que, adequados aos critérios de elegibilidade e com algum grau de confiança, pudessem indicar o perfil neuropsicológico de pacientes acometidos por CCL/DP. Entretanto, é importante destacar algumas limitações desta revisão.

Os pontos de corte sugeridos pelos manuais e normas de administração de alguns testes divergem do ponto de corte encontrados por análises de curva ROC. O Mini Exame do Estado Mental, por exemplo, teste de *screening* bastante utilizado na prática clínica, indicou níveis baixos de

sensibilidade e especificidade quando seus pontos de corte foram utilizados para classificar DP. Esse achado tem grandes consequências clínicas, uma vez que os pontos de corte atuais podem levar a alta porcentagem de falso negativo (Biundo et al., 2013).

Os participantes do estudo de Costa et al., (2015), além de terem sido classificados como CCL/DP, foram distinguidos em único domínio e múltiplos domínios, tornando a amostra mais específica. Resultados importantes foram encontrados, como o fato de existir diferenças significativas entre os dois grupos supracitados no TMT-A e reprodução imediata e tardia da ROCF, podendo ser importantes testes diferenciais.

Além disso, foi encontrado que pacientes com CCL/DP podem ter dificuldade no autorrelato da saúde e qualidade de vida em virtude de déficits de memória, linguagem e funções executivas, que os impedem de articular o pensamento e interpretar corretamente os sintomas (Reginold et al., 2013).

Esta revisão sugere que há tendências relevantes ao se traçar o perfil neuropsicológico de pacientes com CCL/DP, as quais se caracterizam por prejuízo mais frequente das funções executivas e traços menos marcantes de comprometimento na memória verbal e visuopercepção/visuoespacialidade. Em contraposição, encontramos significativa heterogeneidade nos demais domínios cognitivos, o que sugere cautela no emprego dos demais parâmetros envolvendo atenção, linguagem, aprendizagem e memória não verbal como preditores na avaliação desta população. Dessa forma, futuras pesquisas são necessárias para se investigar de que forma estes constructos podem influenciar a evolução dos pacientes e quais seriam determinantes para melhora em seu prognóstico. Esses achados são importantes para orientar a tomada de decisão na prática clínica.

Referência

- Alegret, M. (2009). Neuropsicología de la enfermedad de Parkinson. In M. P. Garcia (Ed.), *Manual de Neuropsicología Clínica* (pp. 129–141). Madrid: Psicología Pirámide.
- Amadó, A., Serrat, E., & Vallès-Majoral, E. (2016). The Role of Executive Functions in Social Cognition among Children with Down Syndrome: Relationship Patterns. *Frontiers in Psychology*, 7, 1363. doi:10.3389/fpsyg.2016.01363
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington: American Psychiatric Press.
- Araujo, N. B. de, Barca, M. L., Engedal, K., Coutinho, E. S. F., Deslandes, A. C., & Laks, J. (2011). Verbal fluency in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and major depression. *Clinics*, 66(4), 623–627. doi:10.1590/S1807-59322011000400017
- Barbosa, E. R., & Melo, L. M. (2017). Cognição nos distúrbios do movimento. In E. C. Mioto, M. C. S. de Lúcia, & M. Scaff (Eds.), *Neuropsicologia clínica* (pp. 141–158). Rio de Janeiro: Roca.

- Biundo, R., Weis, L., Pilleri, M., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., & Antonini, A. (2013). Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *120*(4), 627–633. doi:10.1007/s00702-013-1004-2
- Campos-Sousa, I. S., Campos-Sousa, R. N., Ataíde Jr, L., Soares, M. M. de B., & Almeida, K. J. (2010). Executive dysfunction and motor symptoms in Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *68*(2), 246–251. doi:10.1590/S0004-282X2010000200018
- Capruso, D., & Hamsher, K. deS. (2011). Constructional ability in two-versus three-dimensions: Relationship to spatial vision and locus of cerebrovascular lesion. *Cortex*, *47*(6), 696–705. doi:10.1016/j.cortex.2010.05.001
- Costa, A., Peppe, A., Zabberoni, S., Serafini, F., Barban, F., Scalici, F., ... Carlesimo, G. A. (2015). Prospective memory performance in individuals with Parkinson's disease who have mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *29*(5), 782–791. doi:10.1037/neu0000184
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*(12), 1689–1707. doi:10.1002/mds.21507
- Field, A. (2009). *Descobrendo a estatística usando o SPSS*. Porto Alegre: Artmed.
- Izquierdo, I. (2011). *Memória*. Porto Alegre: Artmed.
- Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M.-X., Côté, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., ... Marder, K. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *17*(6), 1221–1226. doi:10.1002/mds.10280
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., ... Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, *62*(10), e1-34. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Ben, A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... Williams-gray, C. H. (2012). Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Official Journal of the Movement Disorder Society*, *27*(3), 349–356. doi:10.1002/mds.24893.
- Marsh, L. (2013). Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *13*(12), 1-17. doi:10.1007/s11910-013-0409-5
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*, *151*(4), 264-269. doi:10.1136/bmj.b2535
- Morton, N. A. de. (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Australian Journal of Physiotherapy*, *55*(2), 129-133. doi:10.1016/S0004-9514(09)70043-1
- Moseley, A. M., Herbert, R. D., Sherrington, C., & Maher, C. G. (2002). Evidence for physiotherapy practice: A survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Australian Journal of Physiotherapy*, *48*(1), 43–49. doi:10.1016/S0004-9514(14)60281-6
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303–308. doi:10.1001/archneur.56.3.303
- Reginold, W., Duff-Canning, S., Meaney, C., Armstrong, M. J., Fox, S., Rothberg, B., ... Marras, C. (2013). Impact of mild cognitive impairment on health-related quality of life in Parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *36*(1–2), 67–75. doi:10.1159/000350032
- Scarpina, F., Mauro, A., D'Aniello, G. E., Albani, G., Castelnovo, G., Ambiel, E., & MacPherson, S. E. (2017). Cognitive Estimation in Non-demented Parkinson's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *32*(4), 381–390. doi:10.1093/arclin/acx019
- Shiwa, S. R., Costa, L. O. P., Moser, A. D. de L., Aguiar, I. de C., & Oliveira, L. V. F. de. (2011). PEDro: a base de dados de evidências em fisioterapia. *Fisioterapia Em Movimento*, *24*(3), 523–533. doi:10.1590/s0103-51502011000300017
- Yamato, T. P., Maher, C., Koes, B., & Moseley, A. (2017). The PEDro scale had acceptably high convergent validity, construct validity, and interrater reliability in evaluating methodological quality of pharmaceutical trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, *86*, 176–181. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.03.002