

THIAGO CARDOSO VALE

**ESTUDO CLÍNICO E RADIOLÓGICO DE PARKINSONISMO
VASCULAR E DOENÇA DE PARKINSON**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO
BELO HORIZONTE – MG
2013

THIAGO CARDOSO VALE

**ESTUDO CLÍNICO E RADIOLÓGICO DE PARKINSONISMO
VASCULAR E DOENÇA DE PARKINSON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Ciências Clínicas

Orientador: Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Co-orientador: Prof. Paulo Caramelli

Belo Horizonte – MG

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**Reitor**

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice- Reitora

Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA**Diretor**

Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Ricardo de Menezes Macedo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO**ADULTO****Coordenadora**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Sub-coordenador

Prof. Paulo Caramelli

Colegiado

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Dedico esta dissertação

À minha amada esposa e à minha família

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor Francisco Eduardo Costa Cardoso, pelo incentivo e envolvimento constante na construção de todas as etapas deste projeto.

Ao meu co-orientador, professor Paulo Caramelli, pela contribuição e auxílio na condução deste trabalho.

Ao Prof. Rodrigo Nicolato, incentivador de meu envolvimento na pós-graduação e pela sugestão de tema e orientadores.

À Thaís Gomes Casali, minha esposa, por sua compreensão nos inúmeros momentos de minha preocupação e ausência em virtude do excesso de trabalho.

A todos os integrantes do sexto andar do Ambulatório Bias Fortes, pelo apoio e carinho recebido e aonde foram realizadas todas as entrevistas dos participantes do estudo.

A todos os colegas médicos, neurologistas, psiquiatras e geriatras, em especial a Profa. Maira Tonidandel Barbosa, pelo encaminhamento de pacientes.

Aos colegas radiologistas, Dr. Eduardo Miranda e Dr. Robison Tiago Domingues, pela análise radiológica do estudo. E ao Euro de Barros Couto Júnior, pela ajuda na análise estatística do estudo.

A todos os pacientes e seus familiares pela paciência e plena disponibilidade de participar da pesquisa.

À FAPEMIG, fonte financiadora do custo para a realização da ressonância magnética encefálica dos pacientes.

Ao funcionários do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, responsáveis por sanar minhas dúvidas ao longo de todo o processo.

RESUMO

Introdução: Parkinsonismo vascular (PV) é uma forma de Parkinsonismo secundário à doença cerebrovascular. Há considerável falta de estudos comparativos entre PV e doença de Parkinson (DP) ou outras síndromes Parkinsonianas. Uma revisão sistemática identificou apenas sete estudos que analisaram as características que podem ajudar os clínicos na distinção entre PV e DP. Esses estudos demonstraram que pacientes com PV iniciam os sintomas, em média, 4 a 10 anos mais tarde do que pacientes com DP. Pacientes com PV apresentam-se, mais comumente, com distúrbios de marcha simétricos, instabilidade postural, quedas, demência, sinais piramidais, paralisia pseudobulbar e incontinência urinária. Pacientes com DP são, por sua vez, mais rígidos e trêmulos, além de apresentarem maior tendência à bradicinesia. Os fatores de risco vasculares são mais comuns nos pacientes com PV do que naqueles com DP.

Objetivo: Comparar características clínicas e radiológicas entre pacientes com PV e DP.

Métodos: Estudo transversal, no qual 15 pacientes com PV (oito [53,3%] homens; idade média $75,7 \pm 10,4$ anos) e 30 pacientes com DP (17 [56,7%] homens; idade média $67,3 \pm 7,5$ anos) foram avaliados com testes e escalas motoras (UPDRS e escala de congelamento de marcha) e cognitivas (Mini-Exame do Estado Mental, bateria de avaliação frontal e entrevista executiva 25), além de ressonância magnética (RM) encefálica.

Resultados: Todos os pacientes com PV tinham hipertensão arterial, eram em média 8,4 anos mais velhos ($p = 0,004$) e apresentaram Parkinsonismo de início súbito (80,0%), com curso clínico rapidamente progressivo (53,3%). Pacientes com PV tinham mais Parkinsonismo de membros inferiores ($p < 0,001$), instabilidade postural ($p = 0,003$), bloqueio de marcha com quedas ($p < 0,001$), incontinência urinária ($p < 0,001$) e sinais piramidais ($p < 0,001$). Tremores ($p < 0,001$) e sintomas psicóticos ($p < 0,042$) foram mais comumente encontrados no grupo de DP. Os pacientes com PV apresentaram maiores escores globais na escala MDS-UPDRS com significância estatística e tiveram maior comprometimento cognitivo, sendo que 12 (80,0%) preencheram critérios para demência vascular provável. A maioria dos pacientes com PV tinha alterações à RM encefálica: múltiplos infartos lacunares (66,7%) ou comprometimento extenso de substância branca (26,7%).

Conclusões: Os pacientes com PV avaliados se diferenciaram de pacientes com DP por início súbito de Parkinsonismo em idade mais avançada, com envolvimento predominante de membros inferiores, incontinência urinária, sinais piramidais, instabilidade postural com bloqueios de marcha e quedas, demência e alterações multilacunares ou extenso envolvimento de substância branca à RM encefálica.

Palavras-chave: Transtornos Parkinsonianos; transtornos motores; transtornos cerebrovasculares; doenças vasculares; demência vascular.

ABSTRACT

Introduction: Vascular Parkinsonism (VP) is a form of secondary Parkinsonism resulting from cerebrovascular disease. There is a shortage of studies on VP, especially comparative studies between VP and Parkinson's disease (PD) or other Parkinsonian syndromes. A systematic review identified only seven clinical studies that addressed the characteristics that helped clinicians to distinguish VP from PD. These studies have shown that VP patients are, on average, 4 to 10 years older than PD patients at symptom onset. VP patients more commonly present with symmetrical gait difficulties, postural instability, falls, dementia, pyramidal signs, pseudobulbar palsy, and urinary incontinence. PD patients are likewise more rigid and tremulous and tend to have more bradykinesia. Vascular risk factors are more common in VP patients than in those with PD.

Objective: To compare the clinical and radiological features of VP and PD.

Methods: A cross-sectional study, in which 15 VP patients (eight [53.3%] men; aged 75.7 ± 10.4 years) and 30 PD patients (17 [56.7%] men; aged 67.3 ± 7.5 years) underwent motor (UPDRS and Freezing of Gait scales) and cognitive evaluation (Mini-Mental State Examination, Frontal Assessment Battery and Executive Interview 25 scales) and brain magnetic resonance imaging (MRI).

Results: All VP patients had arterial hypertension and they were, on average, 8.4 years older ($p = 0.004$) and presented with a sudden onset of Parkinsonism (80.0%) and a rapidly progressive clinical course (53.3%). VP patients had more lower body Parkinsonism ($p < 0.001$), postural instability ($p = 0.003$) with freezing of gait and falls ($p < 0.001$), urinary incontinence ($p < 0.001$), and pyramidal signs ($p < 0.001$). Tremor ($p < 0.001$) and psychotic symptoms ($p < 0.042$) were mostly seen in the PD group. VP patients had higher MDS-UPDRS scale scores with statistical significance and greater cognitive impairment with 12 (80.0%) fulfilling criteria for probable vascular dementia. Most VP patients had brain MRI changes: multiple lacunar infarcts (66.7%) or extensive white matter disease (26.7%).

Conclusions: VP could be distinguished from PD based on a sudden onset of Parkinsonism at an older age, characterized by lower body predominance, urinary incontinence, pyramidal signs, postural instability with freezing of gait and falls, dementia and multilacunar infarcts or extensive white matter disease on brain MRI.

Key-words: Parkinsonian disorders; movement disorders; cerebrovascular disorders; vascular diseases; vascular dementia.

LISTA DE ABREVIATURAS

AVE	Acidente vascular encefálico
DP	Doença de Parkinson
EXIT25	<i>Executive Interview</i> (teste de função executiva)
FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i> (bateria de avaliação frontal)
FOG-Q	<i>Freezing of Gait Questionnaire</i> (questionário de congelamento de marcha)
HY	Hoehn-Yahr
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorders Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
PV	Parkinsonismo vascular
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

FOLHA DE ROSTRO	i
FOLHA DA INSTITUIÇÃO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	8
1.1 ARTIGO 1	12
2. OBJETIVOS	21
3. METODOLOGIA	22
3.1 HIPÓTESES	22
3.1.1 HIPÓTESE NULA	22
3.1.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA	22
3.2 DESENHO DO ESTUDO	22
3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	22
3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	22
3.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	23
3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	24
3.4.1 VARIÁVEIS CATEGÓRICAS	24
3.4.2 VARIÁVEIS CONTÍNUAS	26
3.5 ETAPAS DO ESTUDO	27
3.5.1 PRIMEIRA ETAPA: COMITÊ DE ÉTICA	27
3.5.2 SEGUNDA ETAPA: COLETA DE DADOS	27
3.5.3 TERCEIRA ETAPA: AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA	27
3.5.4 QUARTA ETAPA: ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
4. RESULTADOS	29
4.1 ARTIGO 2	29
4.1.1 ERRATA DA PROVA DO ARTIGO 2	36

4.2 ARTIGO 3	37
4.2.1 TABELA 1 SUPLEMENTAR AO ARTIGO 3	59
4.2.2 TABELA 2 SUPLEMENTAR AO ARTIGO 3	60
4.2.3 TABELA 3 SUPLEMENTAR AO ARTIGO 3	61
4.2.4 TABELA 4 SUPLEMENTAR AO ARTIGO 3	62
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
7. APÊNDICES	68
7.1 APÊNDICE 1: PROTOCOLO DE PESQUISA	68
7.2 APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO	79
7.3 APÊNDICE 3: ADENDO AO PROTOCOLO	82
7.4 APÊNDICE 4: NOVO TERMO DE CONSENTIMENTO	83
7.5 APÊNDICE 5: INSTRUMENTO DE PESQUISA	86
7.6 APÊNDICE 6: MANUAL DE CODIFICAÇÃO DE VARIÁVEIS	89
7.7 APÊNDICE 7: ESTÁGIO HOEHN-YAHR	91
7.8 APÊNDICE 8: ESCALA MDS-UPDRS	92
7.9 APÊNDICE 9: MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL	100
7.10 APÊNDICE 10: BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL	101
7.11 APÊNDICE 11: TESTE DE FUNÇÃO EXECUTIVA EXIT 25	104
7.12 APÊNDICE 12: ESCALA DE CONGELAMENTO DE MARCHA (FOG-Q)	117
7.13 APÊNDICE 13: ESCORE ISQUÊMICO DE HACHISNKI	118
7.14 APÊNDICE 14: ESCALA KATZ	119
7.15 APÊNDICE 15: ESCALA PFEFFER	120
7.16 APÊNDICE 16: ESCALA FAZEKAS	121
8.0 ANEXO	122
8.1 ANEXO 1: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	122
8.2 ANEXO 2: CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO	123
8.3 ANEXO 3: ATA DA DEFESA	124
8.4 ANEXO 4: DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO	125

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Durante os últimos 80 anos, o conceito de Parkinsonismo vascular (PV) tem sido questionado e debatido. A doença já recebeu diversos nomes, como Parkinsonismo arterioesclerótico, pseudoparkinsonismo arterioesclerótico e Parkinsonismo de metade inferior do corpo ou de membros inferiores. Há grande número de publicações e, por conseguinte, progresso no entendimento da doença de Parkinson (DP) e de outras síndromes Parkinsonianas, como a paralisia supranuclear progressiva e a atrofia de múltiplos sistemas. Entretanto, o mesmo não tem sido observado com PV, em decorrência, dentre outros fatores, do conceito incerto da doença, da dificuldade do diagnóstico clínico e da ausência de critérios diagnósticos validados e amplamente aceitos¹.

O conceito de síndrome Parkinsoniana secundária à doença cerebrovascular foi introduzido inicialmente por Critchley e nomeado "Parkinsonismo arterioesclerótico" em 1929². Os sinais clínicos principais incluíam rigidez, fâcies congelada e marcha com passos curtos, e os achados adicionais eram síndrome pseudobulbar, sinais cerebelares e piramidais, além da presença de incontinência urinária e demência. Critchley não conseguiu prover correlação anatomopatológica e, subsequentemente, seu conceito foi questionado nos anos 60 e 70 após o advento da tomografia computadorizada (TC) craniana e da ressonância magnética (RM) encefálica³. A neuroimagem demonstrava lesões difusas em substância branca subcortical ou em núcleos da base, o que levou Critchley a renomear a condição como "pseudoparkinsonismo arteriosclerótico" em 1981⁴. Em 1987, Thompson e Marsden⁵, descreveram 12 casos de doença de Binswanger com hipodensidades simétricas em substância branca na TC craniana, sinais e marcha Parkinsonianos, achados que eram semelhantes aos casos descritos por Critchley. Eles descreveram estes casos como "Parkinsonismo de metade inferior". Na mesma época, havia um debate de que a doença de Binswanger não seria uma doença propriamente dita e sim um epônimo destinado aos casos de hipodensidades simétricas de substância branca na TC craniana, razão pela qual o termo deveria ser substituído por "leucoaraiose"^{6,7}. Fitzgerald e Jankovic, em 1989, cunharam o termo "Parkinsonismo de metade inferior do corpo"⁸ e, em 1999, Winikates e Jankovic propuseram

o primeiro conjunto de critérios diagnósticos de PV⁹. Esses critérios foram baseados em duas de quatro características de Parkinsonismo (bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural) e dois ou mais pontos de uma escala de avaliação vascular (dois pontos para doença vascular difusa comprovada por exame angiográfico ou anatomopatológico; um ponto para início de Parkinsonismo em até um mês do evento cerebrovascular; um ponto para a história de dois ou mais acidentes vasculares encefálicos [AVEs]; um ponto para a história de dois ou mais fatores de risco para AVE; e um ponto para evidência de doença cerebrovascular em dois ou mais territórios vasculares pela neuroimagem).

O critério diagnóstico proposto por Zijlmans et al.¹⁰, em 2004, foi baseado em estudo anatomopatológico e, portanto, trouxe mais confiabilidade ao diagnóstico de PV: (a) Parkinsonismo (mesma definição utilizada pelos critérios de Winikates e Jankovic⁹); (b) doença cerebrovascular definida pela TC craniana ou RM encefálica ou ainda pela presença de sinais ou sintomas consistentes com AVE; (c) uma relação entre Parkinsonismo e doença cerebrovascular definida por (i) início agudo ou lentamente progressivo com infartos em áreas (ou próximo a elas) que modulam os circuitos motores dos núcleos da base (parte externa do globo pálido, parte compacta da substância negra, núcleo ventrolateral do tálamo e lobo frontal). O Parkinsonismo consiste em síndrome rigidoacínética contralateral ou marcha de passos curtos, em até um ano após o AVE; ou (ii) um início insidioso de Parkinsonismo com extensa lesão subcortical de substância branca e sintomas bilaterais no início, presença de marcha a passos curtos e disfunção cognitiva precoces.

Com relação à epidemiologia, estima-se que o PV é responsável por 2,5% a 5,0% de todos os casos de Parkinsonismo em vários estudos populacionais e séries de casos. No Brasil, Cardoso et al.¹¹ relataram a presença de PV em 4,7% de 338 pacientes com Parkinsonismo seguidos em ambulatório especializado em movimentos anormais em Minas Gerais. Munhoz et al.¹² diagnosticaram PV em 3,9% dos pacientes em uma série com 1528 pacientes com Parkinsonismo seguidos em ambulatório especializado em movimentos anormais no Paraná. No estudo de base populacional de Bambuí (MG), Barbosa et al.¹³ observaram que PV foi a terceira causa mais frequente de Parkinsonismo em idosos, diagnosticado em 13 (15,1%) pacientes da amostra de 86 casos. Vale ressaltar que este valor mais alto pode refletir não

apenas o fato do estudo ter sido feito em uma comunidade com idade média elevada (73,5 anos) e com alta prevalência de doença de Chagas, como também devido ao diagnóstico ter sido baseado, em sua maioria, apenas em critérios clínicos.

Os mecanismos fisiopatológicos exatos do PV não são conhecidos. Entretanto, estudos clinicorradiológicos e clinicopatológicos demonstraram que infartos estratégicos ou lesões extensas de substância branca estão significativamente mais associados ao PV quando comparado à DP^{8,14-17}. Presume-se que a lesão extensa de substância branca cause Parkinsonismo ao interromper a alça motora extrapiramidal talamocortical ou a alça putâmico-pálido-talâmica^{1,5}.

Os achados clínicos de PV são heterogêneos. Fénelon e Houéto¹⁸ estratificaram a doença em quatro tipos: a) PV manifestando-se igualmente à DP; b) Parkinsonismo unilateral após lesão vascular contralateral; c) síndrome Parkinsoniana atípica; e d) distúrbios de marcha "Parkinsoniana". Uma revisão sistemática da literatura conduzida por Kalra et al.¹⁹, contendo sete estudos clínicos comparativos entre PV e DP, demonstrou que pacientes com PV iniciam os sintomas, em média, 4 a 10 anos mais tarde do que os pacientes com DP. Os pacientes com PV apresentam-se com distúrbios de marcha simétricos, com instabilidade postural e quedas, demência, sinais piramidais, paralisia pseudobulbar e incontinência urinária. Em contrapartida, os indivíduos com DP são mais rígidos e trêmulos, tendendo a apresentar mais bradicinesia. Os fatores de risco cardiovasculares são mais encontrados nos pacientes com PV.

O diagnóstico clínico e radiológico de PV permanece difícil de ser estabelecido por uma série de fatores. Infartos subclínicos de núcleos da base ou substância branca profunda podem ocorrer em indivíduos idosos sem Parkinsonismo^{20,21} e lesões vasculares podem ser um achado incidental comum em pacientes com DP confirmada patologicamente²². Lesões de substância branca são comumente encontradas em indivíduos idosos saudáveis e estão associadas a prejuízo no equilíbrio, mobilidade e a declínio cognitivo²³⁻²⁵. Estudos demonstram que as lesões de substância branca são encontradas mais comumente em DP quando comparado com

indivíduos idosos sadios e estão associadas a comprometimento de função executiva e sintomas axiais, determinando um subtipo mais agressivo de DP²⁶.

Muitos casos de PV confirmados patologicamente foram diagnosticados como DP devido a sintomas sugestivos associados à resposta à levodopa. Zijlmans et al.²⁷ relataram resposta favorável à levodopa em 12 de 17 pacientes com PV confirmados patologicamente. Por outro lado, pacientes com sintomas típicos de DP e com evidência de lesão cerebrovascular pela neuroimagem podem ser diagnosticados erroneamente como PV. Essas dificuldades e incertezas em diagnosticar as síndromes Parkinsonianas é exemplificada no estudo de Horvath et al.²⁸ que detectaram acurácia de 71,2% e 33,3% do diagnóstico clínico de, respectivamente, DP e PV, comparado ao exame anatomopatológico.

É de extrema importância estudar os aspectos que diferenciam o PV da DP devido às implicações terapêuticas e prognósticas. A literatura atual de PV é escassa quando comparada às outras síndromes Parkinsonianas. Existem seis artigos de revisão^{1,29-33}, publicados na língua inglesa desde 2000, sete estudos clínicos e cinco radiológicos comparativos¹⁹, três estudos clinicopatológicos^{10,34,35} e nenhum estudo nacional. Os estudos não utilizaram critérios diagnósticos uniformes e os maiores estudos clínico⁹ e patológico³⁵ apresentam, respectivamente, 69 e 24 pacientes com PV.

Este trabalho de dissertação de mestrado será apresentado no formato de artigos. O artigo 1 é uma revisão de literatura sobre PV, publicado na revista *Dementia & Neuropsychologia* em 2012. O artigo 2 é uma série de casos, contendo resultados parciais, aceito para publicação na revista *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* em julho de 2013. E o artigo 3 é um artigo comparativo entre PV e DP, contendo os resultados completos do estudo, submetido à revista *Neurology*.

1.1 ARTIGO 1

O artigo 1, intitulado "Vascular Parkinsonism and cognitive impairment: literature review: Brazilian studies and case vignettes" contém um revisão da literatura sobre o tema e foi publicado na revista *Dementia & Neuropsychologia* em 2012.

ERRATA DO ARTIGO 1

- 1) Página 14, segunda coluna, terceiro parágrafo, anterior ao subtítulo "Brazilian Epidemiological Studies": "In a Swiss hospital-based autopsy study ... confounding conditions". Faltou a citação da referência: "Horvath J, Burkhard PR, Bouras C, Kovari E. Etiologies of Parkinsonism in a century-long autopsy-based cohort. *Brain Pathol* 2013;23(1):28-33".

- 2) Página 16, primeira coluna, segunda linha: "... Parkinsonian syndrome is exemplified by the study of Horvath et al.³⁷ who ...". A referência 37 não se refere a esse estudo. Faltou a citação dessa referência: "Horvath J, Burkhard PR, Bouras C, Kovari E. Etiologies of Parkinsonism in a century-long autopsy-based cohort. *Brain Pathol* 2013;23(1):28-33".

- 3) Página 16, segunda coluna, quarto parágrafo: "... Mean age at symptom onset in patients with VP was four to ten times higher than in patients with PD." A frase deve ser substituída por: "VP patients were, on average, four to ten years older than PD patients at symptom onset".

- 4) Página 18, primeira coluna, segundo parágrafo: "... In the Bambuí Study⁴³, eight ...". A referência 43 não se refere a esse estudo. A referência correta é a de número 13.

Vascular Parkinsonism and cognitive impairment

Literature review, Brazilian studies and case vignettes

Thiago Cardoso Vale¹, Maira Tonidandel Barbosa²,
Paulo Caramelli¹, Francisco Cardoso¹

ABSTRACT. Vascular Parkinsonism (VP) is a form of secondary Parkinsonism resulting from cerebrovascular disease. Estimates of the frequency of VP vary greatly worldwide; 3% to 6% of all cases of Parkinsonism are found to have a vascular etiology. In a Brazilian community-based study on Parkinsonism, 15.1% of all cases were classified as VP, the third most common form, with a prevalence of 1.1% in an elderly cohort. Another Brazilian survey found a prevalence of 2.3% of VP in the elderly. VP is usually the result of conventional vascular risk factors, particularly hypertension, leading to strategic infarcts of subcortical gray matter nuclei, diffuse white matter ischaemic lesions and less commonly, large vessel infarcts. Patients with VP tend to be older and present with gait difficulties, symmetrical predominant lower-body involvement, poor levodopa responsiveness, postural instability, falls, cognitive impairment and dementia, corticospinal findings, urinary incontinence and pseudobulbar palsy. This article intends to provide physicians with an insight on the practical issues of VP, a disease potentially confounded with vascular dementia, idiopathic Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies and other secondary causes of Parkinsonism.

Key words: vascular parkinsonism, vascular cognitive impairment, vascular dementia, Parkinson's disease, diffuse white-matter lesions.

PARKINSONISMO VASCULAR E DISFUNÇÃO COGNITIVA: REVISÃO DA LITERATURA E ESTUDO DE CASOS BRASILEIROS

RESUMO. Parkinsonismo vascular (VP) é a forma secundária da síndrome parkinsoniana resultante de doença cerebrovascular. Há grande variação das estimativas de frequência em estudos mundiais, sendo que em média 3% a 6% de todos os casos de parkinsonismo têm a etiologia vascular. Em um estudo brasileiro de base comunitária sobre parkinsonismo, 15,1% de todos os casos foram classificados como VP, que foi a terceira causa mais comum, com uma prevalência de 1,1% em uma coorte de idosos. Outro estudo brasileiro encontrou uma prevalência de 2,3% de VP também em idosos. VP usualmente resulta de fatores de risco vasculares como a hipertensão, levando a infartos estratégicos nos núcleos da base, lesões isquêmicas difusas da substância branca subcortical e menos comumente, infartos de grandes vasos. Os pacientes com VP geralmente são mais idosos e apresentam dificuldades para a marcha, envolvimento simétrico predominante em membros inferiores, resposta pobre à terapêutica com levodopa, instabilidade postural e quedas, comprometimento cognitivo e demência, sinais de acometimento corticoespinal, incontinência urinária e paralisia pseudobulbar. Este artigo apresenta algumas informações práticas sobre o VP, uma condição neurológica potencialmente confundida com demência vascular, doença de Parkinson idiopática, demência com corpos de Lewy e com outras causas de parkinsonismo.

Palavras-chave: parkinsonismo vascular, comprometimento cognitivo vascular, demência vascular, doença de Parkinson, lesões difusas de substância branca.

INTRODUCTION

Vascular Parkinsonism (VP) is a form of secondary Parkinsonism resulting from cerebrovascular disease. Diagnosing VP is often problematic in daily clinical practice

not only for general neurologists but also for movement disorders specialists, and has remained a controversial clinical concept. The clinical diagnosis of VP is supported by radiological studies which have evolved over

¹Neurology Division, University Hospital, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte MG, Brazil. ²Internal and Geriatric Medicine, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte MG, Brazil.

Thiago Cardoso Vale. Avenida Professor Alfredo Balena, 110 / 3º Andar – Setor Neurologia – 30130-100 Belo Horizonte MG – Brazil.

Disclosure: The authors report no conflicts of interest. Received February 13, 2012. Accepted in final form May 20, 2012.

the last two decades from computed tomography (CT) to magnetic resonance imaging (MRI) and dopamine transporter single photon-emission CT scan (DAT-SPECT).¹ Although the clinical and radiological features of VP are widely known, no consensus exists with regard to its pathophysiology, diagnostic criteria and treatment. This review intends to provide physicians with an insight on the practical issues of VP, a disease potentially confounded with vascular dementia (VD), idiopathic Parkinson's disease (PD), Lewy body dementia (LBD) and other secondary causes of Parkinsonism.

HISTORY

VP was first described by Critchley in 1929.² The clinical presentation of what Critchley coined "arteriosclerotic Parkinsonism" included rigidity, fixed faces, and short stepping gait as the main clinical signs. Pseudobulbar features, dementia, urinary incontinence, pyramidal or cerebellar signs were considered additional features. Critchley failed to provide any pathological correlation and subsequently the validity of his concept was called into question until CT, and later MRI, became available.³ Discrete basal ganglionic and diffuse subcortical white matter lesions were identified in patients with Parkinsonism that were clinically different from PD. In 1981, Critchley renamed the condition as "arteriosclerotic pseudo-Parkinsonism",⁴ after several clinical studies in the 1960s and 1970s had shown no relation between arteriosclerosis and PD.⁵⁻⁷ In 1987, Thompson and Marsden described 12 cases of Binswanger's disease with symmetrical hypodensities in cerebral white matter on CT, Parkinsonian signs and gait features that closely resembled those in the cases described by Critchley.⁸ They termed these cases as having "lower-half Parkinsonism". Around the same time, it was debated that Binswanger's disease was not in fact a "disease" and that this eponym denoting cerebral symmetrical white matter hypodensities on CT should be replaced by "leukoaraiosis".^{9,10} In 1989, Fitzgerald and Jankovic coined the term "lower body Parkinsonism"¹¹ and later, in 1999, Winikates and Jankovic¹² proposed the first clinical criteria for the diagnosis of VP. However, more strict clinical criteria were proposed only in 2004, after the first clinico-pathological study on VP.¹³

EPIDEMIOLOGY

VP has been reported to account for 2.5% to 5.0% of all cases of Parkinsonism in various population-based studies and clinical series.¹ Estimates of the frequency of VP vary greatly worldwide. These discrepancies are largely explained by variations in case definition and methodology. Considering only those studies with ei-

ther imaging or pathological support for the diagnosis, 3% to 6% of all cases of patients with Parkinsonism are found to have a vascular etiology.

In the Rotterdam study, a prospective population-based cohort study of 132 people aged 55 years or more with Parkinsonism, 5% fulfilled criteria for VP.¹⁴ In a population-based study in Spain, involving 5,278 elderly subjects, VP was diagnosed in only three subjects (2.5% of Parkinsonism cases).¹⁵ In a joint analysis of five community surveys of Europe, the EUROPARKINSON (European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease) collaborative study, VP accounted for 3% of the total cases of Parkinsonism.¹⁶

In a Swiss hospital-based autopsy study of 261 individuals with Parkinsonism, PD was diagnosed in 62.2%, followed by VP in 8.8%, Alzheimer-type pathology of the substantia nigra in 8%, progressive supranuclear palsy in 4.2%, multiple system atrophy in 2.3%, corticobasal degeneration in 1.2% and postencephalitic Parkinsonism in 2.7%. These authors noted that PD was greatly clinically overdiagnosed, with VP and Alzheimer-type pathology being the most frequent confounding conditions.¹³

BRAZILIAN EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

In Brazil, Cardoso et al.¹⁷ reported the presence of VP in 4.7% of 338 patients followed up at a tertiary-care specialized movement disorder unit. More recently, Munhoz et al.¹⁸ diagnosed VP in 3.9% of patients in a large clinical-based series of 1,528 patients with Parkinsonism.

In a Brazilian community-based survey (Bambuí Study), Barbosa et al.¹⁹ found 86 cases of Parkinsonism among 1,186 participants (aged 64 and older). The prevalence rate in this group was 7.2% for all types of Parkinsonism. The most frequent causes were PD and drug-induced Parkinsonism, with prevalence rates of 3.3% (n=39) and 2.7% (n=32), respectively. VP was the third most frequent etiology, diagnosed in 13 cases, with a prevalence rate of 1.1% (95% CI, 0.4 to 1.8). A higher prevalence was seen for men with advanced age (p=0.01) but not for women (p=0.33) while there was no gender difference in prevalence (Table 1).¹⁹ The high number of VP patients (15.1% of all cases of Parkinsonism) could be related to the well-established vascular risk factors such as increased age, hypertension, diabetes, smoking, as well as the high prevalence of Chagas disease in the Brazilian elderly population. Chagas disease, in its chronic form, can be associated with ischemic stroke, cardiac arrhythmia and heart failure.

Roriz-Cruz et al.²⁰ conducted a survey on Parkinsonian syndromes among 454 elderly people living in two communities (Estancia Velha and Charqueadas) from

Table 1. Prevalence of VP in the elderly cohort of Bambuí, Brazil.¹⁹

Age (years)	Women		Men		Total	
	N. of cases	Prevalence %	N. of cases	Prevalence %	N. of cases	Prevalence %
64-69	2	0.7%	0	–	2	0.4%
70-74	1	0.5%	0	–	1	0.3%
75-79	3	2.3%	3	3.7%	6	2.8%
80-84	0	–	2	4.8%	2	1.7%
>84	1	2.3%	1	3.7%	2	2.9%
Total	7	1.0%	6	1.3%	13*	1.1%

*N=13 in a population of 1,186 ≥ 64 year-old participants.

Rio Grande do Sul, Brazil's Southernmost state. A total of 42 (9.9%) subjects were found to have Parkinsonian syndrome. Thirteen cases (3.0%) were diagnosed as PD, 16 cases (3.7%) as drug-induced Parkinsonism and 10 cases (2.3%) as VP, corresponding to 23.8% of all cases of the syndrome. Of note, prevalence of hypertension (84.6%) and clinically manifested stroke (10.1%) were higher in this elderly community as compared with reports from most regions of the world for this age-group.²⁰

PATHOPHYSIOLOGY

The exact pathophysiological mechanisms leading to VP are currently unknown. VP is the result of conventional vascular risk factors, particularly hypertension, leading to strategic infarcts of subcortical gray matter nuclei, diffuse white matter ischemic lesions (DWML) and, least commonly, large vessel infarcts.^{1,21-23}

Clinico-radiological^{11,22,24} and clinico-pathological studies^{25,26} have shown statistically more cerebral infarcts in VP than in neurologically normal subjects with PD. DWML may cause Parkinsonism due to damage to the net of thalamocortical loops, which decreases the ultimate influence of basal ganglia on higher centers of motor planning and execution. Strategic infarcts, such as those located at the substantia nigra, striatum or ventroanterior and ventrolateral nuclei of the thalamus, would be expected to cause Parkinsonism by disrupting the putamino-pallido-thalamic loop.^{1,8}

CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSTIC CRITERIA

The clinical picture of VP is heterogeneous. Several clinical features have been described relating brain vascular lesions to Parkinsonism. A clinical diagnosis of VP remains difficult to establish as infarction of the basal ganglia and deep white matter occur frequently in elderly people who do not have Parkinsonism²⁷ and vascular lesions are a common incidental finding in pathological-

ly-confirmed PD.²⁸ Hence, a large proportion of patients with late-onset PD have some degree of white-matter change on CT/MRI brain scans.

Given its clinical heterogeneity, Fénelon and Houéto²⁹ stratified VP into four types according to clinical manifestations: [A] VP manifesting in a manner identical to PD; [B] unilateral Parkinsonism following contralateral vascular lesion; [C] "atypical" Parkinsonian syndromes; [D] "Parkinsonian" gait disorders.

DWML, also known as leukoaraiosis, are commonly observed on imaging studies in older adults, and may present as signal hyperintensities on T2-weighted MRI studies.³⁰ Age-associated DWMLs are associated with balance impairment, mobility and cognitive deficits in otherwise healthy elderly individuals.^{31,32} *In vivo* imaging studies show DWMLs to be present in 30–55% of patients with PD.^{30,33,34} Some studies also suggest that DWMLs are more common in patients with PD than in normal elderly individuals.^{24,35} The association between comorbid DWMLs and PD most consistently manifests in impairment of axial motor symptoms and executive functions, determining a subtype of a more rapidly evolving and aggressive PD. This subtype can be easily confused with VP and indeed such patients might have contributed to raising the epidemiologic statistics for VP.

There are many overlapping features that pose a significant challenge in diagnosing VP. Many cases of pathologically-confirmed VP reported in the literature were diagnosed as PD due to several highly suggestive clinical features, including levodopa responsiveness. Zijlmans et al.³⁶ reported a good or excellent response to levodopa in 12 out of 17 patients with pathologically-confirmed VP. All the same, patients with typical features of PD who had evidence of cerebrovascular disease on neuroimaging were diagnosed as PD with coexistent cerebrovascular disease, but post-mortem studies revealed no Lewy-bodies and therefore VP was the most likely diagnosis. This uncertainty and difficulty in di-

Table 2. Possible criteria for the clinical diagnosis of VP.¹³

Parkinsonism	Cerebrovascular disease
Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions in either upper or lower limbs, including the presence of reduced step length) and at least one of the following: rest tremor, muscular rigidity, or postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar or proprioceptive dysfunction.	Defined by evidence of relevant cerebrovascular disease on brain imaging (CT or MRI) or the presence of focal signs or symptoms that are consistent with stroke.
A relationship between the above two disorders	Exclusion criteria for VP
In practice: [1] acute or delayed progressive onset with infarcts in or near areas that can increase basal ganglia motor output (GPe or substantia nigra pars compacta) or decrease thalamocortical drive directly (VL of the thalamus, large frontal lobe infarct). Parkinsonism at onset consists of a contralateral bradykinetic rigid syndrome or shuffling gait, within 1 year after a stroke (VPa). [2] insidious onset of Parkinsonism with extensive subcortical white matter lesions, bilateral symptoms at onset, and the presence of early shuffling gait or early cognitive dysfunction (VPI)	History of repeated head injury, definite encephalitis, neuroleptic treatment at onset of symptoms, presence of cerebral tumor or communicating hydrocephalus on CT or MRI scan, or other alternative explanation for Parkinsonism.

GPe: globus pallidus externa; VL: ventro-lateral nuclei; VPa: vascular Parkinsonism with an acute onset; VPI: vascular Parkinsonism with an insidious onset.

agnosing Parkinsonian syndrome is exemplified by the study of Horvath et al.³⁷ who investigated the clinical accuracy of diagnosis with the pathological gold standard method. The overall diagnostic accuracy in their sample was 63.4%. For PD, it was 71.2% for the entire study period and increased during the ensuing decades, reaching 85.7% in the last decade. Clinical misdiagnoses included nine cases with unspecified Parkinsonian syndrome, one case of postencephalitic Parkinsonism, one case of progressive supranuclear palsy, three cases of VP and one case of drug-induced Parkinsonism.

Unilateral Parkinsonian syndromes caused by contralateral vascular lesions represent "pure" VP, whose criteria include the appearance of unilateral Parkinsonism following an ischemic and haemorrhagic stroke in the substantia nigra, thalamus or at strategic locations that disrupt the striatopallidal loop.³⁸ Striatal or striatopallidal ischemic lesions have been more frequently observed than substantia nigra lesions.^{29,38,39}

The first clinical criteria were proposed by Winikates and Jankovic in 1999.¹² Parkinsonism was defined as the presence of at least two of the four cardinal signs: tremor at rest, bradykinesia, rigidity and loss of postural reflexes. Evidence of vascular disease was assessed using a vascular rating scale. Two points were given for pathologically or angiographically-proven diffuse vascular disease; one point for onset of Parkinsonism within one month of a clinical stroke; one point for history of two or more risk factors for stroke; and one point for neuroimaging evidence of vascular disease in two or more vascular territories. Patients with Parkinsonism and a vascular score of two or more were categorized as having VP.

These criteria were based on a retrospective, cross-

sectional and hospital-based clinical study which compared 69 VP with 277 PD subjects. No clinico-pathological correlation was evident. Patients with VP were significantly older and presented with prominent gait difficulties, symmetrical predominant lower-body involvement, less levodopa responsiveness, postural instability, falls, dementia, corticospinal findings, urinary incontinence and pseudobulbar palsy.¹² Risk factors for stroke were significantly more common in the VP group, with the greatest differences being in hypertension and heart disease, followed by diabetes and hyperlipidemia and smoking.

In the Bambuí Study,¹⁹ VP was defined according to the Winikates and Jankovic criteria,¹² and was based on the presence of at least two of the following findings: history of repeated strokes with abrupt onset and stepwise progression of Parkinsonism features, hypertension, broad-based rigid gait, and widespread pyramidal signs. Diagnosis was reinforced by CT or MRI with vascular lesions in white matter, basal ganglia or the cerebral hemispheres.

In 2004, Ziljman et al.¹³ proposed new clinical criteria for diagnosing VP based on their clinico-pathological findings (Table 2).

A recent systematic review of features that helps differentiate VP from PD comprised 25 articles, seven of which described clinical features only. In the review, diagnostic criteria for VP varied across studies and other causes of Parkinsonism were excluded. Mean age at symptom onset in patients with VP was four to ten times higher than in patients with PD. The mean duration of symptoms at the time of presentation was shorter for VP compared to PD. Patients with VP more commonly presented with symmetrical gait difficulties,

CASE VIGNETTES

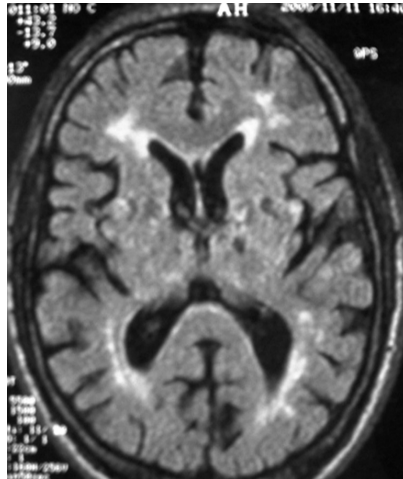


Figure 1. A 68-year-old woman with hypertension and type 2 diabetes presented with delay-onset of progressive Parkinsonism combined with executive dysfunction, emotional incontinence, gait difficulties and pyramidal signs. FLAIR-sequenced brain magnetic resonance imaging showed periventricular white matter abnormalities combined with multilacunar infarcts in the basal ganglia. Patient did not respond to L-dopa therapy.

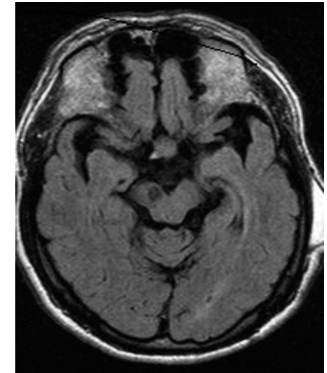


Figure 2. A 57-year-old hypertensive man developed acute-onset left-sided Parkinsonism with postural tremor combined with pyramidal signs. T1-weighted brain magnetic resonance imaging showed a strategic infarct in the right substantia nigra. Patient had a partial response to L-dopa.

postural instability, falls, dementia, pyramidal signs, pseudobulbar palsy and urinary incontinence. Patients with PD were more rigid and tremulous, and tended to have more hypokinesia or bradykinesia. Vascular risk factors were more common in VP than in PD.

The VADO, an Italian multicentre study,⁴⁰ not included in the above systematic review, showed that VP and PD groups did not differ for gender, age, disease duration, total daily medication dosage, or vascular risk factors. VP was diagnosed based on Zijlmans et al.¹³ criteria. The only vascular risk factor recorded more frequently in VP than PD was diabetes with only a trend toward hypertension. Five studies reported a significantly poorer L-dopa response in VP than in PD.

COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA IN VASCULAR PARKINSONISM

Unlike in PD, cognitive decline can occur in VP at presentation or develop early in the disease course. The dementia in VP is subcortical, manifesting as dysexecutive syndrome with impairment of attention, planning, judgment, goal-directed behaviour, abstract thinking, verbal fluency, in association with behavioural problems, especially apathy, which becomes more common and severe in later stages.^{1,41-44}

In the study by Zijlmans et al.¹³ of 17 patients with VP, five had some degree of cognitive dysfunction at the time of their initial presentation with Parkinsonism. In two, dementia was later confirmed by neuropsychological testing, while in two others, a frontal lobe syndrome

with slowing of thought processes, loss of abstract thinking, apathy and perseveration were seen. The fifth patient had isolated short-term memory impairment. Six other patients developed cognitive decline after disease onset, progressing to dementia in four.

A Croatian study by Bradvica et al.⁴⁴ compared cognitive dysfunctions between PD and VP and showed greater cognitive impairment in the latter group. An Italian study by Santangelo et al.⁴⁵ compared the neuropsychological profile of patients affected by Parkinsonism and vascular lesions to that observed in patients with PD alone and concluded that VP patients, with or without concomitant dopaminergic denervation disclosed on dopamine transporter imaging, performed worse than the PD group on frontal/executive tasks. In an additional study, Lee et al.³⁷ found that the presence and severity of white matter lesions in patients with PD was independently associated with cognitive impairment, regardless of age, gender, duration or severity of PD symptoms, or vascular risk factors. However, none of these studies had clinico-pathological correlations.

The PRIAMO study, a cross-sectional longitudinal observational study designed to evaluate non-motor symptoms in patients with different forms of Parkinsonism in various Italian centers, found VP to be the third most common entity to cause non-motor symptoms, after multiple system atrophy and DLB. The three most commonly reported non-motor symptoms were fatigue, psychiatric symptoms, and attention/memory impairment. Sleep disturbances, urinary and gastro-

intestinal symptoms and pain, in this order, were the next most commonly reported non-motor symptoms in more than half the patients. However, the presence of specific non-motor features did not help differentiate Parkinsonian syndromes, with autonomic features being the exception, favoring the diagnosis of multiple system atrophy.^{1,41} In this study, attention and memory impairment were found in 73.5% of patients with VP after a mean disease duration of 4.4±3.4 years. Mini-Mental State Examination scores were ≤23.8 points in 29% of patients with VP as compared to 12% of patients with PD.^{1,41}

In the Bambuí Study,⁴³ eight of the 13 VP patients (61.5%) presented the diagnosis of VD, a feature that was more prevalent than in PD cases.

NEUROIMAGING

Winikates et al.¹² showed that involvement of multiple vascular territories, periventricular white matter changes, subcortical ischemic white matter changes, and ischemia of the basal ganglia and brainstem, were all significantly more common in the VP group compared with PD. Zijlmans et al.²³ compared MRI findings in patients with PD, suspected VP, and hypertensive controls. They found a greater volume of subcortical lesions and greater evidence of lesions of the subcortical gray nuclei in patients with suspected VP compared with both PD and hypertensive controls.

According to the systematic review of Kalra et al.,⁴³ five of the 25 studies compared brain CT and/or MRI changes between VP and PD. Patients with VP were significantly more likely to have abnormal imaging, ranging from 90 to 100% compared with patients with PD, ranging from 12 to 43%.^{11,12,22,23,42} The main abnormalities included multiple territory infarcts, periventricular and subcortical white matter lesions and basal ganglia ischemic lesions. Likewise, significantly more subcortical lesions were present in patients with progressive VP compared with PD patients or hypertensive controls.²³ Another study indicated that brainstem atrophy was more common in patients with VP and progressive supranuclear palsy (PSP) than in subjects with idiopathic PD.⁴⁷ It is noteworthy that up to 10% of patients with VP have normal MRI.

The value of DAT-SPECT has been explored in several studies with different results. Three studies compared presynaptic striatal dopamine transporter SPECT between VP and PD.^{36,48,49} Diagnostic criteria also differed among studies. Significant reduction in striatal uptake ratios was observed in PD when compared to VP. Contrafatto et al.⁵⁰ used the striatal asymmetry index

on DAT-SPECT to differentiate VP from PD. The binding of the ligand in the most affected side proved significantly higher in VP compared to PD. A cut-off value of the index greater than 14.08 was able to differentiate PD from VP with 100% specificity and 50% sensitivity. In summary, a normal or mild and symmetrical reduction in [¹²³I] FP-CIT uptake supports the diagnosis of VP if clinical criteria are fulfilled and marked cerebrovascular disease or strategic infarction is present on MRI/CT. Strictly unilateral reduced uptake in the region of a defined vascular lesion on MRI/CT can also be considered VP.⁵¹

TREATMENT

VP has generally been believed to respond poorly or not at all to L-dopa treatment.^{11,12,22,23,42} In the only systematic clinico-pathological study to date describing L-dopa response, VP was characterized by a negative response to the drug. These authors only examined patients whose Parkinsonism was caused by small vessel disease and not by macroscopic lacunar infarcts in the basal ganglia. Zijlmans et al.⁵² reported that a substantial number of patients with clinically-suspected VP may respond favorably to dopaminergic therapy, especially those with lesions in or close to the nigrostriatal pathway (macroscopically visible lacunar infarcts or lacunae caused by enlarged perivascular spaces in the putamen, caudate nucleus, and globus pallidus, or microscopic substantia nigra loss). They concluded that a good response to L-dopa in their patients was not predicted by onset type or by any dominant features (tremor, hypokinetic rigidity or shuffling gait).

The VADO study suggested that imaging of striatal DAT facilitates patient management whereas a finding of normal uptake is associated with no benefit from medications in over 90% of subjects.

In clinical practice, the authors' experience is that the majority of patients with clinical diagnosis of VP fail to respond to levodopa. Moreover, due to the high frequency of cognitive and behavioral problems in this population, they do not tolerate anti-Parkinsonian agents as well as patients with PD. Clinicians should bear in mind that there is a risk of worsening of confusion, agitation and even postural instability. Nevertheless, the rare cases of patients with VP due to pre-synaptic lesion often have a good response to levodopa albeit with the possibility of developing complications such as fluctuations and dyskinesias.

Conclusions. VP is a form of secondary Parkinsonism usually resulting from ischemic cerebrovascular disease,

and is potentially confused with PD, LBD, PSP and other causes of the syndrome. Estimates of the frequency of VP vary greatly worldwide; 3% to 6% of all cases of Parkinsonism are found to have a vascular etiology in most surveys. In two Brazilian community-based studies on the prevalence and classification of Parkinsonism in the elderly, 15.1% and 23.8% of all cases were classified as VP, representing the third most common form, with prevalence rates of 1.1% and 2.3%, respectively. The high number of VP patients in Brazil was probably related to the well-established vascular risk factors such as increased age (both studies were in elderly cohorts), hypertension, stroke, diabetes, smoking, leading to strategic infarcts of the subcortical gray matter nuclei, diffuse white matter ischemic lesions and less commonly, large vessel infarcts. Structural and functional neuroimaging have been included in the diagnostic criteria and surveys, enhancing accuracy. Patients with

VP tend to be older than those with PD, and present with early gait difficulties, symmetrical predominant lower-body involvement, postural instability and falls, cognitive impairment and dementia. Cognitive decline can occur in VP at presentation or develop early in the disease course. Dementia in VP is usually subcortical, manifesting as dysexecutive syndrome with impairment of attention, planning, judgment, goal directed behavior, abstract thinking, verbal fluency, in association with behavioral problems, especially apathy. VP has generally been believed to respond poorly or not at all to L-dopa treatment. The treatment approach for VP can be problematic, and neurologists and clinicians should emphasize control of comorbidities and vascular risks, and also involve a multidisciplinary team with a physical therapist, speech pathologist and occupational therapist, toward achieving the best functional performance and quality of life for each patient.

REFERENCES

- Gupta D, Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? *Postgrad Med J* 2011;87:829-836.
- Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. *Brain* 1929;52:23-83.
- Fisher CM. Lacunes: Small, Deep Cerebral Infarcts. *Neurology* 1965;15:774-784.
- Critchley M. Arteriosclerotic pseudo-parkinsonism. London: Pitman Books Ltd; 1981.
- Eadie MJ, Sutherland JM. Arteriosclerosis in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964;27:237-240.
- Marttila RJ, Rinne UK. Arteriosclerosis, heredity, and some previous infections in the etiology of Parkinson's disease. A case-control study. *Clin Neurol Neurosurg* 1976;79:46-56.
- Parkes JD, Marsden CD, Rees JE, et al. Parkinson's disease, cerebral arteriosclerosis, and senile dementia. Clinical features and response to levodopa. *Q J Med* 1974;43:49-61.
- Thompson PD, Marsden CD. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Mov Disord* 1987;2:1-8.
- Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1987;44:21-23.
- O'Sullivan M. Leukoaraiosis. *Pract Neurol* 2008;8:26-38.
- FitzGerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 1989;4:249-260.
- Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 1999;56:98-102.
- Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004;19:630-640.
- de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004;63:1240-1244.
- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Rodriguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003;18:267-274.
- de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:10-15.
- Cardoso F, Camargos ST, Silva Junior GA. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:171-175.
- Munhoz RP, Werneck LC, Teive HA. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:431-435.
- Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord* 2006;21:800-808.
- Roriz-Cruz M R-CI, Prado RCP, Schuh AS, Bianchin MM, Chaves ML, Rieder CRM. Parkinsonian syndromes among the community-dwelling elderly: High prevalence of vascular parkinsonism in southern Brazil. *Mov Disord* 2010;25:S262-263.
- van Zagten M, Lodder J, Kessels F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions. *Mov Disord* 1998;13:89-95.
- Chang CM, Yu YL, Ng HK, Leung SY, Fong KY. Vascular pseudoparkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1992;86:588-592.
- Zijlmans JC, Thijssen HO, Vogels OJ, et al. MRI in patients with suspected vascular parkinsonism. *Neurology* 1995;45:2183-2188.
- Piccini P, Pavese N, Canapicchi R, et al. White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations. *Arch Neurol* 1995;52:191-194.
- Murrow RW, Schweiger GD, Kepes JJ, Koller WC. Parkinsonism due to a basal ganglia lacunar state: clinicopathologic correlation. *Neurology* 1990;40:897-900.
- Yamanouchi H, Nagura H. Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism. A clinicopathologic study. *Stroke* 1997;28:965-969.
- Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 1986;17:1084-1089.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-148.
- Fenelon G, Houeto JL. [Vascular Parkinson syndromes: a controversial concept]. *Rev Neurol (Paris)* 1998;154:291-302.
- Bohnen NI, Albin RL. White matter lesions in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7:229-236.
- Baloh RW, Yue Q, Socotch TM, Jacobson KM. White matter lesions and disequilibrium in older people. I. Case-control comparison. *Arch Neurol* 1995;52:970-974.
- Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008;70:935-942.
- Lee SJ, Kim JS, Lee KS, et al. The severity of leukoaraiosis correlates with the clinical phenotype of Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:255-259.
- Slawek J, Wieczorek D, Derejko M, et al. The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of cogni-

■ Dement Neuropsychol 2012 September;6(3):137-144

- tive impairment in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2008;42:505-512.
35. Stern MB, Braffman BH, Skolnick BE, Hurtig HI, Grossman RI. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *Neurology* 1989;39:1524-1526.
 36. Zijlmans J, Evans A, Fontes F, et al. [123I] FP-CIT spect study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1278-1285.
 37. Lee SJ, Kim JS, Yoo JY, et al. Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:227-233.
 38. Rektor I, Rektorova I, Kubova D. Vascular parkinsonism--an update. *J Neurol Sci* 2006;248:185-191.
 39. Inzelberg R, Bornstein NM, Reider I, Korczyn AD. Basal ganglia lacunes and parkinsonism. *Neuroepidemiology* 1994;13:108-112.
 40. Antonini A, Vitale C, Barone P, et al. The relationship between cerebral vascular disease and parkinsonism: The VADO study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:775-780.
 41. Colosimo C, Morgante L, Antonini A, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol* 2010;257:5-14.
 42. Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand* 2001;104:63-67.
 43. Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2010;25:149-156.
 44. Stenc Bradvica I, Janculjak D, Butkovic-Soldo S, Vladetic M. Cognitive dysfunction in idiopathic and vascular parkinsonism. *Med Glas Ljek komore Zenicko-dobojske kantona* 2011;8:209-215.
 45. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, et al. Differential neuropsychological profiles in Parkinsonian patients with or without vascular lesions. *Mov Disord* 2010;25:50-56.
 46. Rampello L, Alvano A, Battaglia G, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. Different clinical and evolutionary patterns in late idiopathic and vascular parkinsonism. *J Neurol* 2005;252:1045-1049.
 47. Choi SM, Kim BC, Nam TS, et al. Midbrain atrophy in vascular Parkinsonism. *Eur Neurol* 2011;65:296-301.
 48. Tzen KY, Lu CS, Yen TC, Wey SP, Ting G. Differential diagnosis of Parkinson's disease and vascular parkinsonism by (99m)Tc-TRODAT-1. *J Nucl Med* 2001;42:408-413.
 49. Gerschlagel W, Bencsits G, Pirker W, et al. [123I]beta-CIT SPECT distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:518-523.
 50. Contrafatto D, Mostile G, Nicoletti A, et al. [(123)I]FP-CIT-SPECT asymmetry index to differentiate Parkinson's disease from vascular parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 2012;126:12-16.
 51. Kagi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:5-12.
 52. Zijlmans JC, Katzenschlager R, Daniel SE, Lees AJ. The L-dopa response in vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:545-547.

2. OBJETIVOS

Investigar se características clínicas e radiológicas de pacientes com PV e DP permitem diferenciação das duas doenças.

3. METODOLOGIA

3.1 HIPÓTESES

3.1.1 HIPÓTESE NULA

As características clínicas e radiológicas dos pacientes com PV e DP são semelhantes.

3.1.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA

As características clínicas e radiológicas dos pacientes com PV e DP são diferentes.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal (**apêndices 1 a 6**).

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Amostra de conveniência, composta de 15 indivíduos com diagnóstico de PV e 30 indivíduos com diagnóstico de DP, acompanhados regularmente no Ambulatório de Movimentos Anormais do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte (MG), Brasil.

3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1) DP definida pelos critérios do *Unified Parkinson's Disease Society Brain Bank*³⁶⁻³⁸. O Parkinsonismo foi definido pela presença de bradicinesia e, ao menos um dos seguintes: tremor de repouso, rigidez, instabilidade postural não causada por déficit visual, vestibular, cerebelar ou proprioceptivo primário;
- 2) PV provável definido pelos critérios de Zijlmans et al.¹⁰: (a) Parkinsonismo (mesma definição utilizada acima para a DP); (b) doença cerebrovascular, definida pela TC craniana ou RM encefálica ou ainda pela presença de sinais ou sintomas consistentes com AVE; (c) uma relação entre Parkinsonismo e doença cerebrovascular definida por (i) início agudo ou lentamente progressivo com infartos em áreas (ou próximo a elas) que modulam os circuitos motores dos núcleos da base (parte externa do globo pálido, parte compacta da substância negra, núcleo ventrolateral do tálamo e lobo frontal). O Parkinsonismo consiste em síndrome rigidoacínética contralateral ou marcha a curtos passos, em até um ano após o AVE; ou (ii) um início insidioso de Parkinsonismo com extensa lesão subcortical de substância branca e

sintomas bilaterais no início, presença de marcha a curtos passos e disfunção cognitiva precoces;

- 3) Estágio Hoehn-Yahr (HY - **apêndice 7**) entre 1 e 4^{39,40};
- 4) Uso de levodopa-carbidopa ou levodopa-benserazida.

3.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1) DP de início precoce (< 40 anos de idade) ou juvenil (< 20 anos de idade);
- 2) Doença evidente ou documentada em prontuário de causa ortopédica ou reumatológica ou decorrente de lesões em medula espinhal ou nervo periférico que cause distúrbio de marcha e possa confundir o diagnóstico;
- 3) Doença evidente ou documentada em prontuário que provoque déficits sensoriais (visual ou auditivo) que possam causar prejuízo na aplicação de testes cognitivos;
- 4) História prévia de tumor ou trauma cerebral;
- 5) Doença sistêmica concomitante grave, trauma ou outra doença aguda grave;
- 6) Estágio HY 5 (restrito à cadeira de rodas ou ao leito);
- 7) Incerteza diagnóstica após revisão do prontuário;
- 8) Impossibilidade de realização de RM encefálica (uso de marcapasso, claustrofobia);
- 9) Falta de dados ou informações adequadas fornecidas pelos pacientes ou familiares;
- 10) Recusa do paciente ou familiar em fornecer consentimento informado.

A maioria dos pacientes excluídos da amostra pertence aos critérios 2, 6 e 7. Dentre aqueles do critério 2, três pacientes (2 PV e 1 DP) apresentaram história de fratura de colo de fêmur e um (DP), artrite reumatoide grave. Três pacientes com provável PV apresentaram o critério de exclusão 6. E 12 pacientes com suspeita clínica de PV foram excluídos baseados em incerteza diagnóstica após revisão do prontuário (cinco com uso pregresso de neuroléptico, quatro com suspeita de hidrocefalia de pressão normal, três com demência antecedendo o Parkinsonismo, com flutuação cognitiva e apresentando alucinações visuais, sugestivos de demência por corpos de Lewy, e dois com provável DP e doença cerebrovascular concomitante baseado na assimetria de início dos sintomas, boa resposta à levodopa e longa duração da doença [14 anos] com complicações do uso da levodopa).

3.4. VARIÁVEIS DO ESTUDO

Um questionário estruturado (**apêndice 5**) foi elaborado e variáveis categóricas e contínuas foram coletadas.

3.4.1 VARIÁVEIS CATEGÓRICAS

- 1) Sexo;
- 2) Presença de comorbidades clínicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito do tipo 2, dislipidemia): confirmadas em prontuário médico e exames laboratoriais prévios;
- 3) Histórico de eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares (síndrome coronariana aguda, angina, ataque isquêmico transitório e AVE isquêmico ou hemorrágico): confirmados em prontuário médico e exames laboratoriais prévios;
- 4) Hábitos sociais (tabagismo e etilismo);
- 5) História familiar de Parkinsonismo;
- 6) Medicações em uso (pramipexol, entacapone, amantadina);
- 7) Presença de flutuações e discinesias decorrentes do uso da levodopa;
- 8) Presença de Parkinsonismo de membros inferiores ao exame neurológico: isto foi determinado por diferença de dois pontos entre os membros inferiores e superiores nos escores relativos a bradicinesia, rigidez e/ou instabilidade postural na parte III da escala *Movement Disorders Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS - **apêndice 8**)^{41,42};
- 9) Presença de alucinações visuais;
- 10) Presença de tremor ao exame neurológico;
- 11) Presença de instabilidade postural ao exame neurológico;
- 12) Presença de quedas: evento no qual a pessoa cai no chão ou em outro nível sem intenção de fazê-lo;
- 13) Presença de incontinência urinária: urge-incontinência, transbordamento;
- 14) Presença de sinais piramidais ao exame neurológico;
- 15) Presença de comprometimento cognitivo aferido pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM - **apêndice 9**)⁴³, traduzido para o português e com notas de corte variando conforme escolaridade. Os indivíduos foram considerados como apresentando comprometimento cognitivo quando pontuavam menos do que 21 (para 1 a 3 anos de escolaridade), menos do

que 24 (para 4 a 7 anos de escolaridade) e menos do que 26 pontos (para 8 ou mais anos de escolaridade)⁴⁴;

16) Presença de disfunção executiva definida por mau desempenho na Bateria de Avaliação Frontal (*Frontal Assessment Battery*; FAB - **apêndice 10**)⁴⁵ e Entrevista Executiva (*Executive Interview 25*; EXIT 25 - **apêndice 11**)⁴⁶, ambos traduzidos e com notas de corte variando conforme escolaridade. Os indivíduos foram considerados como apresentando disfunção executiva quando pontuavam, na escala FAB (máximo de 18 pontos), menos do que 9 pontos (para 1 a 3 anos de escolaridade), 10 pontos (para 4 a 7 anos de escolaridade), 12 pontos (para 8 a 11 anos de escolaridade) e 13 pontos (para mais de 12 anos de escolaridade)⁴⁷. Os mesmos deviam apresentar concomitantemente pontuação, na escala EXIT25 (máximo de 50 pontos), maior do que 5 (para 1 a 4 anos de escolaridade) e maior do que 3 (para escolaridade de 5 anos ou mais)⁴⁸;

17) Presença de bloqueio ou congelamento de marcha (também conhecido como *freezing*), documentado através da escala *Freezing of Gait Questionnaire* (FOG-Q - **apêndice 12**) descrita por Giladi et al.^{49,50} e traduzida para o português por Baggio et al.⁵¹. A presença do bloqueio de marcha foi documentada tanto em estado "OFF" (12 horas de interrupção do uso da levodopa), quanto em estado "ON" (uma hora após o uso da primeira dose diurna da levodopa em sua dosagem habitual prescrita). Um ou mais pontos no item 3 da escala foi necessário para considerar o indivíduo como apresentando bloqueio de marcha;

18) Preenchimento dos critérios de demência vascular provável⁵² do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN);

19) Padrão da RM encefálica predominante (normal, atrofia leve a moderada, hiperintensidade periventricular inespecífica, AVE lacunar estratégico, infartos lacunares múltiplos e lesão extensa de substância branca);

20) Determinação do modo de início do Parkinsonismo (agudo, quando os sintomas ocorreram até no máximo um mês após o evento cerebrovascular; e insidioso, quando os sintomas ocorreram após um mês do evento cerebrovascular);

21) Determinação do modo de evolução clínica: (1) rapidamente progressivo (piora dos sintomas até atingir nadir até no máximo um ano após o início dos sintomas); (2) estável; e

(3) lentamente progressivo (piora dos sintomas até atingir nadir após um ano do início dos sintomas);

22) Presença de resposta à levodopa: utilizamos o teste "*practically-defined off*", descrito pelo *Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation (CAPIT)*^{53,54}, no qual há 12 horas de interrupção do uso da levodopa. A resposta favorável à levodopa foi determinada por uma redução de 25% na pontuação da escala MDS-UPDRS em estado "ON" quando comparado com o estado "OFF".

3.4.2 VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Com relação às variáveis contínuas, tanto ordinárias ou intervalares, analisamos as seguintes:

- 1) Idade;
- 2) Anos de escolaridade formal;
- 3) Idade de início do Parkinsonismo;
- 4) Idade no momento do diagnóstico;
- 5) Anos de uso de levodopa-benserazida ou levodopa-carbidopa;
- 6) Dose de levodopa no momento da avaliação;
- 7) Pontuação no MEEM;
- 8) Pontuação na escala FAB;
- 9) Pontuação na escala EXIT25;
- 10) Pontuação na escala FOG-Q em estados "OFF" e "ON";
- 11) Pontuação no item 3 da escala FOG-Q;
- 12) Pontuação na escala de demência vascular provável de Hachinski (**apêndice 13**)⁶;
- 13) Pontuação no índice de independência de atividades da vida diária de Katz (**apêndice 14**)⁵⁵;
- 14) Pontuação no questionário de atividades funcionais de Pfeffer (**apêndice 15**)⁵⁶;
- 15) Pontuação total e da parte III (motora) na escala MDS-UPDRS em estados "OFF" e "ON";
- 16) Pontuação no estágio HY em estados "OFF" e "ON";
- 17) Pontuação na escala de Fazekas (**apêndice 16**)⁵⁷ que avalia extensão da lesão de substância branca.

3.5 ETAPAS DO ESTUDO

3.5.1 PRIMEIRA ETAPA: COMITÊ DE ÉTICA

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil - CAAE 0041.0.203.000-10) em 22 de dezembro de 2009 (**Anexo 1**).

3.5.2 SEGUNDA ETAPA: COLETA DE DADOS

Os dados clínicos, epidemiológicos e radiológicos foram coletados no período de Janeiro de 2011 a Janeiro de 2013. Após aprovação e financiamento pela FAPEMIG (FUNDEP 18778/FAPEMIG/FM/PSI/PARKINSON-UNIVERSAL 18558), os 30 indivíduos com DP foram submetidos a RM encefálica.

O paciente foi instruído por telefone a chegar à consulta no Ambulatório de Movimentos Anormais pela manhã, às 08 horas, sem utilizar a primeira dosagem da levodopa (estado "OFF" - 12 horas, ao menos, de interrupção do uso de levodopa). O paciente foi avaliado pelas escalas MDS-UPDRS e FOG-Q e, em seguida, utilizou a dosagem habitual de levodopa que usava. Após uma hora (estado "ON"), o paciente foi novamente submetido às escalas MDS-UPDRS e FOG-Q. Nesse intervalo entre os estados "OFF" e "ON", o paciente foi submetido à avaliação cognitiva com a aplicação das escalas MEEM, FAB, EXIT25 e os escores de Hachinski, Katz e Pfeffer.

3.5.3 TERCEIRA ETAPA: AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

Os pacientes foram submetidos ao exame de RM encefálica de 1.0 Tesla (aparelho Philips ACS NT) e as sequências Flair (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*), T1 e T2 foram avaliadas por dois radiologistas experientes, conhecedores do escore de Fazekas e que desconheciam o quadro clínico do paciente e a avaliação feita pelo outro examinador. Três pacientes com PV realizaram exame em aparelho diferente, também de 1.0 Tesla, e tiveram o *compact disc* do exame retidos e gravados para a avaliação radiológica. Os radiologistas, além de pontuarem a escala Fazekas, determinaram o tipo predominante de alteração radiológica dos pacientes.

3.5.4 QUARTA ETAPA: ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística consistiu em análise descritiva univariada (média \pm desvio padrão) e comparação de variáveis contínuas e categóricas, utilizando o programa SPSS versão 21.0 (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation Software Group, USA). Para a comparação entre variáveis categóricas e contínuas entre os dois grupos, foram utilizados, respectivamente, a razão de verossimilhança e o teste de Mann-Whitney. O valor de significância considerado foi de $p < 0,05$.

4.0 RESULTADOS

4.1 ARTIGO 2

O artigo 2 contém resultados parciais e está aprovado para publicação na revista *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* sob o título: "Vascular Parkinsonism: a case series of 17 patients".

Vascular Parkinsonism: a case series of 17 patients

Parkinsonismo vascular: uma série de casos de 17 pacientes

Thiago Cardoso Vale¹, Paulo Caramelli^{1,2}, Francisco Cardoso^{1,3}

ABSTRACT

Objective: To report the clinical and neuroimaging findings in a case series of vascular Parkinsonism (VP). **Methods:** Seventeen patients with VP were evaluated with motor, cognitive, and neuroimaging standardized tests and validated scales. **Results:** All patients had arterial hypertension. Ten patients were male and 75.8±10.1 years. The mean age of Parkinsonism onset was 72.2±10.0 years. Common clinical features were urinary incontinence (88.2%), freezing of gait and falls (82.3%), and pyramidal signs (76.4%). The mean Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn-Yahr scores were 72.5±21.6 points and 3.3±0.9 points, respectively. Sixteen (94.1%) patients had freezing of gait and executive dysfunction. Twelve (70.5%) patients had probable vascular dementia. The mean dose of levodopa was 530.9 mg/day. Unresponsiveness to the drug was confirmed by a 6.9 mean point reduction in the UPDRS score after the "practically defined off" test. **Conclusion:** This series provides a profile of VP with predominant lower-limb involvement, freezing of gait and falls, pyramidal signs, executive dysfunction, concomitant vascular dementia, and poor levodopa response.

Keywords: cerebrovascular disorders, dementia, movement disorders, Parkinsonian disorders.

RESUMO

Objetivo: Relatar os achados clínicos e de neuroimagem em Parkinsonismo vascular (PV). **Métodos:** Foram avaliados 17 pacientes com PV do ponto de vista motor, cognitivo e de neuroimagem através de testes e escalas padronizados. **Resultados:** Dos 17 pacientes, 10 (58,5%) eram homens; a média de idade média foi 75,8±10,1 anos. Todos os pacientes eram hipertensos; a média de idade do início do Parkinsonismo foi 72,2±10,0 anos. Achados clínicos mais frequentes: incontinência urinária (88,2%); Parkinsonismo de membros inferiores com bloqueio de marcha e quedas (82,3%); sinais piramidais (76,4%). A média dos escores UPDRS e Hoehn-Yahr foram, respectivamente, 72,5±21,6 e 3,3±0,9 pontos. Dezesesseis pacientes (94,1%) apresentaram bloqueio de marcha e disfunção executiva. Doze pacientes (70,5%) preencheram critérios para demência vascular provável. A dose média de levodopa foi 530,9 mg/dia e os pacientes tiveram uma baixa resposta à droga, tendo havido redução de apenas 6,9 pontos em média no escore UPDRS após o teste "practically-defined off". **Conclusão:** O perfil de PV encontrado neste estudo foi caracterizado por: envolvimento predominante de membros inferiores, com bloqueio de marcha e quedas; sinais piramidais; disfunção executiva; demência vascular concomitante e resposta pobre à levodopa.

Palavras-chave: demência, transtornos cerebrovasculares, transtornos do movimento, transtornos parkinsonianos.

Vascular Parkinsonism (VP) is a form of secondary Parkinsonism resulting from cerebrovascular disease. The clinical picture of VP is heterogeneous and may pose significant challenges to general neurologists and to movement disorders specialists¹. The diagnosis of VP has remained a controversial clinical concept since 1999 when Winikates

and Jankovic first proposed its clinical criteria². It was only in 2004 that a clinicopathological study was performed that led the authors to suggest new and stricter clinical criteria for VP; these criteria are widely used today³. However, given the many overlapping features of Parkinsonian syndromes, a definitive diagnosis can only be reached by autopsy.

¹Neurology Service, Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais (UFMG) and Post-graduation Program in Adult Health Applied Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte MG, Brazil;

²Cognitive and Behavioral Neurology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte MG, Brazil;

³Movement Disorders Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte MG, Brazil.

Correspondence: Francisco Cardoso, MD, PhD; Avenida Pasteur 89/1107; 30150-290 Belo Horizonte MG - Brasil; E-mail: cardosofe@terra.com.br

Conflict of interest: There is no conflict of interest to declare.

Financial support: Francisco Cardoso received research grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and an honorarium from Roche and Moksha8. Paulo Caramelli is received research grants by CNPq (Bolsa de Produtividade em Pesquisa) and FAPEMIG.

Received 08 June 2013; Accepted 17 June 2013.

In various population-based studies and clinical series, VP reportedly accounted for 2.5% to 5.0% of all cases of Parkinsonism⁴. In Brazil, Cardoso et al.⁵ reported that VP was present in 4.7% of 338 patients who were followed up in a tertiary care specialized movement disorder unit. In a more recent study, Munhoz et al.⁶ diagnosed VP in 3.9% of patients in a large clinically based series of 1,528 patients with Parkinsonism. In a community-based survey, called the Bambuí Study, 86 cases of Parkinsonism were diagnosed among 1,186 study participants who were aged 64 years or older⁷. The most frequent causes were Parkinson's disease (PD) and drug-induced Parkinsonism. The third most frequent etiology was VP, which was diagnosed in 13 (15.1%) patients; it had a crude prevalence rate of 1.1% (95%CI 0.4–1.8).

The clinical features of VP were assessed by a recent systematic review that aimed to determine the characteristics that distinguish VP from PD⁸. Seven clinical studies were selected and they showed that the mean age at symptom onset was four to ten times higher in patients with VP than in patients with PD. Patients with VP more commonly presented with asymmetrical gait difficulties, postural instability, falls, dementia, pyramidal signs, pseudobulbar palsy, and urinary incontinence. Patients with PD were likewise more rigid and tremulous and tended to have more hypokinesia or bradykinesia. Vascular risk factors were more common in VP than in PD. This paper is the first Brazilian case series of VP that aims to provide a clinicoradiological profile of the disease from a university setting outpatient movement disorder clinic.

METHODS

Subjects

This was a cross-sectional study of 17 patients who had a diagnosis of VP and were regularly followed-up in the Movement Disorders Outpatient Clinic of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Patients had their diagnosis confirmed by applying the criteria of Zijlmans et al.³. They were selected to participate in a structured interview to identify epidemiological and clinical data such as the age and mode of onset of their Parkinsonism and dementia; its clinical course; the presence of comorbidities; past medical history (especially in regard to their past cerebrovascular event); family history; use of medication; presence of adverse medication effects; presence of levodopa fluctuations and dyskinesia; presence of visual hallucination; falls; urinary incontinence; freezing of gait (FOG); and difficulties in daily living activities. A retrospective medical chart review was eventually necessary to retrieve missing information.

Patients had to fulfill Zijlmans' probable criteria for VP, which were (1) Parkinsonism (defined as bradykinesia

accompanied by at least one of following: rest tremor, muscular rigidity, or postural instability); (2) cerebrovascular disease, defined by evidence of relevant cerebrovascular disease, as indicated by brain imaging computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), or by the presence of focal signs or symptoms that are consistent with stroke; (3) a relationship between the Parkinsonism and cerebrovascular disease, as ascertained by (i) an acute or delayed progressive onset with infarcts in or near areas that can increase basal ganglia motor output (e.g. the external segment of the globus pallidus or substantia nigra pars compacta) or a direct decrease in the thalamocortical drive (e.g. ventrolateral nucleus of the thalamus, large frontal lobe infarct) – the Parkinsonism consists of a contralateral bradykinetic rigid syndrome or a shuffling gait that develops within one year after a stroke; or as ascertained by (ii) an insidious onset of Parkinsonism with extensive subcortical white matter lesions, bilateral symptoms at onset, and the early onset of a shuffling gait or cognitive dysfunction.

Because of the heterogeneity of clinical pictures of VP, we used the Fénelon and Houéto⁹ classification of VP to divide it into four types, based on the clinical manifestation: (1) VP manifesting in a manner identical to PD; (2) unilateral Parkinsonism after a contralateral vascular lesion; (3) "atypical" Parkinsonian syndromes; and (4) "Parkinsonian" gait disorders. Three categories were considered in regard to their clinical course: (1) rapidly progressive (i.e. worsening of symptoms to a nadir in less than a year after its onset); (2) stable; and (3) slowly progressive (i.e. worsening of symptoms to a nadir more than a year after its onset).

Other inclusion criteria were current use of levodopa and a Hoehn-Yahr stage of 1 to 4. Exclusion criteria included the following:

1. Evident and documented orthopedic, rheumatologic, or spinal cord disease that significantly impaired the application of motor scales and that may have otherwise posed challenges to the diagnosis;
2. Evident and documented visual abnormalities that significantly impaired the application of cognitive scales;
3. Past medical history of brain trauma or tumor;
4. Hoehn-Yahr stage 5 (i.e. wheelchair bound or bedbound), so that the patient is unable to perform the tests;
5. Diagnostic uncertainty from the medical charts review;
6. Inability of the patient to undergo neuroimaging;
7. Missing data or lack of adequate information from the patient and family; and
8. Patient's refusal to give written consent.

Scales and tests

The first version of the Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) was used in the analysis of non-motor and motor symptoms of the disease^{10,11}. Patients were examined according to Part III

of the scale in the early morning after a 12-hour interruption from levodopa use (i.e. the “OFF” period). Immediately afterwards, the FOG scale by Giladi et al.^{12,13}, which was recently validated in Portuguese¹⁴, was applied to all patients during the “OFF” period. Patients were instructed to use their regular diurnal dose of levodopa and were evaluated with the aforementioned scales after an hour. Response to levodopa was determined by this test – named the “practically defined off” test – initially described by the Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations (CAPIT)^{15,16}, in which patients had a 12-hour interruption in levodopa use. Response was based on the percentage of reduction in the MDS-UPDRS scale¹⁷ and the Hoehn-Yahr stage. Cognitive assessment was made by the Mini-Mental State Examination (MMSE)^{18,19}, the Frontal Assessment Battery (FAB)^{20,21}, and the Executive Interview (EXIT25)^{22,23}. Functional activities of daily living were assessed by the Pfeffer²⁴ scale and the Katz scale²⁵. Probable vascular dementia was diagnosed based on the criteria of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)²⁶ and supported by the Hachinski score²⁷. A 1.5 Tesla brain MRI was performed in all patients and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), and T2- and T1-weighted sequences were used to measure the white matter burden by using the Fazekas scale²⁸.

Cut-off values

Lower limb Parkinsonism predominance was determined by a two-point difference between the upper limb and lower limb scores of bradykinesia, rigidity, and/or postural instability from Part III of the MDS-UPDRS scale. The presence of FOG was assessed by Item 14 of the MDS-UPDRS scale and by one or more points of the Giladi FOG scale, Item 3. Responders to the levodopa diurnal dose were patients who reached a percentage reduction exceeding 25% in Part III of the UPDRS¹⁷. The MMSE scores were correlated to the number of years of schooling. Patients were considered cognitively impaired when they scored less than 21 points (for 1–3 years of schooling), less than 24 points (for 4–7 years of schooling), and less than 26 points (for 8 years or more years of schooling)¹⁹. The FAB scores (up to 18 points) were also subjected to variability in accordance with the formal years of schooling. Patients were considered executive dysfunctionally when they scored less than 10.9±2.3 points (for 1–3 years of schooling), less than 12.8±2.7 points (for 4–7 years of schooling), less than 13.8±2.2 points (for 8–11 years of schooling), and less than 15.3±2.3 points (for more than 12 years of schooling)²¹. Patients were assessed by the EXIT25 scale (up to 50 points) to determine if they had executive dysfunction. Points on this scale also varied in accordance with the formal years of schooling: 8.3±3.2 points (for 1–4 years of schooling), 5.9±2.6 points (for 5–8

years of schooling) and 5.8±2.9 points (for more than 8 years of schooling)²³.

Statistics and ethics

Statistical analysis consisted of descriptive univariate analysis (mean±standard deviation) by using SPSS 20.1 software (IBM Corporation Software Group, USA). The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil). All procedures were performed with adequate understanding and written consent of the patients or their relatives (whenever necessary).

RESULTS

Ten patients (58.8%) were male and were 75.8±10.1 years (expressed as the mean±standard deviation [SD]). The mean number of years of formal schooling was 2.9±2.5 years. All patients had arterial hypertension; 10 (58.8%) patients had dyslipidemia; and eight (47.0%) patients had type 2 diabetes. Three (17.6%) patients used tobacco and alcohol. Thirteen (76.4%) patients had a previous history of lacunar stroke and developed Parkinsonism within less than a month from the event. The remaining patients had an insidious onset of Parkinsonism with extensive subcortical white matter disease in areas adjacent to the basal ganglia and thalamus. The mean age of onset of Parkinsonism was 72.2±10.0 years. Eight (47.0%) patients had a rapidly progressive course of symptoms, whereas five (29.4%) patients had stable symptoms and four (23.5%) patients had slowly progressive symptoms. According to the aforementioned Fénelon and Houéto⁹ classification, we encountered patients from all groups, except the one patient in which the VP manifested in a manner identical to PD. All patients had been using levodopa for a mean period of 2.9 years and the mean dose was 530.9±218.2 mg/day. No patient reported the usual complications of levodopa use such as dyskinesia and fluctuation.

The most common symptoms were urinary incontinence (88.2%), lower limb Parkinsonism with falls and FOG (82.3%), and pyramidal signs (76.4%). The mean MDS-UPDRS total score was 72.5±21.6 points; the MDS-UPDRS Part III score was 46.3±8.0 points; the Giladi’s FOG score was 13.7±6.7 points; and the Hoehn-Yahr stage score was 3.3±0.9 points. The “practically-defined off” test determined a mean 6.9±4.8 point reduction in the UPDRS scale and a mean 5.8±4.4 point reduction in UPDRS Part III. There was no change in Hoehn-Yahr stages between periods when patients were examined when “ON” and when “OFF” levodopa.

Cognitive assessment by the MMSE, FAB, and EXIT25 scales resulted in mean values of 16.2±5.8 points, 3.8±3.5 points, and 35.4±11.5 points, respectively. Twelve (70.5%) patients fulfilled the criteria for probable vascular dementia

and had a mean Hachinski score of 9.4 ± 2.2 points. The mean Pfeffer's Functional Activities Questionnaire score was 2.6 ± 1.4 points and the mean Katz Index of Independence in Activities of Daily Living score was 15.7 ± 7.0 points.

Except for one patient who had a strategic lacunar infarct in the contralateral substantia nigra and two patients with only periventricular white matter lesions, most (58.8%) patients had multiple lacunar infarcts and 23.5% of the patients had extensive white matter disease. The mean Fazekas scale of white matter burden was 2.47 ± 0.7 points.

DISCUSSION

In this case series, VP was mostly characterized by lower limb Parkinsonism with frequent FOG and falls, urinary incontinence, pyramidal signs, and executive dysfunction with concomitant probable vascular dementia. There was no response to levodopa and most patients had multiple infarcts or an extensive white matter disease burden, as indicated by brain MRI. The onset of the movement disorder occurred in patients who were in their seventies and symptom onset was preceded by an overt cerebrovascular event – mostly lacunar – in most patients.

Because of prognostic and therapeutic implications, the most important consideration when making a diagnosis of VP is differentiating it from PD⁴. Based on a systematic review of seven clinical studies and 16 other comparative studies (which included an assessment of imaging data), patients with VP were older, had a shorter duration of the illness, presented with symmetrical gait difficulties, and were less responsive to levodopa. They were also more prone to postural instability, falls, and dementia. Pyramidal signs, pseudobulbar palsy, and urinary incontinence were also common. By contrast, patients with PD presented with upper limb asymmetrical rest tremor or bradykinesia and they had a prominent response to levodopa. Vascular risk factors were more common in patients with VP than in patients with PD⁸. Table 1 summarizes the seven clinical studies of VP in comparison to PD.

On brain MRI, the diagnosis of VP must be supported by the presence of diffuse white matter lesions and/or strategic subcortical infarcts. The exact pathophysiological mechanisms leading to VP are unknown, although diffuse white matter lesions may damage the net thalamocortical loop, thereby decreasing the ultimate influence of the basal ganglia on higher centers of motor planning and execution. All the same, strategic infarcts would cause Parkinsonism by disrupting the putamino-pallido-thalamic loop^{1,35}.

Notwithstanding the clinical variability, neuroimaging is also problematic. Infarctions of the basal ganglia and deep white matter occur very frequently in the elderly who do not have Parkinsonism, and patients with pathologically confirmed PD may present with vascular lesions as incidental findings.

Hence, a large proportion of patients with late-onset PD have some white matter changes on brain scans that may prompt physicians to incorrectly diagnose VP^{9,36}. The association between comorbid white matter disease and PD most consistently manifests as an impairment of axial motor symptoms and executive functions; therefore a subtype of a more rapidly evolving and aggressive PD could misdirect physicians to a diagnosis of VP³⁷. Most specialists would argue that differentiation would be possible by means of assessing levodopa responsiveness and olfaction. To further complicate matters, Zijlmans et al.³⁸ have reported good or excellent responses to levodopa in 12 of 17 patients with pathologically confirmed VP. The use of the University of Pennsylvania Smell Test may be a helpful discriminator since olfaction is apparently preserved in patients with VP, whereas 80% of patients with PD are hyposmic³⁹.

This uncertainty and difficulty in diagnosing Parkinsonian syndrome is exemplified by the study of Horvath et al.⁴⁰ who investigated the clinical accuracy of diagnosis with the pathological gold standard method. The overall diagnostic accuracy in their sample was 63.4%. For patients with PD, the diagnostic accuracy was 71.2% for the entire study period and increased for the ensuing decades, and reached 85.7% in the last decade. Clinical misdiagnoses included nine cases of unspecified Parkinsonian syndrome, one case of postencephalitic Parkinsonism, one case of progressive supranuclear palsy, three cases of VP, and one case of drug-induced Parkinsonism.

This paper presented a rather typical case series of VP in which the patients had their diagnosis confirmed many times by follow-up consultations with movement disorders specialists. Our case series showed a high number of concomitant probable vascular dementia diagnosis. Unlike in patients with PD, cognitive decline can be present in VP at presentation or can develop early in the course of the disease. The dementia is usually subcortical, manifesting as dysexecutive syndrome with impairment of attention, planning, judgment, goal-directed behavior, abstract thinking, verbal fluency, and apathy. Concomitant cognitive decline or dementia has already been reported by other authors^{3,41,42}. In the Bambui study⁷, eight (61.5%) of 13 patients with VP presented with the concomitant diagnosis of vascular dementia. In a case series of 28 cases of pathologically confirmed VP, Glass et al.⁴³ found concomitant dementia in 39% of the patients.

In conclusion, this case series provides a clinical and neuroimaging profile of VP. All patients had arterial hypertension and they were in their seventies when symptoms appeared. The clinical picture comprised lower limb Parkinsonism with FOG and falls, pyramidal signs, executive dysfunction, and poor levodopa responsiveness. Most patients developed concomitant probable vascular dementia and had multiple infarcts or an extensive white matter burden on brain MRI. Physicians should keep this profile in mind when dealing with Parkinsonism in the elderly population, especially in people with a history of stroke.

Table 1. Clinical characteristics of vascular Parkinsonism obtained from seven clinical studies (adapted from Kalra et al.⁹).

Study/Year	Design	Subjects	Diagnostic criteria	Clinical findings
FitzGerald and Jankovic ²⁹ /1989	Hospital-based cross-sectional (tertiary referral center)	10 VP 100 PD	Marked gait difficulty with lack of or with only minimal upper limb involvement (i.e. lower body Parkinsonism)	Patients with VP have a significantly shorter symptom duration, present with gait difficulty, have less levodopa responsiveness. There is no difference in risk factors, except for hypertension.
Zijlmans et al. ³⁰ /1995	Cross-sectional	15 VP 15 DP	Parkinsonism with dominant frontal gait disorder, aged >60 years, and the exclusion of other secondary Parkinsonism types	There is no difference between patients with VP and patients with PD or hypertensive controls in age or BP. Patients with VP have more subcortical lesions than patients with PD. A cutoff of 0.6% lesioned ischemic brain volume is suggested. Clinical severity is not correlated with lesion volume or location.
Yamanouchi and Nagura ³¹ /1997	Clinicopathological	24 VP 30 PD ^c	Parkinsonism with evidence of cerebrovascular lesions and lack of depigmentation or Lewy bodies in the substantia nigra	Of the patients with VP, 17% of the patients had tremor (versus 73% of the PD patients), 38% of the patients had hemiparesis, and 63% of the patients had pyramidal signs (versus 0% in the PD patients). One-half of the patients with VP had pseudobulbar palsy; 27% of patients with PD had dysphasia or dysarthria. Dementia was present in 71% of patients with VP and 43% of patients with PD. Only one-fifth of the patients with VP showed a transient response to levodopa. Asymmetry of limb rigidity was present in 29% of the patients with VP versus 73% of the patients with PD. There was no difference in gait disorders between VP and PD.
Winikates and Jankovic ² /1999	Retrospective, cross-sectional, hospital-based	69 VP 277 PD	Patients with Parkinsonism and a vascular score of 2 points or more on a vascular rating scale ^a	Patients with VP were significantly older and had gait difficulty, less levodopa responsiveness, symmetrical predominant lower body involvement, postural instability, falls, dementia, corticospinal findings, incontinence, and pseudobulbar palsy.
Demirkiran et al. ³² /2001	Review of medical records, cross-sectional	16 VP 50 PD	Parkinsonism, presence of vascular lesions on brain MRI, and the exclusion of other causes of secondary Parkinsonism	Patients with VP were significantly older, had a shorter disease duration, had a gait disorder as the most frequent initial symptom, and 38% of the patients were levodopa responsive. Vascular risk factors were more common in patients with VP. Postural instability, freezing, gait disturbance, pyramidal signs, postural tremor were significantly more prevalent in VP. Patients with VP have more prominent features in the lower limbs.
Rampello et al. ³³ /2005	Hospital-based cohort	39 VP 28 PD ^b	Parkinsonism with vascular lesions on brain MRI	Patients with VP were older and 29% of the patients were levodopa responsive. Vascular risk factors, postural tremor, gait disorder, pyramidal signs, and lower body predominance more frequent in VP. The UPDRS scores at baseline were higher in patients with VP than in patients with PD. After 2 years, patients with VP had greater lower limb involvement than patients with PD.
Okuda et al. ³⁴ /2008	Cross-sectional	55 VP 132 PD	Lower body Parkinsonism with frontal gait disorder, postural instability, lack of resting tremor, symmetrical progression, poor response to levodopa, and multiple basal ganglia or subcortical infarctions	There was no difference in age or MMSE score between patients with VP, PD, and hypertensive controls. Primitive reflexes (i.e. snout, palmental), jaw jerk, Hoffmann's score, and extensor plantar response were significantly higher in VP.

^aVascular rating scale: 2 points for pathologically or angiographically proven diffuse vascular disease; 1 point for the onset of Parkinsonism within 1 month of clinical stroke; 1 point for a history of two or more strokes; 1 point for a history of two or more risk factors of stroke; and 1 point for neuroimaging evidence of vascular disease in two or more vascular territories^a.

^bOnly patients older than 70 years were included.

^cThese patients included 22 age-matched Binswanger's disease patients without Parkinsonism.

BP: blood pressure; MMSE: Mini-Mental State Examination; MR: magnetic resonance imaging; PD: Parkinson's disease; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; VP: vascular Parkinsonism.

References

- Vale T, Barbosa MT, Caramelli P, Cardoso F. Vascular Parkinsonism and cognitive impairment: literature review, Brazilian studies and case vignettes. *Dement Neuropsychol* 2012;6:137-144.
- Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol* 1999;56:98-102.
- Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004;19:630-640.
- Gupta D, Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? *Postgrad Med J* 2011;87:829-836.
- Cardoso F, Camargos ST, Silva GA Jr. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:171-175.
- Munhoz RP, Werneck LC, Teive HA. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:431-435.
- Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord* 2006;21:800-808.
- Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2010;25:149-156.
- Fenelon G, Houeto JL. Vascular Parkinson syndromes: a controversial concept [in French]. *Rev Neurol (Paris)* 1998;154:291-302.
- Fahn S, Elton R; UPDRS Program Members. Unified Parkinson's disease rating scale. vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987.
- Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:867-876.
- Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001;56:1712-1721.
- Giladi N, Tal J, Azulay T, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:655-661.
- Baggio JA, Curtarelli MB, Rodrigues GR, Tumas V. Validity of the Brazilian version of the freezing of gait questionnaire. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:599-603.
- Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992;7:2-13.
- Kompoliti K, Cornelia CL, Goetz CG. Clinical Rating Scales in Movement Disorders. In Jankovic J and Tolosa E (ed). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2006; 5th ed, pp. 692-701. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:590-594.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil [article in Portuguese]. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-1626.
- Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimaraes HC, et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:278-280.
- Royall DR, Mahurin RK, Gray KF. Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1221-1226.
- Matioli MNPS, Caramelli P, Marques BD, et al. EXIT25 - executive interview applied to a cognitively healthy elderly population with heterogeneous educational background. *Dement Neuropsychol* 2008;2:305-309.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr., Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-329.
- Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20-30.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
- Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997;49:1096-1105.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:351-356.
- FitzGerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. *Mov Disord* 1989;4:249-260.
- Zijlmans JC, Thijssen HQ, Vogels OJ, et al. MRI in patients with suspected vascular parkinsonism. *Neurology* 1995;45:2183-2188.
- Yamanouchi H, Nagura H. Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism. A clinicopathologic study. *Stroke* 1997;28:965-969.
- Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand* 2001;104:63-67.
- Rampello L, Alvano A, Battaglia G, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. Different clinical and evolutionary patterns in late idiopathic and vascular parkinsonism. *J Neurol* 2005;252:1045-1049.
- Okuda B, Kawabata K, Tachibana H, Kamogawa K, Okamoto K. Primitive reflexes distinguish vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:562-565.
- Murrow RW, Schweiger GD, Kepes JJ, Koller WC. Parkinsonism due to a basal ganglia lacunar state: clinicopathologic correlation. *Neurology* 1990;40:897-900.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-148.
- Lee SJ, Kim JS, Yoo JY, et al. Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24:227-233.
- Zijlmans J, Evans A, Fontes F, et al. [123I] FP-CIT spect study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1278-1285.
- Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, Watt H, Lees AJ. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1749-1752.
- Horvath J, Burkhard PR, Bouras C, Kovari E. Etiologies of Parkinsonism in a century-long autopsy-based cohort. *Brain Pathol* 2013;23:28-33.
- Stenc Bradvica I, Janculjak D, Butkovic-Soldo S, Vladetic M. Cognitive dysfunction in idiopathic and vascular parkinsonism. *Med Glas (Zenica)* 2011;8:209-215.
- Santangelo G, Vitale C, Trojano L, et al. Differential neuropsychological profiles in Parkinsonian patients with or without vascular lesions. *Mov Disord* 2010;25:50-56.
- Glass PG, Lees AJ, Bacellar A, Zijlmans J, Katzenschlager R, Silveira-Moriyama L. The clinical features of pathologically confirmed vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:1027-1029.

4.1.1 ERRATA DA PROVA DO ARTIGO 2

- 1) Abstract - linha 2 - retirar "validated".
- 2) Abstract - linha 3 - "Ten patients were male and the mean age of the whole sample was 75.8 ± 10.1 ".
- 3) Abstract - linha 4 - "lower limb Parkinsonism with freezing of gait and falls (82.3%)".
- 4) Página 3 - linha 4 - "validated in Portuguese" = trocar para "translated into Portuguese".
- 5) Página 3 - linha 22 - "A 1.5 Tesla brain MRI" = trocar para "A 1.0 Tesla brain MRI".
- 6) Página 3 - "Cut-off values" - linha 16 do segundo parágrafo = "Patients were considered executively dysfunctional when they scores less than 9 points (for 1-3 years of schooling), less than 10 points (for 4-7 years of schooling), less than 12 points (for 8-11 years of schooling), and less than 13 points (for more than 12 years of schooling)".
- 7) Página 3 - "Cut-off values" - linha 23 do segundo parágrafo = "Points on this scale also varied in accordance with the formal years of schooling: 5 points (for 1-4 years of schooling), and 3 points (for more than 5 years of schooling)".
- 8) Página 3 - "Results": "Ten patients (58.8%) were male and the mean \pm standard deviation (SD) age of the whole sample was 75.8 ± 10.1 years".
- 9) Table 1 - No título da tabela está escrito "zeven" ao invés de "seven".
- 10) Página 1 - Financial support: Paulo Caramelli receives research grants from CNPq and FAPEMIG

4.2 ARTIGO 3

O artigo 3 contém todos os resultados e será submetido para publicação na revista *Neurology* sob o título: "Clinicoradiological comparison between vascular Parkinsonism and Parkinson's disease". Dois pacientes com diagnóstico de PV foram excluídos do estudo final pela impossibilidade de realizar análise comparativa radiológica, reduzindo o número final de 17 para 15 pacientes.

**CLINICORADIOLOGICAL COMPARISON BETWEEN VASCULAR
PARKINSONISM AND PARKINSON'S DISEASE**

* Thiago Cardoso Vale

** Paulo Caramelli

*** Francisco Cardoso

* MD. Neurology Service, Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Address: Avenida Professor Alfredo Balena 100 Terceiro Andar - Setor Neurologia - CEP 30130-100 – Bairro Santa Efigênia – Belo Horizonte (Minas Gerais), Brasil. Email: thiagocardosovale@hotmail.com; Phone: +55-31-9616-7905.

** MD, PhD. Cognitive and Behavioral Neurology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Address: Avenida Professor Alfredo Balena 190 - Room 246 - Santa Efigênia - CEP 30130-100, Belo Horizonte (Minas Gerais), Brasil. Email: caramelli@ufmg.br; Phone: 55-31-3409-9417.

*** MD, PhD. Movement Disorders Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Address: Avenida Pasteur 89 / Sala 1107. CEP 30150-290 – Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte (Minas Gerais), Brasil. Email: cardosofe@terra.com.br; Phone: 55-31-3213-1055.

Abstract word-count: 222 Text word-count: 3266

Reference count: 44 Tables count: 4 Figures count: 1 Title character count: 84

Correspondence:

Francisco Cardoso, MD, PhD:

Avenida Pasteur 89/1107

CEP 30150-290, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Email: cardosofe@terra.com.br

Search terms: [2] All cerebrovascular disease/stroke; [15] Clinical neurology history; [16] Clinical neurology examination; [32] Vascular dementia; [165] Parkinson's disease/Parkinsonism; [206] Executive function;

CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

Author contributions: Study concept and design: Cardoso. Acquisition of data: Vale. Analysis and interpretation of data: Vale, Caramelli, Cardoso. Drafting of the manuscript: Vale, Caramelli, Cardoso. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Caramelli, Cardoso. Administrative, technical and material support: Vale.

STUDY FUNDING

Study funding: Supported by FAPEMIG (FUNDEP 18778 /FAPEMIG/FM/PSI/PARKINSON-UNIVERSAL 18558)

DISCLOSURES

Thiago Cardoso Vale declares no conflicts of interest.

Paulo Caramelli receives research grants from CNPq (Bolsa de Produtividade em Pesquisa) and FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais).

Francisco Cardoso receives research grants from FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais) and honoraria from Roche and Medtronic.

ABSTRACT

Objective: To compare the clinical and radiological features of vascular Parkinsonism (VP) and Parkinson's disease (PD). **Methods:** This was a cross-sectional study where 15 VP patients (eight [53.3%] men; aged 75.7 ± 10.4 years) and 30 PD patients (17 [56.7%] men; aged 67.3 ± 7.5 years) underwent motor and cognitive evaluation and brain MRI. **Results:** All VP patients had arterial hypertension and they were, on average, 8.4 years older ($p = 0.004$). They presented with a sudden onset of Parkinsonism (80.0%) and a rapidly progressive clinical course (53.3%). Predominant lower body Parkinsonism ($p < 0.001$), postural instability ($p = 0.003$) with freezing of gait ($p < 0.001$) and falls ($p < 0.001$), urinary incontinence ($p < 0.001$), and pyramidal signs ($p < 0.001$) were more common in VP patients. The MDS-UPDRS scale scores were higher in VP patients ($p = 0.005$ in "OFF" state and $p < 0.001$ in "ON" state) who had greater cognitive impairment and 12 (80.0%) fulfilled criteria for probable vascular dementia. Most VP patients had brain MRI changes: multiple lacunar infarcts (66.7%) or extensive white matter disease (26.7%). **Conclusions:** VP could be clinically distinguished from PD based on a sudden onset of Parkinsonism at an older age, characterized by lower body predominance, urinary incontinence, pyramidal signs, postural instability with freezing of gait and falls, and dementia.

KEY-WORDS: Parkinsonian disorders; movement disorders; cerebrovascular disorders; dementia.

INTRODUCTION

Vascular Parkinsonism (VP) is a form of secondary Parkinsonism resulting from cerebrovascular disease. The clinical picture is heterogeneous, posing a significant diagnostic challenge¹⁻³. The diagnosis of VP has remained a controversial clinical concept since 1999 when Winikates and Jankovic⁴ first proposed its diagnostic criteria. In 2004, a clinicopathological study led to the proposal of new and stricter diagnostic criteria that are currently in use⁵. However, a definitive diagnosis can only be reached by autopsy, since there are many overlapping features with other Parkinsonian syndromes².

In population-based studies and clinical series, VP accounts for 2.5% to 5.0% of Parkinsonism cases². A systematic review identified only seven clinical studies addressing the characteristics distinguishing VP from PD⁶. These studies have shown that VP patients are, on average, 4 to 10 years older than PD patients at symptom onset, more commonly presenting with symmetrical gait difficulties, postural instability, falls, dementia, pyramidal signs, pseudobulbar palsy, and urinary incontinence. Vascular risk factors are more common in VP than in PD⁶.

Distinguishing VP from PD is of paramount importance due to therapeutic and prognostic implications. In relation to other Parkinsonian syndromes, the current literature on VP is rather laconic given the shortage of comparative studies on clinical and neuroimaging features, the presence of only three clinicopathological studies, and the fact that most studies used different diagnostic criteria for VP. Our study compared the clinicoradiological profile of VP to PD, attempting to depict the most distinctive features that may be useful for clinical practice.

METHODS

SUBJECTS

This was a cross-sectional comparative study of 15 patients with VP (eight [53.3%] men; aged 75.7 ± 10.4 years, with 3.0 ± 2.6 years of schooling) and 30 patients with PD (17 [56.7%] men; aged 67.3 ± 7.5 years, with 3.9 ± 2.1 years of schooling). PD patients had their diagnosis based on the United Kingdom PD's Society Brain Bank clinical criteria⁷⁻⁹. Atypical and secondary Parkinsonism were ruled out by history, neurological examination and brain magnetic resonance imaging (MRI). VP patients were diagnosed based on Zijlmans et al.'s criteria for probable VP⁵. Inclusion criteria were current use of levodopa and Hoehn-Yahr (HY) stages of 1 to 4^{10,11}. Exclusion criteria included the following: 1) any alternative cause that significantly impaired gait or the application of cognitive scales, and that might have posed challenges to the diagnosis; 2) PD with age at onset less than 40 years old; 3) inability of the patient to undergo neuroimaging; and 4) family or patient's refusal to give written consent.

VARIABLES, SCALES AND TESTS

The following demographic and clinical data were studied: past cardiovascular and cerebrovascular events, visual hallucinations, tremor, postural instability, falls, urinary incontinence, pyramidal signs, cognitive decline, executive dysfunction, freezing of gait (FOG) in "OFF" state (12-hour interruption of levodopa) and in "ON" state (one hour after the first diurnal usual dose of levodopa), and fulfillment of probable vascular dementia criteria¹², supported by the Hachinski score¹³. Patients had their mode of onset of Parkinsonism categorized as acute (up to one month of the cerebrovascular event) or insidious (more than one month of the cerebrovascular event).

Three categories were considered with regard to the clinical course: (1) rapidly progressive (worsening of symptoms to a nadir in up to one year after the disease onset); (2) stable; and (3) slowly progressive (worsening of symptoms to a nadir more than one year after the disease onset). Cognitive assessment involved the application of the Mini-Mental State Examination (MMSE)^{14,15}, Frontal Assessment Battery (FAB)^{16,17}, Executive Interview

(EXIT25) score^{18,19}, Hachinski score¹³, Katz index of independence in activities of daily living²⁰ and Pfeffer functional activities questionnaire²¹. Motor assessment included the application of the Giladi's FOG questionnaire (FOG-Q)²²⁻²⁴, Movement Disorders Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)^{25,26}, and HY stage^{10,11}, all in "ON" and "OFF" states. The presence of lower limb Parkinsonism was determined by a two-point difference between the upper limb and lower limb scores of bradykinesia, rigidity or postural instability from part III of the MDS-UPDRS. A Philips ACS NT 1.0 Tesla brain MRI was performed in all patients and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), T2- and T1-weighted sequences were used to measure the white matter burden using the Fazekas' scale²⁷. Two experienced neuroradiologists blinded to the clinical findings analyzed the brain MRI scans and scored the Fazekas' scale.

Patients were examined in the early morning, in "OFF" state, with MDS-UPDRS, HY and FOG-Q scales. Immediately afterwards, they took their regular first dose of levodopa and were submitted to cognitive assessment. After one hour, patients were examined again with the aforementioned tests and scales. Response to levodopa was determined by the "practically-defined off" test^{28,29}, and responders were patients who reached a percentage reduction exceeding 25% in Part III of the MDS-UPDRS³⁰.

STATISTICS AND ETHICS

Statistical analysis consisted on descriptive analysis and comparison of continuous and categorical variables using SPSS 21.0 software (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation Software Group, USA). To compare categorical and continuous variables between the two groups, the likelihood ratio and Mann-Whitney tests were, respectively, used. Two-tailed p values < 0.05 were considered significant. The study was approved by the institution's Ethics Committee.

RESULTS

DEMOGRAPHIC AND HISTORY DATA

VP patients were, on average, 8.4 years older ($p = 0.004$). All had arterial hypertension as compared to 17 (56.7%) PD patients ($p < 0.002$). The same was observed for dyslipidemia ($p < 0.015$), but not for diabetes ($p = 0.396$). Two (6.7%) PD patients had a previous history of lacunar stroke after the onset of Parkinsonism, whereas 12 (80.0%) VP patients had either a lacunar stroke or focal signs or symptoms (acute dysarthria, hemiparesis, hemiparesthesia, Babinski and Hoffman's signs, hyperreflexia) consistent with stroke preceding the onset of Parkinsonism ($p < 0.001$). Three patients had no focal signs or symptoms consistent with stroke, but MRI showed relevant cerebrovascular disease. PD patients had their disease onset earlier than VP patients (58.4 ± 7.0 years vs. 72.1 ± 10.3 years, respectively; $p < 0.001$). Mode of onset of Parkinsonism was gradual in 28 (93.3%) PD patients, and sudden in 12 (80.0%) VP patients ($p < 0.001$). Clinical course was rapidly progressive in eight (53.3%) VP patients, while slowly progressive in 24 (80.0%) PD patients ($p < 0.001$). Patients with PD had a concomitant use of other specific drug for the disease such as pramipexole in 16 (53.3%) patients, entacapone in 9 (30.0%), and amantadine in 7 (23.3%). Motor fluctuations and dyskinesias were present in, respectively, 11 (36.7%) and 15 (50.0%) PD patients. VP patients had neither concomitant use of these specific drugs nor motor fluctuations or dyskinesias. PD patients had been using levodopa for longer time than VP patients (7.4 ± 3.2 years vs. 2.8 ± 3.1 years, respectively; $p < 0.001$). Likewise, PD patients had been using higher daily dosages of levodopa (850.4 ± 375.2 mg vs. 548.3 ± 227.2 mg; $p = 0.002$). Demographic, past and present histories of both groups are presented in **Table 1**.

Table 1: Demographic and history data

VARIABLES	GROUP				p-value*	
	PD (n=30)		VP (n=15)			
	N	%	N	%		
Sex (male)	17	56.7%	8	53.3%	0.832	
Hypertension	17	56.7%	15	100%	0.002	
Diabetes	12	40.0%	8	53.3%	0.396	
Dyslipidemia	7	23.3%	9	60.0%	0.015	
Myocardial infarct	2	6.7%	1	6.7%	> 0.999	
Stroke	2	6.7%	12	80.0%	< 0.001	
Smoking	4	13.3%	3	20.0%	0.561	
Drinking	2	6.7%	3	20.0%	0.180	
Family history	3	10.0%	1	6.7%	0.711	
Mode of onset	Sudden	2	6.7%	12	80.0%	< 0.001
	Gradual	28	93.3%	3	20.0%	
	Stable	6	20.0%	4	26.7%	
Clinical course	Slowly progressive	24	80.0%	3	20.0%	< 0.001
	Rapidly progressive	0	0.0%	8	53.3%	
	0	15	50.0%	9	60.0%	
Delay (years)	1	5	16.7%	2	13.3%	0.124
	2	10	33.3%	2	13.3%	
	3	0	0.00%	2	13.3%	

PD: Parkinson's disease; VP: Vascular Parkinsonism; * Likelihood ratio test: significance level < 0.05.

CLINICAL DATA

Postural instability ($p = 0.003$) with falls ($p < 0.001$), urinary incontinence ($p < 0.001$), and pyramidal signs ($p < 0.001$) were more common in the VP group, while tremor ($p < 0.001$) and psychotic symptoms (visual hallucinations, $p < 0.042$) were mostly seen in the PD group. Predominance of lower limb Parkinsonism occurred in 80.0% of VP patients and in none of the PD patients. FOG in "OFF" and "ON" states was more common in VP than in PD ($p = 0.004$ for "OFF" state, and $p < 0.001$ for "ON" state). Fifteen (50.0%) PD patients had FOG in "OFF" state and 10 (33.3%) had it in "ON" state while 14 (93.3%) VP patients had FOG either in "OFF" and "ON" states. Mean FOG-Q score in PD patients was 4.7 ± 6.1 points, whereas in the VP group it reached 15.0 ± 6.9 points. While the PD group had a mean of 2.5 points reduction in the FOG-Q score in "ON" state, VP patients showed a mean reduction of

1.5 points. VP patients had significantly greater MDS-UPDRS scale scores. The MDS-UPDRS scale scores, in total and part III, in "OFF" state, in the VP group were, respectively, 70.8 ± 22.0 points and 45.7 ± 8.4 points as compared to the PD group, which scored, respectively, 50.2 ± 23.5 points ($p = 0.011$) and 35.0 ± 13.2 points ($p = 0.005$). The "practically defined off" test showed that the percentage reduction of total and part III of the MDS-UPDRS scale scores in the VP group was, respectively, 6.9 ± 4.9 and 5.9 ± 4.6 whereas in the PD group the reduction was, respectively, 29.4 ± 10.0 ($p < 0.001$) and 31.6 ± 11.5 ($p < 0.001$). The higher MDS-UPDRS scale scores in the VP group reflected in higher HY stages with statistical significance ($p < 0.001$).

VP patients had greater cognitive impairment and 12 (80.0%) fulfilled NINDS-AIREN criteria for probable vascular dementia. Mean MMSE, FAB, EXIT25 and Hachinski scores in the VP group were, respectively, 16.7, 4.2, 34.5 and 9.1 points whereas in the PD group the scores were, respectively, 22.5, 9.2, 13.1 and 2.2 points. Executive dysfunction was frequent in PD patients (60.0%). When this group was assessed by means of the MMSE, low scores occurred in 13 (43.3%), suggesting mild cognitive impairment due to PD. As most patients with VP in this sample had concomitant dementia, the Katz's index of independence and Pfeffer's functional activities questionnaire scores were significantly altered and different from PD patients. **Tables 2** and **3** show all clinical data and scales scores.

Table 2: Clinical features in both groups

Clinical features	GROUP				p-value#
	PD (n=30)		VP (n=15)		
	N	%	N	%	
Visual hallucinations	7	23.3%	0	0	0.042
Tremor	27	90.0%	1	6.7%	< 0.001
Postural instability	12	40.0%	13	86.7%	0.003
Urinary incontinence	4	13.3%	12	80.0%	< 0.001
Falls	6	20.0%	12	80.0%	< 0.001
Pyramidal signs	2	6.7%	11	73.3%	< 0.001
Freezing in "OFF" state	15	50.0%	14	93.3%	0.020
Freezing in "ON" state	10	33.3%	14	93.3%	< 0.001
Impaired cognition*	13	43.3%	12	80.0%	0.020
Executive dysfunction **	18	60.0%	14	93.3%	0.020

PD: Parkinson's disease; VP: Vascular Parkinsonism; * Impaired cognition based on the Mini-Mental State Examination score, according to the number of years of formal schooling; ** Executive dysfunction based on the Frontal Assessment Battery and the Executive Interview scales scores, according to the number of years of formal schooling; # Likelihood ratio test: significance level < 0.05.

Table 3: Scale scores in both groups

SCORES	GROUP							p-value#
	PD (n=30)			VP (n=15)				
	Mean ± SD	Median	P25 - P75##	Mean ± SD	Median	P25 - P75##		
MMSE	22.5 ± 4.0	23.0	19.5 - 26.0	16.7 ± 5.9	15.0	13.0 - 22.0	0.001	
FAB	9.2 ± 4.8	9.0	5.0 - 14.0	4.2 ± 3.6	3.0	2.0 - 6.0	0.001	
EXIT25	13.1 ± 7.6	13.5	5.0 - 20.0	34.5 ± 11.9	38.0	30.0 - 43.0	< 0.001	
YEARS OF LEVODOPA USE *	7.37 ± 3.25	7.0	5.0 - 9.25	2.80 ± 3.12	2.0	1.0 - 3.0	< 0.001	
DOSE OF LEVODOPA (mg)	850.4 ± 375.2	800	600 - 1000	548.3 ± 227	500	400 - 600	< 0.001	
FOG-Q "OFF"	4.7 ± 6.1	2.0	0.0 - 9.25	15.0 ± 6.9	18.0	11.0 - 20.0	< 0.001	
FOG-Q "ON"	2.2 ± 3.8	0.0	0.0 - 4.0	13.5 ± 7.1	15.0	6.0 - 20.0	< 0.001	
MDS-UPDRS "OFF"	50.2 ± 23.5	46.5	32.2 - 62.7	70.8 ± 22.0	74.0	51.0 - 92.0	0.011	
MDS-UPDRS "ON"	35.4 ± 17.5	35.5	20.0 - 44.0	66.0 ± 21.2	69.0	49.0 - 88.0	< 0.001	
% DECREASE **	29.4 ± 10.0	27.2	22.3 - 38.8	6.9 ± 4.9	4.76	3.8 - 9.0	< 0.001	
MDS-UPDRS PART III "OFF"	35.7 ± 13.2	39.5	23.7 - 48.0	45.7 ± 8.4	50.0	40.0 - 52.0	0.005	
MDS-UPDRS PART III "ON"	24.2 ± 10.2	23.5	15.7 - 33.2	42.9 ± 7.8	46.0	38.0 - 49.0	< 0.001	
% DECREASE ***	31.6 ± 11.5	28.0	24.3 - 39.0	5.9 ± 4.6	4.6	2.0 - 8.3	< 0.001	
H & Y STAGE "OFF"	2.2 ± 0.7	2.0	2.0 - 2.5	3.3 ± 1.0	4.0	3.0 - 4.0	< 0.001	
H & Y STAGE "ON"	1.7 ± 0.6	2.0	1.0 - 2.0	3.2 ± 1.0	4.0	2.5 - 4.0	< 0.001	
KATZ	0.3 ± 0.5	0.0	0.0 - 1.0	2.5 ± 1.4	3.0	2.0 - 3.0	< 0.001	
PFEFFER	2.4 ± 1.7	2.0	1.0 - 4.0	15.5 ± 7.5	18.0	8.0 - 21.0	< 0.001	
HACHINSKI	2.2 ± 0.8	2.0	2.0 - 3.0	9.1 ± 2.2	10.0	8.0 - 11.0	< 0.001	
FAZEKAS	0.9 ± 0.6	1.0	0.0 - 2.0	2.6 ± 0.6	3.0	2.0 - 3.0	< 0.001	

PD: Parkinson's disease; VP: Vascular Parkinsonism; MMSE: Mini-Mental State Examination - Cognitive impairment if less than 21 points (for 1-3 years of schooling), less than 24 points (for 4-7 years of schooling) and less than 26 points (for 8 years or more of schooling); FAB: Frontal Assessment Battery - Executive dysfunction if less than 9 points (for 1-3 years of schooling), less than 10 points (for 4-7 years of schooling), less than 11 points (for 8-11 years of schooling) and less than 13 points (for more than 12 years of schooling); EXIT25: Executive Interview - Executive dysfunction if more than 5 points (for 1-4 years of schooling), and more than 3 points (for more than 5 years of schooling); FOG-Q: Freezing Of Gait Questionnaire; MDS-UPDRS: The Movement Disorder's Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale; * Number of years of levodopa use; ** Percentage of decrease from "OFF" state to "ON" state measured by the MDS-UPDRS score; *** Percentage of decrease from "OFF" state to "ON" state measured by the part III of the MDS-UPDRS score; H & Y: Hoehn-Yahr; # Mann-Whitney test: significance level < 0.05; ## P25: first quartile (25th percentile) - P75: third quartile (75th percentile).

NEUROIMAGING DATA

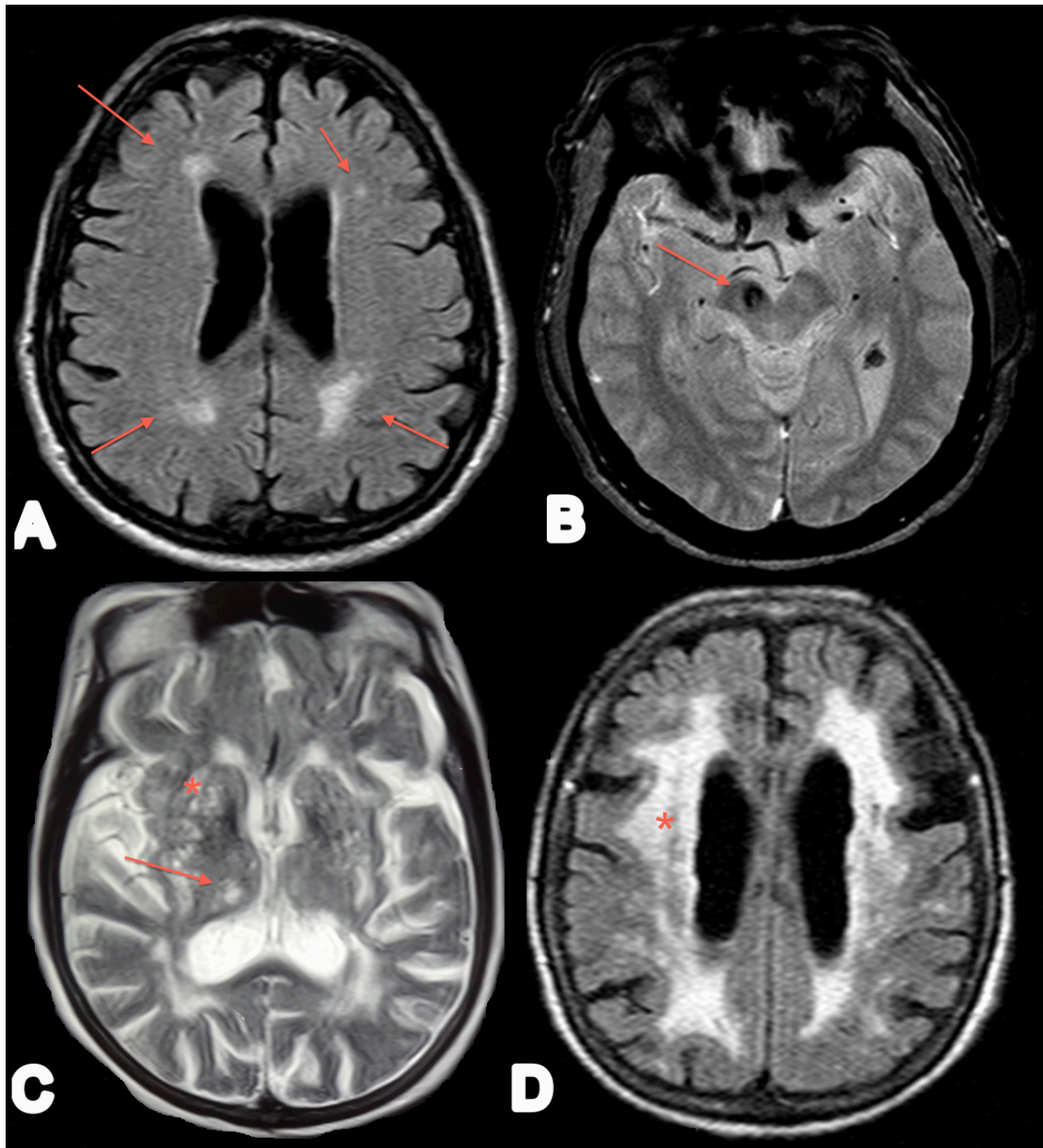
With regard to neuroimaging (**Figure 1**), except for one (6.7%) patient with VP who had a strategic lacunar infarct in the contralateral substantia nigra, most patients with VP had multiple lacunar infarcts (66.7%) and extensive white matter disease (26.7%). On the other hand, PD patients' MRI showed nonspecific periventricular T2 hyperintensities (66.7%) and mild to moderate cortical atrophy (30%). Fazekas' scale scores were higher in VP than in PD patients (2.6 ± 0.6 points vs. 0.9 ± 0.6 points; $p < 0.001$). **Table 4** summarizes the neuroimaging features of the sample.

Table 4: Predominant neuroimaging feature

Brain MRI	GROUP			
	PD (n=30)		VP (n=15)	
	N	%	N	%
Mild atrophy	9	30.0%	0	0
Nonspecific periventricular white matter changes	20	66.7%	0	0
Single lacunar infarct	1	3.3%	1	6.7%
Multiple lacunar infarcts	0	0	10	66.7%
Extensive subcortical white matter changes	0	0	4	26.7%

PD: Parkinson's disease; VP: Vascular Parkinsonism.

Figure 1



A: T1-weighted-sequenced brain MRI showing mild cortical atrophy and nonspecific periventricular white matter changes (red arrows) in a 65-year-old patient with hypertension and Parkinson's disease; B: Spin-echo-sequenced brain MRI showing a single right midbrain lacunar infarct (red arrow) in a 62-year-old patient with vascular Parkinsonism; C: A T2-weighted-sequenced brain MRI showing multilacunar infarcts in the basal ganglia (red asterisk), thalami (red arrow) and internal capsules in a 76-year-old patient with vascular Parkinsonism; D: Flair-sequenced brain MRI showing extensive white matter lesion (red asterisk) in a 72-year-old patient with vascular Parkinsonism.

CLINICO-RADIOLOGICAL DATA WITH MATCHED GROUPS

In order to better understand the differences between PD and VP, we compared groups matched by severity and intensity of treatment. In a subanalysis of patients matched according to HY stage (> 2.5), we selected 13 PD patients (7 [53.8%] men; aged 67.7 ± 8.2 years, with 3.4 ± 1.9 years of schooling) and 12 VP patients (7 [58.3%] women; aged 77.3 ± 10.0 years, with 2.8 ± 2.3 years of schooling). Except for postural instability, executive dysfunction, and global scores on MDS-UPDRS scale, all other clinical and neuroimaging data showed statistical significance (**Supplement tables 1 and 2**).

In a subanalysis of patients matched for levodopa dosages (< 750 mg/day), we selected 14 PD patients (7 [50.0%] men; aged 68.8 ± 7.4 years, with 3.9 ± 2.1 years of schooling) and 14 VP patients (8 [57.1%] men; aged 75.0 ± 10.5 years, with 2.9 ± 2.7 years of schooling). Except for visual hallucinations, cognitive decline and executive dysfunction, all other clinical data showed statistical significance (**Supplement tables 3 and 4**).

DISCUSSION

In this study, VP patients were older than PD patients and they presented with distinguishing clinical features, such as predominant lower limb Parkinsonism with FOG and falls, postural instability, urinary incontinence, pyramidal signs, and executive dysfunction with concomitant probable vascular dementia. All VP patients had arterial hypertension and most of them had lacunar strokes or focal signs and symptoms consistent with previous stroke. In the majority of VP patients, the onset of Parkinsonism occurred acutely and had a rapidly progressive course. There was a poor response to levodopa and no patient had motor fluctuations or dyskinesias typically seen in PD. Most VP patients had multiple lacunar infarcts or extensive white matter disease on MRI. On the other hand, PD patients had tremor, visual hallucinations, an insidious onset with slowly progressive course of symptoms, and response to levodopa associated with the usual complications as their main distinguishing clinical features. Brain MRI in the PD group revealed mild atrophy or nonspecific periventricular white matter changes.

Our results have similarities with previous studies. Hypertension and dyslipidemia were significantly more prevalent in our VP group. In 1989, Fitzgerald and Jankovic³ highlighted the importance of hypertension in VP and considered it as a distinguishing comorbidity. In a clinicopathological study of 24 VP patients, Yamanouchi and Nagura³¹ showed that tremor was less frequent than in PD patients, and focal signs and symptoms occurred only in the VP group. Indeed, our study showed only one VP patient with tremor and this patient had a phenotype of "pure" Parkinsonism due to lack of predominant lower limb Parkinsonism, FOG, urinary incontinence and dementia. He had a strategic hemorrhagic infarct in the right substantia nigra and developed contralateral Parkinsonism without additional features commonly seen in VP.

In 1999, Winikates and Jankovic⁴ added further clinical features by studying 69 VP patients. Apart from the levodopa unresponsiveness and predominant lower body involvement, VP patients were significantly older, with postural instability, falls, dementia, corticospinal findings, urinary incontinence and pseudobulbar palsy. Except for the latter, which was not tested in our study, all other clinical features highlighted by them were also seen in our sample and served as distinguishing characteristics between VP and PD. In 2008, Okuda et al.³², in a cross-sectional study of 55 VP patients compared to 132 patients with PD, showed that primitive reflexes (snout, palmomental, jaw jerk) were significantly more frequent in VP. One remains uncertain on the accurate diagnosis of their patients since they did not use Zijlman's criteria. Instead, they relied on the presence of neuroimaging findings, namely multiple basal ganglia and subcortical infarctions. Our study showed a significantly higher prevalence of pyramidal signs.

In 2012, Glass et al.³³ published the most recent study of clinical features of VP. They evaluated 28 pathologically confirmed VP cases and showed that patients were older than patients with other Parkinsonian syndromes and they reported less visual hallucinations when compared to PD patients, a finding also noted in our study. Concomitant cognitive decline or dementia, which occurred in 80% of our VP group, was reported in 39% of Glass et al.³⁴ series and in 71% of Yamanouchi and Nagura's³¹ VP group of patients.

Another important clinical feature of VP is the presumed lack of response to levodopa. A cross-sectional review of medical records of 16 VP patients and 50 PD patients showed that the former group could respond to levodopa (38% in their series)³⁴. Rampello et al.³⁵, based on the same criteria used by Demirkiran et al.³⁴, evaluated 39 VP and 28 PD patients. They showed that 29% of VP patients responded to levodopa, whereas all PD patients were levodopa responsive. The most remarkable response was noted by Zijlmans et al.³⁶ who reported a good or excellent response to the drug in 12 of 17 pathologically confirmed VP patients (doses up to 750 mg daily). Our VP patients used a mean of 548.3 ± 227.2 . Higher dosages might have not been reached in VP patients due to various reasons, such as physicians' disbelief of levodopa response, drug interaction with other drugs and potential side effects. When we matched both groups according to daily dose of levodopa, MDS-UPDRS and FOG-Q scale scores, including their percentage reduction in "ON" state, remained statistically significant, proving that VP patients in our study responded poorer to levodopa than PD patients, at least to doses up to 750 mg/day.

Brain MRI is consistently the most widely used supportive method for the diagnosis of VP by demonstrating diffuse white matter lesions or strategic subcortical infarcts. It is hypothesized that diffuse white matter lesions may damage the thalamocortical loop, thereby interfering with the basal ganglia output, whereas strategic infarcts can cause Parkinsonism presumably by disrupting the putamino-pallido-thalamic loop^{1,37}. However, neuroimaging also has its pitfalls in the evaluation of Parkinsonism in the elderly. Infarctions in the basal ganglia and deep white matter occur very frequently in the elderly who do not have Parkinsonism, and patients with pathologically confirmed PD may present with vascular lesions as incidental findings. Nevertheless, a large proportion of late-onset PD patients have white matter changes on brain scans that may prompt physicians to incorrectly diagnose VP^{35,38}. This issue is further complicated by observations that apparently similar vascular lesions noted on brain imaging may be associated with Parkinsonism in some but not in others^{38,39}.

As already pointed out, clinical studies on VP are heterogeneous, based on different methods and diagnostic criteria. One of the main limitations of these studies is the difficulty in establishing the clinical diagnosis. The uncertainty and difficulty in diagnosing Parkinsonian syndromes in clinical practice is exemplified by the hospital-based autopsy collection study of Horvath et al.⁴⁰, who investigated the accuracy of clinical diagnosis compared to the pathological 'gold standard' method. Out of 261 individuals with a diagnosis of Parkinsonism at death, autopsy defined PD in 163 (62.2%) and VP in 23 (8.8%). From these 23 pathologically confirmed VP cases, only three had been correctly diagnosed in life. On the other hand, 12 patients had a clinical diagnosis of VP, but only four were confirmed at autopsy, resulting in the lowest accuracy among the clinical diagnosis of this series (33.3%). Moreover, 16 out of 209 clinical diagnosis of PD were actually VP at autopsy. The overall diagnostic accuracy of PD in their sample was 63.4%, but reached 85.7% on follow-up. They found that PD was overdiagnosed, being VP and Alzheimer's type pathology the most frequent confounding conditions. Bower et al.⁴¹ also found a high clinical diagnostic inaccuracy of VP as none of the five VP cases of their pathological series had been correctly diagnosed in life. In Litvan et al.⁴² clinicopathological study that included only three VP cases, clinical diagnosis of VP was incorrect in 15% of observations at first visit and 23% at last visit. In another clinicopathological study involving 143 patients with Parkinsonism, Hughes et al.⁴³ showed that the positive predictive value for the clinical diagnosis of PD was extremely high (98.6%), decreasing for other Parkinsonian syndromes (71.4%). Out of three VP patients, two had it pathologically confirmed and the remaining had corticobasal disease pathology. The specificities of all the major diagnoses in their series were extremely high (between 95.4% and 98.4%), reflecting possible advantages (detailed clinical documentation and ancillary investigation) over previously published clinicopathological series.

Our study presented rather typical cases of VP in which patients had their diagnosis confirmed many times by follow-up consultations with movement disorders specialists. This might have raised diagnostic accuracy. Apart from the lack of clinicopathological correlation, other limitations of our study are the small sample sizes, especially the VP group, the unmatched groups (by sex, age, disease duration), the lack of healthy or hypertensive controls,

the standard 1.0 Tesla brain MRI, and the lack of other neuroimaging methods to support the diagnosis.

In conclusion, based on the previously mentioned studies and on a systematic review⁶, combined with our study, the clinical and radiological profile of VP seems to be characterized by hypertension, older age onset of Parkinsonism, shorter duration of illness, more proneness to postural instability and falls, lower limb Parkinsonism with FOG-Q, pyramidal signs, urinary incontinence, and levodopa unresponsiveness. Most VP patients developed concomitant probable vascular dementia and had multiple infarcts or an extensive white matter burden on brain MRI. Physicians should bear in mind these features when dealing with Parkinsonism in the elderly population, especially in people with a history of stroke.

REFERENCES

1. Vale T, Barbosa MT, Caramelli P, Cardoso F. Vascular Parkinsonism and cognitive impairment: literature review, Brazilian studies and case vignettes. **Dement Neuropsychol** 2012;6(3):137-144.
2. Gupta D, Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? **Postgrad Med J** 2011;87(1034):829-836.
3. Fitzgerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. **Mov Disord** 1989;4(3):249-260.
4. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. **Arch Neurol** 1999;56(1):98-102.
5. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. **Mov Disord** 2004;19(6):630-640.
6. Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. **Mov Disord** 2010;25(2):149-156.
7. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **JNNP** 1992;55(3):181-184.

8. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. 1992. **Neurology** 2001;57(S3):S34-38.
9. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. **Neurology** 2001;57(8):1497-1499.
10. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology** 1967;17(5):427-442.
11. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. **Mov Disord** 2004;19(9):1020-1028.
12. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. **Neurology** 1993;43(2):250-260.
13. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. **Neurology** 1997;49(4):1096-1105.
14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res** 1975;12(3):189-198.
15. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr** 2003;61(3B):777-781.
16. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. **Neurology** 2000;55(11):1621-1626.
17. Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimaraes HC, et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. **Arq Neuropsiquiatr** 2012;70(4):278-280.
18. Royall DR, Mahurin RK, Gray KF. Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. **J Am Geriatr Soc** 1992;40(12):1221-1226.
19. Matioli MNPS, Caramelli P, Marques BD, et al. EXIT25 - Executive interview applied to a cognitively healthy elderly population with heterogeneous educational background. **Dement Neuropsychol** 2008;2(4):305-309.
20. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. **Gerontologist** 1970;10(1):20-30.

21. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Jr., Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. **J Gerontol** 1982;37(3):323-329.
22. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. **Neurology** 2001;56(12):1712-1721.
23. Giladi N, Tal J, Azulay T, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. **Mov Disord** 2009;24(5):655-661.
24. Baggio JA, Curtarelli MB, Rodrigues GR, Tumas V. Validity of the Brazilian version of the freezing of gait questionnaire. **Arq Neuropsiquiatr** 2012;70(8):599-603.
25. Fahn S ER, UPDRS Program Members. Unified Parkinson's disease rating scale. Vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987.
26. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. **Mov Disord** 2002;17(5):867-876.
27. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. **AJR** 1987;149(2):351-356.
28. Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). **Mov Disord** 1992;7(1):2-13.
29. Kompoliti K, Cornelia CL, Goetz CG. Clinical Rating Scales in Movement Disorders. In Jankovic J and Tolosa E (ed). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2006; 5th ed, pp. 692-701. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
30. Clarke CE, Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. **JNNP** 2000;69(5):590-594.
31. Yamanouchi H, Nagura H. Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism. A clinicopathologic study. **Stroke** 1997;28(5):965-969.
32. Okuda B, Kawabata K, Tachibana H, Kamogawa K, Okamoto K. Primitive reflexes distinguish vascular parkinsonism from Parkinson's disease. **Clin Neurol Neurosurg** 2008;110(6):562-565.
33. Glass PG, Lees AJ, Bacellar A, Zijlmans J, Katzenschlager R, Silveira-Moriyama L. The clinical features of pathologically confirmed vascular parkinsonism. **JNNP** 2012;83(10):1027-1029.

34. Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. **Acta Neurol Scand** 2001;104(2):63-67.
35. Rampello L, Alvano A, Battaglia G, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. Different clinical and evolutionary patterns in late idiopathic and vascular parkinsonism. **J Neurol** 2005;252(9):1045-1049.
36. Zijlmans J, Evans A, Fontes F, et al. [123I] FP-CIT spect study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. **Mov Disord** 2007;22(9):1278-1285.
37. Murrow RW, Schweiger GD, Kepes JJ, Koller WC. Parkinsonism due to a basal ganglia lacunar state: clinicopathologic correlation. **Neurology** 1990;40(6):897-900.
38. Bohnen NI, Albin RL. White matter lesions in Parkinson disease. **Nat Rev Neurol** 2011;7:229-236.
39. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism--an important cause of parkinsonism in older people. **Age ageing** 2005;34(2):114-119.
40. Horvath J, Burkhard PR, Bouras C, Kovari E. Etiologies of Parkinsonism in a century-long autopsy-based cohort. **Brain Pathol** 2013;23(1):28-33.
41. Bower JH, Dickson DW, Taylor L, Maraganore DM, Rocca WA. Clinical correlates of the pathology underlying parkinsonism: a population perspective. **Mov Disord** 2002;17(5):910-916.
42. Litvan I, Agid Y, Goetz C, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. **Neurology** 1997;48(1):119-125.
43. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. **Brain** 2002;125:861-870.

4.2.1 TABELA 1 SUPLEMENTAR AO ARTIGO 3

Supplement table 1: Clinical features in groups matched to Hoehn-Yahr stage > 2.5

Clinical features	GROUP				p-value#
	PD (n=13)		VP (n=12)		
	N	%	N	%	
Absence of visual hallucinations	10	76.9%	12	100.0	0.076
Lower limb Parkinsonism	0	0.0%	10	83.3%	< 0.001
Tremor	12	92.3%	0	0.0%	< 0.001
Postural instability	12	92.3 %	12	100.0%	0.327
Urinary incontinence	3	23.1%	11	91.7%	0.001
Falls	6	46.2%	11	91.7%	0.015
Pyramidal signs	0	0.0%	9	75.0%	< 0.001
Freezing in "OFF" state	9	69.2%	12	100.0%	0.036
Freezing in "ON" state	7	53.8%	12	100.0%	0.007
Impaired cognition*	7	53.8%	11	91.7%	0.035
Executive dysfunction **	8	61.5%	11	91.7%	0.078
Vascular dementia ***	0	0.0%	11	91.7%	< 0.001
Neuroimaging pattern					< 0.001
Mild atrophy	2	15.4%	0	0.0%	
Nonspecific periventricular white matter changes	10	76.9%	0	0.0%	
Single lacunar infarct	1	7.7%	0	0.0%	
Multiple lacunar infarcts	0	0.0%	9	75.0%	
Extensive white matter lesions	0	0.0%	3	25.0%	

PD: Parkinson's disease; VP: Vascular Parkinsonism; * Impaired cognition based on the Mini-Mental State Examination score, according to the number of years of formal schooling; ** Executive dysfunction based on the Frontal Assessment Battery and the Executive Interview scales scores, according to the number of years of formal schooling; *** Fulfillment of probable vascular dementia criteria based on NINDS-AIREN # Likelihood ratio test: significance level < 0.05.

4.2.2 TABELA 2 SUPLEMENTAR AO ARTIGO 3

Supplement table 2: Scale scores in groups matched to Hoehn-Yahr > 2.5

Scores	Group	n	Mean	SD *	Minimum	Maximum	Median	Percentile 25	Percentile 75	p-value #
MMSE	PD	13	20.92	3.82	15.00	26.00	21.00	18.00	25.00	0.003
	VP	12	14.92	5.13	6.00	26.00	14.50	13.00	16.75	
FAB	PD	13	8.92	4.54	2.00	17.00	10.00	4.50	12.50	0.005
	VP	12	3.58	3.61	0.00	13.00	2.50	1.25	5.75	
EXIT25	PD	13	14.54	7.98	4.00	27.00	14.00	7.50	23.00	< 0.001
	VP	12	37.67	10.71	8.00	48.00	40.00	35.00	45.25	
FOG-Q "OFF"	PD	13	8.08	7.21	0.00	24.00	6.00	1.00	12.50	0.002
	VP	12	17.50	4.83	8.00	26.00	19.00	13.75	20.00	
FOG-Q "ON"	PD	13	4.15	4.86	0.00	16.00	3.00	0.00	5.00	< 0.001
	VP	12	15.67	5.65	6.00	25.00	16.00	13.00	20.00	
MDS-UPDRS "OFF"	PD	13	66.92	22.17	34.00	103.00	62.00	46.50	85.00	0.301
	VP	12	75.67	21.64	42.00	104.00	80.50	51.25	92.75	
MDS-UPDRS "ON"	PD	13	47.38	17.65	23.00	84.00	43.00	36.50	55.00	0.010
	VP	12	70.58	21.04	40.00	100.00	75.50	49.25	89.50	
% DECREASE **	PD	13	29.08	10.52	14.90	48.10	27.10	20.11	38.78	< 0.001
	VP	12	6.93	5.49	2.50	20.00	4.14	3.38	10.68	
UPDRS PART III "OFF"	PD	13	42.15	9.29	21.00	50.00	45.00	39.50	49.50	0.015
	VP	12	48.75	5.35	35.00	54.00	50.00	46.50	52.75	
UPDRS PART III "ON"	PD	13	29.77	7.67	17.00	42.00	30.00	23.50	36.00	< 0.001
	VP	12	45.67	5.52	33.00	51.00	47.50	41.75	49.75	
% DECREASE ***	PD	13	29.08	9.66	16.00	50.00	28.00	21.53	36.05	< 0.001
	VP	12	6.32	4.81	1.90	15.20	4.41	2.44	11.15	
HACHINSKI	PD	13	2.46	0.78	1.00	4.00	2.00	2.00	3.00	< 0.001
	VP	12	9.42	2.43	3.00	12.00	10.00	8.50	11.00	
KATZ	PD	13	0.31	0.48	0.00	1.00	0.00	0.00	1.00	< 0.001
	VP	12	2.83	1.12	0.00	4.00	3.00	2.25	3.75	
PFEFFER	PD	13	2.23	1.79	0.00	6.00	2.00	1.00	3.50	< 0.001
	VP	12	17.50	6.07	4.00	25.00	19.50	15.25	21.75	
FAZEKAS	PD	13	0.92	0.76	0.00	2.00	1.00	0.00	1.50	< 0.001
	VP	12	2.83	0.39	2.00	3.00	3.00	3.00	3.00	

PD: Parkinson's disease; VP: Vascular Parkinsonism; * SD: Standard deviation; # Mann-Whitney test: significance level < 0.05; MMSE: Mini-Mental State Examination - Cognitive impairment if less than 21 points (for 1-3 years of schooling), less than 24 points (for 4-7 years of schooling) and less than 26 points (for 8 years or more of schooling); FAB: Frontal Assessment Battery - Executive dysfunction if less than 9 points (for 1-3 years of schooling), less than 10 points (for 4-7 years of schooling), less than 11 points (for 8-11 years of schooling) and less than 13 points (for more than 12 years of schooling); EXIT25: Executive Interview - Executive dysfunction if more than 5 points (for 1-4 years of schooling), and more than 3 points (for more than 5 years of schooling); FOG-Q: Freezing Of Gait Questionnaire; MDS-UPDRS: The Movement Disorder's Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ** Percentage of decrease from "OFF" state to "ON" state measured by the MDS-UPDRS score; *** Percentage of decrease from "OFF" state to "ON" state measured by the part III of the MDS-UPDRS score.

4.2.3 TABELA 3 SUPLEMENTAR AO ARTIGO 3

Supplement table 3: Clinical features in groups matched to levodopa dosages lower than 750 mg/day

Clinical features	GROUP				p-value#
	PD (n=14)		VP (n=14)		
	N	%	N	%	
Absence of visual hallucinations	11	78.6%	14	100.0	0.067
Lower limb Parkinsonism	0	0.0%	11	78.6%	< 0.001
Tremor	11	78.6%	1	7.1%	< 0.001
Postural instability	4	28.6 %	12	85.7%	0.002
Urinary incontinence	1	7.1%	11	78.6%	< 0.001
Falls	3	21.4%	11	78.6%	0.002
Pyramidal signs	1	7.1%	10	71.4%	< 0.001
Freezing in "OFF" state	6	42.9%	13	92.9%	0.005
Freezing in "ON" state	4	28.6%	13	92.9%	< 0.001
Impaired cognition*	7	50.0%	11	78.6%	0.115
Executive dysfunction **	10	71.4%	13	92.9%	0.139
Vascular dementia ***	0	0.0%	11	78.6%	< 0.001

PD: Parkinson's disease; VP: Vascular Parkinsonism; * Impaired cognition based on the Mini-Mental State Examination score, according to the number of years of formal schooling; ** Executive dysfunction based on the Frontal Assessment Battery and the Executive Interview scales scores, according to the number of years of formal schooling; *** Fulfillment of probable vascular dementia criteria based on NINDS-AIREN # Likelihood ratio test: significance level < 0.05.

4.2.4 TABELA 4 SUPLEMENTAR AO ARTIGO 3

Supplement table 4: Scale scores in groups matched to levodopa dosages lower than 750 mg/day

Scores	Group	n	Mean	SD *	Minimum	Maximum	Median	Percentile 25	Percentile 75	p-value #
MMSE	PD	14	22.07	4.55	15.00	28.00	21.50	17.75	26.25	0.016
	VP	14	16.86	6.04	6.00	26.00	15.50	13.00	22.25	
FAB	PD	14	9.36	4.91	3.00	18.00	8.50	5.00	14.00	0.008
	VP	14	4.43	3.57	0.00	13.00	3.50	2.00	6.50	
EXIT25	PD	14	14.43	7.85	4.00	27.00	15.50	5.00	20.25	< 0.001
	VP	14	33.57	11.84	8.00	48.00	38.00	27.50	40.75	
FOG-Q "OFF"	PD	14	5.43	7.59	0.00	24.00	1.00	0.00	11.25	0.004
	VP	14	14.71	7.05	0.00	26.00	17.00	10.25	20.00	
FOG-Q "ON"	PD	14	2.79	5.09	0.00	16.00	0.00	0.00	4.25	< 0.001
	VP	14	13.14	7.25	0.00	25.00	14.00	6.00	20.00	
HACHINSKI	PD	14	2.29	0.83	1.00	4.00	2.00	2.00	3.00	< 0.001
	VP	14	9.07	2.30	3.00	12.00	10.00	8.00	11.00	
KATZ	PD	14	0.29	0.47	0.00	1.00	0.00	0.00	1.00	0.001
	VP	14	2.43	1.45	0.00	4.00	3.00	1.50	3.25	
PFEFFER	PD	14	3.00	1.75	0.00	6.00	3.00	1.75	4.25	< 0.001
	VP	14	15.00	7.54	0.00	25.00	17.00	7.50	20.25	
MDS-UPDRS "OFF"	PD	14	48.07	20.29	20.00	102.00	46.50	33.00	57.50	0.026
	VP	14	70.57	22.81	40.00	104.00	69.50	50.75	92.25	
MDS-UPDRS "ON"	PD	14	35.43	17.98	15.00	84.00	34.50	18.00	44.00	0.001
	VP	14	65.57	21.92	38.00	100.00	62.00	46.75	88.50	
% DECREASE **	PD	14	27.83	10.32	14.90	45.50	25.00	20.48	38.94	< 0.001
	VP	14	7.23	4.96	2.50	20.00	4.88	3.85	9.63	
UPDRS PART III "OFF"	PD	14	36.14	10.24	20.00	50.00	38.00	26.00	46.50	0.014
	VP	14	45.43	8.60	25.00	54.00	49.00	39.00	52.25	
UPDRS PART III "ON"	PD	14	25.00	9.47	15.00	42.00	22.50	15.00	33.25	< 0.001
	VP	14	42.50	7.99	25.00	51.00	45.00	36.75	49.25	
% DECREASE ***	PD	14	31.61	11.89	16.00	50.00	27.40	23.96	43.75	< 0.001
	VP	14	6.22	4.66	0.00	15.20	4.83	3.33	9.49	

PD: Parkinson's disease; VP: Vascular Parkinsonism; * SD: Standard deviation; # Mann-Whitney test: significance level < 0.05; MMSE: Mini-Mental State Examination - Cognitive impairment if less than 21 points (for 1-3 years of schooling), less than 24 points (for 4-7 years of schooling) and less than 26 points (for 8 years or more of schooling); FAB: Frontal Assessment Battery - Executive dysfunction if less than 9 points (for 1-3 years of schooling), less than 10 points (for 4-7 years of schooling), less than 11 points (for 8-11 years of schooling), and less than 13 points (for more than 12 years of schooling); EXIT25: Executive Interview - Executive dysfunction if more than 5 points (for 1-4 years of schooling), and more than 3 points (for more than 5 years of schooling); FOG-Q: Freezing Of Gait Questionnaire; MDS-UPDRS: The Movement Disorder's Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ** Percentage of decrease from "OFF" state to "ON" state measured by the MDS-UPDRS score; *** Percentage of decrease from "OFF" state to "ON" state measured by the part III of the MDS-UPDRS score.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo comparou características clínicas e radiológicas de pacientes com PV e DP. Todos os pacientes com PV tinham hipertensão arterial e eram mais idosos do que os pacientes com DP. Na amostra analisada, PV foi caracterizado clinicamente por Parkinsonismo com predomínio de membros inferiores, associado a bloqueio de marcha e quedas, sinais piramidais, incontinência urinária, disfunção executiva levando a demência vascular e pouca resposta à levodopa nas doses utilizadas. Do ponto de vista radiológico, a maioria dos pacientes tinha múltiplos infartos lacunares ou lesão extensa de substância branca. Em contrapartida, os pacientes com DP apresentaram mais tremor e alucinações visuais, início insidioso de sintomas com curso lentamente progressivo e resposta à levodopa associado a complicações usuais de seu uso crônico.

O estudo apresenta limitações: a) a amostra foi pequena em ambos os grupos; b) a amostra não foi emparelhada por idade, sexo, duração da doença; c) a RM encefálica possui resolução de apenas 1.0 Tesla; d) ausência de outro método de imagem (TC por emissão de fóton único, por exemplo); e) não realização de teste do olfato para ajudar na diferenciação dos grupos; e f) ausência de correlação clinicopatológica. Apesar das limitações, o estudo apresentou uma série típica de PV na qual os pacientes tiveram seu diagnóstico reafirmado por várias consultas de acompanhamento no ambulatório especializado, o que pode ter aumentado a acurácia diagnóstica. Os neurologistas devem conhecer os aspectos clínicos e radiológicos que ajudam a diferenciar o PV da DP, especialmente quando diante de pacientes idosos ou com passado de um evento cerebrovascular. A abordagem terapêutica é diferente entre os grupos, assim como o prognóstico, razão pela qual se torna de fundamental importância distinguí-los.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gupta D, Kuruvilla A. Vascular parkinsonism: what makes it different? **Postgrad Med J** 2011;87(1034):829-836.
2. Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. **Brain** 1929;52:23-83.
3. Fisher CM. Lacunes: Small, Deep Cerebral Infarcts. **Neurology** 1965;15:774-784.
4. Critchley M. Arteriosclerotic pseudo-parkinsonism. Em: Rose FC, Capildeo R (ed). *Research Progress in Parkinson's Disease*. London: Pitman Books Ltd; 1981.
5. Thompson PD, Marsden CD. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. **Mov Disord** 1987;2(1):1-8.
6. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. **Arch Neurol** 1987;44(1):21-23.
7. O'Sullivan M. Leukoaraiosis. **Pract Neurol** 2008;8(1):26-38.
8. Fitzgerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology. **Mov Disord** 1989;4(3):249-260.
9. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. **Arch Neurol** 1999;56(1):98-102.
10. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. **Mov Disord** 2004;19(6):630-640.
11. Cardoso F, Camargos ST, Silva Junior GA. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. **Arq Neuropsiquiatr** 1998;56(2):171-175.
12. Munhoz RP, Werneck LC, Teive HA. The differential diagnoses of parkinsonism: findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. **Clin Neurol Neurosurg** 2010;112(5):431-435.
13. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambui study). **Mov Disord** 2006;21(6):800-808.
14. Chang CM, Yu YL, Ng HK, Leung SY, Fong KY. Vascular pseudoparkinsonism. **Acta Neurol Scand** 1992;86(6):588-592.
15. Zijlmans JC, Thijssen HO, Vogels OJ, et al. MRI in patients with suspected vascular parkinsonism. **Neurology** 1995;45(12):2183-2188.

16. Piccini P, Pavese N, Canapicchi R, et al. White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations. **Arch Neurol** 1995;52(2):191-194.
17. Murrow RW, Schweiger GD, Kepes JJ, Koller WC. Parkinsonism due to a basal ganglia lacunar state: clinicopathologic correlation. **Neurology** 1990;40(6):897-900.
18. Fenelon G, Houeto JL. [Vascular Parkinson syndromes: a controversial concept]. **Rev Neurol (Paris)** 1998;154(4):291-302.
19. Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. **Mov Disord** 2010;25(2):149-156.
20. Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. **Stroke** 1986;17(6):1084-1089.
21. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. **Stroke** 1986;17(6):1090-1097.
22. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. **Arch Neurol** 1993;50(2):140-148.
23. Baloh RW, Vinters HV. White matter lesions and disequilibrium in older people. II. Clinicopathologic correlation. **Arch Neurol** 1995;52(10):975-981.
24. Baloh RW, Yue Q, Socotch TM, Jacobson KM. White matter lesions and disequilibrium in older people. I. Case-control comparison. **Arch Neurol** 1995;52(10):970-974.
25. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. **Neurology** 2008;70(12):935-942.
26. Stern MB, Braffman BH, Skolnick BE, Hurtig HI, Grossman RI. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. **Neurology** 1989;39(11):1524-1526.
27. Zijlmans J, Evans A, Fontes F, et al. [123I] FP-CIT spect study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. **Mov Disord** 2007;22(9):1278-1285.
28. Horvath J, Burkhard PR, Bouras C, Kovari E. Etiologies of Parkinsonism in a century-long autopsy-based cohort. **Brain Pathol** 2013;23(1):28-33.
29. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism--an important cause of parkinsonism in older people. **Age ageing** 2005;34(2):114-119.
30. Benamer HTS, Grosset DG. Vascular Parkinsonism: a clinical review. **Eur Neurol** 2009;61:11-15.

31. Rektor I, Rektorová I, Kubová D. Vascular Parkinsonism: an update. **J Neurol Sci** 2006; 248:185-191.
32. Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, Tison F. Vascular Parkinsonism. **J Neurol** 2004; 251: 513–524.
33. Sibon I, Tison F. Vascular Parkinsonism. **Curr Opin Neurol** 2004;17:49-54.
34. Yamanouchi H, Nagura H. Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism. A clinicopathologic study. **Stroke** 1997;28(5):965-969.
35. Glass PG, Lees AJ, Bacellar A, Zijlmans J, Katzenschlager R, Silveira-Moriyama L. The clinical features of pathologically confirmed vascular parkinsonism. **JNNP** 2012;83(10):1027-1029.
36. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. **JNNP** 1992;55(3):181-184.
37. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. **Neurology** 2001;57(8):1497-1499.
38. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. 1992. **Neurology** 2001;57(S3):S34-38.
39. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. **Neurology** 1967;17(5):427-442.
40. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. **Mov Disord** 2004;19(9):1020-1028.
41. Fahn S ER, UPDRS Program Members. Unified Parkinson's disease rating scale. Vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987.
42. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. **Mov Disord** 2002;17(5):867-876.
43. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res** 1975;12(3):189-198.
44. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr** 2003;61(3B):777-781.

45. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. **Neurology** 2000;55(11):1621-1626.
46. Royall DR, Mahurin RK, Gray KF. Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. **J Am Geriatr Soc** 1992;40(12):1221-1226.
47. Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. **Arq Neuropsiquiatr** 2012; 70(4): 278-280
48. Matioli MNPS, Caramelli P, Marques BD, et al. EXIT25 - Executive Interview applied to a cognitively healthy elderly population with heterogeneous educational background. **Dement Neuropsychol** 2008; 2(4): 305-309.
49. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. **Neurology** 2001;56(12):1712-1721.
50. Giladi N, Tal J, Azulay T, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. **Mov Disord** 2009;24(5):655-661.
51. Baggio JA, Curtarelli MB, Rodrigues GR, Tumas V. Validity of the Brazilian version of the freezing of gait questionnaire. **Arq Neuropsiquiatr** 2012; 70(8):599-603.
52. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. **Neurology** 1993;43(2):250-260.
53. Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). **Mov Disord** 1992;7(1):2-13.
54. Kompoliti K, Cornelia CL, Goetz CG. Clinical Rating Scales in Movement Disorders. In Jankovic J and Tolosa E (ed). *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2006; 5th ed, pp. 692-701. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
55. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. **Gerontologist** 1970;10(1):20-30.
56. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Jr., Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. **J Gerontol** 1982;37(3):323-329.
57. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. **AJR** 1987;149(2):351-356.

7. APÊNDICES

7.1 APÊNDICE 1: PROTOCOLO DE PESQUISA

I.1. TÍTULO DO PROJETO:

ESTUDO CLÍNICO-RADIOLÓGICO DE PARKINSONISMO VASCULAR E DOENÇA DE PARKINSON

I.2. PESQUISADORES RESPONSÁVEIS

Nome: Francisco Eduardo Costa Cardoso
 Identidade: CI 445116 SSP AL CPF: 445.472.184-04
 Endereço: Avenida Pasteur 89/1107 – CEP 30150-290 - Belo Horizonte – MG – Brasil
 Telefone: (0xx31) 3213-1055 Fax: (0xx31) 3213-4951
 Correio eletrônico: cardosofe@terra.com.br

Nome: Thiago Cardoso Vale
 Identidade: MG 11.569.097 CPF: 013.194.566-18
 Endereço: Rua Benjamin Constant 1053 Apto.301 Bairro Santa Helena
 CEP 36015-400 - Juiz de Fora (MG), Brasil.
 Telefone: (32) 9977-7905 Fax: (31) 3226-2167
 (31) 9616-7905 Correio eletrônico:
 thiagocardosovale@hotmail.com

I.3. INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL:

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

I.4. PROJETO APROVADO EM

**APROVADO EM 31 DE MARÇO DE
 2010 - PARECER NÚMERO ETIC
 0041.0.203.000-10**

II. TÍTULO DO PROJETO

ESTUDO CLÍNICO-RADIOLÓGICO DE PARKINSONISMO VASCULAR E DOENÇA DE PARKINSON

III. SUMÁRIO DO PROJETO

A síndrome parkinsoniana é caracterizada por bradicinesia e ao menos um dos seguintes sinais e sintomas: tremor, rigidez e instabilidade postural. Existem inúmeras etiologias para a síndrome, sendo a causa mais comum a idiopática, também conhecida como Doença de Parkinson. Trata-se de uma das doenças neurodegenerativas crônicas mais comuns nos idosos. Apesar da clássica sintomatologia, o seu diagnóstico clínico não é específico.

A síndrome parkinsoniana pode ser decorrente de causas secundárias a processos vasculares, infecciosos, traumáticos, tóxicos e neoplásicos. O denominado parkinsonismo vascular é uma causa da síndrome e suas características clínicas clássicas diferem da Doença de Parkinson: ocorrência de fatores de risco cardiovasculares; distúrbio de marcha com mínimo acometimento ou preservação da cinesia dos membros superiores; e acometimento de população mais idosa. O seu diagnóstico clínico também não é específico.

Os diagnósticos de certeza da Doença de Parkinson e do parkinsonismo vascular somente são determinados por estudos de anatomopatologia. Portanto, o diagnóstico das duas entidades na prática clínica é presuntivo e baseado em probabilidade. Esforços existem na literatura para a utilização de critérios clínicos para o diagnóstico provável das síndromes parkinsonianas. Existem apenas dois trabalhos acerca de critérios diagnósticos em parkinsonismo vascular e nenhuma comparação entre os critérios existentes foi realizada até o momento.

Objetiva-se, com o presente estudo, estudar características clínicas, neuroradiográficas e de resposta terapêutica de pacientes com parkinsonismo vascular e compará-las com pacientes portadores de Doença de Parkinson. Assim, maior entendimento e, por conseguinte, melhor assistência será destinada a portadores das duas enfermidades.

Palavras-chave:

Transtornos Parkinsonianos; Doença de Parkinson; Doença de Parkinson Secundária; Transtornos Cerebrovasculares; Doença Cerebrovascular dos Gânglios da Base; Acidente Cerebral Vascular; Diagnóstico; Levodopa.

Data prevista para o início do projeto: 05/2010, após aprovação pelo COEP-UFMG.

Data prevista para o encerramento: 05/2012

Declaração de apoio institucional: -

Eu confirmo ter lido este protocolo e, se a proposta for financiada, o trabalho será realizado e administrado pelo Departamento/Instituição, de acordo com as condições gerais do edital e das normas do Conselho Nacional de Saúde. Eu também confirmo que o Pesquisador Principal é funcionário desta instituição.

Nome:

Data:

Cargo:

IV. DESCRIÇÃO DA PESQUISA

IV.1. Objetivos da pesquisa

Estudar as características epidemiológicas, clínicas, neuroradiológicas e de resposta terapêutica de pacientes com diagnóstico presuntivo de parkinsonismo vascular e compará-las com pacientes portadores de Doença de Parkinson.

IV.2. Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa

As síndromes parkinsonianas (SP) são definidas pela combinação de bradicinesia com um ou mais dos sinais e sintomas que se seguem: tremor, rigidez e instabilidade postural.¹ Considerando que todo transtorno associado a deficiência de dopamina no neostriado pode resultar em SP, há uma longa e crescente lista de etiologias.^{2,3}

As SP constituem uma das mais prevalentes síndromes neurológicas crônicas na população idosa, representando o segundo tipo mais freqüente de movimentos anormais, superado apenas pelo tremor essencial.⁴ As SP podem ser divididas em três categorias principais: Doença de Parkinson idiopática (DP); SP secundária a acidente vascular encefálico (AVE), infecções do sistema nervoso central (SNC), trauma cranioencefálico, uso de neurolépticos ou outras drogas bloqueadoras de receptores dopaminérgicos ou que reduzem a dopamina, hidrocefalia e tumor cerebral; SP ocorrendo no contexto de doenças neurodegenerativas, sendo conhecidas como Parkinson-Plus.⁵

A DP apresenta importância especial, pois se inclui entre as mais freqüentes enfermidades neurológicas. Sua incidência aumenta progressivamente com a idade: de 17.4 em 100.000 indivíduos com idade de 50 a 59 anos de idade para 93.1 em 100.000 indivíduos com 70 a 79 anos.⁶ O risco ao longo da vida de desenvolvimento da doença alcança 1.5%.⁶ Trata-se de uma moléstia crônica e progressiva do SNC que acomete fundamentalmente o sistema motor, porém apresenta manifestações não-motoras por vezes intensas o suficiente para implicar em piora de qualidade de vida. O início da doença ocorre próximo dos 60 anos de idade, porém existem casos de início precoce, antes dos 40 anos.^{7,8} O caráter degenerativo é explicado por perda progressiva de neurônios da parte compacta da substância negra, situada no mesencéfalo. Essa degeneração é irreversível e resulta em diminuição dos níveis de dopamina no neostriado.⁹

A síndrome parkinsoniana decorrente de etiologia vascular é denominada de parkinsonismo vascular (PV). Em 1929, Critchley descreveu a existência de parkinsonismo arterioesclerótico ao estudar pacientes com rigidez, fâcies congelada e marchas de curtos passos associados à presença de demência, incontinência esfinteriana e sinais piramidais e cerebelares.¹⁰ Entretanto, após uma série de estudos nas décadas de 60 e 70, não se observaram relações entre a arterioesclerose e a DP.^{11,12} Vários outros termos se sucederam ao de Critchley: pseudo-parkinsonismo¹³, parkinsonismo de membros inferiores¹⁴ e PV, esse último utilizado mais comumente nos dias atuais.

Cardoso e colaboradores⁵, em estudo de 1100 pacientes avaliados no Ambulatório de Distúrbios de Movimentos da Universidade Federal de Minas Gerais, diagnosticaram 338 pacientes com SP. DP foi diagnosticada em 68,9% da amostra e PV em 4,7%. O percentual de PV foi surpreendente para os autores, porém eles reforçaram que a incerteza no diagnóstico clínico de PV pode ter contribuído para o aumento da freqüência dos casos. Em outro estudo similar, Silva *et al*¹⁵, ao analisarem retrospectivamente 177 pacientes com SP atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, diagnosticaram DP em 85,3% da amostra, enquanto PV foi diagnosticado em 3,4% dos casos.

O diagnóstico de DP na prática médica é essencialmente clínico. Não há testes laboratoriais, fisiológicos ou radiológicos para a confirmação diagnóstica. O padrão-ouro para o diagnóstico é o exame neuroanatomopatológico. Portanto, o diagnóstico é baseado na experiência médica e observação semiológica e da história natural da doença. Na maioria das vezes, o diagnóstico não pode ser feito em apenas uma consulta, demonstrando a necessidade de observação seriada dos pacientes.¹⁶

Duas de três manifestações cardinais da doença necessitam estar presentes para o diagnóstico de DP: bradicinesia, tremor e rigidez. Bradicinesia apresenta-se como o principal sintoma cardinal da doença.⁷ Associado à sintomatologia anterior, uma excelente resposta a terapia dopaminérgica também se fundamenta como critério para diagnosticar DP. A acurácia do diagnóstico clínico de DP é de cerca de 75% quando comparado com o método padrão-ouro.¹⁷ Porém, essa acurácia pode chegar a 90% quando o paciente é acompanhado por longo tempo com um especialista de distúrbios de movimentos.¹⁸

O PV usualmente apresenta-se como extrema dificuldade de iniciar a marcha, ataxia, bradicinesia e hipomímia discretas, rigidez dos membros, com predomínio de acometimento dos membros inferiores. Fatores de risco cardiovasculares estão frequentemente presentes: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), dislipidemia, passado de AVE, ataques isquêmicos transitórios múltiplos ou infarto agudo do miocárdio e insuficiência arterial periférica. PV caracteristicamente apresenta olfação normal, ausência de tremor de repouso e uma resposta a levodopa muito insatisfatória.¹⁹ Através desse quadro clínico, da análise de fatores de risco e resposta terapêutica, o diagnóstico de PV pode ser diferenciado de DP.⁷

A neuroimagem tem-se mostrado útil na diferenciação entre DP e PV. Winitakes e Jankovic realizaram um estudo retrospectivo de achados em tomografia computadorizada (TC) de crânio e ressonância nuclear magnética (RNM) encefálica de 69 pacientes com provável PV e em 277 pacientes com provável DP. Evidência de comprometimento vascular foi observada em 95.7% dos casos do primeiro grupo e em 22.3% de casos do segundo grupo. Envolvimento de mais de um território arterial foi encontrado em 92.8% dos casos de PV e em 17.1% dos casos de DP.²⁰ Zijlmans *et al*²¹ compararam achados de RNM encefálica de pacientes com PV e DP, tendo como controles pacientes portadores de HAS. Todos os indivíduos do grupo de PV apresentaram alterações radiográficas. Achados normais somente foram encontrados em indivíduos do grupo de DP. As principais alterações observadas no grupo de PV foram em topografia de núcleos da base, substância branca subcortical e tronco encefálico. Alguns autores argumentam que, apesar das alterações encontradas na neuroimagem de pacientes com PV, a utilização de exames radiológicos não ajuda no diagnóstico diferencial entre DP e PV.^{22,23}

Estudos que estabeleçam critérios diagnósticos de PV são escassos na literatura. Zijlmans e colaboradores²⁴, em estudo de correlação clínica e anatomopatológica em pacientes com suspeita de PV, sugerem a adoção de um possível critério para o diagnóstico clínico de PV: a) presença de parkinsonismo: definido por bradicinesia (redução de iniciativa para movimentos voluntários com progressiva redução da velocidade e amplitude de ações repetitivas em membros superiores e inferiores) associado a, ao menos, um dos seguintes: tremor de repouso, rigidez muscular, instabilidade postural ou disfunção proprioceptiva; b) doença cerebrovascular: definida por evidência de doença cerebrovascular de relevância por neuroimagem (TC de crânio ou RNM encefálica) OU pela presença de sinais e sintomas focais consistentes com AVE; c) relação entre as duas desordens anteriores: definida na prática como (1) início agudo ou progressivo de sintomas com infartos em áreas ou feixes com capacidade de modulação dos circuitos motores de gânglios da base. A definição do parkinsonismo decorrente da lesão nessas áreas seria o início de sintomas contralaterais de síndrome rígido-bradicinética em até um ano após o AVE; (2) início insidioso de parkinsonismo com lesões extensas de substância branca subcortical, com sintomas bilaterais e precocidade de marcha atáxica e disfunção cognitiva. Os autores acrescentam critérios de exclusão de PV: história de traumatismo craniano repetido, encefalite definida, tratamento com neurolépticos no início dos sintomas, presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante na TC de crânio ou RNM encefálica ou outra explicação alternativa para o parkinsonismo.

Winikates e Jankovic^{19,24} também propuseram o uso de critérios clínicos para o diagnóstico de PV: doença vascular difusa com confirmação patológica ou angiográfica (2 pontos), aparecimento de SP em até um mês após o AVE (1 ponto), história de dois ou mais episódios de AVE (2 pontos), história de 2 ou mais fatores de risco para AVE (2 pontos) e evidência de doença vascular em 2 ou mais territórios vasculares em exames de neuroimagem (1 ponto). Os fatores de risco estudados foram: HAS, DM, tabagismo, dislipidemia, presença de doença cardíaca associada ao AVE (fibrilação

atrial, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca valvar, prolapso de valva mitral, arritmias) e outros fatores de risco para AVE (história familiar de AVE, história de gota e doença vascular periférica). Pacientes com parkinsonismo e que pontuam 2 ou mais no presente critério são caracterizados como portadores de VP.

Nesse contexto e baseado na ausência de critérios diagnósticos estabelecidos, comparados e estudados por outros autores, aliado a ausência de alterações específicas nos exames de neuroimagem, objetivou-se, com o presente estudo, avaliar comparativamente os pacientes com provável PV e aqueles com diagnóstico de DP, atendidos no Ambulatório de Distúrbios de Movimentos da Universidade Federal de Minas Gerais. Ênfase será dada à comparação das características clínicas, epidemiológicas, neuroradiológicas e de resposta terapêutica de pacientes com PV, tendo como referência comparativa os pacientes com DP.

REFERÊNCIAS:

1. Jankovic J. Parkinsonism. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds). Cecil textbook of medicine. Philadelphia: Saunders, 1992: 2130-2133.
2. Cardoso F, Jankovic J. Basal ganglia and movement disorders. In Rolak L (ed.). Neurology 1993; 43(Suppl 6): S6-S16.
3. Schapira AHV. Etiology and Pathogenesis of Parkinson Disease. Neurologic Clinics 2009; 27 (3): 583-603.
4. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF, Cardoso F. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí Study). Mov Disord 2006; 21(6): 800-808.
5. Cardoso F, Camargos ST, Silva Junior GA. Etiology of parkinsonism in a Brazilian movement disorders clinic. Arq Neuropsiquiatr. 1998; 56(2):171-5.
6. Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. Neurology 1995; 45: 2143-46.
7. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet 2009; 373: 2055-66.
8. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. Neurology 2008; 71: 474-80.
9. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. J Neurol 2001; 248: 684-689.
10. Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism. Brain 1929; 52: 23-83.
11. Eadie MJ, Sutherland JM. Arteriosclerosis in parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1964; 27: 237-240.
12. Benamer HTS, Grosset DG. Vascular parkinsonism: a clinical review. Eur Neurol 2009; 61:11-15
13. Chang CM, Yu YL, Leung Sy, Fong KY. Vascular pseudoparkinsonism. Acta Neurol Scand 1992; 86: 588-592.
14. Fitz-Gerald PM, Jankovic J. Lower Body Parkinsonism: Evidence for Vascular Etiology. Movement Disorders 1989; 4(3): 249-260.
15. Silva EG, Viana MA, Quagliato EMAB. Diagnóstico de síndromes parkinsonianas em uma clínica brasileira de distúrbios do movimento. Neurociências 2005; 13(4): 173-177.
16. Litvan I, Agid Y, Goetz C, Jankovic J, Wenning GK, Brandel JP *et al.* Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. Neurology 1997; 48: 119-125.
17. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55(3):181-4.
18. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain 2002; 125(4): 861-70.
19. Zijlmans JCM, Katzenschlager R, Daniel SE, Lees AJ. The L-dopa response in vascular parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:545-547.
20. Winikates J, Jankovic J. Vascular progressive supranuclear palsy. J Neurol Transm Suppl 1994; 42: 189-201.
21. Zijlmans JCM, Thijssen HOM, Vogels OJM, Kremer HPH, Poels PJE, Schoonderwald HC *et al.* MRI in patients with suspected VP. Neurology 1995; 45: 2183-8.
22. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism: an important cause of parkinsonism in older people. Age Aging 2005; 34: 114-119.
23. Murrow RW, Schweiger GD, Kepes JJ, Koller WC. Parkinsonism due to basal lacunar state: a clinicopathological correlation. Neurology 1990; 40: 897-900.
24. Zijlmans JCM, Daniel SE, Hughes AJ, Révész T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. Mov Disord 2004; 19: 630-640.
25. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. Arch Neurol 1999; 56: 98-102.

26. Fahn S, Elton R, Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, pp 153-163, 293-304.
27. Kompoliti K, Comella CL, Goetz CG. Clinical Rating Scales in Movement Disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease & Movement Disorders*. 5th Ed. 2006, pp.692-699.
28. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992;7(1):2-13.
29. Giladi M, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M *et al*. Freezing of gate in PD. Prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56:1712-1721.
30. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
31. Melo LM, Barbosa ER, Caramelli P. Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento. *Rev psiquiatr clin* 2007; 34(4): 176-183.
32. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55(11): 1621-6.

IV.3. Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa

Trata-se de um estudo prospectivo de 80 pacientes que estão em acompanhamento regular no Ambulatório de Distúrbios de Movimentos da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Serão analisados 20 pacientes com o diagnóstico de PV e 60 pacientes com o diagnóstico de DP.

Após concordância em participação na pesquisa, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes serão avaliados no ambulatório no mesmo dia de sua consulta. Não haverá consultas extras em virtude da participação no presente projeto de pesquisa. Um questionário será utilizado para registrar informações epidemiológicas, clínicas e radiológicas da amostra em estudo. Os entrevistadores não interferirão, em hipótese alguma, em condutas adotadas pelos médicos assistentes. Dados que eventualmente não forem obtidos pela entrevista direta com os participantes serão consultados no prontuário médico.

Dentre as informações epidemiológicas e clínicas, analisaremos: sexo, idade, cor, hábitos de tabagismo, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, presença de comorbidades clínicas, passado de cirurgias e internações, duração e início dos sintomas, tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico, história familiar de parkinsonismo e de outros distúrbios de movimento. Exames físico e neurológico (nervos cranianos, avaliação cognitiva, motora, sensitiva, sinais piramidais e extrapiramidais) serão realizados. Presença de fatores de risco cardiovasculares e cerebrovasculares serão avaliados: HAS, DM, dislipidemia, doença arterial periférica, doença cardíaca (fibrilação atrial e outras arritmias, doença coronariana, insuficiência cardíaca, doença valvar, prolapso de valva mitral), passado de ataque isquêmico transitório, AVE isquêmico ou hemorrágico, traumatismo craniano, história familiar de doenças cerebrovasculares e presença de estados trombofílicos e outros distúrbios de coagulação. Serão registrados resultados de provas laboratoriais, gráficas e funcionais que comprovem a presença dos fatores de risco acima assinalados. Nenhum exame complementar será solicitado pelos pesquisadores. Todos os exames serão solicitados de acordo com a rotina do serviço.

Os portadores de parkinsonismo vascular serão submetidos aos critérios diagnósticos descritos por Zijlmans e colaboradores²⁴ e Winikates e Jankovic^{19,24}.

A escala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Score*)²⁶ será utilizada na pesquisa, assim como outras escalas de avaliação rotineira dos pacientes com SP. A comparação da resposta à levodopa será determinada através do teste "*practically defined off*" definido inicialmente pelo CAPIT (*Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation*).^{27,28} O teste consiste em retirar a medicação anti-parkinsoniana (levodopa) na véspera do exame clínico (12 horas antes). O paciente não estará sob efeito da levodopa durante a noite e será avaliado clinicamente, com aplicação da escala UPDRS, logo pela manhã, no ambulatório. O teste pretende avaliar o seu estado matutino motor funcional, em até 1 hora após o indivíduo ter acordado. Para contrastar com o efeito "*practically defined off*", uma nova avaliação clínica com aplicação da escala UPDRS será realizada no seu

IV.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

Os pesquisadores não interferirão na conduta adotada pelo médico responsável pelo paciente. Os riscos inerentes à pesquisa relaciona-se à aplicação do questionário e ao teste “*practically defined off*”, em que o paciente ficará 12 horas sem o efeito anti-parkinsoniano, podendo apresentar efeitos adversos, porém esperados, do estado “*off*”: dificuldade de iniciar marcha (*freezing*), bradicinesia e rigidez. O efeito da levodopa pode ser dividido em de curta (horas a poucos dias de ação) e longa duração (dias a semanas de ação). O teste citado anteriormente elimina apenas o efeito de curta duração da levodopa. A manutenção do efeito tardio da levodopa determina uma proteção ao indivíduo, com menor risco de efeitos adversos²⁸.

Serão garantidos o sigilo e a privacidade, sendo reservado ao participante o direito de omissão de sua identificação ou de dados que possam comprometê-la. Os dados estarão à disposição apenas dos pesquisadores envolvidos na pesquisa, os quais poderão utilizar estes dados para análise científica e divulgação dos mesmos, mantendo-se ocultas as identificações dos participantes (pacientes).

A avaliação pormenorizada e baseada em escalas e testes da amostra torna-se importante, pois a busca por informações acerca de critérios diagnósticos, evolução da doença e resposta terapêutica do PV permitem-nos avaliar futuras opções terapêuticas e coordenar esforços na educação médica. O paciente não terá benefício imediato, mas após análise e conclusão do estudo, poder-se-á auxiliar o entendimento, a abordagem e tratamento dos indivíduos acometidos por PV.

IV.6. Plano de divulgação dos resultados

Os resultados serão publicados em congressos e na forma de artigo em revistas especializadas no assunto. Planeja-se a publicação no oitavo trimestre do estudo depois de revisada a literatura e comparado os critérios diagnósticos e achados clínico-radiológicos de PV e PD.

IV.7. Explicação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

A pesquisa será suspensa caso haja prejuízo comprovado ao atendimento do paciente e/ou se a Comissão de Ética do Hospital assim o determinar.

IV.8. Local da pesquisa

A pesquisa será realizada no Ambulatório de Distúrbios de Movimento, localizado no 6ª andar do Bias Fortes, pertencente ao Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, situado na Alameda Álvaro Celso 230 – Bairro Santa Efigênia – Belo Horizonte – MG. Trata-se de um hospital terciário da rede pública que contém todas as instalações necessárias para o desenvolvimento da pesquisa. O protocolo de pesquisa consta do preenchimento de dados clínico-epidemiológicos bem como exames laboratoriais e de imagem. Tais exames fazem parte dos procedimentos rotineiros na avaliação neurológica e o hospital contém tecnologia própria e pessoal treinado e capacitado para interpretar tais exames complementares. O hospital ainda conta com prontuários periodicamente preenchidos de maneira multidisciplinar, de livre acesso aos pesquisadores, o que facilita a busca de dados faltosos.

IV.9. Orçamento financeiro detalhado

O presente estudo não necessita de orçamento financeiro e/ou recursos extras, à exceção de um bolsista para a realização do mesmo. Todas as despesas referentes à aplicação do questionário serão de responsabilidade dos pesquisadores.

IV.10. Explicitação de existência ou não de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas

Não se aplica a existência de acordos preexistentes quanto à propriedade das informações geradas. Os dados estarão à disposição apenas dos pesquisadores envolvidos na pesquisa, os quais poderão utilizar estes dados para análise científica e divulgação dos mesmos, mantendo-se ocultas as identificações dos participantes (pacientes). Inexiste qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados.

IV.11. Declaração que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não

Os pesquisadores declaram que os resultados da pesquisa serão tornados públicos sejam eles favoráveis ou não.

IV.12. Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

Os dados serão estudados com instrumentos estatísticos pertinentes e apresentados na forma de publicação em periódico notório nas ciências médicas e/ou apresentado em eventos médicos (congressos). Uma via do termo de consentimento livre e esclarecido ficará com o sujeito de pesquisa e uma segunda via ficará com o pesquisador. Após término da pesquisa, os dados serão arquivados durante 2 anos, sendo descartados após.

V. INFORMAÇÕES RELATIVAS AOS SUJEITOS DA PESQUISA

V.1. Descrição das características da população a estudar

A população alvo do estudo será composta por 80 pacientes acima de 20 anos de idade, independente do sexo, cor, estado civil, classe e grupo social. 20 pacientes com diagnóstico de PV serão selecionados e comparados a 60 pacientes com DP.

5.1 – Critérios de inclusão

- Homens e mulheres com idade > 20 anos;
- Pacientes com diagnóstico clínico presuntivo de DP idiopática, em uso de levodopa;
- Pacientes com diagnóstico clínico de PV de acordo com critérios de Zijlmans *et al*²⁴, em uso de levodopa;
- Pacientes com diagnóstico clínico de PV de acordo com critérios de Winikates e Jankovic^{19,24}, em uso de levodopa;
- Concordância e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

5.2 – Critérios de exclusão

- Portadores de traumatismo crânio encefálico;
- Portadores de neoplasias cerebrais;
- Portadores de demência de Alzheimer;
- Idade inferior a 20 anos;
- Mulheres grávidas ou em período de amamentação;
- Presença de qualquer condição que na opinião do investigador possa significar risco para o paciente;

- Paciente com rebaixamento do nível de consciência;
- Paciente incapaz de compreender os objetivos do estudo e/ou o consentimento informado;
- Não concordância do paciente quanto à participação no estudo;
- O não preenchimento adequado do protocolo;
- A impossibilidade de localizar ou acompanhar os pacientes após o início do estudo;
- A presença de dados insuficientes e inconclusivos.

V.2. Descrição dos métodos que possam afetar diretamente os sujeitos da pesquisa

Além da utilização de questionários que, por ventura, podem trazer constrangimentos, principalmente na esfera psicológica e na demanda de tempo para a sua aplicação, a adoção do teste “*practically defined off*” afeta diretamente os sujeitos de pesquisa. A comparação da resposta à levodopa será determinada através desse teste, definido inicialmente pelo CAPIT (*Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation*).^{27,28} O teste consiste em retirar a medicação anti-parkinsoniana (levodopa) na véspera do exame clínico (12 horas antes). O paciente não estará sob efeito da levodopa durante a noite e será avaliado clinicamente, com aplicação da escala UPDRS, logo pela manhã, no ambulatório. O teste pretende avaliar o seu estado matutino motor funcional, em até 1 hora após o indivíduo ter acordado. Para contrastar com o efeito “*practically defined off*”, uma nova avaliação clínica com aplicação da escala UPDRS será realizada no seu melhor estado “*on*”. Esse efeito “*on*” seria o ponto de otimização da funcionalidade motora do indivíduo. Para tal, a levodopa será administrada no ambulatório e a escala UPDRS aplicada a cada 20 minutos para avaliação de melhora da funcionalidade motora, atentando para a duração e intensidade de melhora. Os inconvenientes da utilização do teste são avaliações seriadas através de escalas de funcionalidade motora e o período sem utilização de medicação anti-parkinsoniana que pode trazer efeitos adversos, embora esperados, de bradicinesia, rigidez e *freezing*²⁸.

V.3. Identificação das fontes de material para a pesquisa

Os registros e dados do paciente serão coletados e utilizados de acordo com os propósitos da pesquisa. São de propriedade da instituição e somente serão disponibilizados ao serviço de neurologia do hospital e aos pesquisadores do presente estudo. Não há nenhuma intenção de utilizar os dados do paciente com outro propósito a não ser aquele referente à pesquisa. Eventualmente, dados poderão ser consultados retrospectivamente no prontuário do paciente.

V.4. Descrição do plano de recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos

O recrutamento de indivíduos ocorrerá de acordo com a demanda de pacientes do Ambulatório de Distúrbios de Movimento do Hospital das Clínicas / UFMG. Aqueles indivíduos que receberam o diagnóstico de DP ou PV no ambulatório serão selecionados, respeitados os critérios de inclusão e exclusão. Nesse momento, os pesquisadores coletarão os dados do protocolo, através de anamnese, aplicação das escalas, exames físico e neurológico.

V.5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Encontra-se em anexo formulário de consentimento livre e esclarecido (de acordo com o item IV da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde), específico para a pesquisa, para a apresentação do Comitê de Ética em Pesquisa, com informações sobre as circunstâncias nas quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza das informações a serem fornecidas aos sujeitos da pesquisa. **(anexo 1)**

V.6. Descrição de quaisquer riscos, com avaliação de sua possibilidade e gravidade

Conforme anteriormente assinalado, riscos de efeitos adversos, porém esperados, de bradicinesia, rigidez e *freezing* podem ocorrer devido à retirada de 12 horas de medicação anti-parkinsoniana. Sua gravidade é pequena, desde que o paciente seja adequadamente informado e medidas de precauções de queda da própria altura sejam tomadas. Se muito incapacitado, interrompe-se o protocolo e dá-se a medicação. Conforme mencionado anteriormente, o teste abole o efeito de curta duração da levodopa, mantendo o efeito tardio da droga, o que desfavorece o aparecimento de efeitos colaterais mais incapacitantes²⁸.

V.7. Descrição das medidas para proteção ou minimização de quaisquer riscos eventuais

Os dados coletados são sigilosos e serão protegidos em local apropriado dentro da própria instituição. Os protocolos serão manipulados apenas pelos pesquisadores. Os riscos referentes ao teste "*practically defined off*" serão explicitados ao paciente e acompanhantes e as devidas precauções de evitar queda da própria altura devido ao "*freezing*" serão tomadas.

V.8. Explicitar se há previsão de ressarcimento de gastos (quais) aos sujeitos da pesquisa

A participação do sujeito de pesquisa como voluntário não auferirá nenhum privilégio, seja ele de caráter financeiro ou de qualquer natureza, podendo se retirar do projeto em qualquer momento sem lhe qualquer prejuízo.

TERMO DE COMPROMISSO

O Termo de Compromisso dos pesquisadores responsáveis em cumprir os termos da Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, está em anexo.

VI. QUALIFICAÇÃO DOS PESQUISADORES

Em anexo, estão os *Curriculum vitae* simplificados (modelo CNPq – Lattes) do pesquisador responsável e dos participantes (datado e assinado).

7.2 APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO

1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Comitê de Ética e Pesquisa

1 – Identificação do Responsável pela execução da pesquisa:

Título: **ESTUDO CLÍNICO-RADIOLÓGICO DE PARKINSONISMO VASCULAR E DOENÇA DE PARKINSON**

Coordenador do Projeto: Francisco Eduardo Costa Cardoso

Participantes: Thiago Cardoso Vale; Paulo Caramelli

Telefone de contato do Coordenador: (0xx31) 3213-1055

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa: Av. Antônio Carlos, 6627 Campus Pampulha Prédio da FUNDEP, 2º. Andar, sala 2005. Telefone: 3409-4592. Email: coep@prpq.ufmg.br

1) Introdução

Parkinsonismo vascular é uma doença em que o indivíduo manifesta sinais e sintomas de parkinsonismo (rigidez muscular, dificuldade de marcha, tremor, redução de amplitude e destreza de movimentos) associados a uma causa vascular (derrame cerebral). Muitas incertezas existem no diagnóstico e manejo terapêutico dos portadores de parkinsonismo vascular.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo estudar as características epidemiológicas, clínicas, neuroradiológicas e de resposta ao tratamento de pacientes com diagnóstico de parkinsonismo vascular e compará-las com pacientes portadores de Doença de Parkinson. Os dados coletados servirão para definir melhor as características da sua doença, visando desencadear melhor assistência médica.

2) Procedimentos do estudo

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais. Os responsáveis pelo projeto são o Dr. Francisco Cardoso e Dr. Thiago Cardoso Vale. Antes de aceitar participar da pesquisa, leia atentamente as explicações abaixo que informam sobre o protocolo de pesquisa:

Você será consultado conforme a rotina do serviço do ambulatório. Além das perguntas de praxe de uma consulta médica, os exames físico e neurológico serão realizados. Escalas e testes específicos da doença serão realizados, conforme rotina do serviço. Um teste específico será o único adotado para fins do presente estudo. Nesse teste, você ficará 12 horas sem receber a medicação anti-Parkinson (levodopa) na véspera do exame ambulatorial agendado conforme rotina. Você será atendido logo no início da manhã e será submetido a exame neurológico completo e aplicação de escala de avaliação de capacidades motoras. Após o término da consulta, você receberá a dose de levodopa habitual utilizada e será reavaliado de 20/20 minutos através da aplicação da mesma escala de avaliação de capacidades motoras. Serão cinco reavaliações no total, com duração estimada de 1 hora após a consulta médica.

3) Riscos e benefícios

A sua participação como voluntário não auferirá nenhum privilégio, seja ele de caráter financeiro ou de qualquer natureza, podendo se retirar do projeto em qualquer momento sem nenhum prejuízo.

A sua participação envolverá risco inerente à aplicação do questionário e desconforto do tempo de aplicação do teste específico para a pesquisa (1 hora após a consulta). Não haverá nenhum procedimento invasivo ou pedido de exame além da rotina médica assistencial. Os riscos inerentes ao teste consistem em rigidez, dificuldade de marcha e de iniciar movimentos. Tais efeitos podem eventualmente determinar queda da própria altura. Portanto, devidas medidas de precauções de queda serão passadas a cuidadores ou familiares os quais, por conseguinte, devem obrigatoriamente acompanhá-lo na consulta.

4) Sigilo e privacidade

Serão garantidos o sigilo e privacidade, sendo reservado ao participante o direito de omissão de sua identificação ou de dados que possam comprometê-lo. Os dados obtidos no estudo serão divulgados na forma de números por uma análise estatística. Na apresentação dos resultados não serão citados os nomes dos participantes.

5) Autonomia

Você poderá recusar a participar da pesquisa e poderá abandonar o procedimento em qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo. Durante a entrevista e preenchimento do protocolo, você poderá recusar a responder qualquer pergunta que por ventura lhe causar algum constrangimento. A não participação na presente pesquisa não implicará em mudanças na relação entre você e seu médico assistente.

Uma via deste documento ficará com você, o sujeito de pesquisa, e uma segunda via ficará com o pesquisador. Na eventualidade de permanência de dúvidas com relação à pesquisa, entre em contato com um dos médicos responsáveis pela pesquisa.

Li as informações contidas nesse documento antes de assinar o termo de consentimento. Declaro que toda a linguagem técnica utilizada na descrição do estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas a todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade. Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade de participar do estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20____.

Nome do paciente: _____ **Assinatura:** _____

CPF:

Endereço:

Telefones:

Identidade:

Nome do pesquisador: Francisco Eduardo Costa Cardoso Assinatura: _____

Endereço: Avenida Pasteur 89/1107 CEP 30150-290, Belo Horizonte (MG), Brasil

Telefone: (0xx31) 3213-1055

FAX: (0xx31) 3213-4951 Correio eletrônico:

cardosofe@terra.com.br

7.3 APÊNDICE 3: ADENDO AO PROTOCOLO DE PESQUISA

ADENDO AO PROJETO DE PESQUISA

"ESTUDO CLÍNICO-RADIOLÓGICO DE PARKINSONISMO VASCULAR E DOENÇA DE PARKINSON"

CAAE - 0041.0.203.000-10

Aprovado em 05-04-2010

Venho por meio desta solicitar apresentar o relatório parcial do projeto e apresentar justificativa para a não conclusão do mesmo dentro do cronograma original. Aproveito para apresentar-lhe novo cronograma e solicitar modificação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) da pesquisa supracitada. O cronograma original não foi seguido por motivo de inclusão da pesquisa como projeto de mestrado do pós-graduando Dr. Thiago Cardoso Vale. A modificação do TCLE foi necessária em virtude da dificuldade de realização das ressonâncias magnéticas encefálicas solicitadas de forma rotineira conforme rotina do ambulatório de Movimentos Anormais, do Serviço de Neurologia. O exame foi incluído como etapa do projeto de pesquisa ao contrário do que foi apontado no TCLE anterior, em que nenhum exame seria solicitado pelos pesquisadores, sendo feitos conforme rotina do serviço. Informo-lhe que o orçamento para a realização dos exames foi conseguido através da FAPEMIG/UNIVERSAL (FUNDEP 18778) e que o paciente será ressarcido se necessitar de custos adicionais com alimentação e transporte para a realização do mesmo. Os pacientes que já realizaram o exame conforme rotina do serviço permanecerão com o TCLE anterior e aqueles que ainda necessitarem da realização do mesmo terão o TCLE substituído pela nova versão, após aprovação pelo comitê.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Francisco Eduardo Costa Cardoso

7.4 APÊNDICE 4: NOVO TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Comitê de Ética e Pesquisa

Prezado,

Venho por meio desta convidar-lhe a participar de uma pesquisa denominada "Estudo clínico-radiológico de Parkinsonismo vascular e doença de Parkinson" a ser realizada no âmbito do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, sob a orientação do Professor Francisco Eduardo Costa Cardoso a propósito de tese de mestrado do pós-graduando Dr. Thiago Cardoso Vale. Favor, atente-se às informações abaixo discriminadas que detalham o projeto de pesquisa e como você participará.

Identificação do Responsável pela execução da pesquisa:

Título: **ESTUDO CLÍNICO-RADIOLÓGICO DE PARKINSONISMO VASCULAR E DOENÇA DE PARKINSON**

Coordenador do Projeto: Francisco Eduardo Costa Cardoso

Participantes: Thiago Cardoso Vale; Paulo Caramelli

Nível: Mestrado

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Fomento: FAPEMIG - Universal

Telefone de contato do Coordenador: (0xx31) 3213-1055

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa: Av. Antônio Carlos, 6627 Campus Pampulha Prédio da FUNDEP, 2º. Andar, sala 2005. Telefone: 3409-4592. Email: coep@prpq.ufmg.br

2) Introdução

Parkinsonismo vascular é uma doença em que o indivíduo manifesta sinais e sintomas de parkinsonismo (rigidez muscular, dificuldade de marcha, tremor, redução de amplitude e destreza de movimentos) associados a uma causa vascular (derrame cerebral). Muitas incertezas existem no diagnóstico e manejo terapêutico dos portadores de parkinsonismo vascular.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como objetivo estudar as características epidemiológicas, clínicas, neuroradiológicas e de resposta ao tratamento de pacientes com diagnóstico de parkinsonismo vascular e compará-las com pacientes portadores de doença de Parkinson. Os dados coletados servirão para definir melhor as características da sua doença, visando desencadear melhor assistência médica.

2) Procedimentos do estudo

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais. Os responsáveis pelo projeto são o Dr. Francisco Cardoso e Dr. Thiago Cardoso Vale. Antes de aceitar participar da pesquisa, leia atentamente as explicações abaixo que informam sobre o protocolo de pesquisa

Você será consultado conforme a rotina do serviço do ambulatório. Além das perguntas de praxe de uma consulta médica, os exames físico e neurológico serão realizados. Escalas e testes específicos da doença serão realizados, conforme rotina do serviço. Um teste específico será o único adotado para fins do presente estudo. Nesse teste, você ficará 12 horas sem receber a medicação anti-Parkinson (levodopa) na véspera do exame ambulatorial agendado conforme rotina. Você será atendido logo no início da manhã e será submetido a exame neurológico completo e aplicação de escala de avaliação de capacidades motoras. Após o término da consulta, você receberá a dose de levodopa habitual utilizada e será reavaliado de 20/20 minutos

através da aplicação da mesma escala de avaliação de capacidades motoras. Serão cinco reavaliações no total, com duração estimada de 1 hora após a consulta médica.

Um exame complementar específico será o único adotado para fins do presente estudo, desde que você não o possua com data recente (após janeiro de 2012). O exame é a ressonância magnética encefálica que será realizada no Centro de Tomografia e Ressonância de Minas Gerais, localizado na rua Francisco Sales, número 1622, em data e horário agendado e conveniente a sua escolha, sem custo. A duração do exame é de aproximadamente 30 minutos e não envolverá administração de contraste iodado.

3) Riscos e benefícios

A sua participação como voluntário não auferirá nenhum privilégio, seja ele de caráter financeiro ou de qualquer natureza, podendo se retirar do projeto em qualquer momento sem nenhum prejuízo. A marcação do exame coincidirá com o seu retorno no ambulatório, o que não trará despesas extras com transporte e hospedagem. Na impossibilidade de marcação no mesmo dia, os custos com transporte e alimentação seu e de 1 familiar acompanhante serão pagos pelos pesquisadores, mediante apresentação de nota fiscal dos gastos.

A sua participação envolverá risco inerente à aplicação do questionário e desconforto do tempo de aplicação dos testes cognitivos e motores e do exame de ressonância magnética encefálica. Os riscos inerentes ao teste da retirada da medicação anti-Parkinson pela manhã consistem em rigidez, dificuldade de marcha e de iniciar movimentos. Tais efeitos podem eventualmente determinar queda da própria altura. Portanto, devidas medidas de precauções de queda serão passadas a cuidadores ou familiares os quais, por conseguinte, devem obrigatoriamente acompanhá-lo na consulta. Para a realização do exame de ressonância, você deverá permanecer deitado em ambiente pequeno e sem fazer movimentos. Algumas pessoas podem apresentar claustrofobia (medo de permanecer em locais fechados) e podem não tolerar a realização do exame. Se tal fato ocorrer, não haverá nenhuma penalidade ou custos para você, estando-lhe garantido o seu acompanhamento e tratamento ambulatorial de rotina. Não haverá nenhum procedimento invasivo. Não serão utilizados contraste nem sedação para o exame da ressonância magnética encefálica.

4) Sigilo e privacidade

Serão garantidos o sigilo e privacidade, sendo reservado ao participante o direito de omissão de sua identificação ou de dados que possam comprometer-lo. Os dados obtidos no estudo serão divulgados na forma de números por uma análise estatística. Na apresentação dos resultados não serão citados os nomes dos participantes. Os dados coletados serão armazenados por um período de um ano no Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas, terceiro andar, ala oeste, localizada na avenida Professor Alfredo Balena 110 após o término da pesquisa. Após esse período, os dados coletados serão desprezados.

5) Autonomia

Você poderá recusar a participar da pesquisa e poderá abandonar o procedimento em qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo. Durante a entrevista e preenchimento do protocolo, você poderá recusar a responder qualquer pergunta que por ventura lhe causar algum constrangimento. A não participação na presente pesquisa e a impossibilidade de realização da ressonância encefálica por claustrofobia não implicarão em mudanças na relação entre você e seu médico assistente.

Uma via deste documento ficará com você, o sujeito de pesquisa, e uma segunda via ficará com o pesquisador. Na eventualidade de permanência de dúvidas com relação à pesquisa, entre em contato com um dos médicos responsáveis pela pesquisa. Caso aceite em participar da pesquisa, favor assine e date este documento.

Li as informações contidas nesse documento antes de assinar o termo de consentimento. Declaro que toda a linguagem técnica utilizada na descrição do estudo de pesquisa foi satisfatoriamente explicada e que recebi respostas a todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Compreendo que sou livre para me retirar do estudo em qualquer momento, sem perda de benefícios ou qualquer outra penalidade. Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade de participar do estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20____.

Nome do paciente: _____ **Assinatura:** _____

CPF:

Endereço:

Telefones:

Identidade:

Nome do pesquisador: Francisco Eduardo Costa Cardoso Assinatura: _____

Endereço: Avenida Pasteur 89/1107 CEP 30150-290, Belo Horizonte (MG), Brasil

Telefone: (0xx31) 3213-1055 FAX: (0xx31) 3213-4951 Correio eletrônico: cardosofe@terra.com.br

Nome do orientando: Thiago Cardoso Vale Assinatura: _____

Endereço: Avenida Professor Alfredo Balena 100 Terceiro Andar - Setor Neurologia CEP 30130100, Belo Horizonte (MG), Brasil Telefone: (0xx31) 3409-9417 Correio eletrônico: thiagocardosovale@hotmail.com

7.5 APÊNDICE 5: INSTRUMENTO DE PESQUISA

Protocolo de Pesquisa – Parkinson Vascular

I. Data do protocolo:

II. Identificação:

Nome completo:

Prontuário:

Sexo: Idade: Cor:

III. GRUPO DO ESTUDO: Doença de Parkinson () Parkinson Vascular ()

IV. História clínica:

IV0. Modo de instalação: () súbito () gradual

IV1. Co-morbidades clínicas:

IV2. Passado de cirurgias, internações, hábitos sociais:

IV3. História familiar de parkinsonismo: () Sim () Não

IV4. Ano de início de sintomas parkinsonianos: _____

IV5. Ano em que foi realizado o diagnóstico da síndrome parkinsoniana: _____

IV6. Medicações, Doses e Tempo de uso:

- LEVODOPA >>> _____ >>>> _____
- OUTRAS:

- Flutuações: () sim () não
- Discinesias: () sim () não

IV7. Psicose ou alucinações: () sim () não

IV8. Curso clínico: () progressivo () degraus () estável

IV9. Aplicação dos critérios de Zijlmans e colaboradores para Parkinson Vascular:

- () Presença de Parkinsonismo: bradicinesia + ao menos um dos seguintes: tremor de repouso, rigidez muscular, instabilidade postural ou disfunção proprioceptiva.
- () Doença cerebrovascular definida por
 - Neuroimagem
 - TC crânio = data __/__/__
Laudo:

 - RM encefálica = data __/__/__
Laudo:

 - OU sinais e sintomas consistentes de AVE
- () Relação entre as duas desordens anteriores, definida na prática como:
 - (1) início agudo ou progressivo de sintomas com infartos em áreas ou feixes com capacidade de modulação dos circuitos motores de gânglios da base – início de sintomas contralaterais de síndrome rígido-bradicinética em até 1 ano após AVE
 - (2) Início insidioso de parkinsonismo com lesões extensas de substância branca subcortical com sintomas bilaterais e precocidade de marcha atáxica e disfunção cognitiva.

IV10. Aplicação dos critérios de Winikates e Jankovic para Parkinson Vascular:

* Parkinsonismo + ≥ 2 pontos = PV

- () Doença vascular difusa com confirmação patológica ou angiográfica (2 pontos)
- () Aparecimento de síndrome parkinsoniana em até 1 mês após o AVE (1 ponto)
- () História de 2 ou mais episódios de AVE (2 pontos)
- () História de 2 ou mais fatores de risco para AVE (2 pontos)
 - () HAS
 - () DM2
 - () Tabagismo
 - () Dislipidemia
 - () Doença cardíaca + AVE (FA, ICo, ICC, PVM, arritmias)
 - () História familiar de AVE
 - () História de gota
 - () História de doença vascular periférica
- () Evidência de doença vascular ≥ 2 territórios vasculares pela imagem (1 ponto)

IV11. Provas laboratoriais/gráficas/funcionais para comprovar fatores de risco:

- Duplex de carótidas e vertebrais:
- Duplex de membros inferiores:
- Eletrocardiograma:
- Ecocardiograma:
- Colesterol total e frações:
- Ácido úrico:
- Glicemia de jejum:
- Outras provas (especificar):

V. Aplicação de escalas e testes específicos (anexar cópias das escalas)

V1: UPDRS:

V2: Practically defined-off

- UPDRS no estado off:
- UPDRS no estado on:
- Freezing de marcha no estado off: Pontuação da escala Giladi _____
- Freezing de marcha no estado on: Pontuação da escala Giladi _____

V3: Mini-exame do estado mental (MEEM)

V4: Escala FAB (Frontal Assessment Battery)

V5: Escala EXIT 25 (teste de funções executivas)

Lista de abreviaturas:

AVE: Acidente Vascular Encefálico
 HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica
 TC: tomografia computadorizada
 RM: ressonância magnética
 FA: fibrilação atrial
 ICC: insuficiência cardíaca congestiva
 ICo: insuficiência coronariana
 PVM: prolapso de valva mitral
 UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale

7.6 APÊNDICE 6: MANUAL DE CODIFICAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Não [0]

Sim [1]

1 - Grupo de Estudo (GRUPO)

Doença de Parkinson sem lesão vascular [0]

Doença de Parkinson com lesão vascular [1]

Parkinson Vascular [3]

2 - Sexo (SEX)

Masculino [0]

Feminino [1]

3 - Idade (AGE)

4 - Escolaridade (SCHOOL) em anos

5 - Presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS)

6 - Presença de diabetes melito (DM2)

7 - Presença de dislipidemia (DIS)

8 - Passado de infarto agudo do miocárdio/angina estável, instável (IAM)

9 - Passado de acidente vascular encefálico/AIT (AVE)

10 - Presença de tabagismo (SMOKE)

11 - Presença de alcoolismo (DRINK)

12 - História Familiar de Parkinsonismo (FAMILY)

13 - Ano em que iniciou os sintomas (T.ONSET = time of onset) em anos

14 - Modo de instalação dos sintomas (M. ONSET = mode of onset)

Súbito [0]

Gradual [1]

15 - Curso clínico da doença (CURSOCLI = curso clínico)

Estável [0]

Progressivo lento [1]

Progressivo rápido [2]

16 - Ano em que foi realizado o diagnóstico da doença (DELAY) em anos

17 - Tempo de uso da levodopa (T. LEVO = time of levodopa use) em anos

18 - Dose atual da levodopa (D. LEVO = dose of levodopa) em miligramas

19 - Uso de agonista dopaminérgico (PRAMI = pramipexol)

20 - Uso de inibidor de COMT (ENTA = entacapone)

21 - Uso de antagonista NMDA (AMAN = amantadina)

22 - Presença de flutuações (FLUTUA)

23 - Presença de discinesia (DISCINESIA)

24 - Presença de psicose ou alucinações (PSICO)

25 - Presença de parkinsonismo de membros inferiores (PAR MMII)

26 - Presença de bradicinesia (BRAD)

27 - Presença de rigidez (RIG)

- 28 - Presença de tremor (TREMOR)
- 29 - Presença de instabilidade postural (POSTURE)
- 30 - Presença de incontinência urinária (URINE)
- 31 - Presença de quedas (FALL)
- 32 - Presença de piramidalismo (PIRAMID)
- 33 - Presença de declínio cognitivo (COGN)
- 34 - Pontuação no MEEM (MEEM)
- 35 - Presença de disfunção executiva (EXE)
- 36 - Pontuação na FAB (FAB)
- 37 - Pontuação na EXIT25 (EXIT25)
- 38 - Presença de freezing (FREEZE)
- 39 - Pontuação da escala de Giladi (GILADI)
- 40 - Presença de freezing em "ON"(FREEZE2)
- 41 - Pontuação da escala de Giladi em "ON" (GILADI2)
- 42 - Pontuação do item 3 da escala de Giladi (GILADI3)
- 43 - Preenche critérios de Zijlmans (ZILJMANS)
- 44 - Preenche critérios de Winitakes (WINITAKES)
- 45 - Preenche critérios de demência vascular (DV)
- 46 - Pontuação no escore Hachinski (HACHINSKI)
- 47 - Pontuação na escala de atividades básicas de vida (KATZ)
- 48 - Pontuação na escala de atividades instrumentais de vida (PFEFFER)
- 49 - Pontuação na escala UPDRS em "OFF"(UPDRS)
- 50 - Pontuação na escala UPDRS em "ON" (UPDRS1)
- 51- Porcentagem de decréscimo de OFF para ON (%DECRÉSCIMO)
- 52- Pontuação na parte III da escala UPDRS (UPDRS III)
- 53- Pontuação na parte III da escala UPDRS em ON (UPDRS III1)
- 54 - Porcentagem de decréscimo de OFF para ON (%DECRÉSCIMO1)
- 55 - Estágio Hoehn-Yahr (H & Y) em "OFF" (HY)
- 56 - Estágio Hoehn-Yahr (H & Y) em "ON" (HY1)
- 57 - Padrão de lesão que predomina na neuroimagem (IMAGEM)
 - Normal [0]
 - Apenas atrofia de leve a moderada [1]
 - Hiperintensidades periventriculares inespecíficas em T2 [2]
 - Infarto lacunar único [4]
 - Múltiplos infartos lacunares [8]
 - Lesão extensa de substância branca [16]
- 58 - Pontuação no FAZEKAS score (FAZEKAS)

7.7 APÊNDICE 7: ESTÁGIO HOEHN-YAHR MODIFICADO

ESTÁGIO 0 = Sem sinais de doença

ESTÁGIO 1 = Doença unilateral

ESTÁGIO 1,5 = Doença unilateral com envolvimento axial.

ESTÁGIO 2 = Doença bilateral, sem alteração do reflexo postural.

ESTÁGIO 2,5 = Doença bilateral leve, com recuperação no *pull test*.

ESTÁGIO 3 = Doença bilateral leve a moderada com alguma instabilidade postural e fisicamente independente

ESTÁGIO 4 = Incapacidade grave, ainda capaz de andar ou ficar de pé sem auxílio.

ESTÁGIO 5 = Restrito a cadeira de rodas ou ao leito.

7.8 APÊNDICE 8: ESCALA MDS-UPDRS

I. *PENSAMENTO, COMPORTAMENTO E HUMOR*

1. Prejuízo Intelectual

(Relacionado à demência ou a intoxicação por drogas)

0 = Sem alteração

1 = Alteração leve. Esquecimento frequente para dados recentes mas sem muito prejuízo funcional.

2 = Perda de memória moderada com alguma desorientação e dificuldade para lidar com problemas complexos. Prejuízo leve nas atividades em casa com com ocasional necessidade de ajuda.

3 = Perda de memória grave com desorientação têmporo-espacial. Prejuízo funçãoal importante no que se refere a lidar com problemas comuns.

4 = Perda de memória grave com preservação apenas da orientação pessoal. Incapaz de fazer julgamentos ou solucionar problemas. Necessita de muita ajuda em cuidados pessoais. Não pode ser deixado sozinho.

2. Desordem do pensamento

0 = Sem alteração.

1 = Sonhos vívidos.

2 = Alucinações "benignas" com manutenção do *insight*.

3 = Alucinações e delírios (ocasionais ou mesmo freqüentes) sem *insight*, podendo interferir nas atividades da vida diária.

4 = Alucinações persistentes, delírios ou psicose florida. Incapaz de cuidar de si próprio.

3. Depressão

1 = Períodos de tristeza ou sentimentos de culpa maiores que o normal não sustentado por dias ou semanas.

2 = Depressão sustentada (1 semana ou mais).

3 = Depressão sustentada com sintomas vegetativos (insônia, perda de peso, anorexia, perda de interesse)

4 = Depressão sustentada com sintomas vegetativos e ideação suicida.

4. Motivação/Iniciativa

0 = Normal.

1 = Menos ativo que o usual, mais passivo.

2 = Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades eletivas (não rotineiras)

3 = Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades diárias (rotineiras)

4 = Completa perda de iniciativa

II. ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA ("on" e "off")

5. Fala

- 0 = Normal.
- 1 = Levemente afetada Sem dificuldade de ser entendido.
- 2 = Moderadamente afetada. Solicitada algumas vezes para repetir sentenças.
- 3 = Gravemente afetada. Solicitada com frequência para repetir sentenças.
- 4 = Ininteligível a maior parte do tempo.

6. Salivação

- 0 = Normal.
- 1 = Excesso leve de saliva na boca, podendo babar durante a noite.
- 2 = Excesso moderado de salivação na, pode babar também durante o dia
- 3 = Excesso de salivação importante
- 4 = Excesso de salivação requerendo constantemente lenços para limpar a saliva

7. Deglutição

- 0 = Normal.
- 1 = Raramente engasga.
- 2 = Occasionalmente engasga.
- 3 = Necessita de alimentação pastosa
- 4 = Necessita de sonda ou tubo de gastrostomia.

8. Escrita

- 0 = Normal.
- 1 = Levemente lenta ou com letras pequenas.
- 2 = Moderadamente lenta ou com letras pequenas; todas palavras legíveis.
- 3 = Gravemente afetada; nem todas as palavras são legíveis
- 4 = A maioria das palavras não são legíveis.

9. Cortar comida e manejar utensílios domésticos

- 0 = Normal.
- 1 = Lento e algo desajeitado, mas não necessita de auxílio
- 2 = Pode cortar a maior parte da comida apesar de lento e desajeitado, alguma ajuda pode ser necessária.
- 3 = A comida deve ser cortada por outra pessoa, mas ainda pode se alimentar sozinho.
- 4 = Necessita ser alimentado

10. Vestir-se

0 = Normal.

1 = Lento mas não necessita de auxílio

2 = Necessita de assistência ocasional com abotoamentos e colocar os braços nas mangas.

3 = Necessita de ajuda considerável, faz pouco sozinho.

4 = Necessita de auxílio não faz nada sozinho

11. Higiene

0 = Normal.

1 = Lento mas não necessita de auxílio.

2 = Necessita de ajuda para tomar banho e é bastante lento para a higiene corporal

3 = Necessita de auxílio para se lavar, escovar os dentes, escovar os cabelos e ir ao banheiro

4 = Catéter de Foley ou outros auxílios mecânicos

12. Virar na cama e ajustar as roupas de cama

0 = Normal.

1 = Lento e algo desajeitado, mas não necessita de auxílio

2 = Pode virar sozinho na cama e ajustar a roupa de cama mas com grande dificuldade

3 = Pode iniciar mas não completa o movimento.

4 = Não realiza o movimento

13. Quedas (não relacionadas ao 'freezing')

0 = None.

1 = Quedas raras

2 = Quedas ocasionais, menos de uma por dia.

3 = Quedas em frequência de uma ao dia

4 = Quedas na frequência de mais de uma ao dia

14. 'Freezing' ao caminhar

0 = Nenhuma.

1 = Freezings raros ao caminhar, pode haver festinação

2 = Freezing ocasional ao caminhar.

3 = Freezings frequentes ao caminhar, quedas frequentes.

4 = Quedas frequentes com o freezing

15. Caminhar

0 = Normal.

1 = Dificuldade leve. Diminuição da sincinesia dos braços e tendência a arrastar a perna

2 = Dificuldade moderada, mas não requer assistência (ou assistência mínima)

3 = Grave dificuldade ao caminhar requerendo assistência.

4 = Não pode caminhar, mesmo com assistência.

16. Tremor

(Queixa do paciente)

- 0 = Ausente
- 1 = Leve e não frequentemente presente
- 2 = Moderada; incomoda o paciente
- 3 = Grave, interfere com muitas atividades
- 4 = Muito grave, interfere com a maioria das atividades

17. Queixas somáticas relacionadas com o parkinsonismo

- 0 = Nenhuma
- 1 = Ocasionalmente tem dormência, prurido ou dor leve
- 2 = Frequentemente há dormência, prurido ou dor leve
- 3 = Sensação de dor freqüente.
- 4 = Dor excruciante

III. EXAME MOTOR**18. Fala**

- 0 = Normal.
- 1 = Diminuição da expressão, dicção e/ou volume.
- 2 = Monótona, moderadamente afetada, mas inteligível.
- 3 = Bastante afetada com dificuldade de compreensão
- 4 = Ininteligível

19. Expressão Facial

- 0 = Normal.
- 1 = Hipomimia mínima. Face em máscara.
- 2 = Diminuição leve mas definitivamente anormal da expressão facial
- 3 = Hipomimia moderada; lábios entreabertos parte do tempo
- 4 = Fácies congelada com perda severa ou completa perda de expressão facial, lábios entreabertos em aproximadamente 1 cm ou mais

20. Tremor de repouso

(cabeça, extremidades superior e inferior)

0 = Ausente.

1 = Tremor leve e infrequente

2 = Moderado em amplitude e persistente, ou, moderado em amplitude e intermitente.

3 = Moderado em amplitude e presente a maior parte do tempo

4 = Grave em amplitude e presente a maior parte do tempo

21. Tremor de ação ou postural

0 = Ausente.

1 = Leve; presente com ação.

2 = Moderado na amplitude, presente com ação.

3 = Moderado na amplitude tanto postural quanto com a ação.

4 = Grave em amplitude; interfere com alimentação.

22. Rigidez

(Julgado a partir de movimentos passivos nas grandes articulações estando o paciente assentado e relaxado.

0 = Ausente.

1 = Leve.

2 = Leve a moderada.

3 = Importante no entanto realizada toda a amplitude do movimento.

4 = Grave, amplitude do movimento vencida com muita dificuldade.

23. Bater de dedos

(Paciente bate o polegar com indicador em rápida sucessão)

0 = Normal.

1 = Leve lentidão e/ou redução na amplitude.

2 = Moderadamente prejudicado. Fadiga precoce.

3 = Gravemente prejudicado. Hesitação frequente na iniciação do movimento.

4 = Mal pode realizar a tarefa.

24. Abrir e fechar as mãos

0 = Normal.

1 = Leve lentidão e/ou redução na amplitude.

2 = Moderadamente prejudicado. Fadiga precoce.

3 = Gravemente prejudicado. Hesitação frequente na iniciação do movimento.

4 = Mal pode realizar a tarefa.

25. Prona-supina (mãos)

0 = Normal.

1 = Leve lentidão e/ou redução na amplitude.

2 = Moderadamente prejudicado. Fadiga precoce.

3 = Gravemente prejudicado. Hesitação freqüente na iniciação do movimento.

4 = Mal pode realizar a tarefa.

26. Agilidade das pernas

(ao menos 10 cm do chão)

0 = Normal.

1 = Leve lentidão e/ou redução na amplitude.

2 = Moderadamente prejudicado. Fadiga precoce.

3 = Gravemente prejudicado. Hesitação frequente na iniciação do movimento.

4 = Mal pode realizar a tarefa.

27. Levantar da cadeira

(com os braços cruzados sobre o peito)

0 = Normal.

1 = Lento ou necessita de mais de uma tentativa

2 = Levanta-se com maior dificuldade

3 = Tendência a cair para trás e tenta mais de uma vez, mas pode levantar sem ajuda

4 = Incapaz de se levantar sem ajuda

28. Postura

0 = Normal.

1 = Não totalmente ereto, poderia ser normal para um idoso

2 = Moderadamente curvo, definitivamente anormal pode estar levemente inclinado para o lado.

3 = Gravemente curvo, com alguma cifose. Pode estar moderadamente inclinado para o lado.

4 = Flexão marcada para a frente com anormalidade extrema da postura.

29. Marcha

0 = Normal.

1 = Anda lentamente, pode haver passos curtos mas não há festinação ou propulsão.

2 = Anda com dificuldade, mas requer pouca ou nenhuma ajuda, pode haver passos curtos, festinação ou propulsão.

3 = Grave prejuízo na marcha, requer ajuda.

4 = Incapaz de andar mesmo com ajuda

30. Estabilidade Postural

(Paciente de pé e ereto, com os pés levemente afastados. Examinador exerce um empuxo para trás a partir dos ombros do paciente).

0 = Normal.

1 = Retropulsão, mas recupera sem assistência.

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

3 = Muito instável tende a perder o equilíbrio espontaneamente.

4 = Instável para ficar de pé sem auxílio.

31. Bradicinesia e Hipocinesia Corporal

0 = Nenhuma.

1 = Lentidão mínima, poderia ser normal para algumas pessoas; possivelmente reduzido em amplitude.

2 = Leve grau de lentidão e pobreza de movimentos, o qual é definitivamente anormal.

3 = Lentidão moderada, pobreza e pequena amplitude de movimentos.

4 = Lentidão importante.

IV. COMPLICAÇÕES DA TERAPÊUTICA

A. DISCINESIAS

32. Duração: Qual a proporção do dia em que as discinesias estão presentes?

(Dados do histórico)

0 = Nenhuma

1 = 1-25% do dia.

2 = 26-50% do dia.

3 = 51-75% do dia.

4 = 76-100% do dia.

33. Incapacidade: Quão incapacitante é a discinesia?

0 = Não incapacitante.

1 = Levemente incapacitante.

2 = Moderadamente incapacitante.

3 = Gravemente incapacitante.

4 = Completamente incapacitante

34. Discinesias dolorosas: Quão dolorosas são as discinesias?

0 = Discinesias não dolorosas

1 = Leve

2 = Moderada.

3 = Grave.

4 = Muito grave.

35. Presença de distonia dolorosa da manhã

0 = Não

1 = Sim

B. FLUTUAÇÕES CLÍNICAS**36. Os períodos "off" são previsíveis?**

0 = Não

1 = Sim

37. Os períodos off são imprevisíveis?

0 = Não

1 = Sim

38. Os períodos "off" vêm súbitamente dentro de poucos segundos?

0 = Não

1 = Sim

39. Qual a proporção diurna em que o paciente está em período off em média?

0 = Nenhuma

1 = 1-25% do dia.

2 = 26-50% do dia.

3 = 51-75% do dia.

4 = 76-100% do dia

C. OUTRAS COMPLICAÇÕES**40. O paciente tem anorexia, náusea ou vômito?**

0 = Não

1 = Sim

41. Algum distúrbio do sono como insônia ou hipersonolência?

0 = Não

1 = Sim

42. O paciente tem ortostase sintomática?

0 = Não

1 = Sim

7.9 APÊNDICE 9: MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

Orientação temporal - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- . *Que dia é hoje?*
- . *Em que mês estamos?*
- . *Em que ano estamos?*
- . *Em que dia da semana estamos?*
- . *Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)*

Orientação espacial - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- . *Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala . apontando para o chão)*
- . *Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa).*
- . *Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima.*
- . *Em que cidade nós estamos?*
- . *Em que Estado nós estamos?*

Memória imediata: *Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo* (dê 1 ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

Cálculo: subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere 1 ponto para cada resultado correto.

Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir.

Evocação das palavras: pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir . 1 ponto para cada.

Nomeação: peça para o sujeito nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) . 1 ponto para cada.

Repetição: *Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: .Nem aqui, nem ali, nem lá.* Considere somente se a repetição for perfeita (1 ponto)

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

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

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

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

7.10 APÊNDICE 10: BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL (FAB)

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”.

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”.

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

Três corretas: 3

Duas corretas: 2

Uma correta: 1

Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘S’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”.

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: ”qualquer palavra começando com a letra ‘S’”.

O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore: (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

Mais do que nove palavras: 3

Seis a nove palavras: 2

Três a cinco palavras: 1

Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-borda-palma”.

“Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”.

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.

Escore

Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3

Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2

Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1

Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade à interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

Nenhum erro: 3

Um ou dois erros: 2

Mais de dois erros: 1

Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

“Bata uma vez quando eu bater uma vez”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

Nenhum erro: 3

Um ou dois erros: 2

Mais de dois erros: 1

Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de apreensão (autonomia ambiental)

“Não pegue minhas mãos”

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

Paciente não pega as mãos do examinador: 3

Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2

Paciente pega as mãos sem hesitação: 1

Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

7.11 APÊNDICE 11: TESTE DE FUNÇÃO EXECUTIVA EXIT 25

Pontuação:

	Perseveração	
<input type="text"/>	Comportamento de Imitação	
<input type="text"/>	Intrusões	
<input type="text"/>	Sinais de frontalização	
<input type="text"/>	Falta de espontaneidade / necessita de estímulos	
<input type="text"/>	Comportamento Desinibido	
pontos:		Total de
<input type="text"/>	Comportamento de Utilização	<input type="text"/>

1 TAREFA DE NÚMEROS/LETRAS

“Eu gostaria que você me dissesse alguns números e letras desta forma para mim.”

“1-A, 2-B, 3- o que viria depois ?”

“C”

“Agora tente começar com o número 1.” Continue até eu dizer pare”.

1	2	3	4	5	
A	B	C	D	E	“Pare”

Pontuação:

0	Sem erros
1	Completa o teste com estímulo (ou é necessário repetir a explicação)
2	Não completa o teste

2 **FLUÊNCIA VERBAL**

“Eu vou lhe falar uma letra. Você terá 1 minuto para dizer o maior número de palavras que comecem com ela.”

“Por exemplo, com a letra **P** você poderia dizer : pessoas, panela, planta, e assim por diante. Você está pronto?”

“Você tem alguma pergunta?”

“A letra é A -. Pode começar”

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	10 ou mais palavras
	1	5 - 9 palavras
	2	Menos de 5 palavras

3 **FLUÊNCIA EM DESENHAR**

“Olhe essas figuras. Cada uma é feita com apenas 4 linhas. Eu vou lhe dar 1 minuto para desenhar o maior número de desenhos diferentes que você consiga. A única regra é que cada um deve ser diferente do outro e deve ser feito com 4 linhas .Comece agora!”

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	10 ou mais desenhos (não copia os exemplos)
	1	5- 9 desenhos diferentes
	2	Menos de 5 desenhos diferentes

4 REPETIÇÃO DE SENTENÇAS ALTERADAS

“Ouça com atenção e repita as frases exatamente.” (leia as frases no mesmo tom de voz.)

1. “Um, dois feijão com pão.”
2. “A galinha do vizinho bota ovo azulzinho.”
3. “Água mole em pedra pura.”
4. “O cravo brigou com a roda.”
5. “A B C D U F G”

PONTUAÇÃO: 0 Sem erros

- 1 Falha por fazer uma ou mais alterações
- 2 Continua com uma ou mais seqüências das expressões



5 PERCEPÇÃO TEMÁTICA

(veja a página anterior)

(Paciente mostra a figura para o examinador)

“Diga-me o que está acontecendo nesta figura.”

PONTUAÇÃO:

- 0 Conta espontaneamente a estória(cenário, 3 personagens, ação)
- 1 Conta a estória com auxílio 1 x (“alguma coisa a mais?”)
- 2 Falha em contar a estória a despeito de estímulo

6 TAREFA DE MEMÓRIA / DISTRAÇÃO:

“Lembre-se destas 3 palavras:”

“MAÇÃ, MESA, CENTAVO”

(Paciente repete as 3 palavras até serem registradas.)

“Lembre-se delas – eu pedirei para repeti-las mais tarde.”

“Agora - solete GATO para mim . . .”

“Bom. Agora solete de trás para frente . . .”

“Ótimo. Diga-me aquelas 3 palavras que nós aprendemos.”

PONTUAÇÃO:

- 0 Paciente diz algumas ou todas as 3 palavras corretamente sem dizer GATO (o examinador deve dizer em seguida : alguma coisa a mais?”
- 1 Outras respostas (descreva: _____)
- 2 Paciente diz GATO como uma das 3 palavras (intrusão)

marrom

7 TAREFA COM INTERFERÊNCIA

(veja acima)

“Qual a cor dessas letras?”

(Examinador mostra ao paciente passando os dedos para trás e para frente sobre todas as letras.)

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	“preta”
	1	“marrom (com auxílio “Você tem certeza?”) > “preta”
	2	“marrom” (com ajuda) “marrom” (intrusão)

8 COMPORTAMENTO AUTOMÁTICO I

(Paciente estica as mãos para frente com as palmas viradas para baixo.)

“Relaxe enquanto eu examino seus reflexos . . .”

(Gire o braço do paciente pelo cotovelo como se fosse checar o sinal da roda denteada. Determine a participação ativa / antecipação da rotação.)

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	Paciente permanece passivo
	1	Duvidoso
	2	Paciente copia ativamente o movimento circular

9 COMPORTAMENTO AUTOMÁTICO II

(Paciente estende as mãos para frente com as palmas para cima.)

“Apenas relaxe.”

(Examinador empurra para baixo as mãos do paciente suavemente no início, depois com mais força. Determine se o paciente tem participação ativa na resposta.)

- PONTUAÇÃO:** 0 Paciente não oferece nenhuma resistência (permanece passivo)
- 1 Resposta duvidosa
- 2 Resiste ativamente (ou concorda) com o examinador

10 REFLEXO DE PREENSÃO PALMAR (“GRASP REFLEX”)

(Paciente estende as mãos para frente com as palmas para baixo e abertas.)

“Apenas relaxe.”

(Ambas as mãos são suavemente e simultaneamente tocadas pelo examinador que observa os movimentos de flexão e preensão dos dedos.)

- PONTUAÇÃO:** 0 Ausente
- 1 Duvidoso
- 2 Presente



Paciente aperta firme o bastante para ser puxado para cima e levantando da cadeira pelo examinador.

11 HÁBITO SOCIAL I

Olhe fixamente para os olhos do paciente. Silenciosamente conte até 3, enquanto olha para ele, depois diga: ‘obrigado’.

- PONTUAÇÃO:** 0 Responde com uma pergunta (ex: “Obrigado pelo quê?”)
- 1 Outras respostas - (descreva: _____)
- 2 “Não tem de quê.”

12 IMPERSISTÊNCIA MOTORA:

“Mostre a língua e diga ‘aah’ até eu dizer pare . . . Comece!” (conte até 3 silenciosamente)

(O indivíduo deve manter o mesmo tom de voz , não fazer “ah . . . ah . . . ah . . .”)

- PONTUAÇÃO:**
- 0 Completa a tarefa espontaneamente
 - 1 Completa a tarefa com o examinador demonstrando para o paciente
 - 2 Falha apesar da demonstração do examinador

13 REFLEXO DE PROJEÇÃO TÔNICA DOS LÁBIOS (“SNOUT REFLEX”)

“Apenas relaxe.”

(Examinador toca os lábios do paciente com o dedo indicador levemente e espera 2 segundos. O dedo é levado verticalmente sobre os lábios e depois bate lentamente com a outra mão. Observe os lábios franzindo.)

- PONTUAÇÃO:**
- 0 Ausente
 - 1 Duvidoso
 - 2 Presente



Reflexo de sucção – franze os lábios enquanto o examinador está contando os 2 segundos

14 TAREFA ÍNDEX-NARIZ-ÍNDEX

(Examinador levanta o dedo indicador.)

“Toque o meu dedo.”

(Deixando o dedo no lugar , o examinador diz . . .)

“Agora toque o seu nariz.”

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	Paciente executa o movimento com a mesma mão
	1	Outra resposta - (descreva: _____)
	2	Paciente executa o movimento com a outra mão enquanto continua tocando o dedo do examinador

15 TAREFA VAI/NÃO VAI (“GO-NO-GO”)

“Agora . . .

“Quando eu tocar meu nariz, você levanta seu dedo assim.” (Examinador levanta o dedo indicador.)

“Quando eu levantar o meu dedo você toca seu nariz.” (Examinador toca o nariz com o dedo indicador.)

O paciente tem que repetir as instruções se possível. O examinador deve deixar sua mão no colo para diminuir o potencial de confusão entre as tarefas.

(Examinador começa a tarefa. Deixa o dedo no lugar esperando a resposta do paciente. Coloca seu dedo sobre o colo entre os testes para reduzir o potencial de confusão.)

Examinador

D
N
D
D
N

Paciente

N D
D N
N D
N D
D N

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	Executa a tarefa de forma correta e com facilidade
	1	Executa corretamente com estímulo / repetição das instruções
	2	Falha apesar do estímulo / repetição das instruções

16 ECOPRAXIA I

“Agora escute cuidadosamente. Eu quero que você faça exatamente o que eu digo. Pronto?”

“Toque sua orelha.” (Examinador toca seu nariz e mantém o dedo sobre ele.)

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	Paciente toca sua orelha
	1	Outra resposta _____ (fique atento para eventual posição intermediária)
	2	Paciente toca seu nariz

17 SEQUÊNCIA DE MÃOS DE LURIA I



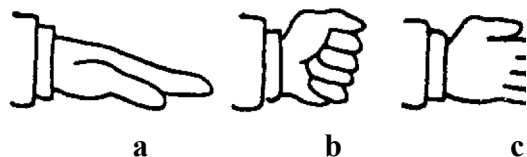
Palma/ Mão fechada (punho)

“Você pode fazer isto?”

(Solicite ao paciente que observe o movimento de alternar palma e mão fechada (punho) com cada uma das mãos. Quando o paciente aparentar ter aprendido a tarefa, peça que a demonstre. Peça para ele continuar enquanto o examinador pára . Conte o número de sequências que o paciente executa, palma/punho).

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	5 ciclos sem erros depois do examinador parar
	1	5 ciclos com auxílio verbal adicional
	2	Fracassa apesar da ajuda (ficar atento para eventual posição intermediária).

18 SEQUÊNCIA DE MÃOS DE LURIA II



3 Mãos

“Você pode fazer isto?”

(Examinador demonstra: a) palma, b) punho, c) corte - enquanto o paciente executa cada passo)

“Agora acompanhe-me.” (Examinador começa a repetir as sequências.)

Primeiro o paciente deve parecer ter aprendido a tarefa, tem que demonstrá-la. Peça a ele para continuar enquanto o examinador pára. Conte o número de ciclos sucessivos.

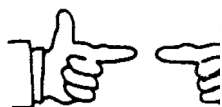
É permitido auxílio por 30 segundos, “você tem certeza que pode continuar?”

Termine o procedimento após ter passado 1 minuto.

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	4 ciclos sem erros após o examinador parar
	1	4 ciclos com auxílio verbal adicional (“continue”) ou com demonstração
	2	Não consegue

19 TAREFA DE SEGURAR

(Examinador apresenta as mãos para o paciente como é demonstrado abaixo)



“Aperte os meus dedos.”

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	Paciente segura os dedos
	1	Outra resposta- (descreva: _____)
	2	Paciente puxa as duas mãos do examinador

20 ECOPRAXIA II

(Repentinamente e de forma inesperada , bata uma palma na outra.)

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	Paciente não imita o examinador
	1	Paciente hesita, resposta incerta
	2	Paciente imita o movimento do examinador

21 TAREFA DE COMANDO COMPLEXO

“Ponha sua mão esquerda sobre sua cabeça e feche os olhos. Muito bom. . .”

(Examinador permanece desinteressado. Rapidamente passa para a tarefa seguinte.)

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0.	Paciente pára quando a tarefa seguinte começa
	1.	Duvidoso - mantém a postura durante parte da tarefa seguinte
	2.	Paciente mantém a postura durante a execução de toda a tarefa, sendo necessário avisá-lo para cessar

22 TAREFA DE ORDENAR EM SÉRIE REVERSA

(Peça ao paciente que diga os meses do ano .)

“ Agora comece com janeiro e diga todos eles de trás para frente .”

PONTUAÇÃO:

0 Sem erros, pelo menos até setembro

1 Consegue chegar até setembro mas requer que se repita as instruções (“Apenas comece com janeiro e diga todos eles de trás para frente.”)

2 Não consegue apesar do auxílio

23 TAREFA DE CONTAR I

“Por favor conte em voz alta quantos peixes existem nesta figura.”

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	Quatro
	1	Outras respostas
	2	Mais ou menos de 4

24 COMPORTAMENTO DE UTILIZAÇÃO

(Examinador segura uma caneta pela ponta e repentinamente mostra ao paciente perguntando:)

“Qual o nome disto?”

<u>PONTUAÇÃO:</u>	0	Não pega a caneta
	1	Pega a caneta, hesita
	2	Paciente toma a caneta do examinador

25 COMPORTAMENTO DE IMITAÇÃO

(Examinador flete o punho para cima e para baixo, e aponta para o punho perguntando:)

“Qual o nome disto?”

<u>SCORE:</u>	0	“Pulso (ou punho)”
	1	Outra resposta - (descreva: _____)
	2	Paciente flete o punho para cima e para baixo (ecopraxia)

1	Tarefa números / letra	0	1	2
2	Fluência verbal	0	1	2
3	Fluência em desenhar	0	1	2
4	Repetição de sentenças alteradas	0	1	2
5	Percepção temática	0	1	2
6	Tarefa memória/distração	0	1	2
7	Tarefa com interferência	0	1	2
8	Comportamento automático I	0	1	2
9	Comportamento automático II	0	1	2
10	Reflexo de preensão palmar	0	1	2
11	Habito social I	0	1	2
12	Impersistência motora	0	1	2
13	Reflexo de projeção tônica dos lábios	0	1	2
14	Tarefa índex-nariz-índex	0	1	2
15	Tarefa vai / não vai	0	1	2
16	Ecopraxia I	0	1	2
17	Seqüência de mãos de Luria I	0	1	2
18.	Seqüência de mãos de Luria II	0	1	2
19	Tarefa de segurar	0	1	2
20	Ecopraxia II	0	1	2
21	Tarefa de comando complexo	0	1	2
22	Tarefa de ordenar em ordem inversa	0	1	2
23	Tarefa de contar I	0	1	2
24	Comportamento de utilização	0	1	2
25	Comportamento de imitação	0	1	2
TOTAL DE PONTOS				

7.12 APÊNDICE 12: ESCALA DE CONGELAMENTO DE MARCHA (FOG-Q)

1. Durante o seu pior estado - Você anda:

- 0- Normalmente.
- 1- Quase normalmente - um pouco lento.
- 2- Devagar mas completamente independente.
- 3- Precisa de ajuda ou de um aparelho para andar.
- 4- Incapaz de andar.

2. Suas dificuldades para andar estão afetando suas atividades de vida diária ou a sua independência?

- 0- Nem um pouco
- 1- Um pouco
- 2- Moderadamente
- 3- Acentuadamente
- 4- Incapaz de andar

3. Você sente que seus pés ficam grudados no chão enquanto você anda, vira ou quando tenta começar a andar (congelamento)?

- 0- Nunca
- 1- Muito raramente – cerca de uma vez por mês
- 2- Raramente – cerca de uma vez por semana
- 3- Frequentemente – cerca de uma vez por dia
- 4- Sempre – toda vez que anda

4. Quanto tempo dura seu maior episódio de congelamento?

- 0- nunca aconteceu
- 1- 1 a 2 segundos
- 2- 3 a 10 segundos
- 3- 11 a 30 segundos
- 4- Incapaz de andar por mais de 30 segundos

5. Quanto tempo dura seu típico episódio de hesitação para começar a andar (congelamento para dar o primeiro passo)?

- 0- Nada
- 1- Leva mais que 1 segundo para começar a andar
- 2- Leva mais que 3 segundos para começar a andar
- 3- Leva mais que 10 segundos para começar a andar
- 4- Leva mais que 30 segundos para começar a andar

6. Quanto tempo dura sua típica hesitação para virar (congelamento enquanto vira)?

- 0- Nada
- 1- Retoma a virada em 1 a 2 segundos
- 2- Retoma a virada em 3 a 10 segundos
- 3- Retoma a virada em 11 a 30 segundos
- 4- Incapaz de retomar a virada por mais de 30 segundos.

7.13 APÊNDICE 13: ESCORE ISQUÊMICO DE HACHINSKI

HACHINSKI SCORE (0-18)

Doença de Alzheimer: 4 pontos

Demência vascular: ≥ 7 pontos

Demência mista: 5-6 pontos

Início súbito: 2

Deterioração progressiva, em degraus: 1

Evolução flutuante: 2

Confusão noturna: 1

Conservação relativa da personalidade: 1

Depressão: 1

Queixas somáticas: 1

Labilidade emocional: 1

Antecedente de HAS: 1

Antecedente de AVE: 2

Evidências de aterosclerose associada: 1

Sintomas neurológicos focais: 2

Sinais neurológicos focais (objetivos ao exame): 2

Total: 18

7.14 APÊNDICE 14: ESCALA KATZ

ÍNDICE DE INDEPENDÊNCIA DE ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA DE KATZ

<u>BANHO</u> - sem ajuda ou apenas para uma parte do corpo	Sim ()	Não ()
<u>VESTIR</u> – sem ajuda ou apenas para amarrar o sapato	Sim ()	Não ()
<u>TOILETE</u> - arruma-se sem ajuda	Sim ()	Não ()
<u>MOBILIDADE</u> - sai da cama ou da cadeira sem ajuda	Sim ()	Não ()
<u>CONTINÊNCIA</u> - controla a micção e a evacuação – <i>raros acidentes</i>	Sim ()	Não ()
<u>ALIMENTAÇÃO</u> - alimenta-se sem ajuda ou ajuda apenas para cortar a carne.	Sim ()	Não ()
TOTAL (“SIM”)		

7.15 APÊNDICE 15: ESCALA PFEFFER

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS DE PFEFFER

0= normal / ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora;

1= faz com dificuldade/ ou nunca o fez e agora teria dificuldade

2= necessita de ajuda

3= não é capaz

	0	1	2	3
1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?				
2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho (a)?				
3) Ele (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?				
4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?				
5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com atualidades, acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?				
6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir programa de rádio, televisão, um jornal ou uma revista?				
7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?				
8) Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?				
9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?				
10) Ele (Ela) pode ser deixado (a) sozinho (a) de forma segura?				
TOTAL				

7.16 APÊNDICE 16: ESCORE FAZEKAS

A) Avaliação da hiperintensidade periventricular

- (0) Ausentes
- (1) Coifas ou linhas hiperintensas finas periventriculares
- (2) Halo tênue
- (3) Hiperintensidades periventriculares irregulares que se estendem até a substância branca profunda

B) Hiperintensidade em substância branca profunda

- (0) Ausentes
- (1) Focos puntiformes
- (2) Focos com início de confluência
- (3) Grandes áreas de confluência

8.0 ANEXO

8.1 ANEXO 1: COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

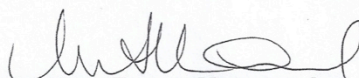
Parecer nº. ETIC 0041.0.203.000-10

Interessado(a): Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 31 de março de 2010, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo clínico-radiológico de Parkinsonismo Vascular e Doença de Parkinson**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

8.2 ANEXO 2: CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



Ata do exame de qualificação a que se submeteu o mestrando THIAGO CARDOSO VALE

Aos dezesesseis dias do mês de setembro do ano de dois mil e treze, convocado pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto – Área de Concentração em Ciências Clínicas – compareceu o mestrando **THIAGO CARDOSO VALE** para submeter-se ao exame de qualificação com a dissertação intitulada: **“ESTUDO CLÍNICO E RADIOLÓGICO DE PARKINSONISMO VASCULAR E DOENÇA DE PARKINSON”**, perante a comissão examinadora composta pelos professores: Paulo Caramelli/coorientador – UFMG, Maira Tonidandel Barbosa – UFMG e Maria do Carmo Pereira Nunes – UFMG. O Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso, orientador da dissertação, participou da sessão como ouvinte. A sessão iniciou-se às quatorze horas e constou da exposição oral e projeção de vídeo com a presença dos professores acima citados. Após a exposição do candidato, os professores participantes da Comissão Examinadora fizeram comentários sobre a apresentação, o material didático utilizado e o conteúdo do trabalho. Após a arguição a banca examinadora do exame de qualificação considerou o aluno APTO a se submeter à defesa de dissertação. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada pela comissão examinadora. Belo Horizonte, 16 de setembro de 2013.

Prof. Paulo Caramelli *Paulo Caramelli*
 Profª. Maira Tonidandel Barbosa *Maira Tonidandel*
 Profª. Maria do Carmo Pereira Nunes *Maria do Carmo*
 Profª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora *Teresa Cristina*

8.3 ANEXO 3: ATA DA DEFESA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO THIAGO CARDOSO VALE


Realizou-se, no dia 22 de outubro de 2013, às 14:00 horas, Sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **ESTUDO CLÍNICO E RADIOLÓGICO DE PARKINSONISMO VASCULAR E DOENÇA DE PARKINSON**, apresentada por **THIAGO CARDOSO VALE**, número de registro 2012656190, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso - Orientador (UFMG), Prof. Paulo Caramelli (UFMG), Profª. Sarah Teixeira Camargos (UFMG), Prof. Henrique Ballalai Ferraz (UNIFESP).

A Comissão considerou a dissertação:

- Aprovada
 Aprovada condicionalmente, sujeita a alterações, conforme folha de modificações, anexa
 Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.


Belo Horizonte, 22 de outubro de 2013.


Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso
Doutor - UFMG


Prof. Paulo Caramelli
Doutor - USP


Profª. Sarah Teixeira Camargos
Doutora - UFMG


Prof. Henrique Ballalai Ferraz
Doutor - UNIFESP


CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

8.4 ANEXO 4: DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO	UFMG 
---	--	--

FOLHA DE APROVAÇÃO

ESTUDO CLÍNICO E RADIOLÓGICO DE PARKINSONISMO VASCULAR E DOENÇA DE PARKINSON

THIAGO CARDOSO VALE

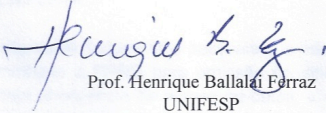
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 22 de outubro de 2013, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso - Orientador
UFMG


Prof. Paulo Caramelli - Coorientador
UFMG


Prof. Sarah Teixeira Camargos
UFMG


Prof. Henrique Ballalai Ferraz
UNIFESP

Belo Horizonte, 22 de outubro de 2013.