



RAIMUNDO NONATO CAMPOS SOUSA

**ASPECTOS CLÍNICOS E PROGRESSÃO DA DOENÇA DE
PARKINSON EM MULHERES COM HIPER-REFLEXIA
DETRUSORA**

**CAMPINAS
2013**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

RAIMUNDO NONATO CAMPOS SOUSA

**ASPECTOS CLÍNICOS E PROGRESSÃO DA DOENÇA DE
PARKINSON EM MULHERES COM HIPER-REFLEXIA
DETRUSORA**

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Elizabeth Maria Aparecida B. Quagliato

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas área de Neurologia.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL
DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO RAIMUNDO
NONATO CAMPOS SOUSA, ORIENTADO PELA PROFA.
DRA. ELIZABETH MARIA APARECIDA B. QUAGLIATO.

Assinatura do Orientador

**CAMPINAS
2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

S725a Sousa, Raimundo Nonato Campos, 1952-
Aspectos clínicos e progressão da doença de
Parkinson em mulheres com hiper-reflexia detrusora /
Raimundo Nonato Campos Sousa. -- Campinas, SP :
[s.n.], 2013.

Orientador : Elizabeth Maria Aparecida
Barasnevicius Quagliato.

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença de Parkinson. 2. Bexiga urinária
hiperativa. 3. Micção. 4. Cognição. I. Quagliato,
Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius, 1954-. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: Clinical aspects and progression of Parkinson's disease in women
with detrusor hyperreflexia.

Palavras-chave em inglês:

Parkinson disease
Urinary bladder,
Overactive
Urination
Cognition

Área de concentração: Neurologia

Titulação: Doutor em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Elizabeth Maria Aparecida Barasnevicius Quagliato [Orientador]

Anamarli Nucci

Tânia Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso

Ailton de Souza Melo

Vitor Tumas

Data da defesa: 06-06-2013

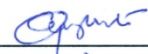
Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

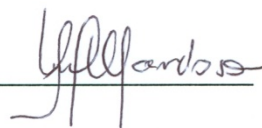
RAIMUNDO NONATO CAMPOS SOUSA

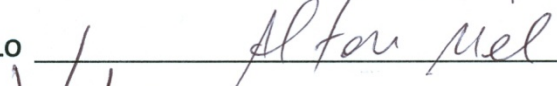
Orientador (a) PROF(A). DR(A). ELIZABETH MARIA APARECIDA BARASNEVICIUS QUAGLIATO

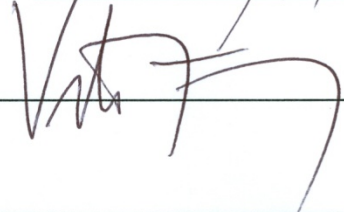
MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). ELIZABETH MARIA APARECIDA BARASNEVICIUS QUAGLIATO 

2. PROF(A). DR(A). ANAMARLI NUCCI 

3. PROF(A). DR(A). TÂNIA APARECIDA MARCHIORI DE OLIVEIRA CARDOSO 

4. PROF(A).DR(A). AILTON DE SOUZA MELO 

5. PROF(A).DR(A). VITOR TUMAS 

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 06/07/2013

Dedico este trabalho...

*à minha esposa Gracinha
e aos meus filhos Ravi, Indira e Gunnar.*

Agradecimentos

À Prof^a. Dra. Elizabeth pela orientação, incentivo e disponibilidade longitudinal durante todo o desenvolvimento deste estudo. Minha eterna gratidão.

À Prof^a. Dra. Heloisa Blotta coordenadora do Dinter nossa gratidão pela disponibilidade e dedicação.

Ao Prof. Dr. Viriato pelo empenho na condução do Dinter/Ufpi, minha gratidão.

Aos Professores do Dinter Unicamp-Ufpi, agradeço pela dedicação e disponibilidade.

Ao Dr. Kelson e Dr. Inácio pela incansável colaboração na coleta de dados e participação na elaboração dos artigos.

À Prof^a. Cecilia Roos Paz e à Dra. Maria Inês pela colaboração na tradução dos textos.

À Prof^a. Maria do Socorro Carvalho pela colaboração na redação e correção dos textos.

Ao Prof. Dr. Alberto Madeira que realizou os procedimentos urodinamicos, minha gratidão.

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	ix
Resumo	x
Summary	12
1. Introdução	14
2. Objetivos	23
2.1. Objetivo Geral.....	23
2.2. Objetivos Específicos	23
3. Publicações.....	24
3.1. Artigo 1	25
3.2. Artigo 2	45
4. Discussão.....	64
5. Conclusões.....	70
6. Referências Bibliográficas.....	71
7. Anexos	82
7.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFPI.....	82
7.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	83
7.3. Anexo 3 – Escala Unificada para Doença de Parkinson (UPDRS).....	84
7.4. Anexo 4 – International Prostatic Symptom Scale (IPSS)	90
7.5. Anexo 5 – Escala de HOEHN-YAHR	92
7.6. Anexo 6 – Escala de Atividades Cotidianas de Schwab and England	93
7.7. Anexo 7 – MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)	94
7.8. Anexo 8 – COPYRIGHT	95

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

IPSS – International Prostatic Symptom Scale

UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale

SES – Escala de Schwab & England

HY – Escala de Hoehn-Yahr

PD – Doença de Parkinson

SBH – Síndrome da Bexiga Hiperativa

IU – Incontinência Urinária

HD – Hiperatividade Detrusora

gHD – Grupo com Hiper-reflexia Detrusora

gNHD – Grupo sem Hiper-reflexia Detrusora

AMS – Atrofia de Múltiplos Sistemas

PAG – Substancia Cinzenta Periaquedutal

CPM – Centro Pontino da Micção

CL – Corpos de Lewy

α -SIN – Alfa-Sinucleína

Objetivos: Avaliar em mulheres com doença de Parkinson e disfunções urinárias as correlações dos sintomas urinários com os sintomas motores e disfunções mentais. Verificar a prevalência de hiper-reflexia detrusora (HD), bem como analisar em longo prazo a gravidade do desempenho motor, estadiamento de Hoehn-Yahr, habilidades funcionais, funções neuropsicológicas e a magnitude da progressão desses aspectos clínicos e do declínio cognitivo em pacientes com HD. **Sujeitos e Métodos:** Estudamos uma coorte ambulatorial de sessenta e três (63) pacientes com DP cujos aspectos neurológicos foram avaliados com a utilização das escalas *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) e a escala de *Hoehn-Yahr*. As habilidades funcionais foram avaliadas pela escala *Schwab & England* e a função urológica foi quantificada pela *International Prostatic Symptom Scale* (IPSS) e qualificada pelo estudo urodinâmico. Foram então categorizados dois grupos: pacientes *com* e *sem* HD. Após sete anos os mesmos parâmetros foram reavaliados e a escala *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)-versão brasileira foi utilizada para o rastreamento neuropsicológico. **Resultados:** Na avaliação inicial foi constatado correlação positiva entre os sintomas urinários e a gravidade da doença, porém não havia correlação entre a sintomatologia urinária e os sintomas mentais. Sintomas motores, estágio de

gravidade da doença e habilidades funcionais eram mais graves em pacientes com HD. Na reavaliação, os grupos não apresentavam diferença quanto a magnitude da progressão dos sintomas motores, do estadiamento da doença e das inabilidades funcionais. Foi observado no grupo com HD maior declínio cognitivo e uma nítida progressão dos escores mentais com risco aumentado para demência. **Conclusão:** Hiper-reflexia detrusora é um achado urodinâmico frequente em mulheres com DP e embora esteja associada a pior desempenho motor, estágios de maior gravidade da doença e inabilidades funcionais, não é um fator de maior progressão desses aspectos clínicos. Por outro lado as pacientes com HD tiveram, em longa duração, significativa progressão da sintomatologia neuropsicológica. O perfil do declínio cognitivo e o risco para demência necessitam ser confirmados em estudos posteriores.

Objectives: This long-term study in women with Parkinson's disease (PD) and lower urinary tract dysfunctions aimed to verify the correlation of urinary symptoms with the severity of the disease and mental functions. Verify the prevalence of detrusor hiper-reflexia (DH) and analyze the severity of motor symptoms, Hoehn and Yahr stage, functional abilities and neuropsychological functions, as well as analyze the progression of these clinical aspects and cognitive decline in patients with DH. **Subjects and Methods:** We studied a cohort of sixty-three (63) PD patients whose neurological aspects were evaluated with the *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) and *Hoehn-Yahr* scale. Functional abilities were evaluated by *Schwab and England* scale and the urological function was quantified by *International Prostatic Symptom Scale (IPSS)* and qualified by *urodynamic* study. Two groups were then categorized: patients with and without HD. After seven years the same parameters were re-evaluated and the cognitive functions were assessed with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). **Results:** At baseline a correlation between urinary symptoms and motor dysfunction was verified but no correlation between urinary symptoms and mental symptoms was observed. The severity of motor symptoms, stage of the disease and functional disabilities were significant in patients with DH. In the follow up, the groups were similar in regards to progression of motor symptoms, Hoehn and Yahr stage and

functional disabilities. On the other hand, decline in cognitive function and clear progression of mental scores and risk for dementia was observed in the group with DH. **Conclusion:** Urinary symptoms are correlated with the severity of the Parkinson's disease. Detrusor hyper-reflexia is a frequent urodynamic finding in women with DP and although it is associated with worse motor performance, stage of the disease and functional disabilities, it is not a factor of greater progression of these clinical aspects of the disease. On the other hand, patients with DH had a significant progression of the neuropsychological symptoms and risk of dementia. The profile of cognitive decline and dementia risk need to be confirmed in subsequent prospective studies.

James Parkinson, em 1817, reportou sintomas e sinais autonômicos urinários, do sistema gastrointestinal e sudomotor, os quais foram associados a tremor de repouso, tendência à inclinação do corpo para frente e alteração da marcha na doença que leva seu nome (DP). Ainda observou limitação da força muscular e a preservação “dos sentidos e dos intelectos” (1). Jean-Martin Charcot delineou os sintomas-chaves da mesma doença e caracterizou as alterações autonômicas e urinárias (2).

Os aspectos clínicos dos distúrbios autonômicos da bexiga na DP foram estudados inicialmente por Langworthy em 1938 (3). A primeira avaliação através de investigação cistométrica e urodinâmica da função urinária foi realizada por Andersen *et al* em 1976 que estudaram 44 pacientes com parkinsonismo (4). Lewin e Porter demonstraram que a estimulação elétrica do globo pálido em gatos induz à inibição das contrações espontâneas da bexiga (5). Pavlakis *et al.* identificaram, em 1983, a presença de contração involuntária do detrusor atribuída à lesão dos núcleos da base e do cerebelo (6).

A DP hoje considerada uma desordem multissistêmica com sintomas predominantes motores nas fases iniciais torna-se progressivamente complicada

por disfunções autonômicas, cognitivas e neuropsiquiátricas (7). Os sintomas do trato urinário inferior são prevalentes na DP e são atribuídos à hiperatividade da bexiga (8). A síndrome da bexiga hiperativa (SBH) foi definida como urgência, com ou sem urge-incontinência, com frequência miccional aumentada durante o dia e noctúria (9). A hiperatividade vesical, comum no idoso, frequentemente determina sintomas urinários irritativos do trato urinário inferior no homem e na mulher (10,11).

Estima-se que uma em aproximadamente três mulheres e um em cada cinco homens com mais de 60 anos tenham incontinência urinária (IU), e uma proporção substancial tem sintomas da SBH sem incontinência (12). A prevalência global de SBH em mulheres parece ser de 16.9% e aumenta com a idade (13,14). Estudos usando critérios diagnósticos aceitos para DP idiopática encontraram prevalência de disfunções urinárias entre 27% e 39% (15, 6). A noctúria foi o sintoma urinário mais prevalente (53 a 63%) relatado por pacientes com DP (15,17,18,16) que referem também urgência urinária (33-54%) e frequência miccional aumentada durante o dia (16-36%). A incontinência urinária foi encontrada em 28% dos homens e em 25% das mulheres com DP (18).

A avaliação urodinâmica de pacientes com DP e com sintomas urinários tem demonstrado que a mais frequente anormalidade é a hiperatividade detrusora ou hiper-reflexia detrusora (HD), cuja incidência em uma revisão de Winger et al, variou de 45% a 93% (19) sendo responsável pelos sintomas irritativos do trato urinário inferior (15). A HD resulta em contrações da bexiga em fases precoces do enchimento e a volumes urinários baixos (9, 20). Sintomas

miccionais são menos comuns que os sintomas de armazenagem da urina, mas podem ocorrer na DP com hesitação, força para urinar e fluxo urinário diminuído com resíduos pós-miccionais baixos (21). Tem sido descrito a correlação entre a progressão da disfunção motora e sintomas urinários (15), enquanto outros não encontraram essa correlação (22,16).

Em homens com DP, frequentemente as queixas urinárias são similares aos sintomas de hipertrofia benigna da próstata. Além de sintomas de hiperatividade vesical neurogênica, mulheres também podem ter sintomas miccionais obstrutivos ou incontinência de stress, portanto a urodinâmica é útil na avaliação do paciente idoso com DP e disfunção miccional (23,24,25). O estudo urodinâmico avalia o transporte, armazenamento e eliminação de urina pelo trato urinário. O procedimento inclui a urofluxometria, a cistometria, o perfil de pressão uretral e os estudos de fluxo pressão. A cistometria avalia a fase de enchimento ou de reservatório da bexiga verificando a sensação, complacência, capacidade da bexiga e a presença de contrações involuntárias do detrusor (26).

Um dos mais importantes diagnóstico diferencial de parkinsonismo é a atrofia de múltiplos sistemas (AMS) na qual o tempo de início de sintomas urinários começa nas fases iniciais da doença, e a prevalência de disfunções urinárias é significativamente maior, podendo ser observada em até 95% dos casos (27,28,29). A hiperatividade detrusora e o esvaziamento incompleto da bexiga com volumes residuais altos contribuem para a incontinência urinária proeminente na AMS (28).

Estudos recentes encontraram evidências de associação entre transtornos autonômicos e declínio cognitivo na DP (30,31). A maioria dos pacientes de DP sem demência apresenta disfunções executivas e até metade dos pacientes também pode sofrer defeitos visuo-espaciais e distúrbios de memória (32,33). A prevalência da demência na DP situa-se entre 20% e 40% (34,35). Na demência da DP os transtornos executivos se agravam (36) com dificuldades em tarefas que exigem iniciação, planejamento, sequenciamento complexos e formação de conceitos e regras (37,38) além de dificuldades nas áreas da percepção, construção e orientação visuo-espacial (39). Alguns pacientes expressam um perfil amnésico, enquanto outros apresentam predominantemente disfunções executivas ou disfunções combinadas (40,41).

Pacientes com DP apresentam quadros cognitivos concomitante às disfunções urinárias do trato urinário inferior, embora o tipo de relação casual ainda não esteja completamente esclarecido. Estudos realizados por Uc E.Y *et al* em 2009 verificaram que a presença de transtornos urinários na avaliação inicial da doença foi fator de risco para comprometimento cognitivo (42). Por outro lado estudos de Idiaquez *et al* revelaram a falta de correlação entre sintomas urinários e de outras disfunções autonômicas com declínio cognitivo e sugerem que o acometimento cognitivo e a disfunção autonômica progridem independentemente nos pacientes com DP (43).

O controle voluntário sobre a função da bexiga e uretra requer participação de centros corticais envolvidos na modulação do trato urinário inferior. A região do córtex pré-frontal é responsável por processos de atenção,

planejamentos complexos, tomada de decisões (44) e possivelmente tem uma função importante na decisão de iniciar a micção em local e tempo apropriados, conectando-se diretamente às regiões subcorticais (45) e juntamente com o giro anterior do cíngulo compartilham eferências diretas ou indiretas para a substância cinzenta periaquedutal (PAG), hipotálamo e outras áreas associadas com o controle autonômico (46).

O giro anterior do cíngulo e a ínsula são ativados durante o enchimento da bexiga e funcionam como importantes regiões para a percepção interoceptiva das sensações viscerais (47,46). O giro anterior do cíngulo relacionado à afetividade e motivação, também participa de processos cognitivos envolvendo atenção, controle executivo (48) e memória de trabalho na DP (49). Alterações no córtex cingulado anterior têm sido relatadas em pacientes com DP tanto para aqueles com transtornos cognitivos leves quanto para aqueles com demência. Estudos com neuroimagem demonstraram que o cíngulo tem importante papel como sistema eferente envolvido no controle do sistema nervoso autonômico (50,48) estando a região dorsal possivelmente associada à modulação simpática e a região ventral com a modulação parassimpática (46).

Blok *et al* em 1995 relataram que “o controle voluntário da bexiga e da uretra tem dois aspectos importantes: o registro de sensações de enchimento da bexiga e o controle do reflexo da micção. O PAG tem um papel central em ambos” (51). Os centros encefálicos subcorticais contribuem para o relaxamento

inconsciente da bexiga e lesões destes centros podem levar à urgência e incontinência urinária como ocorre na DP. A substância negra *pars compacta* e a área tegmentar ventral exercem dois tipos de atividade, uma mediada por receptores dopaminérgicos D1 que inibem o reflexo da micção (52,53) e as contrações involuntárias do músculo detrusor da bexiga (54). A outra atividade é mediada por receptores dopaminérgicos D2 que facilitam o reflexo da micção permitindo a emissão de urina, por outro lado o aumento do reflexo da micção pode ser facilitado por circuitos glutamatérgicos além da diminuição da inibição exercida pelo cérebro (55).

Atividades inibitórias provenientes da substância negra convergiriam então sobre o centro pontino da micção (CPM), modulando a medula sacral parassimpática de onde partem fibras que contraem o músculo detrusor e o núcleo motor pudendo de Onuf, local de origem dos neurônios motores para o esfíncter estriado da uretra (21,56). A degeneração dos neurônios dopaminérgicos na doença de Parkinson remove o tônus inibitório sobre o CPM, resultando em hiperatividade do detrusor, maior responsável pela sintomatologia do trato urinário inferior, e no comprometimento do relaxamento do esfíncter uretral estriado (21,57).

Doenças neurológicas comumente associadas com HD incluem doenças vasculares cerebrais, demência, esclerose múltipla, tumor cerebral, DP e outros tipos de parkinsonismos como na AMS com degeneração de outros centros

além dos núcleos da base (58,59,60), particularmente nos tratos intermédio-laterais e no núcleo de Onuf na medula sacral que supre inervação motora para os esfíncteres anal e uretral (61,62,63). A incontinência urinária pode ser encontrada em pacientes com DP por causa de lentidão na contração de músculos perineais ou esfíncterianos necessários para inibir a contração da bexiga instável (25). Sob outro aspecto, a DP pode ser responsável por disfunções urinárias obstrutivas devido a um relaxamento bradicinético do esfíncter uretral (56).

O acometimento do sistema nervoso periférico pela presença de corpos de Lewy no sistema nervoso autonômico em pacientes com a DP avançada poderia explicar alterações urinárias esfíncterianas e alguns casos de hiporreflexia do músculo detrusor da bexiga (15). A ampla distribuição de corpos de Lewy no sistema nervoso autonômico observada em pacientes com DP, pode refletir um processo degenerativo mais grave com uma maior extensão espacial da patologia (64,65).

Os estudos de Braak *et al* demonstraram a formação de neuritos e corpos de Lewy (CL) em uma sequência caudo-rostral de deposição de alfa-sinucleína (α -Sin) no cérebro e em nervos autonômicos (66). Nos estágios iniciais são descritos depósitos anormais de α -Sin nas fibras do vago motor no plexo mioentérico gástrico (65) e envolvimento colinérgico parassimpático, fator que explicaria casos precoces de bexiga hiperativa (65,66). Em sequência, o processo alcança o mesencéfalo incluindo a substância negra *pars compacta* (66), e na fase seguinte danos aos núcleos talâmicos intralaminares contribuem para os

sintomas autonômicos, mentais e cognitivos (67). Por fim, estruturas corticais são afetadas (66).

A heterogeneidade da DP pode ser explicada por uma “vulnerabilidade individual de circuitos neuronais envolvidos” (68) e por circuitos subjacentes que podem ser afetados simultaneamente manifestando disfunções clínicas em diferentes fases (31). A variabilidade clínica dificulta o aconselhamento aos pacientes sobre o prognóstico da doença “e pode ter consequências para a validade externa dos resultados de estudos clínicos para pacientes individuais” (69). O curso clínico da doença varia de paciente para paciente estimulando estudos de preditores de prognóstico na DP (70). Van Rooden *et al* alertaram que, caracterizar subtipos da doença com determinadas disfunções clínicas é fundamental porque grupos homogêneos apresentam “coerência clínica, patológica e genética, fator que pode facilitar a compreensão da fisiopatologia permitindo estratégias de tratamento sob medida” (71).

As taxas da progressão dos sintomas motores diminuem com o tempo, no entanto as deficiências funcionais continuam a agravar com o evoluir da doença e com o desenvolvimento de complicações não-motoras (72). A história natural da DP se caracteriza pela insidiosa piora dos sintomas axiais e posturais não dopaminérgicos (73) e o aparecimento de demência (36). Esses desfechos incapacitantes têm maior impacto nas fases mais avançadas da DP (73). Apesar de sua importância clínica, o desenvolvimento de demência ainda é difícil de se prever em estágios iniciais (74). Idade avançada, comprometimento motor, falta de

tremor nas fases iniciais, alucinações e transtornos cognitivos leves são fatores preditivos para o desenvolvimento da demência (70,75).

Verbaan *et al* defendem investigações longitudinais para “elucidar se existem subtipos de pacientes com DP onde a cognição é poupada” ou se a variabilidade entre pacientes é explicada através de diferenças na taxa de progressão da doença (31). As diferenças nos níveis de comprometimento cognitivo sugerem que existem fenótipos diferentes (40). Foi descrita uma deterioração mais rápida do desempenho funcional nos pacientes com lesões autonômicas (64). Postuma *et al* afirmaram que sintomas autonômicos também podem ser marcadores úteis para prever o desenvolvimento da doença e que transtornos autonômicos como os sintomas urinários não têm sido estudadas como preditores clínicos de progressão na DP (76).

Diante da heterogeneidade e variabilidade clínica da DP é importante conhecer as variáveis associadas com a progressão da doença, identificar e estudar subgrupos homogêneos caracterizados por fenótipos com sintomas urinários, bem como prever a progressão da doença e os desfechos clínicos. Não encontramos, na literatura, estudos sobre o papel das disfunções urinárias com HD como fator prognóstico para o desfecho de sintomas motores, grau de incapacidade da doença e declínio cognitivo ou como fator de risco para demência na doença de Parkinson.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Analisar os aspectos clínicos e gravidade da doença de Parkinson em pacientes com hiper-reflexia detrusora e o papel da HD como fator prognóstico para a progressão da doença.

2.2. Objetivos Específicos

- **Artigo 1:** Verificar a prevalência de HD na DP, analisar a associação da HD com aspectos clínicos, gravidade e como fator prognóstico da progressão da DP.
- **Artigo 2:** Verificar a associação da HD com habilidades funcionais e funções neuropsicológicas e analisar a progressão dos sintomas mentais e o declínio cognitivo em pacientes com HD e DP.

Artigo 1 – *“Urinary dysfunction with detrusor hyperactivity in women with Parkinson’s disease cannot be blamed as a factor of worsening motor performance”*

Manuscrito aceito para publicação em “ARQUIVOS DE NEUROPSIQUIATRIA”

Artigo 2 – *“Cognitive decline and risk of dementia in women with Parkinson’s disease and detrusor hyper-reflexia”.*

Manuscrito submetido a revista “MOVEMENT DISORDERS”

3.1. Artigo 1

TITLE PAGE

“Urinary dysfunction with detrusor hyperactivity in women with Parkinson's disease cannot be blamed as a factor of worsening motor performance”

Authors:

¹ Raimundo Nonato Campos-Sousa* (Campos-Sousa, RN)

² Elizabeth M.A.B. Quagliato (Quagliato, EM)

¹ Kelson James Almeida (Almeida, KJ)

¹ Inácio Augusto Dias de Castro (Dias-Castro, IA)

¹ Viriato Campelo (Campelo, V)

1 – Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Federal University of Piauí – UFPI. 2 – Department of Neurology, State University of Campinas – UNICAMP.

* Raimundo Nonato Campos-Sousa

Movement Disorders Unit

Department of Neurology – Federal University of Piauí

Getúlio Vargas Hospital

Av. Frei Serafim, 2352. CEP: 64001-020

Teresina, Piauí, Brazil.

E-mail: nonatocampos@globo.com

The authors report no financial disclosures. There are no conflicts of interest.

ABSTRACT

Background: Detrusor hyperactivity is the leading cause of urinary dysfunction in Parkinson's disease. There are few studies correlating Parkinson's disease clinical aspects with this autonomic feature.

Methods: A cohort of 63 women with Parkinson's disease was prospectively examined for assessment of clinical aspects and disease severity using UPDRS and Hoehn-Yahr scale, respectively. The urologic function was evaluated by the urodynamic study. Two groups were categorized at this time: with and without detrusor hyperactivity. After seven years, the same parameters were re-evaluated.

Results: Progression of the disease on mental scores was found in the group with detrusor hyperactivity. On the follow up clinical symptoms and severity do not showed significant worsening between the groups.

Conclusion: Detrusor hyperactivity is a frequent urodynamic finding in Parkinson's disease and even though it is associated with dopaminergic dysfunction, it cannot be blamed as a factor of worsening motor performance, but is probably associated with poor cognitive and mental prognosis.

Key words: detrusor overactivity, detrusor hyper-reflexia, Parkinson's disease, urinary symptoms.

“Disfunção urinária com hiperatividade detrusora em mulheres com doença de Parkinson não é fator de progressão da sintomatologia motora”.

RESUMO

Introdução: Hiperatividade detrusora é a principal causa de disfunção urinária na doença de Parkinson e poucos estudos correlacionam aspectos clínicos da doença com este componente autonômico.

Métodos: Uma coorte de 63 pacientes com doença de Parkinson foi avaliada quanto aos aspectos clínicos e gravidade global da doença utilizando as escalas UPDRS e Hoehn-Yahr. A função urológica foi avaliada através de estudo urodinâmico. Foram então categorizados dois grupos: pacientes com e sem hiperatividade detrusora. Após sete anos os mesmos parâmetros foram reavaliados.

Resultados: Houve progressão da doença quanto aos escores mentais no grupo com hiperatividade detrusora. Na reavaliação dos grupos os sintomas motores não evidenciaram piora significativa.

Conclusão: Hiperatividade detrusora é um achado urodinâmico frequente em pacientes com doença de Parkinson. Embora associada à disfunção dopaminérgica, hiperatividade detrusora não pode ser considerada fator de risco para piora do desempenho motor, mas provavelmente está associada com pior prognóstico mental, cognitivo e risco para demência.

Palavras-Chave: Hiperatividade detrusora, hiper-reflexia detrusora, Doença de Parkinson, sintomas urinários.

INTRODUCTION

Multiple clinical manifestations besides movement disorders, are seen in Parkinson's Disease (PD), presently considered a multisystem disease (1,2). These manifestations include sexual, psychiatric, cognitive and autonomic dysfunctions. Usually, autonomic features such as gastrointestinal, and urinary disturbances, increase with age, illness severity, drug use, postural instability, cognitive impairment, and visual hallucinations (3,4). In association with the classic motor symptoms, these non-motor manifestations are a signal of the pathological involvement of several circuits and neurotransmitters, that reach far beyond the striatal dopaminergic system (5,6), compromising cortical areas, midbrain, spinal cord and peripheral autonomic nervous system (5,7), thus explaining the heterogeneity of PD with its different clinical forms in relation to the severity of motor and non-motor symptoms (8).

Urinary tract symptoms are highly prevalent in patients with advanced disease. There is estimation that 50% of the patients have significant symptoms of the lower urinary tract, with hyper-reflexia or hyperactivity of the detrusor muscle or of the bladder (9). Nevertheless, Uchiyama *et al* reported that urinary dysfunctions are common even in younger patients in the initial stages of the illness and not treated as yet. In this study, 64% of the patients had urinary dysfunctions. Considered only the women group 50% had urinary symptoms (10). Bladder

hyperactivity includes irritative urinary symptoms (11,12), increase in daytime urinary frequency, nocturia and urgency with or without urge incontinence (13,14). Such symptoms usually becomes more pronounced in PD due to the bradykinesia, thus leading to a decrease in patients'quality of life (15). PD patients with lower urinary tract symptoms require urodynamic evaluation to establish the neurologic origin of the urinary dysfunctions (16). Detrusor hyper-reflexia or detrusor hyperactivity (DH) is determined by autonomic mechanisms that cause spontaneous involuntary contractions of the bladder detrusor muscle, being the most common urodynamic finding in PD patients with urinary dysfunction (17), and can be detected by cystometry during the bladder filling phase (18,19).

Increase in prevalence of PD has led to an increase in the number of advanced cases of the disease (20), in which the non-dopaminergic symptoms acquire great significance, equal or even higher than the motor symptoms, in quality of life. Autonomic dysfunction also has impacted significantly on the global progression of PD (6). Up to now, we have limited knowledge on the demographic or clinical aspects that determine or have influence over the progression rate of PD and its different symptoms. More studies are necessary to analyze prospectively the severity of the illness correlating non-motors aspects. The presence of autonomic symptoms has not been sufficiently studied as to its value in relation to the prognosis of the disease. We haven't found longitudinal studies about the progression of the disease according to the presence of urinary disturbance. The purpose of this long-term study is to verify the DH prevalence in women affected by

PD, to analyze its association with clinical aspects and, in a prospective way, to evaluate DH as a prognostic factor in the progression of the disease.

PATIENTS AND METHODS

An observational prospective cohort study of 63 women age less than or equal to 80 years old selected among patients with PD and with lower urinary tract symptoms who were seen consecutively in a public neurologic clinic in 2004. Only patients with idiopathic PD who met criteria for diagnosis of the United Kingdom Parkinson's Disease Society (UKPDS) Brain Bank were included (21). Secondary parkinsonism and other atypical degenerative parkinsonism were excluded. A brain magnetic resonance imaging was performed in all participants as exclusion criteria. Patients who still met criteria for DSM-IV dementia (22) or scale score Schwab and England equal or less than 60% were also excluded, as well as patients with parkinsonism associated with cerebrovascular disease, early or severe postural instability, lower urinary tract disease, gynecological disorders and a history of pelvic surgery.

On the initial evaluation in 2004, all patients were examined without levodopa therapy or other dopaminergic medications for at least 15 hours. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn-Yahr (HY) were

used to assess neurological symptoms and the stage of disease severity, respectively. Only the Sector I (mental health, cognition and humor) and sector III (UPDRS motor evaluation) were used for the assessment. Sector I and sector III total scores, the scores of the individual items - *tremor, rigidity and bradykinesia* and the sum of *axial* signs specific subitems (*posture, gait and postural instability*) were studied. Lower urinary tract symptoms were assessed by the scale of the American Urological Association, the International Prostate Symptoms Scale (IPSS), always applied with the assistance of the same examiner. Patients scoring 3 or more points in this scale underwent urodynamic evaluation that consisted of uroflowmetry, postmictic volume measurement, residual urine and cystometry. The sample was divided into two groups depending on the presence or absence of DH.

In 2011, after a second application of the criteria of the UKPDS, the cohort consisted of 43 patients, with the drop out of 20 patients due to 7 deaths, 2 cerebrovascular complications, 1 loss of clinical data, 1 refusal to continue in the study and non location of 9 patients. Thirteen of this drop out patients had DH. All were reexamined with the UPDRS part I, part III and the HY scale.

We conducted a prospective, longitudinal and analytical study. For descriptive analysis and frequency tables, measures of location and dispersion were used. In the tables, the data are represented as mean $\pm$ standard deviation. Differences between groups were compared statistically using the Wilcoxon/Mann-Whitney test. The significance level was 5%. This study was approved by local ethics committee and all subjects assigned an informed consent.

RESULTS

1 – Baseline

The cohort study consisted of 63 women with a mean age of 64.1 ± 10 years and mean duration of disease of 5.4 ± 4.4 years. The urinary symptoms quantified by using the IPSS reached the average of 8.1 ± 4.7 points. In this phase of the study, 32 patients had detrusor overactivity (50.8%). The demographic and clinical data of the groups are shown in Table 1. The DH group had a mean age of 65.0 ± 9.6 , while the NDH group had a mean age of 63.1 ± 10.4 (no difference was observed between groups). Disease duration was also similar between groups.

The scores of lower urinary tract symptoms were compared between groups with significant differences (Table 1, IPSS-total), predominating high scores in the DH group ($p < 0.001$). In relation to disease severity measured by UPDRS III motor, we observed significant difference between groups ($p < 0.001$), higher in the DH group, and also to the stage of PD severity measured by HY scale ($p = 0.003$). The motor symptoms were also studied individually through the cardinal signs of the disease. It has been shown that tremor, rigidity and bradykinesia were significantly more severe in patients with DH. In this phase of the study, the axial signs (Axial-S in Table 1) showed no difference between groups.

2 - Follow-up

The clinical and demographic data from the cohort reassessed are summarized in Table 2 according to urodynamic findings. The DH group consisted

of 19 patients and the NDH group was composed of 24 patients. The groups were similar in demographic data. The UPDRS-1 mental scores and the motor findings quantified by UPDRS III scored significantly higher in the DH group. The key motor symptoms and the axial signs were more severe in the DH group, which was also more affected in the disease severity (HY scale).

3 - Progression

To evaluate the degree of progression of PD, we calculated the differences (d -) between the scores in the final evaluation (2011) and baseline (2004). The mean of the differences are shown in Table 3. The findings revealed that the differences in mental scores by d -UPDRS I was significantly higher in the DH group. They also showed that the differences (d -UPDRS-III motor, d -Hoehn-Yahr and d -Axial-S scores) were similar between the groups.

DISCUSSION

PD is characterized by the presence of clinical forms with various associations of motor and non-motor signs and symptoms evolving with variable progression rates. The issue of clinical heterogeneity has been studied by analyzing subgroups distinguished by age, progression and clinical symptoms associated with motor patterns, such as: dementia, depression and autonomic

symptoms. In a recent European systematic review conducted by van Rooden *et al*, clinical forms have been grouped into 4 subtypes categorized by differences in severity of non-dopaminergic aspects and motor complications (23). Characterization of subtypes and the evolution of the disease can define the prognosis and determine therapeutic strategies, creating a growing demand to identify non-motor clinical aspects of Parkinson's disease such as urinary dysfunction and determine its role as a prognosis factor. Urinary dysfunction becomes prevalent and disabling with great impact on the quality of life as the disease progresses and can be found even in the early stages of the disease (10).

In this prospective study of a cohort of women with PD that underwent urodynamic study, DH was present in 50.8% of the sample cases, consistent with findings from studies of prevalence in women (18). In the initial assessment, the sample was divided in two groups according to the presence or not of detrusor hyper-reflexia and who were followed for at least 7 years. A long-term assessment estimates progression of degenerative diseases more accurately and it helps to exclude patients with non-idiopathic parkinsonism. On the other hand, part of bladder hyperactivity in the elderly older than 65, can be a result of latent cerebral vascular changes, which can be a comorbidity in this sample. Also, short duration of follow-up limits the ability to detect important prognostic factors in a disease that often lasts more than a decade. The groups were similar in regards to demographic aspects but differed significantly in the intensity of urinary symptoms in DH which is strongly associated to the findings of DH during cystometry and

consistent with previous studies that have demonstrated (24) prevalence of irritating lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease.

At the baseline it was observed that the group with DH was associated to a more advanced stage and a motor performance significantly impaired. When the key symptoms of the disease tremor, rigidity and bradykinesia were compared there was a significant involvement in the group with overactive bladders suggesting that DH was associated with greater severity of motor symptoms. This can be attributed to greater dopaminergic depletion. Dopamine which activates the striatal D1 receptors has an indirect inhibitory effect on the micturition reflex and a decrease in inhibition of the reflex results in DH (25). Axial impairments were similar between the groups. Axial symptoms are not related to dopaminergic depletion and ambulatory quantitative assessment of gait patterns and postural response is an appropriate tool in trials of PD progression, independently of the medication status. In addition to the PD disease process, ageing appears to play a substantial role in the pathogenesis of these non motor symptoms in PD.

In the follow up, the DH group suffered a greater drop out but remained similar to the group without DH in age and duration of illness. In patients with overactive bladders the mental performance was compromised in a more pronounced way and the motor performance captured by UPDRS III whose scores, according to Greffard *et al* reflect in a linear form dopaminergic neuronal density (26), was significantly impaired at this stage. The analysis of the key symptoms of the disease-tremor, rigidity and bradykinesia also showed clear and meaningful involvement in these patients who were also categorized as more severe by the

stage of Hoehn and Yahr. These data reinforce the thesis of the association between overactive bladder with dopaminergic damage. Otherwise in the follow up we found impaired axial symptoms performance in DH group showing involvement of other non dopaminergic systems.

Little is known about the beginning and progression of symptoms and markers in PD. Strategies to analyze the progression of diseases use studies that measure the deterioration or improvement of motor aspects, the presence of non-motor symptoms, variation in time and the presence of other clinical comorbidities that influence the overall evolution of the disease. The quick progression of dopaminergic dysfunction in the early years of the disease seems to contrast with the reduction of progression in the later stages and with the increase of non-motor symptoms. Alves *et al* emphasized the need for long-term prospective studies in representative cohorts using standardized rating scales to provide valid information about prognostic factors and the progression of functional decline in patients with PD (27). For assessment of disease progression, the differences between the scores obtained in the final and the initial assessment were analyzed. The degree of progression of mental functions was analyzed using the differences in the UPDRS-I scores. A significant progression of mental impairment in the DH group was observed. The subscale scores used are sensitive though not very specific to detect cognitive impairment and dementia, because they group mental functions of different domains evaluating cognitive functions, thought, mood and behavior. There are still limitations in sample selection such as the exclusion of patients with dementia based on clinical criteria. Among the patients who dropped out, 65% had

DH. It was not possible to obtain a detailed study of the deaths, more frequent in DH, which might have underestimated the actual global progression of the disease.

The degree of global motor dysfunction and severity progression observed in the group with DH was no different in relation to patients without this autonomic cystometric dysfunction. In addition there was a similarity between the magnitude of the progression of each key symptom - bradykinesia, tremor and rigidity as with axial symptoms of disease between the groups. We believe our results are preliminary and need to be replicated in more representative samples of patients studied since the diagnosis and with more frequent and elaborated outcome assessment including motor and non-motor complications and progression to dementia. The evolution of mental functions will be the subject of a retrospective study using more appropriate scales than those which were applied, to evaluate cognitive outcome and dementia. We conclude that detrusor hyper-reflexia is a frequent condition in patients with Parkinson's disease and even though it is associated with dopaminergic dysfunction, it cannot be characterized as a factor of worsening motor performance, but is probably associated with worse cognitive and mental prognosis.

REFERENCES

- 1- Hawkes, C. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 2008; 23:1799-1807.
- 2- Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 2007; 22: 938 - 945.
- 3- Magalhaes MVM, Mendes A, Silva T, et al. Disautonomy in idiopathic Parkinson's disease. Prevalence and natural history. *Mov Disord* 1998; 13 (Suppl 2): 273.
- 4- Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout A, van Hilten J. Patient reported autonomic symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 2007; 69:323-341.
- 5- Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990; 237:197-204.
- 6- Poewe W. Clinical measures of progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: S671-S676.
- 7- Braak H, Müller CM, Rüb U, et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease - where does it end? *J Neural Transm* 2006; 70: 89-97.
- 8- Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinic-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132: 2947-2957.

- 9- Winge K, Nielsen K. Bladder dysfunction in advanced Parkinson's disease. *Neurourology and Urodynamics* 2012;31(8):1279-1283.
- 10-Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, et al. Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(12):1382-1386.
- 11-Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the International Prostate Symptom Score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:429-433.
- 12-Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2008; 115: 443-460.
- 13-Cardozo L, Robinson D. Special considerations in premenopausal and postmenopausal women with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2002; 60 (Suppl 1): 64-71.
- 14-Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics* 2002; 21(2): 167-178.
- 15-Palleschi G, Pastore A, Stocchi F, et al. Correlation between the overactive bladder questionnaire (OAB-q) and Urodynamic data of Parkinson disease patients affected by neurogenic detrusor overactivity during antimuscarinic treatment. *Clinical Neuropharmacol* 2006; 29 (4): 220-229.

- 16-Gomes CM, Arap S, Trigo-Rocha F. Voiding dysfunction and urodynamic abnormalities in elderly patients. *Rev Hosp Clín Fac Med S.Paulo* 2004; 59(4):206-215.
- 17-Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen K, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2005;12:842-850.
- 18-Defreitas G, Lemack G, Zimmern P, Dewey R, Roehrborn C, O'suilleabhain P. Distinguishing neurogenic from non-neurogenic detrusor overactivity: A urodynamic assessment of lower urinary tract symptoms in patients with and without Parkinson's Disease. *Urology* 2003; 62: 651-655.
- 19-Garnett S, Abrams P. The natural history of the overactive bladder and detrusor overactivity. A review of the evidence regarding the long-term outcome of the overactive bladder. *J Urol* 2003; 169 (3):843-848.
- 20-Gershanik OS. Clinical problems in late-stage Parkinson's disease *J Neurol* 2010; 257:S288–S291.
- 21-Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745–752.
- 22-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition; DSM–IV; American Psychiatric Association, 2000.
- 23-VanRooden S, Colas F, Martinez-Martin P, et al. Clinical Subtypes of Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2011; 26(1): 51-58.

- 24-Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the International Prostate Symptom Score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:429- 433.
- 25-Hashimoto K, Oyama T, Sugiyama T, Park Y, Kurita T. Neuronal excitation in the ventral tegmental area modulates the micturition reflex mediated via the dopamine D(1) and D(2) receptors in rats. *J Pharmacol Sci* 2003; 92:143 - 148.
- 26-Greffard S, Verny M, Bonnet A, et al. Motor score of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy Body – Associated Neuronal Loss in the Substantia Nigra. *Arch Neurol* 2006;63:584 - 588.
- 27-Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen J. Progression of motor impairment and disability in Parkinson's disease A population-based study. *Neurology* 2005; 65:1436–1441.

TABLES

Table 1. Demographic and clinical data obtained at the initial evaluation – 2004.

	Groups		P-value
	DH	NDH	
N =63	32	31	-
Age	65.0±9.6	63.1±10.4	0.432
Duration of disease	5.9±4.7	5.02±4.2	0.365
IPSS-total	11.0±4.2	5.1±2.9	<0.001
UPDRSI–Mental	2.5±1.3	1.9±1.5	0.107
UPDRSIII–Motor	39.9±15.7	26.8±13.8	<0.001
Tremor	7.1±4.3	4.3±3.4	0.007
Rigidity	7.4±3.1	5.0±3.0	0.009
Bradikynesia	17.4±7.3	12.2±7.0	0.018
Axial-S	4.2±2.2	3.1±1.5	0.084
Hoehn -Yahr (HY)	2.2±0.7	1.7±0.5	0.003

*The data are represented as mean ± standard deviation. Differences between groups were compared using Wilcoxon/Mann-Witney test.

Table 2. Demographic and clinical data obtained at the final evaluation – 2011.

	Groups		
	DH	NDH	P
Age	71.5±8.3	70.3±10.1	0.806
Duration of disease	12.0±4.2	11.7±4.1	0.615
UPDRS I- mental	5.3±2.5	2.8±2.27	0.001
UPDRS III-motor	51.1±18.0	36.8±13.7	0.003
Tremor	9.3±5.5	5.2±4.6	0.003
Rigidity	9.1±4.0	6.2±2.7	0.006
Bradykinesia	22.2±7.3	16.6±6.6	0.013
Axial-S	6.47±2.45	4.91±2.44	0.015
Hoehn and Yahr	2.47±0.6	2.1±0.5	0.036

*The data are represented as mean ± standard deviation.

Table 3 – Progression of the disease evaluated through the mean of the differences between scores (2011-2004).

	Groups		P-value
	DH	NDH	
<u>Differences 2011-2004</u>			
<i>d</i> -UPDRS I Mental	2.6±2.4	0.8±1.8	P=0.008
<i>d</i> -UPDRSIII Motor	12.5±12.2	10.3±13.7	NS
<i>d</i> -Tremor	2.2±4.0	0.9±3.4	NS
<i>d</i> -Rigidity	1.7±2.6	1.2±2.8	NS
<i>d</i> -Bradykinesia	4.7±4.3	4.3±5.6	NS
<i>d</i> -Axial-S	2.2±1.8	1.7±2.5	NS
<i>d</i> -Hoehn-Yahr	0.38±0.5	0.4±0.5	NS

*The data are represented as mean ± standard deviation NS: Non-significant.

TITLE PAGE

**Cognitive decline and risk of dementia in women with Parkinson's disease
and detrusor hyper-reflexia**

Running Title: Detrusor overactivity, dementia and Parkinson

Authors:

¹ Raimundo Nonato Campos-Sousa* (Campos-Sousa, RN)

² Elizabeth M.A.B. Quagliato (Quagliato, EMAB)

¹ Kelson James Almeida (Almeida, KJ)

¹ Inácio Augusto Dias de Castro (Dias-Castro, IA)

¹ Marconi Cosme Soares de Oliveira-Filho (Oliveira-Filho MCS)

1 – Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Federal University of Piauí – UFPI. 2 – Department of Neurology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas – UNICAMP.

* Raimundo Nonato Campos-Sousa

Movement Disorders Unit

Department of Neurology – Federal University of Piauí

Getúlio Vargas Hospital

Av. Frei Serafim, 2352. CEP: 64001-020

Teresina, Piauí, Brazil.

E-mail: nonatocampos@globo.com

The authors report no financial disclosures. There are no conflicts of interest.

Key words: detrusor overactivity; Parkinson's disease; urinary symptoms; cognition; dementia.

Abstract

Objectives: This long-term study exclusively in women with Parkinson's disease and urinary symptoms aimed to verify the correlation of urinary symptoms with motor severity of the disease and mental functions as well as analyze the functional abilities, neuropsychological functions and risk to dementia in patients with detrusor hyper-reflexia.

Subjects and Methods: At baseline a cohort of 63 ambulatory patients with Parkinson's disease were evaluated for global disease severity, functional abilities and mental function using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Schwab & England scale. Urologic function was assessed by International Prostatic Symptom Scale (IPSS) and urodynamic study. Two groups were then categorized: patients with and without detrusor hyper-reflexia. After seven years the same parameters were evaluated and the cognitive functions were assessed with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

Results: At baseline the lower urinary tract symptoms were correlated with the severity of the disease and the functional disabilities were significant in patients with detrusor hyper-reflexia. In the follow-up functional disabilities did not have different progression between the groups. There was a clear progression of mental scores, increased cognitive decline and risk of dementia in the group with detrusor hyper-reflexia.

Conclusion: Detrusor hyper-reflexia is a prevalent urodynamic finding correlated with severity of the disease and associated with functional disabilities in women

with Parkinson's disease. Patients with detrusor hyper-reflexia had in the long-term progression, a clear cognitive decline and increased risk of dementia.

INTRODUCTION

In Parkinson's disease (PD) non-motor manifestations such as urinary disorders and cognitive disorders become prevalent with the advancement of the disease process [1] [2] [3]. Lower urinary tract dysfunction in DP arises with overactive bladder syndrome characterized by nocturia, frequency and urgency with or without urinary incontinence [4] and results from spontaneous involuntary contractions of the detrusor muscle of the urinary bladder, a neurogenic urodynamic finding, detected in cystometry, known as detrusor hyper-reflexia (DH) [4] [5] which occurs in most patients with overactive bladder during the filling of the bladder [6].

PD patients have, from the early stages of the disease, involvement of neuropsychological functions such as attention, memory, language, reasoning and executive function [7] that tend to evolve into dementia, with a higher incidence than in healthy patients [8] [9] [10]. The main autonomic symptoms observed in PD dementia, include orthostatic hypotension, constipation and lower urinary tract symptoms [11] [12].

This long term study, exclusively in women, aimed to verify the association between urinary disorders of bladder overactivity with functional abilities and neuropsychological functions in DP and proposes to analyze the

progression of mental symptoms, cognitive decline and the risk for dementia in patients with DH.

METHODS

1. Sample, inclusion and exclusion criteria.

A cohort of 63 patients with DP and bladder symptoms was consecutively evaluated and selected in 2004 in a movement disorder clinic of the Getúlio Vargas Hospital -Federal University of Piauí. Only female patients with less than 80 years old with diagnostic criteria for PD were included [13]. The patients underwent cranial MRI and those with atypical or secondary parkinsonism, early or severe postural instability were excluded. We exclude those with scores less than 60% in the Schwab & England Scale (*SES*) and with dementia using DSM-IV criteria. Patients diagnosed with depression were treated for 2 months before being enrolled in the study and underwent cognitive evaluation assessment. Patients with chronic urogynecological diseases or history of pelvic surgery were excluded. Patients agreed to participate in the survey and signed the term of informed consent of the Ethics Committee of our institution.

2. Initial assesment

In 2004 the selected patients were examined after 15 hours without levodopa or dopaminergic medication. For the neurological evaluation and staging of the severity of Parkinson's disease, the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (*UPDRS*) which uses the *UPDRS-I subscale* for assessment of mental aspects cognitive, behavior and mood were applied [14]. We used the *UPDRS-III* sector to quantify the motor symptoms severity. For evaluation of functional skills the Schwab & England Scale (*SES*) was used. For quantification of urologic symptoms the International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire was used, which is also suitable for measuring urinary symptoms in women [15]. All women were subjected to urodynamic study in appropriate conditions. The sample was divided into two groups: presence and absence of detrusor hyper-reflexia.

3. Follow-up

In 2011, 43 of 63 patients were reassessed. 7 patients were eliminated due to death notification, 9 were eliminated due the inability to locate them, and 4 were excluded 1 refusal to continue in the study, 2 had cerebrovascular complications and 1 lost data. On revaluation the group with detrusor hyper-reflexia (gHD) was composed of 19 patients and the group without detrusor hyper-reflexia (gNHD) was composed of 24 patients. All patients were examined three hours after taking levodopa. The *UPDRS* and the *SES* scale were reapplied.

To evaluate the cognitive performance, the Brazilian version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-Br), an appropriate scale and validated to

screen for cognitive aspects by evaluating memory, visuoespacial capacity, executive function, attention-concentration and language was applied, [16] [17]. The maximum score is 30 points, normal scores are considered to be equal to or above 25 points and the cut-off point used for dementia was 22 points [17]. To correct educational effects an additional point was given to individuals with 12 or fewer years of education.

Variables and Statistical Analysis

Between the two groups the following data were compared: age, education, duration of disease, urinary symptoms by IPSS-total and the UPDRS scores: UPDRS I-mental, UPDRS III-motor and the difference-UPDRS I which means the difference between the mental scores obtained in the two phases. The scores of HY, SES and MoCA-Br were also analyzed.

The correlation between the numerical variables of mental and functional aspects with urinary scores (IPSS-t) were studied by the Pearson correlation test. The association between the categorical variables for the calculation of relative risk and chi-squared test were studied. The differences between the groups were analyzed by the statistics of the measures of central tendency of Wilcoxon Mann Whitney test. The significance level of 5% was used.

RESULTS

Baseline

Correlation between urinary symptoms (IPSS-total) and the quantified disease severity scores by UPDRS III ($r = 0.45$ $p < 0.0001$) was found. We found no correlation between urinary symptoms (IPSS-total) and scores of mental functions measured by UPDRS I-mental, ($r = 0.21$, $p = 0.09$). The gHD and gNHD groups were similar regarding the sub-item depression of the UPDRS-I scores ($p = 0.070$). Demographic and clinical data obtained in the initial review groups are represented in table 1. At this stage of study 32 patients had detrusor hyperactivity (50.8%). The groups did not present significant differences regarding age, educational level and duration of disease. Scores of mental functions (UPDRS I-mental) were compared between the two groups and no significant difference was observed, while the motor performance (UPDRS III-motor) and the functional abilities assessed by SES scores were significantly better for the gNHD.

Follow up

In table 2, the clinical and demographic data in the follow up are presented. The groups were similar in terms of age and duration of disease and regarding sub-item depression measured by UPDRS-I ($p = 0.196$). The UPDRS scores-I showed a worsening in mental performance for gHD. The functional abilities were also analyzed. There was a difference between the groups for scores of SES, with better performance by the group without detrusor hyperactivity. The data provided by the difference between the UPDRS-I mental scores, measured in

2011 and 2004, were used to assess the progression of mental symptoms, and showed greater progression to the gHD. They also showed that the differences between SES scores were similar between the groups.

The cognitive assessment by MoCA-Br (table 3) provided data to screening total and specific cognitive functions and calculate measures of association (table 4). The differences of the total scores of the MoCA-Br were also significant between the groups, with worse cognitive performance for gDH ($p=0,03$). Patients with DH had a relative risk greater than 1.5 to develop dementia. Scores of *Executive Functions*, *Memory* subtests and *Orientation* showed no differences between the groups. The scores of the subtests that measured the area of *Attention* showed compromised performance in gHD, as well as for *Language* and *Viso-espacial*.

DISCUSSION

The cognitive decline in Parkinson's disease is only partially related to motor decline indicating that other factors such as autonomic disorders [18] of the lower urinary tract, assigned to hyper-reflexia of the detrusor muscle, are prevalent. In this work of a cohort of women with Parkinson disease and DH, the functional abilities, cognitive performance and the outcome for dementia were studied. At baseline the groups were similar regarding age and duration of disease. Age is the most important risk factor for developing the disease and the best predictor of Parkinson's disease progression [19] [20].

In the initial phase correlation was observed between urinary symptoms and the motor severity of the disease. On the other hand, the urinary symptoms scores did not correlate with mental scores. Some studies show clinical evidence of correlation between cognitive decline and dementia with autonomic disorders in PD [18] [21] [22]. The lack of correlation between urinary symptoms and other autonomic dysfunctions with cognitive disorder was defended by Idiaquez et al and suggests that the cognitive and autonomic involvement progress independently in patients with PD [23]. The autonomic dysfunction may be present from the onset of the disease and the rate of cognitive decline increases with progression of the disease [21] [24]. At baseline the gNHD showed better motor and functional ability performance. However the mental functions were similar between the groups.

When reassessed seven years later, the DH group had more pronounced and significant mental impairment. There was a greater progression of mental symptoms in gHD indicating a worse prognosis consistent with Uc *et al* study, that reported that genitourinary disorders in the initial phase of the study were risk factors for cognitive impairment in PD [25]. UPDRS-I is well correlated with mini-mental state examination (MMSE) and with criteria for dementia of the DSM-III [14] but the items of this scale seem to have low sensitivity and specificity to measure cognitive areas involved in PD [26] [27] because they grouped together mental functions of different areas. The limitations of functional abilities also were significantly more severe in the group with detrusor dysfunction, which could be stemming from greater involvement of the psychomotor areas. The cognitive function was evaluated by MoCA-Br and the total cognitive

performance obtained was significantly impaired in the gDH group (Table 4). DH was associated with increased risk of dementia progression. In screening for *attention, language* and *viso-spatial*, the cognitive data showed deficits more pronounced in gHD. These areas are often involved in DP, according to studies of prevalence that used formal neuropsychological tests [13]. The subtests that evaluated the performance for *executive function, memory and orientation* do not differ between the groups and that could reflect a *floor effect*.

Our study examined subjects with screening instruments, therefore it should be emphasized that our results are preliminary and although they do not reflect detailed cognitive changes, they emphasize the importance of future prospective studies using formal neuropsychological tests from the initial phases for evaluation of cognitive deficits. There were also limitations on the selection of the sample and on the exclusion of patients with dementia by clinical criteria. The detailed study of deaths could not be carried out which may have underestimated the actual progression of cognitive deficits. In conclusion: We study the DH association with demographic, functional abilities and neuropsychological aspects including the outcome for dementia in PD patients. The lower urinary tract symptoms correlate with severity of the disease. Patients with detrusor hyper-reflexia had impaired cognitive performance and significant progression of neuropsychological symptoms in long-term, however the profile of cognitive decline and the outcome for dementia still need to be confirmed in subsequent studies.

REFERENCES

- [1] Lauterbach, EC. The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27(4):801-25.
- [2] Winge K, Fowler CJ. Bladder Dysfunction in Parkinsonism: Mechanism, Prevalence, Symptoms and Manegement. *Mov Disord* 2006;21(6):737-45.
- [3] Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A Review of the Cognitive and Behavioral Sequelae of Parkinson's Disease: Relationship to Frontostriatal Circuitry. *Cogn Behav Neurol* 2003;16(4):193-210.
- [4] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21(2):167-78.
- [5] Hobson P, Islam W, Roberts S, Adhiyman V, Meara J. The risk of bladder and autonomic dysfunction in a community cohort of Parkinson's disease patients and normal controls. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10(2):67-71.

[6] Defreitas GA, Lemack GE, Zimmern PE, Dewey RB, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE. Distinguishing neurogenic from non-neurogenic detrusor overactivity: A urodynamic assessment of lower urinary tract symptoms in patients with and without Parkinson's Disease. *Urology* 2003;62(4):651–55.

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

[8] Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive Predictors of Dementia in Parkinson's Disease: A Community-Based, 4-Year Longitudinal Study. *Journal Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18(3):149-54.

[9] Mahieux F, Fénelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(2):178–83.

[10] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60(3):387–92.

[11] Idiaquez J, Roman GC. Autonomic dysfunction in neurodegenerative dementias. *J Neurol Sci* 2011;305(1):22-27.

[12] Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007;69(4):333-41.

[13] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clínico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.

[14] Aarsland D, Tandberg E, Larsen J, Cummings J. Frequency of Dementia in Parkinson Disease. *Arch Neurol* 1996;53(6):538-42.

[15] Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1992;148(5):1549-57.

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

[17] Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief Screening for Mild Cognitive Impairment: Validation of the Brazilian Version of the Montreal Cognitive Assessment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28(1):34-40.

[18] Poewe W. Dysautonomia and Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2007;22(17):374-8.

[19] Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2007;22(13):1839-51.

[20] Post B, Muslimovic D, van Geloven N, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ. Progression and Prognostic Factors of Motor Impairment, Disability and Quality of Life in Newly Diagnosed Parkinson's Disease. CARPA-study Group. *Mov Disord* 2011;26(3):449-56.

[21] Oh ES, Lee JH, Seo JG, Sohn EH, Lee AY. Autonomic and cognitive functions in Parkinson's disease (PD). *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52(1):84-8.

[22] Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HAM, van Hilten JJ. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1182-7.

[23] Idiaquez J, Benarroch EE, Rosales H, Milla P, Rios L. Autonomic and Cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2007;17:93-8.

[24] Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne EG, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007;130(7):1787-98.

[25] Uc EY, McDermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Como G, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology* 2009;73(18):1469-77.

[26] Holroyd S, Currie LJ, Wooten GF. Validity, sensitivity and specificity of the mentation, behavior and mood subscale of the UPDRS. *Neurol Res* 2008;30(5):493– 6.

[27] Starkstein SE, Merello M. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale: validation study of the mentation, behavior, and mood section. *Mov Disord* 2007;22(15):2156 –61.

Table 1. Demographic and clinical data obtained at baseline, 2004.

	Grupos		
	gHD	gNHD	P-value
N	32	31	
Age	65.0±9.6	63.1±10.4	0.432
Schooling	5.2±5.25	6.2± 3.93	0.127
Duration of disease	5.9±4.7	5.02±4.2	0.365
IPSS- total	11.0±4.2	5.1±2.9	<0.001
UPDRS-I Mental	2.5±1.3	1.9±1.5	0.107
SES	74.6±11.9	82.9±8.5	0.008

*The variables are represented as mean ± standard deviation.

Table 2. Demographic and clinical data obtained in the follow up, 2011.

	Grupos		P
	gHD	gNHD	
N	19	24	
Age	71.5±8.3	70.3±10.1	0.806
Duration of disease	12.0±4.2	11.7±4.1	0.615
UPDRS-I Mental	5.3±2.5	2.8±2.27	0.001
SES	59.4±17.0	73.9±13.2	0.001
DIF.UPDRS-I Mental	2.6±2.4	0.8±1.8	0.008
DIF.SES	-16.3±12.4	-10.6±15.3	0.091
Obits	4	3	

*The variables are represented as mean ± standard deviation.

Table 3. Cognitive assessment between groups, 2011.

	Grupos		
	gHD	gNHD	P
Executive F	1.3±1.3	1.9±1.5	0.08
Attention	2.4±1.8	3.5±1.9	0.04
Language	3.1±1.6	4.2±0.9	<0.01
Memory	1.7±1.9	2.7±1.8	0.66
Orientation	4.3±1.9	5.1±1.0	0.12
Visoespacial	1.3±1.2	2.0±1.3	0.02
MoCA Total	14.4±8.2	19.6±6.6	0.01

*The variables are represented as mean ± standard deviation.

Table 4. Patients who progressed to dementia, 2011.

Groups	Dementia			
	D	ND	p-value*	RR
gHD	16 (84,2%)	03 (15.8%)	0.03	1.55 ^a
gNHD	13 (54,2%)	11 (45.8%)		

* Chi-Squared test. RR = relative risk for the outcome dementia. CI95% (1,025 - 2,357)
Cut-Off=22.

Trata-se de um estudo de longa duração em uma coorte de mulheres com DP que foi dividida em dois grupos, conforme a presença ou ausência de HD na avaliação inicial. Estudos de longa duração fortalecem análises com estimativas mais precisas de preditores de progressão em doenças degenerativas crônicas. A duração do seguimento no presente estudo foi suficiente para identificação e exclusão de pacientes com parkinsonismos de outra natureza. Analisamos a prevalência de HD, os aspectos motores, estágio e gravidade da doença e as funções cognitivas. Os sujeitos, métodos e resultados obtidos estão relatados nos artigos acima inseridos.

Na avaliação inicial, os grupos eram similares quanto à *idade*, *escolaridade* e *duração* da doença. Idade é o fator de risco mais importante para desenvolver a doença e o melhor preditor de progressão da doença de Parkinson (78,79). Foi observada uma correlação consistente entre os *sintomas urinários* e a *gravidade* dos aspectos motores da doença; por outro lado, os escores dos *sintomas urinários* não se correlacionaram com os *escores mentais*. Nessa fase, os grupos diferiam significativamente quanto à intensidade dos sintomas urinários que se associavam fortemente ao achado cistométrico de HD, em consonância

com estudos anteriores (15) que demonstraram a prevalência de sintomas irritativos do trato urinário inferior na DP (15,16). A HD estava presente em mais da metade dos casos da amostra, concordando com outro estudo de prevalência em mulheres com DP (77).

O grupo sem hiper-reflexia detrusora (gNHD) apresentou melhor desempenho motor, incluindo escores de *tremor, rigidez, bradicinesia, gravidade da doença* e melhor desempenho das *habilidades funcionais cotidianas*. O grupo com hiper-reflexia detrusora (gHD) apresentava um *estadiamento* de gravidade de Hoehn-Yahr mais avançado. O desempenho motor, mais prejudicado neste grupo, pode ser atribuído à maior depleção dopaminérgica. A ativação dos receptores estriatais D1 mediada pela dopamina tem um efeito inibitório indireto sobre o reflexo da micção e a desinibição desse reflexo resulta em HD (54,80). Na fase inicial os *sintomas axiais* não dopaminérgicos representados por alterações da postura e da marcha eram similares entre os grupos, assim como as *funções mentais*, englobando cognição, humor e comportamento.

Quando reavaliados sete anos após, os grupos eram similares quanto aos dados demográficos. O gHD sofreu *drop out* maior, porém continuava similar ao outro grupo quanto à *idade e duração da doença*. Além do agravamento do quadro motor e do estadiamento da doença mais expressivos nos pacientes com hiperatividade vesical, foi evidenciado um significativo comprometimento dos “sintomas-chaves” -*bradicinesia, tremor, rigidez*- e dos *sintomas axiais* reforçando a associação da HD com o dano dopaminérgico e sugerindo extensão do processo patológico para áreas não dopaminérgicas. A qualidade de vida e o grau

de incapacidade nos pacientes com DP são influenciados por essa extensão, tendo em vista que manifestações não motoras e sintomas axiais não respondem adequadamente ao tratamento com levodopa. Nessa fase do estudo, o *desempenho mental* era comprometido de maneira mais acentuada e as *habilidades cotidianas* também continuavam mais graves no grupo com disfunção detrusora, provavelmente decorrentes de maiores acometimentos nos domínios psicomotores.

Estratégias para analisar a progressão da DP consistem em detectar o agravamento ou melhora dos aspectos motores e a presença de sintomas não motores, como as disfunções urinárias analisadas neste estudo, que poderiam sinalizar a evolução global da doença. A progressão rápida da disfunção motora dopaminérgica nos primeiros anos da DP parece contrastar com a redução da progressão nas fases mais tardias e com o incremento de sintomas não motores (72) e de sintomas axiais. Os sintomas axiais evoluem mais rapidamente e parecem ser o melhor índice de progressão motora da DP(73).

Para avaliação da progressão da doença, utilizamos as *diferenças* entre os escores obtidos na avaliação inicial e na avaliação final. Os grupos eram similares quanto à magnitude da progressão motora incluindo a diferença dos escores dos sintomas axiais e entre os escores da gravidade da doença. O grau de progressão das funções mentais foi calculado utilizando as diferenças entre os escores da UDPRS-I obtidos na fase inicial e na avaliação final e quando comparados, observamos significativa progressão do comprometimento das funções mentais no gHD.

Diante desse achado, resolvemos avaliar retrospectivamente a coorte aplicando a escala MoCA-BR, apropriada para rastreio cognitivo na DP. Memória *et al* em um estudo de validação da versão brasileira do MoCA analisaram uma amostra de 112 idosos, composta de sujeitos normais, sujeitos com declínio cognitivo ou com doença de Alzheimer e encontraram um ponto de corte de 22 para demência (81). Os valores dessa escala para o rastreio do comprometimento cognitivo e de demência na DP ainda não estão firmemente estabelecidos, porém pontos de corte em torno desse valor têm sido amplamente utilizados (82, 83, 84). No presente estudo também utilizamos o valor 22 para demência, porém entendemos que são necessários estudos nacionais para determinação de notas de corte com sensibilidade e especificidade adequadas, considerando a diversidade educacional e cultural para evitar inclusão de falsos positivos e negativos de declínio cognitivo e demência.

O desempenho cognitivo e o desfecho para demência foi rastreado demonstrando que no gHD a incidência de demência foi de 84,2% contra 54,1% do gNHD e foi observado risco de progressão para demência, consoante com Verbaan *et al* que encontraram associação da sintomatologia autonômica com disfunção motora, complicações psiquiátricas, declínio cognitivo e demência (31).

Estudos prospectivos de longo prazo mostram que declínio cognitivo na DP está relacionado apenas parcialmente ao declínio motor indicando que outros fatores, tais como transtornos autonômicos, podem estar associados. Foi descrito por Uc EY *et al* que a presença de distúrbios genito-urinários na avaliação de pacientes em fase inicial da DP era fator de risco para comprometimento cognitivo

(42). Por outro lado, foi sugerido que o acometimento cognitivo e a disfunção autonômica progridem independentemente nos pacientes com DP (43). Outros autores consideram que a disfunção autonômica pode estar presente desde o início da doença e correlaciona-se com o estágio da DP, enquanto a taxa de declínio cognitivo aumenta com a progressão da doença (85) .

Os escores da subescala UPDRS-I são pouco específicos para o diagnóstico de *declínio cognitivo* e demência, pois agrupam subtestes de funções mentais de diferentes domínios como funções cognitivas, pensamento, humor e comportamento. No rastreio com o MoCA-Br observamos um significativo comprometimento cognitivo nas pacientes com a HD. Na avaliação dos itens *atenção, linguagem e visuo-espacial*, os dados cognitivos demonstraram déficits mais acentuados no gHD. Estas funções são frequentemente acometidas em DP, de acordo com estudos de prevalência que usaram testes neuropsicológicos mais elaborados. O desempenho da *função executiva, memória e orientação* não diferiu entre os grupos. Como não foram aplicados testes neuropsicológicos formais, deve ser enfatizado que os resultados do estudo em tela não se destinam ao detalhamento das alterações cognitivas ou de suas relevâncias clínicas, porém enfatizam a importância potencial de rastreio cognitivo e mental em pacientes com DP e disfunções urinárias.

Existiram ainda limitações na seleção da amostra, como a exclusão de pacientes com demência baseada em critérios clínicos, pois inclusão de pacientes com demência constitui sempre viés em potencial. Por outro lado, parte de

hiperatividade vesical em idosos com mais de 65 anos pode ser consequência de alterações vasculares cerebrais latentes e poderia ser uma comorbidade nesta amostra. Foi constatado que 65% dos pacientes que saíram do estudo tinham HD e não foi possível o estudo detalhado dos óbitos que também foram mais freqüentes no gHD. Esses fatos podem ter subestimado a real progressão dos déficits cognitivos nesses pacientes.

Procuramos estudar as associações da HD com aspectos demográficos, disfunção motora, gravidade da doença e aspectos neuropsicológicos incluindo o declínio cognitivo em pacientes com DP. Em longa duração, os pacientes com HD tiveram o desempenho cognitivo comprometido com significativa progressão da sintomatologia neuropsicológica e risco para demência. Consideramos que os resultados do presente estudo contribuirão para o conhecimento dos sintomas autonômicos e do prognóstico da DP, embora sejam achados preliminares. São necessários estudos prospectivos em coortes mais numerosas e representativas utilizando desde as fases iniciais escalas apropriadas e testes neuropsicológicos formais para avaliação dos déficits cognitivos.

5. Conclusões

- A frequência de HD em mulheres com DP é alta e está associada aos sintomas do trato urinário inferior.

- A presença de HD embora esteja associada a pior desempenho motor, gravidade da doença e inabilidades funcionais, a longo prazo não é um fator de maior progressão desses aspectos clínicos.

- O declínio cognitivo foi mais significativo no gHD. A HD está associada ao risco de demência. O perfil e a taxa de progressão do declínio cognitivo necessitam ser determinados. O risco para demência precisa ser confirmado através de estudos prospectivos.

Na carência de biomarcadores de progressão da DP, o papel da hiperatividade detrusora como fator prognóstico para o desfecho clínico e de incapacidades futuras é conhecimento necessário para o aconselhamento de pacientes e familiares e para o desenho apropriado de pesquisas em terapia neuroprotetora.

6. Referências Bibliográficas

1. Parkinson J. Definition, History and Illustrative Cases. In: Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London Sherwood Neely.1817. p 9.
2. Teive HAG. O papel de Charcot na doença de Parkinson. Arq Neuropsiquiatr.1998;56(1):141-5.
3. Langworthy OR. Vesical abnormalities associated with the parkinsonian syndrome. Arch Neur Psych.1938;40(1):44-57.
4. Andersen JT, Bradley WE. Cystometric, sphincter and electromyographic abnormalities in Parkinson's disease. J Urol.1976;116(1):75-8.
5. Lewin RJ, Porter RW. Inhibition of spontaneous bladder activity by stimulation of the globus pallidus. Neurology.1965;15:1049-52.
6. Pavlakis AJ, Siroky MB, Goldstein I. Neurourologic findings in Parkinson's disease. J Urol.1983;129:80-3.
7. Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. Lancet Neurol. 2004;3:309 –16.
8. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2008;115:443–60.

9. Abrams P, Cardozo L, Fall M. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21:167–78.
10. Milsom I, Abrams P, Cardozo L. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*. 2001;87(9):760-6.
11. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. 2003;20(6):327-36.
12. Ouslander JG, Schnelle JF. Incontinence in the nursing home. *Ann Intern Med*. 1995;122:438–49.
13. Stewart WF, Corey R, Herzog AR, Wein A, Norton PA, Payne C, et al. Prevalence of overactive bladder in women: results from the Noble Program. *Int Urogynecol J*. 2001;12:S66.
14. Cardozo L, Robinson D. Special considerations in premenopausal and postmenopausal women with symptoms of overactive bladder. *Urology*. 2002;60(5A):64-71.
15. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:429-33.
16. Campos-Sousa R, Quagliato E, Da Silva B, de Carvalho Jr R, Ribeiro S, de Carvalho D. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2003;61:67-71.

17. Lemack GE, Dewey RB. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology*. 2000;56:250-4.
18. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci*. 2001b;92:76-85.
19. Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen K, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2005;12:842-50.
20. Hobson P, Islam W, Roberts S, Adhiyaman V, Meara J. The risk of bladder and autonomic dysfunction in a community cohort of Parkinson's disease patients and normal controls. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2003;10:67-71.
21. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001a;71:600-6.
22. Gray R, Stern G, Malone-Lee J. Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes relate to age and not disease. *Age Ageing*. 1995;24:499-504.
23. Khan Z, Starer P, Bhola A. Urinary incontinence in female Parkinson disease patients. Pitfalls of Diagnosis. *Urology*. 1989;33:486-9.
24. Berni KC, Cummings JM. Urodynamic evaluation of the older adult: bench to bedside. *Clin Geriatr Med*. 2004;20:477-87.

25. Defreitas GA, Lemack GE, Zimmern PE, Dewey RB, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE. Distinguishing neurogenic from non-neurogenic detrusor overactivity: a urodynamic assessment of lower urinary tract symptoms in patients with and without Parkinson's disease. *Urology*. 2003;62(4):651-55.
26. Gomes CM, Arap S, Trigo-Rocha FE. Voiding dysfunction and urodynamic abnormalities in elderly patients. *Rev Hosp Clín Fac Med S.Paulo*. 2004;59(4):206-15.
27. Beck RO, Betts CD, Fowler CJ. Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. *Urol*. 1994;151:1336–41.
28. Kirby RS, Fowler CJ, Gosling J, Bannister R. Urethro-vesical dysfunction in progressive autonomic failure with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:554–62.
29. Sakakibara R, Hattori T, Tojo M, Yamanishi T, Yasuda K, Hirayama K. Micturitional disturbance in multiple system atrophy. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1993;47:591–8.
30. Poewe W. Dysautonomia and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(17):374-8.
31. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HAM, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1182–7.
32. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Neurology*. 2005;65:1239–45.

33. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15:126–31.
34. Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson's disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol*. 2005;62:1265–9.
35. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:1255–63.
36. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707.
37. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: A Community-based, 4-year longitudinal study. *Journal Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2005;18:149-54.
38. Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:178-83.
39. Starkstein SE, Sabe L, Petracca G, Chemerinski E, Kuzis G, Merello M. Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:381-7.
40. Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:343-8.

41. Owen AM, Sahakian BJ, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW. Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*. 1995;9:126-40.
42. Uc EY, McDermott, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Como G, et al. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in Parkinson's disease clinical trial an early cohort. On behalf of the Parkinson's Study. *Neurology*. 2009;73:(18)1469-77.
43. Idiaquez J, Benarroch EE, Rosales H, Milla P, Rios L. Autonomic and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Clinical Autonomic Research*. 2007;17:93-8.
44. Wood JN, Grafman J. Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:139-47.
45. Nour S, Svarer C, Kristensen J, Paulson O, Law I. Cerebral activation during micturition in normal men. *Brain*. 2000;123:781-9.
46. Fowler CJ. Integrated control of lower urinary tract – clinical perspective. *British J Pharmacol*. 2006;147:S14-S24.
47. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci*. 2004;7:189-95.
48. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci*. 2000;23:475-83.
49. Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, Mo SJ, Riklund K, Nyberg L. Functional brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. www.thelancet.com/neurology. Published online June 27, 2012.

50. Bush G, Luu P, Posner M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci.* 2000;4:215–22.
51. Blok BF, De Weerd H, Holstege G. Ultrastructural evidence for a paucity of projections from the lumbosacral cord to the pontine micturition center or M-region in the cat: a new concept for the organization of the micturition reflex with the periaqueductal gray as central relay. *J Comp Neurol.* 1995;359:300–9.
52. Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, Kuno S. Therapeutic effects of dopamine D1/D2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia in MPTP lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 286:228-233.
53. Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, Sasa M, Yoshida O. The dopamine D1 receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neuropharmacol.* 1993;32:315.
54. Kitta T, Kakizaki H, Furuno T, Moriya K, Tanaka H, Shiga T, Tamaki N, Yabe I, Sasaki H, Nonomura K. Brain activation during detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *J Urol.* 2006;175:994-8.
55. Singer C, Weiner WJ. Autonomic Dysfunction in Men with Parkinson Disease. *Eur Neurol.* 1992;32:134-40.
56. Yokoyama O, Yoshiyama M, Namiki M, de Groat WC. Changes in dopaminergic and glutamatergic excitatory mechanisms of micturition reflex

- after middle cerebral artery occlusion in conscious rats. *Exp Neurol*. 2002;173:129–35.
57. Galloway NT. Urethral sphincter abnormalities in parkinsonism. *Br J Urol*. 1983;55:691-3.
58. Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, Monge A, Ruggieri S, Berardelli A, Manfredi M. Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973;62:507-11.
59. Fowler CJ. Autonomic disorders of the urogenital system. *Continuum Lifelong Neurol*. 2007;13(6):165-81.
60. Stacy M, Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. *Neurol Clin*. 1992;10:341-59.
61. Weinberger M. Differential diagnosis of urinary incontinence. In: Ostergard D, Bent A. *Urogynecology and urodynamics, theory and practice*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996.p.83-9.
62. Lees AJ, Bannister R. The use of lisuride in the treatment of multiple system atrophy with autonomic failure (Shy-Drager syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44:347-51.
63. Papatsoris AG, Papapetropoulos S, Singer C, Deliveliotis C. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). *Neurourol Urodyn*. 2008;27:22–27.
64. Lucetti C, Gambaccini G, Dotto PD, Ceravolo R, Loggia C, Rossi G, et al. Long-term clinical evaluation in patients with Parkinson's disease and early

- autonomic involvement. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2006;12:279–83.
65. Minguéz-Castellanos A, Chamorro CE, Escamilla-Sevilla F, Ortega-Moreno A, Rebollo AC, Gomez-Rio M, et al. Do α -synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders? A cohort study. *Neurology*. 2007;68:2012-18.
66. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*. 2002; 249 (Suppl3):1–5.
67. Rüb U, Tredici KD, Schultz C, Ghebremedhin E, de Vos RAI, Steu EJ, et al. Parkinson's disease: the thalamic components of the limbic loop are severely impaired by α -synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiol Aging*. 2002;23:245–54.
68. Morrison BM, Hof PR, Morrison JH. Determinants of neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *Annals of Neurology*. 1998;44(Suppl 1):S32-44.
69. Velseboer DC, Broeders M, Post B, Van Geloven N, Speelman JD, Schmand B, et al. Prognostic factors of motor impairment, disability, and quality of life in newly diagnosed PD. *Neurology*. 2013;80:627-33.
70. Marras C, Rochon P, Lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson's disease a systematic review. *Arch Neurol*. 2002;59:1724-28.
71. Van Rooden S, Colas F, Martinez-Martin P, Visser M, Verbaan D, Marinus J, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(1):51-8.

72. Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord.* 2007;22:938-45.
73. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:1112-18.
74. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain.* 2012;135:161-9.
75. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord.* 2004;19(9):1043-49.
76. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1008 -13.
77. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord.* 2006;21(6):737-45.
78. Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord.* 2007;22:1839-51.
79. Post B, Muslimovic D, van Geloven N, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ. Progression and prognostic factors of motor impairment, disability and quality of life in newly diagnosed parkinson's disease. CARPA-study Group. *Mov Disord.* 2011;26(3):449-56.

80. Yoshimura N, Chancellor MB. Neurophysiology of lower urinary tract function and dysfunction. *Rev Urol*. 2003;5(Suppl 8):S3–S10.
81. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal Cognitive Assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012. Published online:Wileyonlinelibrary.com.
82. Chou KL, Amick MM, Brandt J, Camicioli R, Frei K, Gitelman D et al. A recommended scale for cognitive screening in clinical trials of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25 (Issue 15): 2501–07.
83. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP et al. The MoCA. Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology*. 2010;75:1717.
84. Kasten M, Bruggemann N, Schmidt A. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of Minimal Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2010;75:478.
85. Seok EO, Lee JH, Seo JG, Sohn EH, Lee AY. Autonomic and Cognitive functions in Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatrics*. 2011;52:84–8.

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFPI.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí, Brasil; CEP 64049-550
Telefones: (86) 3215-5734 Fax (86) 3215-5560

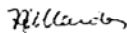
Teresina, 24 de Novembro de 2005

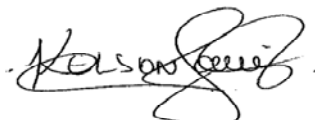
Ao
Prof. Ms. RAIMUNDO NONATO CAMPOS SOUSA
Depto. de Neurologia - CCS

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), da Universidade Federal do Piauí analisou, de acordo com os requisitos da Resolução CNS 196/96, que trata das "diretrizes e normas envolvendo seres humanos", o protocolo de pesquisa encaminhado por V.sa., intitulado "DINSFUNÇÕES URINÁRIAS EM MULHERES COM DOENÇA DE PARKINSON – ESTUDO URODINÂMICO" o qual teve parecer "aprovado" sob o número 0113/2005. Ressaltamos que o parecer consubstanciado emitido na reunião encontra-se arquivado para eventuais consultas.

Atenciosamente,


Profa. Dra. REGINA FERRAZ MENDES
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa



em: 07/12/05.

7.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA- GRUPO DOS DOENTES COM PARKINSON

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário(a), em uma pesquisa. Este estudo está sendo conduzido pelo Dr. Raimundo Nonato Campos. Após ser **esclarecido(a)** sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine este documento e receba sua via. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí pelo telefone 215-5564.

ESCLARECIMENTOS SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: Disfunções Urinárias em Mulheres com Doença de Parkinson- Estudo Urodinâmico.

Pesquisador Responsável: Prof^o. Raimundo Nonato Campos Sousa

Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): (86) 3215-5656/32241890/3233-5873

Pesquisadores participantes:

Prof^o. Alberto Pereira Madeiro/ Kelson James Silva de Almeida (86) 88012225.

O objetivo da presente pesquisa é identificar disfunções urinárias eventualmente presentes na Doença de Parkinson. Para isso, será aplicado um questionário para avaliar seus sintomas urinários, e nada do que você responder lhe causará danos morais. Você será submetido a um exame chamado urodinâmica, que é realizado de forma rotineira, com objetivo de investigar alterações urinárias presentes na doença de Parkinson, procedimento que usa sonda vesical podendo, embora que infreqüentemente, ocasionar dor ou infecção urinária.

Em qualquer etapa do estudo, a população interessada terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Raimundo Nonato Campos, que pode ser encontrado no endereço: Clínica Neurológica (2º andar) do Hospital Getúlio Vargas situado na Avenida Frei Serafim, No. 2358 - Centro. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (CEP/UFPI), Campus Universitário Petrônio Portela, Bairro Ininga, Tel.: 3215-5561.

Pesquisador: Dr. Raimundo Nonato Campos Sousa

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo _____, como sujeito. Tive pleno conhecimento das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo Disfunções Urinárias em Mulheres com Doença de Parkinson- Estudo Urodinâmico. Discuti com o Dr. Raimundo Nonato Campos Sousa sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo, voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo. A retirada do consentimento da participação no estudo não acarretará penalidades ou prejuízos ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido, ou no meu acompanhamento/ assistência/tratamento nessa Instituição ou Serviço. Estou ciente e de acordo, que os resultados desse trabalho serão publicados em reuniões ou meios de divulgação científica, sem identificar nenhum dos participantes da mesma.

Local e data _____

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

7.3. Anexo 3 – Escala Unificada para Doença de Parkinson (UPDRS)

ESCALA UNIFICADA PARA DOENÇA DE PARKINSON (UPDRS)

Nome: _____ RG: _____ Data: _____

FATOR I ☐ + FATOR II ☐ + FATOR III ☐ + FATOR IV ☐ = TOTAL

FATOR I: ESTADO MENTAL, COMPORTAMENTO E HUMOR.

1. COMPORTAMENTO INTELECTUAL

0 = nenhum/ 1 = leve esquecimento, capaz de recordar eventos/ 2 = moderada perda de memória, com desorientação, dificuldade de lidar com problemas complexos necessitam de auxílio ocasional/ 3 = acentuada perda de memória com desorientação no tempo e freqüentemente no espaço, sério comprometimento para lidar com problemas./

4 = acentuada perda de memória, tem só a auto-orientação. Não soluciona problemas, não pode ficar sozinho, requer auxílio no cuidado pessoal.

2. DISTÚRBIOS DO PENSAMENTO

0 = nenhum/ 1 = sonhos vívidos/ 2 = alucinações “benignas” com crítica preservada/ 3 = alucinações ou delírios, raros ou freqüentes, sem crítica/ 4 = alucinações, delírios, psicose persistente.

3. DEPRESSÃO

0 = ausente / 1=períodos de tristeza/culpa, nunca > 7 dias/ 2= depressão mantida (> 1 semana) 3= depressão mantida com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso)/ 4 = depressão mantida com sintomas vegetativos e pensamentos ou tentativas de suicídio.

4. MOTIVAÇÃO / INICIATIVA

0 = normal/ 1= mais passivo / 2 = perda de iniciativa ou desinteresse das atividades fora da rotina / 3 = perda de interesse nas atividades do dia-a-dia / 4 = total perda de motivação.

FATOR II: ATIVIDADE DA VIDA DIÁRIA

5. FALA

0 = normal / 1 = levemente comprometida, fácil compreensão / 2 = moderadamente afetada, as vezes tem que repetir frases / 3 = acentuadamente afetada, freqüentemente repete frases / 4 = ininteligível a maior parte do tempo.

6. SALIVAÇÃO

0 = normal / 1 = discreta, sem dúvida há acesso. Pode salivar ao dormir / 2 = moderada, pode escorrer da boca / 3 = pronunciada, escorre um pouco / 4 = pronunciada, uso constante de lenço.

7. DEGLUTIÇÃO

0 = normal / engasgo raros / 2 = engasgo ocasional / 3 = necessitam de alimentos mais pastosos / 4 = necessitam de sonda nasogástrica ou gastrostomia

8. ESCRITA MANUAL

0 = normal / 1 = discretamente lenta com micrografia / 2 = moderadamente lenta ou pequena, todas letras legíveis / 3 = acentuadamente afetada, nem todas são legíveis / 4 = a maioria das letras não é legível.

9. CORTA ALIMENTOS

0 = normal / 1 = lento e dificultoso, não precisa auxilio / 2 = mais lento e precisa de algum auxilio / 3 não consegue cortar alimentos, mais se alimenta sozinho / 4 = necessita ser alimentado.

10. VESTIR

0 = normal / 1 = lento, sem auxilio / 2 = as vezes auxilio para abotoar-se e vestir mangas / 3 = requer auxilio considerável, faz alguns atos sozinho / 4 = totalmente dependente

11. HIGIENE

0 = normal / 1 = lento, sem auxilio / 2 = muito lento no banho ou tem que ter ajuda / 3 = auxilio para banho, escovar dentes, ir ao banheiro / 4 = sonda vesical ou outros dispositivos.

12. VIRA-SE NA CAMA E AJUSTAR OS LENÇÓIS

0 = normal / 1 = mais lento e dificultoso sem auxilio / 2 = grande dificuldade, faz sozinho / 3 = inicia o movimento. mas não o completa / 4 = totalmente dependente

13. QUEDAS

0= ausente / 1= raras / 2 = ocasionalmente, menos que 1 x dia / 3 = média de 1 x dia / 4 = mais que 1 x dia

14. CONGELAMENTO AO ANDAR

0 = ausente / 1 = raras pode haver hesitação ao iniciar a marcha/ 2 = ocasionalmente / 3 = freqüentes, ocasionais quedas / 4= freqüentes quedas decorrentes do congelamento.

15. MARCHA

0 = normal/ 1 = leve dificuldade, perda de balanço passivo dos braços ou tende arrastar as pernas / 2 = moderada dificuldade, não requer ajuda / 3 = acentuada dificuldade, requer ajuda / 4 = não consegue andar, mesmo com ajuda.

16. TREMOR

0 = ausente / 1 = discreto e infrequente / 2 = moderado, incomoda o paciente / 3 = acentuado, interfere com muitas atividades / 4 = acentuado, interfere com a maioria de suas atividades.

17. QUEIXAS SENSORIAIS RELACIONADAS AO PARKINSON

0 = ausente / ocasional dormência ou formigamento ou dor leve / 2 = freqüente dormência, formigamento ou dor leve/ 3 = sensação de dor freqüente / 4 = dor extremamente desagradável

FATOR III: EXAME MOTOR

18. FALA

0 = normal/ 1 = discreta perda de expressão, dicção ou volume / 2 = monótona, mas compreensível 3 = difícil compreensão / 4 = ininteligível.

19. EXPRESSÃO FACIAL

0 = normal / 1 = mínima hipomímia / 2 = evidente diminuição, discreta / 3 = moderada hipomímia, lábios entreabertos parte do tempo / 4 = completa perda da expressão facial, lábios entreabertos

20. TREMOR DE REPOUSO

0 = ausente / 1 = discreto, infrequente / 2 = pequena amplitude e

D E

continuo ou média amplitude intermitente / 3 = média amplitude,
freqüente / 4 = grande amplitude

☐ ☐
☐ ☐

21. TREMOR NAS MÃOS

0 = ausente / 1 = discreto, infrequente / 2 = pequena amplitude e DIREITA ☐
continuo ou média amplitude intermitente / 3 = média amplitude
ESQUERDA ☐
freqüente / 4 = grande amplitude

22. RIGIDEZ

PESCOÇO ☐ MEMBROS SUPERIORES ☐ ☐ MEMBROS INFERIORES ☐
☐

0 = presente / 1 = notada com coativação / 2 = leve e moderada / 3 = pronunciada, fácil extensão completa do movimento / 4 = pronunciada, difícil extensão completa do movimento.

☐

23. FINGER TAPS

0+ normal / 1 = leve lentidão ou redução na amplitude / 2 = moderado comprometimento, fadiga precoce, interrupção ocasional / 3 = bastante comprometido, freqüente hesitação no início ou interrupção na execução / 4 = intenso comprometimento, mal consegue executar a tarefa.

☐

DIREITO ☐ ESQUERDO ☐

24. MOVIMENTO DA MÃO (mesma escala de finger taps)

☐

DIREITO ☐ ESQUERDO ☐

25. MOVIMENTOS ALTERNANTES RÁPIDOS DA MÃO (mesma escala de finger taps)

☐

DIREITO ☐ ESQUERDO ☐

26. HABILIDADE DA PERNA (mesma escala de finger taps)

☐

DIREITO ☐ ESQUERDO ☐

27. LEVANTAMENTO DA CADEIRA

0 = normal / 1 = lento / 2 = usa apoio dos braços / 3 = tende a cair para trás, levanta sem ajuda / 4 = incapaz de levantar sem auxílio.

☐

28. POSTURA

0 = normal / 1 = curvas-se pra frente, normal para idoso / 2 = encurvada, anormal para idosos, pode iniciar-se para um lado / 3 = muito encurvada, com cifose / 4 = extrema alteração da postura

29. MARCHA

0 = normal / 1 = anda devagar, sem festinação ou propulsão, 'petit pas' / 2 = anda com dificuldade, pode ter festinação ou propulsão / 3 = anda só com auxílio / 4 = não anda

30. ESTABILIDADE POSTURAL

0 = ausente / 1 = retropulsão, recupera sem auxílio / 2 = ausência de recuperação postural / 3 = instável, desequilíbrio espontâneo / 4 = não fica em pé.

31. BRADICINESIA

0 = ausente / 1 = lentidão mínima, parece intencional. Possível ↓ na amplitude do movimento. / 2 = leve grau de lentidão, sem dúvida anormal / 3 = moderada. Lentidão, pobreza e ↓ dos movimento. / 4 = intensa lentidão, pobreza e redução dos movimento.

FATOR IV: COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO (na última semana)

32. DURAÇÃO DAS DISCINESIAS

0 = nenhum / 1 = 1-25% do dia / 2 = 26-50% / 3 = 51 – 75% / 4 = 10 –100% do dia.

33. INCAPACIDADE DAS DISCINESIAS

0 = não incapacitante / 1 = leve / 2 = moderada / 3 = acentuada / 4 = completamente incapacitante

34. DOR

0 = discinesia não dolorosa / 1 = discreta / 2 = moderada / 3 = acentuada / 4 = extremamente dolorosa

35. DISTONIA PRECOCE DA MANHÃ

0 = não / 1 = sim

36. “OFFS” PREVISÍVEIS

0 = não / 1 = sim

37. “OFFS” IMPREVISÍVEIS

0 = não / 1 = sim

38. “OFF” SÚBITOS

0 = não / 1 = sim

39. DURAÇÃO DOS “OFFS”

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

40. ANOREXIA, NÁUSEAS, VÔMITOS.

0 = não / 1 = sim

41. DISTÚRBIOS DO SONO

0 = não / 1 = sim

42. HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA

0 = não / 1 = sim

7.4. Anexo 4 – International Prostatic Symptom Scale (IPSS)

International Prostatic Symptom Scale (IPSS)

PACIENTE: _____ DATA : _____

ENDEREÇO: _____ IDADE: _____ SEXO: _____

MEDICAMENTOS : _____

DOENÇAS/SINTOMAS: _____

– Assinale com “X” as respostas abaixo

1. No último mês, quantas vezes você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga, após urinar?

☐ Nenhuma	☐ 1 vez em 5	☐ 1 vez em 3	☐ 1 vez em 2	☐ 2 vezes em 3	☐ Quase sempre
----------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

2. No último mês, quantas vezes você teve de urinar novamente menos de 2 horas após ter urinado?

☐ Nenhuma	☐ 1 vez em 5	☐ 1 vez em 3	☐ 1 vez em 2	☐ 2 vezes em 3	☐ Quase sempre
----------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

3. No último mês, quantas vezes você observou que ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?

☐ Nenhuma	☐ 1 vez em 5	☐ 1 vez em 3	☐ 1 vez em 2	☐ 2 vezes em 3	☐ Quase sempre
----------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

4. No último mês, quantas vezes observou que foi difícil conter a urina ?

☐ Nenhuma	☐ 1 vez em 5	☐ 1 vez em 3	☐ 1 vez em 2	☐ 2 vezes em 3	☐ Quase sempre
----------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

5. No último mês, quantas vezes observou que o jato urinário estava fraco?

☐ Nenhuma	☐ 1 vez em 5	☐ 1 vez em 3	☐ 1 vez em 2	☐ 2 vezes em 3	☐ Quase sempre
----------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

6. No último mês, quantas vezes teve de fazer força para começa a urinar?

☐ Nenhuma	☐ 1 vez em 5	☐ 1 vez em 3	☐ 1 vez em 2	☐ 2 vezes em 3	☐ Quase sempre
----------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

7. Quantas vezes, em média, teve que levantar à noite para urinar?

☐ Nenhuma	☐ 1 vez	☐ 2 vezes	☐ 3 vezes	☐ 4 vezes	☐ 5 vezes ou mais
----------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	--

ESCORES:

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

7.5. Anexo 5 – Escala de HOEHN-YAHR

Estágio 0	Nem um sinal da doença
Estágio 1	Doença unilateral
Estágio 2	Doença bilateral leve, com ou sem envolvimento axial
Estágio 3	Doença leve a moderada, com sinais iniciais de instabilidade postural
Estágio 4	Doença severa, requerendo considerável assistência
Estágio 5	Paciente confinado ao leito ou em cadeira de rodas

7.6. Anexo 6 – Escala de Atividades Cotidianas de Schwab and England

Escala de atividades cotidianas de Schwab and England

A pontuação pode ser feita pelo avaliador ou próprio paciente

- **100%** - Completamente independente. hábil para fazer todas tarefas sem lentificação, dificuldade ou prejuízo
- **90%** - Completamente independente. hábil para fazer todas tarefas com alguma lentificação, dificuldade ou prejuízo Pode levar o tempo dobrado
- **80%** - Independente na maioria das tarefas. Leva o tempo dobrado para realiza-las. Consciente da dificuldade e lentificação
- **70%** - Não completamente independente. Mais dificuldades com algumas tarefas. 3 a 4X mais tempo em algumas tarefas. Pode levar grande parte do tempo para algumas atividades.
- **60%** - Alguma dependência. Pode fazer a maioria das tarefas, mas muito lento e com muito esforço, erros, algumas impossíveis
- **50%** - Mais dependente. Ajuda com metade das tarefas. Dificuldade com tudo.
- **40%** - Muito dependente. Pode precisar de assistência em todas as tarefas, mas faz algumas sozinho
- **30%** - Com algum esforço, consegue fazer algumas atividades sozinho. Muita ajuda é necessária.
- **20%** - Não sozinho. Pode com discreta ajuda, fazer algumas atividades sozinho. Muito inválido
- **10%** - Totalmente dependente.
- **0%** - Funções vegetativas como deglutição, função vesical e intestinal não estão funcionando. Restrito a cama.

7.7. Anexo 7 – MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
Escolaridade: _____
Sexo: _____

Data de nascimento: ____/____/____
Data de avaliação: ____/____/____
Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos	
				[] Contorno [] Números [] Ponteiros		5	
NOMEAÇÃO							
						3	
MEMÓRIA							
Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	
1ª tentativa							
2ª tentativa							
ATENÇÃO							
Leia a sequência de números (1 número por segundo).		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4		O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2		2	
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B							1
Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65							3
4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto							
LINGUAGEM							
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []		O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. []				2	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)							1
ABSTRAÇÃO							
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta []		trem - bicicleta []		relógio - régua []		2	
EVOCAÇÃO TARDIA							
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	
		[]	[]	[]	[]	[]	
Pista de categoria							
Pista de múltipla escolha							
OPCIONAL							
ORIENTAÇÃO							
[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade						6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)							
TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade						30	

7.8. Anexo 8 – COPYRIGHT

Luis Dos Ramos Machado

Arquivos de Neuro-Psiquiatria libera para uso acadêmico o COPYRIGHT do seguinte artigo **"Urinary dysfunction with detrusor hyperactivity in women with Parkinson's disease cannot be blamed as a factor of worsening motor performance"** ainda em fase de editoração.

Atenciosamente,
Luis Machado - Editor

Dr Luis dos Ramos Machado
Neurologista
luismachado@globo.com
luismachado@terra.com.br
(55 11) 3149.6600 (55 11) 98128.981