

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

AVALIAÇÃO DO COMPONENTE P50 DO POTENCIAL EVOCADO  
AUDITIVO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

DANIELE FRICKE

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto de Mello Rieder

Co-orientadora: Profa. Dra. Márcia Lorena Fagundes Chaves

Dissertação de Mestrado

2005

F899a Fricke, Daniele

Avaliação do componente P50 do potencial evocado auditivo em pacientes com doença de Parkinson / Daniele Fricke; orient. Carlos Roberto de Mello Rieder; co-orient. Márcia Lorena Fagundes Chaves. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005.

147f. : il. gráf. tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Mestrado em Ciências Médicas.

1. POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS. 2. ESTIMULAÇÃO ACÚSTICA. 3. DOENÇA DE PARKINSON. 4. PROCESSOS MENTAIS. 5. DOPAMINA. 6. ENSAIO CLÍNICO. I. Rieder, Carlos Roberto de Mello. II. Chaves, Márcia Lorena Fagundes. III. Título.

C.D.D.616.833

C.D.U. 616.858:612.85 (043.3)

N.L.M. WG 370

Rosaria Maria Lucia Prenna Geremia/Bibliotecária  
CRB10/196

“Se o cérebro humano fosse tão simples que pudéssemos entendê-lo,  
seríamos tão simples que não o entenderíamos”.

Lyall Watson (1939 -), biólogo inglês

Aos meus pais, **Carlos e Nair**, pelo amor incondicional, pelo incentivo e por acreditarem nos meus sonhos.

Ao meu noivo **Rodrigo**, razão do meu sorriso.

Aos meus avós, **Vitório e Severina**, pelo afeto, pela alegria e pelo exemplo.

À memória do meu avô **Theodorico**, por lutar, sempre.

## AGRADECIMENTOS

- Ao meu orientador, Dr. **Carlos Roberto de Mello Rieder**, pelas diretrizes seguras durante a realização deste trabalho, pelos ensinamentos transmitidos, pelo incentivo, pela oportunidade, pela confiança e pela amizade;
- À minha co-orientadora, Dra. **Márcia Lorena Fagundes Chaves**, incentivadora constante;
- Ao grupo de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Dra. **Thaís Lampert Monte**, Dra. **Mariana Peixoto Social**, acadêmicos **Artur Francisco Schumacher Schuh** e **Gabriela Nürenberg**, pelo auxílio na realização dessa pesquisa, pela amizade e apoio;
- Ao Dr. **Eduardo Sörensen Ghisolfi**, pela dedicação e prontidão na realização e análise dos potenciais evocados;
- Ao Dr. **Jefferson Becker** pela amizade e pela análise dos potenciais evocados;
- Às acadêmicas **Alice Schuch** e **Fernanda Lia de Paula Ramos** pelo auxílio na realização dos potenciais evocados;
- Ao Dr. **Diogo Rizzato Lara** pela cooperação científica;
- A CAPES, pela bolsa de estudo;
- A toda equipe da pós-graduação de Clínica Médica da UFRGS, pela presteza, atenção e orientação;
- Ao serviço de neurologia do HCPA, por ceder o espaço e os equipamentos necessários para pesquisa;
- Aos pacientes e controles pertencentes à amostra deste estudo, pelo empenho e dedicação, sem os quais essa pesquisa não seria possível;

- Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, pela orientação e pelo auxílio na divulgação da pesquisa;
- À minha tia Profa. Dra. **Ruth Marilde Fricke**, pelo apoio e auxílio na análise estatística;
- À equipe de neurologia do Hospital Mãe de Deus, Mãe de Deus Center e Santa Casa pelo incentivo, pela força e pela compreensão;
- A todos que estiveram envolvidos direta ou indiretamente na execução deste trabalho;
- Aos verdadeiros amigos e à família, fundamentais nessa caminhada.

## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	4
AGRADECIMENTOS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	13
LISTA DE FIGURAS.....	14
INTRODUÇÃO.....	15
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
1.1. Doença de Parkinson.....	17
1.1.1. Histórico.....	17
1.1.2. Epidemiologia.....	20
1.1.3. Etiologia.....	21
1.1.4. Patologia.....	24
1.1.5. Diagnóstico.....	26
1.1.6. Clínica.....	29
1.1.7. Tratamento.....	31
1.2 Núcleos da base.....	34
1.2.1. Organização anatômica .....	34
1.2.2. Organização funcional.....	39
1.2.3. Circuitos paralelos.....	42
1.3. Potencial evocado P50.....	44

1.3.1. Filtro sensorial.....	44
1.3.2. Potenciais evocados.....	45
1.3.3. P50.....	46
1.3.3.1. Fatores potencialmente modificadores do P50.....	47
1.3.3.2. Substrato anatômico e neuroquímico do P50.....	50
1.3.3.3. Comportamento do P50 nas doenças neuropsiquiátricas.....	60
1.3.3.4. P50 e doença de Parkinson.....	62
2. OBJETIVOS.....	65
3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	66
4. ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	88
Abstract.....	90
Introduction.....	91
Methods.....	93
Results.....	97
Discussion.....	99
References.....	102
Tables.....	108
Figures.....	111
5. ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS.....	113
Resumo.....	115
Introdução.....	116

Métodos.....	118
Resultados.....	122
Discussão.....	124
Referências.....	128
Tabelas.....	134
Figuras.....	137
6. ANEXOS.....	139

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>5-HT<sub>2,2A,2C,6,7</sub></b>	Receptores de serotonina dos tipos 2, 2A, 2C, 6 e 7
<b>A<sub>1,2A,3</sub></b>	Receptores de adenosina dos tipos 1, 2A e 3
<b>AMPA</b>	Ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazole propiônico
<b>ANOVA</b>	Análise de variância
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>BID</b>	Beck Inventory Depression – Inventário de Depressão de Beck
<b>C3H</b>	Ratos com filtro sensorial normal
<b>CA3</b>	Região 3 do corno de Ammon do hipocampo
<b>CCi</b>	Córtex cingular
<b>CE</b>	Corpo estriado
<b>CL</b>	Corpúsculos de Lewy
<b>CS</b>	Colículo superior
<b>COMT</b>	Catecol-O-metiltransferase
<b>D<sub>1-5</sub></b>	Receptores de dopamina dos tipos 1, 2, 3, 4 e 5
<b>DA</b>	Doença de Alzheimer
<b>DBA/2</b>	Ratos modificados com filtro deficiente
<b>DCL</b>	Demência por corpúsculos de Lewy
<b>D-dopa</b>	Forma dextrógira da levodopa
<b>DJ1</b>	Gene alterado na DP
<b>DP</b>	Doença de Parkinson

<b>FS</b>	Filtro sensorial
<b>GABA</b>	Ácido gama-aminobutírico
<b>GABA-B</b>	Receptor de GABA do tipo B
<b>GP</b>	Globo pálido
<b>GPi</b>	Globo pálido interno
<b>GPe</b>	Globo pálido externo
<b>IIE</b>	Intervalo inter-estímulo
<b>IPP</b>	Inibição por pulso prévio
<b>LA</b>	Limiar auditivo
<b>L-dopa</b>	Forma levógira da levodopa
<b>LC</b>	Lócus cerúleus
<b>MPP+</b>	1-metil-4-fenil-piridium
<b>MPTP</b>	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
<b>N40</b>	Onda N40 (potencial em ratos análogo ao P50 em humanos)
<b>N100</b>	Onda N100 (potencial negativo com latência de $\pm 100$ ms)
<b>NA</b>	Núcleo acúmbens
<b>NADH</b>	Enzima do complexo mitocondrial
<b>NDR</b>	Núcleo dorsal da rafe
<b>NB</b>	Núcleos da Base
<b>NH</b>	Núcleo habenular
<b>NMDA</b>	Receptor do glutamato: N-metil-D-aspartato

<b>NPP</b>	Núcleo pedúnculo-pontino
<b>ñ-REM</b>	Fase do sono sem movimentos rápidos dos olhos
<b>NST</b>	Núcleo subtalâmico
<b>NTP</b>	Núcleo talâmico parafascicular
<b>NVT</b>	Núcleo ventral do tálamo
<b>P50</b>	Onda P50 (potencial positivo com latência de $\pm 50$ ms)
<b>PA</b>	Parkinsonismo atípico
<b>PE</b>	Potencial evocado
<b>PINK1</b>	Gene alterado na DP
<b>PMHPG</b>	3-metóxi-4-hidróxifenilglicol
<b>REM</b>	Fase do sono com movimentos rápidos dos olhos
<b>RNA<sub>m</sub></b>	Ácido ribonucléico
<b>S1</b>	Estímulo condicionante
<b>S2</b>	Estímulo teste
<b>SN</b>	Substância negra
<b>SN<sub>c</sub></b>	Substância negra pars compacta
<b>SN<sub>r</sub></b>	Substância negra pars reticulada
<b>SPSS</b>	<i>Software</i> de análise estatística
<b>UPDRS</b>	Escala Unificada para Avaliação da Doença de Parkinson
<b>UCHL-1</b>	Hidrolase carbóxi-terminal L-1 da ubiquitina

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Agrupamento das manifestações clínicas para utilização diagnóstica na DP.
- Tabela 2** Critérios diagnósticos da doença de Parkinson.
- Tabela 3** Características anátomo-químicas dos núcleos da base.
- Tabela 4** Influência de diferentes substâncias nos parâmetros do P50.
- Tabela 5** Comportamento dos parâmetros do P50 em diferentes doenças neuropsiquiátricas.
- Tabela 6** Características clínicas e demográficas dos pacientes com DP e controles (1)
- Tabela 7** Comparação dos parâmetros do P50 entre pacientes com DP virgens e controles (2)
- Tabela 8** Comparação dos parâmetros do P50 em pacientes com DP pré e pós-tratamento (3)
- Tabela 9** Comparação dos parâmetros do P50 em pacientes com DP pós-tratamento e controles (4)
- Tabela 10** Comparação da razão do P50 em pacientes com DP pré e pós-tratamento de acordo com o estágio clínico (HY) (4)

Números entre parênteses correspondem à numeração encontrada no artigo

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Localização anatômica dos NB.
- Figura 2** Diagrama dos circuitos dos Núcleos da Base
- Figura 3** Diagrama modificado dos circuitos dos Núcleos da Base, incluindo os circuitos paralelos.
- Figura 4** Distribuição dos valores da razão do P50 entre os pacientes com DP antes e após o tratamento e controles (1)
- Figura 5** Correlação entre os valores da razão do P50 e da escala UPDRS (2)
- Figura 6** Traçado do P50: A- supressão normal em controles, B – déficit de supressão em pacientes com DP pré-tratamento, C– normalização da supressão em pacientes com DP pós-tratamento (3)

Números entre parênteses correspondem à numeração encontrada no artigo

## INTRODUÇÃO

Mais de um século se passou desde as primeiras descrições da doença de Parkinson<sup>1</sup> até a descoberta de que o mecanismo neuropatológico básico envolvido era a perda dos neurônios da substância negra pars compacta<sup>2</sup>.

O achado posterior de que estes neurônios formam uma via nigroestriatal e que o neurotransmissor envolvido é a dopamina, provocou um rápido avanço no entendimento global da doença. Num curto espaço de tempo, se definiu que a redução da dopamina no estriado leva ao aparecimento dos sintomas motores da doença de Parkinson e que a reposição desta substância ocasiona melhora sintomática. Desenvolveu-se então o primeiro medicamento efetivo para controle sintomático da doença, a levodopa<sup>3</sup>. Hipóteses sobre os fatores etiológicos da doença foram formuladas a partir da descoberta do parkinsonismo pós-encefálico e da síndrome parkinsoniana grave e irreversível em jovens usuários de drogas intoxicados com um narcótico sintético 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)<sup>4</sup>. Novas hipóteses surgiram com o desenvolvimento de modelos animais e com a descoberta de casos genéticos e a identificação dos genes envolvidos<sup>5</sup>.

Recentemente, vários circuitos neuronais (pelo menos cinco: motor, oculomotor, cognitivo, associativo e límbico) além dos circuitos motores básicos foram descritos como responsáveis pelas manifestações clínicas da doença, concluindo-se que a mesma representa envolvimento de múltiplos sistemas<sup>6,7</sup>.

Entretanto, pouco ainda se sabe sobre os mecanismos neurofisiológicos envolvidos. Além disso, o tratamento ainda se restringe ao controle sintomático<sup>8</sup>.

Diante dos fatos acima, acreditamos que o desenvolvimento e o domínio de ferramentas de investigação são fundamentais para o esclarecimento da neurobiologia básica da doença de Parkinson.

Sabe-se que a regulação da sensibilidade aos estímulos sensoriais é um mecanismo fisiológico fundamental para o funcionamento cerebral e que defeitos

nesse processamento podem ocasionar alguns dos sintomas das doenças neuropsiquiátricas, tais como as psicoses. Essa capacidade de regulação seria definida como “filtro sensorial” e representaria o poder de seletivamente processar uma informação minimizando ou parando de responder a um estímulo irrelevante e respondendo novamente quando um estímulo novo é apresentado<sup>9</sup>.

Uma maneira objetiva de avaliá-lo é medindo a diminuição da resposta evocada a repetidas duplas de estímulos auditivos, onde o primeiro estímulo condiciona ou ativa vias neuronais inibitórias fazendo com que a resposta ao segundo estímulo diminua. No modelo dos cliques-pareados ou condicionante-teste o filtro sensorial é a razão entre as amplitudes da segunda onda P50 do potencial evocado auditivo e da primeira, sendo que valores menores indicam uma melhor filtragem<sup>10,11</sup>.

Uma das primeiras informações decorrentes desta metodologia foi a de que os pacientes com esquizofrenia apresentam uma supressão inadequada do P50<sup>11,12,13</sup>. Desde então várias doenças neuropsiquiátricas já foram estudadas<sup>14-42</sup>.

Uma diminuição da supressão do P50 foi também observada em pacientes com doença de Parkinson (DP) em fase avançada, em uso de medicamentos antiparkinsonianos e sem controle para presença de demência<sup>43</sup>. O comportamento do P50 nas fases iniciais da DP não é conhecido.

Nós realizamos este estudo com o objetivo de verificar como se comporta o filtro sensorial nos pacientes com DP na fase inicial da doença e virgens de tratamento. A influência dos medicamentos antiparkinsonianos sobre o P50 também foi estudada.

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1. DOENÇA DE PARKINSON

#### 1.1.1. HISTÓRIA

De acordo com a história convencional, a DP foi descrita em 1817 pelo médico inglês James Parkinson<sup>1</sup>. Entretanto, os sintomas parkinsonianos foram parcialmente descritos desde a era pré-cristã<sup>44</sup>.

Descrições de sintomas parkinsonianos também aparecem em textos egípcios e indianos. Há uma citação em um papiro egípcio sobre sialorréia associada à DP: “A idade do Rei prejudicou sua boca, ele babava constantemente (observação do professor H. Smith A Stern)”<sup>44</sup>. O *Ayurveda*, compêndio médico clássico indiano, contém descrições do ano 1000 antes de Cristo. Eles descrevem uma doença chamada *Kampavata*, que cursa com movimentos involuntários raros, sialorréia, sonolência e fácies reptiliana e pode ser tratada com uma planta do gênero *macuna* que contém concentrações elevadas de levodopa<sup>45</sup>.

Ainda na era clássica (129-199 depois de Cristo), há descrições de Galeno de Pergamo sobre alterações posturais e tremor: “Um tipo de paralisia que restringe o perfeito movimento de uma pessoa (...) o tremor é um movimento instável e incontrolável”<sup>46</sup>.

Desde o século XVII, muitos outros autores também citam os sintomas com características parkinsonianas, especialmente o tremor e a festinação<sup>44,47</sup>.

O médico inglês John Hunter (1776) descreveu nas suas aulas: “as mãos do Lord estavam quase constantemente em movimento e mesmo assim ele não apresentava sensação de cansaço. Quando ele dorme suas mãos ficam em repouso; mas assim que acorda, elas começam a se movimentar”<sup>48</sup>.

Finalmente, James Parkinson (1755-1824), um médico inglês, membro do Colégio Real dos Cirurgiões e famoso por seus conhecimentos de geologia, paleontologia, política e sociologia, publicou, em 1817, a primeira descrição mundial da doença que posteriormente recebeu seu nome. Em sua monografia “Essay on the Shaking Palsy” que contém 66 páginas e 5 capítulos, ele descreve 6 homens, 3 dos quais ele examinou pessoalmente e 3 que foram observados na rua. Ele define seus sintomas, os diagnósticos diferenciais e faz considerações sobre a etiologia e o tratamento da enfermidade. Sua descrição, parcialmente válida até hoje, foi: “movimento trêmulo involuntário, com força muscular diminuída, tendência de inclinação do corpo para frente, tendência de rapidamente começar a correr, mas com os sentidos e o intelecto intactos”<sup>1</sup>.

Infelizmente, seu trabalho só foi reconhecido meio século depois a partir das descrições do médico francês Jean-Martin Charcot (1825-1893), conhecido como o pai da neurologia. Apesar da descrição de James Parkinson ter sido incompleta (faltava a descrição de rigidez, máscara parkinsoniana e instabilidade postural), Charcot estava convencido de que o inglês havia sido o pioneiro. Portanto ele mudou o nome da doença para “mal de Parkinson”. Charcot também foi o primeiro a sugerir um tratamento para a doença com derivados alcalóides (beladona)<sup>49,50</sup>.

Apesar da excelente compreensão dos aspectos clínicos e da evolução da DP, foi somente a partir da metade do século XX que os cientistas descobriram a patologia da doença e como tratá-la. Em 1919, Tretiakoff descreveu uma reduzida quantidade de neurônios na substância negra (SN) dos pacientes com DP<sup>51</sup>. Carlsson, nos anos 50, descobriu que a L-dopa, precursor da dopamina era capaz de reverter os sintomas motores em ratos tratados com reserpina (droga depletora das catecolaminas)<sup>52</sup>. Logo depois, Hornykiewicz descobriu uma deficiência de dopamina nos núcleos da base (NB) e, juntamente com Walther Birkmayer tentou administrar dopamina para os

pacientes. Apesar dos resultados promissores, a dose utilizada era muito elevada e os pacientes não toleravam os efeitos colaterais<sup>53</sup>.

Em 1967, Cotzias conduziu um ensaio clínico placebo controlado com D-dopa (forma dextrógira da levodopa) e fenilalanina, porém não encontrou resultados satisfatórios. Dois anos mais tarde, Melvin Yahr comprovou que a L-dopa (forma levógira) e não a D-dopa era o tratamento efetivo para DP, apesar dos efeitos colaterais. Esses efeitos foram reduzidos com a introdução de dois inibidores periféricos da dopadescarboxilase, benserazida e carbidopa<sup>3</sup>.

### 1.1.2. EPIDEMIOLOGIA

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, sendo somente menos prevalente que a doença de Alzheimer (DA). Também é uma das doenças mais comuns na prática médica. A idade média de início da doença é 55 anos. A DP afeta aproximadamente 2% da população acima dos 65 anos, aumentando para 4% a 5% aos 85 anos. Sua incidência é em torno de 20 casos por 100.000 habitantes por ano. A incidência e a prevalência aumentam com a idade<sup>54-56</sup>. A prevalência da DP no Brasil não é conhecida.

A DP idiopática é observada em todos os países, todos os grupos étnicos e todas as classes sócio-econômicas, apesar da incidência na raça negra ser menor que a incidência na raça branca. Afeta ambos os sexos, porém com uma leve predominância em homens<sup>56</sup>.

### 1.1.3. ETIOLOGIA

A causa da DP ainda não é conhecida. Várias hipóteses sobre os mecanismos de degeneração celular já foram postuladas. A hipótese relacionada a toxinas ambientais foi amplamente aceita durante quase todo século XX, especialmente devido aos casos de DP pós-encefálicos e da descoberta do parkinsonismo induzido pelo composto 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Entretanto, a descoberta de genes responsáveis pelas síndromes parkinsonianas monogênicas raras permitiu um avanço no esclarecimento do processo degenerativo. Evidências atuais sugerem que o produto desses genes pode interagir com toxinas ambientais e interferir nas vias moleculares do controle da integridade funcional da mitocôndria<sup>56</sup>.

#### 1.1.3.1. Toxinas Ambientais

Fatores ambientais têm sido investigados desde a descoberta, em 1983, de uma síndrome parkinsoniana grave e irreversível em jovens usuários de drogas intoxicados com o narcótico sintético 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)<sup>4</sup>. O metabólito ativo 1-metil-4-fenil-piridinium (MPP+) chega aos neurônios monoaminérgicos através dos transportadores de dopamina, norepinefrina e serotonina e inibe a ação da enzima NADH CoQ1 redutase. Essa enzima faz parte do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial e a sua inibição leva a uma diminuição da produção de ATP e a morte celular<sup>57</sup>.

Da mesma maneira que o MPP+, o herbicida paraquat (1,1'-dimetil-4,4'-5 bipiridinium)<sup>58,59</sup> e o inseticida (também veneno para peixe) rotenone<sup>60</sup> provocam degeneração seletiva dos neurônios dopaminérgicos nigrais quando injetados em ratos.

Outras evidências de que fatores ambientais podem modificar a susceptibilidade à DP vêm de estudos epidemiológicos sobre o consumo de café e o tabagismo. Ambos parecem reduzir o risco de desenvolvimento da DP<sup>61</sup>.

### **1.1.3.2. Estresse Oxidativo**

Concentrações aumentadas de produtos oxidativos podem causar neurotoxicidade e contribuir para o aparecimento da DP. Várias substâncias do metabolismo neuronal (peróxido de hidrogênio e radicais livres como o superóxido, peroxil, óxido nítrico e hidroxil) e do metabolismo da dopamina endógena (degradação para ácido homovanílico e ácido dihidroxifenilacético com liberação de radicais livres) parecem ser capazes de gerar e manter um estado de estresse oxidativo, com conseqüente degeneração neuronal. Os mecanismos de dano celular ocorrem devido aos processos de peroxidação dos lipídios da membrana, dos danos ao ácido desoxirribonucléico, da nitrificação de resíduos da proteína tirosina e da agregação protéica<sup>56</sup>.

### **1.1.3.3. Anormalidade Mitocondrial**

Na DP existe uma diminuição de 30 a 40% da atividade do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial na substância negra pars compacta (SNc). Esta alteração não parece ser conseqüência direta do processo de degeneração já que outras doenças neurodegenerativas não apresentam o mesmo defeito.

Também ainda não está estabelecido se a anormalidade mitocondrial é causa ou fenômeno secundário na DP. A cadeia respiratória mitocondrial é muito vulnerável ao estresse oxidativo. Os radicais OH<sup>-</sup> são potentes inibidores do complexo I, podendo o seu excesso ou a deficiência de sua remoção causar disfunção mitocondrial. Por outro lado, a deficiência da cadeia respiratória mitocondrial produz excesso de radicais

livres que poderiam desencadear uma série de reações em cadeia resultando num estado de toxicidade oxidativa<sup>62</sup>.

#### **1.1.3.4. Fatores Imunológicos**

A expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral  $\alpha$ , foi observada na SNc sugerindo sua contribuição na degeneração progressiva dessa estrutura<sup>63</sup>.

#### **1.1.3.5. Fatores Genéticos**

Apesar das formas familiares da DP representarem menos de 10% de todos os casos, a identificação de múltiplos genes relacionados com a DP de início precoce trouxe novos avanços no entendimento da fisiopatologia desta doença. Até o momento 12 locus e 5 genes já foram identificados<sup>5</sup>.

Mutações dos genes que codificam a  $\alpha$ -sinucleína, UCHL-1 (hidrolase carboxi-terminal L-1 da ubiquitina), parkina, DJ1 e PINK1 (suposta seronina-treonina kinase) contribuem para patogêneses da DP através de mecanismos comuns que resultam em disfunções proteossômicas, anormalidades mitocondriais e estresse oxidativo<sup>64,65</sup>.

#### 1.1.4. PATOLOGIA

A DP é caracterizada pela degeneração progressiva de populações neuronais específicas e heterogêneas e pela presença de inclusões citoplasmáticas, os corpúsculos de Lewy (CL)<sup>63</sup>. Os corpos celulares dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais localizados na SNc e com projeção para o putamen são os mais afetados, o que está de acordo com o nível de expressão do RNAm do transportador da dopamina<sup>66,67</sup> e também com a menor concentração de dopamina na região dorsolateral do putamen. A perda desses neurônios, ricos em neuromelanina, produz macroscopicamente a despigmentação da SNc<sup>68</sup>.

Os neurônios dopaminérgicos mesolímbicos cujos corpos celulares encontram-se na área tegmental ventral estão menos afetados na DP e conseqüentemente apresentam uma depleção menor de dopamina no núcleo caudado, o principal local de projeção desses neurônios<sup>67</sup>.

A neurodegeneração e a formação dos CL também são encontradas nos sistemas noradrenérgicos do lócus cerúleus (LC), serotoninérgicos dos núcleos dorsais da rafe (NDR) e colinérgicos dos núcleos basal de Meynert e núcleo motor dorsal do vago e também no córtex cerebral (especialmente o giro do cíngulo e o córtex entorrinal), no bulbo olfatório e no sistema nervoso autonômico. Entretanto, o envolvimento destes outros sistemas neuroquímicos ainda não está bem caracterizado<sup>68</sup>.

Os CL são inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas compostas por numerosas proteínas ( $\alpha$ -sinucleína, ubiquitina, parkina e neurofilamentos) que aparecem nos neurônios remanescentes das áreas de degeneração. São estruturas com diâmetro aproximado de 15 $\mu$ m e contém uma parte central densa hialina e um halo claro. Apesar de serem marcadores morfológicos da DP também aparecem em outras doenças neurodegenerativas e no cérebro normal de pessoas idosas. O papel

biológico dos CL e de outras inclusões intracelulares, o mecanismo da agregação de proteínas insolúveis e sua influência na disfunção e morte celular estão por ser elucidados<sup>68,69</sup>.

### 1.1.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DP baseia-se ainda nos critérios clínicos, sendo o exame neuropatológico o padrão ouro. Vários marcadores biológicos foram avaliados, entretanto nenhum deles confirma a doença<sup>69</sup>.

De acordo com o estudo realizado por Huges e col, 1992, em que foram avaliados com necropsia 100 cérebros de pacientes diagnosticados clinicamente por neurologistas britânicos como sendo portadores de DP, houve confirmação anátomo-patológica somente em 75% dos casos. Porém, quando os diagnósticos patológicos e clínicos de 143 casos vistos por neurologistas especializados em distúrbios do movimento do National Hospital for Neurology and Neurosurgery de Londres foram revisados, o valor preditivo positivo do diagnóstico clínico de DP aumentou para 98,6%<sup>70,71</sup>.

A classificação diagnóstica clínica ainda usada é a definida por Gelb e col<sup>72</sup> que propõem níveis de confiança diagnóstica (tabelas 1 e 2).

**Tabela 1. Agrupamento das manifestações clínicas para utilização diagnóstica.**

---

**GRUPO A:** Manifestações características da doença de Parkinson

- Tremor em repouso
- Bradicinesia
- Rigidez
- Início assimétrico

**GRUPO B:** Manifestações sugestivas de um diagnóstico alternativo

- Manifestações incomuns no curso clínico inicial

Instabilidade postural proeminente nos primeiros três anos de início dos sintomas

Fenômeno de congelamento nos primeiros três anos

Alucinações não relacionadas as medicações nos primeiros 3 anos

Presença de demência precedendo sintomas motores ou no primeiro ano de doença

- Paralisia ocular supranuclear (outra do que restrição do olhar para cima ou redução da velocidade dos movimentos oculares verticais)

- Disautonomia sintomática e severa não relacionada com o uso de medicações

- Documentação de uma condição conhecida como causadora de parkinsonismo e plausível conexão com os sintomas do paciente, tais como lesão cerebral focal compatível com os sintomas ou uso de neurolépticos nos últimos 6 meses.
-

**Tabela 2. Critérios diagnósticos da doença de Parkinson.**

---

**Critérios para o diagnóstico POSSÍVEL da doença de Parkinson**

Pelo menos 2 de 4 manifestações do grupo A\* estarem presentes e pelo menos uma delas ser tremor ou bradicinesia

**E**

Nenhuma das manifestações do grupo B\* estarem presentes ou sintomas estarem presentes por menos de 3 anos, e nenhuma das manifestações do grupo B\* estarem presentes até o momento

**E**

Significativa e mantida resposta a levodopa ou a um agonista dopaminérgico seja documentada ou pacientes não tenham tido um adequado tratamento com levodopa ou agonista dopaminérgico

**Critérios para o diagnóstico PROVÁVEL da doença de Parkinson**

Pelo menos 3 de 4 manifestações do grupo A\* estarem presentes

**E**

Nenhuma das manifestações do grupo B\* estarem presentes (observação: duração dos sintomas de pelo menos 3 anos é necessária para preencher este critério)

**E**

Significativa e mantida resposta a levodopa ou a um agonista dopaminérgico seja documentada

**Critérios para diagnóstico DEFINITIVO da doença de Parkinson**

Todos os critérios para o diagnóstico de doença POSSÍVEL e confirmação histopatológica do diagnóstico pela autópsia

---

\* manifestações enumeradas na tabela 1

### 1.1.6. CLÍNICA

As manifestações clínicas da DP incluem anormalidades motoras (tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural), distúrbios autonômicos, transtornos psiquiátricos (geralmente depressão) e prejuízos cognitivos<sup>56,63,73</sup>.

O tremor é o sintoma inicial mais comum na DP, ocorrendo mais freqüentemente em um dos membros superiores. A forma clássica é um tremor de repouso com freqüência de 4 a 7 Hz, exacerbado em situações de estresse e ausente nas fases profundas do sono.

A acinesia é considerada o sintoma mais incapacitante da DP e está presente em quase todos os pacientes. Manifesta-se por lentificação para iniciar e executar um movimento, dificuldade para mudar padrões motores, diminuição da amplitude do movimento, fadigabilidade e perda da capacidade de executar seqüências motoras complexas já conhecidas. A marcha fica lenta, com passos curtos e com diminuição do balanço dos braços. Quando combinada com postura fletida, a marcha fica progressivamente mais rápida (festinação) e o paciente apresenta risco de quedas. Ocorre também irregularidade na escrita e micrografia, perda de expressão facial, redução do piscamento e diminuição do volume e monotonia da fala. O fenômeno de congelamento inicialmente se manifesta por certa hesitação em iniciar o movimento, porém, no decorrer da doença, o paciente pode subitamente parar.

A rigidez se manifesta como aumento da resistência ao movimento passivo articular. Representa disfunção tanto da musculatura agonista quanto antagonista e é chamada de rigidez em roda denteada.

A instabilidade postural costuma aparecer mais tardiamente e leva a quedas freqüentes e incapacidade para deambular.

Os sintomas cognitivos precoces mais comuns são: prejuízo na orientação visuo-espacial, nos testes de reconhecimento de faces e diminuição na velocidade de

processamento cognitivo principalmente nas tarefas complexas de tomada de decisões.

A prevalência da demência varia de 20 a 40% e é mais comum nos estágios avançados da doença. Geralmente ocorre prejuízo nas funções executivas como a capacidade de pensamento abstrato, a capacidade de usar informações já aprendidas, capacidade de julgamento e iniciativa<sup>74</sup>.

Depressão ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes com DP<sup>75</sup>, independentemente da idade, da duração da doença, da gravidade ou dos sintomas cognitivos associados. Apesar de ser considerada por alguns autores como consequência natural de uma doença neurodegenerativa progressiva e incapacitante, há evidências que sugerem que a depressão é endógena e ocorre como resultado da deficiência monoaminérgica que caracteriza a DP<sup>76</sup>.

Disfunção autonômica também ocorre mais tardiamente e inclui hipotensão ortostática ou pós-prandial, arritmias cardíacas, edema dos membros inferiores, sialorréia, seborréia, constipação, urgência ou incontinência urinária, sudorese e anormalidades pupilares.

### 1.1.7. TRATAMENTO

Teoricamente, os objetivos principais do tratamento da DP seriam: proteção contra a destruição causada pela neurodegeneração (neuroproteção), recuperação dos neurônios em processo apoptótico e recuperação funcional das vias e neurônios lesados. Atualmente, vários modos de intervenção farmacológica, cirúrgica e técnicas de transplante celulares vêm sendo estudados. Entretanto, o manejo atual da DP é sintomático e visa a redução da incapacidade com um mínimo de efeitos colaterais e sem indução de complicações com o uso prolongado.

Várias drogas foram sugeridas como potencialmente neuroprotetoras diretas, tais como: antioxidantes diretos (vitaminas E e C), antiinflamatórios (inibidores da ciclooxigenase-2), fatores tróficos (fator neurotrófico derivado das células da glia), coenzima Q, componentes antiapoptóticos, agonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA) e antagonistas do glutamato e seleginina. Outras drogas que indiretamente diminuem o estresse oxidativo também foram especuladas: agonistas dopaminérgicos, nicotina, cafeína, ciclosporina e FK506. Entretanto, no presente momento, não há dados suficientes para recomendar o uso de qualquer uma dessas drogas como neuroprotetoras<sup>8</sup>.

A estratégia atual para o controle sintomático envolve o uso da própria dopamina ou similares, moduladores da ação de outros neurotransmissores nos NB, particularmente o glutamato e a acetilcolina, e cirurgia.

A levodopa, que potencializa a transmissão dopaminérgica, continua sendo a droga sintomática mais efetiva, porém seus benefícios são limitados tanto pelo surgimento de complicações motoras como também pelos sintomas dopa-resistentes (distúrbios do equilíbrio, disfagia, disautonomia, prejuízo cognitivo)<sup>77</sup>. A levodopa é convertida diretamente em dopamina pela enzima L-aminoácido-descarboxilase.

Os agonistas dopaminérgicos são efetivos em todos os estágios da DP, porém, em monoterapia, os resultados são melhores nos pacientes com doença leve a moderada. O pramipexole é um agonista dopaminérgico não-ergolínico com afinidade preferencial pelos recetores  $D_3$ , porém também tem ação sobre os receptores  $D_2$  e receptores  $\alpha$ -2. A pergolida, pramipexol, dihidroergocriptina e ropinirol mostraram-se superiores ao placebo em estudos classe I. Lisurida e bromocriptina não foram testados através de estudos de alta qualidade randomizados e controlados, porém como sempre produzem melhora funcional, são classificados como provavelmente eficazes<sup>78,79</sup>.

Dois inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), enzima que faz a conversão periférica da levodopa, tolcapone e entacapone são eficazes na redução das flutuações motoras quando associados a levodopa<sup>8</sup>.

A selegilina (inibidor da monoamino oxidase B), a amantadina e os anticolinérgicos (trixifenidil e biperideno) também podem ser utilizados como terapia antiparkinsoniana<sup>78</sup>.

Recentemente, a descoberta de que os receptores  $A_{2A}$  da adenosina interagem cronicamente e de maneira antagonística com os receptores  $D_2$  no corpo estriado levou os pesquisadores a estudar os efeitos dos antagonistas dos receptores  $A_{2A}$  no tratamento da DP<sup>80</sup>. A cafeína e a teofilina, antagonistas da adenosina, quando testadas em modelos animais de parkinsonismo melhoraram a atividade motora dos mesmos<sup>81</sup>. Vários outros antagonistas vêm sendo testados tanto para tratamento sintomático como neuroprotetor.

Atualmente três regiões cerebrais são usadas para intervenção cirúrgica, seja diretamente por procedimento ablativo ou indiretamente por estimulação profunda de alta frequência. São elas: núcleo intermédio ventral do tálamo (NVT), globo pálido interno (Gpi) e núcleo subtalâmico (NST).

Geralmente a intervenção talâmica é usada para controle do tremor, enquanto que a palidal e subtalâmica são usadas para o controle da acinesia, rigidez, distúrbios da marcha e posturais, discinesias induzidas por drogas e também do tremor<sup>82</sup>.

O transplante de tecidos dopaminérgicos em pacientes com DP começou a ser desenvolvido a partir da evidência de sua eficácia em modelos animais da doença. Inicialmente os estudos usavam o transplante de tecido adrenal e as células do gânglio simpático cervical autólogos e, atualmente, tem sido utilizado o tecido mesencefálico fetal heterólogo animal ou humano. Do ponto de vista prático, o transplante de tecidos ainda não é recomendado<sup>83</sup>.

## 1.2. NÚCLEOS DA BASE

### 1.2.1. ORGANIZAÇÃO ANATÔMICA

Os núcleos da base são massas subcorticais simétricas localizadas nas porções mais inferiores dos hemisférios cerebrais. São constituídos de cinco núcleos interconectados: caudado, putamen, globo pálido (GP), substância negra e núcleo subtalâmico. Os dois primeiros por apresentarem estruturas anatômicas e funcionais semelhantes são chamados em conjunto de corpo estriado (CE)(Figura 1)<sup>84</sup>.

**Figura 1.** Localização anatômica dos NB.



### 1.2.1.1. Corpo estriado

O caudado tem a forma de um cometa e segue a curvatura da parede lateral do ventrículo lateral. Sua extremidade anterior, a cabeça, é a parte principal. Ela se continua diretamente com o corpo, menor e atenuado, que termina em uma cauda alongada. Medialmente se relaciona com o ventrículo lateral e lateralmente com a cápsula interna. A parte inferior da cabeça está conectada com o putamen na sua parte ventral através de uma ponte de substância cinzenta (*pontes grisei caudatolenticularis*), ao nível do núcleo acumbens<sup>85,86</sup>.

O putamen tem a forma de uma castanha do Pará e está situada medialmente ao córtex da ínsula. Limita-se lateralmente com a cápsula externa, medialmente com a lâmina lateral do globo pálido e superiormente com a massa cinzenta da coroa radiata<sup>85,86</sup>.

A porção ventral do estriado é conhecida como núcleo acumbens (NA) e está mais relacionada com o sistema límbico.

Noventa e cinco por cento da população neuronal do corpo estriado é constituída por neurônios de projeção que usam o GABA como neurotransmissor. Neuropeptídeos como a substância P/dinorfina e encefalina também foram encontrados nestes neurônios. Os 5% dos neurônios restantes são constituídos por interneurônios que contém outros neurotransmissores tipo acetilcolina e neuropeptídeos como a somatostatina e NADPH-diaforase<sup>84</sup>. Recentemente, também foi descrita a presença de neurônios dopaminérgicos no estriado<sup>87</sup>.

Os neurônios estriatais se projetam principalmente para os segmentos medial e lateral do globo pálido e para SN pars reticulada (SNr)<sup>88</sup>.

O estriado é a principal estrutura de entrada do circuito dos NB. Projeções glutamatérgicas excitatórias chegam de várias áreas corticais motoras (córtex somatossensorial, motor e pré-motor) e límbicas associativas (amígdala, hipocampo, córtex orbital, entorrinal, temporal, pré-frontal, parietal, cingular e associativo) e do

tálamo. O estriado também recebe aferências dopaminérgicas da SN pars compacta e da área tegmental ventral, aferências serotoninérgicas do núcleo dorsal da rafe e núcleo linear caudal e noradrenérgicas do lócus ceruleus<sup>84</sup>.

Devido à diversidade de aferências, o estriado contém diferentes receptores de neurotransmissores. Os receptores do glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA) e ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazole propiônico (AMPA) são os mais abundantes<sup>89</sup>, mas ele também expressa receptores dopaminérgicos das classes D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub><sup>90</sup>, receptores da adenosina (A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub> e A<sub>3</sub>)<sup>91</sup>, receptores GABA<sup>92</sup> e receptores para serotonina (5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2c</sub> e 5-HT<sub>6</sub>)<sup>93</sup>.

#### **1.2.1.2. Globo pálido**

O globo pálido tem duas partes, interna e externa. Medialmente é limitado pelo braço posterior da cápsula interna e inferiormente pela substância inominada e comissura anterior. Junto com o putamen são conhecidos como núcleo lentiforme<sup>86</sup>.

Os dois segmentos são densamente povoados com neurônios GABAérgicos. O globo pálido interno (GPi) é o menor dos núcleos da base e junto com a SNr constitui o principal núcleo de saída para o tálamo (núcleo talâmico ventral anterior e lateral) e córtex cerebral. Ele também envia projeções para o núcleo talâmico parafascicular (NTP), núcleo habenular (NH) e núcleo pedúnculo-pontino (NPP). Recebe projeções GABAérgicas do corpo estriado e GP adjacente e glutamatérgicas do núcleo subtalâmico (NST) e córtex frontal. Os principais receptores deste núcleo são os receptores GABAérgicos, porém também estão presentes os receptores do glutamato e da dopamina<sup>84,88,92,94</sup>.

O globo pálido externo (GPe) envia suas projeções GABAérgicas principalmente para o NST, SNc, GPi, NPP e núcleo talâmico ventral reticular<sup>95</sup>. Também há descrição de projeções colinérgicas e não colinérgicas para o córtex cerebral<sup>84</sup>.

Projeções aferentes para o GPe têm origem principalmente no estriado (fibras GABAérgicas) e NST (fibras glutamatérgicas)<sup>88</sup>. Aferência excitatória do tálamo também tem sido observada, assim como a inervação dopaminérgica da SN<sup>96</sup>. O GPe é rico em receptores GABAérgicos, do glutamato e da dopamina<sup>89,92,97</sup>.

### **1.2.1.3. Núcleo Subtalâmico**

O NST é um núcleo pequeno localizado na borda entre o mesencéfalo e o diencefalo. Limita-se medialmente com o braço posterior da cápsula interna e dorsalmente com o fascículo lenticular<sup>85,85</sup>. É o único núcleo glutamatérgico do circuito dos NB. Ele envia projeções excitatórias primariamente para os núcleos de saída do circuito: SNr e GPi e também para o GPe, estriado, SNc e córtex motor<sup>84,88</sup>. Os neurônios subtalâmicos recebem inervação inibitória dos neurônios GABAérgicos do GPe, GPi e NA. Também recebem inervação excitatória do córtex sensoriomotor, NTP e NPP. Inervação dopaminérgica da SNc também foi descrita<sup>84,98,99</sup>. Tanto os receptores GABAérgicos como os glutamatérgicos são abundantes no NST, existindo também os receptores dopaminérgicos<sup>84,92,100</sup>.

### **1.2.1.4. Substância Negra**

A SN fica no tegmento ventral do mesencéfalo. Tem duas partes principais: pars compacta e pars reticulada, sendo esta última a maior<sup>86</sup>.

Os neurônios da SNc contêm neuromelanina e usam a dopamina como neurotransmissor principal. Uma pequena percentagem dos neurônios nigroestriatais contém GABA ao invés de dopamina. Projetam-se para o estriado, NST e GP. Também há evidência de aferência para o NA, amígdala e córtex cerebral<sup>101</sup>. As aferências GABAérgicas principais são do estriado e GP e uma pequena parcela da SNr, as aferências glutamatérgicas são do córtex pré-frontal, NST e NPP e as

serotonérgicas do núcleo dorsal e medial da rafe. Expressam receptores do glutamato, GABAérgicos e da serotonina<sup>84,101-104</sup>.

Os neurônios da SNr são ricos em neurônios GABAérgicos projetados principalmente para os núcleos ventral anterior e lateral do tálamo, colículo superior (CS) e NPP<sup>88</sup>. De maneira similar ao GPi recebe projeções inibitórias do estriado, do GPe e NA e projeções excitatórias do NST. Os seus neurônios expressam principalmente receptores GABAérgicos<sup>84,92</sup>.

### 1.2.2. ORGANIZAÇÃO FUNCIONAL

O modelo da arquitetura funcional dos NB foi formulado nos anos 80<sup>105,106</sup> e até hoje vem sendo revisado e novos dados integralizados. O funcionamento básico dos NB baseia-se em mecanismos inibitórios e excitatórios<sup>107</sup>. De acordo com o modelo, o CE, principal núcleo de entrada do circuito, transmite o fluxo de informações recebidas do córtex cerebral para a SNr e GPi, principais núcleos de saída, através de uma via direta e indireta. As duas vias originam-se de diferentes áreas neuronais estriatais e no modelo permanecem segregadas (figura 2).

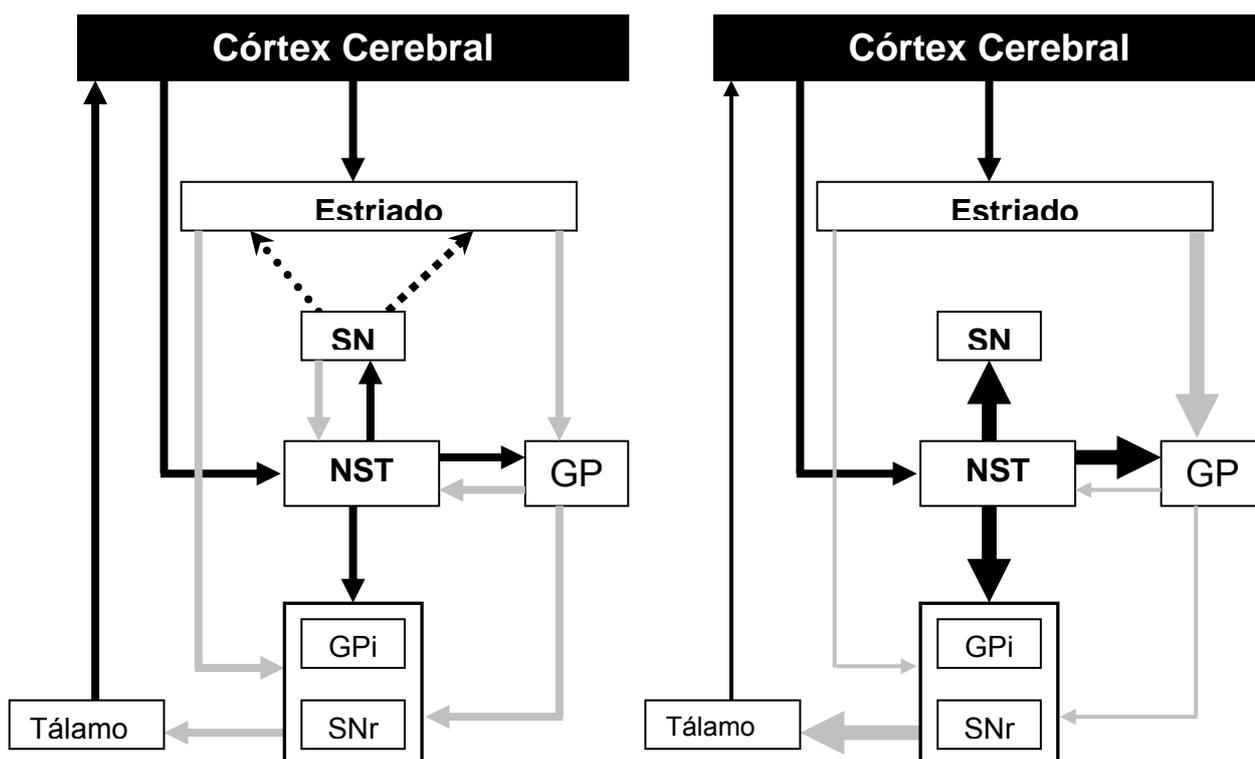
Na via direta, os neurônios GABAérgicos estriatais que expressam os receptores D<sub>1</sub> de dopamina, projetam-se monossinapticamente para a SNr e GPi. Na via indireta, os neurônios GABAérgicos expressam os receptores de dopamina D<sub>2</sub> e se projetam primeiramente para o GPe que envia projeções inibitórias para o NST e este, por sua vez, transmite eferências glutamatérgicas para os núcleos de saída e de volta para o GPe. Dos núcleos de saída, a informação alcança os núcleos ventral lateral e ventral anterior do tálamo motor através de transmissão GABAérgica. O núcleo talâmico (NT) envia então projeções glutamatérgicas para o córtex motor, fechando assim o circuito.

De acordo com este esquema, a ativação da via direta ou indireta provoca conseqüências funcionais opostas. A ativação da via direta causa inibição dos neurônios GABAérgicos dos núcleos de saída e, portanto desinibição do NT. Na via indireta a inibição do GPe causa desinibição do NST que tem projeções glutamatérgicas para os núcleos de saída. Ocorre então um aumento do controle inibitório para o NT.

O desequilíbrio da ativação de ambas as vias provocaria alterações nas descargas do complexo GPi/SNr e conseqüentemente o surgimento de bradicinesia ou hipercinesia. Na DP, a degeneração dos neurônios nigroestriatais leva a diminuição da dopamina estriatal que gera uma inibição gabaérgica aumentada nos neurônios

pré-motores talâmicos resultando em bradicinesia<sup>84,86,108,109</sup>. A tabela 3 resume as características anatômicas e funcionais dos núcleos da base.

**Figura 2.** Diagrama esquemático ilustrando as alterações que ocorrem na organização funcional dos NB na DP. A espessura relativa das setas, no esquema à direita, indica o grau de ativação / inibição das vias por elas representadas na DP. As setas pretas representam projeções glutamatérgicas excitatórias, setas cinza representam projeções GABAérgicas inibitórias. A linha pontilhada representa a projeção que vai da SNc ao estriado (via nigroestriatal), que é dopaminérgica. Na DP a degeneração da via nigroestriatal resulta em alterações nas vias estriato-palidais, que levam a uma hiperatividade das projeções subtalâmicas excitatórias aos núcleos de saída. Como resultado final, a atividade GABAérgica dos núcleos de saída encontra-se potencializada, o que representa uma aumento da inibição exercida sobre o tálamo motor, e conseqüentemente uma redução na sinalização tálamo-cortical<sup>110</sup>.



**Tabela 3.** Características anátomo-químicas dos núcleos da base.

<b>NÚCLEOS</b>						
	<b>CE</b>	<b>Gpi</b>	<b>GPe</b>	<b>NST</b>	<b>SNc</b>	<b>SNr</b>
<b>NEURÔNIOS</b>	GABA Dopamina	GABA	GABA Acetilcolina	Glutamato	Dopamina GABA	GABA
<b>EFERÊNCIAS</b>	GP SNr	NT Córtex NHL NPP	NST SNc Gpi NPP NTR Córtex	SNr SNc CE Córtex	CE NST GP NA AMG Córtex	NT CS NPP
<b>AFERÊNCIAS</b>	Córtex (glu) NT (glu) SNc (dop) ATV (dop) NDR (ser) NLC (ser) LC (nor)	CE (gab) GPe (gab) NST (glu) CF (glu)	CE (gab) NST (glu) NT (glu) SN (dop)	Gpi (gab) GPe (gab) Córtex(glu) NTP (glu) NPP (glu) SNc (dop)	GP (gab) SNr (gab) CPF (glu) NST (glu) NPP (glu) NDR (ser)	CE (gab) GPe (gab) NA (gab) NST (glu)
<b>RECEPTORES</b>	Glutamato NMDA AMPA Dopamina D <sub>1,2</sub> GABA Serotonina 5HT <sub>2A/C/6</sub> Adenosina A <sub>1, 2B, 3</sub>	Glutamato GABA Dopamina	Glutamato Dopamina GABA	Glutamato Dopamina GABA	Glutamato GABA Serotonina	GABA

Glutamato (glu), serotonina (ser), dopamina (dop), ácido gama-amino-butírico (gab ou GABA); corpo estriado (CE), Núcleo Subtalâmico (NST), Substância Negra (SN), Globo Pálido (GP), Núcleo Talâmico (NT), Amígdala (AMG), Núcleo Habenular Lateral (NHL), Núcleo Pedúnculo-pontino (NPP), Núcleo Talâmico Reticular (NTR), Núcleo Talâmico Parafascicular (NTP), Núcleo Dorsal da Rafe (NDR), Área Tegmental Ventral (ATV), Lócus Cerúleos (LC), Núcleo Linear Caudal (NLC), Córtex Frontal (CF), Córtex Pré-frontal (CPF), Núcleo Acumbens (NA), Colículo Superior (CS).

### 1.2.3. CIRCUITOS PARALELOS

Durante muito tempo os NB foram considerados núcleos subcorticais exclusivamente motores. Acreditava-se que as únicas eferências corticais e subcorticais dos NB eram aquelas que participavam na geração e controle do movimento. A observação de que pacientes com doenças envolvendo os NB apresentavam além do componente motor também um envolvimento afetivo e cognitivo anormal gerou um novo conceito funcional. Em 1986, Alexandre, DeLong e Strick levantaram a hipótese de que as projeções dos NB também ocorrem para as áreas corticais pré-motoras e pré-frontais. Como consequência, os NB teriam influência não somente no controle motor, mas também no controle de diferentes tipos de funções cognitivas e límbicas<sup>111</sup>.

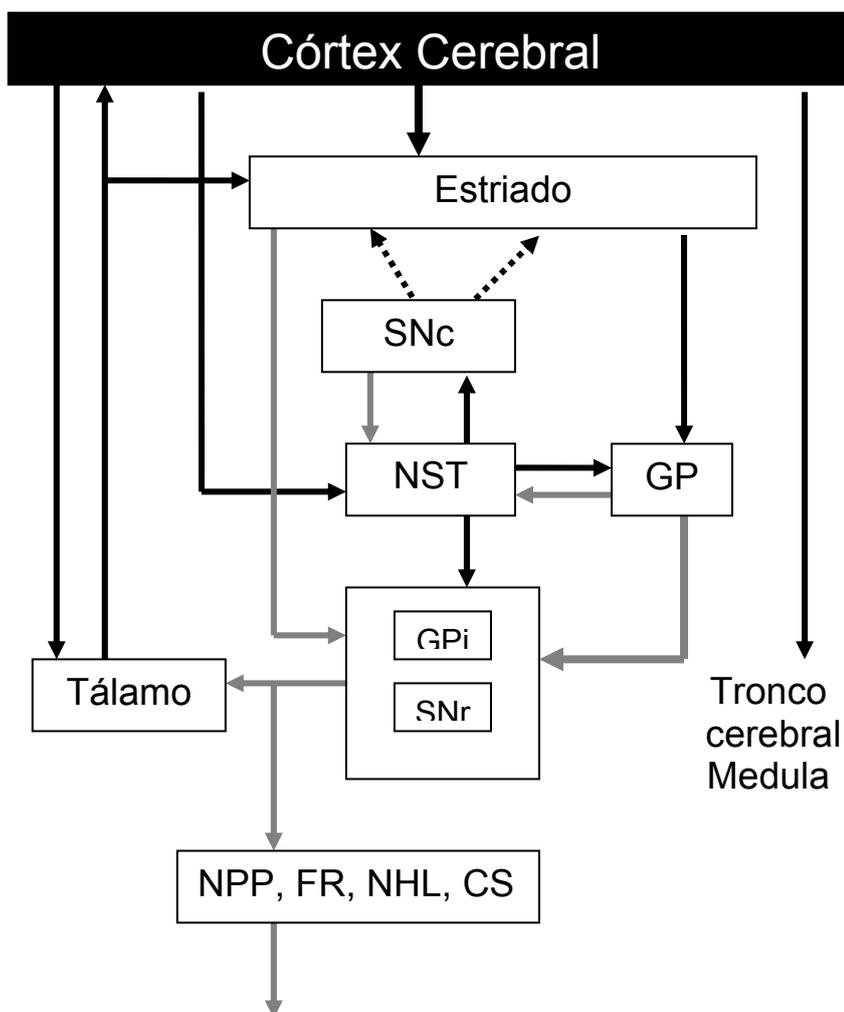
Há pelo menos 5 sistemas paralelos, não independentes e convergentes: motor, oculomotor, cognitivo, associativo e límbico. O fluxo de informações desses sistemas inicia-se no córtex cerebral em áreas funcionais distintas e permanece segregada nas suas projeções para o estriado e deste para as vias de saída dos NB<sup>6,7</sup>.

O córtex pré-motor projeta-se predominantemente para o caudado<sup>112</sup>, mas também foi observada sua projeção para a SN<sup>113</sup>. O córtex cingular (CCi) e NDR enviam projeções para o GP, SN e estriado<sup>114,115</sup>. A amígdala tem projeções para o GP e SN. O colículo superior recebe aferências da SN<sup>115</sup>. O tálamo tem sua maior projeção para o estriado.

O NPP também participa desses circuitos. Envia projeções ascendentes para o tálamo, hipotálamo, zona incerta, núcleo septal, amígdala, GPi, estriado, córtex cerebral, CS, área cinzenta periaquedutal e pré-tectal e projeções descendentes para a formação reticular no bulbo e medula espinhal<sup>116</sup>. Recebe aferências da SN, NST, GP e também das estruturas límbicas, núcleo cerebelar<sup>117</sup>, córtex pré-motor e pré-frontal medial, núcleos da rafe, LC, núcleo tegmental látero-dorsal e área motora cortical<sup>118</sup>. O NPP contém neurônios imunorreativos para colina acetiltransferase,

glutamato, GABA e vários neuropeptídeos<sup>7</sup>. Os neurônios GABAérgicos projetam-se para o bulbo e medula enquanto que os glutamatérgicos e colinérgicos controlam as atividades do estriado dorsal, substância negra e tálamo sendo responsáveis pelo comportamento cognitivo, emocional e sensoriomotor (figura 3).

**Figura 3.** Esquema modificado mostrando as projeções GABAérgicas do GPi e SNr para o Núcleo pedúnculo-pontino (NPP), formação reticular (FR), Núcleo habenular lateral (NHL) e colículo superior (CS) e glutamatérgicas do córtex para o tálamo, tronco cerebral e medula<sup>119</sup>.



### 1.3. POTENCIAL EVOCADO P50

#### 1.3.1. FILTRO SENSORIAL

O termo “filtro sensorial” refere-se à capacidade cerebral de inibir ou suprimir estímulos aferentes irrelevantes<sup>120</sup>, ou seja, modular sua sensibilidade às informações sensoriais<sup>121</sup>. Essa definição permite que o conceito de filtro inclua tanto o poder de minimizar ou parar de responder a um estímulo irrelevante ou significativamente reduzir a magnitude de sua resposta (*gating out*) quanto o de responder novamente (*gating in*), quando um estímulo novo é apresentado<sup>9</sup>. Isso permitiria proteger os centros corticais superiores de serem invadidos por um afluxo de informações sem importância que apenas prejudicaria a interpretação das mesmas<sup>122</sup>.

O processamento desses impulsos sensoriais requer pelo menos dois estágios: identificação do estímulo apresentado e posterior avaliação<sup>120</sup>.

Nos anos 70, algumas técnicas neurofisiológicas começaram a ser desenvolvidas no intuito de avaliar o filtro sensorial e seu comportamento em diferentes psicopatologias<sup>123,124</sup>. Nos anos que se seguiram esses métodos foram modificados e aperfeiçoados sendo, atualmente, o paradigma dos cliques pareados (potencial evocado auditivo P50) o mais empregado<sup>121,125</sup>.

### 1.3.2. POTENCIAIS EVOCADOS

Durante muito tempo os potenciais evocados (PE) foram usados exclusivamente como ferramenta para investigação experimental. Hoje são considerados instrumentos objetivos e sensíveis para avaliação de algumas funções neurológicas tendo grande utilidade na prática clínica<sup>126</sup>.

Potenciais evocados são sinais elétricos produzidos por estruturas cerebrais quando se estimulam as vias sensoriais correspondentes, sejam elas visuais, auditivas ou somatossensoriais. Esses sinais são registrados mediante a colocação de eletrodos de superfície ou de agulha ao longo da via em estudo. As respostas encontradas são muito pequenas, na ordem de poucos microvolts ( $\mu\text{V}$ ), sendo necessários manter a impedância (“resistência”) dos eletrodos baixa (menor que 5 k $\Omega$ ) e promediar os registros, a fim de se obter um registro adequado. A promediação nada mais é que a soma de todas as ondas obtidas, divididas pelo número de estímulos aplicados. O objetivo desse procedimento é o de “limpar” os potenciais, retirando dos mesmos os ruídos que podem interferir na análise correta<sup>127</sup>.

Os potenciais evocados auditivos são divididos em três categorias, conforme o tempo percorrido na via desde o estímulo até o registro: curta, média e longa latência. Por definição, são considerados de curta latência aqueles que aparecem em intervalos menores de 30 ms; de média latência, aqueles entre 30 e 75 ms; e, de longa latência, os maiores de 75 ms. A nomenclatura dessas ondas depende, em geral, da polaridade e da latência usual das mesmas, por exemplo, P50 (onda positiva em  $\pm 50$  ms) e N100 (onda negativa em  $\pm 100$  ms). Os potenciais de curta latência, mais conhecidos como PE auditivo de tronco cerebral, são mais estáveis e avaliam a integridade do oitavo nervo, dos tratos e dos núcleos auditivos do tronco. Apesar da extensa pesquisa, a origem tanto dos potenciais de média quanto de longa latência permanece incerta<sup>127,128</sup>.

### 1.3.3. P50

O potencial evocado P50 é uma onda positiva de pequena amplitude que aparece 35 a 85 ms após um estímulo auditivo.

No paradigma dos cliques pareados, dois estímulos são apresentados com um curto intervalo de tempo entre eles (geralmente 500 ms). A resposta à primeira informação (condicionante) ativa mecanismos cerebrais que diminuem a resposta à segunda (teste). Denomina-se o primeiro estímulo de S1 (onda de maior positividade entre 35 e 85 ms pós-estímulo, com amplitude medida em relação ao pico negativo precedente) e o segundo de S2 (onda de maior positividade após o segundo estímulo, utilizando-se, como referência, o valor da latência de  $S1 \pm 10$  ms). A capacidade de filtragem inibitória do cérebro é expressa como a razão das amplitudes de S1 em relação às amplitudes de S2 (Razão do P50= $S2/S1$ ), ou como a diferença matemática entre as duas respostas ( $S1-S2$ ). Outro índice utilizado é o da Supressão do P50 que é a fração complementar da Razão do P50 e representa a diminuição relativa da resposta evocada pelo segundo estímulo em relação ao primeiro (Supressão do P50= $1-Razão$  do P50). Razões menores ou diferenças maiores representam uma filtragem mais efetiva dos estímulos irrelevantes<sup>9,17,129</sup>.

Existem várias teorias fisiológicas que tentam explicar a diminuição da amplitude do P50 observada a partir de estímulos repetidos. Entretanto, não existe evidência direta da presença de um filtro sensorial em humanos. A teoria do “filtro ativo” sugere que o primeiro estímulo (S1) desencadearia um mecanismo inibitório específico para diminuir a resposta a uma segunda informação idêntica (S2). Uma vez que S2 não acrescenta nenhum dado novo, o cérebro interpreta que o mesmo deve ser inibido, a fim de não acarretar uma sobrecarga nos centros corticais superiores. Essa teoria requer ainda a presença de um circuito inibitório adicional capaz de bloquear esse mecanismo, permitindo que os neurônios envolvidos respondam a comandos idênticos posteriores ou a estímulos diferentes<sup>9,120,122</sup>.

O período refratário (teoria do filtro passivo) seria uma explicação alternativa. Segundo essa teoria a amplitude da resposta ao segundo estímulo dependeria do estado de recuperação do grupo neuronal estimulado. No entanto, ela é improvável, já que a recuperação da excitabilidade neuronal ocorre a partir de 2-3 ms<sup>9,120,122,130</sup>.

Diversos estudos sobre o filtro sensorial, medido através do paradigma dos cliques pareados (teste-condicionante) mostraram que a razão do P50 em indivíduos controles, é significativamente diferente da observada em pacientes com determinadas doenças neuropsiquiátricas<sup>14-42</sup>. Nos indivíduos normais há uma expressiva supressão do potencial (a resposta de S2 é 60-80% menor do que de S1), enquanto que em determinadas doenças essa supressão não ocorre. Vários autores adotam um valor de corte arbitrário, considerando normal os exames cuja razão S2/S1 é menor que 0,4 e anormal àqueles que apresentarem valor maior que este<sup>131,132</sup>. Outros autores, por outro lado, utilizam um ponto de corte de 0,5<sup>133</sup> ou, ainda, de 0,45<sup>134</sup>.

### **1.3.3.1. Fatores potencialmente modificadores do P50**

#### **a) Gênero**

Estudos avaliando a influência do gênero na resposta evocada P50 são conflitantes. Entretanto, estudos recentes com metodologia adequada, não mostram diferenças entre os gêneros na inibição do P50.

O achado principal do estudo de Hetrick e col<sup>135</sup> é que a onda condicionante (S1) não difere entre os gêneros, somente a onda teste (S2), sugerindo que a diferença de filtragem não está relacionada a diferenças neurofisiológicas do substrato gerador e sim aos mecanismos inibitórios ativados pelo estímulo condicionante. Estes achados são semelhantes aos encontrados por Frank e col<sup>136</sup>.

Waldo e col<sup>137</sup> em um estudo realizado com intuito de avaliar os efeitos do ciclo menstrual na fisiologia cerebral, não encontraram nenhum efeito do gênero na resposta P50.

Rasco e col<sup>138</sup> não encontraram diferenças significativas no P50 entre homens e mulheres.

### **b) Idade**

Freedman e col<sup>10</sup> estudaram indivíduos entre 18 meses e 19 anos e relataram que a capacidade de realizar uma filtragem adequada dos estímulos aumenta com a idade, normalizando-se, na maioria dos indivíduos, apenas no final da adolescência. Contrariamente a esses achados, esse mesmo grupo, em um estudo posterior com controles entre 10 e 39 anos, divididos nas faixas etárias de 10-14, 15-19, 20-29 e 30-39 anos não encontrou diferença na distribuição das razões do P50<sup>139</sup>.

Papanicolaou e col<sup>140</sup> relataram uma perda da inibição em um grupo de idosos com envelhecimento normal com idade média de 75,8 anos.

Num estudo mais recente de Rasco e col<sup>138</sup>, o P50 foi estudado em ambos os gêneros e em várias faixas etárias (12-19, 24-39, 40-55 e 55-78 anos) através do modelo dos cliques pareados e utilizando diferentes intervalos interestímulos (IIE) (250, 500 e 1000 ms). Os adolescentes tiveram pior supressão com 250 ms de IIE, mas não com 500 ou 1000 ms.

### **c) Genética**

O estudo de Myles-Worsley e col<sup>139</sup> avaliou os possíveis efeitos genéticos subjacentes ao fenótipo do P50 utilizando uma amostra com 39 pares de gêmeos adolescentes. Os gêmeos univitelínicos tiveram uma similaridade significativamente maior entre suas medidas de supressão do P50 do que os bivitelínicos, sugerindo haver uma influência genética nessa resposta.

#### **d) Estado físico e mental durante o exame**

O componente P50 do potencial evocado auditivo pode ser medido durante o sono-REM na maioria dos indivíduos através do clique condicionante no modelo dos cliques pareados e também no modelo do trem de estímulo para frequências de 0.5 Hz ou menos, porém não para frequências maiores<sup>141</sup>. Kisley e Freedman<sup>131</sup> não encontraram diferenças entre os valores do P50 obtidos também durante o sono não-REM.

Cardenas e col<sup>142</sup> avaliaram o efeito causado pelas flutuações do estado de consciência (alerta, vigília e sonolência) na supressão do P50, não encontrando nenhuma influência tanto na amplitude quanto na supressão.

Estresse agudo e níveis elevados de tensão e raiva parecem alterar o filtro sensorial em indivíduos controle<sup>143</sup>, principalmente através de mecanismos noradrenérgicos<sup>144,145</sup>. Modificações da concentração, esforços de distração mental como realização de cálculos, atividade motora ativa ou passiva e diminuição da atenção durante o exame não alteram os valores de supressão do P50 em indivíduos normais<sup>146</sup>.

#### **e) Variáveis técnicas**

Inúmeros estudos foram realizados na tentativa de se definir os melhores parâmetros técnicos a serem utilizados no paradigma dos cliques pareados, os quais são enumerados a seguir:

- a) Posição do paciente durante o exame: não se observou diferença entre os potenciais evocados quando os registros eram obtidos com os sujeitos deitados ou sentados<sup>147</sup>.
- b) Intensidade do estímulo auditivo: não existe uniformidade entre os autores quanto a este parâmetro, utilizando, cada um, valores fixos (85 dB, 95dB ou 110dB) ou variando de acordo com o limiar auditivo (LA) do

paciente (LA + 30-45 dB ou LA + 55 dB)<sup>147-152</sup>. Griffith e col<sup>151</sup> compararam indivíduos com esquizofrenia a voluntários normais, testando limiares auditivos de 30dB, 50dB e 70dB. Encontraram diferenças entre os grupos somente para os valores de 30dB e 50dB acima do limiar auditivo.

- c) Número de repetições de estímulo: a repetição dos estímulos afeta diretamente a amplitude e o grau de filtragem do P50. Diversos estudos demonstram que o número ideal aproximado de promediações é de 30 registros<sup>153,154</sup>.
- d) Intervalo interestímulo: Refere-se ao tempo decorrido entre o primeiro (S1) e o segundo (S2) estímulo. Há vários trabalhos na literatura que tentam estabelecer qual o intervalo mais adequado. O IIE de 500 ms é considerado o melhor<sup>154,155</sup>.
- e) Local de colocação do eletrodo de registro: A menor suscetibilidade a artefatos musculares e maior amplitude registrada do P50 são fatores que levam a maioria dos autores a escolher o vértex como local de posicionamento do eletrodo de registro<sup>156,157,158</sup>.

### **1.3.3.2. Substrato anatômico e neuroquímico do P50**

Vários estudos têm tentado definir as origens anatômicas (núcleos ou fibras) e as bases neuroquímicas da resposta evocada P50, sem resultados definitivos até o presente momento. Evidências indiretas têm sido sugeridas através de estudos em animais, em pacientes com lesões cerebrais ou ainda através de ensaios farmacológicos.

Vários autores sugerem que o filtro sensorial do P50 é gerado na região 3 do corno de Ammon (CA3) do hipocampo<sup>17,129,159-162</sup>.

Stevens e col desenvolveram um modelo animal para estudo do filtro sensorial. Administraram ácido caínico (neurotoxina com ação preferencial sobre a região CA3 do hipocampo) por via intracerebroventricular em ratos Sprague-Dawley e observaram ausência de supressão do N40 (análogo do P50 em humanos), semelhante ao que se observa nos pacientes com esquizofrenia<sup>163</sup>.

Freedman registrou a atividade de um único neurônio hipocampal de rato e encontrou supressão dos neurônios piramidais ao segundo estímulo do par<sup>164</sup>.

Bickford e col colocaram registros no hipocampo de ratos e estimularam a formação reticular e observaram o surgimento do potencial N40. O mesmo ocorreu quando estimularam o núcleo auditivo acima do lemnisco medial e abaixo do colículo superior<sup>165</sup>.

Bickford-Wimer e Moxon sugeriram que o hipocampo, que recebe aferências glutamatérgicas do córtex entorrinal e aferências colinérgicas do septo médio, seria a estrutura relacionada com a geração do P50 já que o potencial N40 diminuía de amplitude após estímulos repetidos. A diminuição do potencial seria mediada pela acetilcolina que ativaria os receptores  $\alpha$ -7 nicotínicos dos interneurônios hipocampais resultando em inibição da resposta ao segundo estímulo<sup>160,166</sup>.

Knight e col descreveram déficit de supressão do P50 em pacientes com lesões pré-frontais laterais<sup>167</sup>.

Weate e col encontraram uma redução na amplitude de S1 em pacientes com epilepsia do lobo temporal e não frontal<sup>168</sup>.

Grunwald estudou 32 pacientes epiléticos com necessidade de avaliação invasiva pré-cirúrgica e registrando potenciais evocados intracranianos observou que o córtex têmporo-parietal e o córtex pré-frontal participam da fase precoce do P50 enquanto o hipocampo media a fase tardia<sup>169</sup>.

Outros autores descrevem que alterações nos núcleos pedúnculo-pontinos possam estar relacionadas com a geração do P50. Miyazato e col observaram também

diminuição ou ausência de P1 em roedores após a injeção localizada de agentes gabaérgicos nos NPP. Esses achados sugerem que o potencial P1 é gerado, pelo menos em parte, pelos NPP que formam o braço colinérgico do sistema reticular ascendente<sup>170</sup>. Miyazato e Koch também observaram que os NPP estão envolvidos com o filtro sensorial, especificamente com a habituação da resposta de alarme (*startle*)<sup>140,170,171,172</sup>.

#### **a) Influência do sistema colinérgico no P50**

O estudo de Luntz-Leybman<sup>173</sup> avaliou o possível papel das aferências colinérgicas do núcleo septal medial na geração do N40. Somente a administração de antagonistas colinérgicos dos receptores nicotínicos, alfa-bungarotoxina e (+)-tubocurarina modificaram a resposta do N40 quando registrado na região CA3 do hipocampo (menor supressão). Os antagonistas muscarínicos, escopolamina, tipo gangliônico, kappa-bungarotoxina e mecamilamina não tiveram efeitos. Sabe-se que a  $\alpha$ -bungarotoxina liga-se difusamente ao hipocampo, porém, de maneira especial, a uma subpopulação de neurônios nas regiões CA3 e do hilo denteado, que contêm grande quantidade do ácido gama-aminobutírico. Acredita-se, dessa forma, que, mediante uma aferência colinérgica nicotínica, esses neurônios inibitórios são prolongadamente ativados, desencadeando uma inibição duradoura dos neurônios piramidais do hipocampo e impedindo-os de responder a novos estímulos aferentes.

Outro experimento que sugere uma aferência colinérgica nicotínica na modulação do filtro sensorial no hipocampo é o realizado por Bickford e col que administraram nicotina em ratos com lesões fimbria-fórnix e esta droga foi capaz de recuperar o déficit de supressão<sup>174</sup>.

Simosky e col utilizaram ratos DBA/2 (filtro deficiente) para avaliar o efeito da clozapina no filtro sensorial. A clozapina está relacionada com reversão do déficit, entretanto esse efeito não ocorre quando esses animais são previamente expostos a

$\alpha$ -bungarotoxina, sugerindo que o efeito normalizador ocorre através dos receptores  $\alpha$ -7-nicotínicos. Como a afinidade da clozapina com os receptores  $\alpha$ -7 ainda não está estabelecida a hipótese mais provável é que a clozapina agiria bloqueando os receptores 5HT<sub>3</sub> (que normalmente inibem a liberação de acetilcolina) e, indiretamente, ativando os receptores nicotínicos<sup>175</sup>.

O tropisetron, um antiemético agonista parcial dos receptores  $\alpha$ -7-nicotínicos e antagonistas 5HT<sub>3</sub>, foi administrado em pacientes com esquizofrenia sendo encontrado melhora do déficit de supressão<sup>176</sup>.

Estudos pós-morte de pacientes com esquizofrenia que apresentam déficit de supressão do P50 evidenciam uma diminuição dos receptores  $\alpha$ -7-nicotínicos, o que estaria de acordo com os achados de Griffith<sup>177-179</sup>.

Flach, em 1996, já havia proposto um modelo de simulação computacional do circuito CA3 em que mostrava que a atividade colinérgica nicotínica poderia mediar o fluxo da informação sensorial do córtex até o hipocampo<sup>180</sup>.

### **b) Influência do sistema gabaérgico no P50**

Estudos sobre o comportamento do P50 na doença Bipolar mostram que o filtro sensorial recupera seu estado de supressão quando ocorre remissão da fase maníaca, sendo o lítio uma droga usada para manter a estabilidade da doença. O modelo de ratos DBA/2 (filtro deficiente) e C3H (filtro normal) foi usado para avaliar o efeito do lítio sobre o filtro sensorial. Ratos C3H desenvolveram um deficit na supressão do N40 provavelmente devido ao aumento da norepinefrina através do bloqueio dos autorreceptores alfa-2 pré-sinápticos. Ratos DBA/2 melhoraram o filtro provavelmente devido à melhora do funcionamento do sistema GABA<sup>181</sup>.

Outro estudo mostrando o envolvimento GABAérgico na modulação do filtro sensorial foi desenvolvido por Hershman e col. Eles demonstraram que a injeção intraventricular de antagonistas dos receptores GABA<sub>B</sub> (CP35348 e CPG46381) em

ratos inibe a supressão da resposta ao segundo estímulo no paradigma do duplo clique. Isso poderia ser explicado pela maior liberação de glutamato nas vias excitatórias do hipocampo<sup>182</sup>.

### **c)Influência do sistema dopaminérgico no P50**

A d-anfetamina, um agonista dopaminérgico indireto, é capaz de provocar alteração do filtro sensorial, de modo semelhante ao que ocorre em pacientes com esquizofrenia, tanto em modelo humano<sup>183</sup>, quanto em modelo animal<sup>184</sup>. Essa perda da supressão do P50 se verifica em grande parte pelo efeito sobre a resposta evocada pelo condicionante (S1), que diminui sensivelmente, e menos sobre S2. Contudo, a ação dopaminérgica é controversa, uma vez que já se evidenciou ausência de modulação com o uso de um agonista D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> (7-OHDPAT)<sup>185</sup>.

De Bruin e cols<sup>186</sup> desenvolveram um estudo experimental para avaliar a função da dopamina mesolímbica no filtro sensorial. Injetaram um agonista do receptor D<sub>2</sub>, o quinpirole, bilateralmente no núcleo acumbens, no pálido e no lenticulado de ratos e avaliaram seus efeitos sobre o córtex e o hipocampo. Também investigaram os efeitos do antagonista do receptor D<sub>2</sub>, haloperidol, utilizado como pré-tratamento. O quinpirole diminuiu a amplitude do primeiro estímulo e também piorou a supressão. O haloperidol não foi capaz de antagonizar os efeitos do quinpirole no hipocampo embora tenha conseguido fazê-lo completamente no córtex. Assim, o filtro sensorial parece ser consideravelmente prejudicado com um aumento da atividade dopaminérgica via receptores mesolímbicos D<sub>2</sub>. Esses efeitos dopaminérgicos ocorreram devido à diminuição da amplitude do primeiro estímulo, à semelhança do que acontece com a injeção sistêmica de anfetamina<sup>130,160,183</sup> em ratos e do que acontece nos pacientes esquizofrênicos sem tratamento farmacológico vigente, o que suscita dúvidas quanto a como a ativação do receptor de dopamina afeta o processo inibitório entre o primeiro e o segundo estímulo<sup>186</sup>.

O modelo computacional da modulação dopaminérgica no P50, descrito por Moxon, diz que o excesso de dopamina altera a capacidade da célula de responder sincronicamente aos disparos aumentando a amplitude da resposta evocada no P50. Evidências de estudos em animais e humanos sugerem que a dopamina modula a amplitude da resposta evocada auditiva sem necessariamente alterar o filtro<sup>166</sup>.

#### **d) Influência do sistema adenosinérgico no P50**

Em relação a adenosina, um estudo recente com voluntários saudáveis demonstrou que, após a ingestão de teofilina, um bloqueador não seletivo dos receptores A<sub>1</sub> e A<sub>2A</sub>, houve um déficit de supressão do P50 semelhante ao apresentado pelos pacientes com esquizofrenia, porém com diminuição de S1 e aumento de S2. Esse grupo sugeriu que o déficit seria mediado mais provavelmente pelo bloqueio dos receptores A1, já que estes estão presente em grande quantidade no hipocampo e quando ativados pela adenosina inibem a liberação de glutamato (evento crucial para o mecanismo do filtro sensorial)<sup>179</sup>.

Griffith e colegas mostraram que o déficit de supressão do P50 em pacientes com esquizofrenia normaliza transitoriamente após um curto período de sono não-REM, porém não após longos períodos o que pode ser explicado pela ressensibilização dos receptores nicotínicos<sup>150</sup>. Ghisolfi e cols sugerem que a melhora da filtragem do P50, após o sono não-REM, possa decorrer de uma ação adenosinérgica, visto que esse neurotransmissor atinge altos níveis nas fases iniciais do sono, diminuindo gradualmente até atingir uma quantidade muito baixa durante o sono REM<sup>179</sup>.

#### **e) Influência do sistema glutamatérgico no P50**

van Berckel e cols<sup>187</sup> avaliaram os efeitos do antagonista do receptor NMDA quetamina, utilizando o paradigma do clique pareado e a IPP, em 18 voluntários

saudáveis. A quetamina não alterou significativamente a IPP ou a supressão do P50. Quando a quetamina foi utilizada em modelo animal<sup>188</sup> houve somente diminuição da supressão do P50 quando o modelo de IPP foi utilizado. Até o momento as evidências da influência glutamatérgica na disfunção do filtro sensorial ainda são escassas.

#### **f) Influência do sistema noradrenérgico no P50**

Baker e cols descreveram alterações na supressão do P50 em pacientes com mania. Este déficit está relacionado com níveis séricos aumentados de 3-metóxi, 4-hidroxifenilglicol (pMHPG), um metabólito da noradrenalina. Na esquizofrenia não houve correlação com o metabolismo das catecolaminas<sup>189,190</sup>.

A mediação dopaminérgica e noradrenérgica do filtro sensorial foi avaliada em ratos *Sprague-Dawley* usando o paradigma do P50. Ratos não medicados suprimem o P50. Os ratos tratados com anfetamina não suprimem o P50, mostrando déficits que lembram o apresentado por humanos com esquizofrenia. Neste estudo, os autores usaram um antagonista seletivo para avaliar a contribuição dos receptores alfa e beta adrenérgicos e para os receptores de dopamina do tipo D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. Tanto o antagonista alfa, fentolamina, quanto o beta, timolol, normalizaram a supressão por potencializar a diminuição na amplitude evocada pelo estímulo de teste (S2) que havia sido induzida pela anfetamina. Um antagonista de receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub> (SCH 23390) também normalizou o filtro, mas por elevar a amplitude evocada pelo estímulo condicionante (S1) que havia sido diminuída pela anfetamina. Assim, os receptores adrenérgicos, tanto alfa como beta, parecem modular o filtro. Entretanto a maneira diferenciada com que produzem tal efeito sugere que as drogas noradrenérgicas e dopaminérgicas atuem via diferentes mecanismos e possivelmente em diferentes regiões neuroanatômicas<sup>191</sup>.

Também foi observado piora da supressão do P50 em indivíduos normais após o uso de ioimbina (*yohimbine*), antagonista dos receptores  $\alpha$ -2-adrenérgicos, que

aumenta a liberação pré-sináptica de norepinefrina<sup>144</sup>. E, o uso de um teste por pressão a frio, que aumenta a transmissão noradrenérgica, piorou a função do filtro em voluntários normais<sup>143</sup>.

Miyasato e col estudaram o efeito do agonista GABAérgico (muscimol) e do agonista noradrenérgico do receptor  $\alpha$ -2 (clonidina) sobre o filtro sensorial em ratos. Ambos diminuíram a amplitude do P13 numa maneira dose-dependente. Entretanto, quando esses animais eram previamente tratados com ioimbina (antagonista dos receptores  $\alpha$ -2), o efeito supressivo da clonidina sobre o potencial P13 era bloqueado<sup>192</sup>. Os mesmos autores evidenciaram uma diminuição da amplitude de S1 e perda de supressão do P13 em ratos submetidos a estresse por imobilização. Novamente, a ioimbina bloqueou esse efeito<sup>193</sup>.

#### **g)Influência do sistema serotoninérgico no P50**

Sabe-se que o receptor 5HT<sub>3</sub> inibe tonicamente a liberação de acetilcolina. Em ratos, os antagonistas do 5HT<sub>3</sub> causam liberação de acetilcolina que age nos receptores  $\alpha$ -7 nicotínicos melhorando o filtro sensorial no hipocampo. Os receptores 5HT<sub>3</sub> também inibem os interneurônios inibitórios GABA<sub>B</sub><sup>194, 195</sup>.

Adler e col examinaram o efeito do ondansetron, um antagonista altamente seletivo dos recetores 5HT<sub>3</sub>, sobre o filtro sensorial em pacientes com esquizofrenia e observaram uma melhora na filtragem. Postula-se que o ondansetron facilita a liberação não só da acetilcolina como das outras catecolaminas, dopamina e norepinefrina<sup>196</sup>.

A quetanserina, antagonista do receptor 5-HT<sub>2</sub>, quando administrada em ratos diminui a supressão do N40. O 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI), agonistas do mesmo receptor, mostrou ser capaz de melhorar o filtro sensorial e também de antagonizar a disfunção do filtro sensorial induzida pela administração de anfetamina.

Avaliados conjuntamente estes resultados indicam um possível papel para os receptores 5-HT<sub>2</sub> na modulação do filtro sensorial<sup>197</sup>.

**Tabela 4.** Influência de diferentes substâncias nos parâmetros do P50.

<b>Amostra</b>	<b>Droga</b>	<b>Ação</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>Razão P50</b>
Ratos normais <sup>173</sup>	$\alpha$ -bungarotoxina	Antag Colinérgico nicotínico	=	↑	↑
Ratos normais <sup>173</sup>	Escopolamina	Antag Colinérgico muscarínico	=	=	=
Ratos c/ lesão hipocampal <sup>174</sup>	Nicotina	Agon colinérgico	=	↓	↓
Ratos filtro deficientes <sup>175</sup>	Clozapina	Antag parcial 5-HT3	?	?	↓
Ratos expostos a $\alpha$ -bung <sup>175</sup>	Clozapina	Antag parcial 5-HT3	=	=	=
Esquizofrênicos <sup>199</sup>	Clozapina	Antag parcial 5-HT3	↑	=	↓
Esquizofrênicos <sup>176</sup>	Tropisetron	Antag 5-HT3, Agon $\alpha$ -7	=	=	↓
Ratos filtro deficientes <sup>181</sup>	Lítio	Regula Gaba-b	=	=	↓
Ratos normais <sup>181</sup>	Lítio	Regula Gaba-b	↓	↑	↑
Humanos normais <sup>144</sup>	Ioimbina	Antag $\alpha$ -2	↓	↑	↑
Ratos normais <sup>182</sup>	CPG35348	Antag Gaba-b	=	↑	↑
Ratos normais <sup>184</sup>	D-anfetamina	Agon Dopamina	↓	=	↑
Humanos normais <sup>183</sup>	D-anfetamina	Agon Dopamina	↓	=	↑
Ratos normais <sup>185</sup>	7-OHDPAT	Agon D2 e D3	=	=	=
Ratos normais <sup>186</sup>	Quinpirole	Agon D2	↓	=	↑
Ratos expostos a haldol <sup>186</sup>	Quinpirole	Agon D2	↓	=	↑
Humanos normais <sup>179</sup>	Teofilina	Antag A1 A2	↓	↑	↑
Humanos normais <sup>187</sup>	Quetamina	Antag NMDA	=	=	=
Ratos expostos a anfet <sup>191</sup>	Fentolamina	Antag $\alpha$ -adrenérgico	=	↓	↓
Ratos expostos a anfet <sup>191</sup>	Timolol	Antag $\beta$ -adrenérgico	=	↓	↓
Ratos expostos a anfet <sup>191</sup>	SCH23390	Antag D1	↑	=	↓
Ratos normais <sup>192</sup>	Muscimol	Agon Gaba	↓	=	↑
Ratos normais <sup>192</sup>	Clonidina	Agon noradrenérgico $\alpha$ -2	↓	=	↑
Esquizofrênicos <sup>196</sup>	Ondansetron	Antag 5-HT3	?	?	↓
Ratos normais <sup>197</sup>	Quetanserina	Antag 5-HT2	?	?	↑
Ratos normais <sup>197</sup>	DOI	Agon 5-HT2	?	?	↓
Humanos normais <sup>208</sup>	L-dopa	Precursor dopamina	↓	↓	=
Humanos normais <sup>208</sup>	Bromocriptina	Agon dopamina	↓	↓	=

Antag: antagonista, Agon: agonista.

### 1.3.3.3. Comportamento do P50 nas doenças neuropsiquiátricas

A supressão diminuída do P50 foi primeiramente detectada em pacientes com esquizofrenia e esta é, sem dúvida, a patologia mais estudada pelo paradigma dos cliques pareados. A disfunção do filtro sensorial é caracterizada pela diminuição da razão do P50, por uma onda condicionante de pequena amplitude, pela melhora desta onda com antipsicóticos típicos (porém sem melhorar a supressão) e por recuperação do déficit com o uso de clozapina (por aumento de S1)<sup>10,14,17,121,146,179,198</sup>.

Alterações de filtragem também foram detectadas em usuários crônicos de cocaína<sup>20,21,22</sup> e de maconha<sup>23,199</sup>. Indivíduos com ingestão aguda de álcool também mostraram déficit de supressão<sup>21,24</sup>.

Pacientes com dano cerebral traumático apresentaram déficit na supressão do P50 associado à diminuição volumétrica do hipocampo<sup>25,39</sup>.

Alguns estudos utilizando o paradigma dos cliques pareados avaliaram a modulação da resposta do P50 em pessoas com transtorno do estresse pós-traumático. Skinner e col<sup>26</sup> encontraram alterações significativas na supressão do potencial P50 em mulheres vítimas de estupro e homens veteranos de guerra quando comparados com controles hígidos pareados para a idade. Esses achados foram encontrados apenas com IIE de 250 ms, sendo que com intervalos maiores (500 e 1000 ms), embora tenha havido diminuição do filtro, não foi obtido significância estatística. Gillette e col<sup>27</sup> encontraram esse déficit de supressão sendo que a habituação do P50 mostrou correlação significativa com a intensidade dos sintomas de reexperimentação do transtorno como *flashbacks* e pesadelos relacionados ao evento estressor. Ghisolfi e col também encontraram um déficit da supressão do P50 em pacientes vítimas de estresse pós-traumático relacionados à violência urbana<sup>37</sup>. Uma metanálise realizada por Karl confirmou os achados de déficit de supressão do P50, que ocorria devido a uma menor redução da onda teste<sup>36</sup>.

Um déficit no filtro do P50 foi também encontrado em pacientes com Doença Bipolar. A inibição, embora se mostre normal tanto nos pacientes eutímicos quanto nos deprimidos, está alterada nos pacientes agudamente maníacos<sup>137,191,201</sup>.

Pacientes com transtorno de personalidade esquizotípica e familiares de primeiro grau de indivíduos com esquizofrenia, clinicamente não afetados, apresentam menor supressão do P50 do que os controles de maneira semelhante ao que ocorre na esquizofrenia<sup>16,28,29,38</sup>.

Ambrosini e col verificaram uma menor diminuição da amplitude da resposta evocada P50 ao segundo estímulo no paradigma dos cliques pareados em pacientes com enxaqueca quando comparados a controles normais, o que significa uma razão do P50 maior nos pacientes com enxaqueca. Acreditam que esse achado seja decorrente de uma hipofunção monoaminérgica das vias subcortico-corticais<sup>30,31</sup>. Os mesmos achados foram encontrados pelo grupo do Siniatchkin<sup>32</sup>.

Um estudo mais recente conduzido por Jessen e utilizando o paradigma do duplo-clique, comparou pacientes com doença de Alzheimer e controles saudáveis e observou déficit de supressão do P50 no primeiro grupo provavelmente por disfunção colinérgica e perda dos receptores  $\alpha$ -7-nicotínicos nesta doença<sup>202</sup>. Idosos com diminuição cognitiva leve apresentaram amplitudes e latências, significativamente, aumentadas em comparação a voluntários normais da mesma faixa etária<sup>33</sup>.

Pacientes com epilepsia do lobo temporal também exibem alterações de resposta do P50 quando comparados aos indivíduos normais e pacientes com epilepsia frontal. O modelo dos cliques pareados não foi utilizado<sup>34,41</sup>.

Um único estudo não mostrou alteração de filtragem em pacientes com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade<sup>35</sup>.

Uma diminuição da supressão do P50 em pacientes com doença de Huntington<sup>40</sup> e doença de Machado-Joseph também foi relatada<sup>42</sup>.

#### 1.3.3.4. Filtro sensorial e doença de Parkinson

Existem 2 trabalhos na literatura que avaliaram o comportamento do filtro sensorial através do paradigma dos cliques pareados na DP.

Teo e col estudaram 27 pacientes e 10 controles utilizando intervalos interestímulo de 250, 500 e 1000 ms no paradigma dos cliques pareados. Os resultados mostraram uma diminuição da supressão do P1 (=P50) em pacientes com DP quando comparados aos controles para IIE de 250 e 500 ms. O grau de supressão aumentou conforme a gravidade da doença. Todos os pacientes estavam em uso de levodopa + carbidopa em dosagens diferentes durante o registro, 7 estavam usando anticolinérgico, 10 agonistas dopaminérgicos e outros 5 antidepressivos. Nenhuma correlação estatisticamente significativa foi observada entre as dosagens da levodopa ou entre os vários medicamentos e os valores do P50. Não houve controle para a presença de demência. Os autores acreditam que esses achados seriam explicados por um desequilíbrio no sistema reticular ascendente, mais precisamente nos núcleos pedúnculo-pontinos<sup>43</sup>.

Os mesmos autores pesquisaram as modificações no filtro sensorial em 23 pacientes com DP pré e pós-palidotomia bilateral e controles. Previamente à cirurgia ocorreu diminuição da supressão do P1 com tendência a normalização da filtragem após o procedimento cirúrgico, juntamente com melhora nos escores UPDRS e na sintomatologia clínica. Os pacientes permaneceram em uso de medicamentos antiparkinsonianos antes, durante e após o procedimento. Também não foram controlados para o grau de demência<sup>203</sup>.

Posteriormente, Çelik e col utilizando o modelo de estimulação por cliques de baixa frequência, desenvolveram um estudo para determinar se os achados do potencial evocado de média latência poderiam contribuir para o diagnóstico diferencial entre DP idiopático e parkinsonismo atípico (PA). Selecionaram 35 pacientes e 19 controles, dos quais 27 com DP e 8 com PA. Concluíram que pacientes com DP não

dementes não apresentavam anormalidades dos potenciais, enquanto que diminuição ou ausência de potenciais foram observados nos pacientes com DP e demência e nos pacientes com PA<sup>204</sup>.

Achados semelhantes utilizando o mesmo modelo já haviam sido relatados por 2 outros grupos. Green e col<sup>205</sup> observaram a ausência de P1 em pacientes com doença de Alzheimer (DA) e DP com demência com preservação desta onda em pacientes com DP não-dementes e controles. Mohamed e col<sup>206</sup> estudaram o componente P1 em pacientes com DP em fase avançada pré e pós-palidotomia posterior e verificaram a normalização deste potencial no pós-operatório. Sugeriram que o substrato gerador da onda P1 estaria ligado às vias colinérgicas do tronco cerebral.

Recentemente, Perriol e col avaliaram o filtro sensorial através do modelo de inibição por pulso prévio em pacientes com Demência por Corpúsculos de Lewy (DCL) e compararam com pacientes com DP e demência e DA. Os resultados mostraram uma significativa diminuição do IPP em pacientes com DCL quando comparados com DA e controles e uma diminuição intermediária nos pacientes com DP e demência<sup>207</sup>.

Em relação às drogas antiparkinsonianas, Oranje e col conduziram um estudo duplo-cego, placebo controlado em voluntários saudáveis, para avaliar o efeito da levodopa e da bromocriptina no filtro sensorial. O P50 no grupo placebo foi semelhante aos achados da literatura. Os grupos que utilizaram levodopa e bromocriptina tiveram tanto as amplitudes das ondas teste como das condicionantes diminuídas sem, no entanto, acarretar diminuição da supressão do P50, mostrando que nenhuma delas altera o filtro sensorial em indivíduos saudáveis<sup>208</sup>.

**Tabela 5.** Comportamento dos parâmetros do P50 em diferentes doenças neuropsiquiátricas.

Doença	S1	S2	Razão P50	Provável Sistema envolvido	Local
Esquizofrenia <sup>10,14,17,121,146,179,198</sup>					
Virgem	↓	=/↑	↑	Dopaminérgico↓	Hipocampo
Típico	↓/=	=/↑	↑	Adenosinérgico↓	
Atípico	↑	=	↓		
T.P. Esquizoafetivo/Familiares de Esquizofrênicos <sup>16,28,29,38</sup>	=	=	↑	Dopaminérgico↓ Adenosinérgico↓	Hipocampo
D. Bipolar <sup>137,191,201</sup>					?
Mania	=	↑	↑	Noradrenérgico ↑	
Estável	=	=	=		
TEPT <sup>26,27,36,37</sup>	=	↑	↑	Noradrenérgico ↑	?
TDAH <sup>35</sup>	=	=	=	-	-
D. Cocaína crônica <sup>20,21,22</sup>	↓	=	↑	Dopaminérgico ↓	Hipocampo
D. maconha crônica <sup>23,199</sup>	=	↑	↑	Dopaminérgico ↓	Hipocampo
D. álcool aguda <sup>21,24</sup>	?	?	↑	?	?
Enxaqueca <sup>30,31,32</sup>	=	↑	↑	Monoaminas ↓	NPP, SRA
Demência <sup>33,202</sup>	=	↑	↑	Colinérgico↓	Temporal
Epilepsia <sup>34,41</sup>	?	?	?	?	Córtex TP, p-F
Lesão cerebral traumática <sup>25,39</sup>	?	?	↑	Colinérgico ↓	Hipocampo
Doença Machado-Joseph <sup>42</sup>	=	↑	↑	?	Córtex T-F?
Huntington <sup>40</sup>	↓	=	↑	Colinérgico↓	NPP, SRA
Doença de Parkinson <sup>43</sup>	=	↑	↑	Colinérgico↑ ou ↓	NPP, SRA

TEPT: Transtorno do Estresse pós-traumático; TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade; NPP: Núcleos pedúnculo-pontinos; SRA: Sistema Reticular Ascendente; TP: têmporo-parietal; T-F: têmporo-frontal; p-F: pré-frontal.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Verificar como se comporta o componente P50 do potencial evocado auditivo de média latência em pacientes com Doença de Parkinson virgens de tratamento em relação a um grupo controle de indivíduos normais

### **2.2. Objetivos específicos**

- 2.2.1. Relacionar os achados do componente P50 com as características clínicas dos pacientes e com o estágio clínico dos mesmos
- 2.2.2. Estudar o comportamento do componente P50 nos pacientes com DP após início de medicamentos antiparkinsonianos.

### 3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely, Jones. London, 1817.
2. Marsden CD. Neuromelanin and Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1983;19:121-41
3. Garcia Ruíz PJ, Meseguer E. Breve história de la L-Dopa. *Neurologia.* 2002;17(4):214-7
4. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 1983;219:979-80
5. Corti O, Hampe C, Darios F, Ibanez P, Ruberg M, Brice A. Parkinson's disease: from causes to mechanisms. *CR Biol.* 2005; 328:131-42
6. Romanelli P, Esposito V, Schaal DW, Heit G. Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. *Brain Res Rev.* 2005;48:112-28.
7. Nakano K. Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev.* 2000;22:5-16, Supplement 1.
8. Tintner R, Jankovic J. Treatment options for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2002, 15:467-76.
9. Boutros NN, Belger A. Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biol Psychiatry.* 1999 Apr 1;45(7):917-22.
10. Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Patchman E, Franks RD. Neuropsychological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry.* 1983;18:537-51

11. Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1982;17:639–54
12. Adler LE, Waldo MC, Tatcher A, Cawthra E, Baker N, Freedman R. Lack of relationship of auditory gating defects to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1990 Mar-Apr;3(2):131-8.
13. Adler LE, Freedman R, Ross RG, Olincy A, Waldo MC. Elementary phenotypes in the neurobiological and genetic study of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999 Jul 1;46(1):8-18.
14. Erwin RJ, Mawhinney-Hee M, Gur RC, Gur RE. Midlatency auditory evoked responses in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1991;30:430-42.
15. Braff DL, Grillon C, Geyer MA. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:206–15.
16. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1691-4.
17. Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA, Griffith JM, McRae KA, Freedman R. Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biol Psychiatry*. 1996;40:181–88.
18. Boutros N, Zouridakis G, Rustin T, Peabody C, Warner D. The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1993 Jun;47(3):243-54.
19. Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Griffith J, Freedman R. Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophr Res*. 1991 Jan-Feb;4(1):31-40.

20. Boutros N, Campbell D, Petrakis I, Krystal J, Caporale M, Kosten T. Cocaine use and the mid-latency auditory evoked responses. *Psychiatry Res.* 2000;96:117-26.
21. Fein G, Biggins C, MacKay S. Cocaine abusers have reduced auditory P50 amplitude and suppression compared to both normal controls and alcoholics. *Biol Psychiatry.* 1996;39:955-65.
22. Adler LE, Olincy A, Cawthra E, Hoffer M, Nagamoto HT, Amass L, Freedman R. Reversal of diminished inhibitory sensory gating in cocaine addicts by a nicotinic cholinergic mechanism. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24:671-9.
23. Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Leavitt J, Manno JE. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marijuana users: a pilot study. *Biol Psychiatry.* 1999;45:1307-12.
24. Fein G, Freedman R, Waldo M, Waldo CI 3rd, Wilson JR. Genetic influences on the effects of alcohol on auditory evoked potentials. *Alcohol.* 1987;4:249-53.
25. Arciniegas D, Olincy A, Topkoff J, McRae K, Cawthra E, Filley CM, Reite M, Adler LE. Impaired auditory gating and P50 nonsuppression following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(1):77-85.
26. Skinner RD, Rasco LM, Fitzgerald J, Karson CN, Matthew M, Williams DK, Garcia-Rill E. Reduced sensory gating of the P1 potential in rape victims and combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety.* 1999;9:122-30.
27. Gillette GM, Skinner RD, Rasco LM, Fielstein EM, Davis DH, Pawelak JE, Freeman TW, Karson CN, Boop FA, Garcia-Rill E. Combat veterans with posttraumatic stress disorder exhibit decreased habituation of the P1 midlatency auditory evoked potential. *Life Sci.* 1997;61:1421-34.

28. Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157:55-9.
29. Siegel C, Waldo M, Mizner G, Adler LE, Freedman R. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:607-12.
30. Ambrosini A, Rossi P, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J. Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain*. 2003 Sep;126(Pt 9):2009-15.
31. Ambrosini A, De Pasqua V, Afra J, Sandor PS, Schoenen J. Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? *Neurosci Lett*. 2001;306:132-4.
32. Siniatchkin M, Kropp P, Gerber WD. What kind of habituation is impaired in migraine patients? *Cephalalgia*. 2003 Sep;23(7):511-8.
33. Golob EJ, Johnson JK, Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*. 2002 Jan;113(1):151-61.
34. Weate SJ, Moore JL, Drake ME Jr. Effect of frontal and temporal seizure foci on P50 auditory evoked potentials. *Clin Electroencephalogr*. 1995 Oct;26(4):214-8.
35. Olincy A, Ross RG, Harris JG et al. The P50 auditory event-evoked potential in adult attention-deficit disorder: comparison with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000; 47:969-77.
36. Karl A, Malta LS, Maercker A. Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol*. 2005; article in press.
37. Ghisolfi ES, Margis R, Becker J, Zanardo AP, Strimitzer IM, Lara DR. Impaired P50 sensory gating in post-traumatic stress disorder secondary to urban violence. *Int J Psychophysiol*. 2004;51:209–14.

38. Cadenhead KS, Light GA, Shafer KM, Braff DL. P50 suppression in individuals at risk for schizophrenia: the convergence of clinical, familial, and vulnerability marker risk assessment. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 15;57(12):1504-9.
39. Arciniegas DB, Topkoff JL, Rojas DC, Sheeder J, Teale P, Young DA, Sandberg E, Reite ML, Adler LE. Reduced hippocampal volume in association with p50 nonsuppression following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(2):213-21.
40. Uc EY, Skinner RD, Rodnitzky RL, Garcia-Rill E. The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *J Neurol Sci*. 2003;212(1-2):1-5.
41. Grunwald T, Boutros NN, Pezer N, von Oertzen J, Fernandez G, Schaller C, Elger CE. Neuronal Substrates of Sensory Gating within the Human Brain mediated by the hippocampus. *Biol Psychiatry*. 2003;53:511–19
42. Ghisolfi ES, Maegawae GHB, Becker J, Zanardoa AP, Strimitzer IM, et al. Impaired P50 sensory gating in Machado-Joseph disease. *Clinical Neurophysiology*. 2004;115:2231–35
43. Teo C, Rasco L, al-Mefty K, Skinner RD, Boop FA, Garcia-Rill E. Decreased habituation of midlatency auditory evoked responses in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997 Sep;12(5):655-64.
44. García Ruiz PJ. Prehistoria de la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2004;19(10):735-37.
45. Manyam BV. Paralysis agitans and levodopa in Ayurveda: ancient Indian medical treatise. *Mov Disord*. 1990;5:47-8
46. Stern G. Did Parkinson's disease occur before 1817? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 (Suppl):11-2
47. Koehler PJ, Keyser A. Tremor in latin texts of dutch physicians: 16<sup>th</sup>-18<sup>th</sup> centuries. *Mov Disord*. 1997;12:798-806.

48. Currier RD. Did John Hunter give James Parkinson an idea? *Arch Neurol* 1996;53:377-8.
49. Teive HAG. O papel de Charcot na doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(1):141-45.
50. Burch D, Sheerin F. Parkinson's disease. *Lancet*. 2005;365:622-27
51. Kapp W. The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1992;38:1-6.
52. Carlsson A. Selective protection of 5-hydroxytryptamine stores against the action of reserpine by treatment with 5-hydroxytryptophan. *J Pharm Pharmacol*. 1967;19(11):783-4.
53. Hornykiewicz O. How L-DOPA was discovered as a drug for Parkinson's disease 40 years ago. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113(22):855-62.
54. Rajput AH, Offord AP, Bear CM, et al. Epidemiology of Parkinson's disease: Incidence, classification and mortality. *Ann Neurol* 1984;16:78-132
55. Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an update review. *Neuroepidemiology*. 1993;12:195-208
56. Barbosa ER, Limongi JCP, Cummings JL. Parkinson's disease. *Psychiatr Clin North Am*. 1997;20(4):769-90
57. Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci*. 1985;36:2503-08.
58. McCormack AL, Thiruchelvam L, Manning-Bog AB, Thiffault C, Langston JW, Cory-Slechta DA, Di Monte DA. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis*. 2002;10:119-27

59. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci.* 2000;3:1301–6.
60. Sherer TB, Kim JH, Betarbet R, Greenamyre JT. Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation. *Exp Neurol.* 2003;179:9–16.
61. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isoma F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2002;52:276-84.
62. Schapira AHV. Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease- a critical appraisal. *Mov Disord.* 1994;9:25-38.
63. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1998;339(15):1044-53.
64. Eriksen JL, Wszolek Z, Petrucelli L. Molecular pathogenesis of Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2005; 62:353-57.
65. Greenamyre JT, Hastings TG. Parkinson's- Divergent causes, convergent mechanisms. *Science.* 2004;304:1120-21.
66. Uhl GR, Walther D, Mash D, Faucheux B, Javoy-Agid F. Dopamine transporter messenger RNA in Parkinson's disease and control substantia nigra neurons. *Ann Neurol.* 1994;35:494–98.
67. Schulz JB , Falkenburger BH. Neuronal pathology in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res.* 2004;318:135–47
68. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. *Neuron.* 2003;39:889-909
69. Rachakonda V, Tian Hong PAN, Wei Dong LE. Biomarkers of neurodegenerative disorders: How good are they? *Cell Research.* 2004;14(5):349-60

70. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: clinicopathologic study. *Neurology*. 1992; 42:1142-6.
71. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125:861-70.
72. Gelb D, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-9.
73. Ropper AH, Victor M. Adams and Victor's Principles of Neurology. 7<sup>th</sup> ed. Mc Graw-Hill 2001, p1128-37.
74. Mayeux R, Chen J, Mirabello E, et al. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*. 1990; 40: 1513–17.
75. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a Review. *Am J Psychiatry*. 1992;149:443-54.
76. Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, Der GJ, Marsden CD. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol Med*. 1988; 18:49–55.
77. Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology*. 2002;58:S19-S32.
78. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology *Neurology*. 2002;58:11–7.
79. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1130-43.

80. Fuxe K, Stromberg I, Popoli P, et al. Adenosine receptors and Parkinson's disease: relevance of antagonistic adenosine and dopamine receptor interactions in the striatum. *Adv Neurol.*2001; 86:345-3.
81. Schwarzschild MA, Chen J-F, Ascherio A. Caffeinated clues and the promise of adenosine A2A antagonists in PD. *Neurology.*2002; 58:1154-60.
82. Lang AE, Lees A. Surgical Treatment for Parkinson's Disease: Deep Brain Surgery. *Mov Disord.* 2002;17(suppl4):S128-47.
83. Lang AE, Lees A. Surgical Treatment for Parkinson's Disease: Neural Transplantation. *Mov Disord.* 2002;17(suppl4):S148-55.
84. Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal circuitry in Parkinson's disease. *Progr Neurobiol.* 2000;62:63-88.
85. Machado ABM. *Neuroanatomia funcional.* Atheneu. 1988. p.42-55.
86. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nerv Syst.* 2002;18:386-404.
87. Betarbet R, Turner R, Chocklan V, DeLong MR, Allers KA, Walters J, Levey AI, Greenamyre JT. Dopaminergic neurons intrinsic to the primate striatum. *J Neurosci.* 1997;17:6761-88.
88. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. Part I: The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev.* 1995;20:91-127.
89. Albin RL, Makowiec RL, Hollingsworth ZR, Dure LS, Penney JB, Young AB. Excitatory amino acid binding sites in the basal ganglia of the rat: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience.* 1992;46:35-48.
90. Gerfen CR, Keefe KA, Gauda EB. D1 and D2 dopamine receptor function in the striatum: coactivation of D1- and D2-dopamine receptors on separate populations of neurons results in potentiated immediate early gene response in D1-containing neurons. *J Neurosci.* 1995;15:8167-76.

91. Rosin DL, Hettinger BD, Lee A, Linden J. Anatomy of adenosine A2A receptors in brain: morphological substrates for integration of striatal function. *Neurology*. 2003;61(Suppl 6):S12-8.
92. Kultas-Ilinsky K, Leontiev V, Whiting PJ. Expression of 10 GABAA receptor subunit messenger RNAs in the motor-related thalamic nuclei and basal ganglia of *Macaca Mulatta* studied with in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience*. 1998;85:179-204.
93. Wright DE, Seroogy KB, Lundgren KH, Davis BM, Jennes L. Comparative localization of serotonin 1A, 1C, and 2 receptor subtype mRNAs in rat brain. *J Comp Neurol* 1995;351:357-73.
94. Ferre S, O'Connor WT, Fuxe K, Ungerstedt U. The striopallidal neuron: a main locus for adenosine-dopamine interactions in the brain. *J Neurosci*. 1993 Dec;13(12):5402-6.
95. Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience*. 1998; 86:353-87.
96. Yung KKL, Bolam JP, Smith AD, Hersch SM, Ciliax BJ, Levey AI. Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: light and electron microscopy. *Neuroscience*. 1995;65:709-30.
97. Cossette M, Levesque M, Parent A. Extrastriatal dopaminergic innervation of human basal ganglia. *Neurosci Res*. 1999;34:51-4.
98. Fujimoto K, Kita H. Response characteristic of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain Res*. 1993;609:185-92.
99. Canteras NS, Shammah-Lagnado SJ, Silva BA, Ricardo JA. Aferent connections of the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res*. 1990;513:43-59.

100. Flores G, Liang JJ, Sierra A, Martinez-Fong D, Quirion R, Aceves J, Srivastava LK. Expression of dopamine receptors in the subthalamic nucleus of the rat: characterization using reverse transcriptase-polymerase chain reaction and autoradiography. *Neuroscience*. 1999;91:549-56.
101. Hauber W. Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation. *Progr Neurobiol*. 1998;56:507-40.
102. Reese NB, Garcia-Rill E, Skinner RD. The pedunculo pontine nucleus. Auditory input, arousal and pathophysiology. *Progr Neurobiol*. 1995;42:105-33.
103. Smith Y, Charara A, Parent A. Synaptic innervation of mid-brain dopaminergic neurons by glutamate-enriched terminals in the squirrel monkey. *J Comp Neurol*. 1996;364:231-53.
104. Blandini F, Porter RHP, Greenamyre JT. Glutamate and Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 1996;12:1-17.
105. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 1989;12:366-75.
106. Alexander GE, Crutcher ME. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*. 1990;13:266-71.
107. Mello, LEA, Vilares J. Neuroanatomy of the basal ganglia. *Psychiatr Clin North Am*. 1997;20(4):691-704
108. Merello M, Cammarota A. Anatomía funcional de los ganglios basales. *Rev Neurol*. 2000;30:1055-60
109. Nakano K. Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev*. 2000; 22:5-16, Supplement 1.
110. Rieder CRM, Bianchin M, Schroder N. Aspectos Neuropsiquiátricos da Doença de Parkinson. In: Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I. (Org.). *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. 2. ed. 2003, v. 1, p. 417-27.

111. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986; 9:357–81.
112. Yeterian EH, Pandya DN. Prefrontal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus monkeys. *J Comp Neurol.* 1991;312:43-67.
113. Thierry AM, Chevalier G, Ferron A, Glowinski J. Diencephalic and mesencephalic efferent of the medial prefrontal cortex in the rat: electrophysiological evidence for the existence of branched axons. *Exp Brain Res.* 1983;50:275-82.
114. Groenewegen HJ, Berendse HW, Wolters JG, Lohman AH. The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization. *Prog Brain Res.* 1990;85:95-116
115. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain.* 1995;60:3-38.
116. Lavoie B, Parent A. pedunculo-pontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J Comp Neurol.* 1994;344:210-31.
117. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev.* 2000;31:236–50.
118. Inglis WL, Winn P. The pedunculo-pontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 1995; 47:1–29.
119. Smith Y, Shink BE, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience.* 1998;86:353-87.
120. Freedman R, Waldo M, Bickford-Wimer P, Nagamoto H. Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991;4:233-43.

121. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:181-88.
122. Boutros NN, Torello MW, Barker BA, Tueting PA, Wu SC, Nasrallah HA. The P50 evoked potential component and mismatch detection in normal volunteers: implications for the study of sensory gating. *Psychiatry Res*. 1995;57:83-8.
123. Eccles JC. *The Inhibitory Pathways of the Central Nervous System*. Liverpool, UK, University Press, 1969.
124. Adler LE, Olincy A, Cawthra EM, McRae KA, Harris JG, Nagamoto HT, Waldo MC, Hall M-H, Bowles A, Woodward L, Ross RG, Freedman R. Varied effects of atypical neuroleptics on P50 auditory gating in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1822–28.
125. Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, Waldo M, Baker N, Rose GM, Drebing C, Nagamoto H, Bickford-Wimer P, Franks R. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:669-78.
126. Nuwer MR. Fundamentals of evoked potentials and common clinical applications today. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;106:142-48.
127. Becker J. Potencial evocado. In: Nunes ML, Marrone ACH, organizadores. *Semiologia neurológica*. 1a ed. Porto Alegre: Edipucrs; 2002. p 499-512.
128. Chiappa KH. *Evoked potential in clinical medicine*. 3a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. 710 p.
129. Smith DA, Boutros NN, Schwarzkopf SB. Reliability of P50 auditory event-related potential indices of sensory gating. *Psychophysiology*. 1994;31(5):495-502.
130. Adler LE, Rose G, Freedman R. Neurophysiological studies of sensory gating in rats: effects of amphetamine, phencyclidine, and haloperidol. *Biol Psychiatry*. 1986;21:787-98.

131. Kisley MA, Olincy A, Freedman R. The effect of state on sensory gating: comparison of waking, REM and non-REM sleep. *Clin Neurophysiol.* 2001 Jul;112(7):1154-65.
132. Waldo M, Gerhardt G, Baker N, Drebing C, Adler L, Freedman R. Auditory sensory gating and catecholamine metabolism in schizophrenic and normal subjects. *Psychiatry Res.* 1992 Oct;44(1):21-32.
133. Griffith JM, Waldo M, Adler LE, Freedman R. Normalization of auditory sensory gating in schizophrenic patients after a brief period for sleep. *Psychiatry Res.* 1993 Oct;49(1):29-39.
134. Waldo M, Myles-Worsley M, Madison A, Byerley W, Freedman R. Sensory gating deficits in parents of schizophrenics. *Am J Med Genet.* 1995 Dec 18;60(6):506-11.
135. Hetrick WP, Sandman CA, Bunney WE Jr, Jin Y, Potkin SG, White MH. Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects. *Biol Psychiatry.* 1996;39:51-8.
136. Franks RD, Adler LE, Waldo MC, Alpert J, Freedman R. Neurophysiological studies of sensory gating in mania: comparison with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1983;18:989-1005.
137. Waldo MC, Graze K, de Graff Bender S, Adler LE, Freedman R. Premenstrual mood changes and gating of the auditory evoked potential. *Psychoneuroendocrinology.* 1987;12:35-40.
138. Rasco L, Skinner RD, Garcia-Rill E. Effect of age on sensory gating of the sleep state-dependent P1/P50 midlatency auditory evoked potential. *Sleep Res Online.* 2000;3:97-105.
139. Myles-Worsley M, Coon H, Byerley W, Waldo M, Young D, Freedman R. Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype. *Biol Psychiatry.* 1996;39:289-95.

140. Papanicolaou AC, Loring DW, Eisenberg HM. Age-related differences in recovery cycle of auditory evoked potentials. *Neurobiol Aging*. 1984;5:291-5.
141. Erwin RJ, Buchwald JS. Midlatency auditory evoked responses: Differential recovery cycle characteristics. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1986;64:417-23.
142. Cardenas VA, Gill P, Fein G. Human P50 suppression is not affected by variations in wakeful alertness. *Biol Psychiatry*. 1997 Apr 15;41(8):891-901.
143. Johnson MR, Adler LE. Transient impairment in P50 auditory sensory gating induced by a cold-pressor test. *Biol Psychiatry*. 1993;33:380-7.
144. Adler LE, Hoffer L, Nagamoto HT, Waldo MC, Kisley MA, Giffith JM. Yohimbine impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacol*. 1994;10:249-57.
145. Stevens KE, Meltzer J, Rose GM. Disruption of sensory gating by the alpha 2 selective noradrenergic antagonist yohimbine. *Biol Psychiatry*. 1993;33:130-2.
146. Boutros NN, Overall J, Zouridakis G. Test-retest reliability of the P50 mid-latency auditory evoked response. *Psychiatry Res*. 1991 Nov;39(2):181-92.
147. McCallin K, Cardenas VA, Fein G. P50 event-related brain potential amplitude and suppression measurements recorded with subjects seated versus supine. *Biol Psychiatry*. 1997 Apr 15;41(8):902-5.
148. de Bruin NM, Ellenbroek BA, van Schaijk WJ, Cools AR, Coenen AM, van Lujtelaar EL. Sensory gating of auditory evoked potentials in rats: effects of repetitive stimulation and the interstimulus interval. *Biol Psychol*. 2001 Feb;55(3):195-213.
149. Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Griffith J, Freedman R. Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophr Res*. 1991 Jan-Feb;4(1):31-40.

150. Griffith JM, Freedman R. Normalization of the auditory P50 gating deficit of schizophrenic patients after non-REM but not REM sleep. *Psychiatry Res.* 1995 Apr 28;56(3):271-8.
151. Griffith JM, Waldo M, Adler LE, Freedman R. Normalization of auditory sensory gating in schizophrenic patients after a brief period for sleep. *Psychiatry Res.* 1993 Oct;49(1):29-39.
152. Lara DR, Souza DO. Modelo de hipofunção adenosinérgica: interação com os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico. *Rev Psiquiatr Clin.* 2001;28(3):160-9.
153. Cardenas VA, McCallin K, Hopkins R, Fein G. A comparison of the repetitive click and conditioning-testing P50 paradigms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997 Mar;104(2):157-64.
154. de Bruin NM, Ellenbroek BA, van Schaijk WJ, Cools AR, Coenen AM, van Luitelaar EL. Sensory gating of auditory evoked potentials in rats: effects of repetitive stimulation and the interstimulus interval. *Biol Psychol.* 2001 Feb;55(3):195-213.
155. Dolu N, Suer C, Ozesmi C. A comparison of the different interpair intervals in the conditioning-testing P50 paradigms. *Int J Psychophysiol.* 2001 Jul;41(3):265-70.
156. Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Pachtman E, Franks RD. Neuropsychological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry.* 1983;18:537-51.
157. Ninomiya H, Onitsuka T, Chen CH, Kinukawa N. Possible overlapping potentials of the auditory P50 in humans: factor analysis of middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997 Jan;104(1):23-30.

158. Reite M, Teale P, Zimmerman J, Davis K, Whalen J. Source location of a 50 msec latency auditory evoked field component. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1988 Dec;70(6):490-8.
159. Bickford PC, Luntz-Leybman V, Freedman R. Auditory sensory gating in the rat hippocampus: modulation by brainstem activity. *Brain Res.* 1993;607:33-8.
160. Bickford-Wimer PC, Nagamoto H, Johnson R, Adler LE, Egan M, Rose GM, Freedman R. Auditory sensory gating in hippocampal neurons: a model system in the rat. *Biol Psychiatry.* 1990;27:183-92.
161. Schridde U, van Luijtelaar G. The role of hippocampal theta activity in sensory gating in the rat. *Physiol Behav.* 2001;74:257-66.
162. Goff WR, Williamson PD, Van Gilder JC, Allison T, Fisher TC. Neural origins of long latency evoked potentials recorded from depth and from the cortical surface of the brain in man. *Prog Clin Neurophysiol.* 1980;7:126-45.
163. Stevens KE, Nagamoto H, Johnson RG, Adams CE, Rose GM. Kainic acid lesions in adult rats as model of schizophrenia: changes in auditory information processing. *Neuroscience.* 1998;82:701-8.
164. Freedman R, Adler LE, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Miller C, Kisley M, et al. Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53:1114-21.
165. Bickford PC, Luntz-Leybman V, Freedman R. Auditory sensory gating in the rat hippocampus: modulation by brainstem activity. *Brain Res.* 1993;607:33-8.
166. Moxon KA, Gerhardt GA, Bickford PC, Austin K, Rose GM, Woodward DJ, Adler LE. Multiple single units and population responses during inhibitory gating of hippocampal auditory response in freely-moving rats. *Brain Res.* 1999;17:75-85.

167. Knight RT, Staines WR, Swick D, Chao LL. Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta Psychologica*. 1999;101:159–78.
168. Weate SJ, Moore JL, Drake ME Jr. Effect of frontal and temporal seizure foci on P50 auditory evoked potentials. *Clin Electroencephalogr*. 1995;26:214–8.
169. Grunwald T, Boutros NN, Pezer N, von Oertzen J, Fernández G, Schaller C, Elger CE. Neuronal Substrates of Sensory Gating within the Human Brain. *Biol Psychiatry*. 2003;53:511–519.
170. Miyazato H, Skinner RD, Reese NB, Garcia-Rill E. Midlatency auditory evoked potentials and the startle response in the rat. *Neurosci*. 1997;25:289-300.
171. Koch M, Kungel M, Herbert H. Cholinergic neurons in the pedunculo-pontine tegmental nucleus are involved in the mediation of prepulse inhibition of the acoustic startle response in the rat. *Exp Brain Res*. 1993;97:71-82.
172. Reese NB, Garcia-Rill E, Skinner RD. The pedunculo-pontine nucleus-auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog Neurobiol*. 1995;47:102-33.
173. Luntz-Leybman V, Bickford PC, Freedman R. Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res*. 1992;587:130-6.
174. Bickford PC, Wear KD. Restoration of sensory gating of auditory evoked response by nicotine in fimbria-fornix lesioned rats. *Brain Res* 1995;705:235-40.
175. Simosky JK, Stevens KE, Adler LE, Freedman R. Clozapine improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2 mice, via a nicotinic cholinergic mechanism. *Psychopharmacol(Berl)*. 2003 Feb;165(4):386-96.
176. Koike K, Hashimoto K, Takai N, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Nakazato M, Okamura N, Stevens KE, Freedman R, Iyo M. Tropicsetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005 Jul 1;76(1):67-72.

177. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1995;38:22-33.
178. Griffith JM, O'Neill JE, Petty F, Garver D, Young D, Freedman R. Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998;44:98-106.
179. Ghisolfi ES, Prokopiuk A, Becker J, Ehlers JA, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO, Lara DR. The adenosine antagonist theophylline impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:629-35.
180. Flach KA, Adler LE, Gerhardt GA, Miller C, Bickford P, MacGregor RJ. Sensory gating in a computer model of the CA3 neural network of the hippocampus. *Biol Psychiatry*. 1996;40:1230-45.
181. O'Neill HC, Schmitt MP, Stevens KE. Lithium alters measures of auditory gating in two strains of mice. *Biol Psychiatry*. 2003 Oct 15;54(8):847-53.
182. Hershman KM, Freedman R, Bickford PC. GABA<sub>B</sub> antagonists diminish the inhibitory gating of auditory response in rat hippocampus. *Neurosci Lett*. 1995;190:133-6.
183. Light GA, Malaspina D, Geyer MA, Luber BM, Coleman EA, Sackeim HA, Braff DL. Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects. *Biol Psychiatry*. 1999;46:990-6.
184. de Bruin NM, van Lujtelaar EL, Cools AR, Ellenbroek BA. Auditory information processing in rat genotypes with different dopaminergic properties. *Psychopharmacol (Berl)*. 2001;156:352-9.
185. Ellenbroek BA, van Lujtelaar G, Frenken M, Cools AR. Sensory gating in rats: lack of correlation between auditory evoked potential gating and prepulse inhibition. *Schizophr Bull*. 1999;25:777-88.

186. de Bruin NM, Ellenbroek BA, van Luijtelaar EL, Cools AR, Stevens KE. Hippocampal and cortical sensory gating in rats: effects of quinpirole microinjections in nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*. 2001;105:169-80.
187. van Berckel BN, Oranje B, van Ree JM, Verbaten MN, Kahn RS. The effects of low dose ketamine on sensory gating, neuroendocrine secretion and behavior in healthy human subjects. *Psychopharmacol (Berl)*. 1998;137:271-81.
188. de Bruin NM, Ellenbroek BA, Cools AR, Coenen AM, van Luijtelaar EL. Differential effects of ketamine on gating of auditory evoked potentials and prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacol (Berl)*. 1999 Feb;142(1):9-17.
189. Baker N, Adler LE, Franks RD, Waldo M, Berry S, Nagamoto H, Muckle A, Freedman R. Neurophysiological assessment of sensory gating in psychiatric inpatients: comparison between schizophrenia and other diagnoses. *Biol Psychiatry*. 1987;22:603-17.
190. Baker NJ, Staunton M, Adler LE, Gerhardt GA, Drebing C, Waldo M, Nagamoto H, Freedman R. Sensory gating deficits in psychiatric inpatients: relation to catecholamine metabolites in different diagnostic groups. *Biol Psychiatry*. 1990;27:519-28.
191. Stevens KE, Fuller LL, Rose GM. Dopaminergic and noradrenergic modulation of amphetamine-induced changes in auditory gating. *Brain Res* 1991;555:91-8.
192. Miyazato H, Skinner RD, Garcia-Rill E. Sensory gating of the P13 midlatency auditory evoked potential and the startle response in the rat. *Brain Res*. 1999;822:60-71.
193. Miyazato H, Skinner RD, Garcia-Rill E. Locus coeruleus involvement in the effects of immobilization stress on the p13 midlatency auditory evoked potential in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;24:1177-201.

194. Ramirez MJ, Cenarruzabeitia E, Lasheras B, Del Rio J. Involvement of GABA systems in acetylcholine release induced by 5HT3 receptor blockade in slices from rat entorhinal cortex. *Brain Res.* 1996; 712:274–80.
195. Stevens K, Wear K. Normalizing effects of nicotine and a novel nicotinic agonist on hippocampal auditory gating in two animal models. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;57:869–74.
196. Adler LE, Cawthra EM, Donovan KA, Harris JG, Nagamoto HT, Olincy A, Waldo MC. Improved P50 Auditory Gating With Ondansetron in Medicated Schizophrenia Patients. *Am J Psychiatry.* 2005;162:386–88.
197. Johnson RG, Stevens KE, Rose GM. 5-Hydroxytryptamine<sub>2</sub> receptors modulate auditory filtering in the rat. *JPET.* 1998;285:643-50.
198. Becker J, Gomes I, Ghisolfi ES, Schuch A, Ramos FL, Ehlers JA, Nora DB, Lara DR, da Costa JC. Clozapine, but not typical antipsychotics, correct P50 suppression deficit in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol.* 2004 Feb;115(2):396-401.
199. Patrick G, Struve FA. Reduction of auditory P50 gating response in marijuana users: further supporting data. *Clin Electroencephalogr.* 2000;31:88-93.
200. Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Leavitt J, Manno JE. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marijuana users: a pilot study. *Biol Psychiatry.* 1999;45:1307-12.
201. Olincy A, Martin L. Diminished Suppression of the P50 Auditory Evoked Potential in Bipolar Disorder Subjects With a History of Psychosis. *Am J Psychiatry.* 2005; 162:43–49.
202. Jessen F, Kucharski C, Fries T, Papassotiropoulos A, Hoenig K, Maier W, Heun R. Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1319-21.

- 203.** Teo C, Rasco L, Skinner RD, Garcia-Rill E. Disinhibition of the sleep state-dependent p1 potential in Parkinson's disease-improvement after pallidotomy. *Sleep Res Online*. 1998;1(1):62-70.
- 204.** Celiak M, Seleker FK, Sucu H, Forta H. Middle latency auditory evoked potentials in patients with parkinsonismo. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000; 6(2):95-9.
- 205.** Green JB, Flagg L, Freed DM, Schwankhaus JD. The middle latency auditory evoked potential may be abnormal in dementia. *Neurology*. 1992; 42(5):1034-6.
- 206.** Mohamed AS, Iacono RP, Yamada S. Normalization of middle latency auditory P1 potential following posterior ansa-pallidotomy in idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Res*. 1996; 18(6):516-20.
- 207.** Perriol MP, Dujardin K, Derambure P, Marcq A, Bourriez JL, Laureau E, Pasquier F, Defebvre L, Destee A. Disturbance of sensory filtering in dementia with Lewy bodies: comparison with Parkinson's disease dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jan;76(1):106-8.
- 208.** Oranje B, Gispen-de Wied CC, Westenberg HGM, Kemner C, Verbaten MN, Kahn RS Increasing dopaminergic activity: effects of L-dopa and bromocriptine on human sensory gating. *J Psychopharmacol*. 2004;18(3):388-94.

#### **4. ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS**

# **IMPAIRED SENSORY GATING IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS IS CORRECTED WITH ANTIPARKINSONIAN DRUGS.**

Daniele Fricke, MD<sup>1,2,\*</sup>; Eduardo S. Ghisolfi, MD<sup>3</sup>; Jefferson Becker, MD, PhD<sup>2</sup>; Alice Schuch<sup>2</sup>; Fernanda L. Paula Ramos<sup>2</sup>; Diogo R. Lara, MD, PhD<sup>3</sup>; Márcia L. F. Chaves, MD, PhD<sup>2</sup>; Carlos R. M. Rieder, MD, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; <sup>2</sup>Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. <sup>3</sup>Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

---

\*Corresponding author. Rua Dr. Barbosa Gonçalves, 777/1008, Chácara das Pedras, Porto Alegre, RS, Zip Code: 90330-320, Brazil. Phone +55-51-8412-9363; Fax 3378-9868; Eletronic address:daniele@fricke.com.br

**Abstract:** The sensitivity regulation to sensory stimuli is a critical physiological mechanism to brain function. The “sensory gating” represents this selective ability to process information. An objective way to evaluate the sensory gating is to measure the decrease in brain’s evoked response to repeated auditory stimuli using a paired- click paradigm. The ratio between the amplitude of P50 evoked potential to S2 stimulus and the amplitude of S1 response (S2/S1) is the sensory gating. Chronically medicated Parkinson’s disease (PD) patients have P50 suppression deficit. In this study, the authors compare the P50 suppression in non-medicated PD patients and two month after the introduction of levopoda or pramipexole. A paired-click paradigm was used. Twenty-one patients with PD and 20 controls were compared for the P50 ratio. The PD patients P50 ratio ( $88.2 \pm 30.2$ ) was significantly greater ( $p < 0.01$ ) than that obtained for controls ( $47.08 \pm 17.9$ ). The S1 amplitudes for patients and controls were similar, but patients S2 were significantly higher. The P50 ratio for the fifteen treated patients was  $91.9 \pm 30.6$  pre-treatment and  $52.6 \pm 11.6$  post-treatment ( $p < 0.01$ ). The reduction P50 ratio was due to an increase in S1 amplitude post-treatment ( $P < 0.05$ ). The S2 amplitude didn’t modified after treatment. There were no differences between the two studied drugs. There was also no association between P50 ratio and disease stages. These findings suggest that dopaminergic pathways have a modulation influence in sensory gating. Anatomic and functional bases of the filter still need to be clarified.

**Key-words:** Parkinson’s disease; sensory gating; P50; auditory evoked potential; dopamine

## Introduction

It is known since middle twenty century that a vertex-recorded potential is generated when an auditory stimulus is present<sup>1</sup>. The characterization of this wave gave scientists bases to develop the theory of sensory gating. The wave that appears between 35 and 85 msec following stimulus presentation (earliest component of the midlatency auditory evoked potentials, MLAEP), that habituates to stimuli repetition<sup>2</sup> and that is present during waking and rapid eye movement sleep but not during slow-wave sleep (desynchronized electroencephalographic states) is called P50.

It is well known that the sensitivity regulation to sensory stimuli is a critical physiological mechanism to brain function. Then, the sensory gating would represent this selective ability to minimize or stop responding to incoming irrelevant stimuli and to rerespond when a novel stimulus is presented or a change occurs in ongoing stimulus<sup>3,4,5</sup>.

An objective way to evaluate the sensory gating is to measure the decrease in the brain's evoked response to repeated auditory stimuli<sup>6,7</sup>. The first sound conditions or activates inhibitory neuronal pathways so that response to the second sound is decreased. In a paired-click paradigm the sensory gating is the ratio between the amplitude of the P50 evoked potential to S2 stimulus and the amplitude of the S1 response (S2/S1). Lower values reflect better inhibition<sup>8</sup>.

One of the first information from this method was that schizophrenic patients do not suppress the P50<sup>9</sup>. Since then, many other neuropsychiatric diseases were studied<sup>10-25</sup>.

Teo et al<sup>26</sup> evaluated medicated PD patients in stages 3 to 5 of disease and observed deficit in P1 (=P50) suppression when compared to controls. Their patients, however, showed some degree of dementia. The suppression decreases according to increases in disease's severity. The same authors studied the alterations that occur in sensory gating after pallidotomy in PD patients. They described a tendency to

normalization in P50 suppression and also augmentation in UPDRS scores and clinical sintomatology<sup>27</sup>.

Our objective is to study the sensory gating in non-medicated PD patients and compare to controls. We also study the influence of antiparkinsonian drugs two months after administration of these medications.

## Methods

### Study design

A clinical trial, not controlled, was delineated.

### Population

Twenty-one patients with a diagnosis of Parkinson's disease according to Gelb et al<sup>28</sup> and 20 controls were selected from the community and the Movement Disorder Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The selection was made by two neurologist expert in PD. The volunteers were patient's partner or friends. Both were submitted to an interview using M.I.N.I. questionnaire (Mini International Neuropsychiatry Interview, Brazilian version 5.0.0, DSM-IV)<sup>29</sup> to exclude any psychiatry disorder. Other exclusion criteria were: use of antiparkinsonian drugs (previous or current), use of medications that interferes in the dopaminergic system (antipsychotic, metoclopramide, calcium-channel-blockers), use of illicit drugs, history of neurosurgical or neurological disorder other than PD. Drugs and comorbidities were controlled to both groups. It was also excluded patients with atypical manifestations of the disease and those that did not respond to the antiparkinsonian therapy initiated.

A paired-click paradigm was used to measure the P50 middle latency wave of auditory evoked potential (MLAEP) in patients and controls. Both were asked not to take caffeine or to smoke 24h before the tests. The recording session took place between 10 a.m. and 16 p.m. Demographic (sex, age, scholary) and disease related variables (age and site of first symptom, disease duration, first symptom, symptom predominance) were questioned. Two scales were also applied: MMSE (Mini Mental State Examination)<sup>30</sup> to evaluate dementia and BDI (Beck Depression Inventory)<sup>31</sup> to evaluate depression symptoms. Cut points of <24 to patients with high scholary, <18 to patients with 8 years of scholary and <14 to patients with no scholary were used to diagnose possible dementia. In the BDI, scores of 10-18 were considered mild depression, 19-29 moderated and 30-63 severe depression.

The disease stages were determined according to Hoehn-Yahr<sup>32</sup> scale. The motor function was evaluated using UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)<sup>33</sup> scale. The patients were classified according to clinical patterns: tremor dominant feature or akinetic-rigid feature.

After the MLAEP register, patients begin antiparkinsonian drugs either with levodopa or dopamine agonist depending on their age, cognitive status and/or socioeconomic condition. They were clinically reviewed one and two month after the first evaluation. After these two months a new register was obtained. All patients were recorded while "on" with respect to drug responses. All subjects signed consent forms. The Project was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

The number of subjects necessary to identify a difference of 0.4 in the means of P50 values, considering a significance level of 0.05 and a power of 80% was 16. Original works show that samples of 9 individuals are sufficient to find differences between groups<sup>34</sup>.

### **Recordings**

The method utilized to register the auditory evoked potential P50 was based on the protocol described by Nagamoto et al<sup>35</sup> and modified by Ghisolfi et al<sup>36</sup>. A 4-channel Nihon-Khodon MEM-4104K evoked potential equipment was used.

Subjects were recorded seated, relaxed, and awake with eyes open and fixed on a distant target to decrease drowsiness during the recording. Electroencephalographic activity was recorded from a silver disk electrode affixed to both mastoids and referenced at Cz (International System 10-20), with a ground electrode placed at the frontal region. Electrode resistance was maintained at < 5k $\Omega$ .

Auditory stimuli (clicks) were applied in pairs, in a conditioning-test paradigm, with duration of 1 ms, intrapair intervals of 500 ms and interpair intervals of 10 s, and

with intensity set at 60 dB above the patient's auditory threshold, which was measured previously.

The mean signal was registered in two channels, one for each side of the cranium, and amplified 20,000 times with a band pass filter between 20 Hz and 12 kHz.

A third channel was used to register electrooculogram. Thirty non-rejected waves were added together to give a grand average signal, which was used for analysis.

The most positive peak between 35 and 85 ms after the conditioning stimulus (S1) was selected as the P50 final latency and the wave amplitude was measured relative to the previous negativity, determining the initial latency and the first P50 wave. The test wave (S2) was determined using the corresponding peak between  $500 \pm 10$  ms away from S1 latency and its amplitude also measured relative to the previous negative peak. Test/conditioning (S2/S1) ratios were calculated by dividing the test P50 amplitude (S2) by the conditioning P50 amplitude (S1). The data were collected by a research (one physician and two trained students) and analyzed by one independent trained clinical neurophysiologist blinded to treatment and diagnosis.

### **Statistical analysis**

The Student t test for independent and paired samples was used to compare the P50 parameters (P50 ratio and S1 and S2 amplitudes) pre and post-treatment and controls. The same test was used to compare age and scholaryity between PD patients and controls and to compare P50 ratio means for patients with tremor predominance or akinetic-rigid symptoms.

The analysis of variance (ANOVA) was used to compare the P50 parameters means between the 4 different clinical stages of PD, the first symptom's local and the depression symptoms.

To describe the association degree between the P50 parameters and the PD's UPDRS values, the age of first symptoms, the time of first symptoms and the MMSE values we use the Pearson's correlation analysis.

A  $p$  value of less than 0.05 was considered significant in all comparisons. Means are described as means  $\pm$  standard deviation (SD). The software SPSS 11.5 for windows was used for analysis.

## Results

Twenty-one PD patients were compared to 20 controls for the P50 ratio. There were no differences between groups in terms of age, sex, scholary, pathologies (systemic hypertension, diabetes mellitus, angina, myocardial infarction) and drugs in use (propranolol, captopryl, hydrochlorotiazide, acetylsalicylic acid and glucoformin). About clinical characteristics, nine of the 21 patients were classified as stage 1 of PD, one as stage 1.5, two as stage 2, four as stage 2.5, two as stage 3 and three as stage 4. The UPDRS means were  $32.10 \pm 27.53$  (minimum=5, maximum=74). Increased values were associated with more severe stages of PD ( $p < 0.01$ ), similar to literature. Tremor was the predominant symptom in 81% of patients. The first symptom was in the superior members in 95.2% (47.6% right and 47.6% left) of patients. Mean age for initial symptom was  $61.52 \pm 11.37$  years (minimum=37, maximum=79) and the symptoms duration was  $26.76 \pm 20.7$  months (minimum=6 and maximum=84). Prolonged time of disease were associated with more severe disease ( $p < 0.05$ ). None of the patients had dementia according to MMSE results (considering scholary) and 57.4% had depression symptoms (33.3% mild, 19% moderate e 4.8% severe). Table 1 shows demographic and clinical characteristics of patients and controls.

P50 ratio was  $88.2 \pm 30.2$  for PD patients and  $47.08 \pm 17.9$  for controls, difference statistically significant ( $p < 0.01$ ). There were no differences in the amplitudes of S1 for patients and control but S2 was statistically greater for patients (table 2).

Fifteen of 21 initial patients underwent the second measure of the evoked potential, two months later. Three patients didn't return to evaluation and three didn't want to take medications because of very mild symptoms. Twelve patients were using levodopa-carbidopa 250+25 mg  $\frac{1}{2}$  tablets 3 times per day and three were using pramipexole 0.5mg 3 times per day. Considering only those patients that were on treatment, the P50 ratio pre-treatment was  $91.9 \pm 30.6$  and post-treatment was  $52.6 \pm 11.6$ , difference statistically significant ( $p < 0.01$ ) (figure 1). The reduction P50 ratio was

due to an increase S1 amplitude post-treatment ( $P < 0.05$ ). The S2 amplitude did not modify after treatment (table 3). There were no differences between the two studied drugs. The P50 parameters were not different between PD patients and controls after treatment (table 4).

There was no correlation, either pre or post-treatment, between the P50 ratio and the variations in UPDRS (figure 2), MMSE, age of first symptom and duration of symptoms. Similarly, there was no association between the disease stage, clinical patterns, site of first symptom or depression and the P50 ratio. Patients with unilateral disease are not different in terms of P50 ratio from patients with bilateral disease (table 5). There was also no difference in P50 when the disease initiates before 45 years of age, despite the small number of patients in the first group. Figure 3 is the register of P50 waves.

## Discussion

Our study showed that non-medicated PD patients have altered P50 suppression when compared to controls. These patients didn't suppress the second P50 wave. Similar results were found by Teo et al<sup>26</sup> in chronic medicated PD patients.

Some differences may be observed between both studies. Teo et al evaluated PD patients in clinical stages 3 (n=6), 4 (n=9) and 5 (n=12) with a disease duration of 9 to 15 years. As the severity of the disease increased, a decrease in P50 suppression was observed. In our sample, 16 patients were in stages 1 (n=9), 1.5 (n=1), 2 (n=2) and 2.5 (n=4) and 5 in stages 3 (n=2) and 4 (n=3). The mean duration of the disease was two years. We didn't include stage 5 patients because difficulties in finding them in the community without treatment. We didn't find any group's difference in duration of disease and P50 parameters. Another important difference exists in terms of patients cognition. Teo et al excluded only patients with severe dementia while in our study cognition problems were not present. And finally, the samples were different in relation to the treatment in use. None of our patients were using antiparkinsonian medication while in Teo's study all patients were using levodopa/carbidopa and some were using dopaminergic agonist, anticholinergic and antidepressive medications. It's possible, in the first moment, to infer from these set of facts that antiparkinsonian drugs didn't interfere with sensory gating or the different disease's severity in treated PD patients could cause the results.

However, when we treated our patients with pramipexole or levodopa for a two month period, a significant decrease in P50 ratio was observed. These values were compared to controls. If this is true, some questions need to be clarified. May the presence of dementia in PD patients of Teo's study be responsible for suppression deficit, as it's already known that dementia alters the gating? Or with advanced disease the medications are not capable to modify the filter? Or the circuits involved in filtering became ineffective after long disease duration? Or the years of use of

neuroactive agents modifies the expression and regulation of neurotransmitters or receptors? We believe that additional studies are necessary to clarify these questions.

An important consideration must be made about P50 parameters. The S1 amplitude were similar for patients and controls, however, the S2 amplitude was smaller in the control group. After treatment, although the impaired P50 were normalized, it occurred because of an increase in S1 amplitude without any change in S2 amplitude, showing that, at least temporarily, the medication modifies the expression of the first wave. Sensory gating represents a relation between two waves and the same responses can be obtained by modifying either S1 or S2. Several examples in the literature show how these waves behave in the different pathologies and with different pharmacological manipulations. Schizophrenic non-medicated patients alter sensory gating by elevating S1 and decreasing S2<sup>37</sup>. The use of typical antipsychotics causes elevation of S1, without altering sensory gating. Clozapine, an atypical antipsychotic, cause normalization of the filter by elevating S1<sup>35,38</sup>. Dementia<sup>18,23</sup>, Machado-Joseph disease<sup>25</sup>, Post-traumatic stress disorder<sup>21,22</sup>, Bipolar disorder's maniac phase<sup>20</sup> and migraine<sup>17</sup> disrupt sensory gating by elevation of S2. Healthy individuals do not modified filter after using levodopa or bromocriptine, even though they have smaller S1 and S2<sup>39</sup>. When they receive d-amphetamine they do modified filter by decreasing S1<sup>40</sup>. Rats previously exposed to d-amphetamine have their filter normalized with the administration of D1 antagonist and it occurs because of elevation of S1<sup>41</sup>. The different manner by which filter can be altered in some pathologies and how drugs can alter it suggest us that the different neurotransmitters can act by many pathways and in different anatomic sites. We also believe that alterations in sensory gating and in the amplitudes of S1 and S2 waves represents different deficits and have distinct underlying mechanisms, one altering directly the cholinergic system and the other being modulated by catecholamines.

The P50 suppression deficit hypotheses, already suggested by inumeral authors<sup>17,24,26,27</sup>, and that we believe to be involved also in PD, is the hyporreativity of pedunclopontine nucleus<sup>42,43</sup>. Their ascendent cholinergic projections to thalamus, hipocampo and cerebral cortex are under control of hyperactive GABAergic inputs from internal globus pallidum and substantia nigra pars reticulada. In normal individuals the first stimulus actives cholinergic neurons in the PPN that would then activate GABAergic inhibitory interneurons by their ligation with alfa-7 nicotinic receptors and cause a blockage in the second stimulus response<sup>44,45</sup>. In PD a fact that contributes to this hypoteses is that 50% of cholinergic and non-cholinergic neurons in the PPN are degenerated<sup>42</sup>.

The computational model of hipocampo CA3 region utilized by Moxon to study the function of dopamine in P50 responses modulation could explain the elevation of S1 found in our patients after a brief use of levodopa. In this study the authors described that lack or excess of dopamine impaired the ability of cell to respond synchronously to sensory input which reduces the amplitudes of P50 evoked responses. In the other hand, normal amount of dopamine would cause increase of P50 amplitude by synchronization of responses to the auditory inputs<sup>46</sup>.

The P50 suppression deficit that occurs in PD patients after years of levodopa consumption could be explained by oscilations in dopamine disponibility to the striato. The pulsatil stimulation in dopaminergic receptors alters molecular and physiological cells proprieties and cause a disfunction in inhibitory/excitatory systems involved in the sensory gating processing. They also cause dessynchronized responses<sup>47,48</sup>.

Possibly, the future evaluation of our patients, that will be using levodopa for a longer period, could clarify some of the questions we made here and contibute to the comprehension of mechanisms involved in sensory gating.

## Acknowledgment

This study was supported by CAPES.

## References

1. Picton TW, Hillyard SA. Human auditory evoked potentials.II. Effects of attention. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1974;36:191-9.
2. Grunwald T, Boutros NN, Pezer N, von Oertzen J, Fernandez G, Schaller C, Elger CE. Neuronal Substrates of Sensory Gating within the Human Brain mediated by the hippocampus. *Biol Psychiatry.* 2003;53:511–19.
3. Myles-Worsley M, Coon H, Byerley W, Waldo M, Young D, Freedman R. Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype. *Biol Psychiatry.* 1996;39:289-95.
4. Boutros NN, Overall J, Zouridakis G. Test-retest reliability of the P50 mid-latency auditory evoked response. *Psychiatry Res.* 1991 Nov;39(2):181-92.
5. Boutros NN, Belger A. Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biol Psychiatry.* 1999 Apr 1;45(7):917-22.
6. Callaway E: Habituation of averaged evoked potentials in man. In Peeke HVS, Herz MJ (eds), *Habituation*, 11. New York: Academic Press, 1973:153-74.
7. Davis H, Mast T, Yoshie N, et al. The slow response of the human cortex to auditory stimuli: Recovery cycle process. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1966;21:101-5.
8. Freedman R, Waldo M, Bickford-Wimer P, Nagamoto HT. Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991;4:233-43.
9. Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1982;17:639–54.

10. Erwin RJ, Mawhinney-Hee M, Gur RC, Gur RE. Midlatency auditory evoked responses in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1991;30:430-42.
11. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1691-4.
12. Boutros N, Zouridakis G, Rustin T, Peabody C, Warner D. The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1993 Jun;47(3):243-54.
13. Boutros N, Campbell D, Petrakis I, Krystal J, Caporale M, Kosten T. Cocaine use and the mid-latency auditory evoked responses. *Psychiatry Res*. 2000;96:117-26.
14. Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Leavitt J, Manno JE. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marihuana users: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1307-12.
15. Fein G, Freedman R, Waldo M, Waldo CI 3rd, Wilson JR. Genetic influences on the effects of alcohol on auditory evoked potentials. *Alcohol*. 1987;4:249-53.
16. Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157:55-9.
17. Ambrosini A, Rossi P, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J. Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain*. 2003 Sep;126(Pt 9):2009-15.
18. Golob EJ, Johnson JK, Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*. 2002 Jan;113(1):151-61.
19. Weate SJ, Moore JL, Drake ME Jr. Effect of frontal and temporal seizure foci on P50 auditory evoked potentials. *Clin Electroencephalogr*. 1995 Oct;26(4):214-8.

20. Olincy A, Martin L. Diminished Suppression of the P50 Auditory Evoked Potential in Bipolar Disorder Subjects With a History of Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:43–49.
21. Karl A, Malta LS, Maercker A. Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biological Psychology*. 2005; article in press.
22. Ghisolfi ES, Margis R, Becker J, Zanardo AP, Strimutzer IM, Lara DR. Impaired P50 sensory gating in post-traumatic stress disorder secondary to urban violence. *Int J Psychophysiol*. 2004;51:209–14.
23. Jessen F, Kucharski C, Fries T, Papassotiropoulos A, Hoenig K, Maier W, Heun R. Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1319-21.
24. Uc EY, Skinner RD, Rodnitzky RL, Garcia-Rill E. The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *J Neurol Sci*. 2003;212(1-2):1-5.
25. Ghisolfi ES, Maegawae GHB, Becker J, Zanardoa AP, Strimutzer IM, et al. Impaired P50 sensory gating in Machado-Joseph disease. *Clinical Neurophysiology*. 2004;115:2231–35.
26. Teo C, Rasco L, al-Mefty K, Skinner RD, Boop FA, Garcia-Rill E. Decreased habituation of midlatency auditory evoked responses in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997 Sep;12(5):655-64.
27. Teo C, Rasco L, Skinner RD, Garcia-Rill E. Disinhibition of the sleep state-dependent p1 potential in Parkinson's disease-improvement after pallidotomy. *Sleep Res Online*. 1998;1(1):62-70.
28. Gelb D, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-9.

29. Sadock BJ, Sadock VA, editores. Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 7a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p 320-25.
30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12:189–98.
31. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561–71.
32. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967;17:427–42.
33. Fahn S, Elton R. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, pp 153-163, 293-304.
34. Griffith JM, O'Neill JE, Petty F, Garver D, Young D, Freedman R. Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. Biol Psychiatry. 1998;44:98-106.
35. Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA, Griffith JM, McRae KA, Freedman R. Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. Biol Psychiatry. 1996;40:181–88.
36. Ghisolfi ES, Prokopiuk A, Becker J, Ehlers JA, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO, Lara DR. The adenosine antagonist theophylline impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. Neuropsychopharmacology. 2002;27:629-35.
37. Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Patchman E, Franks RD. Neuropsychological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. Biol Psychiatry. 1983;18:537-51.
38. Becker J, Gomes I, Ghisolfi ES, Schuch A, Ramos FL, Ehlers JA, Nora DB, Lara DR, da Costa JC. Clozapine, but not typical antipsychotics, correct P50

- suppression deficit in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol.* 2004 Feb;115(2):396-401.
39. Oranje B, Gispen-de Wied CC, Westenberg HGM, Kemner C, Verbaten MN, Kahn RS Increasing dopaminergic activity: effects of L-dopa and bromocriptine on human sensory gating. *J Psychopharmacol.* 2004;18(3):388–94.
40. Light GA, Malaspina D, Geyer MA, Luber BM, Coleman EA, Sackeim HA, Braff DL. Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects. *Biol Psychiatry.* 1999;46:990-6.
41. de Bruin NM, van Luijtelaar EL, Cools AR, Ellenbroek BA. Auditory information processing in rat genotypes with different dopaminergic properties. *Psychopharmacol (Berl).* 2001;156:352-9.
42. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculo-pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain.* 2000;123(Pt 9):1767– 83.
43. Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunculo-pontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1989; 26(1):41– 6.
44. Bickford-Wimer PC, Nagamoto H, Johnson R, Adler LE, Egan M, Rose GM, Freedman R. Auditory sensory gating in hippocampal neurons: a model system in the rat. *Biol Psychiatry.* 1990;27:183-92.
45. Moxon KA, Gerhardt GA, Bickford PC, Austin K, Rose GM, Woodward DJ, Adler LE. Multiple single units and population responses during inhibitory gating of hippocampal auditory response in freely-moving rats. *Brain Res.* 1999;17:75–85.
46. Moxon KA, Gerhardt GA, Adler LE. Dopaminergic modulation of the P50 auditory-evoked potential in a computer model of the CA3 region of the hippocampus: its relationship to sensory gating in schizophrenia *Biol. Cybern.* 2003;88:265–75.

47. katz J, Nielsen KMa, Soghomonian JJ. Comparative effects of acute or chronic administration of levodopa to 6- hydroxydopamine-lesioned rats on the expression of glutamic acid decarboxylase in the neostriatum and gabaa receptors subunits in the substantia nigra, pars reticulata. *Neuroscience*. 2005;132:833–42.
48. Carta AR, Tronci E, Pinna A, Morelli M. Different responsiveness of striatonigral and striatopallidal neurons to L-DOPA after a subchronic intermittent L-DOPA treatment. *Eur J Neurosci*. 2005;21:1196–204.

## Tables

**Table 1.** Clinical and demographic features of PD patients and controls

		PD patients	Controls
Sex*		9 men	9 men
		12 women	11 women
Age* (years)		64.33 ± 11.8 (41 – 84)	59.2 ± 11.0 (39 – 81)
Scholarity* (years)		5.95 ± 5.7 (1-21)	8.37 ± 6.04 (2-21)
Disease stage (HY)	1	42,9%	NE
	1.5	4,6%	
	2	9,5%	
	2.5	19%	
	3	9,5%	
	4	14,3%	
UPDRS		32.10 ± 27.53 (5-74)	NE
Predominance	Tremor	81%	NE
	Akinetic-rigid	19%	
First symptom	RSM	47.6%	NE
	LSM	47.6%	
	LIM	4.8%	
Inicial age (years)		61.52 ± 11.37 (37-79)	NE
Symptoms duration (month)		26.76 ± 20.7 (6-84)	NE
Depression symptoms (BDI)			
	Without	42.9%	50%
	Mild	33.3%	37,5%
	Moderate	19%	0
	Severe	4.8%	12,5%
MMSE	21- 24	19%	12,5%
	24-30	81%	87,5%

\* p>0.05 (NE=not evaluated, RSM=right superior member, LSM=left superior member, LIM=left inferior member)

**Table 2.** Comparison of P50 parameters among PD patients pre-treatment and controls

	PD patients (n=21)	Controls (n=20)	p
S1 amplitude (uV)	8.30 ± 4.99	7.29 ± 3.37	NS
S2 amplitude (uV)	5.59 ± 2.16	3.21 ± 1.69	<0.01
P50 ratio	88.2 ± 30.2	47.08 ± 17.9	<0.01

Values are described as mean ± S.D. (NS=not significant)

**Table 3.** Comparison of P50 parameters among PD patients pre and post treatment

	PD pre (n=15)	PD post (n=15)	p
S1 amplitude (uV)	7.22 ± 4.84	8.85 ± 5.36	<0.05
S2 amplitude (uV)	4.99 ± 1.93	4.68 ± 3.31	NS
P50 ratio	91.93 ± 30.62	52.55 ± 11.62	<0.001

Values are described as mean ± S.D.

**Table 4.** Comparison of P50 parameters among PD patients post treatment and controls

	DP post (n=15)	Controls (n=20)	p
S1 amplitude (uV)	8.85 ± 5.36	7.29 ± 3.37	NS
S2 amplitude (uV)	4.68 ± 3.31	3.21 ± 1.69	NS
P50 ratio	52.55 ± 11.62	47,08 ± 17,9	NS

Values are described as mean ± S.D.

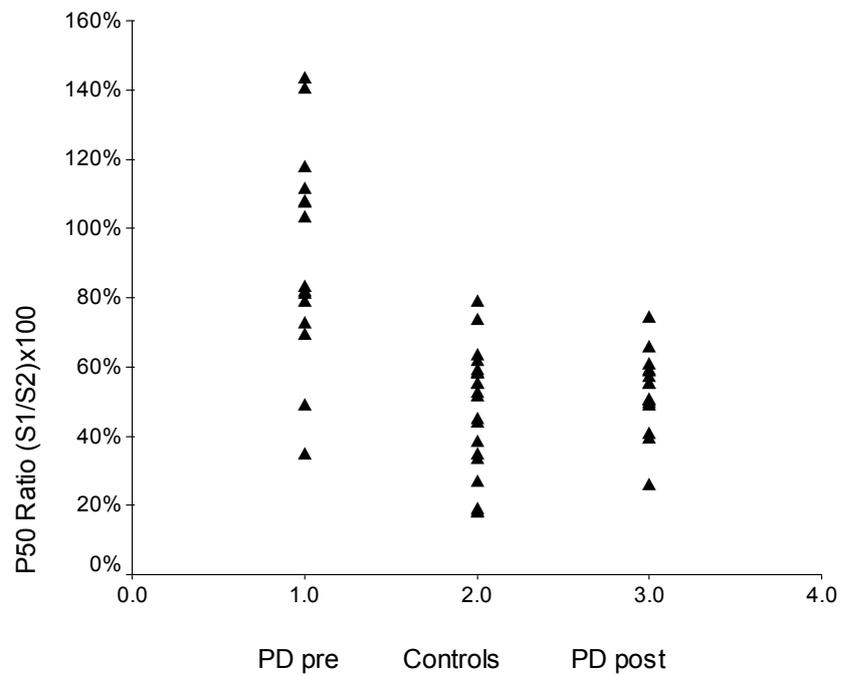
**Table 5.** Comparison of P50 ratios according to clinical stages (HY) pre and post-treatment

	Clinical Stages		p
	Unilateral (1-1.5)	Bilateral(2-4)	
P50 ratio pre	85.92 ± 38.67	90.34 ± 21.65	NS
(n=21)	(n=10)	(n=11)	
P50 ratio post	54.7 ± 4.72	51.08 ± 14.71	NS
(n=15)	(n=6)	(n=9)	

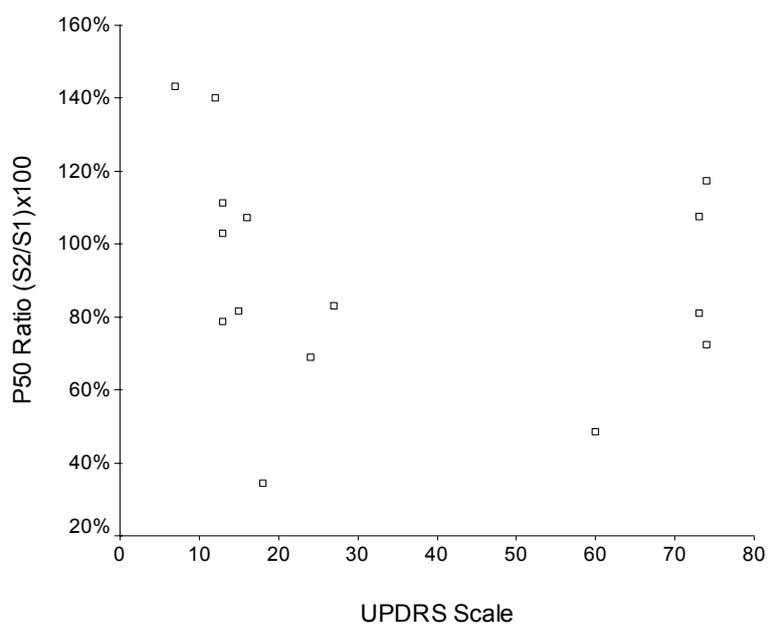
Values are described as mean ± S.D.

## Figures

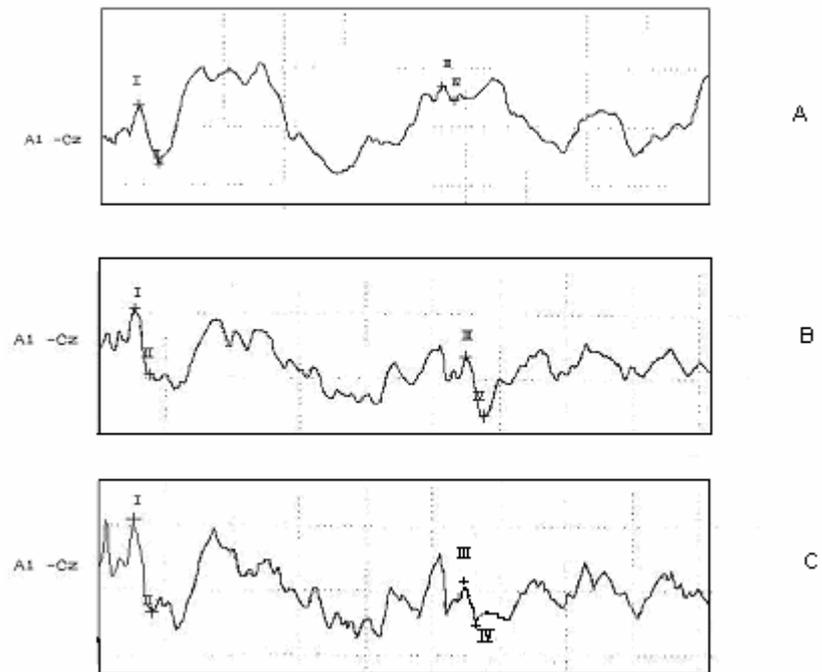
**Figure 1.** P50 distribution between PD patients pre, post-treatment and controls.



**Figure 2.** Correlation between P50 ratios and UPDRS values ( $r=0.35$ ).



**Figure 3.** P50 wave forms: channel A: normal suppression in controls, channel B: suppression deficit in PD patients pre-treatment, channel C: suppression deficit normalization in PD patients post-treatment



## **5. ARTIGO EM PORTUGUÊS**

# **ALTERAÇÃO DO FILTRO SENSORIAL EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON É CORRIGIDA COM DROGAS ANTIPARKINSONIANAS**

Daniele Fricke, MD<sup>1,2,\*</sup>; Eduardo S. Ghisolfi, MD<sup>3</sup>; Jefferson Becker, MD, PhD<sup>2</sup>; Alice Schuch<sup>2</sup>; Fernanda L. Paula Ramos<sup>2</sup>; Diogo R. Lara, MD, PhD<sup>3</sup>; Márcia L. F. Chaves, MD, PhD<sup>2</sup>; Carlos R. M. Rieder, MD, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; <sup>2</sup>Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. <sup>3</sup>Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

---

\*Autor para correspondência: Rua Dr. Barbosa Gonçalves, 777/1008, Chácara das Pedras, Porto Alegre, RS, Cep:90330-320, Brasil. Tel +55-51-8412-9363; fax 3378-9868; endereço eletrônico:daniele@fricke.com.br

**Resumo:** A regulação da sensibilidade aos estímulos sensoriais é um mecanismo fisiológico fundamental para o funcionamento cerebral. O “filtro sensorial” representa essa capacidade de seletivamente processar uma informação. Uma maneira objetiva de avaliá-lo é medindo a diminuição da resposta evocada a repetidas duplas de estímulos auditivos através do paradigma dos cliques-pareados. A razão entre a amplitude da segunda onda P50 registrada do potencial evocado auditivo e a amplitude da primeira onda é o filtro sensorial. Pacientes com doença de Parkinson, em uso crônico de antiparkinsonianos, apresentam déficit na filtragem sensorial. Neste estudo, os autores comparam a supressão do P50 através do paradigma dos cliques-pareados em pacientes com doença de Parkinson não-medicados e 2 meses após o início de levodopa ou pramipexole. Vinte e um pacientes com doença de Parkinson foram comparados com 20 controles quanto a variável razão do P50. A razão do P50 encontrada nos pacientes com doença de Parkinson ( $88,2 \pm 30,2$ ) foi significativamente maior ( $p < 0,01$ ) que a encontrada nos controles ( $47,08 \pm 17,9$ ). Não houve diferença entre a amplitude de S1 dos pacientes e controles, mas a amplitude de S2 foi significativamente maior nos pacientes. Entre os 15 pacientes que foram tratados, a média da razão do P50 pré-tratamento foi  $91,9 \pm 30,6$  e a média pós-tratamento foi  $52,6 \pm 11,6$ , diferença altamente significativa ( $p < 0,01$ ). Essa redução na razão do P50 ocorreu devido ao aumento da amplitude de S1 pós-tratamento em relação ao S1 pré ( $P < 0,05$ ). O S2 pré e pós-tratamento não mostrou diferença. Não houve diferença entre as drogas estudadas e entre os diferentes estágios da doença. Estes achados sugerem que vias dopaminérgicas exercem um papel modulador no filtro sensorial, entretanto as bases anatômico-funcionais ainda precisam ser esclarecidas.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; filtro sensorial; P50; potencial evocado auditivo; dopamina

## Introdução

A resposta elétrica registrada no vértex do escalpo humano após um estímulo auditivo é conhecida desde a metade do século XX<sup>1</sup>. A caracterização desta onda serviu de base para o desenvolvimento da teoria do filtro sensorial. Essa onda, que aparece 35 a 85 ms após a apresentação de um estímulo (componente precoce do potencial evocado auditivo de média latência, PEAML), que habitua com estímulos repetidos e que está presente nos estados de vigília e sono-REM, mas não durante a fase de ondas lentas do sono (estados de dessincronização do eletroencefalograma) é conhecida como P50<sup>2</sup>.

Sabe-se que a regulação da sensibilidade aos estímulos sensoriais é um mecanismo fisiológico fundamental para o funcionamento cerebral. O filtro sensorial representaria então essa capacidade de seletivamente processar uma informação minimizando ou parando de responder a um estímulo irrelevante e respondendo novamente quando um estímulo novo é apresentado<sup>3,4-5</sup>.

Uma maneira objetiva de avaliar o filtro sensorial é medindo a diminuição da resposta evocada a repetidas duplas de estímulos auditivos<sup>6,7</sup>, onde o primeiro estímulo condiciona ou ativa vias neuronais inibitórias fazendo com que a resposta ao segundo estímulo diminua. No modelo dos cliques-pareados ou condicionante-teste o filtro sensorial é a razão entre a amplitude da segunda onda P50 registrada do potencial evocado auditivo e da primeira, sendo que valores menores indicam uma melhor filtragem<sup>8</sup>.

Uma das primeiras informações decorrentes desta metodologia foi a de que os pacientes com esquizofrenia apresentam uma supressão inadequada do P50<sup>9</sup>. Desde então várias doenças neuropsiquiátricas já foram estudadas<sup>10-25</sup>.

Teo e col<sup>26</sup> estudaram pacientes com doença de Parkinson (DP) em estágios não iniciais da doença (estágios 3-5 de Hoehn-Yahr), em uso de medicamentos antiparkinsonianos e observaram uma diminuição da supressão do P1 (=P50) quando comparados aos controles. No entanto, estes pacientes também apresentavam algum grau de demência associado. O grau de supressão aumentou conforme a gravidade da doença. Esses mesmos autores pesquisaram as modificações no filtro sensorial em pacientes com doença de Parkinson (com perfil semelhante ao estudo anterior) pré e pós-palidotomia bilateral e controles. Previamente a cirurgia ocorreu diminuição da supressão do P1 com tendência a normalização da filtragem após o procedimento cirúrgico, juntamente com melhora nos escores UPDRS e na sintomatologia clínica<sup>27</sup>.

Nós realizamos este estudo com o objetivo de verificar como se comporta o filtro sensorial nos pacientes com DP virgens de tratamento. A influencia de medicamentos antiparkinsonianos sobre o P50 foi estudada com o seguimento destes pacientes por um período de 2 meses após inicio do tratamento.

## **Métodos**

### **Delineamento**

Foi realizado um ensaio clínico não controlado.

### **População**

Foram selecionados vinte e um pacientes que preencheram os critérios diagnósticos para doença de Parkinson segundo Gelb e col<sup>28</sup> e que ainda não haviam iniciado tratamento com medicação antiparkinsoniana e 20 controles. Tais pacientes eram provenientes da comunidade e procuraram o ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para avaliação. A seleção foi feita por dois neurologistas com experiência em DP. Os voluntários eram cônjuges ou amigos dos pacientes. Ambos, pacientes e controles, foram submetidos a uma entrevista diagnóstica padronizada utilizando o questionário M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatry Interview, versão brasileira 5.0.0 do DSM-IV)<sup>29</sup> para descartar patologias psiquiátricas. Outros critérios de exclusão foram: uso de medicamentos antiparkinsonianos (prévio ou atual), uso de medicamentos que interfererem no sistema dopaminérgico (antipsicóticos, metoclopramida, bloqueadores do canal de cálcio etc), uso de drogas ilícitas, neurocirurgia prévia e distúrbio neurológico (outro que não a DP). Outras drogas e co-morbidades foram controladas em ambos os grupos. Também foram excluídos do estudo pacientes com manifestações atípicas da doença ou aqueles que após o início da terapia antiparkinsoniana não mostraram resposta clínica.

O componente P50 do potencial evocado auditivo de média latência foi medido no momento zero para pacientes e controles através do paradigma dos cliques pareados. Ambos foram solicitados a não fumar ou ingerir cafeína 24h antes da avaliação. As aferições foram feitas entre 10h e 16h. Variáveis demográficas (sexo, idade, escolaridade) e variáveis relacionadas com a doença (idade de início da doença, tempo de início dos sintomas, local de aparecimento do primeiro sintoma, primeiro

sintoma, predomínio sintomático) foram questionadas. Também foram aplicadas duas escalas, uma para avaliação de demência (MEEM: “Mini Exame do Estado Mental”)<sup>30</sup> e outra para avaliação de sintomas depressivos (Inventário de Depressão de Beck)<sup>31</sup>. Os pontos de corte utilizados para diagnóstico de possível demência foram: <24 para pacientes altamente escolarizados, <18 para pacientes com 8 anos de escolaridade e <14 para analfabetos. Na escala de Beck consideramos sintomas depressivos leves escores entre 10-18, moderados entre 19-29 e graves entre 30-63.

O estágio da doença dos casos foi avaliado utilizando-se a escala de Hoehn-Yahr<sup>32</sup>. O grau de comprometimento motor foi avaliado utilizando-se a escala de UPDRS (Escala Unificada para Avaliação da DP)<sup>33</sup>. Os pacientes foram classificados de acordo com os aspectos clínicos predominantes: padrão acinético-rígido ou tremor.

Após o registro do PEAML, os pacientes iniciaram medicamento antiparkinsoniano com agonistas dopaminérgicos ou levodopa dependendo da idade, estado cognitivo e/ou condições sócio-econômicas. Foram avaliados clinicamente um e dois meses após e submetidos a novo registro de PEAML no término deste período. Os pacientes realizaram esta segunda verificação do potencial evocado enquanto estavam no período “on” da medicação. Todos os sujeitos forneceram consentimento informado. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O número de indivíduos necessário para identificar uma diferença de média de 0,40 nos valores de P50, com um nível de significância de 0,05 e poder de 80% foi calculado em 16 para cada grupo. Trabalhos originais de P50 mostram que amostras de 9 pacientes são suficientes para identificar diferenças entre os grupos<sup>34</sup>.

### **Registro**

O método utilizado para o registro do potencial evocado P50 baseia-se no protocolo descrito por Nagamoto e col<sup>35</sup> e modificado por Ghisolfi e col<sup>36</sup>. Foi utilizado um aparelho Nihon-Khoden MEM-4104K de quatro canais integrado com um estimulador auditivo.

Os exames foram realizados num quarto aterrado e com isolamento acústico, onde o paciente permanecia sentado confortavelmente, acordado e de olhos abertos focando em um ponto fixo. Os registros foram feitos com eletrodos de superfície de prata, colocados nas mastóides e referenciados em Cz (Sistema Internacional 10-20) e com eletrodo terra na região frontal. A impedância dos eletrodos foi mantida abaixo de 5 k $\Omega$  durante a realização do exame. Os estímulos auditivos foram aplicados através de um fone de ouvido, em pares, em um paradigma condicionante-teste, com 1 ms de duração, intervalos intrapar de 500 ms e interpar de 10 s e com uma intensidade 60 dB acima do limiar auditivo do paciente. Os sinais foram registrados em dois canais, um em cada lado do crânio, amplificados 20.000 vezes e com um intervalo de frequências entre 20Hz a 12.000Hz. Foi utilizado ainda um terceiro canal para registro do eletro-oculograma. Foram promediados 30 estímulos não rejeitados. As ondas resultantes à direita e à esquerda foram registradas e a média entre ambas foi analisada.

O pico de maior positividade entre 35 e 85 ms após a aplicação do estímulo condicionante (S1) foi selecionado como a latência final do P50. A amplitude dessa onda foi medida em relação ao pico negativo precedente, sendo este determinado como a latência inicial da primeira onda do potencial. A onda teste (S2) foi determinada usando o pico correspondente à latência de S1 acrescida de 500 (IIE)  $\pm$  10 ms, e a amplitude, igualmente, medida em relação ao pico negativo prévio. A razão entre a

amplitude do P50 teste e a amplitude do P50 condicionante (S2/S1) foi utilizada para analisar os parâmetros da supressão do P50.

O exame de potencial evocado (PE) P50 foi feito por um médico e por acadêmicos treinados e analisado por um neurofisiologista, especializado em PE, cego para o diagnóstico.

### **Análise estatística**

O teste t de Student para amostras independentes e dependentes foi utilizado para comparar os parâmetros do P50 (razão do P50 e amplitude de S1 e S2) entre os pacientes com DP pré e pós-tratamento e controles. O mesmo teste também foi usado para comparar as médias de idade e escolaridade entre pacientes e controles, e as médias da razão do P50 para os pacientes com predomínio clínico de tremor ou acinético-rígido.

O procedimento de análise de variância (ANOVA) foi utilizado para comparar as médias dos parâmetros do P50 entre os diferentes estágios clínicos (HY) dos pacientes com DP, entre os diferentes locais de aparecimento do primeiro sintoma e entre os diferentes graus de comprometimento depressivo.

Para descrever o grau de associação entre os valores do UPDRS dos pacientes com DP, da idade de início dos sintomas, do tempo de início dos sintomas e dos valores do MEEM e os parâmetros do P50 utilizamos o método de Correlação Linear de Pearson.

O nível de significância adotado foi de 95% ( $p < 0,05$ ). Utilizamos para a análise o software SPSS 11.5 para Windows.

## Resultados

Vinte e um pacientes com DP foram comparados com 20 controles quanto a variável razão do P50. Os grupos não diferiram entre si em relação à idade, sexo, escolaridade, patologias (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus, angina, infarto) e uso de medicamentos (propranolol, captopril, hidroclorotiazida, ácido acetil-salicílico e glucoformina). Em relação às características clínicas dos pacientes, nove dos 21 paciente encontravam-se no estágio 1 da doença, um no estágio 1,5, dois no estágio 2, quatro no estágio 2,5, dois no estágio 3 e três no estágio 4. O UPDRS médio foi  $32,10 \pm 27,53$  (mínimo=5, máximo=74), sendo valores maiores associados aos estágios mais avançados da doença ( $p < 0,01$ ), semelhante ao que se encontra na literatura. A maioria dos pacientes (81%) apresentava predomínio clínico de tremor. O sintoma inicial foi nos membros superiores em 95,2% (47,6% à direita e 47,6% à esquerda) dos pacientes. A média de idade do início dos sintomas foi  $61,52 \pm 11,37$  (mínima=37, máxima=79, 71% acima dos 55 anos) e o tempo médio da presença dos sintomas até a realização da investigação foi  $26,76 \pm 20,7$  meses (mínimo=6 e máximo=84). Quanto maior o estágio da doença, maior o tempo de início dos sintomas ( $p < 0,05$ ). Nenhum dos pacientes apresentava demência segundo os resultados do MEEM (considerando escolaridade) e 57,4% apresentavam sintomas depressivos (33,3% leve, 19% moderada e 4,8% grave). A tabela 1 mostra os dados demográficos e as características clínicas.

A razão do P50 encontrada nos pacientes com DP ( $88,2 \pm 30,2$ ) foi significativamente maior ( $p < 0,01$ ) que a encontrada nos controles ( $47,08 \pm 17,9$ ). Não houve diferença entre a amplitude de S1 dos pacientes e controles, mas a amplitude de S2 foi significativamente maior nos pacientes (tabela 2).

Quinze dos 21 pacientes iniciais fizeram a segunda verificação do P50 após dois meses do primeiro teste. Um paciente não quis prosseguir o estudo, dois pacientes não retornaram para avaliação e três optaram por não iniciar tratamento devido ao estágio inicial de sua doença. Doze pacientes estavam em uso de levodopa-carbidopa 250+25 mg  $\frac{1}{2}$  cp 3 vezes ao dia e 3 com pramipexole 0,5mg 3 vezes ao dia. Considerando somente os 15 pacientes que foram tratados, a média da razão do P50 pré- tratamento foi  $91,9 \pm 30,6$  e a média pós-tratamento foi  $52,6 \pm 11,6$ , diferença altamente significativa ( $p < 0,01$ ) (figura 1). Essa redução na razão do P50 ocorreu devido ao aumento da amplitude de S1 pós-tratamento em relação ao S1 pré ( $P < 0,05$ ). O S2 pré e pós-tratamento não mostrou diferença (tabela 3). Não houve diferença entre as drogas estudadas. Comparamos também os valores dos parâmetros do P50 dos pacientes com DP pós-tratamento com os controles iniciais e não observamos diferenças significativas entre os grupos (tabela 4).

As variações na escala UPDRS, mini-mental, idade de aparecimento do primeiro sintoma e tempo de início dos sintomas não tiveram correlação com as variações na Razão do P50 (figura 2). O mesmo ocorreu com o estágio da doença (HY), padrão de acometimento clínico, local do primeiro sintoma e presença ou não de depressão (escala de Beck). Quando analisamos a razão do P50 para pacientes com doença unilateral ou bilateral não encontramos diferença significativa para essa variável (tabela 5). Diferença nos valores da razão do P50 entre pacientes com início da doença antes e após os 45 anos também não foi encontrada, apesar do número pequeno de pacientes no primeiro grupo. A figura 3 mostra um traçado do P50 para os três grupos.

## Discussão

Nosso estudo mostrou que pacientes com DP virgens de tratamento apresentam uma resposta de supressão do P50 alterada quando comparada aos controles. Estes pacientes não suprimem a segunda onda do P50. Achados semelhantes foram encontrados por Teo e col<sup>26</sup> em pacientes com DP em uso crônico de drogas antiparkinsonianas.

Algumas diferenças podem ser observadas entre os dois estudos. No estudo de Teo e col a amostra era constituída por pacientes com DP nos estágios clínicos 3 (n=6), 4 (n=9) e 5 (n=12) e que apresentavam um tempo de evolução da doença entre 9 e 15 anos. A supressão do P50 era diferente entre os grupos sendo menor quanto maior o estágio da doença. Na nossa amostra, 16 pacientes encontravam-se nos estágios 1 (n=9), 1,5 (n=1), 2 (n=2) e 2,5 (n=4) e 5 nos estágios 3 (n=2) e 4 (n=3) e o tempo médio de evolução da doença foi 2 anos. Não foram incluídos pacientes no estágio 5 por dificuldade em encontrá-los na comunidade ainda sem tratamento. Não encontramos correlação entre o tempo de evolução da doença e os valores do P50. Também não houve associação entre os valores do P50 e os estágios da doença. Outra diferença importante relaciona-se ao estado cognitivo dos pacientes. No estudo de Teo e col. foram excluídos somente os pacientes com demência grave, enquanto que no nosso estudo nenhum paciente apresentava alterações cognitivas. E, por fim, as amostras diferiram em relação ao tratamento utilizado. No nosso estudo os pacientes eram virgens de tratamento e na amostra de Teo e col. todos estavam em vigência de levodopa/carbidopa durante o estudo e alguns estavam usando agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos e antidepressivos. Poderíamos inferir então, num primeiro momento, que drogas antiparkinsonianas não interferem no filtro sensorial e que estágios mais avançados da doença podem estar relacionados com pior filtragem.

Entretanto, quando os pacientes do nosso estudo foram tratados com pramipexole ou levodopa por um período de dois meses, ocorreu uma diminuição significativa na razão do P50, estatisticamente similar à razão dos controles. Se esse paradoxo for verdadeiro, algumas questões precisam ser esclarecidas. Será que no estudo de Teo e col a ausência de supressão está relacionada com a presença concomitante de demência, já que essa condição claramente altera a filtragem? Ou será que nos estágios avançados a medicação não é capaz de modificar o filtro? Ou os circuitos envolvidos no filtro se tornam inativos com a progressão da doença? Ou o uso prolongado de agentes neuroativos modifica a expressão e regulação de receptores e neurotransmissores? Acreditamos que estudos adicionais necessitam ser realizados para melhor esclarecimento dessas questões.

Uma importante consideração deve ser feita em relação aos parâmetros do P50. Observamos que a amplitude de S1 dos pacientes com DP virgens de tratamento e dos controles foi similar, porém a amplitude de S2 foi menor no grupo controle. Porém, após o tratamento, embora tenha ocorrido normalização da razão do P50 esta ocorreu devido ao aumento da amplitude de S1 nos pacientes e não devido à redução da amplitude de S2 como ocorre nos controles, mostrando que, pelo menos temporariamente, a medicação modifica a expressão da primeira onda. Apesar do filtro sensorial representar a relação entre a primeira e a segunda onda, podemos observar uma expressão diferente das ondas S1 e S2 entre diferentes patologias e modificações também diferentes dessas ondas em estudos de manipulação farmacológica. Por exemplo, pacientes com esquizofrenia virgens de tratamento apresentam um déficit de filtragem as custas tanto da diminuição de S1 como do aumento de S2<sup>37</sup>. O uso de antipsicóticos típicos aumenta a primeira onda sem, no entanto, alterar o filtro e o uso de clozapina normaliza o filtro através do aumento da amplitude de S1<sup>35,38</sup>. Na

demência<sup>18,23</sup>, enxaqueca<sup>17</sup>, doença de Machado-Joseph<sup>25</sup>, transtorno do estresse pós-traumático<sup>21,22</sup> e doença bipolar estado maníaco<sup>20</sup> o filtro sensorial está alterado devido ao aumento da onda S2. Indivíduos saudáveis expostos a levodopa e bromocriptina não alteram o filtro sensorial apesar de terem suas ondas S1 e S2 diminuídas<sup>39</sup>. Quando expostos a d-anfetamina alteram o filtro através da diminuição de S1<sup>40</sup>. Ratos normais previamente tratados com d-anfetamina normalizam o filtro quando tratados com antagonistas D1 através do aumento da amplitude da primeira onda<sup>41</sup>. A maneira diferente como o filtro se altera em algumas patologias e como drogas alteram a filtragem sugere que diferentes neurotransmissores agem via diferentes mecanismos e possivelmente em diferentes locais anatômicos. Também se acredita que as alterações no filtro sensorial e nas amplitudes das ondas S1 e S2 representam déficits distintos com diferentes mecanismos subjacentes, um envolvendo diretamente o sistema colinérgico e outro modulado por catecolaminas.

Uma hipótese para o déficit de supressão do P50 já sugerida por diversos autores em outras patologias<sup>17,24,26,27</sup> e que acreditamos estar envolvida também na DP seria a hiporreatividade dos núcleos pedúnculo-pontinos (NPP)<sup>42,43</sup>. Eles regulariam o filtro sensorial através de suas projeções colinérgicas ascendentes para o tálamo, hipocampo e córtex cerebral sob controle hiperativo das aferências GABAérgicas do globo pálido interno e da substância negra pars reticulada. Nos indivíduos normais o primeiro estímulo sensorial auditivo ativaria neurônios colinérgicos nos núcleos pedúnculo-pontinos que por sua vez ativariam interneurônios inibitórios GABAérgicos, através de sua ligação com receptores nicotínicos  $\alpha$ -7 e bloqueariam a resposta ao segundo estímulo<sup>44,45</sup>. Na DP, um dado que apóia essa hipótese é que 50% dos neurônios colinérgicos e não-colinérgicos dos núcleos pedúnculo-pontinos estão degenerados<sup>42</sup>.

O modelo computacional da região CA3 do hipocampo utilizado por Moxon para estudar o papel da dopamina na modulação da resposta P50 poderia explicar o aumento da amplitude de S1 encontrado nos pacientes do nosso estudo após um curto período de uso de doses baixas de levodopa. Neste estudo, os autores descrevem que o excesso ou a falta de dopamina provocaria uma resposta neuronal hiperativa dessincronizada (por permitir uma resposta a estímulos auditivos diferentes) o que diminuiria a amplitude da onda. Por outro lado, quantidades normais de dopamina aumentariam a amplitude do P50 através da sincronização dos disparos provocados pela aferência auditiva<sup>46</sup>.

A ausência de supressão do P50 em pacientes com DP em uso crônico de levodopa poderia ser explicada por oscilações na disponibilidade de dopamina no estriado. Essa estimulação pulsátil dos receptores dopaminérgicos provocaria alterações moleculares e fisiológicas permanentes que poderiam ser responsáveis pelo desequilíbrio nos sistemas de ativação/inibição envolvidos no filtro sensorial, além de provocarem disparos dessincronizados<sup>47,48</sup>.

Possivelmente, a avaliação futura dos pacientes do nosso estudo, já em uso de levodopa, poderá esclarecer algumas das questões aqui levantadas e contribuir para o melhor entendimento dos mecanismos envolvidos no filtro sensorial.

## **Agradecimento**

Esta pesquisa recebeu apoio da CAPES.

## **Bibliografia**

1. Picton TW, Hillyard SA. Human auditory evoked potentials.II. Effects of attention. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1974;36:191-9.
2. Grunwald T, Boutros NN, Pezer N, von Oertzen J, Fernandez G, Schaller C, Elger CE. Neuronal Substrates of Sensory Gating within the Human Brain mediated by the hippocampus. *Biol Psychiatry.* 2003;53:511–19.
3. Myles-Worsley M, Coon H, Byerley W, Waldo M, Young D, Freedman R. Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype. *Biol Psychiatry.* 1996;39:289-95.
4. Boutros NN, Overall J, Zouridakis G. Test-retest reliability of the P50 mid-latency auditory evoked response. *Psychiatry Res.* 1991 Nov;39(2):181-92.
5. Boutros NN, Belger A. Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biol Psychiatry.* 1999 Apr 1;45(7):917-22.
6. Callaway E: Habituation of averaged evoked potentials in man. In Peeke HVS, Herz MJ (eds), *Habituation*, 11. New York: Academic Press, 1973:153-74.
7. Davis H, Mast T, Yoshie N, et al. The slow response of the human cortex to auditory stimuli: Recovery cycle process. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1966;21:101-5.
8. Freedman R, Waldo M, Bickford-Wimer P, Nagamoto HT. Elementary neuronal dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991;4:233-43.

9. Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1982;17:639–54.
10. Erwin RJ, Mawhinney-Hee M, Gur RC, Gur RE. Midlatency auditory evoked responses in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1991;30:430-42.
11. Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1691-4.
12. Boutros N, Zouridakis G, Rustin T, Peabody C, Warner D. The P50 component of the auditory evoked potential and subtypes of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1993 Jun;47(3):243-54.
13. Boutros N, Campbell D, Petrakis I, Krystal J, Caporale M, Kosten T. Cocaine use and the mid-latency auditory evoked responses. *Psychiatry Res*. 2000;96:117-26.
14. Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Leavitt J, Manno JE. Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marihuana users: a pilot study. *Biol Psychiatry*. 1999;45:1307-12.
15. Fein G, Freedman R, Waldo M, Waldo CI 3rd, Wilson JR. Genetic influences on the effects of alcohol on auditory evoked potentials. *Alcohol*. 1987;4:249-53.
16. Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157:55-9.
17. Ambrosini A, Rossi P, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J. Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain*. 2003 Sep;126(Pt 9):2009-15.

18. Golob EJ, Johnson JK, Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol.* 2002 Jan;113(1):151-61.
19. Weate SJ, Moore JL, Drake ME Jr. Effect of frontal and temporal seizure foci on P50 auditory evoked potentials. *Clin Electroencephalogr.* 1995 Oct;26(4):214-8.
20. Olincy A, Martin L. Diminished Suppression of the P50 Auditory Evoked Potential in Bipolar Disorder Subjects With a History of Psychosis. *Am J Psychiatry.* 2005; 162:43–49.
21. Karl A, Malta LS, Maercker A. Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biological Psychology.* 2005; article in press.
22. Ghisolfi ES, Margis R, Becker J, Zanardo AP, Strimitzer IM, Lara DR. Impaired P50 sensory gating in post-traumatic stress disorder secondary to urban violence. *Int J Psychophysiol.* 2004;51:209–14.
23. Jessen F, Kucharski C, Fries T, Papassotiropoulos A, Hoenig K, Maier W, Heun R. Sensory gating deficit expressed by a disturbed suppression of the P50 event-related potential in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1319-21.
24. Uc EY, Skinner RD, Rodnitzky RL, Garcia-Rill E. The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *J Neurol Sci.* 2003;212(1-2):1-5.
25. Ghisolfi ES, Maegawae GHB, Becker J, Zanardoa AP, Strimitzer IM, et al. Impaired P50 sensory gating in Machado-Joseph disease. *Clinical Neurophysiology.* 2004;115:2231–35.

26. Teo C, Rasco L, al-Mefty K, Skinner RD, Boop FA, Garcia-Rill E. Decreased habituation of midlatency auditory evoked responses in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997 Sep;12(5):655-64.
27. Teo C, Rasco L, Skinner RD, Garcia-Rill E. Disinhibition of the sleep state-dependent p1 potential in Parkinson's disease-improvement after pallidotomy. *Sleep Res Online*. 1998;1(1):62-70.
28. Gelb D, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-9.
29. Sadock BJ, Sadock VA, editores. Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 7a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p 320-25.
30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
31. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
32. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-42.
33. Fahn S, Elton R. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2*. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, pp 153-163, 293-304.
34. Griffith JM, O'Neill JE, Petty F, Garver D, Young D, Freedman R. Nicotinic receptor desensitization and sensory gating deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1998;44:98-106.

35. Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA, Griffith JM, McRae KA, Freedman R. Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biol Psychiatry*. 1996;40:181–88.
36. Ghisolfi ES, Prokopiuk A, Becker J, Ehlers JA, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO, Lara DR. The adenosine antagonist theophylline impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:629-35.
37. Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Patchtman E, Franks RD. Neuropsychological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry*. 1983;18:537-51.
38. Becker J, Gomes I, Ghisolfi ES, Schuch A, Ramos FL, Ehlers JA, Nora DB, Lara DR, da Costa JC. Clozapine, but not typical antipsychotics, correct P50 suppression deficit in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 2004 Feb;115(2):396-401.
39. Oranje B, Gispen-de Wied CC, Westenberg HGM, Kemner C, Verbaten MN, Kahn RS. Increasing dopaminergic activity: effects of L-dopa and bromocriptine on human sensory gating. *J Psychopharmacol*. 2004;18(3):388–94.
40. Light GA, Malaspina D, Geyer MA, Luber BM, Coleman EA, Sackeim HA, Braff DL. Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects. *Biol Psychiatry*. 1999;46:990-6.
41. de Bruin NM, van Luijtelaar EL, Cools AR, Ellenbroek BA. Auditory information processing in rat genotypes with different dopaminergic properties. *Psychopharmacol (Berl)*. 2001;156:352-9.
42. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*. 2000;123(Pt 9):1767– 83.

43. Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunclopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1989; 26(1):41–6.
44. Bickford-Wimer PC, Nagamoto H, Johnson R, Adler LE, Egan M, Rose GM, Freedman R. Auditory sensory gating in hippocampal neurons: a model system in the rat. *Biol Psychiatry.* 1990;27:183-92.
45. Moxon KA, Gerhardt GA, Bickford PC, Austin K, Rose GM, Woodward DJ, Adler LE. Multiple single units and population responses during inhibitory gating of hippocampal auditory response in freely-moving rats. *Brain Res.* 1999;17:75–85.
46. Moxon KA, Gerhardt GA, Adler LE. Dopaminergic modulation of the P50 auditory-evoked potential in a computer model of the CA3 region of the hippocampus: its relationship to sensory gating in schizophrenia *Biol. Cybern.* 2003;88:265–75.
47. Katz J, Nielsen KMa, Soghomonian JJ. Comparative effects of acute or chronic administration of levodopa to 6-hydroxydopamine-lesioned rats on the expression of glutamic acid decarboxylase in the neostriatum and GABA receptors subunits in the substantia nigra, pars reticulata. *Neuroscience.* 2005;132:833–42.
48. Carta AR, Tronci E, Pinna A, Morelli M. Different responsiveness of striatonigral and striatopallidal neurons to L-DOPA after a subchronic intermittent L-DOPA treatment. *Eur J Neurosci.* 2005;21:1196–204.

## Tabelas

**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas dos pacientes com DP e controles

		Pacientes com DP	Controles
Sexo*		9 homens	9 homens
		12 mulheres	11 mulheres
Idade* (anos)		64,33 ± 11,8	59,2 ± 11,0
		(41 – 84)	(39 – 81)
Escolaridade* (anos)		5,95 ± 5,75	8,37 ± 6,04
		(1-21)	(2-21)
Estágio da doença	1	42,9%	NA
	1,5	4,6%	
	2	9,5%	
	2,5	19%	
	3	9,5%	
	4	14,3%	
UPDRS		32,10 ± 27,53 (5-74)	NA
Predomínio	Tremor	81%	NA
	Acinético-rígido	19%	
Primeiro sintoma	MSD	47,6%	NA
	MSE	47,6%	
	MIE	4,8%	
Idade de início (anos)		61,52 ± 11,37 (37-79)	NA
Duração dos sintomas (meses)		26,76 ± 20,7 (6-84)	NA
Sintomas depressivos			
	Sem depressão	42,9%	50%
	Leves	33,3%	37,5%
	Moderados	19%	0
	Graves	4,8%	12,5%
Mini-mental	21- 24	19%	12,5%
	24-30	81%	87,5%

p>0.05 (NA=não avaliado, MSD=membro superior direito, MSE=membro superior esquerdo, MIE=membro inferior esquerdo)

**Tabela 2.** Comparação dos parâmetros do P50 entre pacientes com DP e controles

	Pacientes com DP (n=21)	Controles (n=20)	p
S1 amplitude (uV)	8.30 ± 4.99	7.29 ± 3.37	NS
S2 amplitude (uV)	5.59 ± 2.16	3.21 ± 1.69	<0.01
Razão do P50	88,2 ± 30,2	47,08 ± 17,9	<0.01

Valores descritos como média ± desvio-padrão; NS=não significativo

**Tabela 3.** Comparação dos parâmetros do P50 em pacientes com DP pré e pós tratamento

	DP pré (n=15)	DP pós (n=15)	p
S1 amplitude (uV)	7.22 ± 4.84	8.85 ± 5.36	<0.05
S2 amplitude (uV)	4.99 ± 1.93	4.68 ± 3.31	NS
Razão do P50	91.93 ± 30.62	52.55 ± 11.62	<0.001

Valores descritos como média ± desvio-padrão

**Tabela 4.** Comparação dos parâmetros do P50 em pacientes com DP pós tratamento e controles

	DP pós (n=15)	Controles (n=20)	p
S1 amplitude (uV)	8.85 ± 5.36	7.29 ± 3.37	NS
S2 amplitude (uV)	4.68 ± 3.31	3.21 ± 1.69	NS
Razão do P50	52.55 ± 11.62	47,08 ± 17,9	NS

Valores descritos como média ± desvio-padrão

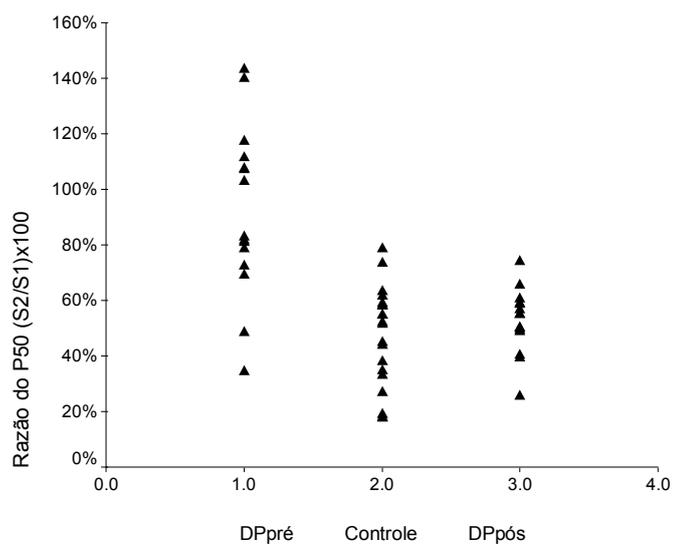
**Tabela 5.** Comparação da razão do P50 entre pacientes com DP pré e pós-tratamento de acordo com o estágio clínico (HY)

	Estágio clínico		p
	Unilateral (1-1,5)	Bilateral(2-4)	
Razão do P50 pré (n=21)	85,92 ± 38,67 (n=10)	90,34 ± 21,65 (n=11)	NS
Razão do P50 pós (n=15)	54,7 ± 4,72 (n=6)	51,08 ± 14,71 (n=9)	NS

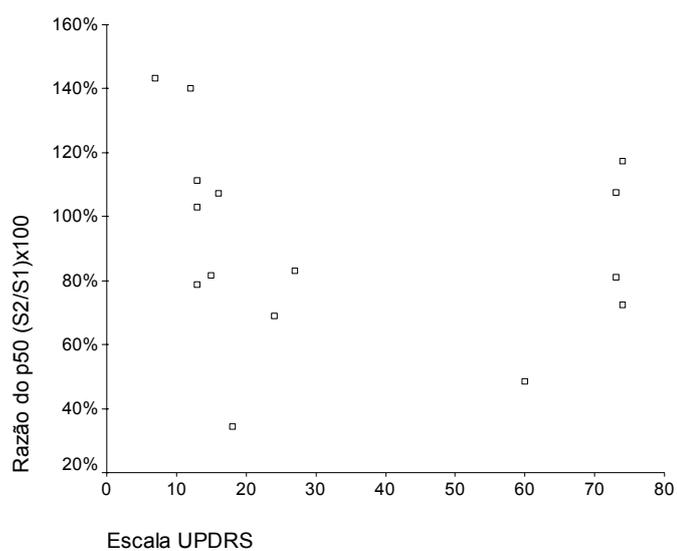
Valores descritos como média ± desvio-padrão

## Figuras

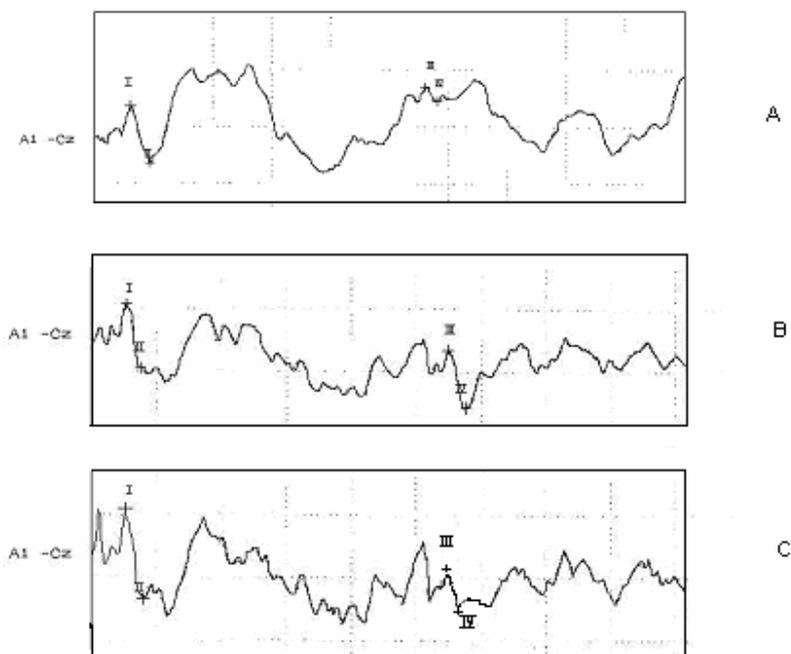
**Figura 1.** Distribuição dos valores da razão do P50 entre os pacientes com DP antes e após o tratamento e controles.



**Figura 2.** Correlação entre os valores da razão do P50 e da escala UPDRS ( $r=0,35$ ).



**Figura 3.** Traçado do P50: A- supressão normal em controles, B – déficit de supressão em pacientes com DP pré-tratamento, C– normalização da supressão em pacientes com DP pós-tratamento.



## 6. ANEXOS

### ESCALA DE HOEHN & YAHR

**Estágio 0:** Sem sinais da doença.

**Estágio 1:** Doença unilateral.

**Estágio 1.5:** Acometimento unilateral e axial.

**Estágio 2:** Acometimento bilateral, sem prejuízo do equilíbrio.

**Estágio 2.5:** Leve acometimento bilateral, recuperação no teste de equilíbrio (“pull test”).

**Estágio 3:** Acometimento leve a moderado; alguma instabilidade postural; independente fisicamente.

**Estágio 4:** Acometimento severo; ainda capaz de caminhar ou permanecer em pé sem auxílio.

**Estágio 5:** Usando Cadeira de rodas ou acamado exceto se auxiliado.

## ESCALA UNIFICADA PARA AVALIAÇÃO DA DOENÇA DE PARKINSON

**I. Cognição, Comportamento e Humor****1. Prejuízo Intelectual**

0. Nenhum
1. Leve. Consistente perda de memória, com lembrança parcial dos eventos e sem outras dificuldades.
2. Moderada perda de memória, com desorientação e dificuldade moderada para resolver problemas complexos. Leve mas definitivo prejuízo na realização das tarefas domésticas, necessitando ajuda ocasionalmente.
3. Perda severa de memória com desorientação no tempo e freqüentemente no espaço. Total prejuízo na resolução de problemas.
4. Total perda de memória com orientação preservada somente para pessoa. Incapaz de realizar julgamentos ou solucionar problemas. Necessita muito auxílio nos cuidados pessoais. Não pode sair sem acompanhante.

**2. Alteração do Pensamento**

0. Não
1. Sonhos vívidos / sonhando acordado
2. Alucinações "benignas" com "insight"/ discernimento retido.
3. Alucinações ou ilusões ocasionais ou freqüentes, sem "insight", podendo interferir com as atividades diárias.
4. Alucinações persistentes, ilusões ou psicoses elaboradas. Inabilidade para cuidar de si mesmo.

**3. Depressão**

0. Ausente
1. Períodos de tristeza ou culpa maior que o normal, nunca persiste por dias ou semanas.
2. Depressão persistente (uma semana ou mais)
3. Depressão persistente com sintomas vegetativos (insônia, anorexia, perda de peso e perda de interesse)
4. Depressão persistente com sintomas vegetativos e pensamentos suicidas.

**4. Motivação/ Iniciativa**

0. Normal
1. Perda do interesse maior que o usual; mais passivo.
2. Perda da iniciativa ou desinteresse em atividades eletivas (fora da rotina).
3. Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades do dia-a-dia (rotineiras).
4. Retraído/ Isolacionismo, completa perda da motivação.

---

**II. Atividades da vida diária [Para fenômenos "on" e "off"]****5. Fala**

0. Normal.
1. Levemente afetada. Sendo compreendido sem dificuldade.
2. Moderadamente afetada. Às vezes pedindo para repetir as declarações para que sejam compreendidas.
3. Severamente afetada. Freqüentemente pedindo para repetir as declarações para que sejam compreendidas.
4. Ininteligíveis na maior parte do tempo.

**6. Salivação**

0. Normal
1. Leve mas definido excesso de saliva na língua; podendo "babar" durante o sono
2. Moderado excesso de saliva; podendo "babar" um pouco.
3. Marcado excesso de saliva com alguma "baba".
4. "Babando" muito, necessitando constantemente de lenço ou toalha.

**7. Engolindo**

0. Normalmente
1. Se afogando raramente.
2. Ocasionalmente se afogando.
3. Necessitando alimento macios.
4. Necessitando de Sonda NG ou Gastrostomia para alimentar-se.

**8. Escrita**

0. Normal
1. Um pouco vagarosa e caligrafia reduzida de tamanho.
2. Moderadamente lenta com caligrafia reduzida de tamanho, todas as palavras são legíveis.
3. Severamente afetada; nem todas as palavras são legíveis.
4. A maioria das palavras não são legíveis.

**9. Cortando comida e lidando com utensílios**

- 0. Normal
- 1. Um tanto quanto vagaroso ou desajeitado, mas sem necessitar de auxílio.
- 2. Pode cortar a maior parte da comida, de modo vagaroso e desajeitado; algumas vezes necessitando de auxílio.
- 3. Comida tem que ser cortada por alguém, mas pode alimentar-se lentamente.
- 4. Necessita ser alimentado.

**10. Vestindo-se**

- 0. Normalmente
- 1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
- 2. Ocasionalmente auxiliado com botões, coloca os braços nas mangas.
- 3. Muita necessidade de auxílio, podendo fazer algumas coisas sozinho.
- 4. Necessita ser vestido.

**11. Higiene**

- 0. Normal.
- 1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
- 2. Necessita auxílio para tomar banho; ou muito vagaroso nos cuidados de higiene.
- 3. Requer ajuda para escovar os dentes, tomar banho, pentear os cabelos, indo ao banheiro.
- 4. Cateter de Foley ou outros auxílios mecânicos.

**12. Dobrando a cama e colocando a roupa de cama.**

- 0. Normal.
- 1. Um tanto quanto vagaroso, mas sem necessitar de auxílio.
- 2. Dobra ou ajusta os lençóis sozinho, mas tem grande dificuldade
- 3. Pode iniciar, mas não dobra ou ajusta os lençóis sozinho.
- 4. Não consegue executar, realizado por outra pessoa.

**13. Quedas [não relacionadas ao "congelamento"]**

- 0. Nunca.
- 1. Raramente tem quedas.
- 2. Ocasionalmente cai, menos de uma vez por dia.
- 3. Quedas cerca de uma vez por dia.
- 4. Quedas mais que uma vez por dia.

**14. "Congelamento" quando caminha**

- 0. Nunca.
- 1. Raramente ocorre "congelamento" quando caminha; pode ter hesitação inicial.
- 2. Ocasionalmente ocorre "congelamento" quando caminha.
- 3. Frequentemente ocorre "congelamento". Ocasionalmente cai por "congelamento"
- 4. Frequentemente cai por "congelamento".

**15. Marcha**

- 0. Normal.
- 1. Dificuldade leve. Pode não balançar os braços ou pode tender a arrastar as pernas (marcha arrastada).
- 2. Dificuldade moderada, mas requer pouca ou nenhuma assistência
- 3. Distúrbio severo da marcha, necessitando de auxílio.
- 4. Não pode caminhar, mesmo com auxílio.

**16. Tremor**

- 0. Ausente.
- 1. Leve e raramente presente
- 2. Moderado; aborrecendo o paciente.
- 3. Severo; interferindo com muitas atividades.
- 4. Marcado; interferindo com a maioria das atividades.

**17. Sintomas sensoriais relacionados ao Parkinsonismo**

- 0. Ausente.
- 1. As vezes tem amortecimentos, formigamentos, ou dor leve
- 2. Frequentemente tem amortecimentos, formigamento ou dor; sem produzir estresse.
- 3. Frequentemente tem sensações dolorosas.
- 4. Dor excruciante.

---

**III. Exame Motor****18. Fala**

- 0. Normal.
- 1. Leve perda da expressão, dicção e/ou volume.
- 2. Monótona, inarticulada mas compreensível; moderadamente prejudicada.
- 3. Marcadamente prejudicada, difícil de compreender.
- 4. Ininteligível.

**19. Expressão Facial**

- 0. Normal.
- 1. Mínima hipomímia, podendo ser "face de pôquer".
- 2. Leve mas definida diminuição anormal da expressão facial.
- 3. Moderada hipomímia; lábios separados algumas vezes.
- 4. Fácies em máscara ou fixa com severa ou completa perda da expressão facial; lábios separados mais de 0.5 cm.

**20. Tremor de repouso**

- 0. Ausente.
- 1. Leve e raramente presente.
- 2. Leve em amplitude e persistente. Ou moderado na amplitude, mas somente intermitentemente presente.
- 3. Moderada amplitude e presente a maior parte do tempo.
- 4. Marcada amplitude e presente a maior parte do tempo.

**21. Tremor postural e de ação das mãos**

- 0. Ausente.
- 1. Leve, presente com a ação.
- 2. Moderado em amplitude, presente com a ação.
- 3. Moderado em amplitude, postural e de ação.
- 4. Marcado em amplitude, interferindo com a alimentação.

**22. Rigidez** [*movimento passivo das articulações maiores com o paciente relaxado em posição sentada, ignore a roda dentada*]

- 0. Ausente
- 1. Leve ou detectável só quando ativado por outros movimentos.
- 2. Leve a moderada.
- 3. Marcada, mas total extensão de movimentos obtida facilmente.
- 4. Severa, total extensão de movimentos obtida com dificuldade.

**23. "Finger Taps"** [*paciente bate o polegar com o dedo indicador em rápida sucessão com a maior amplitude possível, cada mão separadamente*]

- 0. Normal
- 1. Um tanto quanto lento e/ ou reduzido na amplitude.
- 2. Moderadamente prejudicado. Cansaço definido e inicial. Pode apresentar pausas ocasionais durante o movimento.
- 3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar o movimento ou pausas no movimento continuado.
- 4. Dificilmente pode executar a tarefa.

**24. Movimentos manuais** [*Paciente abre e fecha as mãos sucessivamente e rapidamente com a maior amplitude possível, cada mão separadamente*]

- 0. Normal
- 1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
- 2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.
- 3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
- 4. Dificilmente pode executar a tarefa.

**25. Movimentos rápidos alternantes das mãos** [*movimentos de pronação-supinação das mãos, verticalmente ou horizontalmente, com a maior amplitude possível, cada mão separadamente*]

- 0. Normal
- 1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
- 2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.
- 3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
- 4. Dificilmente pode executar a tarefa.

**26. Agilidade das pernas** [*paciente bate sucessivamente e rapidamente o calcanhar no chão, erguendo totalmente a perna. Amplitude deve ser aproximadamente de 8 cm.*]

- 0. Normal.
- 1. Levemente lento e/ ou reduzido na amplitude.
- 2. Moderadamente prejudicado. Cansaço nítido e inicial. Pode ter pausas ocasionais no movimento.
- 3. Prejuízo severo. Freqüente hesitação ao iniciar movimentos ou pausas no movimento continuado.
- 4. Dificilmente pode executar a tarefa.

**27. Levantando da cadeira** [*paciente tentando levantar de uma cadeira de metal ou madeira reta com os braços mantidos cruzados*]

- 0. Normal
- 1. Lento; ou pode necessitar mais que uma tentativa.
- 2. Impulsiona-se com os braços da cadeira.
- 3. Tende a cair para trás e pode ter que tentar mais que uma vez, mas pode levantar sem auxílio.
- 4. Sem capacidade de levantar sem auxílio.

**28. Postura**

- 0. Normalmente ereto.
- 1. Não fica totalmente ereto, postura levemente inclinada, poderia ser normal para pessoas mais idosas.
- 2. Coloca-se moderadamente inclinado, definidamente anormal; pode estar ligeiramente inclinado para um lado.

3. Postura severamente inclinada com cifose; pode estar moderadamente inclinado para um lado.
4. Marcada flexão com extrema anormalidade de postura.

#### 29. Marcha

0. Normal
  1. Caminha lentamente, pode ter marcha arrastada com passos curtos, mas sem festinação (acelerando os passos) ou propulsão.
  2. Caminha com dificuldade, mas requer pouca ou nenhuma assistência; pode ter alguma festinação, passos curtos ou propulsão.
  3. Severo distúrbio da marcha, necessitando auxílio.
  4. Não pode caminhar, mesmo com auxílio.

#### 30. Estabilidade Postural [Resposta ao súbito deslocamento posterior produzido por puxada nos ombros enquanto o paciente está de pé com os olhos abertos e os pés ligeiramente separados. Paciente é preparado, podendo ser repetido algumas vezes a manobra]

0. Normal
  1. Retropulsão, mas volta à posição original sem auxílio.
  2. Ausência de resposta postural, podendo cair se não for amparado pelo examinador.
  3. Muito instável, tende a perder o equilíbrio espontaneamente.
  4. Não consegue parar sem auxílio.

#### 31. Bradicinesias e hipocinesias corporais [Combinando lentificação, hesitação, diminuição do balanço dos braços, pequena amplitude, e pobreza dos movimentos em geral]

0. Sem.
  1. Mínima lentificação, dando ao movimento um caráter "deliberado"; poderia ser normal para algumas pessoas. Possivelmente amplitude reduzida.
  2. Leve grau de lentificação e pobreza dos movimentos que é definitivamente anormal. Alternativamente, alguma redução da amplitude.

3. Moderada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos movimentos.
4. Marcada lentificação, pobreza ou diminuição da amplitude dos

movimentos.

### IV. Complicações da Terapia [na última semana]

#### A. Discinesias

#### 32. Duração: Qual a proporção do dia (acordado) em que as discinesias estão presentes? [ Informação histórica]

0. Nenhuma
1. 1-25%
2. 26-50%
3. 51-75%
4. 76-100%

#### 33. Incapacidade: quanto as discinesias prejudicam? [Informação histórica, pode ser modificada pelo exame oficial]

0. Não prejudicam.
1. Prejudicam levemente.
2. Prejudicam moderadamente.
3. Prejudicam severamente.
4. Prejudicam completamente.

#### 34. Discinesias dolorosas: quão dolorosas são as discinesias?

0. Sem discinesias dolorosas.
1. Levemente.
2. Moderadamente.
3. Severamente.
4. Marcada.

#### 35. Presença de distonia matinal [Informação histórica]

0. não
1. sim

**B. Flutuações Clínicas**

36. Alguns períodos "off" são previsíveis algum tempo depois da administração da medicação?

- 0. Não
- 1. Sim

37. Alguns períodos "off" ocorrem de forma não previsível depois da administração da medicação?

- 0. Não
- 1. Sim

38. Alguns períodos "off" aparecem subitamente, P.e., após uns poucos segundos?

- 0. Não
- 1. Sim

39. Qual a proporção do dia (acordado) em que os períodos "off" estão presentes?

- 0. Nenhuma
- 1. 1-25%
- 2. 26-50%
- 3. 51-75%

4. 76-100%

**C. OUTRAS COMPLICAÇÕES**

40. O paciente tem anorexia, náusea ou vômito?

- 0. Não
- 1. Sim

41. O paciente tem alguma distúrbio do sono, p.e., insônia ou hipersonolência?

- 0. Não
- 1. Sim

42. O paciente tem ortostatismo sintomático?

- 0. Não
- 1. Sim

ESCORE TOTAL: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_/\_\_/\_\_

### **Inventário de Beck para depressão**

**Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

1. 0 Não me sinto triste.
  - 1 Eu me sinto triste.
  - 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
  - 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
  
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
  - 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
  - 2 Acho que nada tenho a esperar.
  - 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
  
3. 0 Não me sinto um fracasso.
  - 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
  - 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
  - 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
  
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
  - 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
  - 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
  - 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
  
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
  - 1 Eu me sinto culpado às vezes.
  - 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
  - 3 Eu me sinto sempre culpado.
  
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
  - 1 Acho que posso ser punido.
  - 2 Creio que vou ser punido.
  - 3 Acho que estou sendo punido.
  
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
  - 1 Estou decepcionado comigo mesmo.

- 2 Estou enojado de mim.  
3 Eu me odeio.
- 8.** 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.  
1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.  
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.  
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
- 9.** 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.  
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.  
2 Gostaria de me matar.  
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 10.** 0 Não choro mais que o habitual.  
1 Choro mais agora do que costumava.  
2 Agora, choro o tempo todo.  
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
- 11.** 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.  
1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.  
2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.  
3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
- 12.** 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.  
1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.  
2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.  
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
- 13.** 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.  
1 Adio minhas decisões mais do que costumava.  
2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.  
3 Não consigo mais tomar decisões.
- 14.** 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.  
1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.  
2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.  
3 Considero-me feio.
- 15.** 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.  
1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.  
2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.  
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
- 16.** 0 Durmo tão bem quanto de hábito.  
1 Não durmo tão bem quanto costumava.  
2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.  
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

- 17.** 0 Não fico mais cansado que de hábito.  
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.  
2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.  
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

- 18.** 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.  
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.  
2 Meu apetite está muito pior agora.  
3 Não tenho mais nenhum apetite.

- 19.** 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.  
1 Perdi mais de 2,5 Kg.  
2 Perdi mais de 5,0 Kg.  
3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM ( ) NÃO ( )

- 20.** 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.  
1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.  
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.  
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

- 21.** 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.  
1 Estou menos interessado por sexo que costumava.  
2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.  
3 Perdi completamente o interesse por sexo.