

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

André Gusmão Alvarenga

**SINTOMAS NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON E SUA RELAÇÃO  
COM A PROGRESSÃO DO UPDRS APÓS DOIS ANOS DE  
ACOMPANHAMENTO**

Belo Horizonte

2020

André Gusmão Alvarenga

**SINTOMAS NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON E SUA RELAÇÃO  
COM A PROGRESSÃO DO UPDRS APÓS DOIS ANOS DE  
ACOMPANHAMENTO**

Dissertação apresentada no programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), para a obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Área de Concentração: Neurociências Clínicas.

Orientadora: Prof. Dra. Sarah Teixeira  
Camargos

Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de  
Souza

Belo Horizonte  
2020

043

Alvarenga, André Gusmão.

Sintomas não motores da doença de Parkinson e sua relação com a progressão do UPDRS após dois anos de acompanhamento [manuscrito] / André Gusmão Alvarenga. – 2020.

132 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Dra. Sarah Teixeira Camargos. Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Doença de Parkinson. 3. Testes de Estado Mental e Demência. 4. Disfunção Cognitiva. I. Camargos, Sarah Teixeira. II. Souza, Leonardo Cruz de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

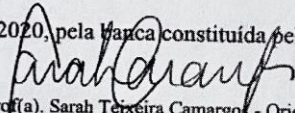
FOLHA DE APROVAÇÃO

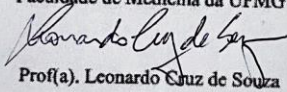
SINTOMAS NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON E SUA RELAÇÃO COM A PROGRESSÃO DO UPDRS APÓS DOIS ANOS DE ACOMPANHAMENTO

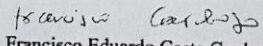
ANDRÉ GUSMÃO ALVARENGA

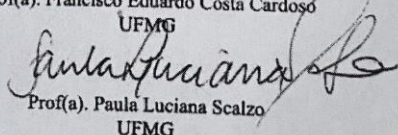
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 23 de julho de 2020, pela Banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Sarah Teixeira Camargo - Orientador  
Faculdade de Medicina da UFMG

  
Prof(a). Leonardo Cruz de Souza  
UFMG

  
Prof(a). Francisco Eduardo Costa Cardoso  
UFMG

  
Prof(a). Paula Luciana Scalzo  
UFMG

Belo Horizonte, 23 de julho de 2020.

Dedico este trabalho à minha mãe Acyr  
Gusmão, a minha irmã Lorena Gusmão e a  
minha esposa Isabella Mesquita. Sem elas,  
nada seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Muitas pessoas foram importantes na construção deste projeto. Peço licença a todas elas para iniciar agradecendo aos meus orientadores, professores Sarah Teixeira Camargos e Leonardo Cruz de Souza, pela ajuda imprescindível, pela confiança, pela disponibilidade, por terem dedicado seu tempo e seu conhecimento ao meu trabalho. Obrigado por terem me permitido desenvolver competências e habilidades que serão de extrema importância para minha vida pessoal e profissional. Vocês são grandes exemplos de professores, pesquisadores e médicos. Devo os resultados desta dissertação aos voluntários participantes do projeto e seus cuidadores, cujas contribuições são imensuráveis.

Aos residentes do Serviço de Neurologia do Ambulatório de Distúrbios de Movimento do HC-UFMG, por me auxiliarem e cederem seu tempo, acompanhando-me na avaliação dos pacientes. Obrigado pela imensa ajuda.

Agradeço ainda a minha mulher, Isabella, por sua paciência, compreensão e companheirismo nessa jornada. Agradeço a todas as pessoas que de uma forma ou de outra contribuíram para a conclusão de mais uma etapa em minha vida. Muito obrigado!

“O correr da vida embrulha tudo.  
A vida é assim: esquentando e esfria,  
Aperta e daí afrouxa,  
Sossega e depois desinquieta.  
O que ela quer da gente é coragem”  
(João Guimarães Rosa, Grande Sertão:  
*Veredas*, 1956)

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa cujo comprometimento motor tem como sintomas cardinais o tremor, a bradicinesia, a rigidez da marcha e a instabilidade postural. Apresenta também sintomas não motores (SNM) dentre os quais destacam-se a depressão, o declínio cognitivo, a constipação intestinal, a anosmia, a dor e o distúrbio do sono REM. Estes impactam na qualidade de vida e mortalidade dos pacientes.

**Objetivo:** Investigar nos pacientes com DP a existência de associação entre os SNM e a progressão da piora do UPDRS após dois anos de acompanhamento e avaliar se a idade de início dos sintomas determina diferentes padrões associativos entre as escalas.

**Métodos:** A amostra foi composta por 48 integrantes (43 a 92 anos, ambos os sexos), diagnosticados com DP, subdivididos conforme a idade de início dos sintomas em grupo DP de início Precoce ( $\leq 50$  anos), e grupo DP de início Tardio ( $> 50$  anos). No momento do recrutamento, amostra data base (n48; DP Precoce n23; DP Tardio n25), foram aplicadas as escalas de Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Escala de avaliação de Demência de Mattis (DRS), Teste de Figuras de Nitrini, Fluência verbal de animais (FV animais), Escala de Pfeffer (QPAF), Escala de Apatia, Inventário de Depressão de Beck (BDI), Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) e Escala Unificada de Avaliação de Doença de Parkinson (UPDRS). Após 2 anos, amostra Seguimento (n31; DP Precoce n16; DP Tardio n15), foi reaplicada a escala de UPDRS. Foi realizada análise transversal, comparando os grupos, e longitudinal, comparando cada grupo consigo após 2 anos, além de teste estatístico associativo (estatística gama) entre o desempenho em cada escala e o  $\Delta$ -UPDRS [UPDRS final (Seguimento) – UPDRS Inicial (Data Base)].

**Resultados:** O grupo DP Precoce apresentou tempo médio de diagnóstico significativamente maior (diferença de 5,96 anos, (Data-base) e 5,18 anos, (Seguimento) e melhor desempenho no teste de figuras de Nitrini. À análise longitudinal houve piora significativa no UPDRS partes III e total no grupo DP Precoce e UPDRS partes II, III e total no grupo DP Tardio. A piora do UPDRS não diferiu entre os grupos. Associações significativas negativas foram encontradas no grupo DP Precoce ( $\Delta$ -UPDRS I e a escala DRS;  $\Delta$ -UPDRS II e as escalas de DRS, Figuras de Nitrini, escala de Apatia;  $\Delta$ -UPDRS III e as escalas de MEEM, Figuras de Nitrini;  $\Delta$ -UPDRS Total e as escalas de DRS, Figuras de Nitrini, FV animais) e no Grupo DP Tardio ( $\Delta$ -UPDRS I e a escala de DRS;  $\Delta$ -UPDRS II e as escalas de DRS e BDI) associando menores escores nas referidas escalas a piora mais acentuada dos escores no  $\Delta$ -UPDRS. Associação positiva entre  $\Delta$ -UPDRS III e as escalas de QFAP e DRS foram encontradas no grupo DP Tardio, relacionando maiores escores nestas escalas a piora mais acentuada dos escores no  $\Delta$ -UPDRS.

**Conclusão:** A maior intensidade dos SNM, sobretudo declínio cognitivo, se correlaciona com pior desempenho funcional e motor na escala de UPDRS. As associações variam de acordo com a idade de início dos sintomas, ocorrendo em maior número no grupo DP Precoce e de forma pontual no grupo DP Tardio.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson, Sintomas não motores, UPDRS



## ABSTRACT

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease whose motor impairment has as cardinal symptoms tremor, bradykinesia, gait rigidity and postural instability. It also presents non-motor symptoms (NMS), among which depression, cognitive decline, intestinal constipation, anosmia, pain and REM sleep disorder stand out. These impact on the quality of life and mortality of patients.

**Objective:** To investigate in PD patients the existence of an association between the NMS and the progression of the worsening of the UPDRS after two years of follow-up and to assess whether the age of onset of symptoms determines different associative patterns between scales.

**Methods:** The sample consisted of 48 members (43 to 92 years old, both gender), diagnosed with PD, subdivided according to the age of onset of symptoms in Early onset PD group ( $\leq 50$  years old), and Late onset PD group ( $> 50$  years). At the time of recruitment, sample Base-line (n48; Early onset PD n23; Late onset PD n25), were applied the scales of Mini Mental State Examination Scale (MMSE), Mattis Dementia Rating Scale (DRS), Nitrini Figures Test, Verbal fluency of animals (FV animals), Pfeffer Scale (QPAF), Apathy Scale, Beck Depression Inventory (BDI), Neuropsychiatric Inventory (NPI) and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). After 2 years, the Follow-up sample (n31; Early onset PD n16; Late onset PD n15), the UPDRS scale was reapplied. A cross-sectional analysis was performed, comparing the groups, and a longitudinal analysis, comparing each group with itself after 2 years, in addition to associative statistical testing (gamma statistics) between the performance on each scale and the  $\Delta$ -UPDRS [Final UPDRS (Follow-up) - Initial UPDRS (Base-line)].

**Results:** The Early onset PD group had a significantly longer mean time of diagnosis (difference of 5.96 years, (Base-line) and 5.18 years, (Follow-up) and better performance in the Nitrini figure test. Significant in the UPDRS parts III and total in the Early onset PD group and UPDRS parts II, III and total in the Late onset PD group. The worsening of the UPDRS did not differ between groups. Significant negative associations were found in the Early onset PD group ( $\Delta$ -UPDRS I and DRS scale;  $\Delta$ -UPDRS II and the scales of DRS, Nitrini figures, Apathy scale;  $\Delta$ -UPDRS III and the scales of MEEM, Nitrini figures; Total  $\Delta$ -UPDRS and the scales of DRS, Nitrini figures, FV animals) and in the Late onset PD group ( $\Delta$ -UPDRS I and the DRS scale;  $\Delta$ -UPDRS II and the scales of DRS and BDI) associating lower scores on the referred scales with the more pronounced worsening of the  $\Delta$ -UPDRS scores. Positive association between  $\Delta$ -UPDRS III and the scales of QFAP and DRS were found in the Late onset PD group, relating most other scores on these scales the most marked worsening of the  $\Delta$ -UPDRS scores.

**Conclusion:** The greater intensity of NMS, especially cognitive decline, correlates with worse functional and motor performance on the UPDRS scale. Associations vary according to the age of onset of symptoms, occurring in greater numbers in the Early onset PD group and occasionally in the Late onset PD group.

**Keyword:** Parkinson's disease, Non-motor symptoms, UPDRS

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDI – Inventário de Depressão de Beck

CCL - Comprometimento cognitivo leve

Delta UPDRS ( $\Delta$ -UPDRS): [UPDRS final (2017-2018) – UPDRS Inicial (2015-2016)]

DP / PD – Doença de Parkinson / Parkinson Disease

DP Precoce – Doença de Parkinson de Início Precoce

DP Tardio – Doença de Parkinson de Início Tardio

FV Animais – Teste de Fluência Verbal de Animais

HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

IADL - Instrumental Activities of Daily Living (IADL).

MCI – Comprometimento cognitivo moderado (Mild Cognitive Impairment)

MDS – Sociedade de Distúrbios de Movimento (Movement Disorder Society)

MMSE / MEEM – Miniexame do Estado mental

NPI – Inventário Neuropsiquiátrico

PD – Parkinson's Disease

QPAF – Questionário de Pfeffer

SM / MS – Sintomas Motores / Motor Symptoms

SNC- Sistema Nervoso Central

SNM / NMS – Sintomas não motores / Non- Motor Symptoms

SNPc – Substância Nigra pars compacta

TCLE – Termo de consentimento livre esclarecido

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UPDRS -Escala Unificada de avaliação da Doença de Parkinson / Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Análise dos dados: Transversal e Longitudinal.....	29
Figura 2: Análise dos dados: testes Associativos.....	30
Figura 3: Determinação do valor de Gama .....	31
Figura 4: Panorama Geral das Análises Estatísticas.....	33
Figura 5: Panorama Geral dos Testes Associativos.....	34
Figura 6: Resumo dos Resultados – Análise Estatística da Amostra Data Base.....	40
Figura 7: Resumo dos Resultados – Análise Estatística da Amostra Seguimento.....	44
Figura 8: Resumo dos Resultados – Análise estatística Longitudinal.....	46
Figura 9: Resumo dos Resultados – Testes Associativos.....	55

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização do Grupo de Pacientes com Doença de Parkinson amostra Data-base (2015-2016).....	36
Tabela 2: Avaliação do desempenho motor dos pacientes Doença de Parkinson amostra Data-base(2015–2016) .....	37
Tabela 3: Avaliação do desempenho Cognitivo/Comportamental dos pacientes com Doença de Parkinson amostra Data-base (2015-2016) .....	39
Tabela 4: Caracterização do grupo de pacientes com Doença de Parkinson amostra Seguimento (2017-2018) .....	42
Tabela 5: Avaliação do desempenho motor dos pacientes com Doença de Parkinson amostra Seguimento (2017-2018) .....	43
Tabela 6: Avaliação longitudinal das características clinicas do grupo de pacientes com Doença de Parkinson após dois anos de acompanhamento amostra (2015-2016/2017-2018).....	47
Tabela 7: Avaliação longitudinal do desempenho motor dos pacientes com Doença de Parkinson após dois anos de acompanhamento amostra (2015-2016/2017-2018).....	48
Tabela 8: Testes Associativos: $\Delta$ -UPDRS x Escalas Cognitivas.....	50
Tabela 9: Testes Associativos: $\Delta$ -UPDRS x Escalas Comportamentais .....	53
Tabela 10. Testes Associativos: minixame do Estado Mental (MMSE) X $\Delta$ - UPDRS.....	56
Tabela 11: Testes Associativos: Escala de Avaliação de Demência - Mattis (DRS- Atenção) X $\Delta$ -UPDRS).....	57
Tabela 12. Testes Associativos: Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Iniciativa/Preservação) X $\Delta$ -UPDRS.....	58
Tabela 13. Testes Associativos: Escala de Avaliação de Demência – MATTIS (DRS - Memória) X $\Delta$ -UPDRS.....	59

Tabela 14. Testes Associativos: Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Total) X $\Delta$ -UPDRS).....	60
Tabela 15. Testes Associativos: Inventário de Depressão de Beck (BDI) X $\Delta$ -UPDRS.....	61
Tabela 16. Testes Associativos: Fluência Verbal de Animais X $\Delta$ -UPDRS.....	62
Tabela 17. Testes Associativos: Teste de Figuras de NITRINI (Memória Imediata) X $\Delta$ -UPDRS.....	63
Tabela 18. Testes Associativos: Teste de Figuras de NITRINI (Memória 5') X $\Delta$ - UPDRS.....	64
Tabela 19. Testes Associativos: Questionário de PFEFFER (QPAF) X $\Delta$ -UPDRS.....	65
Tabela 20. Testes Associativos: Escala de Apatia X $\Delta$ UPDRS.....	72
Tabela 21: Testes Associativos: Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) X $\Delta$ -UPDRS.....	(anexo XIII)
Tabela 22. Testes Associativos: Escala de Avaliação de Demência – MATTIS (DRS - Construção) X $\Delta$ -UPDRS... ..	(anexo XIV)
Tabela 23. Testes Associativos: Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Conceituação) X $\Delta$ -UPDRS.....	(anexo XV)
Tabela 24. Testes Associativos: Teste de Figuras de NITRINI (Memória Incidental) X $\Delta$ UPDRS.....	(anexo XVI)
Tabela 25. Testes Associativos: Teste de Figuras de NITRINI (Aprendizado) X $\Delta$ -UPDRS.....	(anexo XVII)
Tabela 26. Testes Associativos: Teste de Figuras de NITRINI (Reconhecimento) X $\Delta$ -UPDRS.....	(anexo XVIII)

## SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO .....	15
I.1 JUSTIFICATIVA.....	20
II OBJETIVOS E MÉTODOS .....	21
II.1 Hipótese do Trabalho.....	21
II.2 Objetivo Geral.....	21
II.3 Objetivos Específicos .....	21
II.4 MÉTODOS .....	22
II.5 Avaliação Clínica.....	24
II.6 Análise dos dados .....	28
II.7 Plano de análise estatística.....	30
III RESULTADOS .....	35
III.1 Amostra Data-Base.....	35
.....	40
III.2 Amostra Seguimento .....	41
.....	44
III.3 Análise Longitudinal dos Dados.....	44
III.4 Resultados dos Testes Associativos .....	49
IV DISCUSSÃO.....	68
IV.1 Avaliação Cognitiva.....	68
IV.2 Avaliação Neuropsiquiátrica .....	72
IV.3 Testes Associativos .....	73
V CONCLUSÃO.....	78
V.1 PERSPECTIVAS FUTURAS .....	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	81
ANEXOS .....	87
ANEXO I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	88

Anexo II – Roteiro de Avaliação Clínica .....	90
Anexo III - Escala de UPDRS – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS).....	93
Anexo IV – Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) .....	95
Anexo V - Escala de avaliação de demência de Mattis (DRS) .....	96
Anexo VI – Inventário de Depressão de Beck (BDI).....	110
ANEXO VII: Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) .....	113
ANEXO VIII: Questionário de Atividade Funcional - PFEFFER .....	114
ANEXO IX: Teste de Figuras de Nitrini .....	115
ANEXO X: Escala de Apatia .....	121
ANEXO XI: Fluência Verbal de Animais .....	122
ANEXO XII: Detalhamento do Plano Estatístico .....	123
ANEXO XIII: Distribuição dos grupos por escore: escala de MMSE.....	125
ANEXO XIV: Distribuição dos grupos por escore: escala de MATTIS(DRS) .....	126
ANEXO XV: Tabela 21. Testes Associativos: Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) X $\Delta$ - Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS). .....	128
ANEXO XVI: Tabela 22. Testes Associativos: Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Construção) X $\Delta$ -Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS) .....	129
ANEXO XVII: Tabela 23. Testes Associativos: Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Conceituação) X $\Delta$ -Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS).....	130
ANEXO XVIII: Tabela 24. Testes Associativos: Teste de Figuras de NITRINI (Memória Incidental) X $\Delta$ -Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS) .....	131
ANEXO XIX: Tabela 25. Testes Associativos: Teste de Figuras de NITRINI (Aprendizado) X $\Delta$ -Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS) .....	132
ANEXO XX: Tabela 26. Testes Associativos: Teste de Figuras de NITRINI (Reconhecimento) X $\Delta$ -Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS)...	133

## APRESENTAÇÃO

A presente dissertação foi estruturada em cinco partes: i) Introdução, contendo uma breve revisão da literatura acerca do tema e justificativa; ii) Objetivos e Métodos; iii) Resultados; iv) Discussão; v) Conclusão e perspectivas futuras.

## I INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) caracteriza-se como um distúrbio neurodegenerativo multifatorial, complexo, que conduz a alterações dos controles motor e não motor. Representa a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo (Rizek, Kumar *et al.* 2016). Pode ser definida pela presença de bradicinesia e de, pelo menos, mais um dos seguintes sinais: tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural (Goetz, Tilley *et al.* 2008). Em países industrializados, a prevalência da doença é de 0,3% da população em geral e cerca de 1% dentre os indivíduos com mais de 60 anos. Quando considerada toda a população mundial, estima-se uma prevalência de aproximadamente 1 a 2% acima dos 65 anos, com cerca de 6 milhões de pessoas acometidas independentemente da idade (De Lau and Breteler 2006). O aumento de incidência ocorre progressivamente com o envelhecimento, atingindo até 3,5% da população acima de 80 anos (Nussbaum and Ellis 2003, Rizek, Kumar *et al.* 2016, Tang, Huang *et al.* 2016). No estudo realizado na corte de Bambuí em Minas Gerais, foram avaliados 1.186 participantes com idade maior ou igual a 64 anos. A prevalência da doença foi de 3,3% em maiores de 60 anos, sendo estratificada em 0,8% entre 64-69 anos, 2,9% entre 70 -74 anos, 2,8% entre 75-79 anos, 8,5% de 80- 84 anos e 14,3% acima de 85 anos (Barbosa 2005, Barbosa, Caramelli *et al.* 2006).

Quando considerada a epidemiologia por faixas etárias, estima-se que aproximadamente 4-5% dos portadores da doença têm diagnóstico antes dos 50 anos de idade, sendo rara em indivíduos mais jovens. Antes dos 40 anos de idade, sua ocorrência tem alta correlação com fatores genéticos, sendo mais prevalente em populações em que há aproximação por consanguinidade (Vos, Allen *et al.* 2016, Tysnes and Storstein 2017). Em relação aos marcos etários para classificação dos pacientes quanto à DP esporádica, baseando-se exclusivamente na idade de início dos sintomas da DP, há na literatura alguma concordância em relação à divisão dos pacientes em DP de Início Precoce e DP de Início Tardio, podendo a idade de corte entre os grupos variar de 50 a 55 anos (Lücking, Dürr *et al.* 2000, Marder, Tang *et al.* 2010, Tang, Huang *et al.* 2016). Não existe, entretanto, consenso a este respeito e há ainda alguns



autores que defendem em seus trabalhos o corte de 40 a 45 anos (Andrade 1996, Arevalo, Jorge *et al.* 1997). A escolha da idade de 40 anos como corte é justificada do ponto de vista estatístico não guardando correlação com diferenças clínicas específicas de cada grupo. Segundo Gershanik and Nygaard (1990), este valor equivale a 2 desvios padrões abaixo da média de idade de início dos sintomas dos pacientes de sua série, a qual apresenta média de 61,8 anos e desvio padrão de 11,8 anos. Já um estudo brasileiro realizado em 2007 sugere que os pacientes com DP de início antes dos 45 anos, têm características que os diferem daqueles com sintomas de início tardio (*Bertucci Filho, Teive et al.* 2007). Existem, entretanto, ressalvas e controvérsias quando consideramos tais faixas etárias. Estudos envolvendo mapeamento genético têm estabelecido uma correlação positiva entre paciente com DP com sintomas de início abaixo dos 45 anos e mutações gênicas, dentre elas aquelas envolvendo os genes *PARKIN*, *PINK1* e *DJ-1* (Lücking, Dürr *et al.* 2000, Tang, Xiong *et al.* 2006, Kasten, Hartmann *et al.* 2018). Estudos genéticos de um modo geral tem adotado a faixa de 21 - 40 anos como definidora do grupo DP de início precoce por entender que nesta faixa etária para predominância de etiologia genética. (Abbas, Govindappa *et al.* 2016) O estabelecimento arbitrário do valor de corte etário tem sido constante nos estudos comparativos para definição dos grupos DP de início Precoce e DP de início tardio, tendo sido realizada desde o início dos trabalhos relacionados a DP. (Butterfield, Valanis *et al.* 1993, Park, Youn *et al.* 2018). As alegações dos diferentes autores são distintas e incluem características ora demográficas, ora clínicas e algumas vezes características inerentes a estrutura da própria amostra. (Schrag and Schott 2006). A idade de 50 anos como corte etário é defendida por alguns autores como adequada para os estudos clínicos, estabelecendo como definição de DP idiopático de início precoce aqueles pacientes cujos sintomas motores tiveram início entre 21 e 50 anos de idade e ausência de mutações genéticas. (Gibb and Lees 1988, Ferguson, Rajput *et al.* 2016). Apesar de todas as controvérsias relativas à aos cortes etários para distinção dos subgrupos da doença de Parkinson, há na literatura vigente certo consenso em relação a idade de 50 anos, como valor mais comumente utilizado para definir os subgrupos da DP baseado na idade de início dos sintomas, motivo pelo qual este critérios foi adotado para o presente trabalho. (Lücking, Dürr *et al.* 2000, Marder, Tang *et al.* 2010, Tang, Huang *et al.* 2016)

No Brasil, a DP não é de notificação compulsória e os dados disponíveis são estimados. Em 2005, um estudo de projeção mundial do número de pacientes acometidos pela DP estimou haver no Brasil, baseando-se nos dados disponíveis nos países vizinhos da América Latina, aproximadamente 220 mil pacientes com a doença e sugeriu que este valor possa dobrar até o

ano de 2030 (Dorsey and Bloem 2018, Rossi, Berger et al. 2018). Tal prevalência é uma das mais altas já estimadas no mundo. O diagnóstico da DP é clínico, baseado na presença de sinais e sintomas típicos, e na exclusão de outras causas de parkinsonismo. O teste farmacológico com levodopa, resultando em resposta clínica satisfatória também auxilia no diagnóstico (Hughes, Daniel *et al.* 1992, Martí and Tolosa 2013). O diagnóstico definitivo, no entanto, somente é possível com a realização de exame histopatológico *post mortem*. Patologicamente, a DP é caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos da substância negra *pars compacta* (SNPc) e pela presença de corpos de Lewy (inclusões intracitoplasmáticas com alto conteúdo da proteína  $\alpha$ -sinucleína oligomerizada) nos neurônios remanescentes (Samii 2004). Não se sabe, entretanto, qual o real papel desempenhado pelos corpos de Lewy, mas se evidencia, nas regiões do cérebro acometidas, extensa associação entre sua presença e considerável perda neuronal adjacente (Cookson 2017). A alfa-sinucleína é abundantemente expressa no SNC, porém sua exata função fisiológica permanece desconhecida.

Apesar de tradicionalmente compreendida como um “distúrbio do movimento”, a DP também apresenta grande variedade de sintomas não motores (SNM), os quais podem ser considerados tão incapacitantes quanto os sintomas motores (Sveinbjornsdottir 2016). Alguns SNM podem preceder as manifestações motoras da DP por vários anos, como é o caso dos distúrbios gastrointestinais, da hiposmia e do distúrbio comportamental do sono REM, sendo estes considerados sintomas prodrômicos da DP (Jain and Goldstein 2012). Não é infrequente que a apresentação dos SNM possa, inclusive, conduzir o paciente a outros diagnósticos diferenciais, atrasando assim o diagnóstico específico da DP (O'Sullivan, Williams *et al.* 2008).

A heterogeneidade de manifestações clínicas parece resultar do acometimento de múltiplas áreas do sistema nervoso central (SNC). A avaliação *post mortem* dos cérebros de pacientes com DP revelou que o processo degenerativo ocorre além do sistema dopaminérgico, atingindo também diversos núcleos cerebrais, tais como os núcleos da raphe, *locus ceruleus*, núcleo dorsal do vago, além estruturas do sistema límbico, neocortex e sistema autonômico periférico (Bower, Maraganore et al. 1999, Braak, Rüb et al. 2003, Holdorff 2006, Stern, Lang et al. 2012). Os SNM, portanto, são manifestações clínicas de degeneração extensa do SNC e podem ser categorizados em: distúrbios de funções autonômicas (constipação intestinal, incontinência urinária, disfagia, salivação, disfunções sexuais, hipotensão postural), distúrbios do sono (hipersonia, insônia, fragmentação do sono e distúrbios comportamentais do sono REM), distúrbios cognitivos e psiquiátricos (demência, depressão, ansiedade, apatia, psicose) e sintomas sensoriais (hiposmia e dor), cuja apresentação e intensidade podem variar entre os

pacientes, mas tendem a persistir ao longo do tempo, coexistindo com outros sintomas ao longo do curso da doença (Shulman, Taback *et al.* 2001, Chen, Burton *et al.* 2013). Os SNM, portanto, são responsáveis por considerável aumento de morbidade e mortalidade (Fredericks, Norton *et al.* 2017). Os transtornos cognitivos e sintomas depressivos têm ainda grande importância devido ao impacto que provocam na qualidade de vida do paciente e do cuidador, além de contribuírem significativamente para o aumento das hospitalizações ou institucionalizações e, conseqüentemente, para os gastos com saúde (Gallagher and Schrag 2012).

Na DP, a disfunção cognitiva apresenta-se como um espectro que abrange desde o comprometimento cognitivo leve (CCL) até a demência. O CCL associado à DP é definido como declínio cognitivo não compatível com a idade e o nível educacional do paciente, mas ainda incapaz de comprometer a autonomia para as atividades de vida diária. Resulta do acúmulo gradual de lesões no SNC, acarretando declínio das funções executivas e da memória, constituindo uma fase prodrômica para o diagnóstico de demência (Litvan, Goldman *et al.* 2012). A ocorrência de CCL na DP é considerada fator preditor para demência em até 80% dos pacientes ao longo do tempo (Aarsland, Andersen *et al.* 2003). O declínio cognitivo em diferentes domínios pode estar presente desde estágios iniciais da doença e evolui progressivamente com envelhecimento. Embora dificuldades de atenção e memória episódica sejam frequentes, o prejuízo na função executiva é o déficit cognitivo mais comum em pacientes com DP. Fatores de risco para declínio cognitivo na DP incluem idade avançada, baixa escolaridade, longo tempo de evolução da doença, gravidade dos sintomas motores, depressão e psicose (Kummer and Teixeira 2009). Vale a pena mencionar que pacientes com DP apresentam um risco de 4 a 6 vezes maior de desenvolver demência comparados à população geral da mesma faixa etária (Pagonabarraga and Kulisevsky 2012). Dentre os pacientes com DP acima de 65 anos, a prevalência estimada de demência é 31,3%, sendo considerada subestimada em razão do aumento progressivo da ocorrência de quadros demência com envelhecimento. Em relação à população geral acima dos 65 anos, estima-se a prevalência de DP associada à demência em torno de 0,5% (Aarsland, Zaccai *et al.* 2005). O “*The Sydney multicenter study of Parkinson’s Disease*”, realizou um estudo de seguimento com 136 pacientes e, após 20 anos de acompanhamento, constatou que 20 dos 30 (83%) sobreviventes haviam desenvolvido demência, sugerindo, portanto, que o acometimento cognitivo associado à DP é progressivo e inevitável, considerando as formas de tratamento atualmente disponíveis (Hely, Reid *et al.* 2008).

Em relação à depressão, ressalta-se sua ocorrência em várias doenças neurodegenerativas, não apenas na DP. Entretanto, a incidência parece ser maior entre os pacientes diagnosticados com DP e o início dos sintomas depressivos pode até mesmo preceder os sintomas motores (Shiba, Bower *et al.* 2000, Gallagher and Schrag 2012). A ocorrência de depressão clinicamente significativa na DP pode chegar a 35% e alguns autores afirmam que a depressão é o principal fator impactante na qualidade de vida na DP (Kummer and Teixeira 2009, Scalzo, Kummer *et al.* 2009). Em pacientes com DP, as características dominantes da depressão incluem falta de energia, lentificação psíquica e irritabilidade, enquanto sentimentos de fracasso ou de culpa estão geralmente ausentes (Bonnet, Jutras *et al.* 2012). Muitos fatores podem contribuir para a depressão na DP como, por exemplo, as complicações motoras, duração ou gravidade da doença, incapacidade de execução das atividades de vida diária e distúrbios do sono (Dissanayaka, Sellbach *et al.* 2011, Gallagher and Schrag 2012).

De acordo com Nakabayashi, Chagas *et al.* (2008) a associação entre a idade de início dos sintomas e a ocorrência de depressão não é consensual, havendo estudos que afirmam ocorrer maior incidência de depressão nos indivíduos com DP de início precoce quando comparados ao DP tardio (Kostic, Filipović *et al.* 1994, Tandberg, Larsen *et al.* 1996). Outros trabalhos, entretanto, não encontraram correlação estatística entre a idade de início dos sintomas da DP e maior incidência de sintomas depressivos (Rojo, Aguilar *et al.* 2003, Wichowicz, Sławek *et al.* 2006). Dessa forma, a existência ou não de tal associação permanece, ainda, indefinida.

O diagnóstico de depressão na DP é extremamente complexo, em razão da sobreposição de outras características e sintomas clínicos inerentes à própria doença, tais como perda de motivação, fadiga, e distúrbios do sono. Muitos pacientes costumam relatar menos os sentimentos de culpa e fracasso e tendem a apresentar altos níveis de ansiedade, o que faz que muitos sejam diagnosticados com quadros de distímia e, às vezes, depressão menor ao invés de distúrbio de depressão maior (Simuni and Sethi 2008).

Embora depressão e declínio cognitivo sejam muito comuns na DP, essas manifestações ainda são subdiagnosticadas por clínicos que frequentemente têm como foco os sintomas motores típicos da doença. Recentemente, a demanda por reconhecimento precoce dos SNM ganhou atenção na pesquisa sobre a DP, uma vez que essas condições têm grande impacto na institucionalização e na mortalidade associadas à doença (Chaudhuri, Yates *et al.* 2005, Jain and Goldstein 2012).

## I.1 JUSTIFICATIVA

Apesar da alta prevalência e importante morbidade, os SNM em DP são comumente subdiagnosticados. Em relação à depressão na DP, a complexidade da distinção clínica dos sintomas, resultado da sobreposição de outras características inerentes à própria doença, atrasa o diagnóstico específico da DP e conduz muitas vezes o paciente a outros diagnósticos e tratamento equivocados, as vezes ineficazes (O'Sullivan, Williams *et al.* 2008). Há na literatura, vários estudos relacionados ao diagnóstico da depressão em portadores de DP, majoritariamente destinados a compreensão de sua incidência, prevalência e das comorbidades associadas (Dashtipour, Johnson *et al.* 2015, Goodarzi, Mrklas *et al.* 2016). Há estudos que afirmam haver maior incidência de depressão nos indivíduos com DP de início Precoce quando comparados ao DP Tardio (Kostic, Filipović *et al.* 1994, Tandberg, Larsen *et al.* 1996). Esse achado pode ser parcialmente explicado pela presença de mutações no gene *PARKIN* (relativamente comum em DP de início precoce): esse biomarcador parece ser um bom preditor de depressão com um menor impacto nas funções executivas (Song, Shen *et al.* 2020). Outros trabalhos, entretanto, não encontraram correlação estatística entre a idade de início dos sintomas da DP e maior incidência de sintomas depressivos (Rojo, Aguilar *et al.* 2003, Wichowicz, Ślawek *et al.* 2006).

A disfunção cognitiva ocorre de forma lenta e gradual ao longo do curso da DP, podendo ainda preceder os SM em anos, tornando-se muitas vezes, fator de confusão para seu diagnóstico (Aarsland, Andersen *et al.* 2003). Ansiedade e humor depressivo são fatores de risco para complicações motoras (encurtamento de duração da levodopa e discinesia tardia) as quais estão associados a maior mortalidade em quatro anos (Santos-García, Suárez-Castro *et al.* 2018). Ainda em relação ao déficit cognitivo, a apatia pode também ser um preditor de piora (Martin, McDonald *et al.* 2020).

O efeito da presença dos sintomas não motores sobre o componente motor carece de informações mais robustas, dessa forma, objetiva-se investigar os SNM (depressão e declínio cognitivo) na DP e verificar como a incidência e a intensidade destes se associam com a progressão dos SM, além de avaliar se a relação dessas variáveis clínicas difere entre pacientes com DP de início precoce e tardio.

A hipótese construída nesse estudo é a de que a expressão dos sintomas não motores da DP e seu comprometimento funcional estão associados a piora mais acentuada do desempenho na escala de UPDRS ao longo da evolução da doença.

## **II OBJETIVOS E MÉTODOS**

### **II.1 Hipótese do Trabalho**

Perguntas científicas que nortearam o presente trabalho:

- 1) Existe associação entre a intensidade dos sintomas não motores e a piora do desempenho no UPDRS?
- 2) Existindo associação, piores desempenhos cognitivos, depressão e transtornos comportamentais estão associados a piora motora mais acentuada ao longo da evolução da doença?
- 3) Existindo associação, a mesma ocorre de forma distinta entre os indivíduos com DP de início precoce e tardio?

### **II.2 Objetivo Geral**

Avaliar nos pacientes com DP a existência de associação entre o declínio cognitivo, a depressão e os transtornos comportamentais em relação a progressão da piora do desempenho na escala de UPDRS após dois anos de acompanhamento.

### **II.3 Objetivos Específicos**

- 1) Investigar a associação entre a intensidade dos sintomas não motores (declínio cognitivo, depressão e transtornos comportamentais) e as subescalas de desempenho funcional (UPDRS parte II) e motor (UPDRS parte III);
- 2) Avaliar se a associação entre os sintomas depressivos, cognitivos e comportamentais e a piora mais acentuada do desempenho na escala de UPDRS ao longo do curso da doença varia de acordo com a idade de início dos sintomas.

## II.4 MÉTODOS

O presente trabalho é parte do projeto intitulado: “*Sintomas não motores na doença de Parkinson: estudo da associação de parâmetros cognitivos e comportamentais com biomarcadores de imagem*” coordenado pelos professores, Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior e Prof. Leonardo Cruz de Souza, conduzido no Núcleo de Excelência no Estudo de Biomarcadores em Doenças Humanas (NEBiD), Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica e Ambulatório de Distúrbios de Movimento do HC-UFMG, Faculdade de Medicina – UFMG.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG sob protocolo CAAE-0417.0.203.000-11. Todos os participantes, ou seus acompanhantes quando apropriado, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, anexo I) antes de serem incluídos na pesquisa.

Foi realizado um estudo transversal observacional, envolvendo pacientes diagnosticados com DP idiopática. Os pacientes foram recrutados do Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG entre os anos de 2015 e 2016, sendo incluídos em um banco de dados especificamente constituído para esse estudo.

O banco de dados supracitado contém 48 pacientes portadores de DP, com faixa etária de 43 a 92 anos de ambos os sexos. Todos os participantes da pesquisa foram submetidos à avaliação clínica incluindo dados referentes à história familiar, comorbidades, tratamentos e medicamentos utilizados. Neoplasia, outra doença neurológica, psiquiátrica e/ou neurodegenerativa (exceto DP para os grupos de pacientes) foram considerados critérios de não-inclusão.

Em seguida, os pacientes foram submetidos à aplicação de testes cognitivos, comportamentais e de humor, além de avaliação da gravidade dos sintomas motores e funcionais da doença.

A fim de aprofundarmos nossa investigação sobre alterações cognitivas e de humor na DP e suas correlações com a idade de início dos sintomas e o tempo de evolução da doença,

realizamos a caracterização do grupo de participantes do banco de dados 2015-2016. Para tal, esses foram divididos em dois grupos de interesse, definidos a partir da idade de início dos sintomas da DP.

Para o presente estudo, adotamos como critério a idade de 50 anos como corte etário para distinguir os grupos DP-Precoce vs DP-Tardio. Esse critério já foi adotado em estudos prévios, demonstrando ser adequado para trabalhos que se destinaram a comparar características clínicas entre os grupos (Tanner, Ottman *et al.* 1999, De Lau and Breteler 2006, Barrett, Hac *et al.* 2015, Ferguson, Rajput *et al.* 2016).

Desta forma, o grupo total de participantes denominado “Amostra Global” foi estratificado em grupo DP-Precoce, com idade de início dos sintomas igual ou inferior a 50 anos, e DP-Tardio com idade de início dos sintomas superior a 50 anos.

Além da caracterização da amostra inicial, realizamos também o acompanhamento longitudinal dos indivíduos. Para tal, eles foram reavaliados nos anos de 2017 e 2018, ou seja, com intervalo de 2 anos em relação à avaliação inicial. Durante esse período, os pacientes foram submetidos novamente à entrevista e avaliação clínica. A entrevista estruturada foi realizada antes ou após a consulta neurológica de acompanhamento de rotina desses pacientes e o modelo encontra-se no material suplementar (anexo II). Além da entrevista, na mesma ocasião foi reaplicada a escala de UPDRS para avaliação da gravidade das alterações motoras dos pacientes. Eles foram ainda encaminhados para novamente serem submetidos a bateria de avaliação neuropsicológica contendo os mesmos testes realizados na primeira avaliação, conduzida por neuropsicóloga devidamente habilitada. Porém, os resultados destes últimos não serão apresentados no presente trabalho, sendo objeto da continuação deste estudo.

A partir da coleta de tais informações, foi possível avaliar a progressão das alterações motoras dos pacientes após 2 anos de acompanhamento. Para tal, foi mantida a estratificação inicial nos grupos DP de início precoce e tardio. Dessa forma, foi possível realizar a avaliação longitudinal dos pacientes comparando-os consigo em sua progressão como subgrupo. Estabelecemos assim um estudo da frequência dos sintomas não motores bem como de sua correlação com a progressão dos sintomas motores dos pacientes com DP no período considerado.



## II.5 Avaliação Clínica

A avaliação clínica foi conduzida por profissionais distintos, sendo um deles médico residente do serviço de neurologia, o qual realizou a avaliação clínica e aplicação da escala de UPDRS na amostra data base, além de coordenar a realização dos demais testes cognitivos e comportamentais por profissionais da neuropsicologia. As avaliações clínicas e motoras da amostra seguimento foram realizadas pelo autor do trabalho, aprovado no curso *MDS-UPDRS Training Program & Certificate Exercise*, certificado pela *International Parkinson and Movement Disorder Society*. Toda a coleta dos dados ocorreu sob supervisão de médicos neurologistas especialistas em distúrbios do movimento e as escalas para avaliação neuropsicológica foram aplicadas por psicólogo devidamente capacitado. O diagnóstico de DP foi baseado nos critérios do “*Movement Disorders Society (MDS) – Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson’s Disease*”, publicados em 2015 (Postuma, Berg *et al.* 2015). O diagnóstico de DP com demência associada foi realizado conforme critérios propostos pela *MDS - Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease* (Emre, Aarsland *et al.* 2007) O diagnóstico de depressão nos pacientes com DP foi baseado nos critérios do DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*, 1994), conforme sugestão da MDS (Starkstein and Brockman 2011). Após aplicação desse roteiro inicial, foram aplicadas escalas clínicas a fim de mensurar aspectos cognitivos, afetivos e comportamentais. Os grupos de pacientes com DP também foram submetidos à avaliação motora com a escala UPDRS.

Descrição breve das escalas clínicas utilizadas nessa pesquisa:

- 1) **Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS, anexo III):** A UPDRS (*Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*) é uma escala criada pela *Movement Disorder Society* (MDS) e tem sido a principal escala utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas da DP através do relato do próprio paciente e também de seus acompanhantes, além de observação e exame clínico. Compreende 42 itens divididos em 4 subseções, I: Atividade mental, comportamento e humor; II: Atividade de vida diária; III: Exame das funções motoras e IV: Complicações do tratamento (Fahn 1987).
- 2) **Mini exame do Estado Mental (MEEM, anexo IV):** É um importante instrumento para rastreio cognitivo largamente utilizado em todo o mundo. O objetivo principal

deste instrumento é avaliar a eficiência cognitiva global. O MEEM é composto por duas seções que medem funções cognitivas. A primeira seção contém itens que avaliam orientação, memória e atenção, totalizando 21 pontos; a segunda mede a capacidade de nomeação, de obediência a um comando verbal e a um comando escrito, de redação livre de uma sentença e de cópia de um desenho complexo (polígonos), perfazendo nove pontos. O escore total é de 30 pontos (Folstein, Folstein *et al.* 1975). Pode ser utilizado tanto como instrumento clínico quanto de pesquisa, sendo importante na detecção de perdas cognitivas, no seguimento evolutivo de doenças e no monitoramento de resposta ao tratamento ministrado. Tem sido largamente empregado em estudos epidemiológicos populacionais, fazendo parte integrante de várias baterias neuropsicológicas (Brucki, Nitrini *et al.* 2003). As notas de corte variam conforme a escolaridade, segundo publicação nacional de referência. Brucki, Nitrini *et al.* (2003) sugerem, para a aplicação da escala à população brasileira, que os valores de corte sejam adequados à escolaridade de cada indivíduo, dessa forma para o rastreamento de déficit cognitivo no Brasil são propostos os seguintes valores de corte: menor ou igual a 25 pontos para escolaridade de 1 a 4 anos, menor ou igual a 26,5 pontos para escolaridade de 5 a 8 anos, menor ou igual a 28 pontos para escolaridade de 9 a 11 anos e valor de corte menor ou igual a 29 pontos para escolaridade maior que 11 anos.(Almeida 1998, Brucki, Nitrini *et al.* 2003).

- 3) **Escala de avaliação de demência de Mattis (DRS, anexo V):** A DRS (*Mattis Dementia Rating Scale*) é um instrumento utilizado para avaliação cognitiva geral dos pacientes, sendo útil para triagem de demência. É constituída por 36 tarefas agrupadas em 5 subescalas, cada uma avaliando diferentes áreas cognitivas. São eles: Atenção (37 pontos), Iniciação / Perseveração (I / P) (37 pontos), Construção (6 pontos), Conceitualização (39 pontos) e Memória (35 pontos). Possui como nota máxima 144 pontos, sendo que quanto maior o escore, melhor desempenho. No Brasil, propõe-se como valor de corte 122 pontos para o diagnóstico de demência, com sensibilidade de 91,7% e especificidade de 87,8% (Porto, Fichman *et al.* 2003). Considerando o impacto da baixa escolaridade da população, o valor de corte sofre variações de acordo com as características do grupo que se pretende avaliar. Dessa forma, Porto (2006) propõe para a diferenciação entre pacientes com demência e controles a nota de corte < 128 pontos com sensibilidade de 90% e especificidade de

89,3 %. Na diferenciação entre pacientes com comprometimento cognitivo leve e controles, a nota de corte proposta é < 134 pontos com sensibilidade de 73,3% e especificidade de e 72,7%. Por investigar diferentes domínios cognitivos, a DRS tem sido sugerida para uso no diagnóstico de demência na DP (Emre, Aarsland *et al.* 2007).

- 4) **Inventário de Depressão de Beck (BDI, anexo VI):** O BDI (*Beck Depression Inventory*) é um instrumento de autoavaliação de sintomas depressivos composto por 21 grupos de afirmações, que incluem sintomas e atitudes com intensidade variável. Estas afirmações referem-se à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusação, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio de sono, fadiga, perda de apetite, preocupação somática e perda da libido (Beck and Steer 1984). Para cada um dos 21 grupos de afirmações, há possibilidade de resposta de 0 a 3, sendo 3 a forma mais grave do sintoma, com pontuação máxima entre 0-63. A partir dessas pontuações, é possível estabelecer a seguinte correlação clínica: Pontuação de 0 a 13: sem depressão; Pontuação de 14 a 19: depressão leve; Pontuação de 20 a 28: depressão moderada; Pontuação de 29 a 63: depressão grave. Portanto, quanto maior a nota na BDI, mais intenso é o sintoma depressivo. O BDI foi validado como instrumento de rastreio e diagnóstico de depressão na DP, inclusive com pacientes brasileiros (Silberman, Laks *et al.* 2006).
- 5) **Inventário neuropsiquiátrico (NPI, anexo VII):** O NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) é um instrumento para avaliação global de distúrbios comportamentais, investigando: delírio, alucinações, disforia, ansiedade, agitação/agressividade, euforia, desinibição, irritabilidade, apatia e atividade motora aberrante. Trata-se de instrumento de rastreio de rápida administração, examinando e pontuando apenas os domínios comportamentais que obtiveram respostas positivas às questões levantadas. Determina-se tanto a frequência quanto a gravidade de cada comportamento. As informações são obtidas de um cuidador familiar ao comportamento do paciente (Cummings, Mega *et al.* 1994).
- 6) **Questionário de Atividades da Vida Diária (PFEFFER (QPAF, anexo VIII):** É uma escala de 11 questões aplicada ao acompanhante ou cuidador da pessoa

discorrendo sobre a capacidade desse em desempenhar determinadas funções. As respostas seguem um padrão: sim é capaz (0); nunca o fez, mas poderia fazer agora (1); nunca fez e teria dificuldade agora (2); necessita de ajuda (2); não é capaz (3). A pontuação de seis ou mais sugere dependência funcional. A pontuação máxima é igual a 30 pontos (Dutra 2014).

- 7) **Teste de Memória de Figuras de Nitrini (Figuras de NITRINI, anexo IX):** Teste proposto por Negrini e colaboradores em 1994, para o exame de diferentes aspectos da memória episódica, consiste em 10 figuras. O paciente deve primeiramente nomeá-las (por ex. tartaruga, avião, etc.), constituindo a percepção visual; depois, há uma evocação de conteúdo imediata (memória incidental), seguida por nova apresentação do estímulo, nova evocação (memória imediata) e uma repetição desses dois procedimentos (aprendizagem). Após atividade distratora (por recomendação do autor, podem ser usados o Teste de fluência verbal de “animais” e o Teste do Desenho do Relógio), há uma nova evocação (memória tardia após 5 minutos) e uma tarefa de reconhecimento, em que os estímulos iniciais são apresentados juntamente a 10 distratares. Para avaliação do comprometimento da memória são propostos valores de corte distintos para cada um dos componentes da memória a saber: < 9 pontos para percepção visual (sensibilidade 50%; especificidade 96,6%); < 5 pontos para memória incidental (sensibilidade 90%; especificidade 83,3%); < 6 para memória verbal após 5 min (sensibilidade 93,33%; especificidade 100%) e < 9 para reconhecimento (sensibilidade 93,33%; especificidade 90%). O teste possui boa acurácia para o diagnóstico de demência, além de ser mais preciso para o diagnóstico dessas condições em pacientes analfabetos ou de baixa escolaridade do que os testes de aprendizagem da bateria CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease) (Nitrini, Lefèvre *et al.* 1994, Nitrini, Caramelli *et al.* 2004, Fiske, Gatz *et al.* 2007).
- 8) **Escala de Apatia (anexo X):** É um instrumento de avaliação deste sintoma em indivíduos com DP. É aplicada aos cuidadores do(a) paciente. Consiste de um instrumento constituído por 14 questões, com escores que variam de 0 a 3 pontos, permitindo uma pontuação total de 42 pontos. Maiores escores estão associados a sintomas mais graves. Sugere-se que escores médios superiores a 20 pontos possam ser definidores da existência desse sintoma nos indivíduos avaliados.(Starkstein, Ingram *et al.* 2005, Guimarães, Fialho *et al.* 2009).

- 9) **Fluência Verbal de Animais (FV ANIMAIS, anexo XI):** O teste de FV tem como objetivo a avaliação das funções executivas, bem como de aspectos semânticos da linguagem. O mais empregado em estudos brasileiros é o de categoria semântica (animais/minuto). Neste teste, solicita-se ao indivíduo que diga o maior número de animais no menor tempo possível. O escore é definido como o número de itens (excluindo-se as repetições) em um minuto. De acordo com Brucki (1997), as notas de corte que melhor discriminaram pacientes de controles foram 9 pontos para escolaridade < 8 anos e 13 pontos para escolaridade mais alta (classe de evidência IV). A sensibilidade e a especificidade do teste em analfabetos foram baixas (75% e 79%, respectivamente). O teste de fluência verbal pode apresentar alterações em diferentes processos patológicos, tais como a doença de Alzheimer ou a demência frontotemporal. Fornece informações acerca da capacidade de armazenamento do sistema de memória semântica, da habilidade de recuperar a informação guardada na memória semântica e do processamento das funções executivas, especialmente a capacidade de organizar o pensamento e as estratégias utilizadas para a busca de palavras (Nitrini, Caramelli *et al.* 2005).

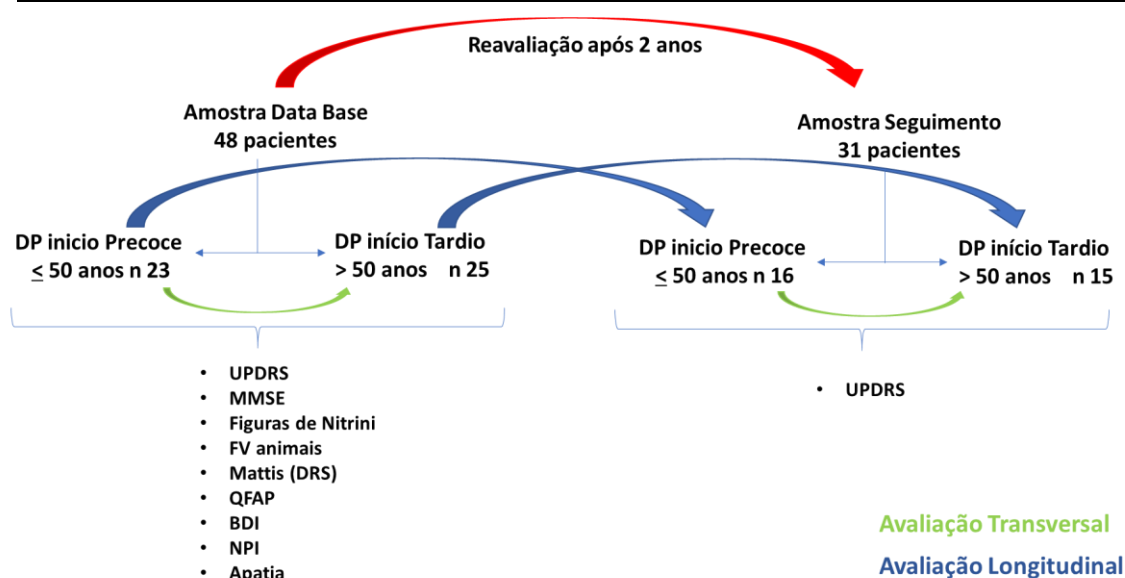
## II.6 Análise dos dados

A análise dos dados ocorreu em dois momentos. Inicialmente, foi realizada a caracterização da amostra inicial composta pelo Banco de Dados construído a partir dos dados coletados dos pacientes com DP, pertencentes ao ambulatório de Distúrbios de movimento do HC-UFMG entre os anos de 2015 e 2016, o qual foi por nós denominado “Data-base”.

Em um segundo momento, entre os anos de 2017 e 2018, os pacientes foram reavaliados e os dados obtidos passaram a constituir o grupo por nós denominado “Seguimento”. Em seguida, realizou-se análise estatística e comparação transversal dos grupos DP Precoce e DP Tardio nos dois momentos do estudo. Realizou-se também a comparação longitudinal dos dados, avaliando assim a progressão da intensidade dos sintomas motores tanto no grupo DP Precoce quanto no grupo DP Tardio. Em relação a análise transversal, a fim de compreender a evolução da amostra como um todo e não somente dos subgrupos, também realizamos a análise dos dados referentes a amostra Global, comparando amostra data base com amostra seguimento,

os quais constam nas tabelas e figuras relativas a análise descritiva e estatística dos dados. A figura 1, abaixo exemplifica de forma gráfica a estrutura das análises realizadas.

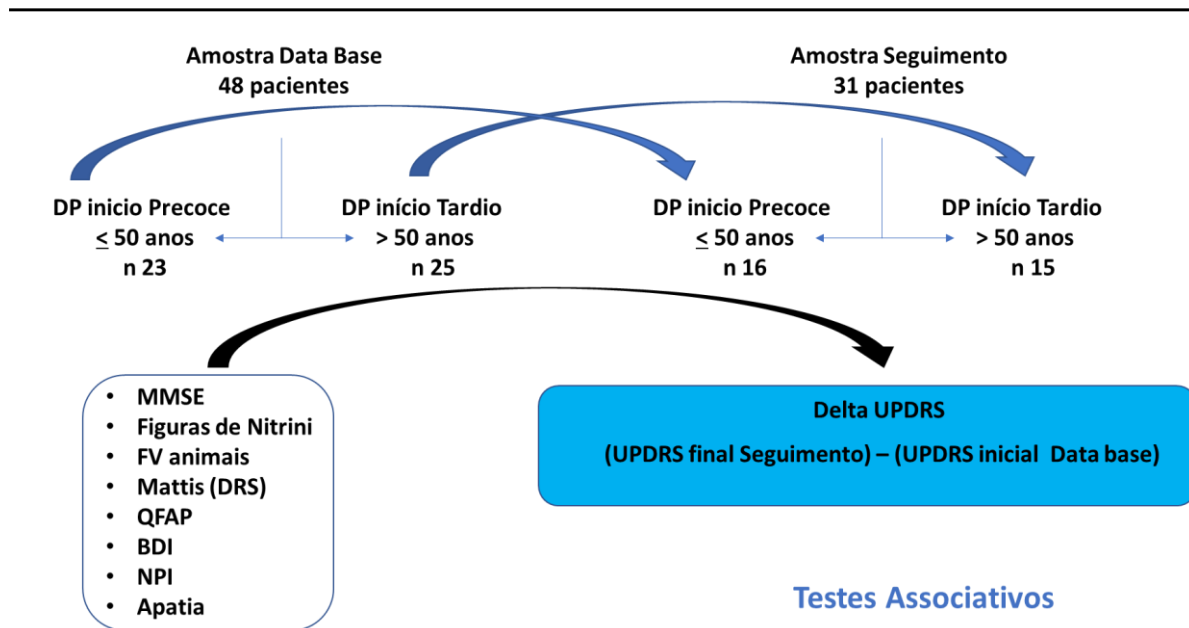
**Figura 1.** Análise dos dados: Transversal e Longitudinal



**Abreviações:** DP = Doença de Parkinson; MMSE = Mini-Exame do estado mental; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Mattis (DRS) = Escala de Avaliação de Demência de Mattis; QFAP = Questionário de PFEFFER; BDI = Inventário de Depressão de Beck; NPI = Inventário Neuropsiquiátrico; Figuras de Nitrini = Teste de Figuras de Nitrini; FV Animais = Fluência Verbal de Animais; Apatia = Escala de Apatia

Em seguida, realizamos para cada grupo, testes associativos a fim de estabelecer a existência de correlação entre a incidência e intensidade dos sintomas não motores (avaliados unicamente na amostra data base) e a progressão dos sintomas motores (avaliados nos dois momentos do estudo) após dois anos de avaliação. Para estes testes foram comparados os desempenhos obtidos nas escalas não motoras, aplicadas na amostra data base, com variação do desempenho obtido na escala de UPDRS após dois anos, determinando o parâmetro “Delta UPDRS” definido pela diferença entre os desempenhos nessa escala nos dois momentos de avaliação. Os indivíduos, foram comparados quanto as alterações cognitivas, transtornos comportamentos, de humor e a variação do comprometimento motor ao longo do tempo. A figura 2 exemplifica a estrutura dos testes associativas.

**Figura 2.** Análise dos dados: testes Associativos



**Abreviações:** DP = Doença de Parkinson; MMSE = Mini-Exame do estado mental; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Mattis (DRS) = Escala de Avaliação de Demência de Mattis; QFAP = Questionário de PFEFFER; BDI = Inventário de Depressão de Beck; NPI = Inventário Neuropsiquiátrico; Figuras de Nitrini = Teste de Figuras de Nitrini; FV Animais = Fluência Verbal de Animais; Apatia = Escala de Apatia;  $\Delta$ -UPDRS = [UPDRS final - Amostra Seguimento (2017-2018) menos UPDRS inicial - Amostra Data Base (2015-2016)]

## II.7 Plano de análise estatística

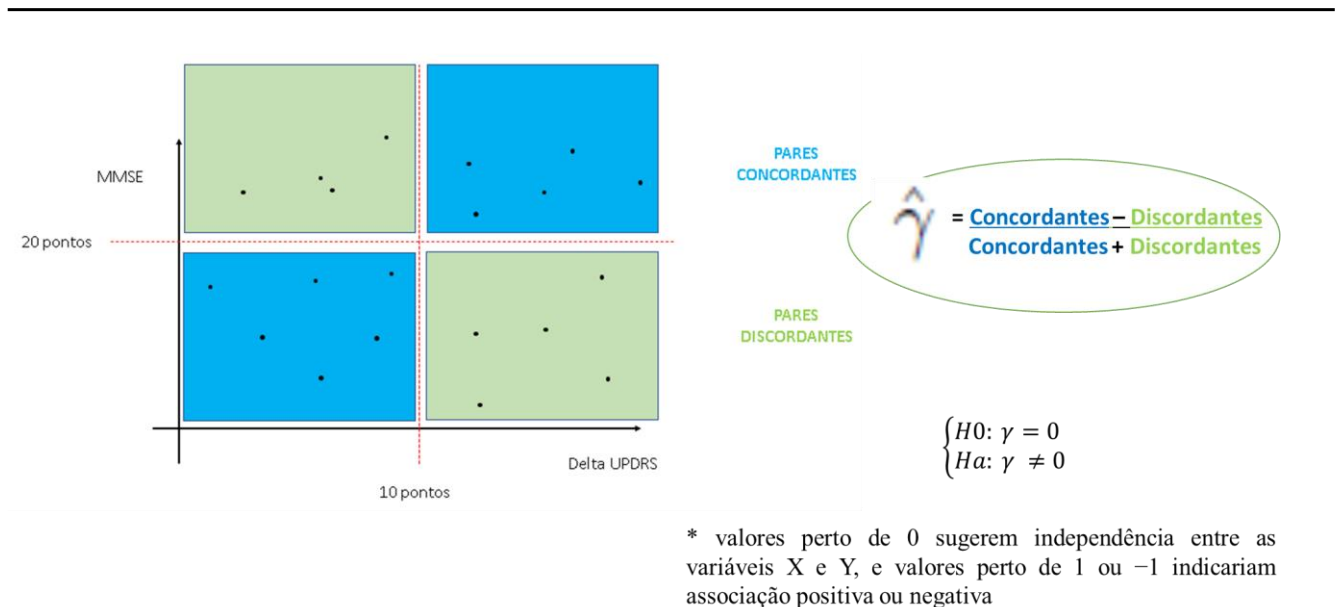
A estatística descritiva foi realizada com cálculos de média, desvio-padrão, mínimo e máximo das variáveis quantitativas ou qualitativas ordinais. As variáveis foram avaliadas quanto à distribuição normal através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Por se tratarem de dados não-paramétricos, a fim de testar a diferença entre os grupos em estudo, foram utilizados os Testes de Wilcoxon e de Mann-Whitney. O teste de Wilcoxon foi usado para amostras pareadas (análise longitudinal) e o teste de Mann-Whitney foi usado para a comparação de amostras não pareadas (análises transversais).

Para a realização dos testes associativos utilizou-se como ferramenta de análise o parâmetro gama de Goodman-Krusckal (1954). Segundo Agresti (2010), a estatística Gama é uma alternativa para testar a associação entre variáveis que sejam de natureza ordinal, sendo uma medida definida no intervalo entre  $-1$  e  $1$ , facilitando a interpretação; valores perto de  $0$  sugerem independência entre as variáveis  $X$  e  $Y$ , e valores perto de  $1$  ou  $-1$  indicariam associação positiva ou negativa, respectivamente, conforme a ordem escolhida de disposição

das categorias de cada uma das duas variáveis. Ao se empregar um teste usual de independência, como o de qui-quadrado, em variáveis que sejam ordinais, pode ocorrer de ser não significativo mesmo quando estejam associadas, dado o menor poder do teste, pois ignora o fato de as variáveis categóricas em questão serem ordinais. Nestas situações, o teste envolvendo a estatística gama é o mais adequado (Goodman 1954).

Abaixo a figura.3 ilustra de forma gráfica a determinação do parâmetro gama bem como suas condições de existência.

**Figura 3.** Determinação do valor de Gama.



**Abreviações:** MMSE = Mini-Exame do estado mental; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale;  $\Delta$ -UPDRS = [UPDRS final (2017-2018) menos UPDRS inicial (2015-2016)] \* valor  $\gamma$  significativo a 5% de significância. Obs: \*Para a estatística Gama ( $\gamma$ ) os resultados são considerados significativos sempre que o resultado estiver contido no intervalo de confiança do teste e o intervalo de confiança não inclua o zero. sempre que o intervalo de confiança incluir o zero, a hipótese nula torna-se possível de modo a não configurar significância ao resultado ; Obs: Cada ponto plotado no gráfico representa um indivíduo e seu desempenho obtido em cada um dos testes de interesse. Os valores atribuídos as escalas de MMSE (20 pontos) e  $\Delta$ -UPDRS (10 pontos) neste exemplo são arbitrários e têm apenas caráter ilustrativo.

Para a realização dos testes associativos, as tabelas envolvendo a escala UPDRS foram construídas a partir do cálculo das diferenças de escores dos pacientes nos dois anos de avaliação, determinado o parâmetro  $\Delta$ -UPDRS, utilizado para as análises estatísticas. Assim o  $\Delta$ -UPDRS representa a diferença entre o escore obtido na avaliação da amostra Seguimento (final) subtraído do escore obtido na avaliação da amostra Data-base (inicial) para cada indivíduos em relação a cada um dos componentes do UPDRS. Para manter a confiabilidade

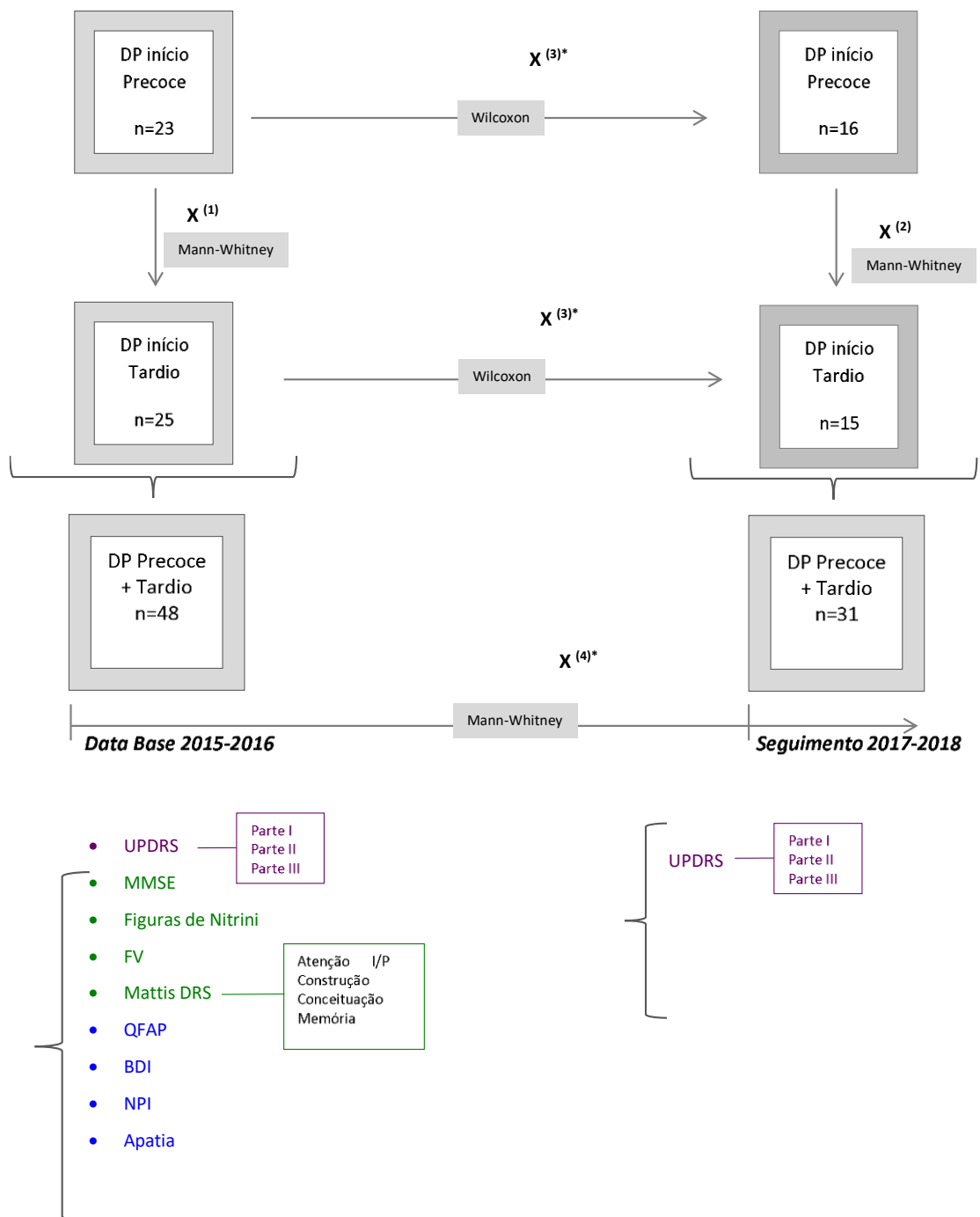


dos dados, foram excluídos os indivíduos que porventura deixaram de realizar qualquer dos testes ou cujos dados foram faltantes ou discrepantes acarretando informações incompletas que pudessem alterar os resultados. Assim, foram considerados 24 pacientes para os testes associativos entre a escala de NPI e  $\Delta$ -UPDRS, e 27 pacientes para as demais escalas em relação ao  $\Delta$ -UPDRS. Em seguida, os dados obtidos foram categorizados. Por se tratar de uma metodologia estatística não habitual, a explicação mais detalhada pode ser encontrada em anexo. (Anexo XII)

Salienta-se que as divisões dos intervalos nas escalas foram tomadas de maneira arbitrária, a fim de evitar o acúmulo de zeros nas tabelas e obter alguma variabilidade nos dados.

Para construção do banco de dados e realização das análises estatísticas, foi utilizado o software RStudio versão 3.5.0 (23 de abril de 2018 - GNU General Public License - Free Software Foundation (FSF)). Todos os testes foram calculados com 5% de significância ( $\alpha = 0,05$ ). Os testes realizados em cada análise encontram-se detalhados abaixo. A Figura 4. ilustra a análise comparativa dos grupos DP Precoce, DP Tardio e também da amostra Global, tanto transversalmente nos momentos Data Base e Seguimento quanto longitudinalmente em relação a cada um dos grupos. Já a Figura 5, logo abaixo, ilustra a análise associativa dos testes realizados em cada grupo a partir da estatística gama com objetivo de avaliar o efeito preditor das escalas aplicadas no Data Base em relação a variação do UPDRS ( $\Delta$ -UPDRS) após 2 anos de seguimento.

**Figura 4.** Panorama geral das análises estatísticas



$X^{(1)}$  - Comparação dos grupos DP-Precoce vs DP-Tardia, ambos no Data Base

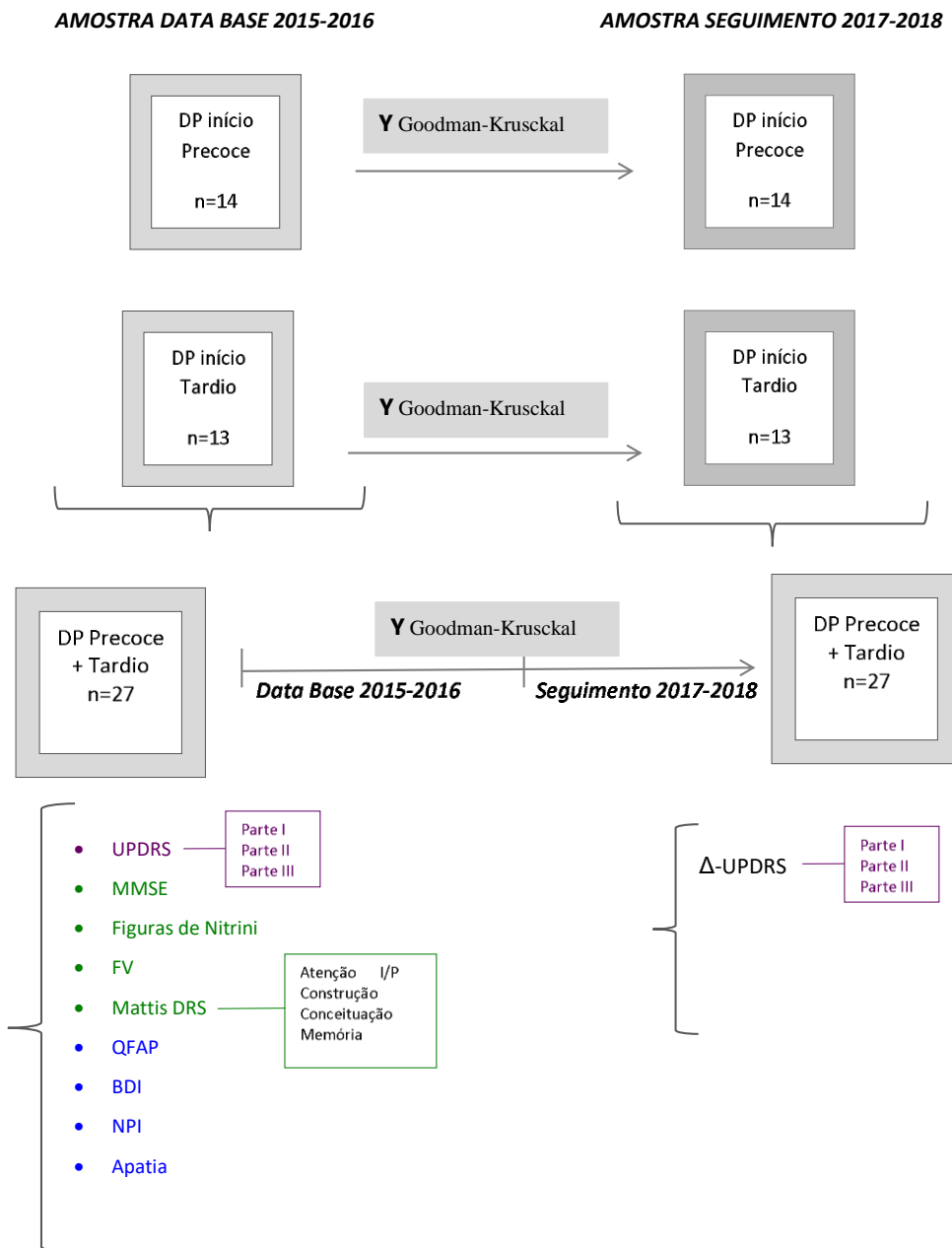
$X^{(2)}$  - Comparação dos grupos DP-Precoce vs DP-tardia após 2 anos, no Seguimento.

$X^{(3)*}$  - Comparação dos grupos nos dois momentos do estudo: DP Precoce no Data Base vs DP Precoce após 2 anos, no Seguimento ; DP Tardia no Data Base vs DP Tardia após 2 anos, no Seguimento.

$X^{(4)*}$  - Comparação Longitudinal dos grupos amostra Data Base e amostra Seguimento .

**Abreviações:** DP – Doença de Parkinson; UPDRS -Escala unificada de avaliação da doença de Parkinson; MMSE – Mini exame do estado Mental; Figuras de Nitrini – Teste de figuras de Nitrini; FV – Fluência verbal de animais; Mattis – escala de avaliação de demência de Mattis; QFAP – Questionário de Atividade de Vida Diária; BDI -Inventário de depressão de Beck; NPI – Inventário Neuropsiquiátrico; Apatia – Escala de Apatia.

**Figura 5.** Panorama geral dos testes associativos



**Abreviações:** DP – Doença de Parkinson; UPDRS -Escala unificada de avaliação da doença de Parkinson; MMSE – Mini exame do estado Mental; Figuras de Nitrini – Teste de figuras de Nitrini; FV – Fluência verbal de animais; Mattis – escala de avaliação de demência de Mattis; QFAP – Questionário de Atividade de Vida Diária; BDI -Inventário de depressão de Beck; NPI – Inventário Neuropsiquiátrico; Apatia – Escala de Apatia;  $\Delta$ -UPDRS - Diferença entre o escore obtido na avaliação Seguimento (final) subtraído do escore obtido na avaliação Data-base (inicial) para cada indivíduos em relação a cada um dos componentes do UPDRS. Obs: Em relação a associação entre a escala NPI e  $\Delta$ -UPDRS, foram considerados no total 24 pacientes sendo 13 no grupo DP Tardio e 11 no grupo DP Precoce.

### III RESULTADOS

#### III.1 Amostra Data-Base

No total, foram estudados 48 pacientes com diagnóstico de DP, sendo 27 homens e 21 mulheres, com idade variando de 43 a 92 anos. A amostra global foi ainda estratificada nos grupos DP Precoce e DP Tardio. Os resultados referentes às características clínicas dos pacientes com DP estão apresentadas na Tabela 1. Na amostra global, a idade média atual dos pacientes foi de 66,7 anos sendo de 59,65 anos para o grupo DP Precoce e 73,32 anos para o grupo DP Tardio, havendo diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). O tempo médio de escolaridade foi de 7,06 anos de educação formal na amostra Global, não havendo diferença entre os subgrupos. A idade média do início dos sintomas foi de 51,52 anos na amostra global, sendo respectivamente de 41,3 anos no grupo DP Precoce e 60,92 anos no grupo DP Tardio, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) entre os subgrupos. Tais diferenças apresentadas até o momento eram esperadas pois representam as características inerentes aos subgrupos estabelecidos. Já em relação ao tempo de diagnóstico, encontra-se um tempo médio de 13,85 anos na amostra global, porém com grande diferença em relação ao grupos DP Precoce, tempo médio de 16,96 anos e DP Tardio tempo médio de 11 anos, havendo significância estatística com valor de  $p < 0,01$ . A amostra em questão é, portanto constituída de indivíduos com DP Precoce com muitos anos de diagnóstico, em média 5,96 anos a mais que os indivíduos com DP Tardio. Há predomínio de indivíduos casados (68,7%) havendo grande variabilidade de outros diagnósticos secundários tais como hipertensão arterial e *diabetes melittus*.

**TABELA 1. CARACTERIZAÇÃO DO GRUPO DE PACIENTE COM DOENÇA DE PARKINSON AMOSTRA DATA-BASE (2015-2016)**

		Amostra Global	DP Início Precoce ≤ 50 anos	DP Início Tardio > 50 anos	Análise transversal valor p
		N = 48	N = 23	N = 25	(DP Precoce x DP Tardio)
<b>Idade em anos</b>	[média ± dp (variação)]	66,7 ± 10,8 (43 ; 92)	59,65 ± 9,39 (43 ; 78)	73,32 ± 7,35 (61 ; 92)	<0,001*
<b>Gênero</b> ( masculino / feminino)		27 (56,2%) / 21( 43,7%)	13 (56,52%) / 10 (43,48%)	14 (56%) / 11 (44%)	-
<b>Escolaridade em anos</b>	[média ± dp (variação)]	7,06 ± 4,14 (1 ; 23)	7,04 ± 2,99 (3 ; 11)	7,08 ± 5,04 (1 ; 23)	0,601
<b>Idade de Início dos Sintomas em anos</b>	[média ± dp (variação)]	51,52 ± 11,9 (28 ; 74)	41,3 ± 6,79 (28 ; 50)	60,92 ± 6,84 (52 ; 74)	<0,001*
<b>Tempo de Diagnóstico em anos</b>	[média ± dp (variação)]	13,85 ± 5,42 (4 ; 27)	16,96 ± 4,88 (9 ; 27)	11 ± 4,23 (4 ; 19)	<0,001*
<b>Estado Civil</b>					
	<b>Casado(a)</b>	33 (68,7%)	16 (69,56%)	17 (68%)	
<b>Solteiro(a)</b>		8 (16,6%)	5 (21,74%)	3 (12%)	-
	<b>Divornado(a)</b>	4 (8,3%)	1 (4,35%)	3 (12%)	
	<b>Viúvo(a)</b>	3 (0,6%)	1 (4,35%)	2 (8%)	
<b>Diagnósticos Secundários</b>					
	<b>HAS</b>	18	7	11	-
	<b>Depressão</b>	11	5	6	-
	<b>DMII</b>	5	3	2	-
	<b>Transtorno de ansiedade</b>	1	1	0	-
	<b>Espondilopatia degenerativa</b>	1	1	0	-
	<b>Osteoartrose de joelhos</b>	1	1	0	-
	<b>Glaucoma</b>	1	1	0	-
	<b>Transtorno de humor</b>	1	1	0	-
	<b>Miomatose uterina</b>	1	1	0	-
	<b>Úlceras gástricas</b>	1	1	0	-
	<b>Transtorno de humor depressivo</b>	1	1	0	-
	<b>Cardiopatia</b>	3	0	3	-
	<b>Linfocitopenia grave</b>	1	0	1	-
	<b>Dor lombar</b>	1	0	1	-
	<b>Hipotireoidismo</b>	1	0	1	-
	<b>Osteoporose</b>	1	0	1	-
	<b>Tabagismo</b>	0	0	0	-
	<b>Etilismo</b>	5	1	4	-

Abreviações: DP = Doença de parkinson; dp = desvio padrão; HAS- Hipertensão arterial sistêmica; DMII - Diabetes melitus tipo II. Valor p < 0,05 - Teste de Mann-Whitney

\*

A tabela 2 apresenta os resultados referentes à Escala de UPDRS. A análise estatística não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos DP-precoce vs DP-tardia na linha de base.

**TABELA 2. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO MOTOR DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON AMOSTRA DATA-BASE (2015-2016).**

<b>UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE UPDRS</b>		<b>Amostra Global</b>	<b>DP Início Precoce ≤ 50 anos N = 23</b>	<b>DP Início Tardio &gt; 50 anos N = 25</b>	<b>Análise transversal valor p</b>
		<b>N = 48</b>			<b>(DP Precoce x DP Tardio)</b>
<b>Período on/off</b>					
	<b>"ON"</b>	39	18	21	
	<b>"OFF"</b>	9	5	4	-
<b>Dose diária de Levodopa (mg)</b>	[média ± dp (variação)]	905,3 ± 363,9 (188 ; 1750)	940 ± 428,6 (188 ; 1750)	170,63 ± 292,7 (300 ; 1600)	0,569
<b>Tempo desde a ultima dose de Levodopa (min)</b>	[média ± dp (variação)]	113,9 ± 62,44 (5 ; 240)	116,9 ± 52,7 (5 ; 210)	110,59 ± 72,9 (10 ; 240)	0,907
<b>UPDRS Parte I</b>	[média ± dp (variação)]	4,16 ± 3,2 (0 ; 13)	3,95 ± 3,0 (0 ; 11)	4,35 ± 3,3 (0 ; 13)	0,915
<b>UPDRS Parte II</b>	[média ± dp (variação)]	12,55 ± 8,3 (0 ; 41)	12,29 ± 8,1 (0 ; 30)	12,78 ± 8,6 (2 ; 41)	0,759
<b>UPDRS Parte III</b>	[média ± dp (variação)]	24,32 ± 13,85 (8 ; 65)	23,62 ± 14,4 (8 ; 65)	24,96 ± 13,7 (11 ; 54)	0,638
<b>UPDRS Total</b>	[média ± dp (variação)]	41,0 ± 22,0 (10 ; 108)	39,86 ± 22,9 (10 ; 106)	42,17 ± 21,6 (19 ; 108)	0,581

Abreviações: DP = Doença de parkinson; dp = desvio padrão; \* Valor p < 0,05 - Teste de Mann-Whitney

Os resultados referentes aos testes cognitivos e comportamentais estão apresentados na tabela 3. Em relação ao Mini Mental, o escore médio da amostra global ( $24,36 \pm 3,82$ ) evidencia a existência de comprometimento cognitivo nos pacientes avaliados, sendo discretamente mais acentuado no grupo DP Tardio ( $23,84 \pm 4,32$ ) quando comparado ao grupo DP Precoce ( $24,95 \pm 3,13$ ). Não foi estatisticamente significativa, contudo, tal diferença. Entretanto, ao detalharmos a composição dos grupos em relação ao escore menor ou igual a 24 pontos, observamos 8 (34,7%) pacientes no grupo DP-Precoce e 14 (56%) pacientes no grupo DP-Tardio, somando 22 (45,8%) pacientes na amostra Global.

Ainda com o intuito de compreender a composição da amostra, realizamos a subestratificação dos desempenhos de ambos os grupos na escala de MEEM de acordo com os valores de corte propostos o trabalho intitulado: Sugestões para o uso do Mini exame do Estado Mental no Brasil (Brucki, Nitrini et al. 2003). Neste trabalho, para a aplicação uniforme da escala, propõe-se a adequação dos valores de corte à escolaridade dos indivíduos, estabelecendo assim parâmetros de desempenho compatíveis com comprometimento cognitivo que sejam adequados a cada estrato da amostra. Para tal consideramos os seguintes valores: menor ou igual a 25 pontos para escolaridade de 1 a 4 anos, menor ou igual a 26,5 pontos para escolaridade de 5 a 8 anos, menor ou igual a 28 pontos para escolaridade de 9 a 11 anos e valor de corte menor ou igual a 29 pontos para escolaridade maior que 11 anos. No grupo DP Tardio, houve predomínio dos indivíduos abaixo da norma com 19 dos 25 pacientes (76%) tendo apresentado desempenho compatível com comprometimento cognitivo. Destes, 12 pacientes

(48% dos indivíduos do grupo DP Tardio), apresentaram desempenho inferior a 25 pontos, demonstrando que o grupo DP Tardio é composto por pacientes predominantemente com comprometimento cognitivo grave.

Já no grupo DP Precoce, 16 dos 23 (59,6%) pacientes apresentaram desempenho abaixo da norma. Destes, 4 pacientes (17,3% dos indivíduos do grupo DP Precoce), apresentaram desempenho inferior a 25 pontos, compatível com comprometimento cognitivo grave.

Observamos que no grupo DP Precoce há maior homogeneidade dos desempenhos, já no grupo DP Tardio, notamos a coexistência de indivíduos com grande variabilidade de desempenho denotando maior diversidade do grau de comprometimento cognitivo. Fica ainda evidenciado que o desempenho dos indivíduos do grupo DP Precoce denota a existência de importante comprometimento cognitivo em mais da metade da amostra, aproximando-os dos desempenhos encontrados no grupo DP Tardio, apesar da diferença etária média dos grupos superior a 13 anos. O detalhamento da composição dos dados relativos à distribuição dos escores na escala MEEM encontra-se no material em anexo (anexo XIII).

Em relação à escala de Mattis (DRS), ambos os grupos apresentaram desempenho semelhante com DP Precoce  $124,52 \pm 17,06$  e DP Tardio  $124,33 \pm 15,08$  sendo o escore médio global de  $124,43 \pm 15,91$  pontos, não havendo diferença estatisticamente significativa.

Ao detalharmos a composição do escore médio de cada grupo, para o valor de corte de 128 pontos, compatível com comprometimento cognitivo moderado, encontramos 10 (43,4%) pacientes no grupo DP Precoce e 12 (48%) pacientes no grupo DP Tardio, somando 22 (45,8%) pacientes na amostra Global. Já para o valor de corte de 134 pontos, compatível com comprometimento cognitivo leve, encontramos 16 (69,5%) pacientes no grupo DP Precoce, já no grupo DP Tardio o mesmo ocorreu em 18 (72%) pacientes, somando 34 (70,8%) pacientes na amostra Global. O detalhamento da composição dos dados relativos à distribuição dos escores na escala Mattis (DRS) encontra-se no material em anexo (anexo XIV).

O teste de figuras de Nitrini apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao subitem Aprendizado, com  $p < 0,01$ , com melhor desempenho do grupo DP Precoce comparado ao grupo DP Tardio. Em relação aos demais itens desse teste, o desempenho foi semelhante entre os grupos. De acordo com o Inventário de Depressão de Beck, a maior parte dos indivíduos não tinha depressão. Dentre aqueles com possível quadro depressivo, observa-se uma distribuição semelhante da incidência de depressão leve, moderada e grave entre os grupos. Não houve, entretanto, diferença significativa entre os grupos. Nas demais escalas, FV animais, QFAP, Escala de Apatia e NPI os desempenhos entre os grupos foram semelhantes. A Figura 6 ilustra de forma resumida os resultados encontrados.

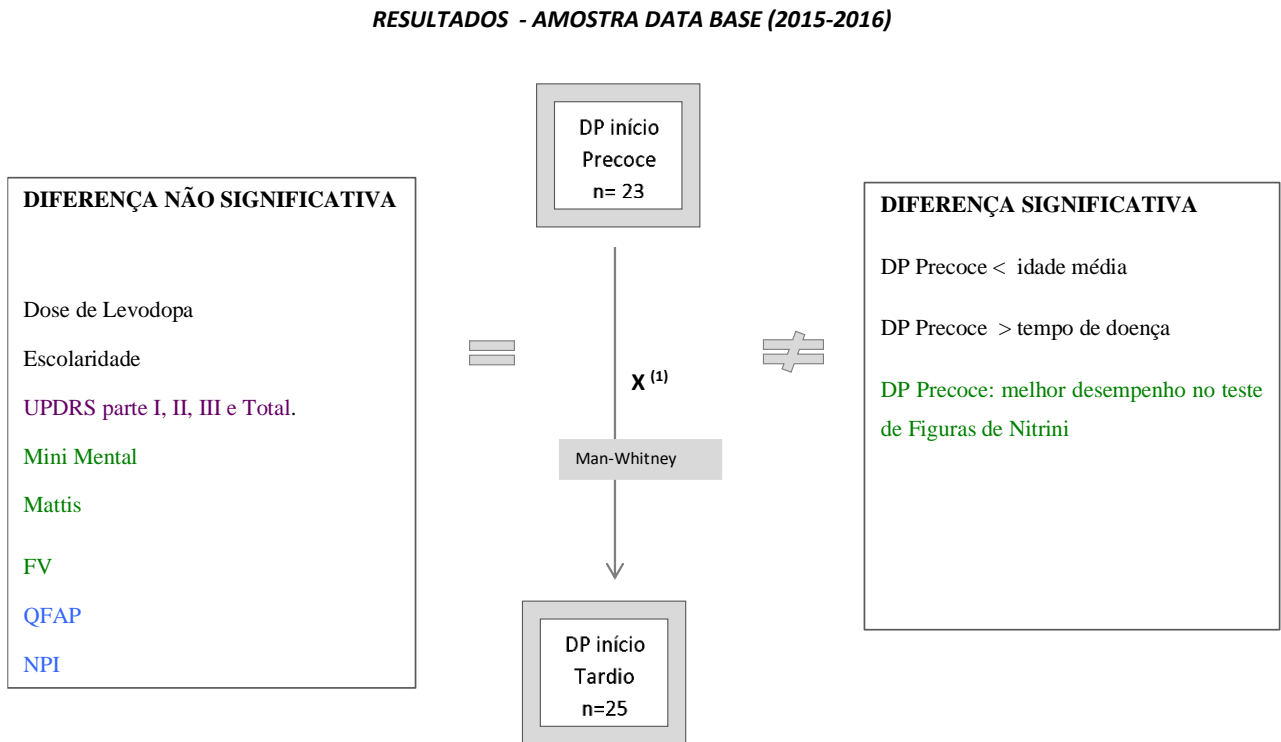
**TABELA 3. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO/ COMPORTAMENTAL DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON AMOSTRA DATA-BASE 2015-2016.**

	<b>Amostra Global</b>	<b>DP Início Precoce ≤ 50 anos</b>	<b>DP Início Tardio &gt; 50 anos</b>	<b>Análise transversal valor p</b>
	<b>N = 48</b>	<b>N = 23</b>	<b>N = 25</b>	<b>(DP Precoce x DP Tardio)</b>
<b>MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL</b>				
<b>Orientação</b> [média + dp (variação)]	9,23 ± 1,35 (4 ; 10)	9,41 ± 1,26 (5 ; 10)	9,08 ± 1,44 (4 ; 10)	0,193
<b>Memória Imediata</b> [média + dp (variação)]	2,72 ± 0,68 (1 ; 3)	2,86 ± 0,46 (1 ; 3)	2,60 ± 0,81 (1 ; 3)	0,262
<b>Atenção e Cálculo</b> [média ± dp (variação)]	2,51 ± 1,64 (0 ; 5)	2,50 ± 1,73 (0 ; 5)	2,52 ± 1,58 (0 ; 5)	0,991
<b>Evocação</b> [média + dp (variação)]	2,0 ± 0,91 (0 ; 5)	2,22 ± 0,75 (0 ; 3)	1,80 ± 1,0 (0 ; 3)	0,13
<b>Linguagem</b> [média + dp (variação)]	7,94 ± 1,17 (5 ; 9)	7,95 ± 1,17 (5 ; 9)	7,92 ± 1,18 (5 ; 9)	0,928
<b>Total</b> [média + dp (variação)]	24,36 ± 3,82 (15 ; 30)	24,95 ± 3,13 (16 ; 29)	23,84 ± 4,32 (15 ; 30)	0,386
<b>MATTIS - DEMENTIA RATING SCALE - (DRS)</b>				
<b>Atenção</b> [média ± dp (variação)]	34,11 ± 3,25 (19 ; 37)	34,09 ± 3,03 (25 ; 37)	34,12 ± 3,48 (19 ; 37)	0,803
<b>Iniciativa e Preservação</b> [média ± dp (variação)]	30,96 ± 6,50 (19 ; 37)	32,45 ± 4,83 (19 ; 37)	29,64 ± 7,53 (11 ; 37)	0,298
<b>Construção</b> [média ± dp (variação)]	4,64 ± 1,68 (0 ; 6)	4,73 ± 1,63 (0 ; 6)	4,56 ± 2,10 (0 ; 6)	0,728
<b>Conceituação</b> [média + dp (variação)]	32,06 ± 6,31 (4 ; 39)	31,32 ± 7,26 (4 ; 39)	32,72 ± 5,39 (20 ; 39)	0,369
<b>Memória</b> [média ± dp (variação)]	21,39 ± 4,17 (7 ; 25)	21,86 ± 4,29 (7 ; 25)	20,96 ± 4,10 (11 ; 25)	0,326
<b>Total</b> [média + dp (variação)]	124,43 ± 15,91 (59 ; 140)	124,52 ± 17,06 (59 ; 139)	124,33 ± 15,08 (78 ; 140)	0,89
<b>TESTE DE FIGURS DE NITRINI</b>				
<b>Memória Incidental</b> [média ± dp (variação)]	4,55 ± 1,89 (0 ; 8)	4,67 ± 1,90 (0 ; 8)	4,43 ± 1,90 (0 ; 8)	0,737
<b>Memória Imediata</b> [média ± dp (variação)]	7,18 ± 1,87 (0 ; 10)	7,57 ± 1,24 (5 ; 9)	6,83 ± 2,26 (0 ; 10)	0,324
<b>Aprendizado</b> [média ± dp (variação)]	8,20 ± 1,59 (3 ; 10)	8,81 ± 1,25 (5 ; 10)	7,65 ± 1,69 (3 ; 10)	<b>0,01*</b>
<b>Memória de 5 min</b> [média ± dp (variação)]	7,27 ± 2,17 (0 ; 10)	7,9 ± 7,41 (5 ; 10)	6,7 ± 2,58 (0 ; 10)	0,115
<b>Reconhecimento</b> [média ± dp (variação)]	9,68 ± 0,64 (8 ; 10)	9,86 ± 0,47 (8 ; 10)	9,52 ± 0,73 (8 ; 10)	0,054
<b>FLUÊNCIA VERBAL DE ANIMAIS</b> [média ± dp (variação)]	13,52 ± 3,83 (4 ; 22)	13,77 ± 3,42 (6 ; 22)	13,27 ± 4,26 (4 ; 22)	-0,189
<b>INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK - (BDI)</b> [média ± dp (variação)]	14,63 ± 10,59 (1 ; 52)	13,57 ± 8,35 (6 ; 22)	15,64 ± 12,48 (1 ; 52)	0,817
<b>Nenhuma Depressão</b>	24	12	12	-
<b>Depressão Leve</b>	11	6	5	-
<b>Depressão Moderada</b>	10	4	6	-
<b>Depressão Grave</b>	3	1	2	-
<b>INVENTÁRIO NEUROPSIQUIÁTRICO - (NPI)</b> [média ± dp (variação)]	15,83 ± 19,03 (0 ; 99)	12,56 ± 12,70 (0 ; 45)	19,11 ± 23,70 (0 ; 99)	0,505
<b>QUESTIONÁRIO DE PFEFFER (QPAF)</b> [média ± dp (variação)]	3,97 ± 6,37 (0 ; 28)	3,37 ± 6,35 (0 ; 28)	4,58 ± 6,50 (0 ; 28)	0,262
<b>ESCALA DE APATIA</b> [média ± dp (variação)]	13,05 ± 7,98 (1 ; 36)	13,16 ± 9,38 (1 ; 36)	12,95 ± 6,54 (2 ; 25)	0,629

Abreviações: DP = Doença de parkinson; dp = desvio padrão; \* Valor p < 0,05 - Teste de Mann-Whitney



**Figura 6.** Resumo dos resultados - Análise estatística da amostra - Data Base



X<sup>(1)</sup> - Comparação dos grupos DP-Precoce vs DP-Tardia, ambos no Data Base

**Abreviações:** DP – Doença de Parkinson; UPDRS -Escala unificada de avaliação da doença de Parkinson; MMSE – Mini exame do estado Mental; Figuras de Nitrini – Teste de figuras de Nitrini; FV – Fluência verbal de animais; Mattis – escala de avaliação de demência de Mattis; QFAP – Questionário de Atividade de Vida Diária; BDI -Inventário de depressão de Beck; NPI – Inventário Neuropsiquiátrico; Apatia – Escala de Apatia

### III.2 Amostra Seguimento

Na condução do estudo foram reavaliados 31 pacientes com diagnóstico de DP sendo 15 homens e 16 mulheres, com idade variando de 40 a 90 anos. Foi mantida a estratificação da amostra Global nos grupos DP de início Precoce (16 pacientes) e DP de início Tardio (15 pacientes). Dezesesseis pacientes não foram encontrados ou faleceram no período de 2 anos considerado para reavaliação, um paciente decidiu não continuar participando do estudo. Novamente foi realizada a análise comparativa dos respectivos grupos. Os resultados referentes às características clínicas dos pacientes com DP estão apresentados na Tabela 4.

Na amostra Global, houve redução da idade média dos pacientes, caindo para 63,65 anos (66,7 anos da amostra Data-Base) sendo de 57,88 anos para o grupo DP Precoce e de 69,8 anos para o grupo DP Tardio. A diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) foi mantida. Em relação ao tempo médio de escolaridade, houve aumento da diferença entre os grupos, sendo de 7,81 anos de educação formal para o grupo DP Precoce e 6,2 anos para o DP Tardio. A análise estatística, entretanto, não demonstrou diferença significativa entre os grupos. A idade média do início dos sintomas da amostra Global foi de 50,03 anos sendo respectivamente de 41,8 anos no grupo DP Precoce e 58,8 anos no grupo DP Tardio, mantendo-se a diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) entre os grupos. Tais diferenças apresentadas até o momento eram esperadas pois representam as características inerentes aos subgrupos estabelecidos. Já em relação ao tempo de diagnóstico, encontramos um tempo médio de 13,81 anos na amostra global, mantendo grande diferença entre os grupos DP Precoce, tempo médio de 16,31 anos e DP Tardio tempo médio de 11,13 anos, sendo estatisticamente significativa, com valor de  $p < 0,01$ . O predomínio de indivíduos casados (68,7%) foi mantido, assim como a grande variabilidade de outros diagnósticos secundários tais como hipertensão arterial e *diabetes mellitus*. Nessa oportunidade os pacientes foram questionados quanto ao sintoma inicial da doença no momento do diagnóstico, havendo predomínio de rigidez e tremor em ambos os grupos, bem como do sintoma predominante atual, com manutenção da incidência de tremor e aumento da incidência de *freezing*, além de menor relato de rigidez entre os participantes.

**TABELA 4. CARACTERIZAÇÃO DO GRUPO DE PACIENTE COM DOENÇA DE PARKINSON  
AMOSTRA SEGUIMENTO (2017-2018)**

		<b>Amostra Global</b>	<b>DP Início Precoce ≤ 50 anos</b>	<b>DP Início Tardio &gt; 50 anos</b>	<b>Análise transversal</b>
		<b>N = 31</b>	<b>N = 16</b>	<b>N = 15</b>	<b>valor p</b> (DP Precoce x DP Tardio)
<b>Idade em anos</b> [média ± dp (variação)]	[média ±	63,65 ± 9,99 (42 ; 90)	57,88 ± 8,7 (42 ; 73)	69,8 ± 7,37 (62 ; 90)	<b>0,001*</b>
<b>Gênero</b> ( masculino / feminino)		15 (48,38%) / 16 (51,62%)	8 (50%) / 8 (50%)	7 (46,67%) / 8 (53,33%)	-
<b>Escolaridade em anos</b> [média ± dp (variação)]		7,03 ± 3,22 (1 ; 13)	7,81 ± 2,97 (3 ; 11)	6,2 ± 3,36 (1 ; 13)	0,195
<b>Idade de Início dos Sintomas em anos</b> [média ± dp (variação)]		50,03 ± 10,44 (31 ; 72)	41,81 ± 5,87 (31 ; 50)	58,8 ± 6,07 (51 ; 72)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Tempo de Diagnóstico em anos</b> [média ± dp (variação)]		13,81 ± 5,33 (4 ; 26)	16,31 ± 4,79 (9 ; 26)	11,13 ± 4,62 (4 ; 19)	<b>0,009*</b>
<b>Estado Civil</b>					
	<b>Casado(a)</b>	21 (67,7%)	11 (68,75%)	10 (66,67%)	-
	<b>Solteiro(a)</b>	3 (9%)	3 (18,75%)	0	-
	<b>Divorciado(a)</b>	2 (6%)	0	2 (13,33%)	-
	<b>Viúvo(a)</b>	5 (16,1%)	2 (12,5%)	3 (20%)	-
<b>Sintoma Inicial</b>					
	<b>Tremor</b>	17	7	10	-
	<b>Rigidez</b>	10	6	4	-
	<b>Bradicinesia</b>	3	3	0	-
	<b>Hiposmia</b>	1	1	0	-
<b>Sintoma predominante atual</b>					
	<b>Tremor</b>	15	8	7	-
	<b>Freezing</b>	3	3	0	-
	<b>Bradicinesia</b>	3	1	2	-
	<b>Rigidez</b>	11	4	7	-
	<b>Instabilidade Postural</b>	2	2	0	-
	<b>Discinesia</b>	1	1	0	-
<b>Diagnóstico Secundário</b>					
	<b>HAS</b>	11	4	7	-
	<b>Depressão</b>	3	2	1	-
	<b>DMII</b>	5	3	2	-
	<b>Úlcera gástrica</b>	1	1	0	-
	<b>Cardiopatía Isquêmica</b>	1	0	1	-
	<b>Hipotireoidismo</b>	1	1	0	-
	<b>Epilepsia</b>	1	1	0	-
	<b>HNPB</b>	2	0	2	-
	<b>Osteoporose</b>	2	0	2	-
	<b>Tabagismo</b>	4	2	2	-
	<b>Etilismo</b>	7	3	4	-

Abreviações: DP = Doença de parkinson; dp = desvio padrão; HAS- Hipertensão arterial sistêmica; DMII - Diabetes melitus tipo II. HNPB = Hiperplasia nodular prostática benigna \* Valor p < 0,05 - Teste de Mann-Whitney

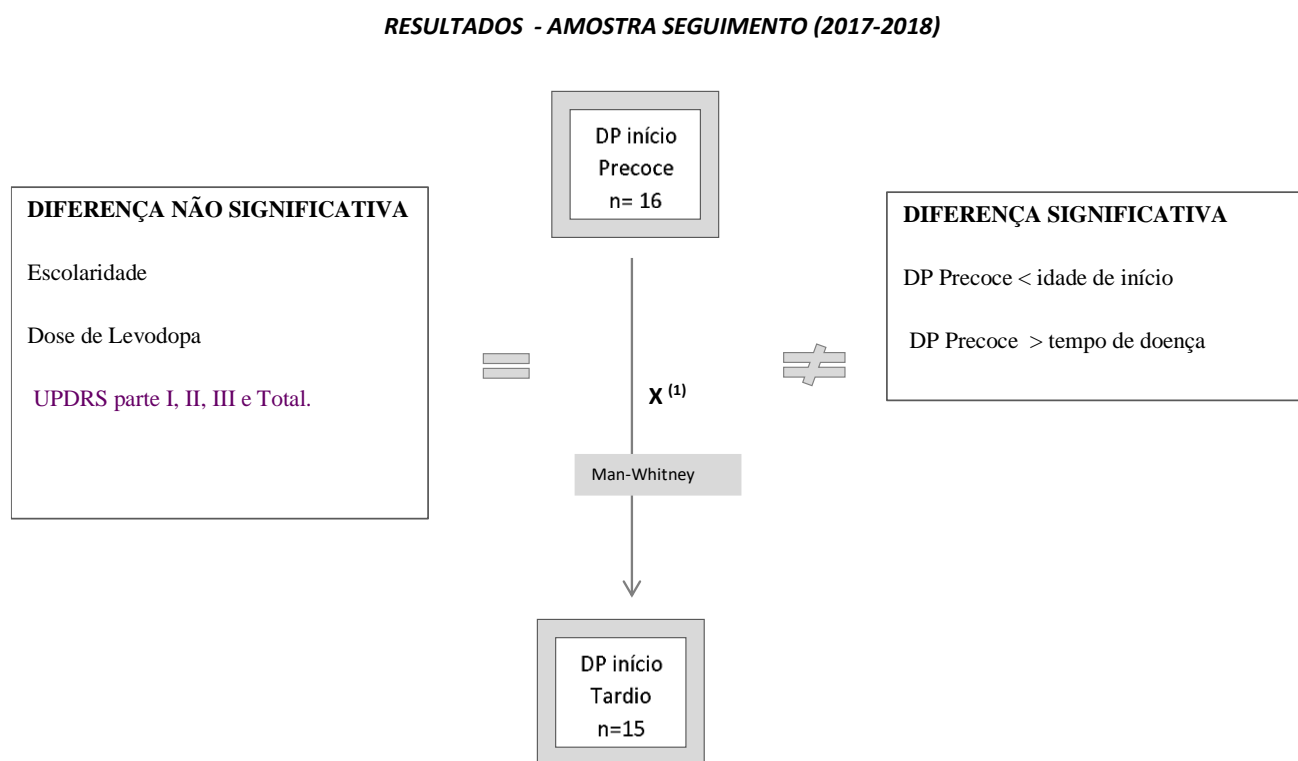
Durante o momento da reavaliação, os pacientes foram novamente submetidos à avaliação motora através da Escala de UPDRS. A tabela 5 apresenta os resultados de cada subgrupo bem como da amostra global. Novamente, a análise estatística transversal não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as variáveis doses diárias de Levodopa, Tempo desde a última dose de Levodopa e UPDRS parte I, II, III e Total. A Figura 7 ilustra de forma resumida os resultados encontrados.

**TABELA 5. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO MOTOR DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON AMOSTRA SEGUIMENTO (2017-2018).**

<b>UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE - UPDRS</b>				<b>Análise transversal</b>
	<b>Amostra Global</b>	<b>DP Incio Precoce ≤ 50 anos</b>	<b>DP Incio Tardio &gt; 50 anos</b>	<b>valor p</b>
	<b>N = 31</b>	<b>N = 16</b>	<b>N = 15</b>	<b>DP Precoce x DP Tardio</b>
<b>Período on/off</b>				
"ON"	29	16	13	-
"OFF"	2	0	2	-
<b>Dose diária de Levodopa (mg)</b> [média ± dp (variação)]	867,1 ± 297,27 (300 ; 1400)	852,5 ± 263,31 (563 ; 1300)	864,29 ± 342,18 (300 ; 1400)	0,861
<b>Tempo desde a última dose de Levodopa (min)</b> [média ± dp (variação)]	82,0 ± 57,32 (30 ; 240)	73,13 ± 42,38 (30 ; 180)	92,14 ± 71,05 (30 ; 240)	0,638
<b>UPDRS Parte I</b> [média ± dp (variação)]	4,45 ± 3,2 (1 ; 16)	6,69 ± 2,30 (1 ; 7)	5,27 ± 3,86 (2 ; 16)	0,322
<b>UPDRS Parte II</b> [média ± dp (variação)]	16,74 ± 9,37 (4 ; 42)	13,81 ± 6,85 (4 ; 27)	19,87 ± 10,84 (6 ; 42)	0,154
<b>UPDRS Parte III</b> [média ± dp (variação)]	30,09 ± 16,39 (7 ; 71)	28,56 ± 14,41 (8 ; 63)	33,4 ± 18,43 (7 ; 71)	0,553
<b>UPDRS Total</b> [média ± dp (variação)]	51,81 ± 26,83 (13 ; 127)	45,69 ± 21,23 (13 ; 93)	58,33 ± 31,16 (21 ; 127)	0,277

Abreviações: DP = Doença de parkinson; dp = desvio padrão; \* Valor p < 0,05 - Teste de Mann-Whitney

**Figura 7.** Resumo dos resultados - Análise estatística da amostra - Seguimento



$X^{(1)}$  - Comparação dos grupos DP-Precoce vs DP-Tardia, ambos no Seguimento

**Abreviações:** DP – Doença de Parkinson; UPDRS -Escala unificada de avaliação da doença de Parkinson;

### III.3 Análise Longitudinal dos Dados

A fim de avaliar a possível progressão dos desempenhos dos indivíduos em cada subgrupo e no grupo total, realizou-se a análise longitudinal dos dados. Para tal, foi realizada a comparação das amostras Global (Data-base) e amostra Global (Seguimento) quanto às características clínicas avaliadas. Apesar da perda amostral ao longo dos 2 anos do trabalho, a simetria da amostra foi mantida, de modo que não se evidenciou diferença significativa entre a

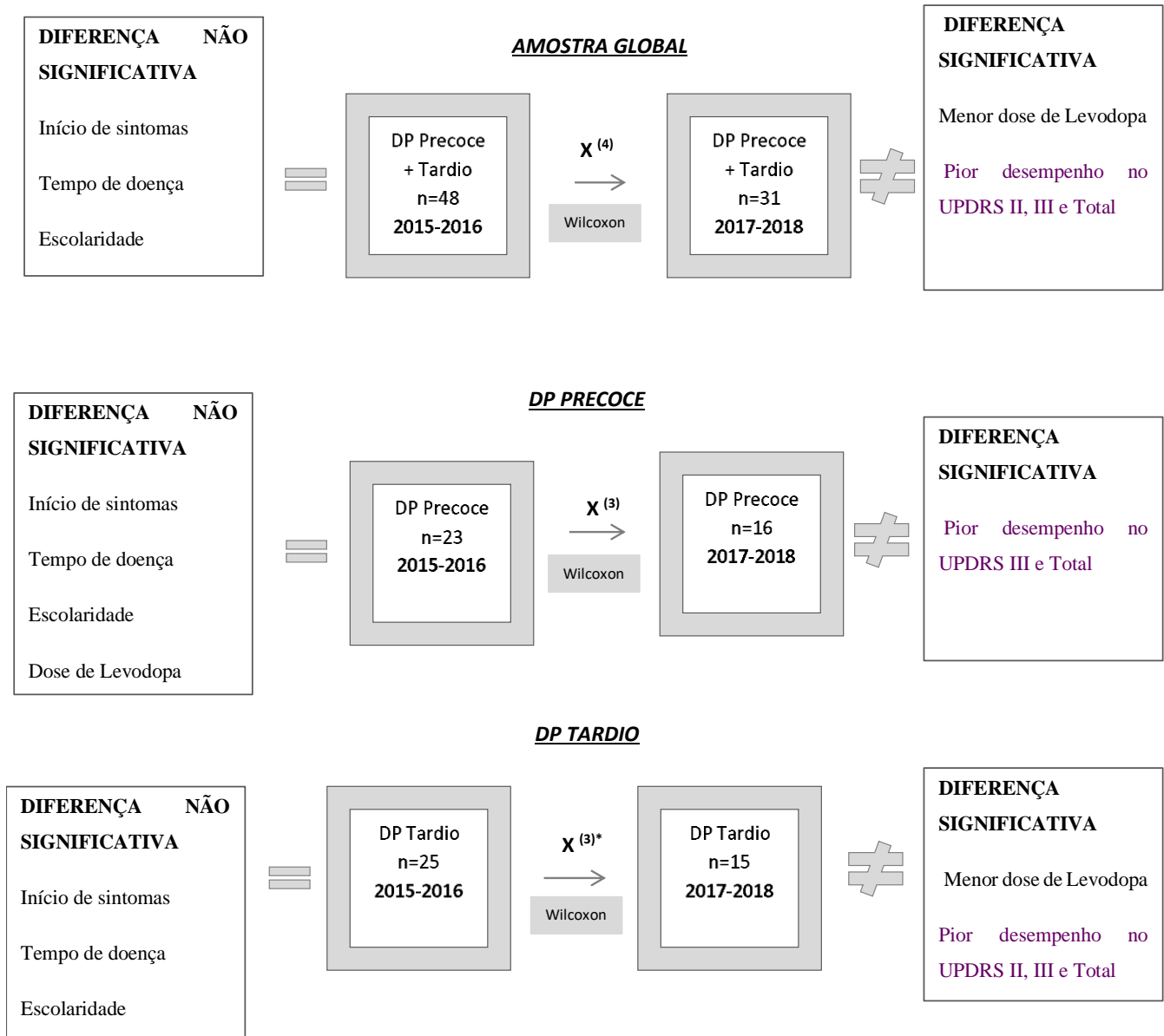
idade, a escolaridade, a idade de início dos sintomas, bem como em relação ao tempo de diagnóstico dos pacientes. Houve, entretanto, redução da dose média diária de levodopa e também do tempo médio desde a última dose da levodopa após 2 anos, com diferença significativa respectivamente valor de  $p < 0,006$  e  $p < 0,01$  conforme demonstrado na Tabela 6.

Também se realizou a comparação das amostras DP Precoce (Data-base) / DP Precoce (Seguimento) e DP Tardio (Data-base) / DP Tardio (Seguimento) quanto às características clínicas avaliadas. De modo condizente, a simetria da amostra foi mantida, não havendo diferença significativa entre a idade, a escolaridade, a idade de início dos sintomas, bem como em relação ao tempo de diagnóstico dos pacientes. No grupo DP Tardio, entretanto, houve redução da dose média diária de levodopa, com diferença significativa ( $p < 0,01$ ). Em relação ao grupo DP Precoce, não houve diferença estatisticamente significativa para nenhuma das variáveis analisadas (Tabela 6).

Os resultados da avaliação longitudinal da Escala de UPDRS estão representados na Tabela 7. Tanto os dados da amostra Global quanto dos subgrupos DP Precoce e Tardio foram comparados antes e após 2 anos de acompanhamento. Em relação à amostra Global, foi evidenciada piora do desempenho no UPDRS em todos os parâmetros analisados, havendo significância estatística em relação às partes II ( $p = 0,002$ ), parte III ( $p < 0,001$ ) e escore total ( $p < 0,001$ ). No grupo DP Tardio, o desempenho em relação ao UPDRS parte I se manteve inalterado, entretanto houve piora estatisticamente significativa também em relação às partes II ( $p = 0,005$ ), parte III ( $p < 0,012$ ) e escore total ( $p < 0,008$ ). Já o subgrupo DP Precoce apresentou desempenho semelhante em relação ao UPDRS parte I após 2 anos e piora importante no UPDRS parte II, apesar de não significativa. Em relação aos demais componentes da escala de UPDRS, a piora ocorreu de forma mais acentuada sendo estatisticamente significativa em relação às partes III ( $p = 0,014$ ) e escore total ( $p < 0,035$ ). Os resultados evidenciam que todos os indivíduos pioraram após 2 anos de forma semelhante, não tendo sido encontrada diferença significativa entre os grupos DP precoce e DP tardio. A Figura 8 ilustra de forma resumida os resultados encontrados.

**Figura 8.** Resumo dos resultados - Análise estatística Longitudinal

**RESULTADOS - ANÁLISE TRANVERSAL**



$\chi^{(3)}$ ;  $\chi^{(3)*}$  - Comparação dos grupos nos dois momentos do estudo: DP Precoce na Data Base vs DP Precoce após 2 anos, no Seguimento; DP Tardia na Data Base vs DP Tardia após 2 anos, no Seguimento.

$\chi^{(4)*}$  - Comparação Longitudinal dos grupos amostra Data Base e amostra Seguimento.

**Abreviações:** DP – Doença de Parkinson; UPDRS -Escala unificada de avaliação da doença de Parkinson;

**TABELA 6. AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO DE PACIENTE COM DOENÇA DE PARKINSON APÓS DOIS ANOS DE ACOMPANHAMENTO AMOSTRA (2015-2016 / 2017-2018)**

	Amostra Data Base			Amostra Seguimento			Análise estatística Longitudinal		
	DP Início Precoce ≤ 50 anos N = 23	DP Início Tardio >50 anos N = 25	Amostra Global N = 48	DP Início Precoce ≤ 50 anos N = 16	DP Início Tardio > 50 anos N = 15	Amostra Global N = 31	DP de início Precoce valor p	DP de início Tardio valor p	DP Amostra Global valor p
<b>Idade em anos</b> (média ± dp)	59,65 ± 9,39	73,32 ± 7,35	66,7 ± 10,8	57,88 ± 8,7	69,8 ± 7,37	63,6 ± 9,9	0,476	0,08	0,137
<b>Gênero</b>							-	-	-
Masculino	13 (56,52%)	14 (56%)	27 (56,2%)	8 (50%)	7 (46,67%)	15 (48,3%)			
Feminino	10 (43,48%)	11 (44%)	21 (43,7%)	8 (50%)	8 (53,33%)	16 (51,6%)			
<b>Escolaridade em anos</b> (média ± dp)	7,04 ± 2,99	7,08 ± 5,04	7,06 ± 4,14	7,81 ± 2,97	6,2 ± 3,36	7,03 ± 3,22	0,457	0,797	0,713
<b>Idade de Início dos Sintomas em anos</b> (média ± dp)	41,3 ± 6,79	60,92 ± 6,84	51,52 ± 11,9	41,81 ± 5,87	58,8 ± 6,07	50,03 ± 10,4	0,898	0,355	0,577
<b>Tempo de Diagnóstico em anos</b> (média ± dp)	16,96 ± 4,88	11 ± 4,23	13,85 ± 5,42	16,31 ± 4,79	11,13 ± 4,62	13,81 ± 5,33	0,687	0,955	0,964
<b>Dose diária de Levodopa (mg)</b> (média ± dp)	<b>940 ± 428,5</b>	<b>870,63 ± 292,6</b>	905,3 ± 363,9	<b>852,5 ± 263,31</b>	<b>864,29 ± 342,18</b>	867,1 ± 297,27	0,547	<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,006*</b>

Abreviações: DP = Doença de parkinson; dp = desvio padrão. \* Valor p < 0,05 - Teste de Mann-Whitney



**TABELA 7. AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DO DESEMPENHO MOTOR DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON APÓS DOIS ANOS DE ACOMPANHAMENTO AMOSTRA (2015-2016 / 2017-2018).**

	<i>UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE - UPDRS</i>								
	<i>Amostra Data Base</i>			<i>Amostra Seguimento</i>			<i>Análise estatística Longitudinal</i>		
	<b>DP Início Precoce ≤ 50 anos N = 14</b>	<b>DP Início Tardio &gt; 50 anos N = 13</b>	<b>Amostra Global N = 27</b>	<b>DP Início Precoce ≤ 50 anos N = 14</b>	<b>DP Início Tardio &gt; 50 anos N = 13</b>	<b>Amostra Global N = 27</b>	<b>DP de início Precoce valor p</b>	<b>DP de início Tardio valor p</b>	<b>DP Amostra Global valor p</b>
<b>Período on/off</b>									
"ON"	11	10	21	14	11	25	-	-	-
"OFF"	3	3	6	0	2	2	-	-	-
<b>UPDRS Parte I</b> (média ± dp)	3,79 ± 2,49	4,50 ± 2,70	4,14 ± 2,6	3,93 ± 2,34	4,5 ± 2,7	4,22 ± 2,5	0,776	0,893	0,695
<b>UPDRS Parte II</b> (média ± dp)	9,93 ± 7,62	<b>12,50 ± 6,10</b>	<b>11,14 ± 6,9</b>	14,21 ± 7,26	<b>18,1 ± 10,0</b>	<b>16,07 ± 8,7</b>	0,084	<b>0,005*</b>	<b>0,002*</b>
<b>UPDRS Parte III</b> (média ± dp)	<b>21,36 ± 11,31</b>	<b>21,40 ± 12,10</b>	<b>21,37 ± 11,4</b>	<b>20,71 ± 14,11</b>	<b>31,8 ± 15,8</b>	<b>31,25 ± 14,7</b>	<b>0,014*</b>	<b>0,012*</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>UPDRS Total</b> (média ± dp)	<b>35,07 ± 18,13</b>	<b>39,4 ± 16,6</b>	<b>36,66 ± 17,2</b>	<b>48,43 ± 21,32</b>	<b>54,2 ± 26,5</b>	<b>51,22 ± 23,7</b>	<b>0,035*</b>	<b>0,008*</b>	<b>&lt;0,001*</b>

Abreviações: DP = Doença de parkinson; dp = desvio padrão; \* valor p < 0,05 ( teste de Wilcoxon)

A avaliação longitudinal foi realizada através do teste de Wilcoxon. - Para a análise com o teste de Wilcoxon somente os indivíduos com pareamento perfeito em todas as variáveis testadas foram considerados.

### III.4 Resultados dos Testes Associativos

Para avaliar a interrelação existente entre os aspectos cognitivos/ comportamentais e a progressão da piora motora da DP, foram realizados testes estatísticos de poder associativo, a fim de estudar a existência de correlações entre as variáveis. Para tal, foram estabelecidas correlações através do pareamento dos resultados obtidos na escala de UPDRS, estratificada em cada um de seus componentes (partes I, II, III e total) e os resultados obtidos em cada uma das escalas cognitivas e comportamentais aplicadas aos pacientes. Ainda em relação ao UPDRS, para avaliar a piora dos pacientes após 2 anos, para cada indivíduo, foi realizado o cálculo do “Delta UPDRS”, ou seja, a diferença entre o escore obtido na avaliação Seguimento (final) subtraído do escore obtido na avaliação Data-base (inicial) para cada um dos componentes do UPDRS. Assim, as tabelas utilizadas para os testes associativos foram criadas a partir do “Delta UPDRS”, sendo cada faixa de valores representativa da piora do desempenho individual na escala de UPDRS. Os valores obtidos então foram agrupados em *clusters*, determinando faixas de piora, distribuindo assim os indivíduos de acordo com o seu desempenho. As escalas cognitivas e comportamentais foram aplicadas somente na avaliação inicial no grupo Data-base. Dessa forma, para a construção da análise associativa, construímos tabelas que representam os escores relativos aos desempenhos de cada indivíduo nas respectivas escalas. De forma equitativa, os valores dos escores foram também agrupados em *clusters*, determinando para cada escala, faixas de desempenho, as quais agruparam indivíduos com escores semelhantes. Assim, cada teste comparou o parâmetro  $\Delta$ -UPDRS referente a cada um dos itens da escala de UPDRS e um determinado teste cognitivo ou comportamental, estabelecendo a existência ou não de correlação entre uma faixa de desempenho em uma determinada escala e a faixa de piora motora representada pelo “delta UPDRS”. Dessa forma, foi possível avaliar existência de associação a partir da covariância dos desempenhos para cada par de escalas pareadas. Para a realização dos testes associativos, utilizou-se como ferramenta de análise o parâmetro gama de Goodman-Kruskal, pois este constitui uma alternativa para testar a associação entre variáveis que sejam de natureza ordinal.

A Tabela 8 resume os resultados encontrados a partir dos testes associativos entre as escalas cognitivas e o  $\Delta$ -UPDRS.

TABELA 8. TESTES ASSOCIATIVOS: UPDRS X ESCALAS COGNITIVAS

MMSE	Escala de Avaliação de Demência - DRS (MATTIS)						TESTE DE FIGURAS DE NITRINI					FV ANIMAIS
Escore TOTAL	Atenção	Iniciativa/ Preservação	Constr.	Conc.	Memória	escore Total	Memória Incidental	Memória Imediata	Aprend.	Memória de 5'	Rec.	
valor $\gamma$ [ IC]	valor $\gamma$ [ IC]						valor $\gamma$ [ IC]					valor $\gamma$ [ IC]

 **$\Delta$ -UPDRS**

DP de início Precoce $\leq$ 50 anos													
Parte I	0,03 [-0,830; 0,890]	* <b>-0,8</b> [-1; <b>-0,367</b> ]	0,231 [-0,716; 1]	0,538 [-0,250; 1]	0 [-0,910; 0,910]	-0,111 [-1; 0,849]	0,03 [-0,830; 0,890]	-0,027 [-0,864; 0,810]	0,421 [-0,293; 1]	0,111 [-0,912; 1]	0,5 [-0,209; 1]	0,077 [-1; 1]	0,368 [-0,369; 1]
Parte II	-0,25 [-0,921; 0,421]	-0,5 [-1; 0,089]	* <b>-0,8</b> [-1; <b>-0,340</b> ]	-0,294 [-1; 0,860]	-0,5 [-1; 0,168]	-0,429 [-1; 0,388]	* <b>-0,68</b> [-1; <b>-0,159</b> ]	-0,273 [-1; 0,479]	0,188 [-0,620; 0,995]	-0,25 [-1; 0,750]	* <b>-0,667</b> [-1; <b>-0,253</b> ]	**	-0,176 [-0,917; 0,564]
Parte III	* <b>-0,867</b> [-1; <b>-0,564</b> ]	-0,5 [-1; 0,337]	0,4 [-0,475; 1]	0,2 [-0,920; 1]	-0,478 [-1; 0,269]	0,524 [-0,369; 1]	0,111 [-0,693; 0,915]	0,333 [-0,367; 1]	-0,212 [-1; 0,640]	0 [-1; 1]	* <b>-0,758</b> [-1; <b>-0,286</b> ]	**	-0,317 [-1; 0,359]
Escore Total	-0,824 [-1; -0,455]	* <b>-0,643</b> [-1; <b>-0,026</b> ]	-0,167 [-1; 0,855]	-0,091 [-1; 1]	-0,407 [-1; 0,363]	0,167 [-0,822; 1]	-0,267 [-1; 0,543]	0,027 [-0,776; 0,830]	-0,167 [-0,974; 0,641]	-0,333 [-1; 0,608]	* <b>-0,737</b> [-1; <b>-0,238</b> ]	**	* <b>-0,59</b> [-1; <b>-0,007</b> ]

DP de início Tardio $>$ 50 anos													
Parte I	0,353 [-0,289; 0,995]	* <b>-0,806</b> [-1; <b>-0,490</b> ]	0 [-0,840; 0,840]	-0,333 [-1; 0,608]	-0,25 [-0,915; 0,415]	-0,25 [-0,915; 0,415]	0,125 [-0,561; 0,811]	0,091 [-0,833; 1]	-0,36 [-1; 0,503]	-0,091 [-1; 0,939]	0,103 [-0,767; 0,973]	0,304 [-0,751; 1]	0,467 [-0,312; 1]
Parte II	0,067 [-1; 1]	* <b>-0,714</b> [-1; <b>-0,196</b> ]	0,529 [-0,168; 1]	-0,636 [-1; 0,306]	0,538 [-0,383; 1]	**	0,625 [-0,036; 1]	0,455 [-0,651; 1]	* <b>0,846</b> [0,429; 1]	0,2 [-1; 1]	-0,385 [-1; 0,576]	-0,4 [-1; 0,895]	0,6 [-0,077; 1]
Parte III	-0,467 [-1; 0,379]	0,167 [-1; 1]	**	**	-0,333 [-1; 0,421]	* <b>-0,647</b> [-1; <b>-0,044</b> ]	-0,467 [-1; 0,379]	**	**	0,2 [-1; 1]	0,143 [-1; 1]	**	**
Escore Total	0,111 [-0,538; 0,760]	* <b>-0,714</b> [-1; <b>-0,196</b> ]	**	**	-0,333 [-1; 0,421]	-0,2 [-0,807; 0,407]	0,111 [-0,538; 0,760]	-0,6 [-1; 0,101]	**	**	**	**	**

Abreviações: DP = Doença de parkinson; IC = intervalo de confiança; MMSE = Mini-Exame do estado mental; Constr. = construção; Conc. = Conceituação; Aprend. = Aprendizado; Rec. = Reconhecimento; FV Animais = Teste de Fluência Verbal de Animais; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale;  $\Delta$ -UPDRS=[UPDRS final (2017-2018) menos UPDRS inicial (2015-2016)] \* valor  $\gamma$  significativo a 5% de significância. Obs: Para a estatística Gama ( $\gamma$ ) os resultados são considerados significativos sempre que o resultado estiver contido no intervalo de confiança do teste e o intervalo de confiança não inclua o zero. sempre que o intervalo de confiança incluir o zero, a hipótese nula torna-se possível de modo a não configurar significância ao resultado; \*\* indeterminado = devido a ausência de pares concordantes ou discordantes, condição necessária para a realização do teste, o mesmo não pode ser realizado, de modo que a correlação não pode ser determinada.

Significância estatística foi encontrada entre o MEEM e o  $\Delta$ -UPDRS parte III nos grupos DP Precoce ( $\gamma$  -0,667 [-1; -0,266]) e Amostra Global ( $\gamma$  - 0,867 [-1; -0,564]). Nos dois grupos, um valor de gama negativa traduz a associação entre escores mais baixos no MEEM e piora mais acentuada dos escores  $\Delta$ -UPDRS após dois anos de acompanhamento. O grupo DP Tardio não apresentou associação significativa entre as respectivas escalas.

Já em relação à escala de Mattis (DRS), foi encontrada associação em relação ao  $\Delta$ -UPDRS nos três grupos de estudo. Quanto a escala de Mattis (DRS - Atenção), houve associação negativa em relação ao  $\Delta$ -UPDRS parte I nos grupos DP Precoce ( $\gamma$  -0,8 [-1; -0,367]), DP Tardio ( $\gamma$  -0,806 [-1; -0,490]), amostra Global ( $\gamma$  -0,756 [-1; -0,490]), e também em relação ao  $\Delta$ -UPDRS score total nos grupos DP Precoce ( $\gamma$  -0,643 [-1; -0,026]), DP Tardio ( $\gamma$  -0,714 [-1; -0,196]) significando que os escores mais baixos na escala de Mattis (DRS - Atenção) estão associados a uma piora mais acentuada do  $\Delta$ -UPDRS parte I e do  $\Delta$ -UPDRS score total. Já em relação à escala de Mattis (DRS -Atenção) e o  $\Delta$ -UPDRS parte III não houve correlação significativa em nenhum dos três grupos. Em relação ao grupo DP Precoce, também encontramos associação significativa entre a escala de Mattis (DRS - score total) ( $\gamma$  - 0,68 [-1; -0,159]) e Mattis (DRS (Iniciativa / Preservação) ( $\gamma$  - 0,8 [-1; -0,340]) em relação ao  $\Delta$ -UPDRS parte II com gama negativa, significando que menores escores na escala de Mattis (DRS -score total) e Mattis (DRS Iniciativa / Preservação) estão associados a piora mais acentuada na  $\Delta$ -UPDRS parte II. No grupo DP Tardio, foi encontrada associação significativa entre a escala de Mattis (DRS - memória) e  $\Delta$ -UPDRS parte III, também com gama negativa ( $\gamma$  - 0,647 [-1; -0,044]), mais uma vez significando uma associação entre menor escore na escala de Mattis (DRS - memória) e piora mais acentuada no  $\Delta$ -UPDRS parte III.

Considerando o teste da figura NITRINI, também encontramos associação com significância estatística entre o subitem NITRINI - (memória após 5 minutos) e o  $\Delta$ -UPDRS parte II ( $\gamma$  - 0,667 [-1; -0,253]), parte III ( $\gamma$  - 0,758 [-1; -0,286 ]) e score total ( $\gamma$  - 0,737 [-1; -0,238]) exclusivamente no grupo DP Precoce, com gama negativa, da mesma forma, associando menor pontuação no teste de figuras de NITRINI subitem NITRINI-(memória após 5 minutos) e piora mais acentuada no  $\Delta$ -UPDRS partes II, III e score total. Curiosamente, contrariamente à lógica dos outros resultados, encontramos a significância estatística com gama positiva entre o Teste de Figura NITRINI (memória imediata) e o  $\Delta$ -UPDRS parte II ( $\gamma$  +0,846 [0,429; +1])

no grupo DP Tardio, o que significa que o melhor escore no teste de figuras de NITRINI subitem (memória imediata) foram associados à piora mais acentuada no  $\Delta$ -UPDRS parte II.

No grupo DP Precoce encontrou-se ainda associação estatisticamente significativa entre o teste de fluência verbal de animais e o  $\Delta$ -UPDRS escore total ( $\gamma - 0,59 [-1; -0,007]$ ), indicando que menores escores no teste de FV animais estão associados a piora mais acentuada no  $\Delta$ -UPDRS escore total.

A Tabela 9 resume os resultados encontrados a partir dos testes associativos entre as escalas Comportamentais e o  $\Delta$ -UPDRS. Foi encontrada significância estatística entre a escala de Apatia e o  $\Delta$ -UPDRS parte II nos grupos amostra Amostra Global ( $\gamma - 0,8 [-1; -0,428]$ ) e DP Precoce ( $\gamma - 0,9 [-1; -0,660]$ ). O valor negativo de gama traduz a associação entre escores mais baixos na escala de Apatia e piora mais acentuada dos escores  $\Delta$ -UPDRS parte II após dois anos de acompanhamento para ambos os grupos. Em relação ao grupo DP Tardio, foi encontrada significância estatística entre a BDI e a UPDRS parte II ( $\gamma - 0,714 [-1; -0,121]$ ). O valor negativo de gama traduz a associação entre escores mais baixos na escala de BDI e piora mais acentuada dos escores  $\Delta$ -UPDRS parte II. Ainda no grupo DP Tardio, houve associação significativamente estatística entre o teste de QFAP e o  $\Delta$ -UPDRS parte III, porém com gama positivo ( $\gamma + 0,833 [0,389; +1]$ ), estabelecendo que maiores escores no teste QFAP estão associados à piora mais acentuada no  $\Delta$ -UPDRS parte III, portanto em seu componente motor. Nesse caso como as escalas são diretamente proporcionais, a maior dependência funcional dos pacientes em relação ao seus cuidados, estabelecida pelos maiores escores no QFAP, está diretamente associada ao maior comprometimento motor e a sua piora mais acentuada, representada pelo  $\Delta$ -UPDRS parte III.

TABELA 9. TESTES ASSOCIATIVOS: UPDRS X ESCALAS COMPORTAMENTAIS

ESCALA DE APATIA	INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK - BDI	INVENTÁRIO NEUROPSIQUIATRICO - NPI	QPAF
valor $\gamma$ [ IC]	valor $\gamma$ [ IC]	valor $\gamma$ [ IC]	valor $\gamma$ [ IC]

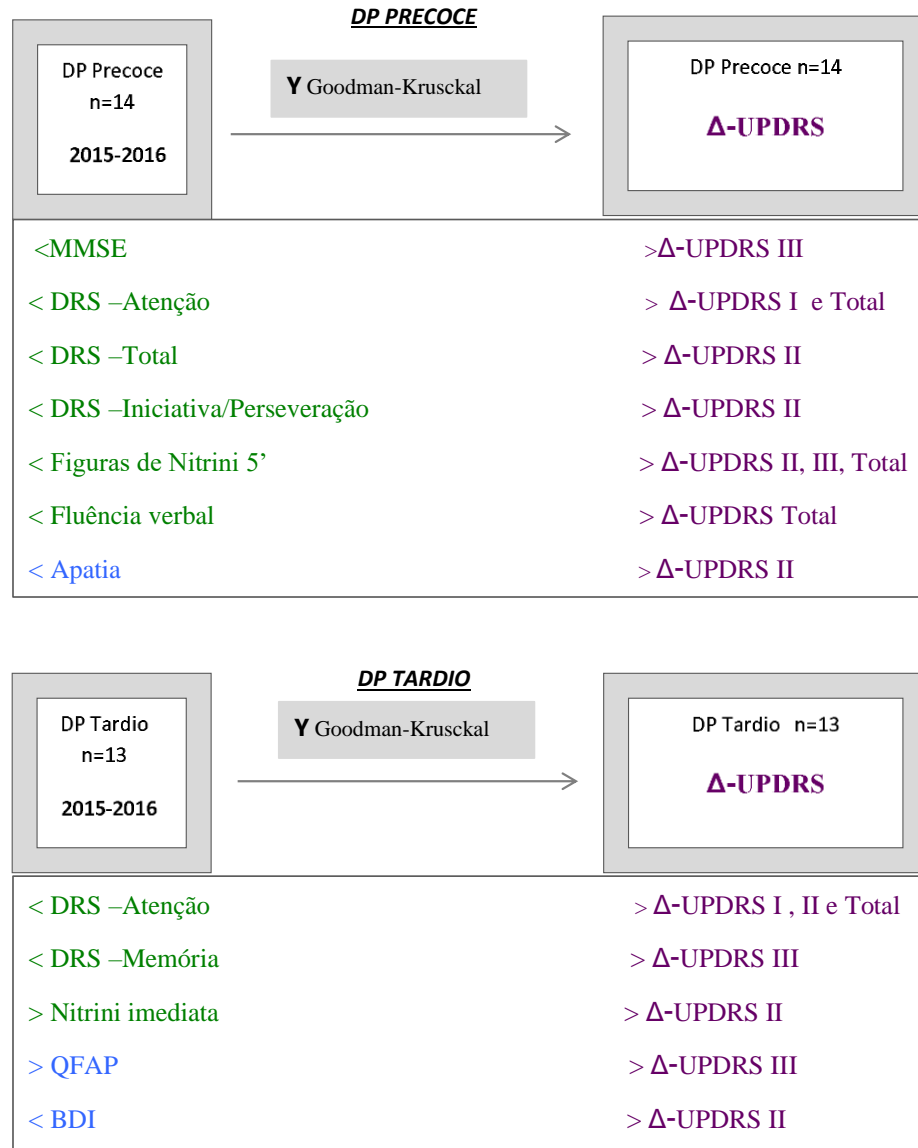
 $\Delta$ -UPDRS

DP de início Precoce $\leq$ 50 anos				
Parte I	**	-0,059 [-0,942; 0,824]	0,231 [-0,678; 1]	-0,52 [-1; 0,221]
Parte II	* <b>-0,9</b> [-1; <b>-0,660</b> ]	0,444 [-0,428; 1]	0,407 [-0,191; 1]	0,083 [-0,722; 0,939]
Parte III	-0,273 [-1; 1]	0,024 [-0,892 0,941]	-0,231 [-1; 0,678]	0,091 [-0,930; 1]
Escore Total	**	0,217 [-0,608; 1]	-0,185 [-1; 0,700]	0,333 [-0,565; 1]
DP de início Tardio $>$ 50 anos				
Parte I	0,385 [-0,524; 1]	0,25 [-0,570; 1]	-0,333 [-1; 0,560]	-0,222 [-1; 0,630]
Parte II	-0,333 [-1; 0,734]	* <b>-0,714</b> [-1; <b>-0,121</b> ]	0,077 [-1; 1]	0,2 [-0,659; 1]
Parte III	-0,333 [-1; 0,734]	0,538 [-0,306; 1]	0,077 [-1; 1]	* <b>0,833</b> [ <b>0,389; 1</b> ]
Escore Total	-0,333 [-1; 0,734]	**	*	0,2 [-0,659; 1]

Abreviações: DP = Doença de parkinson; IC = intervalo de confiança; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale;  $\Delta$ -UPDRS =[UPDRS final ( 2017-2018) menos UPDRS inicial ( 2015-2016)]; QPAF = Questionário de PFEFFER; \* valor  $\gamma$  significativo a 5% de significância. Obs: Para a estatística Gama ( $\gamma$ ) os resultados são considerados significativos sempre que o resultado estiver contido no intervalo de confiança do teste e o intervalo de confiança não inclua o zero. Sempre que o intervalo de confiança incluir o zero, a hipótese nula torna-se possível de modo a não configurar significância ao resultado ; \*\* indeterminado = devido a ausência de pares concordantes ou discordantes, condição necessária para a realização do teste, o mesmo não pode ser realizado, de modo que a correlação não pode ser determinada.

Todos os demais testes associativos não apresentaram resultados estatisticamente significativos. Alguns dos testes associativos não puderam ser realizados porque os requisitos estatísticos básicos necessários não foram atendidos pelas particularidades da amostra. A Figura 9 ilustra de forma resumida os resultados estatisticamente significativos e demonstra as correlações entre as variáveis para cada teste.

Todos os testes associativos realizados estão detalhados nas Tabelas 10-26. As Tabelas 10-20 contêm o detalhamento dos testes que obtiveram significância estatística e estão representadas abaixo. Já as Tabelas de 21-26 representam o detalhamento dos testes em que não houve significância estatística.

**Figura 9.** Resumo dos resultados - Testes Associativos

**Abreviações:** DP – Doença de Parkinson; UPDRS -Escala unificada de avaliação da doença de Parkinson; MMSE – Mini exame do estado Mental; Figuras de Nitrini – Teste de figuras de Nitrini; FV – Fluência verbal de animais; Mattis – escala de avaliação de demência de Mattis; QFAP – Questionário de Atividade de Vida Diária; BDI -Inventário de depressão de Beck; NPI – Inventário Neuropsiquiátrico; Apatia – Escala de Apatia; Δ-UPDRS - Diferença entre o escore obtido na avaliação Seguimento (final) subtraído do escore obtido na avaliação Data-base (inicial) para cada indivíduos em relação a cada um dos componentes do UPDRS. Obs: Em relação a associação entre a escala NPI e Δ-UPDRS, foram considerados no total 24 pacientes sendo 13 no grupo DP Tardio e 11 no grupo DP Precoce.



**TABELA 10. TESTES ASSOCIATIVOS: Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO				
$\Delta$ -UPDRS - Parte I					$\Delta$ -UPDRS - Parte I				
MMSE	0 ou inferior	1 a 5	5 ou mais	TOTAIS	MMSE	0 ou inferior	1 a 5	5 ou mais	TOTAIS
Até 23	1	2	0	3	Até 23	4	1	0	5
24 a 26	4	2	0	6	24 a 26	1	2	1	4
Mais que 26	2	3	0	5	Mais que 26	2	2	0	4
TOTAIS	7	7	0	14	TOTAIS	7	5	1	13
Gama			:	0,03	Gama			:	0,353
IC			:	[-0,830; 0,890]	IC			:	[-0,289; 0,995]

$\Delta$ -UPDRS - Parte II					$\Delta$ -UPDRS - Parte II				
MMSE	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	MMSE	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 23	3	0	0	3	Até 23	4	1	0	5
24 a 26	3	2	1	6	24 a 26	4	0	0	3
Mais que 26	5	0	0	5	Mais que 26	3	1	0	4
TOTAIS	11	2	1	14	TOTAIS	11	2	0	13
Gama			:	-0,25	Gama			:	0,067
IC			:	[-0,921; 0,421]	IC			:	[-1; 1]

$\Delta$ -UPDRS - Parte III					$\Delta$ -UPDRS - Parte III				
MMSE	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	MMSE	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 23	1	2	0	3	Até 23	4	1	0	5
24 a 26	4	2	0	6	24 a 26	3	1	0	4
Mais que 26	5	0	0	5	Mais que 26	4	0	0	4
TOTAIS	10	4	0	14	TOTAIS	11	2	0	13
Gama			:	-0,867	Gama			:	-0,467
IC			:	[-1; -0,564]	IC			:	[-1; 0,379]

$\Delta$ -UPDRS - Total					$\Delta$ -UPDRS - Total				
MMSE	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	MMSE	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 23	1	2	0	3	Até 23	5	0	0	5
24 a 26	3	3	0	6	24 a 26	3	1	0	4
Mais que 26	5	0	0	5	Mais que 26	4	0	0	4
TOTAIS	9	5	0	14	TOTAIS	12	1	0	13
Gama			:	-0,824	Gama			:	0,111
IC			:	[-1; -0,455]	IC			:	[-0,538; 0,760]

\* Significativo a 5% de probabilidade

\* Significativo a 5% de probabilidade

Abreviações: MMSE = Mini-Exame do Estado Mental, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*Significativo a 5% de significância

Obs 1. Os valores do UPRS foram representados em termos de variação ( $\Delta$ ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Follow-up) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o periodo considerado.

Obs 2. O MMSE foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base (2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de forma arbitrária com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**TABELA 11. TESTES ASSOCIATIVOS: Escala de Avaliação de Demência - Mattis (DRS- Atenção) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO				
<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>				
<b>DRS - Atenção</b>	0 ou inferior	1 a 5	5 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Atenção</b>	0 ou inferior	1 a 5	5 ou mais	TOTAIS
Até 33	0	3	0	3	Até 33	0	1	0	1
34 a 35	1	1	0	2	34 a 35	2	3	1	6
Mais que 35	6	3	0	9	Mais que 35	5	1	0	6
TOTAIS	7	7	0	14	TOTAIS	7	5	1	13
				Gama	:				-0,8
				IC	:				[-1; -0,367]
* Significativo a 5% de probabilidade					* Significativo a 5% de probabilidade				
<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>				
<b>DRS - Atenção</b>	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Atenção</b>	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 33	2	1	0	3	Até 33	1	0	0	1
34 a 35	1	0	1	2	34 a 35	4	2	0	6
Mais que 35	8	1	0	9	Mais que 35	6	0	0	6
TOTAIS	11	2	1	14	TOTAIS	11	2	0	13
				Gama	:				-0,5
				IC	:				[-1; 0,089]
* Significativo a 5% de probabilidade					* Significativo a 5% de probabilidade				
<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>				
<b>DRS - Atenção</b>	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Atenção</b>	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 33	1	2	0	3	Até 33	1	0	0	1
34 a 35	2	0	0	2	34 a 35	5	1	0	6
Mais que 35	7	2	0	9	Mais que 35	5	1	0	6
TOTAIS	10	4	0	14	TOTAIS	11	2	0	13
				Gama	:				-0,5
				IC	:				[-1; 0,337]
* Significativo a 5% de probabilidade					* Significativo a 5% de probabilidade				
<b>Δ-UPDRS - Total</b>					<b>Δ-UPDRS - Total</b>				
<b>DRS - Atenção</b>	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Atenção</b>	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 33	1	2	0	3	Até 33	1	0	0	1
34 a 35	1	1	0	2	34 a 35	5	1	0	6
Mais que 35	7	2	0	9	Mais que 35	6	0	0	6
TOTAIS	9	5	0	14	TOTAIS	12	1	0	13
				Gama	:				-0,643
				IC	:				[-1; -0,026]
* Significativo a 5% de probabilidade					* Significativo a 5% de probabilidade				

Abreviações: DRS - Escala de Avaliação de Demência de Mattis, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*Significativo a 5% de significância.

Obs 1. Os valores do UPRS foram representados em termos de variação (Δ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Follow-up) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o período considerado.

Obs 2. O DRS - Mattis foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base ( 2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de forma arbitrária com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**TABELA 12. TESTES ASSOCIATIVOS: Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Iniciativa/ Preservação) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO				
<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>				
<b>DRS - Iniciativa e Preservação</b>	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Iniciativa e Preservação</b>	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 30	1	1	0	2	Até 30	4	1	1	6
31 a 35	5	4	0	9	31 a 35	0	2	0	2
Mais que 35	1	2	0	3	Mais que 35	3	2	0	5
TOTAIS	7	7	0	14	TOTAIS	7	5	1	13
	Gama	:	0,231			Gama	:	0	
	IC	:	[-0,716; 1]			IC	:	[-0,840; 0,840]	
<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>				
<b>DRS - Iniciativa e Preservação</b>	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Iniciativa e Preservação</b>	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 30	1	0	1	2	Até 30	6	0	0	6
31 a 35	7	2	0	9	31 a 35	1	1	0	2
Mais que 35	3	0	0	3	Mais que 35	4	1	0	5
TOTAIS	11	2	1	14	TOTAIS	11	2	0	13
	Gama	:	-0,8			Gama	:	0,529	
	IC	:	[-1; -0,340]			IC	:	[-0,168; 1]	
* Significativo a 5% de probabilidade									
<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>				
<b>DRS - Iniciativa e Preservação</b>	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Iniciativa e Preservação</b>	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 30	2	0	0	2	Até 30	4	2	0	6
31 a 35	6	3	0	9	31 a 35	2	0	0	2
Mais que 35	2	1	0	3	Mais que 35	5	0	0	5
TOTAIS	10	4	0	14	TOTAIS	11	2	0	13
	Gama	:	0,4		** Indeterminado				
	IC	:	[-0,475; 1]						
<b>Δ-UPDRS - Total</b>					<b>Δ-UPDRS - Total</b>				
<b>DRS - Iniciativa e Preservação</b>	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Iniciativa e Preservação</b>	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 30	1	1	0	2	Até 30	5	1	0	6
31 a 35	6	3	0	9	31 a 35	2	0	0	2
Mais que 35	2	1	0	3	Mais que 35	5	0	0	5
TOTAIS	9	5	0	14	TOTAIS	12	1	0	13
	Gama	:	-0,167		** Indeterminado				
	IC	:	[-1; 0,855]						

Abreviações: DRS - Escala de Avaliação de Demência de Mattis, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*Significativo a 5% de significância; \*\*Indeterminado.

Obs 1. Os valores do UPDRS foram representados em termos de variação (Δ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Follow-up) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o período considerado.

Obs 2. O DRS - Mattis (Iniciativa e Preservação) foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base (2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de forma arbitrária com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**TABELA 13. TESTES ASSOCIATIVOS: Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Memória) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO				
<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>				
DRS - Memória	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	DRS - Memória	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 19	0	1	0	1	Até 19	2	2	0	4
20 a 23	3	2	0	5	20 a 23	1	1	1	3
Mais que 23	4	4	0	8	Mais que 23	4	2	0	6
TOTAIS	7	7	0	14	TOTAIS	7	5	1	13
Gama :			-0,111		Gama :			-0,25	
IC :			[-1; 0,849]		IC :			[-0,915; 0,415]	
<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>				
DRS - Memória	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	DRS - Memória	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 19	1	0	0	1	Até 19	4	0	0	4
20 a 23	3	1	1	5	20 a 23	3	0	0	3
Mais que 23	7	1	0	8	Mais que 23	4	2	0	6
TOTAIS	11	2	1	14	TOTAIS	11	2	0	13
Gama :			-0,429		<b>** Indeterminado</b>				
IC :			[-1; 0,388]						
<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>				
DRS - Memória	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	DRS - Memória	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 19	1	0	0	1	Até 19	3	1	0	4
20 a 23	4	1	0	5	20 a 23	2	1	0	3
Mais que 23	5	3	0	8	Mais que 23	6	0	0	6
TOTAIS	10	4	0	14	TOTAIS	11	2	0	13
Gama :			0,524		Gama :			-0,647	
IC :			[-0,369; 1]		IC :			[-1; -0,044]	
<b>Δ-UPDRS - Total</b>					<b>Δ-UPDRS - Total</b>				
DRS - Memória	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	DRS - Memória	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 19	1	0	0	1	Até 19	4	0	0	4
20 a 23	3	2	0	5	20 a 23	2	1	0	3
Mais que 23	5	3	0	8	Mais que 23	6	0	0	6
TOTAIS	9	5	0	14	TOTAIS	12	1	0	13
Gama :			0,167		Gama :			-0,2	
IC :			[-0,822; 1]		IC :			[-0,807; 0,407]	

Abreviações: DRS - Escala de Avaliação de Demência de Mattis, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*Significativo a 5% de Siginificância; \*\*Indeterminado

Obs 1. Os valores do UPRS foram representados em ternos de variação (Δ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Follow-up) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o período considerado.

Obs 2. O DRS - Mattis ( Memória) foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base ( 2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de fora arbitraria com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**TABELA 14 TESTES ASSOCIATIVOS: Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Total) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO				
<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>				
<b>DRS - Total</b>	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Total</b>	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 122	1	2	0	3	Até 122	3	2	0	5
123 a 132	4	2	0	6	123 a 132	2	1	1	4
Mais que 132	2	3	0	5	Mais que 132	2	2	0	4
TOTAIS	7	7	0	14	TOTAIS	7	5	1	13
	Gama	:	0,03			Gama	:	0,125	
	IC	:	[-0,830; 0,890]			IC	:	[-0,561; 0,811]	
<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>				
<b>DRS - Total</b>	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Total</b>	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 122	2	0	1	3	Até 122	5	0	0	5
123 a 132	4	2	0	6	123 a 132	3	1	0	4
Mais que 132	5	0	0	5	Mais que 132	3	1	0	4
TOTAIS	11	2	1	14	TOTAIS	11	2	0	13
	Gama	:	-0,68			Gama	:	0,625	
	IC	:	[-1; -0,159]			IC	:	[-0,036; 1]	
* Significativo a 5% de probabilidade									
<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>				
<b>DRS - Total</b>	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Total</b>	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 122	3	0	0	3	Até 122	4	1	0	5
123 a 132	3	3	0	6	123 a 132	3	1	0	4
Mais que 132	4	1	0	5	Mais que 132	4	0	0	4
TOTAIS	10	4	0	14	TOTAIS	11	2	0	13
	Gama	:	0,111			Gama	:	-0,467	
	IC	:	[-0,693; 0,915]			IC	:	[-1; 0,379]	
<b>Δ-UPDRS - Total</b>					<b>Δ-UPDRS - Total</b>				
<b>DRS - Total</b>	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	<b>DRS - Total</b>	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 122	2	1	0	3	Até 122	5	0	0	5
123 a 132	3	3	0	6	123 a 132	3	1	0	4
Mais que 132	4	1	0	5	Mais que 132	4	0	0	4
TOTAIS	9	5	0	14	TOTAIS	12	1	0	13
	Gama	:	-0,267			Gama	:	0,111	
	IC	:	[-1; 0,543]			IC	:	[-0,538; 0,760]	

Abreviações: DRS - Escala de Avaliação de Demência de Mattis, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*Significativo a 5% de significância.

Obs 1. Os valores do UPDRS foram representados em termos de variação (Δ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Seguimento) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o periodo considerado.

Obs 2. O DRS - Mattis (Total) foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base ( 2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de forma arbitrária com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**TABELA 15. TESTES ASSOCIATIVOS: Inventário de Depressão de Beck (BDI) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO				
<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>				
<b>BDI - Total</b>	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	<b>BDI - Total</b>	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 8	1	1	0	2	Até 8	1	2	0	3
9 a 17	3	4	0	7	9 a 17	5	0	0	5
Mais que 17	3	3	0	6	Mais que 17	1	2	1	4
TOTAIS	7	8	0	15	TOTAIS	7	4	1	12
	Gama	:	-0,059			Gama	:	0,25	
	IC	:	[-0,942; 0,824]			IC	:	[-0,570; 1]	
<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>				
<b>BDI - Total</b>	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	<b>BDI - Total</b>	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 8	1	1	0	2	Até 8	2	1	0	3
9 a 17	7	0	0	7	9 a 17	4	1	0	5
Mais que 17	3	1	2	6	Mais que 17	4	0	0	4
TOTAIS	11	2	2	15	TOTAIS	10	2	0	12
	Gama	:	0,444			Gama	:	-0,714	
	IC	:	[-0,428; 1]			IC	:	[-1; -0,121]	
<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>				
<b>BDI - Total</b>	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	<b>BDI - Total</b>	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 8	0	2	0	2	Até 8	3	0	0	3
9 a 17	7	0	0	7	9 a 17	4	1	0	5
Mais que 17	3	3	0	6	Mais que 17	3	1	0	4
TOTAIS	10	5	0	15	TOTAIS	10	2	0	12
	Gama	:	0,024			Gama	:	0,538	
	IC	:	[-0,892 0,941]			IC	:	[-0,306; 1]	
<b>Δ-UPDRS - Total</b>					<b>Δ-UPDRS - Total</b>				
<b>BDI - Total</b>	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	<b>BDI - Total</b>	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 8	0	2	0	2	Até 8	3	0	0	3
9 a 17	7	0	0	7	9 a 17	5	0	0	5
Mais que 17	2	4	0	6	Mais que 17	3	1	0	4
TOTAIS	9	6	0	15	TOTAIS	11	1	0	12
	Gama	:	0,217		<b>** Indeterminado</b>				
	IC	:	[-0,608; 1]						

Abreviações: BDI - Inventário de Depressão de Beck, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*Significativo a 5% de significância; \*\*Indeterminado.

Obs 1. Os valores do UPDRS foram representados em termos de variação (Δ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Seguimento) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o periodo considerado.

Obs 2. O BDI foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base (2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de forma arbitraria com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**TABELA 16. TESTES ASSOCIATIVOS: Fluência Verbal de Animais X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO				
<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>				
FV Animais	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	FV Animais	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 13	3	2	0	5	Até 13	4	0	1	5
13 a 15	2	2	0	4	13 a 15	2	1	0	3
Mais que 15	2	4	0	6	Mais que 15	1	3	0	4
TOTAIS	7	8	0	15	TOTAIS	7	4	1	12
	Gama	:	0,368			Gama	:	0,467	
	IC	:	[-0,369; 1]			IC	:	[-0,312; 1]	
<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>				
FV Animais	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	FV Animais	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 13	4	0	1	5	Até 13	5	0	0	5
13 a 15	2	1	1	4	13 a 15	2	1	0	3
Mais que 15	5	1	0	6	Mais que 15	3	1	0	4
TOTAIS	11	2	2	15	TOTAIS	10	2	0	12
	Gama	:	-0,176			Gama	:	0,6	
	IC	:	[-0,917; 0,564]			IC	:	[-0,077; 1]	
<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>				
FV Animais	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	FV Animais	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 13	3	2	0	5	Até 13	3	2	0	5
13 a 15	2	2	0	4	13 a 15	3	0	0	3
Mais que 15	5	1	0	6	Mais que 15	4	0	0	4
TOTAIS	10	5	0	15	TOTAIS	10	2	0	12
	Gama	:	-0,317		<b>** Indeterminado</b>				
	IC	:	[-1; 0,359]						
<b>Δ-UPDRS - Total</b>					<b>Δ-UPDRS - Total</b>				
FV Animais	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	FV Animais	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 13	2	3	0	5	Até 13	4	1	0	5
13 a 15	2	2	0	4	13 a 15	3	0	0	3
Mais que 15	5	1	0	6	Mais que 15	4	0	0	4
TOTAIS	9	6	0	15	TOTAIS	11	1	0	12
	Gama	:	-0,59		<b>** Indeterminado</b>				
	IC	:	[-1; -0,007]						

\* Significativo a 5% de probabilidade

Abreviações: FV Animais = Teste de Fluência Verbal de Animais, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \* Significativo a 5% de significância. \*\*Indeterminado.

Obs 1. Os valores do UPRS foram representados em termos de variação ( $\Delta$ ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Seguimento) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o periodo considerado.

Obs 2. O FV Animais foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base (2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de fora arbitraria com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**TABELA 17. TESTES ASSOCIATIVOS: Teste de Figuras de NITRINI (Memória Imediata) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO				
<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>				
<b>Memória Imediata</b>	<b>0 ou inferior</b>	<b>1 a 5</b>	<b>6 ou mais</b>	<b>TOTAIS</b>	<b>Memória Imediata</b>	<b>0 ou inferior</b>	<b>1 a 5</b>	<b>6 ou mais</b>	<b>TOTAIS</b>
Até 6	3	2	0	5	Até 6	1	1	1	3
7 a 8	3	3	0	6	7 a 8	4	3	0	7
Mais que 8	1	3	0	4	Mais que 8	1	1	0	2
<b>TOTAIS</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>TOTAIS</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>12</b>
	Gama	:	0,421			Gama	:	-0,36	
	IC	:	[-0,293; 1]			IC	:	[-1; 0,503]	
<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>				
<b>Memória Imediata</b>	<b>0 ou inferior</b>	<b>1 a 7</b>	<b>8 ou mais</b>	<b>TOTAIS</b>	<b>Memória Imediata</b>	<b>0 ou inferior</b>	<b>1 a 7</b>	<b>8 ou mais</b>	<b>TOTAIS</b>
Até 6	4	1	0	5	Até 6	3	0	0	3
7 a 8	4	1	1	6	7 a 8	6	1	0	7
Mais que 8	3	0	1	4	Mais que 8	1	1	0	2
<b>TOTAIS</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>TOTAIS</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>12</b>
	Gama	:	0,188			Gama	:	0,846	
	IC	:	[-0,620; 0,995]			IC	:	[0,429; 1]	
* Significativo a 5% de probabilidade									
<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>				
<b>Memória Imediata</b>	<b>0 ou inferior</b>	<b>1 a 9</b>	<b>10 ou mais</b>	<b>TOTAIS</b>	<b>Memória Imediata</b>	<b>0 ou inferior</b>	<b>1 a 9</b>	<b>10 ou mais</b>	<b>TOTAIS</b>
Até 6	3	2	0	5	Até 6	1	2	0	3
7 a 8	4	2	0	6	7 a 8	7	0	0	7
Mais que 8	3	1	0	4	Mais que 8	2	0	0	2
<b>TOTAIS</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>TOTAIS</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>12</b>
	Gama	:	-0,212		** Indeterminado				
	IC	:	[-1; 0,640]						
<b>Δ-UPDRS - Total</b>					<b>Δ-UPDRS - Total</b>				
<b>Memória Imediata</b>	<b>0 ou inferior</b>	<b>1 a 24</b>	<b>25 ou mais</b>	<b>TOTAIS</b>	<b>Memória Imediata</b>	<b>0 ou inferior</b>	<b>1 a 24</b>	<b>25 ou mais</b>	<b>TOTAIS</b>
Até 6	3	2	0	5	Até 6	2	1	0	3
7 a 8	3	3	0	6	7 a 8	7	0	0	7
Mais que 8	3	1	0	4	Mais que 8	2	0	0	2
<b>TOTAIS</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>TOTAIS</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>12</b>
	Gama	:	-0,167		** Indeterminado				
	IC	:	[-0,974; 0,641]						

Abreviações: UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*Significativo a 5% de significância; \*\*Indeterminado

Obs 1. Os valores do UPRS foram representados em ternos de variação ( $\Delta$ ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Seguimento) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o periodo considerado.

Obs 2. O Teste de figuras de NITRINI - Memória Imediata foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base ( 2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de fora arbitraria com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.



**TABELA 18. TESTES ASSOCIATIVOS: Teste de Figuras de NITRINI (Memória 5') X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO				
<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>				
Memória 5'	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	Memória 5'	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 6	1	1	0	2	Até 6	2	3	0	5
7 a 8	5	3	0	8	7 a 8	3	1	0	4
Mais que 8	1	4	0	5	Mais que 8	1	1	1	3
TOTAIS	7	8	0	15	TOTAIS	6	5	1	12
Gama			:	0,5	Gama			:	0,103
IC			:	[-0,209; 1]	IC			:	[-0,767; 0,973]
<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>				
Memória 5'	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	Memória 5'	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 6	1	1	0	2	Até 6	4	1	0	5
7 a 8	5	1	2	8	7 a 8	3	1	0	4
Mais que 8	5	0	0	5	Mais que 8	3	0	0	3
TOTAIS	11	2	2	15	TOTAIS	10	2	0	12
Gama			:	-0,667	Gama			:	-0,385
IC			:	[-1; -0,253]	IC			:	[-1; 0,576]
* Significativo a 5% de probabilidade					* Significativo a 5% de probabilidade				
<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>				
Memória 5'	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	Memória 5'	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 6	1	1	0	2	Até 6	4	1	0	5
7 a 8	4	4	0	8	7 a 8	4	0	0	4
Mais que 8	5	0	0	5	Mais que 8	2	1	0	1
TOTAIS	10	5	0	15	TOTAIS	10	2	0	12
Gama			:	-0,758	Gama			:	0,143
IC			:	[-1; -0,286]	IC			:	[-1; 1]
* Significativo a 5% de probabilidade					* Significativo a 5% de probabilidade				
<b>Δ-UPDRS - Total</b>					<b>Δ-UPDRS - Total</b>				
Memória 5'	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	Memória 5'	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 6	1	1	0	2	Até 6	5	0	0	5
7 a 8	3	5	0	8	7 a 8	4	0	0	4
Mais que 8	5	0	0	5	Mais que 8	2	1	0	3
TOTAIS	9	6	0	15	TOTAIS	11	1	0	12
Gama			:	-0,737	Gama			:	** Indeterminado
IC			:	[-1; -0,238]	IC			:	** Indeterminado
* Significativo a 5% de probabilidade					** Indeterminado				

Abreviações: UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*Significativo a 5% de significância; \*\*Indeterminado.

Obs 1. Os valores do UPRS foram representados em ternos de variação (Δ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Seguimento) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o periodo considerado.

Obs 2. O Teste de figuras de NITRINI - Memória 5' foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base (2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de fora arbitraria com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**TABELA 19. TESTES ASSOCIATIVOS: Questionário de PFEFFER (QPAF) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO				
<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>				
QPAF	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	QPAF	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 1	2	6	0	8	Até 1	2	1	0	3
2 a 4	2	1	0	3	2 a 4	3	2	1	6
Mais que 4	1	1	0	2	Mais que 4	2	0	0	2
TOTAIS	5	8	0	13	TOTAIS	7	3	1	11
			Gama	: -0,52				Gama	: -0,222
			IC	: [-1; 0,221]				IC	: [-1; 0,630]
<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>				
QPAF	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	QPAF	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 1	6	1	1	8	Até 1	3	0	0	3
2 a 4	1	1	1	3	2 a 4	4	2	0	6
Mais que 4	2	0	0	2	Mais que 4	2	0	0	2
TOTAIS	9	2	2	13	TOTAIS	9	2	0	11
			Gama	: 0,083				Gama	: 0,2
			IC	: [-0,722; 0,939]				IC	: [-0,659; 1]
<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>				
QPAF	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	QPAF	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 1	5	3	0	8	Até 1	3	0	0	3
2 a 4	2	1	0	3	2 a 4	5	1	0	6
Mais que 4	1	1	0	2	Mais que 4	1	1	0	2
TOTAIS	8	5	0	13	TOTAIS	9	2	0	11
			Gama	: 0,091				Gama	: 0,833
			IC	: [-0,930; 1]				IC	: [0,389; 1]
<b>* Significativo a 5% de probabilidade</b>									
<b>Δ-UPDRS - Total</b>					<b>Δ-UPDRS - Total</b>				
QPAF	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	QPAF	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 1	5	3	0	8	Até 1	3	0	0	3
2 a 4	1	2	0	3	2 a 4	5	1	0	6
Mais que 4	1	1	0	2	Mais que 4	2	0	0	2
TOTAIS	7	6	0	13	TOTAIS	10	1	0	11
			Gama	: 0,333				Gama	: 0,2
			IC	: [-0,565; 1]				IC	: [-0,659; 1]

Abreviações: QPAF = Questionário de PFEFFER; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parâmetro utilizado pela estatística gama; \*Significativo a 5% de significância.

Obs 1. Os valores do UPRS foram representados em termos de variação ( $\Delta$ ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Seguimento) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o período considerado.

Obs 2. O QPAF foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base (2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de forma arbitrária com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**TABELA 20. TESTES ASSOCIATIVOS: Escala de Apatia X  
Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOZE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO				
<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte I</b>				
Escala de Apatia	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	Escala de Apatia	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 1	0	2	0	2	Até 1	1	0	0	1
2 a 3	5	6	0	11	2 a 3	5	2	1	8
Mais que 3	0	0	0	0	Mais que 3	1	1	0	2
TOTAIS	5	8	0	13	TOTAIS	7	3	1	11
** Indeterminado					Gama : 0,385 IC : [-0,524; 1]				
<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte II</b>				
Escala de Apatia	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	Escala de Apatia	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 1	0	1	1	2	Até 1	1	0	0	1
2 a 3	9	1	1	11	2 a 3	6	2	0	8
Mais que 3	0	0	0	0	Mais que 3	2	0	0	2
TOTAIS	9	2	2	13	TOTAIS	9	2	0	11
Gama : -0,9 IC : [-1; -0,660]					Gama : -0,333 IC : [-1; 0,734]				
* Significativo a 5% de probabilidade									
<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>					<b>Δ-UPDRS - Parte III</b>				
Escala de Apatia	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	Escala de Apatia	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 1	1	1	0	2	Até 1	1	0	0	1
2 a 3	7	4	0	11	2 a 3	6	2	0	8
Mais que 3	0	0	0	0	Mais que 3	2	0	0	2
TOTAIS	8	5	0	13	TOTAIS	9	2	0	11
Gama : -0,273 IC : [-1; 1]					Gama : -0,333 IC : [-1; 0,734]				
<b>Δ-UPDRS - Total</b>					<b>Δ-UPDRS - Total</b>				
Escala de Apatia	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	Escala de Apatia	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 1	0	2	0	2	Até 1	1	0	0	1
2 a 3	7	4	0	11	2 a 3	7	1	0	8
Mais que 3	0	0	0	0	Mais que 3	2	0	0	2
TOTAIS	7	6	0	13	TOTAIS	10	1	0	11
** Indeterminado					Gama : -0,333				

Abreviações: UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*Significativo a 5% de significância; \*\*Inteterminado.

Obs 1. Os valores do UPRS foram representados em termos de variação ( $\Delta$ ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Seguimento) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o periodo considerado.

Obs 2. A Escala de Apatia foi representada a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base (2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de fora arbitraria com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

As Tabelas de 21-26 representam o detalhamento dos testes em que não houve significância estatística. Por este motivo as mesmas encontram-se em anexo conforme relação abaixo:

Tabela 21. Inventário Neuropsiquiátrico vs  $\Delta$ -UPDRS partes I, II, III e total (anexo XV);  
Tabela 22. Mattis (DRS – Construção) vs  $\Delta$ -UPDRS partes I, II, III e total (anexo XVI); Tabela  
23. Mattis (DRS – Conceituação) vs  $\Delta$ -UPDRS partes I, II, III e total (anexo XVII); Tabela 24.  
Teste de Figuras de NITRINI (memória incidental) vs  $\Delta$ -UPDRS partes I, II, III e total (anexo  
XVIII); Tabela 25. Teste de Figuras de NITRINI (memória imediata) vs  $\Delta$ -UPDRS partes I, II,  
III e total (anexo XIX); Tabela 26. Teste de Figuras de NITRINI (Reconhecimento) vs  $\Delta$ -  
UPDRS partes I, II, III e total (anexo XX);

## IV DISCUSSÃO

Após análise transversal dos dados, ao comparar os indivíduos dos grupos DP Precoce e DP Tardio tanto na avaliação do Data-base quanto do Seguimento, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à progressão dos sintomas motores avaliados através da escala de UPDRS. Tal resultado não era esperado, visto que, de acordo com a literatura, pacientes com DP Tardio apresentam comprometimento mais grave, com maior instabilidade postural, bradicinesia, disfunções autonômicas, comprometimento cognitivo global e hiposmia (Pagano, Ferrara et al. 2016). Alguns trabalhos demonstram inclusive que já no momento do diagnóstico, tais indivíduos obtiveram escores mais elevados no UPDRS – parte III e na escala de Hoehn e Yahr. Demonstraram ainda que, quanto menor a idade de início dos sintomas melhor o prognóstico global e mais lenta a evolução da doença, além de menor comprometimento cognitivo global (Bosboom, Stoffers et al. 2004, Fereshtehnejad and Postuma 2017).

### IV.1 Avaliação Cognitiva

Em relação ao Mini Mental, apesar de não haver diferença significativa, foi observado que ambos os grupos apresentam escore médio compatível com baixo desempenho cognitivo. O escore total do MEEM correlaciona-se de maneira significativa com a idade e a escolaridade dos indivíduos avaliados, de forma que os pontos de corte sugeridos devem ser diferenciados de acordo com o perfil educacional dos pacientes (Bertolucci, Brucki *et al.* 1994). Em nossa amostra, não houve diferença significativa em relação à escolaridade. A média dos grupos foi respectivamente de 7,04 e 7,08 anos de educação formal para os indivíduos com DP Precoce e Tardio. Para indivíduos com escolaridade entre 5 e 8 anos, Vitiello, Ciríaco *et al.* (2007) preconiza como valor de corte preditor de déficit cognitivo, o escore de 24 pontos no MEEM. Assim, ao detalharmos a composição da média das notas em relação a cada um dos grupos, encontramos 34,7% dos pacientes do grupo DP-Precoce com escore menor ou igual a 24 pontos, já no grupo DP-Tardio o mesmo ocorreu em 56% pacientes. Tais informações demonstram que o grupo DP tardio é composto majoritariamente por indivíduos com desempenho abaixo da norma, portanto, já com comprometimento cognitivo compatível com demência. Desse modo, a simples média aritmética dos desempenhos, apesar de sugerir congruência entre os grupos, talvez não seja realmente representativa, trazendo fator de proximidade à interpretação dos

dados. Dentre os pacientes com DP a incidência de demência é de aproximadamente 46% em paciente com 10 ano ou mais de diagnóstico, havendo portanto concordância dos dados obtidos nesse estudo com aqueles disponíveis na literatura vigente.(Monastero, Cicero et al. 2018)

A sub estratificação da amostra em faixas de desempenho pareadas com a faixa de escolaridade, demonstrou que a maior diferença entre os grupos está na faixa de desempenho menor ou igual a 25 pontos, na qual se encontra 48% dos pacientes do grupo DP Tardio e 17,3 % dos pacientes do grupo DP Precoce, evidenciando comprometimento cognitivo é de fato mais acentuado dentre os indivíduos mais velhos e com menor escolaridade. Entretanto, em relação as demais faixa de corte estabelecidas, houve predomínio dos indivíduos do grupo DP Precoce resultando em 59,6% dos indivíduos abaixo da norma. Já no grupo DP Tardio 76% dos indivíduos apresentaram tal desempenho, de tal forma que, ao se considerar a composição total das amostras, houve predomínio em ambos os grupos de indivíduos com desempenho compatível com comprometimento cognitivo. Estudos comparativos dos grupos DP Precoce e DP tardio, encontram resultados semelhantes. O Estudo: Cognitive profile of Parkinson's disease patients: a comparative study between early-onset and late-onset Parkinson's disease, ao após avaliar 242 paciente portadores de DP, sendo 76 pacientes do grupo DP Precoce e 166 pacientes do grupo DP Tardio, demonstrou melhores desempenhos nas escalas de MMSE e MoCA entre os indivíduos do grupo DP precoce, sendo esta diferença significativa somente em escala MoCA, demonstrando que há diferença entre a intensidade de comprometimento entre os grupos, além de progressão mais acentuada e disfunção cognitiva mais grave no grupo DP Tardio.(Tang, Huang et al. 2016).

Nesse sentido, os dados demonstram aproximação dos grupos, com certa convergência de escores, traduzindo um desempenho aquém do esperado para os indivíduos do grupo DP Precoce, aproximando-os daqueles indivíduos do grupo DP tardio quanto ao comprometimento cognitivo global. A idade atual dos pacientes apresenta grande diferença, sendo os indivíduos com DP Tardio em média 13,67 anos mais velhos, havendo significância estatística e valor de  $p < 0,01$ .

Estudo prévios tem sugerem que a disfunção cognitiva parece ser mais dependente da idade absoluta do paciente do que do tempo de duração da doença. Schrag, Ben-Shlomo et al. (1998) ao comparar a incidência de comprometimento cognitivo entre pacientes portadores de DP, demonstrou que apesar de um tempo médio de doença de 18 anos, ocorreu disfunção cognitiva em apenas 19% dos pacientes. Isso ocorreu em apenas 1 (5%) paciente com menos

de 10 anos de doença e em 13% dos pacientes com menos de 60 anos. Por outro lado, a disfunção cognitiva foi muito mais comum entre os pacientes com mais de 60 anos de idade, ocorrendo em 60 (43%) pacientes. Estudos de coorte tem demonstrado que paciente mais velhos tem progressão mais rápida dos sintomas e maior gravidade, sugerindo que o avanço da idade dos pacientes seja o principal fator preditor para o declínio cognitivo e não tempo de duração da doença.(Hughes, Ross et al. 2000, Hobson and Meara 2004, Levy 2007)

Já relação ao tempo de diagnóstico da DP, o grupo DP Precoce apresenta em média 5,96 anos a mais de doença quando comparados aqueles com DP Tardio, havendo significância estatística em relação a esta variável. Em relação a este parâmetro a literatura ainda é controversa havendo estudos que sugerem que a duração da doença é um determinante importante da presença de déficit cognitivo na DP (Biggins, Boyd et al. 1992) e outros que falharam em demonstrar a existência de correlação.(Aarsland, Andersen et al. 2001). Há ainda que se considerar que a diferença de 5,96 anos de tempo de diagnóstico, apesar de significativa, não parece ser suficientemente longa para induzir disfunção cognitiva considerável na amostra para justificar a aproximação dos desempenhos entre os grupos.

Por outro lado, a diferença etária de 13,67 anos entre os grupos com idade média absoluta da amostra DP Tardio de 73,32 anos, corrobora a evidencia de piora desempenho nesta amostra. Portanto, nesse caso, a aproximação dos desempenhos dos grupos quanto ao déficit cognitivo, apesar das diferenças já citadas, nos conduz a aventar a hipótese de que a idade de início dos sintomas possa de fato representar a presença de um fator intrínseco ao grupo com DP Precoce que possa ter contribuído de forma substancial para a ocorrência de piores desempenhos cognitivos, equiparando nesse sentido, os desempenhos dos grupos DP precoce e DP Tardio apesar da grande diferença etária de ambos e do maior tempo de doença do grupo DP Precoce.

Em relação à escala de Mattis (DRS), ambos os grupos apresentaram desempenho semelhante com escore médio global de 124,43 pontos não havendo diferença significativa. Diante da baixa escolaridade da amostra, foram considerados os escores proposto por Porto (2006) menor que 128 pontos para a diferenciação entre pacientes com demência e controles e menor que 134 pontos para diferenciação entre pacientes com comprometimento cognitivo leve e controles. Ao realizar-se o detalhamento da composição do escore médio de cada grupo não foram encontradas diferenças de distribuição dos indivíduos dos grupos DP Precoce e DP Tardio em relação aos escores menores que 128 e menores 134 pontos. Corroborando os resultados obtidos a partir da comparação de médias, também em relação a estratificação dos

dados observa-se a existência de comprometimento cognitivo equivalente entre os grupos DP Precoce e DP Tardio. Nesse sentido, a concordância dos resultados demonstra que o maior comprometimento do grupo DP Precoce equipara ao grupo DP Tardio quanto ao desempenho cognitivo, havendo ainda concordância em relação aos resultados relativos à escala do MEEM. Da mesma forma, aventa-se a hipótese de que a idade de início dos sintomas possa de fato representar a presença de um fator intrínseco ao grupo com DP Precoce que possa ter contribuído de forma substancial para a ocorrência de piores desempenhos cognitivos, aproximando nesse sentido os grupos, DP precoce e DP Tardio, apesar das demais diferenças entre os grupos.

Em relação ao Teste de figuras de Nitrini, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos apenas em relação ao teste de figuras de Nitrini, subitem Aprendizado, com  $p < 0,01$ , com melhor desempenho do grupo DP Precoce comparado ao grupo DP Tardio. Apesar da diferença significativa entre os grupos, ambos obtiveram neste item, nota média superior àquela determinante de comprometimento deste domínio cognitivo ( $< 5$  pontos) respectivamente  $8,20 \pm 1,59$  no grupo DP Precoce e  $7,65 \pm 1,69$  no grupo DP Tardio. (Nitrini, Helena Lefèvre et al. 1994)

Os dados obtidos a partir do questionário de PFEFFER - QFAP também demonstram maiores escores entre os pacientes do grupo DP Tardio, denotando possivelmente maior gravidade do declínio cognitivo neste grupo, resultando em maior comprometimento funcional e, portanto, maior necessidade de cuidados. Avaliada conjuntamente com o MEEM, a escala de PFEFFER- QFAP apresenta concordância, corroborando a evidência de maior comprometimento cognitivo no grupo DP Tardio associada a maior dependência de seus cuidadores. Há na literatura trabalhos que estabeleceram correlação entre o comprometimento das atividades de vida diária e o maior comprometimento cognitivo nos pacientes com DP com evidências de comprometimento até 10 anos antes do diagnóstico DP, sugerindo um possível efeito preditor da doença. (Pérès, Helmer et al. 2008, Rosenthal, Brennan et al. 2010). Outros autores, entretanto, falharam em demonstrar correlação significativa deste achado em relação aos pacientes com DP, sugerindo que o comprometimento funcional avaliado pela escala de QFAP seja mais proeminente nos pacientes com Alzheimer. (Rasovska and Rektorová 2011)

A incidência de demência aumenta progressivamente com a o envelhecimento. Dentre os pacientes com DP acima de 65 anos, a prevalência estimada de demência é 31,3% sendo considerada subestimada em razão do aumento progressivo da ocorrência de quadros demência



com envelhecimento (Aarsland, Zaccai *et al.* 2005). Dessa forma, a presença de comprometimento cognitivo é esperada no grupo DP Tardio, considerando que neste grupo, a idade média dos indivíduos é de 73,32 anos.

#### **IV.2 Avaliação Neuropsiquiátrica**

De acordo com a escala de BDI, em seis pacientes (50% da amostra) foi possível estabelecer diagnóstico de algum grau de depressão. Não houve predomínio de frequência em nenhum dos grupos, sendo os indivíduos distribuídos entre os diagnósticos de depressão leve (6; 5), depressão moderada (4; 6) e depressão grave (1; 2), entre os grupos DP Precoce e DP Tardio respectivamente. Apesar de não ter sido evidenciada diferença significativamente estatística, houve discreta diferença entre os grupos sendo o comprometimento maior entre os indivíduos do grupo DP tardio com nota média no BDI de  $15,64 \pm 12,48$ , comparado ao DP Precoce  $13,57 \pm 8,35$ . Apesar de não haver consenso quanto à real prevalência de depressão entre os pacientes com DP, vários estudos afirmam que esta é maior quando comparada à população idosa sem diagnóstico de DP (Tandberg, Larsen *et al.* 1996, Shiba, Bower *et al.* 2000). A existência de associação entre a incidência de depressão na DP e a idade dos pacientes, idade de início dos sintomas e tempo de doença já havia sido refutada anteriormente por alguns estudos (Chagas, Tumas *et al.* 2010). Entretanto, em sua grande maioria, os resultados são limitados em razão de pequeno número de pacientes estudados. Dessa forma, apesar de haver concordância com a literatura vigente, os resultados obtidos nesse estudo em relação às diferenças das incidências de depressão nos diferentes grupos da DP ainda carecem de confirmação.

Também na escala de NPI, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, encontramos pior desempenho no grupo DP Tardio com nota média de  $19,11 \pm 23,70$  comparado ao DP Precoce com nota média  $12,56 \pm 12,70$  demonstrando a existência de graus mais elevados e/ou maior incidência de alterações psiquiátricas dentre os indivíduos de DP Tardio.

Em relação à escala de Apatia, encontramos maior frequência deste sintoma nos indivíduos com DP Precoce, mas sem diferença estatística na comparação com o grupo DP Tardio. Quanto ao desempenho nos testes cognitivos, a literatura afirma que, quanto menor a idade de início dos sintomas, melhor o prognóstico geral e menor comprometimento cognitivo global (Bosboom, Stoffers *et al.* 2004). Portanto, acreditamos que em nossa amostra a semelhança dos resultados

entre os grupos tenha como principal justificativa a composição da própria amostra e ao não pareamento da variável tempo de diagnóstico entre os grupos.

Quando se realiza a avaliação longitudinal da progressão dos escores da escala de UPDRS, observa-se que ambos os grupos, DP Precoce e DP Tardio, apresentaram piora estatisticamente significativa dos desempenhos nessa escala, após dois anos de acompanhamento. A comparação desta piora entre os grupos, entretanto, não demonstrou diferença significativamente estatística. De acordo com a literatura, pacientes com DP Precoce geralmente têm melhor prognóstico e evolução mais lenta dos sintomas (Fereshtehnejad, Postuma *et al.* 2017). Já aqueles com DP Tardio tendem a apresentar comprometimento mais grave, com maior instabilidade postural, bradicinesia, disfunção autonômica, comprometimento cognitivo global e hiposmia (Pagano, Ferrara *et al.* 2016). Em nossa amostra, entretanto, tal diferença não foi evidenciada. Assim como na amostra Data-base, também na amostra Seguimento, o grupo DP Precoce apresentou idade média menor,  $59,65 \pm 9,39$  anos, e tempo de doença mais longo,  $16,96 \pm 4,88$  anos, comparado ao grupo DP Tardio, com uma idade média de  $73,32 \pm 7,35$  anos e um tempo de doença de  $11,0 \pm 4,23$  anos, portanto, o tempo de doença, em média 5,96 anos maior. Assim como na amostra Data-base, também na amostra Seguimento, a diferença foi estatisticamente significativa entre os grupos quanto a idade dos pacientes ( $p < 0,01$ ) e ao tempo de diagnóstico ( $p < 0,01$ ). Portanto, pressupõe-se ter havido efeito compensatório do tempo de diagnóstico da doença em relação à idade de início dos sintomas e a idade atual dos pacientes, de modo que, embora houvesse piora significativa do desempenho dos dois subgrupos na análise longitudinal, isso não foi evidenciado na análise transversal.

### IV.3 Testes Associativos

Em relação à escala de MEEM, apesar da comparação transversal dos desempenhos dos grupos DP Precoce e DP Tardio não ter demonstrado diferença estatisticamente significativa, correlacionando-se associativamente as escalas do MEEM e o UPDRS, encontrou-se uma associação estatisticamente significativa entre o  $\Delta$ -UPDRS Parte III e MEEM escore total. Esta associação ocorreu somente no grupo DP Precoce. O  $\Delta$ -UPDRS parte III avalia exclusivamente o comprometimento motor a partir do exame físico do paciente. Isso significa que, neste grupo, o maior comprometimento cognitivo prévio está associado de forma significativa com uma piora motora mais acentuada após 2 anos de acompanhamento. Neste caso é possível inferir a provável existência efeito sinérgico entre os parâmetros cognitivos e o declínio motor neste grupo. A mesma associação não ocorreu em relação ao grupo DP Tardio, sugerindo que tal

correlação possa ser característica exclusiva do grupo DP Precoce. A severidade dos sintomas motores e intensidade do comprometimento da fala, instabilidade postural e de marcha bem como tremor, são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de declínio cognitivo na DP.(Marinus, Zhu et al. 2018)

Por outro lado é bem estabelecido que os SNM da DP podem se manifestar até 10 anos antes dos sintomas motores da doença, sugerindo assim seu efeito preditor em relação a DP.(Visser, van Rooden et al. 2008) Considerando que a idade seja o principal fator preditor para o declínio cognitivo e não tempo de duração da doença.(Hughes, Ross et al. 2000, Hobson and Meara 2004, Levy 2007), a existência de associação entre os piores escores no MMSE e UPDRS parte III e total seria um achado esperado no grupo DP Tardio, uma vez que é constituído por pacientes mais velhos. O fato de tal associação ter ocorrido somente no grupo DP Precoce sugere que neste grupo a intensidade do comprometimento cognitivo talvez constitua efeito preditor do comprometimento motor mais acentuado a longo prazo.

Em relação à escala Mattis (DRS), também não houve diferença estatisticamente significativa entre os desempenhos dos grupos DP Precoce e DP Tardio. Ao correlacionar as escalas Mattis-DRS e o  $\Delta$ -UPDRS, encontramos associação com significância estatística entre o subitem Mattis DRS-Atenção e  $\Delta$ -UPDRS parte I e Total, tanto no grupo DP Precoce quanto no grupo DP Tardio. O  $\Delta$ -UPDRS parte I avalia a atividade mental, comportamento e humor, já o  $\Delta$ -UPDRS Total é a soma dos demais, sendo também influenciado pelo pior desempenho da parte I do mesmo teste. A avaliação do item atenção contém uma grande diversidade de subitens, cuja análise parece ser afetada pela deterioração de múltiplos domínios cognitivos, tornando difícil sua compreensão neste contexto (Woodard, Salthouse *et al.* 1996). Ainda assim, é possível inferir que o comprometimento da Atenção ocorre de forma similar entre os grupos e em ambos, pode contribuir para o pior desempenho neste subitem do UPDRS.

No grupo DP Tardio encontra-se ainda associação significativa entre o item Atenção e o  $\Delta$ -UPDRS parte II, que trata do comprometimento das atividades de vida diária. Também neste grupo houve associação significativa entre a escala de Mattis DRS – Memória e o  $\Delta$ -UPDRS parte III. De maneira similar aos achados relativos ao grupo DP Precoce, o comprometimento da memória, enquanto parâmetro de maior acurácia para o diagnóstico de demência, parece ser afetada de forma concomitante ao declínio motor nos pacientes do DP Tardio, podendo sinalizar para uma maior predisposição a um prognóstico mais desfavorável em relação à UPDRS.

Já no grupo DP Precoce, houve também associação com a escala de Mattis DRS – Iniciativa e preservação em relação ao  $\Delta$ -UPDRS Parte II. Neste caso é possível inferir que os piores desempenhos neste item da escala de Mattis, denotam redução da flexibilidade mental destes indivíduos, acarretando assim maior comprometimento funcional e piora da qualidade de vida.

Em relação ao teste de NITRINI, apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa na avaliação transversal dos desempenhos dos grupos DP Precoce e DP Tardio, os testes de associativos demonstraram haver correlação entre memória após 5 minutos e  $\Delta$ -UPDRS parte II, parte III e escore total exclusivamente no grupo DP Precoce. Especificamente, a avaliação da memória de 5 min apresenta elevada acurácia diagnóstica na doença de Alzheimer quando comparada aos demais testes para avaliação da memória (Almeida 1998, Nitri, Caramelli *et al.* 2005). Dessa forma, é possível inferir que no grupo DP Precoce existe um efeito sinérgico do comprometimento da memória de 5 min e maior comprometimento motor entre os indivíduos do grupo DP Precoce. Ainda em relação ao teste de figuras de NITRINI, embora tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos DP Precoce e DP Tardio em relação ao subitem Aprendizado ( $P < 0,01$ ) com melhor desempenho do grupo DP Precoce, essa diferença não representou a ocorrência de significância estatística nos testes associativo, através da estatística gama, desta variável em relação a variação do UPDRS para nenhum dos dois grupos.

Curiosamente, no grupo DP Tardio, os testes associativos demonstraram haver correlação entre o teste de figuras de NITRINI - memória imediata e  $\Delta$ -UPDRS parte II, de forma isolada e com gama positivo, associando assim, menor comprometimento da memória imediata a maior comprometimento nas atividades de vida diária, contrariando a literatura e os demais resultados encontrados neste estudo.

Em relação ao teste de Fluência Verbal de Animais, somente houve associação significativamente estatística no grupo DP Precoce. Neste caso, a associação ocorreu em relação ao  $\Delta$ -UPDRS parte III. O teste de FV é utilizado para avaliar a memória semântica a qual também é acometida na vigência de comprometimento cognitivo (Brucki, Malheiros *et al.* 1997). De maneira similar ao teste de figuras de NITRINI, a ocorrência de associação entre o FV animais e  $\Delta$ -UPDRS parte III, denotando a existência de efeito sinérgico entre a memória e o declínio motor nos pacientes com DP Precoce. Novamente, tal correlação não foi observada nos pacientes com DP Tardio.

O estudo demonstrou no grupo DP Precoce a existência de associação entre Mini Mental, teste de Figuras de NITRINI e FV animais e piora mais acentuada do desempenho do UPDRS. O mesmo não ocorreu em relação ao grupo DP Tardio, mesmo tendo havido desempenho semelhante entre os grupos em relação a essas escalas. Tal constatação demonstra a existência de diferenças, entre os grupos DP Precoce e DP Tardio no que diz respeito à evolução do comprometimento cognitivo e suas implicações em relação ao padrão de piora motora. Não se pode dizer, entretanto, se este fato decorre exclusivamente da diferença entre a idade de início dos sintomas da doença e conseqüentemente, de características inerentes a este fenótipo da doença, ou se ao viés da discrepância entre os tempos de diagnóstico da doença entre os grupos foi determinante para tal ocorrido. De toda forma, é plausível supor que possa se tratar de clara diferença de comportamento evolutivo dos sintomas da DP entre os grupos considerados.

A escala de PFEFER - QFAP apresentou isoladamente associação significativamente estatística em relação ao  $\Delta$ -UPDRS parte III no grupo DP Tardio. Tal correlação, entretanto, foi estabelecida com o parâmetro gama de valor positivo. A escala de PFEFFER, aplicada ao cuidador, determina que maiores pontuações correspondem a maior dependência funcional, portanto maior gravidade. Dessa forma, o parâmetro gama positivo, associa, piores desempenhos no QPAF, ou seja, maior dependência dos pacientes em relação a seus cuidadores, a declínio motor mais acentuado, determinando assim um comportamento diretamente proporcional entre as variáveis, portanto coerente com a literatura vigente.

Em relação às escalas para avaliação comportamental e de humor, poucas foram as associações estatisticamente significativas, demonstrando assim haver maior independência entre a ocorrência e intensidade destes sintomas em relação ao UPDRS. Em relação à escala de NPI, nenhuma associação significativamente estatística foi encontrada. Já em relação a BDI, somente houve associação significativa em relação ao grupo DP Tardio em relação ao  $\Delta$ -UPDRS parte II. A escala de BDI, aplicada ao paciente permite realizar uma autoavaliação dos sintomas depressivos e estabelece que maiores pontuações correspondem a maior gravidade. Dessa forma, o parâmetro gama negativo, ao associar menores pontuações na escala de BDI, ou seja, menor gravidade de sintomas depressivos, a maior comprometimento nas atividades de vida diária, determina uma relação antagônica entre as variáveis.

No grupo DP Precoce, também houve associação significativa entre o UPDRS parte II, porém em relação à escala de Apatia. A escala de apatia, aplicada ao cuidador, permite a avaliação deste sintoma ao determinar que maiores pontuações estão associadas a maior

intensidade do sintoma e, portanto, maior gravidade. Dessa forma, o parâmetro gama negativo, ao associar menores pontuações na escala de Apatia, ou seja, menor intensidade deste sintoma, a maior comprometimento nas atividades de vida diária, também determina uma relação antagônica entre as variáveis.

Tais achados não encontram respaldo na literatura, ou mesmo congruência com os demais resultados deste trabalho. Era de se esperar que os sintomas depressivos, assim como maior intensidade de apatia, estivessem associados a maior comprometimento das atividades de vida diária, determinadas pelo UPDRS parte II. Dessa forma, seu esclarecimento carece de maior investigação podendo ser fruto de viés amostral ou mesmo de equívoco em relação a coleta dos dados.

Não foram encontradas outras associações dos testes de avaliação comportamental e de humor em relação aos demais componentes do UPDRS, sobretudo no que diz respeito a piora motora dos pacientes.

Este estudo apresenta limitações. A amostra relativamente reduzida prejudica a generalização dos resultados. Há ainda que se considerar que o não pareamento dos tempos de diagnóstico entre os grupos resultou em um grande viés na amostra podendo ter influenciado fortemente os resultados encontrados. Nesse sentido, é inequívoca a existência de sobreposição do efeito do maior tempo de diagnóstico no grupo DP Precoce, em relação à idade de início dos sintomas, não sendo possível distinguir em que grau o resultado obtido é determinado por um ou outro parâmetro. Não podemos também distinguir em que medida os resultados obtidos podem ser atribuídos à idade de início dos sintomas, dadas as discrepâncias entre as idades e os tempos de doença dos participantes dos grupos. Assim, diante das características de nossa amostra, não foi possível determinar em que medida o comprometimento motor e sua relação com os SNM podem ser atribuíveis inequivocamente a idade de início dos sintomas da DP, de forma a constituir uma distinção entre os grupos DP Precoce e DP Tardio. Outra implicação do pequeno tamanho amostral foi a impossibilidade de realização de alguns dos testes associativos entre as escalas propostas em ambos os grupos estudados, fato que não ocorreria em uma amostra maior em razão da possibilidade de maior variabilidade dos dados.

## V CONCLUSÃO

- I. Existe associação entre o declínio cognitivo e a progressão da piora do desempenho na escala de UPDRS após dois anos de acompanhamento. Em relação aos sintomas depressivos e transtornos de comportamentais, ocorreram associações pontuais e esporádicas, não evidenciando de forma consistente a existência de dependência entre as variáveis.
- II.1 A associação entre a intensidade do declínio cognitivo e o desempenho funcional (UPDRS parte II) e motor (UPDRS parte III) se estabeleceu através da correlação de piores desempenhos cognitivos, avaliados a partir das escalas de DRS, MMSE, Teste de figuras de NITRINI e Fluência verbal de animais e piora mais acentuada dos desempenhos na escala de UPDRS parte II e parte III. Em relação aos sintomas depressivos e transtornos de comportamento, de forma pontual, houve correlação entre piores desempenhos nas escalas de Apatia e escala de BDI e a piora mais acentuada somente do UPDRS II. Também houve correlação entre melhores desempenhos na escala de QFAP e piora mais acentuada somente do UPDRS III. Em relação às demais escalas, entretanto, os dados não evidenciaram de forma consistente a existência de associação entre a intensidade dos sintomas e o desempenho funcional e motor ao UPDRS.
- II.2 A associação entre os sintomas cognitivos e a piora mais acentuada do desempenho no UPDRS, ao longo do curso da doença, varia de acordo com a idade de início dos sintomas. A análise comparativa demonstrou a existência de associações distintas em relação ao declínio cognitivo e a escala de UPDRS entre os subgrupos DP Precoce e DP Tardio. No grupo DP Tardio, tais associações foram mais pontuais, envolvendo principalmente itens que avaliam a atenção, memória e qualidade de vida, não sendo possível, entretanto, estabelecer um padrão entre os achados. Já no grupo DP Precoce, além das correlações também presentes no grupo DP Tardio, encontramos uma maior quantidade de associações significativas em praticamente todas as escalas cognitivas sobretudo nos subitens que avaliam o comprometimento da memória, havendo maior homogeneidade entre os achados. Em relação ao teste de figuras de NITRINI, as associações ocorreram exclusivamente neste grupo. Tal constatação sugere que no

subgrupo DP Precoce, o declínio cognitivo e sobretudo o comprometimento da memória exercem maior interferência sobre os desempenhos motores dos indivíduos e a progressão da doença. Assim, foi demonstrado que a idade de início dos sintomas da DP determina diferenças na forma como parâmetros cognitivos e motores associam-se e se interferem ao longo do curso de evolução da DP.

Em relação aos sintomas depressivos e comportamentais, houve associação entre a escala de QFAP e a piora mais acentuada do desempenho no UPRDS somente no grupo DP Tardio. Também neste grupo houve associação significativa em entre a escala de BDI e o UPDRS parte II, porém de forma incongruente com a literatura vigente. Já no grupo DP Precoce houve associação entre a Apatia e o UPRDS parte II, também de forma incongruente com a literatura. Outras associações não foram encontradas.

## **V.1 PERSPECTIVAS FUTURAS**

Atualmente, existe consenso a respeito da relação entre aspectos não motores da DP, tais como depressão e demência, e a progressão da doença, estando associados a perda de autonomia, funcionalidade e diminuição da qualidade de vida de pacientes e cuidadores (Malak, Vasconcellos *et al.* 2017). Compreende-se que os fatores etiológicos da depressão na DP incluem um desequilíbrio de neurotransmissores com disfunção no sistema límbico que combina dopamina, serotonina e noradrenalina podendo contribuir para o desencadeamento desta (Remy, Doder *et al.* 2005, Uemura, Wada-Isoe *et al.* 2013). Apesar de acreditar que os sintomas depressivos, cognitivos e motores da DP compartilhem uma origem comum, pouco se conhece a respeito da inter-relação de tais sintomas. O presente trabalho encontrou maior evidência de correlação entre o declínio cognitivo e a progressão dos sintomas motores, porém em relação aos sintomas depressivos, não encontramos as mesmas associações.

Um amplo entendimento da inter-relação entre os sintomas motores e não motores da doença de Parkinson permanece incerto. Até o momento, no entanto, poucos autores propuseram-se a estudar a maneira como os sintomas depressivos, os aspectos cognitivos e os sintomas motores da DP se correlacionam e se interferem. O uso de testes associativos tem sido pouco explorado nesse sentido, porém no presente trabalho se mostrou uma ferramenta útil. Nesse sentido ressaltamos o fato de podermos usar o paciente como seu próprio controle para



traçar projeções prognósticas individualizadas da evolução clínica da DP a partir da inter-relação dos sintomas motores e não motores e propor intervenções terapêuticas direcionadas.

No presente estudo, por se tratar de amostra da ocasião, com pequeno número de participantes, não é possível extrapolar os resultados obtidos e atribuir as correlações associativas um caráter de efeito preditor de um parâmetro em relação ao outro. No entanto, é plausível acreditar que exista um possível efeito preditivo da intensidade do comprometimento cognitivo em relação à progressão da piora motora e vice-versa. Vários estudos mostraram diferenças nos padrões fenotípicos e também na progressão dos sintomas de DP entre pacientes com DP Precoce e DP Tardio. Entretanto, pouco se sabe sobre os determinantes que levam alguns pacientes a uma piora motora ou cognitiva mais ou menos graves, bem como a prognósticos desfavoráveis. Nesse sentido, a existência de uma associação entre maior comprometimento em certos domínios cognitivos e piora motora mais grave permite não apenas compreender a relação entre tais parâmetros, mas também prever aspectos prognósticos. Esse conhecimento possibilitaria, inclusive, a adequação e a direção terapêutica ou mesmo a antecipação do cuidado, além de uma maior compreensão das diversas facetas dessa patologia. Tantos questionamentos carecem ainda de muita pesquisa para seu completo esclarecimento. São necessários mais estudos envolvendo grupos amostrais maiores antes de chegar a conclusões definitivas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aarsland, D., K. Andersen, J. Larsen, A. Lolk, H. Nielsen and P. J. N. Kragh-Sørensen (2001). "Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study." **56(6)**: 730-736.
- Aarsland, D., K. Andersen, J. P. Larsen and A. Lolk (2003). "Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study." Archives of neurology **60(3)**: 387-392.
- Aarsland, D., J. Zaccai and C. Brayne (2005). "A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease." Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society **20(10)**: 1255-1263.
- Aarsland, D., J. Zaccai and C. J. M. d. o. j. o. t. M. D. S. Brayne (2005). "A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease." **20(10)**: 1255-1263.
- Abbas, M. M., S. T. Govindappa, S. Sudhaman, B. Thelma, R. C. Juyal, M. Behari, U. B. J. P. Muthane and r. disorders (2016). "Early onset Parkinson's disease due to DJ1 mutations: An Indian study." **32**: 20-24.
- Agresti, A. (2010). Analysis of ordinal categorical data, John Wiley & Sons.
- Almeida, O. J. A. d. n.-p. (1998). "Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil." **56(3B)**: 605-612.
- Almeida, O. P. J. A. d. N.-p. (1998). "Mini exame dos estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil." **56(3B)**: 605-612.
- Andrade, L. A. F. d. (1996). "Considerações a respeito da doença de Parkinson de início precoce revisão crítica da literatura." Arquivos de Neuro-Psiquiatria.
- Arevalo, G. G., R. Jorge, S. Garcia, O. Scipioni and O. Gershanik (1997). "Clinical and pharmacological differences in early-versus late-onset Parkinson's disease." Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society **12(3)**: 277-284.
- Barbosa, M. T. (2005). "Prevalência da doença de Parkinson e outros tipos de parkinsonismo em idosos: estudo de Bambuí."
- Barbosa, M. T., P. Caramelli, D. P. Maia, M. C. Q. Cunningham, H. L. Guerra, M. F. Lima-Costa and F. J. M. D. Cardoso (2006). "Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study)." **21(6)**: 800-808.
- Barrett, M. J., N. E. Hac, G. Yan, M. B. Harrison and G. F. J. M. D. Wooten (2015). "Relationship of age of onset and family history in Parkinson disease." **30(5)**: 733-735.
- Beck, A. T. and R. A. J. J. o. c. p. Steer (1984). "Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory." **40(6)**: 1365-1367.
- Bertolucci, P. H., S. Brucki, S. R. Campacci and Y. J. A. d. N.-p. Juliano (1994). "O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade." **52(1)**: 01-07.
- Bertucci Filho, D., H. A. G. Teive and L. C. Werneck (2007). "Early-onset Parkinson's disease and depression." Arquivos de Neuro-Psiquiatria **65**: 5-10.
- Biggins, C. A., J. L. Boyd, F. M. Harrop, P. Madeley, R. Mindham, J. I. Randall, E. J. J. o. N. Spokes, Neurosurgery and Psychiatry (1992). "A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease." **55(7)**: 566-571.
- Bonnet, A. M., M. F. Jutras, V. Czernecki, J. C. Corvol and M. Vidailhet (2012). "Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: relevant clinical aspects." Parkinson's disease **2012**.
- Bosboom, J., D. Stoffers and E. C. Wolters (2004). "Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease." Journal of neural transmission **111(10-11)**: 1303-1315.
- Bosboom, J., D. Stoffers and E. C. J. J. o. n. t. Wolters (2004). "Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease." **111(10-11)**: 1303-1315.
- Bower, J. H., D. M. Maraganore, S. K. McDonnell and W. A. Rocca (1999). "Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990." Neurology **52(6)**: 1214-1214.
- Braak, H., U. Rüb, W. Gai and K. J. J. o. n. t. Del Tredici (2003). "Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen." **110(5)**: 517-536.

- Brucki, S., R. Nitrini, P. Caramelli, P. H. Bertolucci and I. H. Okamoto (2003). "Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil." *Arquivos de neuro-psiquiatria* **61**(3B): 777-781.
- Brucki, S., R. Nitrini, P. Caramelli, P. H. Bertolucci and I. H. J. A. d. N.-p. Okamoto (2003). "Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil." **61**(3B): 777-781.
- Brucki, S. M. D., S. M. F. Malheiros, I. H. Okamoto and P. H. J. A. d. N.-P. Bertolucci (1997). "Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio." **55**(1): 56-61.
- Brucki, S. M. D. J. R. N. (1997). "Dados Normativos para o Uso do Teste de Fluência Verbal (Categoria Animais) em Nosso Meio." **5**(2): 40-41.
- Butterfield, P., B. Valanis, P. Spencer, C. Lindeman and J. J. N. Nutt (1993). "Environmental antecedents of young-onset Parkinson's disease." **43**(6): 1150-1150.
- Chagas, M. H. N., V. Tumas, S. R. Loureiro, J. E. Hallak, C. Trzesniak, J. P. M. de Sousa, G. G. R. Rodrigues, A. Santos Filho, J. A. S. J. P. Crippa and r. disorders (2010). "Validity of a Brazilian version of the Zung self-rating depression scale for screening of depression in patients with Parkinson's disease." **16**(1): 42-45.
- Chaudhuri, K. R., L. Yates, P. J. C. n. Martinez-Martin and n. reports (2005). "The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential." **5**(4): 275-283.
- Chen, H., E. A. Burton, G. W. Ross, X. Huang, R. Savica, R. D. Abbott, A. Ascherio, J. N. Caviness, X. Gao and K. A. Gray (2013). "Research on the premotor symptoms of Parkinson's disease: clinical and etiological implications." *Environmental health perspectives* **121**(11-12): 1245-1252.
- Cookson, M. R. (2017). Parkinson's disease. *Disease-Modifying Targets in Neurodegenerative Disorders*, Elsevier: 157-174.
- Cummings, J. L., M. Mega, K. Gray, S. Rosenberg-Thompson, D. A. Carusi and J. Gornbein (1994). "The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia." *Neurology* **44**(12): 2308-2308.
- Dashtipour, K., E. Johnson, C. Kani, K. Kani, E. Hadi, M. Ghamsary, S. Pezeshkian and J. J. J. P. s. d. Chen (2015). "Effect of exercise on motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease." **2015**.
- De Lau, L. M. and M. M. Breteler (2006). "Epidemiology of Parkinson's disease." *The Lancet Neurology* **5**(6): 525-535.
- De Lau, L. M. and M. M. J. T. L. N. Breteler (2006). "Epidemiology of Parkinson's disease." **5**(6): 525-535.
- Dissanayaka, N. N., A. Sellbach, P. A. Silburn, J. D. O'Sullivan, R. Marsh and G. D. J. J. o. a. d. Mellick (2011). "Factors associated with depression in Parkinson's disease." **132**(1-2): 82-88.
- Dorsey, E. R. and B. R. J. J. n. Bloem (2018). "The Parkinson pandemic—a call to action." **75**(1): 9-10.
- Dutra, M. C. (2014). "Validação do Questionário de Pfeffer para população idosa brasileira."
- Emre, M., D. Aarsland, R. Brown, D. J. Burn, C. Duyckaerts, Y. Mizuno, G. A. Broe, J. Cummings, D. W. Dickson and S. Gauthier (2007). "Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease." *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* **22**(12): 1689-1707.
- Fahn, S. (1987). "Unified Parkinson's disease rating scale." *Recent development in Parkinson's disease*.
- Fereshtehnejad, S.-M. and R. B. Postuma (2017). "Subtypes of Parkinson's disease: what do they tell us about disease progression?" *Current neurology and neuroscience reports* **17**(4): 34.
- Fereshtehnejad, S.-M., R. B. J. C. n. Postuma and n. reports (2017). "Subtypes of Parkinson's disease: what do they tell us about disease progression?" **17**(4): 34.
- Ferguson, L. W., A. H. Rajput and A. J. C. J. o. N. S. Rajput (2016). "Early-onset vs. Late-onset Parkinson's disease: A Clinical-pathological Study." **43**(1): 113-119.
- Fiske, A., M. J. A. Gatz, *Neuropsychology, and Cognition* (2007). "The Apartment Test: validity of a memory measure." **14**(5): 441-461.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein and P. R. McHugh (1975). "'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." *Journal of psychiatric research* **12**(3): 189-198.
- Fredericks, D., J. C. Norton, C. Atchison, R. Schoenhaus and M. W. Pill (2017). "Parkinson's disease and Parkinson's disease psychosis: a perspective on the challenges, treatments, and economic burden." *The American journal of managed care* **23**(5 Suppl): S83-S92.

- Gallagher, D. A. and A. Schrag (2012). "Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease." Neurobiology of disease **46**(3): 581-589.
- Gershanik, O. and A. Leist (1987). "Juvenile onset Parkinson's disease." Advances in neurology **45**: 213.
- Gershanik, O. and T. Nygaard (1990). "Parkinson's disease beginning before age 40." Advances in neurology **53**: 251-258.
- Gibb, W. and A. J. N. Lees (1988). "A comparison of clinical and pathological features of young-and old-onset Parkinson's disease." **38**(9): 1402-1402.
- Goetz, C. G., B. C. Tilley, S. R. Shaftman, G. T. Stebbins, S. Fahn, P. Martinez-Martin, W. Poewe, C. Sampaio, M. B. Stern and R. J. M. d. o. j. o. t. M. D. S. Dodel (2008). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results." **23**(15): 2129-2170.
- Goodarzi, Z., K. J. Mrklas, D. J. Roberts, N. Jette, T. Pringsheim and J. J. N. Holroyd-Leduc (2016). "Detecting depression in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis." **87**(4): 426-437.
- Goodman, L.-K. (1954). "WH: Measures of Association for Cross Classifications." Journal of American Statistical Association **49**: 732-764.
- Guimarães, H. C., P. P. A. Fialho, V. A. Carvalho, E. L. d. Santos, P. J. D. Caramelli and neuropsychologia (2009). "Brazilian caregiver version of the Apathy Scale." **3**(4): 321-326.
- Hely, M. A., W. G. Reid, M. A. Adena, G. M. Halliday and J. G. Morris (2008). "The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years." Movement disorders **23**(6): 837-844.
- Hobson, P. and J. J. M. D. Meara (2004). "Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom." **19**(9): 1043-1049.
- Holdorff, B. (2006). "Fritz heinrich lewy (1885–1950)." Journal of neurology **253**(5): 677-678.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford and A. J. Lees (1992). "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **55**(3): 181-184.
- Hughes, T., H. Ross, S. Musa, S. Bhattacherjee, R. Nathan, R. Mindham and E. J. N. Spokes (2000). "A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease." **54**(8): 1596-1603.
- Jain, S. and D. S. Goldstein (2012). "What ARE Parkinson disease? Non-motor features transform conception of the shaking palsy." Neurobiology of disease **46**(3): 505.
- Kasten, M., C. Hartmann, J. Hampf, S. Schaake, A. Westenberger, E. J. Vollstedt, A. Balck, A. Domingo, F. Vulinovic and M. J. M. D. Dulovic (2018). "Genotype-phenotype relations for the Parkinson's Disease genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene systematic review." **33**(5): 730-741.
- Kostic, V., S. R. Filipović, D. Lecić, D. Momcilović, D. Sokić, N. J. J. o. N. Sternić, Neurosurgery and Psychiatry (1994). "Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease." **57**(10): 1265-1267.
- Kummer, A. and A. L. Teixeira (2009). "Neuropsychiatry of Parkinson's disease." Arquivos de neuro-psiquiatria **67**(3B): 930-939.
- Levy, G. J. A. o. n. (2007). "The relationship of Parkinson disease with aging." **64**(9): 1242-1246.
- Litvan, I., J. G. Goldman, A. I. Tröster, B. A. Schmand, D. Weintraub, R. C. Petersen, B. Mollenhauer, C. H. Adler, K. Marder and C. H. Williams-Gray (2012). "Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines." Movement disorders **27**(3): 349-356.
- Lücking, C. B., A. Dürr, V. Bonifati, J. Vaughan, G. De Michele, T. Gasser, B. S. Harhangi, G. Meo, P. Denèfle and N. W. Wood (2000). "Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene." New England Journal of Medicine **342**(21): 1560-1567.
- Lücking, C. B., A. Dürr, V. Bonifati, J. Vaughan, G. De Michele, T. Gasser, B. S. Harhangi, G. Meo, P. Denèfle and N. W. J. N. E. J. o. M. Wood (2000). "Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene." **342**(21): 1560-1567.

- Malak, A. L. S. B., L. F. Vasconcellos, J. S. Pereira, D. V. Greca, M. Cruz, H. V. D. Alves, M. Sptiz, H. J. D. Charchat-Fichman and neuropsychologia (2017). "Symptoms of depression in patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease." **11**(2): 145-153.
- Marder, K. S., M. X. Tang, H. Mejia-Santana, L. Rosado, E. D. Louis, C. L. Comella, A. Colcher, A. D. Siderowf, D. Jennings and M. A. Nance (2010). "Predictors of parkin mutations in early-onset Parkinson disease: the consortium on risk for early-onset Parkinson disease study." Archives of neurology **67**(6): 731-738.
- Marder, K. S., M. X. Tang, H. Mejia-Santana, L. Rosado, E. D. Louis, C. L. Comella, A. Colcher, A. D. Siderowf, D. Jennings and M. A. J. A. o. n. Nance (2010). "Predictors of parkin mutations in early-onset Parkinson disease: the consortium on risk for early-onset Parkinson disease study." **67**(6): 731-738.
- Marinus, J., K. Zhu, C. Marras, D. Aarsland and J. J. T. L. N. van Hilten (2018). "Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease." **17**(6): 559-568.
- Martí, M. J. and E. Tolosa (2013). "Parkinson disease: New guidelines for diagnosis of Parkinson disease." Nature Reviews Neurology **9**(4): 190.
- Martin, G. P., K. R. McDonald, D. Allsop, P. J. Diggle and I. J. J. o. N. Leroi (2020). "Apathy as a behavioural marker of cognitive impairment in Parkinson's disease: a longitudinal analysis." **267**(1): 214-227.
- Monastero, R., C. E. Cicero, R. Baschi, M. Davì, A. Luca, V. Restivo, C. Zangara, B. Fierro, M. Zappia and A. J. J. o. n. Nicoletti (2018). "Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS)." **265**(5): 1050-1058.
- Nakabayashi, T. I. K., M. H. N. Chagas, A. C. L. CORRÊA, V. Tumas, S. R. Loureiro and J. A. S. J. A. o. C. P. Crippa (2008). "Prevalência de depressão na doença de Parkinson." **35**(6): 219-227.
- Nitrini, R., P. Caramelli, C. Bottino, B. P. Damasceno, S. M. D. Brucki and R. Anghinah (2005). "Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional." Arq neuropsiquiatr **63**(3-A): 720-727.
- Nitrini, R., P. Caramelli, C. M. d. C. Bottino, B. P. Damasceno, S. M. D. Brucki and R. J. A. d. N.-p. Anghinah (2005). "Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia." **63**(3A): 720-727.
- Nitrini, R., P. Caramelli, E. Herrera, C. S. Porto, H. Charchat-Fichman, M. T. Carthery, L. T. Takada and E. P. J. J. o. t. I. N. S. Lima (2004). "Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory." **10**(4): 634-638.
- Nitrini, R., B. Helena Lefèvre, S. C. Mathias, P. Caramelli, P. E. M. Carrilho, N. Sauaia, E. Massad, C. Takiguti, I. O. D. Silva and C. S. J. A. d. N.-P. Porto (1994). "Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência." **52**(4): 457-465.
- Nitrini, R., B. H. Lefèvre, S. C. Mathias, P. Caramelli, P. E. M. Carrilho, N. Sauaia, E. Massad and C. Takiguti (1994). "Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência." Arq Neuropsiquiatr **52**(4): 457-465.
- Nussbaum, R. L. and C. E. Ellis (2003). "Alzheimer's disease and Parkinson's disease." New england journal of medicine **348**(14): 1356-1364.
- O'Sullivan, S. S., D. R. Williams, D. A. Gallagher, L. A. Massey, L. Silveira-Moriyama and A. J. Lees (2008). "Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study." Movement Disorders **23**(1): 101-106.
- Pagano, G., N. Ferrara, D. J. Brooks and N. J. N. Pavese (2016). "Age at onset and Parkinson disease phenotype." **86**(15): 1400-1407.
- Pagonabarraga, J. and J. Kulisevsky (2012). "Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease." Neurobiology of disease **46**(3): 590-596.
- Park, H. R., J. Youn, J. W. Cho, E.-S. Oh, J. S. Kim, S. Park, W. Jang and J. S. J. N. D. Park (2018). "Characteristic motor and nonmotor symptoms related to quality of life in drug-naive patients with late-onset Parkinson disease." **18**(1): 19-25.
- Pérès, K., C. Helmer, H. Amieva, J. M. Orgogozo, I. Rouch, J. F. Dartigues and P. J. J. o. t. A. G. S. Barberger-Gateau (2008). "Natural history of decline in instrumental activities of daily living

performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study." **56**(1): 37-44.

Porto, C. S. (2006). A escala de avaliação de demência (DRS) no diagnóstico de comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer, Universidade de São Paulo.

Porto, C. S., H. C. Fichman, P. Caramelli, V. S. Bahia and R. Nitrini (2003). "Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease." Arquivos de neuro-psiquiatria **61**(2B): 339-345.

Postuma, R. B., D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C. W. Olanow, W. Oertel, J. Obeso, K. Marek, I. Litvan and A. E. Lang (2015). "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease." Movement Disorders **30**(12): 1591-1601.

Rasovska, H. and I. J. J. o. t. n. s. Rektorová (2011). "Instrumental activities of daily living in Parkinson's disease dementia as compared with Alzheimer's disease: relationship to motor disability and cognitive deficits: a pilot study." **310**(1-2): 279-282.

Remy, P., M. Doder, A. Lees, N. Turjanski and D. J. B. Brooks (2005). "Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system." **128**(6): 1314-1322.

Rizek, P., N. Kumar and M. S. Jog (2016). "An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease." Cmaj **188**(16): 1157-1165.

Rojo, A., M. Aguilar, M. Garolera, E. Cubo, I. Navas, S. J. P. Quintana and r. disorders (2003). "Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome." **10**(1): 23-28.

Rosenthal, E., L. Brennan, S. Xie, H. Hurtig, J. Milber, D. Weintraub, J. Karlawish and A. J. M. d. Siderowf (2010). "Association between cognition and function in patients with Parkinson disease with and without dementia." **25**(9): 1170-1176.

Rossi, A., K. Berger, H. Chen, D. Leslie, R. B. Mailman and X. J. M. D. Huang (2018). "Projection of the prevalence of Parkinson's disease in the coming decades: Revisited." **33**(1): 156-159.

Samii, A., Nutt, J.G. and Ransom, B.R. (2004). Parkinson's Disease. The Lancet

**363**: 1783-1789.

Santos-García, D., E. Suárez-Castro, J. Hernandez, I. Expósito-Ruiz, C. Tuñas-Gesto, M. Aneiros-Díaz, T. de Deus-Fonticoba, M. López-Fernández, D. J. J. o. g. p. Núñez-Arias and neurology (2018). "Predictors of mortality in nondemented patients with Parkinson Disease: motor symptoms versus nonmotor symptoms." **31**(1): 19-26.

Scalzo, P., A. Kummer, F. Cardoso and A. L. J. A. d. n.-p. Teixeira (2009). "Depressive symptoms and perception of quality of life in Parkinson's disease." **67**(2A): 203-208.

Schrag, A., Y. Ben-Shlomo, R. Brown, C. David Marsden and N. J. M. d. o. j. o. t. M. D. S. Quinn (1998). "Young-onset Parkinson's disease revisited—clinical features, natural history, and mortality." **13**(6): 885-894.

Schrag, A. and J. M. J. T. L. N. Schott (2006). "Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism." **5**(4): 355-363.

Shiba, M., J. H. Bower, D. M. Maraganore, S. K. McDonnell, B. J. Peterson, J. E. Ahlskog, D. J. Schaid and W. A. Rocca (2000). "Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study." Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society **15**(4): 669-677.

Shiba, M., J. H. Bower, D. M. Maraganore, S. K. McDonnell, B. J. Peterson, J. E. Ahlskog, D. J. Schaid and W. A. J. M. d. o. j. o. t. M. D. S. Rocca (2000). "Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study." **15**(4): 669-677.

Shulman, L. M., R. L. Taback, J. Bean and W. J. Weiner (2001). "Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease." Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society **16**(3): 507-510.

Silberman, C. D., J. Laks, C. F. Capitão, C. S. Rodrigues, I. Moreira and E. Engelhardt (2006). "Recognizing depression in patients with Parkinson's disease: accuracy and specificity of two depression rating scale." Arquivos de neuro-psiquiatria **64**(2B): 407-411.

- Simuni, T. and K. Sethi (2008). "Nonmotor manifestations of Parkinson's disease." Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society **64**(S2): S65-S80.
- Song, J., B. Shen, Y.-J. Yang, F.-t. Liu, J. Zhao, Y.-L. Tang, C. Chen, Z.-T. Ding, Y. An and J.-J. J. J. o. M. N. Wu (2020). "Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease Patients with Parkin Mutations: More Depression and Less Executive Dysfunction." 1-8.
- Starkstein, S. E. and S. Brockman (2011). "Apathy and Parkinson's disease." Current Treatment Options in Neurology **13**(3): 267-273.
- Starkstein, S. E., L. Ingram, M. Garau, R. J. J. o. N. Mizrahi, Neurosurgery and Psychiatry (2005). "On the overlap between apathy and depression in dementia." **76**(8): 1070-1074.
- Stern, M. B., A. Lang and W. Poewe (2012). "Toward a redefinition of Parkinson's disease." Movement disorders **27**(1): 54-60.
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). "The clinical symptoms of Parkinson's disease." Journal of neurochemistry **139**: 318-324.
- Tandberg, E., J. P. Larsen, D. Aarsland and J. L. J. A. o. n. Cummings (1996). "The occurrence of depression in Parkinson's disease: a community-based study." **53**(2): 175-179.
- Tang, B., H. Xiong, P. Sun, Y. Zhang, D. Wang, Z. Hu, Z. Zhu, H. Ma, Q. Pan and J.-h. Xia (2006). "Association of PINK1 and DJ-1 confers digenic inheritance of early-onset Parkinson's disease." Human molecular genetics **15**(11): 1816-1825.
- Tang, H., J. Huang, K. Nie, R. Gan, L. Wang, J. Zhao, Z. Huang, Y. Zhang and L. Wang (2016). "Cognitive profile of Parkinson's disease patients: a comparative study between early-onset and late-onset Parkinson's disease." International Journal of Neuroscience **126**(3): 227-234.
- Tang, H., J. Huang, K. Nie, R. Gan, L. Wang, J. Zhao, Z. Huang, Y. Zhang and L. J. J. o. N. Wang (2016). "Cognitive profile of Parkinson's disease patients: a comparative study between early-onset and late-onset Parkinson's disease." **126**(3): 227-234.
- Tanner, C. M., R. Ottman, S. M. Goldman, J. Ellenberg, P. Chan, R. Mayeux and J. W. J. J. Langston (1999). "Parkinson disease in twins: an etiologic study." **281**(4): 341-346.
- Tysnes, O.-B. and A. Storstein (2017). "Epidemiology of Parkinson's disease." Journal of Neural Transmission **124**(8): 901-905.
- Uemura, Y., K. Wada-Isoe, S. Nakashita and K. J. A. n. S. Nakashima (2013). "Depression and cognitive impairment in patients with mild parkinsonian signs." **128**(3): 153-159.
- Visser, M., S. M. van Rooden, D. Verbaan, J. Marinus, A. M. Stiggelbout and J. J. J. o. n. van Hilten (2008). "A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson's disease." **255**(10): 1580-1587.
- Vitiello, A. P. P., J. G. Ciríaco, D. Y. Takahashi, R. Nitri and P. J. A. d. N.-p. Caramelli (2007). "Avaliação cognitiva breve de pacientes atendidos em ambulatórios de neurologia geral." **65**(2A): 299-303.
- Vos, T., C. Allen, M. Arora, R. M. Barber, Z. A. Bhutta, A. Brown, A. Carter, D. C. Casey, F. J. Charlson and A. Z. Chen (2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015." The Lancet **388**(10053): 1545-1602.
- Wichowicz, H. M., J. Sławek, M. Derejko and W. J. J. E. P. Cudała (2006). "Factors associated with depression in Parkinson's disease: a cross-sectional study in a Polish population." **21**(8): 516-520.
- Woodard, J. L., T. A. Salthouse, R. E. Goddall and R. C. J. P. A. Green (1996). "Confirmatory factor analysis of the Mattis Dementia Rating Scale in patients with Alzheimer's disease." **8**(1): 85.

# **ANEXOS**



## ANEXO I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### *Aspectos neuroimunofarmacológicos envolvidos na Doença de Parkinson*

---

**Introdução:** Você está sendo convidado a participar desta pesquisa clínica. É muito importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos antes de aceitar participar da mesma. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento. Se ainda assim persistirem dúvidas a respeito do estudo, pergunte ao pesquisador responsável.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar os níveis de determinadas moléculas/substâncias no plasma (citocinas/quimiocinas) e nos leucócitos/glóbulos brancos do sangue de pacientes com doença de Parkinson e em indivíduos controles. Esse estudo buscará identificar variações na quantidade de expressão dessas moléculas entre os pacientes com doença de Parkinson e idosos sem doenças neurodegenerativas e/ou psiquiátricas, o que poderá contribuir para a sua diferenciação e para o maior entendimento da Doença de Parkinson.

**Resumo:** A doença de Parkinson (DP) é uma doença degenerativa, crônica e progressiva, que acomete em geral pessoas idosas. Ela ocorre pela perda de neurônios do sistema nervoso central em uma região conhecida como substância negra (ou nigra). Os neurônios dessa região sintetizam o neurotransmissor dopamina, cuja diminuição nessa área provoca sintomas principalmente motores. Os principais sintomas motores se manifestam por tremor, rigidez muscular, diminuição da velocidade dos movimentos e distúrbios do equilíbrio e da marcha. Entretanto, também podem ocorrer outros sintomas, como depressão, alterações do sono, diminuição da memória e distúrbios do sistema nervoso autônomo. A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum após a doença de Alzheimer e é altamente incapacitante. Entretanto, não se sabe a exata dimensão dos aspectos neuroimunofarmacológicos sobre essa doença.

**Procedimentos:** Este estudo irá consistir de uma avaliação clínica padronizada realizada por profissional capacitado. Este profissional aplicará alguns questionários e testes para investigar a presença de alterações motoras, cognitivas e do comportamento. A aplicação desses testes e questionários não traz constrangimentos ao paciente e o único incômodo refere-se ao tempo de duração da entrevista, que pode durar de 40 a 60 minutos. Posteriormente, será realizada coleta de 20,0mL de sangue com material descartável apropriado. Esse sangue será encaminhado para o estudo laboratorial. A coleta de sangue venoso implica em risco mínimo de acidente de punção, caracterizado por extravasamento sanguíneo para o tecido debaixo da pele, provocando uma pequena “mancha roxa” no local. Para minimizar este risco, a coleta de sangue será realizada por profissional treinado, com capacidade técnica e experiência que estará atento e tomará todas as providências necessárias. Além disso, você será convidado a realizar um exame de ressonância do encéfalo. Como parte da investigação de rotina, poderá ser solicitada a coleta de líquido de pacientes com suspeita do diagnóstico de demência.

**Coleta de líquido:** Caso o(a) senhor(a) concorde com a realização deste exame, precisamos de sua autorização para que um pequeno volume do líquido, que será colhido para exames de rotina, seja destinado para a pesquisa. O líquido (“líquido da espinha”) será coletado por um médico neurologista com experiência na realização do exame, em uma sala apropriada do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG. O procedimento requer apenas anestesia no local da punção, não exigindo o uso de qualquer medicamento antes ou depois. O(a) senhor(a) ficará consciente e poderá sentir o desconforto semelhante a uma “picada de agulha”. O(a) senhor(a) deverá ficar deitado durante o procedimento e durante o período de observação que será de cerca de meia hora para evitar o surgimento de dor de cabeça ou tontura. Se estes sintomas surgirem, você será devidamente tratado pelo médico responsável pela coleta.

**Critérios de inclusão:** Serão incluídos pacientes de ambos os sexos com o diagnóstico estabelecido de doença de Parkinson e que pretendam participar do estudo. Para fins de comparação, também serão incluídos voluntários hígidos (ver *Grupo Controle*).

**Grupo Controle:** Este grupo constitui-se dos voluntários que não apresentam diagnóstico para doença de Parkinson ou qualquer outra doença neurodegenerativa ou psiquiátrica. Os dados provenientes dos

participantes desse grupo serão utilizados apenas para fim de comparação com os grupos de pacientes supracitados.

**Benefícios:** Não haverá compensação financeira pela sua participação, nem remuneração financeira do pesquisador, cujo interesse é apenas científico. O participante não terá nenhum benefício direto além de estar contribuindo para o desenvolvimento científico e a melhor compreensão da doença de Parkinson. A participação no estudo também não implicará em ônus financeiro (despesas) para você.

**Confidencialidade:** Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, além da divulgação dos dados desta para o

**Emergência / contato com a Comissão de Ética:** É garantido seu direito a respostas a eventuais dúvidas que surgirem durante o estudo. Assim, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, contate o Prof. Helton J. Reis pelo telefone 3409-2719, Dra Natália Pessoa Rocha, pelo telefone 3409-8073 ou o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP/UFMG) no telefone 3409-4592. O COEP/UFMG localiza-se na Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º. Andar, Campus Pampulha da UFMG, Belo Horizonte, CEP31270-901.

**Consentimento:** Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participar do estudo, até que eu decida o contrário.

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, autorizo a coleta de 20,0mL de sangue para ser utilizado na pesquisa descrita acima.

**Nome do voluntário participante:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Assinatura do voluntário participante:** \_\_\_\_\_

**Nome médico responsável:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Assinatura do médico responsável:** \_\_\_\_\_

**Anexo II – Roteiro de Avaliação Clínica**

**PROJETO: SINTOMAS NÃO MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON**

Ambulatório de distúrbios de movimentos – Bias fortes – HC-UFGM  
 Orientadora: Professora Dr<sup>a</sup> Sarah Camargos  
 Programa de Neurociências Clínicas – ICB-UFGM  
 Aluno de mestrado: André Gusmão Alvarenga - matricula: 2017717651

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

Número de identificação: \_\_\_\_\_

Número de prontuário: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo:  Masculino  Feminino

Idade: \_\_\_\_\_ (anos)                      DN:     /     /

Escolaridade: \_\_\_\_\_ ( anos)

Profissão/Ocupação: \_\_\_\_\_

Estado Civil:  Casado(a)  Solteiro(a)  Viúvo(a)

Outros: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Município de Residência: \_\_\_\_\_

Telefone/celular: (    ) \_\_\_\_\_

Acompanhante/ Responsável: \_\_\_\_\_

**DADOS CLINICOS:**

Idade de Início dos sintomas: \_\_\_\_\_ anos

**Sintoma inicial:**

RIGIDEZ     TREM     BRAI     ESIA  
 INSTABIL     E POSTURAL                      HIPOSMIA                      CONSTIPAÇÃO  
 INTESTINAL

OUTROS: \_\_\_\_\_

**Sintoma predominante atualmente:**

RIGIDEZ     TREMOR     BRAQUIETILIA     BRADICARDIA  
 INSTABILIDADE POSTURAL     OSMIA     CONSTIPAÇÃO  
 INTESINAL    DISCINESIA    DISTONIA

OUTROS: \_\_\_\_\_

**Início de follow up (Ambulatório bias fortes):** \_\_\_\_\_

**Tempo de follow up (Ambulatório bias fortes):** \_\_\_\_\_ anos

**História familiar de Doença de Parkinson:**  NÃO  SIM

**Medicações em uso para Doença de Parkinson:**

Medicação	Dose diária	Posologia				

**Diagnósticos Secundários:**  HAS  DMII  Tabagismo  Etilismo

Depressão     Demência    Outros

**Outras medicações em uso:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**OBSERVAÇÃO:**

	TESTE	DATA
	Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS)	/ /
	Inventário neuropsiquiátrico (NPI)	/ /

	<b>Escala de avaliação de demência de Mattis (DRS)</b>	/	/
	<b>Bateria de Avaliação Frontal (BAF)</b>	/	/
	<b>Inventário de Depressão de Beck (BDI)</b>	/	/

## Anexo III - Escala de UPDRS – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)

### I. ATIVIDADE MENTAL, COMPORTAMENTO E HUMOR

#### 1) Deterioração Intelectual

0 = Nenhum.

1 = Leve. Esquecimentos constantes com lembranças parciais de acontecimentos, porém sem outras dificuldades.

2 = Perda moderada da memória com desorientação e dificuldade moderada no manejo de situações problemáticas complexas. Deterioração funcional leve, ainda que evidente no domicílio, com necessidade de ajudas ocasionais.

3 = Perda grave da memória com desorientação temporal e, muitas vezes também espacial. Dificuldade severa para resolver problemas.

4 = Perda grave da memória com preservação da orientação apenas no que diz respeito a pessoas. Incapaz de emitir juízo de valor ou de resolver situações problemáticas. Requer muita ajuda nos cuidados pessoais. Não se pode deixá-lo sozinho.

#### 2) Transtornos de Pensamento (devido à demência ou a toxicidade medicamentosa)

0 = Nenhum.

1 = Pesadelos.

2 = Alucinações “benignas” com conservação da introspecção.

3 = Alucinações ou delírios esporádicos ou frequentes; perda da introspecção; pode ter dificuldades nas atividades cotidianas.

4 = Alucinações persistentes, delírios ou psicose “ativa”. Não é capaz de cuidar de si mesmo.

#### 3) Depressão

0 = Ausente.

1 = Períodos de tristeza ou culpabilidade superiores ao normal, nunca persistindo durante dias ou semanas.

2 = Depressão persistente (uma semana ou mais).

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

4 = Depressão persistente com sintomas vegetativos e pensamentos ou tentativas de suicídio.

#### 4) Motivação / Iniciativa

0 = Normal.

1 = Com menos energia que o habitual, mais passivo.

2 = Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades não rotineiras.

3 = Perda de iniciativa ou desinteresse em atividades diárias/rotineiras.

4 = Isolado, sem nenhuma motivação.

### II. ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA (ESPECIFICAR ON/OFF)

#### 5) Linguagem falada

0 = Normal.

1 = Levemente afetada. Sem dificuldades para ser compreendido.

2 = Alteração moderada. Em algumas ocasiões é necessário pedir para repetir o que disse.

3 = Alteração grave. Frequentemente é necessário pedir para repetir o que está falando.

4 = Ininteligível na maioria das vezes.

#### 6) Sialorreia

0 = Normal.

1 = Aumento leve da saliva, mas evidente na boca; pode ocorrer baba noturna.

2 = Aumento moderado da saliva; pode ter uma baba mínima.

3 = Aumento marcante de saliva com alguma baba.

4 = Baba marcante que requer uso constante de lenços.

#### 7) Deglutição

0 = Normal.

1 = Engasga raramente.

2 = Engasga de forma esporádica.

3 = Requer alimentos macios.

4 = Requer alimentação por sonda nasogástrica ou gastrostomia.

#### 8) Escrita

0 = Normal.

1 = Ligeiramente lenta ou pequena.

2 = Moderadamente lenta ou pequena. Todas as palavras são legíveis.

3 = Alteração grave, nem todas as palavras são legíveis.

4 = A maioria das palavras são ilegíveis.

#### 9) Corte de alimentos e manejo de talheres

0 = Normal.

1 = Um pouco lento e torpe, mas não precisa de ajuda.

2 = Pode cortar a maioria dos alimentos, ainda que de um modo torpe e lento; precisa de certa ajuda.

3 = Os alimentos devem ser cortados por outra pessoa, porém; pode alimentar-se lentamente.

4 = Precisa que o alimentem.

#### 10) Vestir-se

0 = Normal.

1 = Um pouco lento, apesar de não necessitar de ajuda.

2 = Em algumas ocasiões necessita de ajuda para abotoar e colocar os braços nas mangas.

3 = Requer uma ajuda considerável, porém pode fazer algumas coisas sozinho.

4 = Precisa de ajuda completa.

#### 11) Higiene

0 = Normal.

1 = Um pouco lento, mas não precisa de ajuda.

2 = Precisa de ajuda para se barbear ou tomar banho, ou é muito lento nos cuidados de higiene.

3 = Requer ajuda para lavar-se, escovar os dentes, pentear-se e ir ao banheiro.

4 = Precisa de cateter de Foley e outras medidas mecânicas.

**12) Dar a volta na cama ou arrumar os lençóis**

0 = Normal.

1 = Um pouco lento e torpe, mas não precisa de ajuda.

2 = Pode dar a volta sozinho ou arrumar os lençóis, ainda que com grande dificuldade.

3 = Pode tentar, mas não dá a volta nem arruma os lençóis sozinho.

4 = Ajuda total.

**13) Quedas**

0 = Nenhuma.

1 = Quedas infrequentes.

2 = Quedas ocasionais, menos de uma vez por dia.

3 = Quedas uma vez por dia em média.

4 = Quedas mais de uma vez por dia.

**14) Bloqueio/congelamento durante a marcha**

0 = Nenhum.

1 = Bloqueio/congelamento pouco frequente durante a marcha; pode experimentar uma hesitação ao começar a andar (“start-hesitation”).

2 = Bloqueio/congelamento esporádico durante a marcha.

3 = Bloqueio/congelamento frequente que ocasionalmente levam a quedas.

4 = Quedas frequentes causadas por bloqueio/congelamento.

**15) Marcha**

0 = Normal.

1 = Dificuldade leve. Pode não ocorrer balanceio dos braços ou tender a arrastar uma perna.

2 = dificuldade moderada, porém necessita de pouco ou nenhuma ajuda.

3 = Alterações graves da marcha, com necessidade de ajuda.

4 = A marcha é impossível, ainda que com ajuda.

**16) Tremor**

0 = Ausente.

1 = Leve e pouco frequente.

2 = Moderado, incômodo para o paciente.

3 = Grave, dificulta muitas atividades.

4 = Marcante, dificulta a maioria das atividades.

**17) Moléstias sensitivas relacionadas com o parkinsonismo**

0 = Nenhuma.

1 = Em algumas ocasiões, tem edema, formigamento ou dor leve.

2 = Frequentemente tem edema, formigamento ou dor, não preocupantes.

3 = Frequentes sensações dolorosas.

4 = Dor muito intensa.

**III. EXPLORAÇÃO MOTORA****18) Linguagem falada**

0 = Normal.

1 = Leve perda de expressão, dicção e/ou volume da voz.

2 = Monótona, arrastada, mas compreensível, alteração moderada.

3 = Alteração marcada, difícil de entender.

4 = Dor muito intensa.

**19) Expressão facial**

0 = Normal.

1 = Hipomímia mínima; poderia ser normal (“cara de jogador de poker”)

2 = Diminuição leve, mas claramente anormal da expressão facial.

3 = Hipomímia moderada; lábios separados em algumas ocasiões.

4 = Face fixa ou em máscara, com perda grave ou total da expressão facial; lábios separados 0,6 cm ou mais.

**20) Tremor em repouso**

0 = Ausente.

1 = Leve e pouco frequente.

2 = De pequena amplitude e contínuo ou de amplitude moderada e aparição intermitente.

3 = De amplitude moderada e presente quase continuamente.

4 = De amplitude marcada e presente quase continuamente.

**21) Tremor de ação ou postural das mãos**

0 = Ausente.

1 = Leve; presente durante a atividade.

2 = De amplitude moderada, presente durante a atividade.

3 = De amplitude moderada, presente ao manter uma postura assim como durante a atividade.

4 = De amplitude marcada, dificulta a alimentação.

**22) Rigidez (Avaliada através da mobilização passiva das articulações maiores, com o paciente sentado e relaxado. Não avaliar o fenômeno da roda denteada)**

0 = Ausente.

1 = Leve ou só percebida quando ativada por movimentos contralaterais ou outros movimentos.

2 = Leve a moderada.

3 = Marcada, mas permite alcançar facilmente a máxima amplitude de movimento.

4 = Grave, a máxima amplitude do movimento é alcançada com dificuldade.

**23) Destreza digital (O paciente bate o polegar contra o indicador rápido sucessivamente com a maior amplitude possível, cada mão separadamente)**

0 = Normal.

1 = Ligeiramente lento e/ou redução da amplitude.

2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.

3 = Alteração grave. Frequente indecisão ao iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.

4 = Apenas pode realizar o exercício.

**24) Movimento das mãos (O paciente abre e fecha as mãos rápido e sucessivamente com a maior amplitude possível, cada mão separadamente)**

0 = Normal.

1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.

2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.

3 = Alteração grave. Frequente indecisão em iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.

4 = Apenas realiza o exercício.

**25) Movimentos das mãos rápidos e alternantes (Movimentos de pronação-supinação das mãos, vertical ou horizontalmente com a maior amplitude possível e ambas as mãos simultaneamente)**

0 = Normal.

1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.

2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.

3 = Alteração grave. Frequente indecisão em iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.

4 = Apenas realiza o exercício.

**26) Agilidade das pernas (O paciente bate o calcanhar contra o solo em sucessão rápida, levantando a perna por completo. A amplitude deveria situar-se em 7 a 8 cm)**

0 = Normal.

1 = Lentidão leve e/ou redução da amplitude.

2 = Alteração moderada. Fadiga clara e precoce. O movimento pode se deter ocasionalmente.

3 = Alteração grave. Frequente indecisão em iniciar o movimento ou paradas enquanto realiza o movimento.

4 = Apenas realiza o exercício.

**27) Levantar de uma cadeira (O paciente tenta levantar-se de uma cadeira de madeira ou metal de encosto vertical mantendo os braços cruzados sobre o tórax)**

0 = Normal.

1 = Lento ou necessita de mais de uma tentativa.

2 = Levanta-se com apoio nos braços da cadeira.

3 = Tende a cair para trás e pode tentar várias vezes ainda que se levante sem ajuda.

4 = Não pode se levantar sem ajuda.

**28) Postura**

0 = Erguido normalmente.

1 = Não totalmente erguido, levemente encurvado, pode ser normal em pessoas idosas.

2 = Postura moderadamente encurvada, claramente anormal; pode estar inclinado ligeiramente para um lado.

3 = Postura intensamente encurvada com cifose; pode estar inclinado moderadamente para um lado.

4 = Flexão marcada com extrema alteração postural.

**29) Marcha**

0 = Normal.

1 = A marcha é lenta, pode arrastar os pés e os passos podem ser curtos, mas não existe propulsão nem festinação.

2 = Caminha com dificuldade, mas necessita pouca ou nenhuma ajuda; pode existir certa festinação, passos curtos ou propulsão.

3 = Grave transtorno da marcha que exige ajuda.

4 = A marcha é impossível, ainda que com ajuda.

**30) Estabilidade postural (Observa-se a resposta a um deslocamento súbito para trás, provocado por um empurrão nos ombros, estando o paciente de pé com os olhos abertos e os pés ligeiramente separados. Avisar o paciente previamente)**

0 = Normal.

1 = Retro pulsão, ainda que se recupera sem ajuda.

2 = Ausência de reflexo postural; poderia ter caído se o avaliador não impedisse.

3 = Muito instável; tendência a perder o equilíbrio espontaneamente.

4 = Incapaz de manter-se de pé sem ajuda.

**31) Bradicinesia e hipocinesia (Combinação de lentidão, indecisão, diminuição da oscilação dos braços, redução da amplitude dos movimentos e escassez de movimentos em geral)**

0 = Ausente.

1 = Lentidão mínima, dando ao movimento um caráter decidido; poderia ser normal em algumas pessoas. Amplitude possivelmente reduzida.

2 = Grau leve de lentidão e escassez de movimentos, evidentemente anormal. Pode haver diminuição da amplitude.

3 = Lentidão moderada, pobreza de movimentos ou amplitude reduzida dos mesmos.

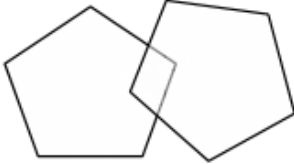
4 = Lentidão marcada e pobreza de movimentos com amplitude reduzida dos mesmos.

## **Anexo IV – Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)**



### MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

<b>ORIENTAÇÃO</b>		
* Qual é o (ano) (estação) (dia/semana) (dia/mês) e (mês).	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
* Onde estamos (país) (estado) (cidade) ( <b>rua ou local*</b> ) (andar).	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
<b>REGISTRO</b>		
* Dizer três palavras: <b>PENTE RUA AZUL</b> . Pedir para prestar atenção pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até que evoque corretamente e anotar número de vezes: ____	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
<b>ATENÇÃO E CÁLCULO</b>		
* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65) <b>Alternativo<sup>1</sup></b> : série de 7 dígitos (5 8 2 6 9 4 1)	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
<b>EVOCAÇÃO</b>		
* Perguntar pelas 3 palavras anteriores (pente-rua-azul)	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
<b>LINGUAGEM</b>		
* Identificar lápis e relógio de pulso	<input type="text"/>	<input type="text" value="2"/>
* Repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá".	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Seguir o comando de três estágios: "Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e ponha no chão".	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
* Ler 'em voz baixa' e executar: <b>FECHE OS OLHOS</b>	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Escrever uma frase (um pensamento, idéia completa)	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Copiar o desenho:	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
<b>TOTAL:</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



**Dementia Rating Scale II (DRS-2)<sup>5</sup>**

Nome _____	Idade _____	Sexo _____	Data _____
Etnia _____	Ocupação _____	Educação _____	
Diagnóstico _____			
Examinador _____			

**Tabela Sumário**

	Resultados Brutos	Resultados Padronizados	%ile
<b>Atenção:</b> AT-1 _____ + AT-2 _____ + AT-3 _____ = _____			
<b>Iniciação/Perseveração:</b> I/P1 _____ + I/P-2 _____ = _____			
<b>Construção:</b> CONST _____ = _____			
<b>Conceptualização:</b> CONCEPT _____ = _____			
<b>Memória:</b> MEM1 _____ + MEM2 _____ = _____			
<b>Resultados Totais</b>	_____	_____	_____

## D. Imitação

**Olhe para mim ... Faça o que eu fizer ... Imito o que eu estou a fazer ... Faça isto.**

D1. Abrir a boca (1pt) \_\_\_\_\_

D2. Colocar a língua de fora (1pt) \_\_\_\_\_

D3. Fechar os olhos (1pt) \_\_\_\_\_

D4. Levantar a mão (1pt) \_\_\_\_\_

(Registe a pontuação total da tarefa D: 0-4 pts) **D1 + D2 + D3 + D4 =**

(Some os resultados das tarefas: 0-18 pts) **A + B + C + D =**

Prossiga para a **Tarefa E**, que é assinalada por uma seta na página 3. Transfira a pontuação do índice **AT-1** para o respectivo espaço na Tabela Sumário da primeira página.

## Iniciação e Perseveração (I/P)

## E. Iniciação/perseveração verbal complexa

**Gostaria que me dissesse todas as coisas que pode encontrar ou comprar num supermercado ... Tem 1 minuto para dizer o maior número de coisas diferentes, o mais rápido que puder.**

(limite de 60 segundos, 1 ponto por cada resposta correcta e diferente)

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

(Registe a pontuação total da tarefa E: 0-20 pts)

Se a pontuação da tarefa E  $\geq 14$ , pontue a tarefa F com 8 pontos e as tarefas G e H com 1 ponto cada. Prossiga para a **Tarefa I**, assinalada por uma seta no início da página 4.

## F. Iniciação/perseveração verbal simples

*Olhe para mim ... observe o que eu tenho vestido e calçado (e todos os objectos que estou a segurar) ... Gostaria que me dissesse todas as coisas que tenho vestidas e calçadas (e todos os objectos que estou a segurar)* (tempo limite de 60 segundos, 1 ponto por cada resposta correcta e diferente).

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

(Registe a pontuação total da tarefa E: 0-8 pts)

Tarefa F 

## G. Perseveração de consoantes

**Diga "cá" ... "lá" ... "fá" ... Agora diga "cá-lá-fá" quatro vezes**

"cá-lá-fá" – quatro repetições

(0-1 pt) Tarefa G 

## H. Perseveração de vogais

**Diga "pé" ... "pó" ... "pá" ... Agora diga "pé-pó-pá" quatro vezes**

"pé-pó-pá" – quatro repetições

(0-1 pt) Tarefa H (Soma dos resultados das tarefas: 0-30 pts) E + F + G + H = **/P-1** 

Prossiga para a **Tarefa I**, que é assinalada por uma seta na página 4. Transfira a pontuação do índice **/P-1** para o respectivo espaço na Tabela Sumário da primeira página.

## I. Dupla Alternância de Movimentos 1

*Olhe para as minhas mãos ... Faça o que eu fizer ... Faça isto ... Palma para cima, palma para baixo, agora troque ... Continue a fazer até que eu lhe diga para parar.*

Palma para cima/palma para baixo – 5 repetições

(0-1 pt) Tarefa I 

Se a pontuação da tarefa I = 1, pontue as tarefas J e K com 1 ponto cada. Prossiga para a **Tarefa L**, assinalada por uma seta nesta página.

## J. Dupla Alternância de Movimentos 2

**Agora faça isto ... Punho fechado, mão aberta, trocar ... Uma abre e a outra fecha ... Continue a fazer até que eu lhe diga para parar.**

Fechado/aberto – 5 repetições

(0-1 pt) **Tarefa J**

## K. Alternância de Toques

**Agora faça isto ... Toque com o (dedo indicador) esquerdo, depois com o direito, depois com o esquerdo, depois com o direito ... Desta forma ... Continue a fazer até que eu lhe diga para parar.**

Toque esquerdo/toque direito – 5 repetições

(0-1 pt) **Tarefa K**

## L. Desenho Grafomotor 1

Apresentar o cartão 1 do caderno de estímulos. Dar uma folha branca e uma caneta ou lápis ao indivíduo. **Copie todo este desenho** (aponte para a série de “ondas quadrangulares e triangulares” deslizando o dedo da esquerda para a direita) ... **Inicie aqui** (apontar para o lado esquerdo da folha, cerca de 2 cm abaixo do topo da página).

Reprodução de cinco “ondas quadrangulares e triangulares”

(0-1 pt) **Tarefa L**

Se a pontuação da tarefa L = 1, pontue as tarefas M, N e O com 1 ponto cada. Calcule o índice I/P-2 no fundo da página. Prossiga para a **Tarefa P**, assinalada por uma seta na página 5.

## M. Desenho Grafomotor 2

Apresentar o cartão 2. **Copie isto** (aponte para o “círculo”) ... **Faça-o aqui** (apontar para 2 cm abaixo da reprodução de “ondas quadrangulares e triangulares”).

Reprodução do “círculo”

(0-1 pt) **Tarefa M**

## N. Desenho Grafomotor 3

Apresentar o cartão 3. **Copie isto** (aponte para o “X”) ... **Faça-o aqui** (apontar para 2 cm abaixo da reprodução do “círculo”).

Reprodução do “X”

(0-1 pt) **Tarefa N**

---

## O. Desenho Grafomotor 4

Apresentar o cartão 4. **Copie isto** (aponte para a série de "XO") ... **Faça-o aqui** (aponte para 2 cm abaixo da reprodução do "X").

Reprodução de cinco pares alternados "XO"

(0-1 pt) **Tarefa O**

(Soma dos resultados das tarefas: 0-7 pts) **I + J + K + L + M + N + O =  $\frac{I}{P-2}$**

Prossiga para a **Tarefa P**, que é assinalada por uma seta na página 5. Transfira a pontuação do índice  $\frac{I}{P-2}$  para o respectivo espaço na Tabela Sumário da primeira página.

## Construção (CONST)

## P. Desenho de Construção 1

Apresentar cartão 5 do caderno de estímulos. Virar a folha do indivíduo ao contrário. **Copie isto** (aponte para "as linhas verticais"). **Faça-o aqui** (aponte para cerca de 2 cm abaixo do topo da página).

Reprodução das "linhas verticais"

(0-1 pt) **Tarefa P**

## Q. Desenho de Construção 2

Apresentar cartão 6 do caderno de estímulos. **Copie isto** (aponte para o "diamante dentro da caixa"). **Faça-o aqui** (aponte para cerca de 2 cm abaixo das "linhas verticais").

Reprodução do "diamante dentro da caixa"

(0-1 pt) **Tarefa Q**

Se a pontuação da tarefa Q = 1, pontue as tarefas R, S, T e U com 1 ponto cada. Calcule o índice CONST no fundo da página. Prossiga para a **Tarefa V**, assinalada por uma seta na página 6.

## R. Desenho de Construção 3

Apresentar cartão 7. **Copie isto** (aponte para "o quadrado e o diamante"). **Faça-o aqui** (aponte para cerca de 2 cm abaixo do "diamante dentro da caixa").

Reprodução do "quadrado e diamante"

(0-1 pt) **Tarefa R**

## S. Desenho de Construção 4

Apresentar cartão 8. **Copie isto** (apontar para o "diamante"). **Faça-o aqui** (apontar para cerca de 2 cm abaixo do "quadrado e diamante").

Reprodução do "diamante"

(0-1 pt) **Tarefa S**

## T. Desenho de Construção 5

Apresentar cartão 9. **Copie isto** (apontar para o "quadrado"). **Faça-o aqui** (apontar para cerca de 2 cm abaixo do "diamante").

Reprodução do "quadrado"

(0-1 pt) **Tarefa T**

## U. Desenho de Construção 6

**Escreva o seu nome completo aqui** (apontar para cerca de 2 cm abaixo do "quadrado").

Produção reconhecível do nome/assinatura

(0-1 pt) **Tarefa U**

(Soma dos resultados das tarefas: 0-6 pts) **P + Q + R + S + T + U = CONST**

Prossiga para a **Tarefa V**, que é assinalada por uma seta na página 6. Transfira a pontuação do índice **CONST** para o respectivo espaço na Tabela Sumário da primeira página.

## Conceptualização (CONCEPT)

## V. Igualdades e Diferenças

**Olhe para estes três desenhos ... Quais são os dois desenhos iguais ... Quais são os mais semelhantes?** Para os cartões 15 a 17, se o sujeito disser "são todos diferentes" deve-se acrescentar: **são todos diferentes, mas há dois que são mais parecidos**. Para o cartão 17 demonstra-se a individualidade dos desenhos com o dedo. Apresentar sequencialmente os cartões 10-17 do cartão de estímulos.

	Iguais		Iguais
V1. Cartão 10 triângulos	(1pt) _____	V5. Cartão 14 círculos	(1pt) _____
V2. Cartão 11 linhas verticais	(1pt) _____	V6. Cartão 15 círculo e oval	(1pt) _____
V3. Cartão 12 círculos grandes	(1pt) _____	V7. Cartão 16 quadrado e triângulo	(1pt) _____

V4. Cartão 13 quadrados (1pt) \_\_\_\_\_ V8. Cartão 17 desenhos emparelhados (1pt) \_\_\_\_\_

Voltar ao cartão 10 e apresente os cartões 10-17. Olhe para estes três desenhos ... Diga-me qual destes desenhos é diferente dos outros ... Qual destes desenhos não pertence com os outros?

	Diferente		Diferente
V9. Cartão 10 círculo	(1pt) _____	V13. Cartão 14 triângulo	(1pt) _____
V10. Cartão 11 linha horizontal	(1pt) _____	V14. Cartão 15 quadrado	(1pt) _____
V11. Cartão 12 círculo pequeno	(1pt) _____	V15. Cartão 16 círculo	(1pt) _____
V12. Cartão 13 círculo	(1pt) _____	V16. Cartão 17 rectângulo sozinho	(1pt) _____

(Registe a pontuação total da tarefa V: 0-16 pts)  $V1 + \dots + V16 =$

#### W. Semelhanças

Registe as respostas do indivíduo. Pontue com 2 pontos uma resposta abstracta e com 1 ponto uma resposta concreta. Se o indivíduo der uma resposta abstracta e uma resposta concreta, deve-se perguntar: **Qual é a melhor resposta?** Se o sujeito não produzir qualquer resposta válida, deve-se acrescentar: **Em que sentido ... e ... são parecido(s)? O que têm em comum?**

W1. De que forma uma maçã e uma banana são semelhantes? Em que sentido são iguais?  
 \_\_\_\_\_ (0-2pts)

W2. De que forma um casaco e uma camisa são semelhantes? Em que sentido são iguais?  
 \_\_\_\_\_ (0-2pts)

W3. De que forma um barco e um carro são semelhantes? Em que sentido são iguais?  
 \_\_\_\_\_ (0-2pts)

W4. De que forma uma mesa e uma cadeira são semelhantes? Em que sentido são iguais?  
 \_\_\_\_\_ (0-2pts)

(Registe a pontuação total da tarefa W: 0-8 pts)  $W1 + W2 + W3 + W4 =$

Se a pontuação da tarefa W  $\geq 6$ , pontue as tarefas X e Y com 3 pontos cada e a tarefa Z com 8 pontos. Prosiga para a Tarefa AA, assinalada por uma seta na página 8.



### X. Priming do Raciocínio Indutivo

Cotar apenas respostas que não tenham recebido ajudas.

X1. *Diga três coisas que as pessoas comem.* Registe as respostas do indivíduo.

respostas \_\_\_\_\_ ; \_\_\_\_\_ ; \_\_\_\_\_

Depois deve-se perguntar: *Em que sentido \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_ são parecido(s)? ... O que têm em comum?* Registe as respostas do indivíduo.

resposta \_\_\_\_\_ (1pt) \_\_\_\_\_

Se o indivíduo não conseguir nomear 3 coisas que as pessoas podem comer ou se a resposta for incorrecta, deve-se oferecer a seguinte ajuda: *Uma sandes, uma maça e uma balacha são coisas que as pessoas comem.* Depois deve-se perguntar: *Em que sentido uma sandes, uma maça e uma balacha são parecidas? O que têm em comum?* Registe as respostas do indivíduo.

resposta \_\_\_\_\_ (Opt) \_\_\_\_\_

Se o indivíduo não responder ou se der uma resposta incorrecta, diga: *Bem, uma sandes, uma maça e uma balacha são coisas que as pessoas comem.*

X2. *Diga três coisas que as pessoas vestem.* Registe as respostas do indivíduo.

respostas \_\_\_\_\_ ; \_\_\_\_\_ ; \_\_\_\_\_

Depois deve-se perguntar: *Em que sentido \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_ são parecido(s)? ... O que têm em comum?* Registe as respostas do indivíduo.

resposta \_\_\_\_\_ (1pt) \_\_\_\_\_

Descontinue a tarefa X se o indivíduo não conseguir nomear três coisas que as pessoas podem vestir ou se der uma resposta incorrecta. Prossiga para a Tarefa Y, assinalada por uma seta na página 8.

(Opt) \_\_\_\_\_

X3. *Diga três veículos que as pessoas usam para se deslocar.* Registe as respostas do indivíduo.

respostas \_\_\_\_\_ ; \_\_\_\_\_ ; \_\_\_\_\_

Depois deve-se perguntar: *Em que sentido \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_ são parecido(s)? ... O que têm em comum?* Registe as respostas do indivíduo.

resposta \_\_\_\_\_ (1pt) \_\_\_\_\_

(Registe a pontuação total da tarefa X: 0-3 pts)

X1 + X2 + X3 = Tarefa X

## Y. Diferenças

Vou-lhe dizer três palavras ... Diga-me qual destas palavras não combina com as outras, qual destas palavras é diferente.

Y1. ~~cão-gato-carro~~ (1pt) \_\_\_\_\_

Y2. ~~rapaz-gorila-homem~~ (1pt) \_\_\_\_\_

Y3. ~~peixe-carro-comboio~~ (1pt) \_\_\_\_\_

(Registe a pontuação total da tarefa Y: 0-3 pts)

Y1 + Y2 + Y3 = **Tarefa Y**

## Z. Semelhanças – Escolha Múltipla

Para cada item apresente os dois objectos (ex: maçã-banana) e as respostas alternativas (ex: ambos são animais, ambas são frutas, ambas são verdes). Deve-se circular os pontos correspondentes à resposta.

Z1. *uma maçã e uma banana*

*São ambas frutas, são ambas verdes ou são ambas animais?*

2pts

1pt

0pt

Z2. *um casaco e uma camisa*

*São ambas peças de roupa, são ambas feitas de lã ou são ambas frutas?*

2pts

1pt

0pt

Z3. *um barco e um carro*

*São ambos meios de transporte, ambos movem-se ou são ambas peças de roupa?*

2pts

1pt

0pt

Z4. *uma mesa e uma cadeira*

*São ambas peças de mobiliário, são ambas feitas de madeira ou são ambos meios de transporte?*

2pts

1pt

0pt

Se o indivíduo der uma resposta abstracta e uma resposta concreta, deve-se perguntar: **Qual é a melhor resposta?** Pontue essa resposta. Se o indivíduo não conseguir decidir, pontue a última resposta dada.

(Registe a pontuação total da tarefa Z: 0-8 pts)

Z1 + Z2 + Z3 + Z4 = **Tarefa Z**

## AA. Evocação verbal – Leitura de Frase

Apresentar o cartão 18 do caderno de estímulos.

*Leia esta frase em voz alta (Vou-lhe ler esta frase em voz alta) ... Memorize esta frase porque irei pedir para a repetir mais tarde. Se o indivíduo for analfabeto, o examinador deve ler a frase em voz alta.*

(não cotar)

AB. Evocação verbal – Iniciação de Frase

*Invente uma frase que tenha estas duas palavras: homem e carro. ... Memorize esta frase porque também irei pedir-lhe para a repetir mais tarde"*

*Registe a frase.*

(0-1pt) Tarefa AB

(Soma dos resultados das tarefas: 0-39 pts) V + W + X + Y + Z + AB = **CONCEPT**

Pressiga para a Tarefa AC, que é assinalada por uma seta na página 9. Transfira a pontuação do índice **CONCEPT** para o respectivo espaço na Tabela Sumário da primeira página.

## Memória (MEM) e Atenção (AT)

AC. Orientação

*Por favor responda a estas questões. Registe as respostas do indivíduo.*

- |   |             |
|---|-------------|
| AC1. Que dia da semana é hoje?          | (1pt) _____ |
| AC2. Que dia do mês é hoje?             | (1pt) _____ |
| AC3. Em que mês é que estamos?          | (1pt) _____ |
| AC4. Em que ano é que estamos?          | (1pt) _____ |
| AC5. Quem é o Presidente da República   | (1pt) _____ |
| AC6. Quem é o Primeiro Ministro?        | (1pt) _____ |
| AC7. Quem é o Presidente da Câmara (1)? | (1pt) _____ |
| AC8. Como se chama este edifício?       | (1pt) _____ |
| AC9. Como se chama esta cidade?         | (1pt) _____ |

(1) da residência do indivíduo.

(Registe a pontuação total da tarefa AC: 0-9 pts) AC1 + (...) + AC9 = **Tarefa AC**  MEM

AD. Contagem 1 (prova não aplicável a indivíduos analfabetos)

Apresentação do cartão 19 do caderno de estímulos (colocar o cartão ao contrário)

**Aponte e conte todos os As.**

Pontuação = respostas correctas – respostas incorrectas (0-6pts) **Tarefa AD**  **AT**

AE. Contagem 2 (prova não aplicável a indivíduos analfabetos)

Apresentação do cartão 20 do caderno de estímulos. **Aponte e conte todos os As.**

Pontuação = respostas correctas – respostas incorrectas (0-5pts) **Tarefa AE**  **AT**

AF. Evocação Verbal – Leitura

**Lembra-se da frase que leu (que eu lhe li)? ... Diga-me essa frase.** Registe a frase.

---

O rapaz tem um cão castanho. (4pts) \_\_\_\_\_ castanho (1pt) \_\_\_\_\_

rapaz (1pt) \_\_\_\_\_ cão (1pt) \_\_\_\_\_

(0-4pts) **Tarefa AF**  **MEM**

AG. Evocação Verbal – Iniciação de Frase

**Lembra-se da frase que inventou? ... Diga-me essa frase.** Registe a frase.

---

frase completa (3pts) \_\_\_\_\_ homem (1pt) \_\_\_\_\_ carro (1pt) \_\_\_\_\_

(0-3pts) **Tarefa AG**  **MEM**

(Soma dos resultados das tarefas: 0-16 pts) **AC + AF + AG =**  **MEM-1**

(Soma dos resultados das tarefas: 0-11 pts) **AD + AE =**  **AT-2**

Prossiga para a **Tarefa AH**, que é assinalada por uma seta na página 10. Transfira a pontuação dos índices MEM-1 e AT-2 para os respectivos espaços na Tabela Sumário da primeira página.

## AH. Reconhecimento Verbal – Apresentação

Apresentar cartão 21 do caderno de estímulos.

*Leia (Vou-lhe ler) esta lista de palavras em voz alta quatro vezes para que possa memorizar cada palavra.*

AH1. 1ª leitura correcta (1pt) \_\_\_\_\_

AH2. 2ª leitura correcta (1pt) \_\_\_\_\_

AH3. 3ª leitura correcta (1pt) \_\_\_\_\_

AH4. 4ª leitura correcta (1pt) \_\_\_\_\_

(não cotar se o indivíduo for analfabeto)

(Registe a pontuação total da tarefa AH: 0-4 pts)

AH1 + AH2 + AH3 + AH4 = **Tarefa AH** \_\_\_\_\_ AT

## AI. Reconhecimento Verbal

*Vou-lhe mostrar (Vou-lhe ler) algumas palavras, duas de cada vez ... Para cada par de palavras, escolha aquela que estava na lista que acabou de ler (Qual destas palavras li antes?)*

Apresentar os cartões 22-26 do caderno de estímulos, um de cada vez.

AI1. (1pt) \_\_\_\_\_ (noite)

AI2. (1pt) \_\_\_\_\_ (planta)

AI3. (1pt) \_\_\_\_\_ (abrir)

AI4. (1pt) \_\_\_\_\_ (máquina)

AI5. (1pt) \_\_\_\_\_ (fogo)

(Registe a pontuação total da tarefa AI: 0-5 pts)

AI1 + (...) + AI5 = **Tarefa AI** \_\_\_\_\_ MEM

## AJ. Correspondência Visual

Apresentar os cartões 27 e 28 do caderno de estímulos.

*Os desenhos neste cartão (aponte para o cartão 28) são exactamente iguais aos desenhos neste cartão (aponte para cartão 27) ... Quando eu apontar para um desenho no meu cartão, deve apontar para o mesmo desenho no seu cartão ... Agora, qual destes desenhos é igual a este?*

(Apontar para o desenho na parte superior esquerda do cartão 27, do ponto de vista do indivíduo.)

AJ1. 1ª apresentação dos desenhos (1pt) \_\_\_\_\_ AJ3. 3ª apresentação dos desenhos (1pt) \_\_\_\_\_

AJ2. 2ª apresentação dos desenhos (1pt) \_\_\_\_\_ AJ4. 4ª apresentação dos desenhos (1pt) \_\_\_\_\_

(Registe a pontuação total da tarefa AJ: 0-4pts)

AJ1 + AJ2 + AJ3 + AJ4 = **Tarefa AJ** \_\_\_\_\_ AT

AK. Memória Visual .

*Vou-lhe mostrar alguns desenhos, dois de cada vez ... Para cada par de desenhos escolha com qual dos desenhos temos trabalhado ... Qual destes desenhos viu antes?* Apresentar os cartões 29 a 32 do caderno de estímulos, um de cada vez

AK1. à direita do examinador (1pt) \_\_\_\_\_ AK3. à esquerda do examinador (1pt) \_\_\_\_\_

AK2. à esquerda do examinador (1pt) \_\_\_\_\_ AK4. à direita do examinador (1pt) \_\_\_\_\_

(Registe a pontuação total da tarefa AK: 0-4pts)  $AK1 + (...) + AK4 =$   Tarefa AK  MEM

(Soma dos resultados das tarefas: 0-9 pts)  $AI + AK =$   MEM-2

(Soma dos resultados das tarefas: 0-8 pts)  $AH + AJ =$   AT-3

Transfira a pontuação dos índices MEM-2 e AT-3 para os respectivos espaços na Tabela Sumário da primeira página

## Anexo VI – Inventário de Depressão de Beck (BDI)

### INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Nome: \_\_\_\_\_

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) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações em um 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.

0. Não me sinto triste.
  1. Eu me sinto triste.
  2. Estou sempre triste e não consigo sair disto.
  3. Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar
  
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.
  
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.
  
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.
  
0. Não me sinto especialmente culpado.
  1. Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
  2. Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
  3. Eu me sinto sempre culpado.
  
0. Não acho que esteja sendo punido.
  1. Acho que posso ser punido.
  2. Creio que serei punido.
  3. Acho que estou sendo punido.
  
0. Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
  1. Estou decepcionado comigo mesmo.
  2. Estou enjoado de mim.
  3. Eu me odeio.
  
0. Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros.
  1. Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
  2. Eu me culpo sempre por minhas falhas.
  3. Eu me odeio.
  
0. Não tenho qualquer ideia de me matar.

1. Tenho ideias de me matar, mas não as executaria.
  2. Gostaria de me matar.
  3. Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 
0. Não choro mais do 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.
- 
0. Não sou mais irritado agora do que já fui.
  1. Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
  2. Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
  3. Não me irrita mais com as coisas que costumavam me irritar.
- 
0. Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
  1. Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
  2. Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
  3. Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.
- 
0. Tomo decisões tão bem quanto antes.
  1. Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
  2. Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
  3. Não consigo mais tomar decisões.
- 
0. Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
  1. Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
  2. Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
  3. Acredito que pareço feio.
- 
0. Posso trabalhar tão bem quanto antes.
  1. Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
  2. Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
  3. Não consigo mais fazer trabalho algum.
- 
0. Consigo dormir tão bem como o habitual.
  1. Não durmo tão bem quanto costumava.
  2. Acordo uma a duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
  3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
- 
0. Não fico mais cansado do que o habitual.
  1. Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
  2. Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
  3. Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 
0. Meu apetite não está pior do que o habitual.
  1. Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
  2. Meu apetite está muito pior agora.
  3. Não tenho mais nenhum apetite.
- 
0. Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
  1. Perdi mais de dois quilos e meio.
  2. Perdi mais de cinco quilos.
  3. Perdi mais de sete quilos.



Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim ( ) Não ( )

0. Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.

1. Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.

2. Estou muito preocupado com problemas físico e é difícil pensar em outra coisa.

3. Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

0. Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.

1. Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.

2. Estou muito menos interessado em sexo atualmente.

3. Perdi completamente o interesse por sexo.

Score:

## ANEXO VII: Inventário Neuropsiquiátrico (NPI)

### **INVENTARIO NEUROPSIQUIÁTRICO DE CUMMINGS- NPI**

**Trastornos neuropsiquiátricos: multiplicar frecuencia por gravedad**

(Máxima puntuación: 120)

Trastorno	No Valorable (Marcar)	Frecuencia	Gravedad	Total (Frecuencia x Gravedad)
Puntuación total				
Delirios		0 1 2 3 4	1 2 3	
Alucinaciones		0 1 2 3 4	1 2 3	
Agitación		0 1 2 3 4	1 2 3	
Depresión/díforia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Ansiedad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Euforia/júbilo		0 1 2 3 4	1 2 3	
Apatía/indiferencia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Desinhibición		0 1 2 3 4	1 2 3	
Irritabilidad/labilidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Conducta motora sin finalidad		0 1 2 3 4	1 2 3	

**Frecuencia:** 0=Ausente; 1=Ocasionalmente (menos de una vez por semana); 2= A menudo (alrededor de una vez por semana); 3=Frecuentemente (varias veces por semana, pero no a diario); 4=Muy frecuentemente (a diario o continuamente)

**Gravedad:** 1=Leve (provoca poca molestias al paciente); 2=Moderada (más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por el cuidador); 3= Grave (muy molesto para el paciente y difícil de redirigir)

## ANEXO VIII: Questionário de Atividade Funcional - PFEFFER

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

**ESCORE**

0. Normal	2. Necessita de ajuda	0. Nunca o fez, mas poderia fazê-lo
1. Faz, com dificuldade	3. Não é capaz	1. Nunca o fez e agora teria dificuldade

**AVALIAÇÃO**

Para cada questão o idoso pode obter de 0 a 3 pontos, totalizando um máximo de 30 pontos. Uma pontuação maior ou igual a **5 pontos já caracteriza o idoso como dependente.**

**REFERÊNCIAS**

Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. J Gerontol. 1982;37 (3): 323-9.

## ANEXO IX: Teste de Figuras de Nitrini

### Bateria Breve de Rastreo Cognitivo (Nitrini et al., 1994; 2004)

Esta bateria que pode ser aplicada em cerca de sete minutos contém os seguintes itens:

- Identificação e Nomeação de 10 figuras
- Memória incidental
- Memória Imediata
- Aprendizado
- Fluência verbal (animais)
- Desenho do relógio
- Memória de 5 minutos
- Reconhecimento

#### Identificação e Nomeação de 10 figuras

Apresente a folha de papel com as figuras desenhadas e pergunte:

- Que figuras são estas?

Nomeação correta (0 a 10) =

Percepção correta (0 a 10) =

Se não for capaz de perceber adequadamente um ou dois itens ou de nomeá-los não corrija. Aceite o nome que o paciente deu e considere-os corretos na avaliação da memória.

#### Memória incidental

Terminada a nomeação, esconda a folha e pergunte:

- Que figuras eu acabei de lhe mostrar?

O número de itens evocados fornece o escore de Memória Incidental =

#### Memória Imediata

Ao terminar, entregue novamente a folha ao examinando e diga:

- Olhe bem e procure memorizar estas figuras.

O tempo máximo permitido é de 30 segundos.

Novamente, esconda a folha e pergunte:

- Que figuras eu acabei de lhe mostrar?

O número de itens evocados fornece o escore de Memória Imediata =

#### Aprendizado

Ao terminar, entregue novamente a folha ao examinando e diga:

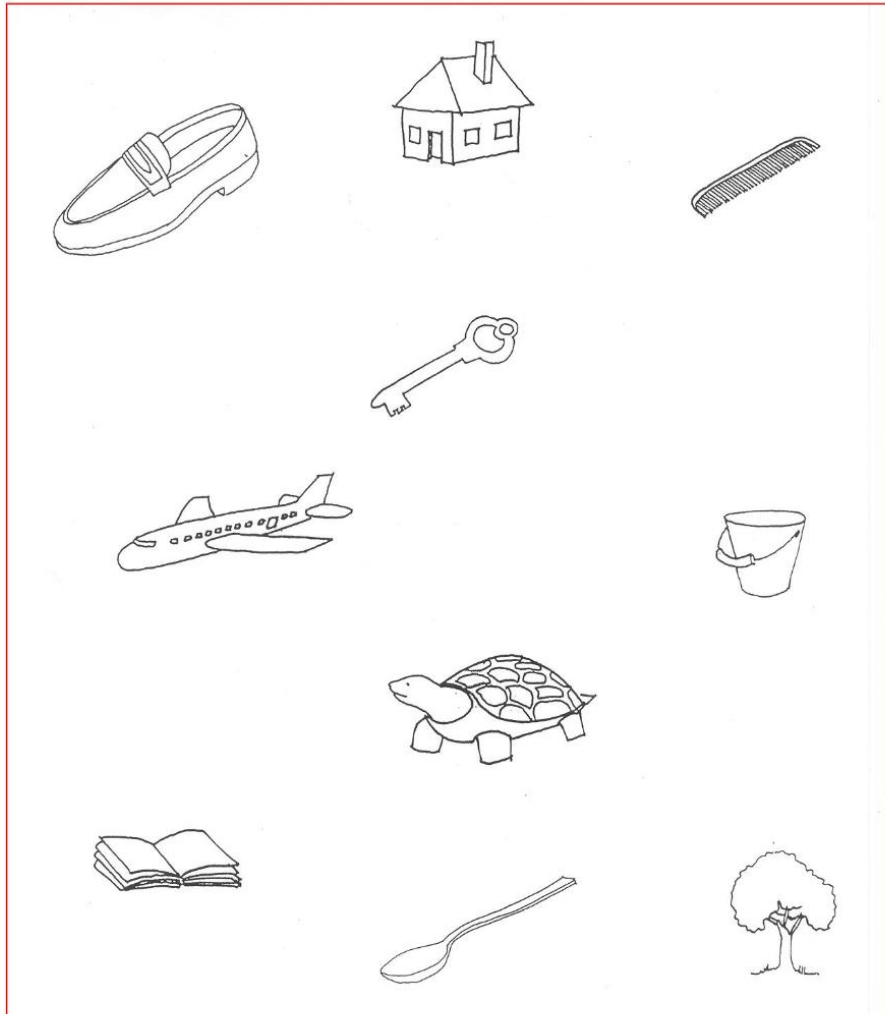
- Olhe bem e procure memorizar estas figuras.

O tempo máximo permitido é de 30 segundos.

Novamente, esconda a folha e pergunte:

- Que figuras eu acabei de lhe mostrar?

O número de itens evocados fornece o escore do Aprendizado =



**Testes de Iniciativa e Planejamento (Interferência)**

Dois testes são utilizados para avaliar funções executivas, linguagem e habilidades visuais-contrutivas.

**Teste de Fluência Verbal**

No teste de fluência verbal solicita-se ao examinando:

-Você deve falar todos os nomes de animais (qualquer bicho) que se lembrar, no menor tempo possível. Pode começar.

Anote o número de animais lembrados em 1 minuto:

---



---



---



---

**Desenho do relógio** (Sunderland et al., 1989)

Dê uma folha de papel em branco e diga:

-Desenhe um relógio com todos os números. Coloque ponteiros marcando 2h45.

(Guarde o desenho com a ficha).

Avaliação 10-6 Relógio e número estão corretos.

10 - hora certa

9 - leve distúrbio nos ponteiros (p. ex.: ponteiro das horas sobre o 2)

8 - distúrbios mais intensos nos ponteiros (p. ex.: anotando 2:20)

7 - ponteiros completamente errados

6 - uso inapropriado (p. ex.: uso de código digital ou de círculos envolvendo números)

Avaliação: 5-1: desenhos do relógio e dos números incorretos

5 - números em ordem inversa ou concentrados em alguma parte do relógio

4 - números faltando ou situados fora dos limites do relógio

3 - números e relógio não mais conectados. Ausência de ponteiros

2 - alguma evidência de ter entendido as instruções mas com vaga semelhança com um relógio

1 - não tentou ou não conseguiu representar um relógio

**Memória tardia (5 minutos)**

Ao terminar o desenho, pergunte:

-Que figuras eu lhe mostrei há alguns minutos? Se necessário, reforce, dizendo figuras desenhadas numa folha de papel plastificada.

O examinando tem até 60 segundos para responder.

O número de itens evocados fornece o escore de Memória tardia =

**Reconhecimento**

Mostre a folha contendo 20 figuras e diga:

-Aqui estão as figuras que eu lhe mostrei hoje e outras figuras novas. Quero que você me diga quais você já tinha visto há alguns minutos.

Itens inseridos erroneamente devem ser descontados de modo que se lembrar de 8 itens corretos e incluir um item errado, seu escore será 8 (acertos) menos 1 (erro)= 7

### Folha de respostas

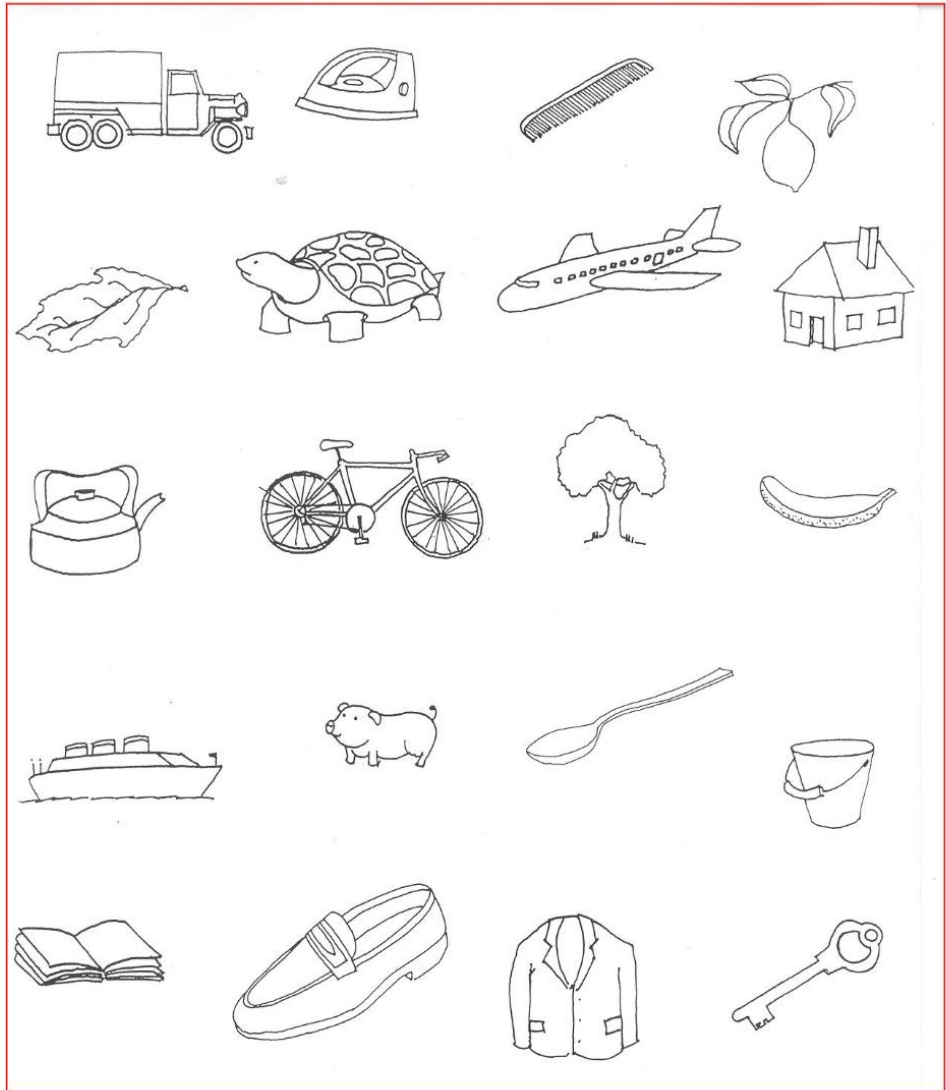
	Mincidental	MImediata	Aprendizado	M5	Reconh.
Sapato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chave	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avião	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Balde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tartaruga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Livro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Árvore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Corretas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intrusões	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Atenção:

O escore de memória incidental, imediata, aprendido e de memória de 5 minutos (recordação tardia) é igual ao número de resposta corretas.

Para o Reconhecimento, o escore final é obtido pela subtração: corretas - intrusões.

Reconhecimento:





### Como avaliar o desempenho?

#### Percepção visual e nomeação.

A maioria das pessoas obtêm 10 pontos nas duas tarefas. Mais de um erro é sugestivo de distúrbio de nomeação ou da percepção visual.

Dois tipos de erro podem ser encontrados:

- Erros de percepção que às vezes ocorrem são caracterizados por confundir o avião com um peixe ou o balde com um copo
- Erros de nomeação mais típicos ocorrem quando o paciente faz o gesto de pentear-se ou de utilizar uma chave mas não se lembra do nome

#### Memória incidental

Não temos levado em conta para o diagnóstico de demência ou de comprometimento cognitivo; é importante para que o indivíduo se esforce para obter o melhor resultado.

#### Memória imediata

Resultados abaixo de 5 indicam comprometimento da atenção

#### Aprendizado

Espera-se que um indivíduo normal obtenha pelo menos 7

#### Memória tardia

Espera-se que um indivíduo normal obtenha pelo menos 6.

#### Reconhecimento

Indivíduos normais obtêm 10 pontos. Menos do que 9 é certamente anormal.

#### Fluência verbal (animais)

Indivíduo alfabetizados devem falar 13 ou mais

Analfabetos sem declínio cognitivo devem falar 9 animais ou mais.

#### Desenho do relógio

Erro frequente é o de colocar o ponteiro menor apontando para o 2.

Erro mais grave é o de colocar o ponteiro maior entre 4 e 5.

Mais grave ainda é não colocar os 12 números na posição correta

Este teste é mais influenciado pela escolaridade

#### Resumo

Os testes mais importantes para o diagnóstico de demência da doença de Alzheimer ou da doença cerebrovascular são o aprendizado (<7), a memória tardia (<6) e a fluência verbal (<13).

Para outras demências como a demência com corpos de Lewy, o desenho do relógio pode ser muito útil; para as afasias progressivas a nomeação pode se mostrar alterada

#### Referências bibliográficas

Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PEM, Sauaia N, Massad E, Takiguti C, Olimpio da Silva I, Porto CS, Magila MC, Scaff M. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. Arq Neuropsiquiatr 52:457-65, 1994.

Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, Takada LT, Lima EP. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. J Int Neuropsychol Soc 10:634-8, 2004.

## ANEXO X: Escala de Apatia

Apathy Scale (Starkstein *et al.* 1995).

Questions	Not at all	Slightly	Some	A lot
1. Are you interested in learning new things?				
2. Does anything interest you?				
3. Are you concerned about your condition?				
4. Do you put much effort into things?				
5. Are you always looking for something to do?				
6. Do you have plans and goals for the future?				
7. Do you have motivation?				
8. Do you have the energy for daily activities?				
9. Does someone have to tell you what to do each day?				
10. Are you indifferent to things?				
11. Are you unconcerned with many things?				
12. Do you need a push to get started on things?				
13. Are you neither happy nor sad, just in between?				
14. Would you consider yourself apathetic?				

Note: For questions 1-8, the scoring system is the following: not at all = 3 points; slightly = 2 points; some = 1 point, a lot = 0 point.

For questions 9-14: the scoring system is the following: not at all = 0 points; slightly = 1 point; some = 2 points; a lot = 3 points.

**ANEXO XI: Fluência Verbal de Animais**

**Teste de fluência verbal**  
(Elaborado por J. A. REBELO, 1993)

**Nome:** \_\_\_\_\_  
**Data de Nascimento:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ **Ano Escolaridade:** \_\_\_\_  
**Estabelecimento de Ensino:** \_\_\_\_\_

1 – Solicitar ao aluno que durante 1 minuto diga todas as palavras que se lembre.

*Vamos ver quantas palavras consegues dizer durante 1 minuto! Diz sempre palavras diferentes! Não debes evitar repetir palavras. Vamos a isso ...*

<b>Palavras ditas</b>	<b>N.º de vezes que repetiu cada palavra</b>

Total de palavras ditas:

Total de palavras repetidas:

Observação efectuada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

O Observador: \_\_\_\_\_

## ANEXO XII: Detalhamento do Plano Estatístico

A estatística descritiva foi realizada com cálculos de média, desvio-padrão, mínimo e máximo das variáveis quantitativas ou qualitativas ordinais. A fim de testar a diferença entre os grupos em estudo, utilizou-se o Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. Por se tratar de um teste não-paramétrico, não é necessário verificar a normalidade dos dados. O objetivo é testar se as distribuições são iguais em localização, isto é, o interesse é saber se uma população tende a ter valores maiores do que a outra, ou se elas têm a mesma mediana. O teste de Wilcoxon-Mann-Whitney é baseado nos postos dos valores obtidos combinando-se as duas amostras. Isso é feito ordenando-se esses valores, do menor para o maior, independentemente do fato de qual população cada valor provém.

Para a comparação dos diferentes estratos da amostra foi obedecida em cada teste a condição que ora trata-se de amostra pareada, ora não pareada. Dessa forma foi realizado o teste de Wilcoxon sempre que comparadas amostras pareadas e para a comparação de amostras não pareadas, foi realizado o teste de Mann-Whitney.

A partir disso, comparou-se estatisticamente os pacientes com DP de início precoce e DP de início tardio em observação tanto no grupo Data-base (avaliado no período 2015-2016), quanto no grupo “Seguimento” (avaliado no período 2017-2018). Foram ainda realizadas a comparação estatística dos pacientes com DP de início precoce nos momentos Data-base e no Seguimento, bem como dos pacientes com DP de início tardio nos momentos Data-base e no Seguimento.

Destaca-se que a estratificação dos pacientes nos grupos DP Precoce e DP Tardio foi dada pela idade de início dos sintomas igual ou inferior a 50 anos para DP de início precoce, e idade de início dos sintomas superior a 50 anos para DP de início tardio.

Para a realização dos testes associativos utilizou-se como ferramenta de análise o parâmetro gama de Goodman-Krusckal (1954). Segundo Agresti (2010), a estatística Gama é uma alternativa para testar a associação entre variáveis que sejam de natureza ordinal, sendo uma medida definida no intervalo entre  $-1$  e  $1$ , facilitando a interpretação; valores perto de  $0$  sugerem independência entre as variáveis  $X$  e  $Y$ , e valores perto de  $1$  ou  $-1$  indicariam associação positiva ou negativa, respectivamente, conforme a ordem escolhida de disposição das categorias de cada uma das duas variáveis. Ao se empregar um teste usual de independência, como o de qui-quadrado, em variáveis que sejam ordinais, pode ocorrer de ser não significativo mesmo quando estejam associadas, dado o menor poder do teste, pois ignora o fato de as

variáveis categóricas em questão serem ordinais. Nestas situações, o teste envolvendo a estatística gama é o mais adequado (Goodman 1954).

Ainda segundo Agresti (2010) a estatística gama baseia-se nos números de pares: (68)

Concordantes: Indivíduos que são classificados em uma determinada categoria superior das linhas também é classificado numa categoria superior na variável das colunas; pode-se designar C, como o total de pares concordantes.

Discordantes: Indivíduos que são classificados em uma determinada categoria superior das linhas é classificado numa categoria inferior na variável das colunas. O total de pares discordantes é representado por D.

Dessa forma, as probabilidades de concordância e de discordância podem ser estimadas respectivamente por  $\frac{C}{C+D}$  e  $\frac{D}{C+D}$ . O parâmetro  $\hat{\gamma}$  é definido como a diferença entre essas duas probabilidades, sendo então estimado por:  $\hat{\gamma} = \frac{C-D}{C+D}$

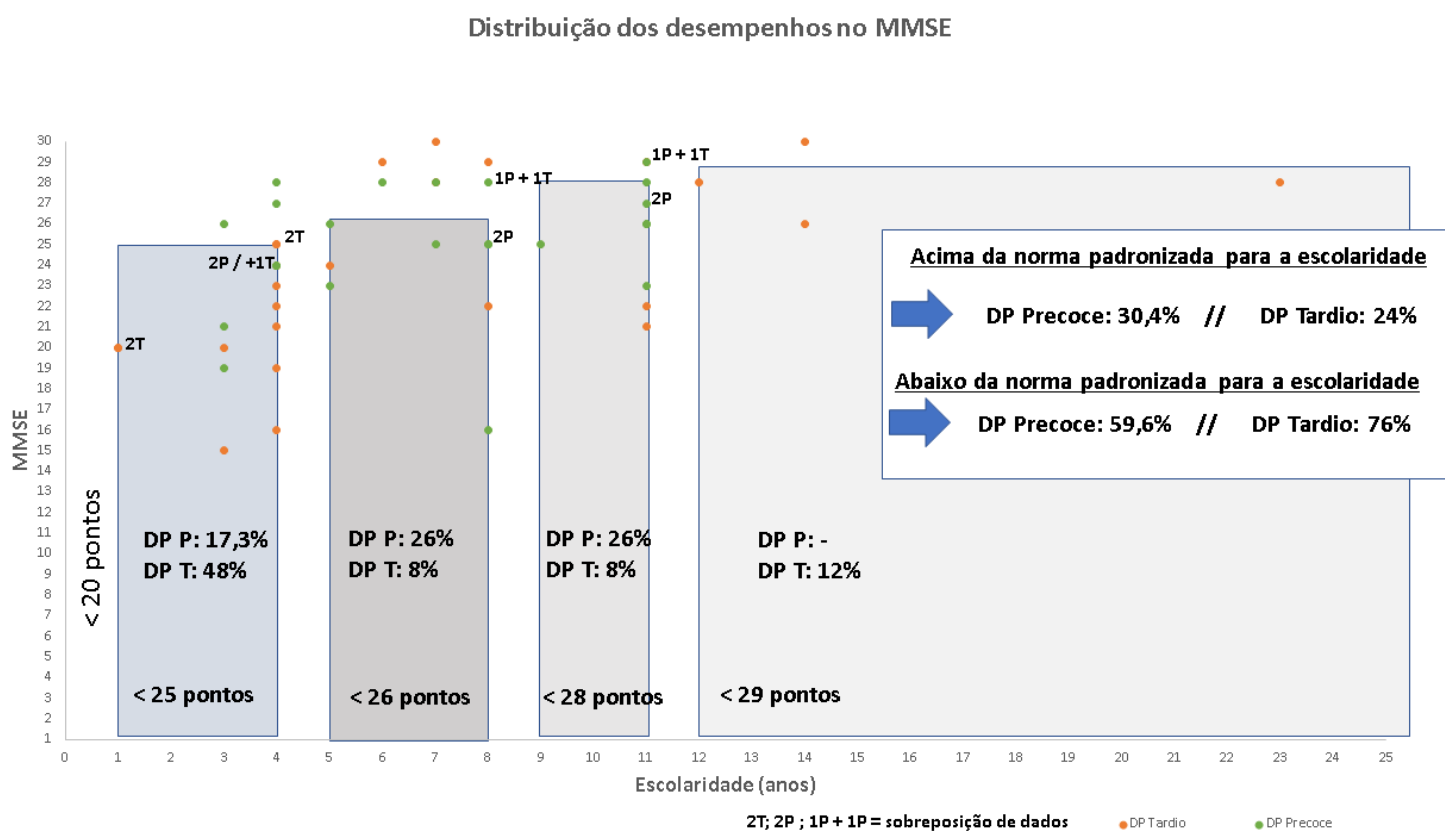
O valor esperado dessa estatística é 0, sob independência. O erro padrão de  $\gamma$  pode ser aproximadamente obtido pelo chamado método Delta; sua expressão pode ser encontrada nesta mesma obra. Em posse do erro padrão, intervalos de confiança, bem como testes de hipótese envolvendo  $\gamma$  podem ser feitos utilizando a aproximação normal.

Assim, neste trabalho foi realizado o teste de hipótese:  $\begin{cases} H_0: \gamma = 0 \\ H_a: \gamma \neq 0 \end{cases}$ . Em alguns casos, devido ao excesso de zeros na tabela, não foi possível realizar o teste. Ou seja, houve ausência de pares concordantes ou discordantes.

Para construção do banco de dados e realização das análises estatísticas, utilizaremos o software RStudio versão 3.5.0 (23 de abril de 2018 - GNU General Public License - Free Software Foundation (FSF)). Todos os testes foram realizados no software estatístico RStudio e calculados com 5% de significância ( $\alpha = 0,05$ ). Salienta-se que as divisões dos intervalos nas escalas foram tomadas de maneira arbitrária, a fim de evitar o acúmulo de zeros nas tabelas e obter alguma variabilidade nos dados.

As tabelas envolvendo a escala UPDRS foram construídas a partir do cálculo das diferenças de escores dos pacientes nos dois anos de avaliação. Em seguida, os dados obtidos foram categorizados.

### ANEXO XIII: Distribuição dos grupos por escore: escala de MMSE



#### AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO/ COMPORTAMENTAL DOS PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON AMOSTRA DATA-BASE (2015-2016).

	DP Início Precoce ≤ 50 anos N = 23	DP Início Tardio > 50 anos N = 25	Análise transversal valor p (DP Precoce x DP Tardio)
<b>MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL</b>			
<b>Distribuição dos indivíduos conforme "cut off"</b>			
nº de indivíduos (escore total ≤ 25 pontos / escolaridade 1 a 4 anos)	4	12	-
(% de indivíduos com escore ≤ 25 pontos)	17,3%	48,0%	-
nº de indivíduos (escore total ≤ 26,5 pontos / escolaridade 5 a 8 anos)	6	2	
(% de indivíduos com escore ≤ 26,5 pontos)	26,0%	8,0%	
nº de indivíduos (escore total ≤ 28 pontos / escolaridade 9 a 11 anos)	6	2	
(% de indivíduos com escore ≤ 28 pontos)	26,0%	8,0%	
nº de indivíduos (escore total ≤ 29 pontos / escolaridade > 11 anos)	0	3	
(% de indivíduos com escore ≤ 29 pontos)	-	12,0%	
nº de indivíduos (escore total > norma / escolaridade)	7	6	
(% de indivíduo)	30,4%	24,0%	

## ANEXO XIV: Distribuição dos grupos por escore: escala de MATTIS(DRS)

### DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS ESCORES OBTIDOS NA ESCALA DE MATTIS - DRS TOTAL

#### MATTIS (DRS) TOTAL (/144)

DP PRECOCE			DP TARDIO		
ID			ID		
DP P 1	59		DP T 14	78	
DP P 21	100		DP T 5	89	
DP P 14	113		DP T 21	111	
DP P 5	118		DP T 23	114	
DP P 4	119		DP T 10	116	
DP P 2	120		DP T 12	117	
DP P 20	123		DP T 8	118	
DP P 11	125		DP T 20	122	
DP P 19	125		DP T 11	123	
DP P 16	126		DP T 9	125	
DP P 13	128		DP T 18	126	
DP P 23	128	escore < 128	DP T 15	127	escore < 128
DP P 10	129		DP T 3	129	
DP P 12	129		DP T 22	129	
DP P 6	131		DP T 16	132	
DP P 22	131	escore < 134	DP T 17	132	
DP P 8	135		DP T 2	133	
DP P 17	135		DP T 4	133	escore < 134
DP P 7	136		DP T 19	134	
DP P 15	138		DP T 24	134	
DP P 18	138		DP T 1	135	
DP P 3	139		DP T 13	135	
DP P 9	139		DP T 6	138	
			DP T 25	139	
			DP T 7	140	

Amostra Global	DP Início Precoce ≤ 50 anos	DP Início Tardio > 50 anos
N = 48	N = 23	N = 25

#### MATTIS - DEMENTIA RATING SCALE - (DRS)

##### Distribuição dos indivíduos conforme "cut off"

nº de indivíduos (escore total < 128 pontos / > 128 pontos)	22 / 48	10 / 13	12 / 13
(% de indivíduos com escore ≤ 128 pontos)	45,8%	43,4%	48,0%
nº de indivíduos (escore total < 134 pontos)	34	16	18
(% de indivíduos com escore < 134 pontos)	70,8%	69,5%	72,0%





**ANEXO XV: Tabela 21. Testes Associativos: Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) X  $\Delta$ -Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS).**

**Tabela 21.** Não houve associação estatisticamente significativa entre o Inventário

**TABELA 21. TESTES ASSOCIATIVOS: Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO					DOENÇA DE PARKINSON AMOSTRA GLOBAL				
<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte I</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte I</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte I</b>				
NPI	0 ou inferior	1 a 5	5 ou mais	TOTAIS	NPI	0 ou inferior	1 a 5	5 ou mais	TOTAIS	NPI	0 ou inferior	1 a 5	5 ou mais	TOTAIS
Até 7	2	2	0	4	Até 7	2	1	1	4	Até 7	4	3	1	8
8 a 18	2	4	0	6	8 a 18	3	1	0	4	8 a 18	5	5	0	10
Mais que 18	1	2	0	3	Mais que 18	2	1	0	3	Mais que 18	3	3	0	6
TOTAIS	5	8	0	13	TOTAIS	7	3	1	11	TOTAIS	12	11	1	24
Gama :				0,231	Gama :				-0,333	Gama :				-0,078
IC :				[-0,678; 1]	IC :				[-1; 0,560]	IC :				[-0,721; 0,564]
<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte II</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte II</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte II</b>				
NPI	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	NPI	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	NPI	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 7	4	0	0	4	Até 7	3	1	0	4	Até 7	7	1	0	8
8 a 18	3	1	2	6	8 a 18	4	0	0	4	8 a 18	7	1	2	10
Mais que 18	2	1	0	3	Mais que 18	2	1	0	3	Mais que 18	4	2	0	6
TOTAIS	9	2	2	13	TOTAIS	9	2	0	11	TOTAIS	18	4	2	24
Gama :				0,407	Gama :				0,077	Gama :				0,308
IC :				[-0,191; 1]	IC :				[-1; 1]	IC :				[-0,239; 0,854]
<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte III</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte III</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte III</b>				
NPI	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	NPI	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	NPI	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 7	2	2	0	4	Até 7	3	1	0	4	Até 7	5	3	0	8
8 a 18	4	2	0	6	8 a 18	4	0	0	4	8 a 18	8	2	0	10
Mais que 18	2	1	0	3	Mais que 18	2	1	0	3	Mais que 18	4	2	0	6
TOTAIS	8	5	0	13	TOTAIS	9	2	0	11	TOTAIS	17	7	0	24
Gama :				-0,231	Gama :				0,077	Gama :				-0,1
IC :				[-1; 0,678]	IC :				[-1; 1]	IC :				[-0,854; 0,654]
<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Total</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Total</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Total</b>				
NPI	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	NPI	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	NPI	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 7	2	2	0	4	Até 7	3	1	0	4	Até 7	5	3	0	8
8 a 18	3	3	0	6	8 a 18	4	0	0	4	8 a 18	7	3	0	10
Mais que 18	2	1	0	3	Mais que 18	3	0	0	3	Mais que 18	5	1	0	6
TOTAIS	7	6	0	13	TOTAIS	10	1	0	11	TOTAIS	17	7	0	24
Gama :				-0,185	** Indeterminado				Gama :				-0,308	
IC :				[-1; 0,700]					IC :				[-0,977; 0,361]	

Abreviações: NPI = Inventário Neuropsiquiátrico, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*\*Indeterminado

Obs 1. Os valores do UPDRS foram representados em ternos de variação ( $\Delta$ ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Follow-up) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o período considerado.

Obs 2. O NPI foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base (2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de forma arbitrária com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

Neuropsiquiátrico e o  $\Delta$ -UPDRS para nenhum dos grupos avaliados. No grupo DP Tardio, o teste associado entre NPI e  $\Delta$ -UPDRS total foi indeterminado. Neste caso, devido à ausência de pares concordantes ou discordantes, condição necessária para a realização do teste, este não pode ser realizado, de modo que a existência ou não de correlação entre as variáveis não pode ser determinada.

## ANEXO XVI: Tabela 22. Testes Associativos: Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Construção) X $\Delta$ -Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS)

**TABELA 22. TESTES ASSOCIATIVOS:** Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Construção) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOZE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO					DOENÇA DE PARKINSON AMOSTRA GLOBAL				
$\Delta$ -UPDRS - Parte I					$\Delta$ -UPDRS - Parte I					$\Delta$ -UPDRS - Parte I				
DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 5	5	3	0	8	Até 5	1	2	0	3	Até 5	6	5	0	11
Mais que 5	2	4	0	6	Mais que 5	6	3	1	10	Mais que 5	8	7	1	16
TOTAIS	7	7	0	14	TOTAIS	7	5	1	13	TOTAIS	14	12	1	27
Gama :				0,538	Gama :				-0,333	Gama :				0,14
IC :				[-0,250; 1]	IC :				[-1; 0,608]	IC :				[-0,578; 0,858]
$\Delta$ -UPDRS - Parte II					$\Delta$ -UPDRS - Parte II					$\Delta$ -UPDRS - Parte II				
DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 5	6	1	1	8	Até 5	2	1	0	3	Até 5	8	2	1	11
Mais que 5	5	1	0	6	Mais que 5	9	1	0	10	Mais que 5	14	2	0	16
TOTAIS	11	2	1	14	TOTAIS	11	2	0	13	TOTAIS	22	4	1	27
Gama :				-0,294	Gama :				-0,636	Gama :				-0,467
IC :				[-1; 0,860]	IC :				[-1; 0,306]	IC :				[-1; 0,292]
$\Delta$ -UPDRS - Parte III					$\Delta$ -UPDRS - Parte III					$\Delta$ -UPDRS - Parte III				
DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 5	6	2	0	8	Até 5	3	0	0	3	Até 5	9	2	0	11
Mais que 5	4	2	0	6	Mais que 5	8	2	0	10	Mais que 5	12	4	0	16
TOTAIS	10	4	0	14	TOTAIS	11	2	0	13	TOTAIS	21	6	0	27
Gama :				0,2	** Indeterminado				Gama :				0,2	
IC :				[-0,920; 1]					IC :				[-0,714; 1]	
$\Delta$ -UPDRS - Total					$\Delta$ -UPDRS - Total					$\Delta$ -UPDRS - Total				
DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	DRS - Construção	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 5	5	3	0	8	Até 5	3	0	0	3	Até 5	8	3	0	11
Mais que 5	4	2	0	6	Mais que 5	9	1	0	10	Mais que 5	13	3	0	16
TOTAIS	9	5	0	14	TOTAIS	12	1	0	13	TOTAIS	21	6	0	27
Gama :				-0,091	** Indeterminado				Gama :				-0,238	
IC :				[-1; 1]					IC :				[-1; 0,623]	

Abreviações: DRS - Escala de Avaliação de Demência de Mattis, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*\*Indeterminado.

Obs 1. Os valores do UPDRS foram representados em ternos de variação ( $\Delta$ ) UPDRS nos dois anos de avaliação [score final do UPDRS (Follow-up) menos score inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o período considerado.

Obs 2. O DRS - Mattis ( Construção) foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base ( 2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de fora arbitrária com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**Tabela 22.** Não houve associação significativamente estatística entre a escala de Mattis (DRS – Construção) e o  $\Delta$ -UPDRS para nenhum dos grupos avaliados. No grupo DP Tardio, o teste associado a escala de Mattis (DRS) e o  $\Delta$ -UPDRS parte III e total, foi indeterminado. Neste caso, devido à ausência de pares concordantes ou discordantes, condição necessária para a realização do teste, este não pode ser realizado, de modo que a existência ou não de correlação entre as variáveis não pode ser determinada.

## ANEXO XVII: Tabela 23. Testes Associativos: Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Conceituação) X $\Delta$ -Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS)

**TABELA 23. TESTES ASSOCIATIVOS: Escala de Avaliação de Demência - MATTIS (DRS - Conceituação) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO					DOENÇA DE PARKINSON AMOSTRA GLOBAL				
$\Delta$ -UPDRS - Parte I					$\Delta$ -UPDRS - Parte I					$\Delta$ -UPDRS - Parte I				
DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 29	2	1	0	3	Até 29	0	2	0	2	Até 29	2	3	0	5
30 a 35	3	5	0	8	30 a 35	5	1	1	7	30 a 35	8	6	1	15
Mais que 35	2	1	0	3	Mais que 35	2	2	0	4	Mais que 35	4	3	0	7
TOTAIS	7	7	0	14	TOTAIS	7	5	1	13	TOTAIS	14	12	1	27
Gama : 0					Gama : -0,25					Gama : -0,175				
IC : [-0,910; 0,910]					IC : [-0,915; 0,415]					IC : [-0,758; 0,407]				
$\Delta$ -UPDRS - Parte II					$\Delta$ -UPDRS - Parte II					$\Delta$ -UPDRS - Parte II				
DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 29	2	1	0	3	Até 29	2	0	0	2	Até 29	4	1	0	5
30 a 35	6	1	1	8	30 a 35	6	1	0	7	30 a 35	12	2	1	15
Mais que 35	3	0	0	3	Mais que 35	3	1	0	4	Mais que 35	6	1	0	7
TOTAIS	11	2	1	14	TOTAIS	11	2	0	13	TOTAIS	22	4	1	27
Gama : -0,5					Gama : 0,538					Gama : -0,121				
IC : [-1; 0,168]					IC : [-0,383; 1]					IC : [-0,886; 0,644]				
$\Delta$ -UPDRS - Parte III					$\Delta$ -UPDRS - Parte III					$\Delta$ -UPDRS - Parte III				
DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 29	2	1	0	3	Até 29	2	0	0	2	Até 29	4	1	0	5
30 a 35	5	3	0	8	30 a 35	5	2	0	7	30 a 35	10	5	0	15
Mais que 35	3	0	0	3	Mais que 35	4	0	0	4	Mais que 35	7	0	0	7
TOTAIS	10	4	0	14	TOTAIS	11	2	0	13	TOTAIS	21	6	0	27
Gama : -0,478					Gama : -0,333					Gama : -0,444				
IC : [-1; 0,269]					IC : [-1; 0,421]					IC : [-0,987; 0,098]				
$\Delta$ -UPDRS - Total					$\Delta$ -UPDRS - Total					$\Delta$ -UPDRS - Total				
DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	DRS - Conceituação	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 29	2	1	0	3	Até 29	2	0	0	2	Até 29	4	1	0	5
30 a 35	4	4	0	8	30 a 35	6	1	0	7	30 a 35	10	5	0	15
Mais que 35	3	0	0	3	Mais que 35	4	0	0	4	Mais que 35	7	0	0	7
TOTAIS	9	5	0	14	TOTAIS	12	1	0	13	TOTAIS	21	6	0	27
Gama : -0,407					Gama : -0,333					Gama : -0,444				
IC : [-1; 0,363]					IC : [-1; 0,421]					IC : [-0,987; 0,098]				

Abreviações: DRS - Escala de Avaliação de Demência de Mattis, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama;

Obs 1. Os valores do UPDRS foram representados em termos de variação ( $\Delta$ ) UPDRS nos dois anos de avaliação [score final do UPDRS (Follow-up) menos score inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o periodo considerado.

Obs 2. O DRS - Mattis ( Conceituação) foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base ( 2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de forma arbitrária com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**Tabela 23.** Não houve associação significativamente estatística entre a escala de Mattis (DRS – Conceituação) e o  $\Delta$ -UPDRS para nenhum dos grupos avaliados.

## ANEXO XVIII: Tabela 24. Testes Associativos: Teste de Figuras de NITRINI (Memória Incidental) X $\Delta$ -Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS)

**Tabela 24.** Não houve associação significativamente estatística entre o Teste de Figuras de

**TABELA 24.** TESTES ASSOCIATIVOS: Teste de Figuras de NITRINI (Memória Incidental) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOZE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO					DOENÇA DE PARKINSON AMOSTRA GLOBAL				
$\Delta$ -UPDRS - Parte I					$\Delta$ -UPDRS - Parte I					$\Delta$ -UPDRS - Parte I				
Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 3	2	2	0	4	Até 3	1	0	0	1	Até 3	3	2	0	5
4 a 5	2	3	0	5	4 a 5	3	3	1	7	4 a 5	5	6	1	12
Mais que 5	3	3	0	6	Mais que 5	2	2	0	2	Mais que 5	5	5	0	10
TOTAIS	7	8	0	15	TOTAIS	6	5	1	12	TOTAIS	13	13	1	27
Gama :				-0,027	Gama :				0,091	Gama :				0,024
IC :				[-0,864; 0,810]	IC :				[-0,833; 1]	IC :				[-0,558; 0,607]
$\Delta$ -UPDRS - Parte II					$\Delta$ -UPDRS - Parte II					$\Delta$ -UPDRS - Parte II				
Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 3	3	0	1	4	Até 3	1	0	0	1	Até 3	4	0	1	5
4 a 5	3	1	1	5	4 a 5	6	1	0	7	4 a 5	9	2	1	12
Mais que 5	5	1	0	6	Mais que 5	3	1	0	4	Mais que 5	8	2	0	10
TOTAIS	11	2	2	15	TOTAIS	10	2	0	12	TOTAIS	21	4	2	27
Gama :				-0,273	Gama :				0,455	Gama :				-0,106
IC :				[-1; 0,479]	IC :				[-0,651; 1]	IC :				[-0,819; 0,607]
$\Delta$ -UPDRS - Parte III					$\Delta$ -UPDRS - Parte III					$\Delta$ -UPDRS - Parte III				
Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 3	4	0	0	4	Até 3	0	1	0	1	Até 3	4	1	0	5
4 a 5	2	3	0	5	4 a 5	6	1	0	7	4 a 5	8	4	0	12
Mais que 5	4	2	0	6	Mais que 5	4	0	0	4	Mais que 5	8	2	0	10
TOTAIS	10	5	0	15	TOTAIS	10	2	0	12	TOTAIS	20	7	0	27
Gama :				0,333	Gama :				** Indeterminado	Gama :				-0,091
IC :				[-0,367; 1]	IC :					IC :				[-0,773; 0,591]
$\Delta$ -UPDRS - Total					$\Delta$ -UPDRS - Total					$\Delta$ -UPDRS - Total				
Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	Memória Incidental	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 3	3	1	0	4	Até 3	1	0	0	1	Até 3	4	1	0	5
4 a 5	2	3	0	5	4 a 5	6	1	0	7	4 a 5	8	4	0	12
Mais que 5	4	2	0	6	Mais que 5	4	0	0	4	Mais que 5	8	2	0	10
TOTAIS	9	6	0	15	TOTAIS	11	1	0	12	TOTAIS	20	7	0	27
Gama :				0,027	Gama :				-0,6	Gama :				-0,091
IC :				[-0,776; 0,830]	IC :				[-1; 0,101]	IC :				[-0,773; 0,591]

Abreviações: UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*\*Indeterminado.

Obs 1. Os valores do UPDRS foram representados em ternos de variação ( $\Delta$ ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Follow-up) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o período considerado.

Obs 2. O Teste de figuras de NITRINI - Memória Incidental foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base (2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de forma arbitrária com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

NITRINI (memória incidental) e o  $\Delta$ -UPDRS para nenhum dos grupos avaliados. No grupo DP Tardio, o teste associado ao Teste de Figuras de NITRINI (memória incidental) e o  $\Delta$ -UPDRS parte III, foi indeterminado. Neste caso, devido à ausência de pares concordantes ou discordantes, condição necessária para a realização do teste, este não pode ser realizado, de modo que a existência ou não de correlação entre as variáveis não pode ser determinada.

## ANEXO XIX: Tabela 25. Testes Associativos: Teste de Figuras de NITRINI (Aprendizado) X $\Delta$ -Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS)

**TABELA 25. TESTES ASSOCIATIVOS: Teste de Figuras de NITRINI (Aprendizado) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO					DOENÇA DE PARKINSON AMOSTRA GLOBAL				
$\Delta$ -UPDRS - Parte I					$\Delta$ -UPDRS - Parte I					$\Delta$ -UPDRS - Parte I				
Aprendizado	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	Aprendizado	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	Aprendizado	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 8	3	3	0	6	Até 8	3	4	0	7	Até 8	6	7	0	13
Mais que 8	4	5	0	9	Mais que 8	3	1	1	5	Mais que 8	7	6	1	14
TOTAIS	7	8	0	15	TOTAIS	6	5	1	12	TOTAIS	13	13	1	27
Gama :				0,111	Gama :				-0,091	Gama :				0
IC :				[-0,912; 1]	IC :				[-1; 0,939]	IC :				[-0,714; 0,714]
$\Delta$ -UPDRS - Parte II					$\Delta$ -UPDRS - Parte II					$\Delta$ -UPDRS - Parte II				
Até 8	4	1	1	6	Até 8	6	1	0	7	Até 8	10	2	1	13
Mais que 8	7	1	1	9	Mais que 8	4	1	0	5	Mais que 8	11	2	1	14
TOTAIS	11	2	2	15	TOTAIS	10	2	0	12	TOTAIS	21	4	2	27
Gama :				-0,25	Gama :				0,2	Gama :				-0,045
IC :				[-1; 0,750]	IC :				[-1; 1]	IC :				[-0,902; 0,813]
$\Delta$ -UPDRS - Parte III					$\Delta$ -UPDRS - Parte III					$\Delta$ -UPDRS - Parte III				
Até 8	4	2	0	6	Até 8	6	1	0	7	Até 8	10	3	0	13
Mais que 8	6	3	0	9	Mais que 8	4	1	0	5	Mais que 8	10	4	0	14
TOTAIS	10	5	0	15	TOTAIS	10	2	0	12	TOTAIS	20	7	0	27
Gama :				0	Gama :				0,2	Gama :				0,143
IC :				[-1; 1]	IC :				[-1; 1]	IC :				[-0,707; 0,993]
$\Delta$ -UPDRS - Total					$\Delta$ -UPDRS - Total					$\Delta$ -UPDRS - Total				
Até 8	3	3	0	6	Até 8	7	0	0	7	Até 8	10	3	0	13
Mais que 8	6	3	0	9	Mais que 8	4	1	0	5	Mais que 8	10	4	0	14
TOTAIS	9	6	0	15	TOTAIS	11	1	0	12	TOTAIS	20	7	0	27
Gama :				-0,333	** Indeterminado				Gama :				0,143	
IC :				[-1; 0,608]					IC :				[-0,707; 0,993]	

Abreviações: UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*\*Indeterminado

Obs 1. Os valores do UPDRS foram representados em termos de variação ( $\Delta$ ) UPDRS nos dois anos de avaliação [score final do UPDRS (Follow-up) menos score inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o periodo considerado.

Obs 2. O Teste de figuras de NITRINI - Aprendizado foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base ( 2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de forma arbitrária com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**Tabela 25.** Não houve associação estatisticamente significativa entre o Teste de Figuras de NITRINI (memória imediata) e o  $\Delta$ -UPDRS parte II no grupo DP Tardio. No grupo DP Tardio, o teste associado entre o Teste de Figuras de NITRINI (Aprendizado) e o  $\Delta$ -UPDRS parte III foi indeterminado. Neste caso, devido à ausência de pares concordantes ou discordantes, condição necessária para a realização do teste, este não pode ser realizado, de modo que a existência ou não de correlação entre as variáveis não pode ser determinada.

## ANEXO XX: Tabela 26. Testes Associativos: Teste de Figuras de NITRINI (Reconhecimento) X $\Delta$ -Unified Parkinson's Disease Rating Scale ( $\Delta$ -UPDRS)

**TABELA 26. TESTES ASSOCIATIVOS: Teste de Figuras de NITRINI (Reconhecimento) X Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO PRECOCE					DOENÇA DE PARKINSON INÍCIO TARDIO					DOENÇA DE PARKINSON AMOSTRA GLOBAL				
<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte I</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte I</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte I</b>				
Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS	Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 5	6 ou mais	TOTAIS
Até 9	1	1	0	2	Até 9	3	0	1	4	Até 9	4	1	1	6
Mais que 9	6	7	0	13	Mais que 9	3	5	0	10	Mais que 9	9	12	0	21
TOTAIS	7	8	0	15	TOTAIS	6	5	1	12	TOTAIS	13	13	1	27
		Gama	:	0,077			Gama	:	0,304			Gama	:	0,231
		IC	:	[-1; 1]			IC	:	[-0,751; 1]			IC	:	[-0,649; 1]
<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte II</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte II</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte II</b>				
Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS	Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 7	8 ou mais	TOTAIS
Até 9	2	0	0	2	Até 9	3	1	0	4	Até 9	5	1	0	6
Mais que 9	9	2	2	13	Mais que 9	7	1	0	8	Mais que 9	16	3	2	21
TOTAIS	11	2	2	15	TOTAIS	10	2	0	12	TOTAIS	21	4	2	27
** Indeterminado					Gama : -0,4 IC : [-1; 0,895]					Gama : 0,256 IC : [-0,786; 1]				
<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte III</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte III</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Parte III</b>				
Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS	Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 9	10 ou mais	TOTAIS
Até 9	2	0	0	2	Até 9	2	2	0	4	Até 9	4	2	0	6
Mais que 9	8	5	0	13	Mais que 9	8	0	0	8	Mais que 9	16	5	0	21
TOTAIS	10	5	0	15	TOTAIS	10	2	0	12	TOTAIS	20	7	0	27
** Indeterminado					** Indeterminado					Gama : -0,231 IC : [-1; 0,703]				
<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Total</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Total</b>					<b><math>\Delta</math>-UPDRS - Total</b>				
Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS	Reconhecimento	0 ou inferior	1 a 24	25 ou mais	TOTAIS
Até 9	2	0	0	2	Até 9	3	1	0	4	Até 9	5	1	0	6
Mais que 9	7	6	0	13	Mais que 9	8	0	0	8	Mais que 9	15	6	0	21
TOTAIS	9	6	0	15	TOTAIS	11	1	0	12	TOTAIS	20	7	0	27
** Indeterminado					** Indeterminado					Gama : 0,333 IC : [-0,710; 1]				

Abreviações: UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC = Intervalo de Confiança; Gama - parametro utilizado pela estatística gama; \*\*Indeterminado.

Obs 1. Os valores do UPDRS foram representados em ternos de variação ( $\Delta$ ) UPDRS nos dois anos de avaliação [escore final do UPDRS (Follow-up) menos escore inicial do UPDRS (Data-base)] os quais foram em seguida categorizados em clusters. Dessa forma, cada intervalo de valores representados, trazem intervalos de perdas de pontos em relação ao UPDRS para o periodo considerado.

Obs 2. O Teste de figuras de NITRINI - Reconhecimento foi representado a partir de intervalos de desempenhos neste teste obtidos na amostra Data-base ( 2015-2016), os quais foram categorizados em clusters.

Obs 3. A divisão dos intervalos foi realizada de fora arbitraria com o objetivo de associar cluster de resultados entre ambos os testes e obter a medida de suas variabilidades.

**Tabela 26.** Não houve associação estatisticamente significativa entre o Teste de Figuras de NITRINI (Reconhecimento) e o  $\Delta$ -UPDRS para nenhum dos grupos testados.

No grupo DP Precoce e o teste associado entre o Teste de Figuras de NITRINI (Reconhecimento) e o  $\Delta$ -UPDRS parte II, III e Total foi indeterminado. Neste caso, devido à ausência de pares concordantes ou discordantes, condição necessária para a realização do teste, o mesmo não pode ser realizado, de modo que a existência ou não de correlação entre as variáveis não pode ser determinada.

No grupo DP Tardio, o teste associado entre o Teste de Figuras de NITRINI (Reconhecimento) e o  $\Delta$ -UPDRS parte III e Total, foi indeterminado. Neste caso, devido à ausência de pares concordantes ou discordantes, condição necessária para a realização do teste, o mesmo não pode ser realizado, de modo que a existência ou não de correlação entre as variáveis não pode ser determinada.